Über Cymarin, das wirksame Prinzip von Apocynum cannabinum und Apocynum androsoemifolium.

Von

Dr. med. et phil. **E. Impens**, Elberfeld.

(Mit 18 Textfiguren.)

Die Familie der Apocyneen zeichnet sich durch die starke Giftigkeit vieler ihrer Vertreter aus; hauptsächlich findet man in derselben nach Art der Digitalis wirkende Pflanzen. Aus Nerium oleander, Thanginia venenifera, Thevetia neriifolia, Cerbera odallam, Acocanthera abyssinica, Strophantus hispidus, kombe, gratus, glaber und ouabaia, Apocynum cannabinum und androsoemifolium, Adenium boehmianium hat man Stoffe isoliert, welche den systolischen Herzstillstand hervorrufen.

Die Komplexität der Zusammensetzung dieser zum Teil als Glycoside charakterisierten Substanzen hat den Grad ihrer chemischen Verwandtschaft mit den Herzgiften anderer Pflanzenfamilien, wie Digitalis und Convallamaria, noch nicht genau feststellen lassen; in physiologischer Hinsicht aber ist die Analogie meistens eine sehr weitgehende, und es haben zwei Apocyneen, der Strophantus und das Apocynum cannabinum, eine dauernde Verwendung in der Therapie neben der Digitalis gefunden.

Eine in Mitteleuropa wachsende Apocynee ist früher als Diureticum sehr viel gebraucht worden, das Immergrün oder Vinca minor; es ist wahrscheinlich, dass sie ihre Wirkung einem Prinzip verdankt, welches gewisse Ähnlichkeit hat mit demjenigen des in Amerika geläufig als harntreibendes Mittel verwandten Apocynum cannabinum. Diese letzte Droge ist in Europa nur wenig bekannt, während der Strophantus sich hier als Medikament bei Herzkrankheiten gut eingebürgert hat. Und doch ist diese Vernachlässigung nicht berechtigt, denn das Apocynum leistet bei Hydrops und kardialen Ödemen tatsächlich vorzügliche Dienste. In den Vereinigten Staaten ist das Apocynum cannabinum offizinell und zwar die Wurzel mit dem Rhizom. Man gibt von der gepulverten Wurzel

1—2 g pro dosi oder von einem Dekokt aus 30 g auf 1 l Wasser mehrmals im Tage ein Weinglas voll. Am häufigsten wird das Fluidextrakt, welches die zuverlässigste Präparation ist, gebraucht.

Obgleich das Apocynum schon in den ersten Dezennien des vorigen Jahrhunderts als Diureticum, Emeticum und Catharticum in der medizinischen Literatur Erwähnung findet, wurde erst im Jahre 1876 von Husemann (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 5 S. 245) die Ansicht ausdrücklich ausgesprochen, dass die therapeutischen Effekte dieser Pflanze auf ein in die Klasse des Digitalins gehörendes Prinzip zurückzuführen ist. Eine Darstellung des wirksamen Stoffes aus der Droge hat dieser Autor nicht versucht; seine Meinung stützt sich allein auf Analogieschluss, veranlasst durch seine Studien über das von ihm selbst aus einer anderen Apocynee, der Thevetia neriifolia, isolierte Thevetin.

Die chemische Untersuchung des Apocynum wurde zuerst von Schmiedeberg und te Water im Jahre 1883 in Angriff genommen (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 16 S. 161). Es gelang ihnen, zwei verschiedene Substanzen darzustellen, die eine harzartig und amorph, als Apocynin bezeichnet, physiologisch sehr aktiv und in sehr kleinen Dosen systolischen Herzstillstand hervorrufend, die andere, das Apocynein, ein Glykosid, welches in seinen Eigenschaften im wesentlichen mit dem Digitalin und dem Neriin übereinstimmen sollte. Diese Körper waren chemisch nicht einheitlich und offensichtlich durch andere Stoffe, welche auch in der Wurzel vorkommen, stark verunreinigt. Einer dieser Stoffe, der in grösserer Menge aus der Droge mit Leichtigkeit zu isolieren ist, ist das Acetovanillon, irrtümlicherweise ebenfalls Apocynin genannt. Dieses Acetovanillon ist von H. C. Wood als frei von digitalisähnlicher Herzwirkung gefunden worden (Journ. Amer. Med. Assoc. 1904); P. P. Laidlaw hat später dieses Ergebnis an einem synthetischen Acetovanillon bestätigt, und ich habe auch in meinen Versuchen über die wirksamen Bestandteile des Apocynum feststellen können, dass dieses Präparat keinen systolischen Herzstillstand bei Rana temporaria erzeugt. Mehr Erfolg bei der chemischen Untersuchung des Apocynums hatten H. Finnemore (Proceedings chem. Society 1909 Bd. 26 S. 77) und C. W. Moore (Trans. Chem. Soc. 1909 Bd. 95 S. 734), welche zu gleicher Zeit, der erstere aus Apocynum cannabium, der andere aus androsoemifolium, eine intensiv bitter schmeckende, gut kristallisierte Substanz isolierten.

Finnemore's Präparat, Cynotoxin genannt, schmolz unter Zersetzung bei 165° und sollte die Zusammensetzung $C_{20}H_{28}O_6$ haben; physiologisch wurde dasselbe von P. P. Laidlaw geprüft (Proc. Phys. Soc. 27. März 1909) und digitalisähnlich wirkend gefunden. Moore nahm für seine Substanz, das Apocynamarin, die Formel $C_{14}H_{18}O_3 - H_2O$ an und wies ihr einen etwas höheren Schmelzpunkt zu, nämlich 170—175°. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der beiden Präparate sind sonst die gleichen, und beide Autoren haben keine zufriedenstellende Erklärung für die Differenz in der Zusammensetzung geben können. Die physiologische Wirkung des Apocynamarins ist auch dieselbe wie diejenige des Cynotoxins (H. H. Dale, Heart vol. 1 p. 139. 1909). Moore führt den Unterschied zwischen beiden Formeln auf den Gehalt an Kristallwasser zurück; in Wirklichkeit ist dieser Mangel an Übereinstimmung dadurch erklärlich, dass beide Autoren das ursprünglich in dem Rhizom vorgebildete Prinzip nicht in der Hand gehabt haben, sondern ein Umwandlungsprodukt oder ein Gemenge von solchen Produkten, welche sich durch ihre Isolierungsmethode aus der ursprünglichen Substanz bilden mussten. Erst durch Anwendung eines schonenderen Verfahrens gelang es Taub und Fickewirth nach eingehenden und langwierigen Versuchen, bei welchen ich ihre Arbeit durch die physiologische Wertbestimmung aller gewonnenen Portionen und Präparate unterstützte, die wirksame Substanz des Apocynum cannabinum und des Apocynum androsoemifolium rein darzustellen. Das Isolierungsverfahren gestaltete sich nun am zweckmässigsten in folgender Weise: Die zerkleinerte Droge wird erschöpfend mit siedendem Tetrachlorkohlenstoff extrahiert, der wenig gefärbte Auszug unter vermindertem Luftdruck eingeengt, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen. Die alkoholische Lösung wird mit Wasser von 50° so lange versetzt, bis keine harzige Ausscheidung mehr erfolgt, danach wird filtriert, das Filtrat mit basischer Bleiacetatlösung geklärt und nach dem Absetzen des Bleiniederschlages wiederum filtriert. Das Filtrat wird hierauf mit Schwefelwasserstoff entbleit. Die vom Schwefelblei befreite Flüssigkeit wird im Vacuum eingeengt, der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Das wirksame Prinzip geht dabei in das Chloroform über. Die Chloroformlösung wird nun über Natriumsulfat getrocknet, mitgelöste Verunreinigungen mit Äther gefällt und nach Filtration endlich mit Petroläther versetzt. Der wirksame Bestandteil wird auf diese Weise in Form

eines weissen amorphen Niederschlages ausgeschieden und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhält dann farblose glänzende Prismen von intensiv bitterem Geschmack, welche Kristall-Lösungsmittel enthalten, bei 130° zu sintern beginnen und bei 135—140° schmelzen. Die neue Verbindung, das Cymarin, ist in kaltem Wasser nur wenig löslich, leichter in heissem Wasser und in organischen Lösungsmitteln; sie hat einen durchschnittlichen Gehalt von 63,6% Kohlenstoff und 8,4% Wasserstoff. Ein Glykosid ist das Cymarin nicht; es ist aber gegenüber Säuren, auch schwachen organischen Säuren, sehr empfindlich. Durch Erwärmen mit Essigsäure z. B. wird es in höher schmelzende Verbindungen umgewandelt. Unter anderem bekommt man durch diese Behandlung ein Produkt, welches bei 175° schmilzt und wahrscheinlich das Apocynamarin von Moore ist.

Das aus Apocynum androsoemifolium gewonnene Cymarin ist mit demjenigen aus Apocynum cannabinum sowohl chemisch als auch physiologisch identisch; es ist höchstwahrscheinlich, dass diese Substanz ebenfalls das wirksame Prinzip des in Norditalien heimischen Apocynum venetum, das Apocyntein, bildet.

Die Wirkung des Cymarins stimmt in den Hauptzügen mit derjenigen des Apocynamarins, wie Dale und Laidlaw sie in ihrer schönen Arbeit in Heart vol. 1 Nr. 2 charakterisiert haben, überein. Wenn einige Unterschiede vorhanden sind, so beruhen sie auf der grösseren Reinheit und entsprechend stärkeren Wirksamkeit des neuen Präparats. Die Versuche, welche ich zur Feststellung der Wirkungsweise des Cymarins angestellt habe, sollen nun Gegenstand der vorliegenden Mitteilung werden.

Der Gedanke, die Wirkung des Digitalins und des Cymarins an Daphnien, deren Herz unter dem Mikroskop direkt sichtbar ist, zu vergleichen, führte zu keinem Resultat, weil die Kiemen dieser kleinen Krebse für diese Substanzen nur wenig durchlässig sind. Mit Cymarin sieht man nach einstündiger Beobachtung, sogar in 0,05%igen Lösungen, keine besondere Wirkung, mit Digitalin bemerkt man unter denselben Verhältnissen nur eine vorübergehende Verlangsamung des Herzschlages.

Auch die Kiemen der Fische resorbieren das Cymarin nur in sehr geringem Grade: Die Ellritze (Phoxinus laevis) kann mehrere Stunden lang in 0,002- und 0,02%igen Cymarinlösungen verweilen, ohne Intoxikationserscheinungen zu zeigen. Nach 10—12 Stunden kann

schliesslich eine Vergiftung eintreten; die Resorption des Cymarins ist dann nicht durch die Kiemen, sondern auf dem Wege des Magen- und Darmkanals allmählich durch das Wasserschlucken geschehen. Mit dem Digitalin beobachtet man genau dasselbe. Spritzt man aber einer grossen Ellritze 0,06 mg Cymarin in die Muskulatur ein, so sieht man schon nach 3 Minuten eine an den übertriebenen Kiemendeckelbewegungen bemerkbare Dyspnoe entstehen. Kurze Zeit darauf fängt der Fisch an zu schwanken, die Atmung wird schwächer und nach 6 Minuten steht die Zirkulation in der Schwanzflosse, unter dem Mikroskop beobachtet, vollkommen still. Die Atmung wird nun bald rudimentär, Körperbewegungen werden noch 8—10 Minuten lang ausgeführt, — endlich hört nach etwa 20 Minuten jedes Lebenszeichen auf.

Das Cymarin, wenn es injiziert wird, ruft also beim Fisch, genau wie beim Frosch, den Tod durch primären Herzstillstand hervor.

Das Vergiftungsbild des Cymarins am Frosch wird am besten durch die Wiedergabe eines Versuchsprotokolls veranschaulicht. Einer männlichen Rana temporaria, deren Herzschlag eine durch die intakte Brustwand festgestellte Frequenz von 58 in der Minute aufwies, wurde um 10^h 6′ 0,1 mg Cymarin in den Rückenlymphsack eingespritzt. Nach 2 Minuten fingen die Pupillen an, sich zu erweitern, und es entstand eine starke Mydriase, welche ihren Höhepunkt um 10^h 14′ erreichte und bis 10^h 19′ behielt. Der Herzschlag war zu dieser Zeit noch unverändert, soweit von aussen beobachtet werden konnte. Um 10^h 20′ ging die Mydriase zurück, und es traten andere Symptome in den Vordergrund. Der Frosch war in hohem Grade aufgeregt und sprang fortwährend hin und her. Bald liessen diese Bewegungen nach, die zuerst stark angeregte Atmung wurde allmählich flacher und unregelmässiger, die Pupillen verengerten sich unter der normalen Weite, und es entwickelte sich ziemlich schnell eine auffallende Blässe des Daumenballens und der Schwimmhäute. Um 10^h 31′ traten lange Pausen in der Atmung ein; die Bewegungen waren ungeschickter und seltener. Der Frosch hatte Mühe, sich von der Rückenlage aufzurichten. Der Herzschlag war unter der Thoraxwand nicht mehr wahrnehmbar, die Zirkulation stockte in der Schwimmhaut ganz, die kleineren Gefässe waren total blutleer, die grösseren wiesen noch unbewegte Blutkörperchen auf. Das Maul öffnete sich einige Male weit auf und blieb schliesslich eine Zeitlang offen. Um 10^h 35′ sistierte die Atmung, die spontanen Bewegungen

waren nicht erloschen, die Reflexe waren noch prompt und der Sprung nach Reizung einer Zehe wurde noch verhältnismässig kräftig ausgeführt. Die Pupille ging wieder in einen Zustand mässiger Mydriase über. Um 10^h 39′ war der Frosch noch fähig, Bewegungen auszuführen, das Maul war weit offen, die Pupille erweitert. Erst um 10^h 55′ war die Paralyse vollständig, die Pupille wieder verengert. Das Herz wurde nach Eröffnen des Thorax in systolischem Stillstand mit kleinem, weissem, spitzförmigem Ventrikel und weiten, stark gefüllten Vorhöfen gefunden. Auf direkten Reiz blieb der Ventrikel ohne Reaktion.

Diese Vergiftungserscheinungen sind sowohl für Cymarin als auch für Extrakte der Droge charakteristisch. Fast konstant ist die Mydriase, welche als eins der ersten Symptome der Intoxikation zu betrachten ist; sie fehlt auch nach den kleinsten noch wirksamen Dosen nicht, erreicht aber dann oft nur einen mässigen Grad. Nur in seltenen Ausnahmefällen habe ich die Pupillenerweiterung nicht beobachtet; die auf die Mydriase folgende Verengerung und die zweite Erweiterung treten weniger gleichmässig auf.

Über den Mechanismus, auf welchen dieser Wechsel in der Pupillenweite zurückzuführen ist, lassen sich vorderhand nur Vermutungen aussprechen. Die erste Pupillenerweiterung ist allem Anschein nach durch eine Erregung des Sympathicus verursacht. Es handelt sich dabei aber nicht um eine periphere Wirkung, denn an enukleierten Froschaugen beobachtet man keine eindeutige Reaktion, wenn man dieselben in eine 0,0005—0,01%ige Cymarinlösung versetzt.

Ob die auf die Mydriase folgende Verengerung auf einer vorübergehenden, mit der Sympathicuserregung interferierenden Erregung des cranialen autonomen Systems beruht, mag dahingestellt sein. Das krampfhafte Aufsperren des Mauls, zuweilen verbunden mit Würgbewegungen des Pharynx und des Ösophagus, fehlt in manchen Versuchen, besonders nach kleinen Dosen, kann aber doch als für die Cymarinintoxikation eigentümlich angesehen werden. Der Gedanke liegt nahe, diese Erscheinung mit einer Reizung des Brechzentrums in Verbindung zu setzen. Bei den Warmblütern besitzt in der Tat das Apocynum unter Umständen eine Brechwirkung, genau wie manche andere Digitalispräparate.

Das Blasswerden des Daumenballens und der Schwimmhäute, eine ständige Erscheinung, wird nur zum kleinsten Teile durch eine

Verengerung der Gefässe, hauptsächlich aber durch das Versagen der Herztätigkeit verursacht, denn die Cymarinkonzentrationen, welche genügen, um den Herzstillstand herbeizuführen, haben beim Frosch keinen sehr grossen Einfluss auf die Vasomotion, wie aus folgenden Versuchen zu ersehen ist:

a) Froschdurchblutung (Rana temporaria) mit zerstörtem Gehirn und Rückenmark nach der Methode von Lauder Brunton und Cash. Als durchströmende Flüssigkeit wurde die Ringer'sche Lösung verwendet; die unter einer konstanten Druckhöhe von 15 cm in den Bulbus Aortae einströmende Flüssigkeit wurde mit Hilfe einer graduierten Mariotte'schen Flasche gemessen.

Versuch	Durchströmungsgeschwindigkeit in 60 Sek.	
	ohne Cymarin	mit Cymarin
1.	14,6 - 14,9 ccm	15,3 - 15,4 - 15,4 - 17,3 ccm (0,0003 %)
2.	14,6 - 16,4 „	16,7 - 16,1 - 17,2 ccm (0,002 %)
3.	9,8 - 11,0 „	9,0 - 7,6 - 6,4 - 6,0 - 5,5 - 5,2 - 5,1 ccm (0,005 %)

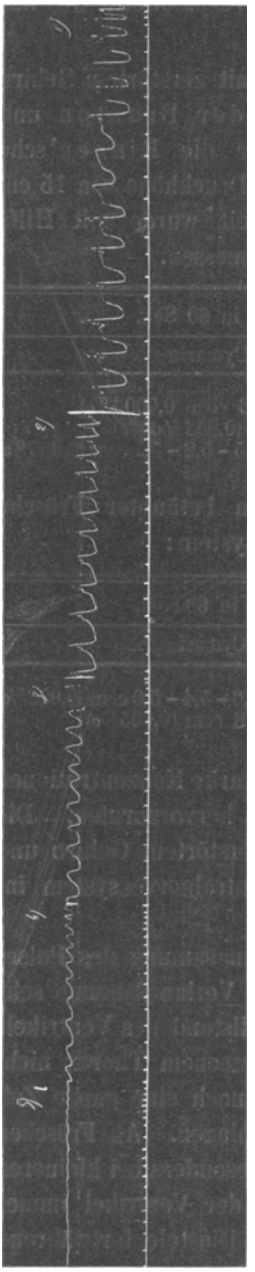
b) Durchblutung mit 0,1 g Äthylurethan betäubter Frösche (Rana temporaria) mit intaktem Zentralnervensystem:

Versuch	Durchströmungsgeschwindigkeit in 60 Sek.	
	ohne Cymarin	mit Cymarin
1.	4,8 - 5,6 ccm	5,5 - 5,1 - 5,0 - 4,9 - 4,6 - 5,4 - 5,0 ccm (0,002 %)
2.	4,6 - 4,9 - 5,0 ccm	5,7 - 5,1 - 4,2 - 3,9 - 2,8 ccm (0,005 %)

Es sind, wie die Ergebnisse zeigen, relativ starke Konzentrationen nötig (0,005 %), um eine Gefässverengerung hervorzurufen. Die Vasokonstriktion ist gering beim Frosch mit zerstörtem Gehirn und Rückenmark, viel ausgeprägter, wenn das Zentralnervensystem intakt ist.

Dem Herzstillstand geht immer eine Verlangsamung des Pulses voran; sind die Dosen gross, so nimmt die Verlangsamung sehr rasch zu, und nach einigen Minuten ist der Stillstand des Ventrikels erreicht, so dass man den Vorgang bei geschlossenem Thorax nicht verfolgen kann, um so mehr, als die Vorhöfe noch eine ganze Zeit nach dem Stillstand des Ventrikels weiter schlagen. An Fröschen mit Brustfenster lässt sich die Verlangsamung, besonders bei kleineren Dosen, gut feststellen; man sieht auch, wie der Ventrikel immer mehr Zeit braucht, um sich zu füllen, wie die Diastole fortwährend

unvollständiger wird, bis schliesslich nur noch zirkumskripte Teile der Kammer sich ausdehnen und mit Blut füllen, während der grösste Teil kontrahiert und blass bleibt. In manchen Fällen tritt vorher eine Arhythmie ein, und man beobachtet Pausen des Ventrikels in Systole oder doppelte Systolen.



Kurve 1. 8. Januar 1913. Rana temporaria ♂. ↓ Cymarin. ↓ Systole.

Der systolische Stillstand ist oft unvollständig, und der Ventrikel befindet sich dann beim Öffnen des Thorax in einem Zustand zwischen Diastole und Systole. Sobald man nun aber den Herzbeutel aufschneidet, zieht sich der Ventrikel zusammen und wird ganz weiss und spitzförmig.

Der Verlauf der Cymarinvergiftung lässt sich auf der beigegebenen Herzkurve (Kurve 1, auf ein Drittel verkleinert) deutlich verfolgen. Der Frosch, eine 28 g schwere Rana temporaria, wurde mit 0,12 g Äthylurethan narkotisiert, das Herz wurde wie üblich freigelegt, die Herzspitze durch einen kleinen Angelhaken und einen dünnen Seidenfaden mit einem möglichst leichten Schreibhebel verbunden. Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen, der untere Teil der Pulswelle entspricht der Diastole. Bei *1)* ist der Herzschlag vor der Cymarininjektion zu sehen. Das obere Plateau der Pulswelle stellt die Höhe der systolischen Phase dar, die grosse Zacke, welche dem Plateau direkt von Anfang an aufgesetzt ist, rührt nicht vom Schleudern des Hebels allein her, sondern ist die Aufzeichnung des Herzspitzenstosses. Um $11^h\,16'$ wurde 0,05 mg Cymarin in den Rückenlymphsack injiziert; bei *2)* sieht man den Herzschlag 15 Minuten nach der Einspritzung. Das

diastolische Niveau der Pullswelle wird gar nicht mehr erreicht, der Ventrikel verharrt schon in der systolischen Phase, füllt sich kaum mit Blut und die Kurve ist, um so zu sagen, nur die Wiedergabe des Herzspitzenstosses. Bei *3)*, um 11^h 34′ zieht sich der Ventrikel immer mehr zusammen, wie aus dem hohen Niveau der Kurve zu entnehmen ist, und es werden nur schwache Kontraktionen der Spitze, verbunden mit leichter Hebung der Kammer in toto, aufgezeichnet. Bei *4)*, um 11^h 35′ ist dieser Zustand noch verstärkt, die Kammer ist klein und weiss, und schliesslich bei *5)* um 11^h 35′ 30″ steht der Ventrikel vollständig still in intensiver Systole, und die prall gefüllten Vorhöfe schlagen allein weiter; auf diese Pulsierung der Vorhöfe sind die kleinen Wellen, welche auf dem Endstück der Kurve sichtbar sind, zurückzuführen.

Es kann also die Kammer noch Kontraktionen ausführen, ohne eine Diastole aufzuweisen, ohne demnach Blut aufzunehmen und solches auszutreiben; beobachtet man die Herztätigkeit durch die ungeöffnete Brustwand, so kann man zu einer Zeit, wo die Schwimmhäute schon ganz blutleer erscheinen, noch deutlichen und regelmässigen Pulsschlag wahrnehmen, und man könnte die Blässe der Extremitäten für eine intensive Vasokonstriktion halten. In der Tat stockt zu dieser Zeit schon die Zirkulation, wie man sich unter dem Mikroskop überzeugen kann.

Die kleinste Dosis, welche bei Rana temporaria noch definitiven Herzstillstand hervorrufen kann, beträgt 0,0625 mg pro 100 g. Kleinere Dosen, wie 0,045 und 0,03 mg pro 100 g, setzen die Frequenz herab und können sogar vorübergehend eine Kreislaufstockung verursachen; eine Erholung tritt aber immer ein. Die Dosis letalis hängt sehr von dem Ernährungszustand der Frösche ab; frisch im Herbst gefangene Frösche vertragen in vielen Fällen die Dosis von 0,06—0,07 mg pro 100 g gut. Einen grossen Unterschied in der Wirkung zwischen Rana esculenta und Rana temporaria habe ich nicht beobachtet. Man bekommt bei der ersteren Art den systolischen Herzstillstand ebenso deutlich als bei der zweiten; vielleicht ist die Dosis letalis minima für die Esculenta etwas höher anzusetzen.

Um die Wirkung des Cymarins auf die Herzarbeit festzustellen, wurde eine Reihe Versuche am William'schen Apparat gemacht. Das Organ wurde in situ gelassen, eine Kanüle in die Cava inferior, je eine Kanüle in die beiden Aorten eingeführt. Infolge dieser Anordnung waren die Klappen und die Vorhöfe imstande, normal

zu funktionieren. Der venöse Druck oder die Belastung war stets derart eingestellt, dass die Vorhöfe noch kraftvoll schlugen.

Die Ergebnisse sind aus folgenden Tabellen zu entnehmen:

1. Rana temporaria ♂.

Zeit	Frequenz in 60 Sek.	Belastung cm	Hubhöhe, Überlastung cm	Volum von 10 Puls. ccm	Arbeit g/cm	Varia
10h 26′	32	6	0	2,7	—	normal
	—	6	10	2,6	26,0	
	—	6	20	2,45	49,0	
	—	6	30	2,15	64,5	
	—	6	40	1,75	70,0	
	—	6	45	1,6	72,0	
	—	6	50	1,75	67,5	
10h 34′	—	6	0	2,7	—	
10h 35′	—	—	—	—	—	Blut mit 0,000 125 % Cymarin
10h 37′	30	6	0	2,75	—	
	—	6	10	2,7	27,0	
	—	6	20	2,55	51,0	
	—	6	30	2,35	70,5	
	—	6	40	2,0	80,0	
10h 44′	20	6	50	1,9	95,0	
	15	6	60	1,15	69,0	die Kammer hat Neigung in Systole zu bleiben; Diastole fehlt von Zeit zu Zeit
10h 45′	—	6	55	1,3	71,5	
	—	6	0	1,8	—	
10h 48′	—	—	—	—	—	Stillstand in Systole. Vorhöfe stark gefüllt

2. Rana temporaria ♂.

3h 44′	36	5	0	2,3	—	normal
		5	10	2,2	22,0	
		5	20	2,05	41,0	
		5	30	1,9	57,0	
		5	40	1,55	62,0	
		5	50	1,2	60,0	
		5	45	1,35	60,75	
3h 54′	36	5	0	2,25	—	
3h 55′	—	—	—	—	—	Blut mit 0,000 075 % Cymarin
3h 58′	—	5	0	2,35	—	
	—	5	10	2,25	22,5	
	—	5	20	2,15	43,0	
	—	5	30	2,1	63,0	
	—	5	40	1,7	68,0	
	—	5	50	1,45	72,5	
	—	5	45	1,65	74,35	
4h 5′	—	5	55	1,3	71,5	
	—	5	50	1,75	87,5	

Zeit	Frequenz in 60 Sek.	Belastung cm	Hubhöhe, Überlastung cm	Volum von 10 Puls. ccm	Arbeit g/cm	Varia
4h 8′	30	5	45	1,95	87,75	verlängerte Systole
	—	5	0	2,2	—	
	—	5	10	2,0	20,0	
	—	5	20	1,8	36,0	
	—	5	30	1,7	51,0	
	—	5	40	1,35	54,0	
4h 13′	—	5	50	0,0	—	
4h 14′	—	5	0	0,0	—	die Kammer verbleibt in systolischem Zustand mit engumschriebener diastol. Ausbuchtung
4h 15′	—	—	—	—	—	vollkommener systolischer Stillstand; die Vorhöfe schlagen noch
4h 20′	—	—	—	—	—	auch die Vorhöfe stehen still
			3. Rana temporaria ♂.			
9h 35′	38	7	0	3,0	—	normal
	—	7	10	2,8	28,0	
	—	7	20	2,4	48,0	
	—	7	30	1,8	54,0	
	—	7	40	1,15	46,0	
	—	7	35	1,5	52,5	
9h 44′	34	7	0	3,15	—	
9h 45′	—	—	—	—	—	Blut mit 0,000 025 % Cymarin
9h 48′	32	7	0	3,2	—	
9h 49′	—	7	10	2,95	29,5	
	—	7	20	2,65	53,0	
	—	7	30	2,1	63,0	
	—	7	35	1,7	59,5	
	—	7	40	1,3	52,0	
9h 55′	—	7	10	3,0	30,0	
	—	7	20	2,75	55,0	
	—	7	30	2,2	66,0	
	—	7	35	1,8	63,0	
	—	7	40	1,4	56,0	
10h 01′	—	7	0	3,2	—	
	—	7	30	2,8	84,0	
	—	7	40	1,65	66,0	
10h 06′	—	7	35	1,95	68,5	das Herz füllt sich schlecht; d. Kammerkontraktionen sind oft
	—	7	30	2,2	66,0	doppelt
	—	7	0	3,15	—	
	—	7	30	2,0	60,0	
	—	7	40	1,45	58,0	
10h 13′	—	7	35	1,4	49,0	Neigung, in Systole zu verharren
10h 14′	—	—	—	—	—	Stillstand in Systole. Reize bringen die Kammer nicht mehr zum Schlagen
10h 16′	—	—	—	—	—	die Vorhöfe schlagen auch nicht mehr; reagieren aber noch auf mechanisch. Reiz

4. Rana temporaria ♂.

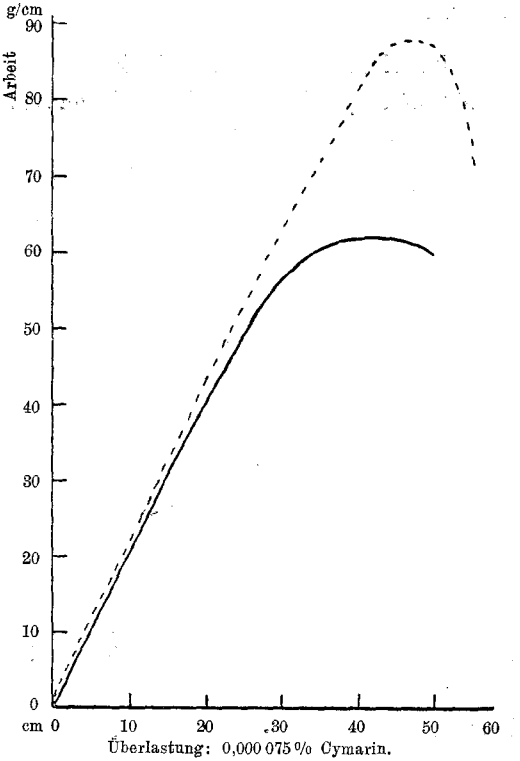
Zeit	Frequenz in 60 Sek.	Belastung cm	Hubhöhe, Überlastung cm	Volum von 10 Puls. ccm	Arbeit g/cm	Varia
3h 53′	38	9	0	3,0	—	Norm.
	—	9	10	2,85	28,5	
	—	9	20	2,65	53,0	
	—	9	30	2,2	66,0	
	—	9	40	1,65	66,0	
	—	9	45	1,4	63,0	
	—	9	35	1,9	66,5	
	—	9	0	3,15	—	
4h 01′	37	9	40	1,65	66,0	
4h 02′	—	—	—	—	—	0,000 01 % Cymarin
4h 05′	36	9	0	3,15	—	
	—	9	10	2,95	29,5	
	—	9	20	2,65	53,0	
	—	9	30	2,2	66,0	
	—	9	40	1,7	68,0	
	—	9	45	1,4	63,0	
	—	9	35	2,0	70,0	
4h 14′	36	9	40	1,7	68,0	
	—	9	40	1,75	70,0	
	—	9	45	1,4	63,0	
4h 16′	—	9	0	3,2	—	
	—	9	10	2,95	29,5	
	—	9	20	2,65	53,0	
	—	9	30	2,4	72,0	
	—	9	35	2,1	73,5	
	—	9	40	1,75	70,0	
	—	9	45	1,5	67,5	
	—	9	40	1,8	72,0	
4h 27′	37	9	35	2,1	73,5	
	—	9	40	1,8	72,0	
	—	9	35	2,15	75,25	
	—	9	45	1,5	67,5	
	—	9	40	1,85	74,0	
	—	9	45	1,55	69,75	
	—	9	40	1,9	76,0	
	—	9	0	3,0	—	
	—	9	10	2,65	26,5	
	—	9	20	2,6	52,0	
	—	9	30	2,25	67,5	
	—	9	40	1,8	72,0	
4h 47′	37	9	35	2,0	70,0	
4h 58′	—	9	10	2,2	22,0	die Kammer füllt sich weniger gut
	—	9	40	1,7	68,0	
	—	9	20	2,15	43,0	
	—	9	35	1,8	63,0	
	—	9	30	1,9	57,0	
	—	9	45	1,5	67,5	
	33	9	0	2,5	—	die Diastole ist geringer; die systolische Phase überwiegt
5h 08′	31	9	0	1,7	—	
	—	9	10	1,6	16,0	
	—	9	20	1,5	30,0	
	—	9	30	1,1	33,0	
	—	9	40	1,05	42,0	
	—	9	45	0,6	27,0	die Diastole ist sehr unvollständig

Zeit	Frequenz in 60 Min.	Belastung cm	Hubhöhe, Überlastung cm	Volum von 10 Puls. ccm	Arbeit g/cm	Varia
5h 15′	—	—	—	—	—	es wird frisches cymarinfreies Blut gegeben
5h 18′	—	—	—	—	—	das Herz zeigt immermehr Neigung, in Systole zu verharren; sehr schwache Diastole
5h 20′	36	9	0	0,65	—	
5h 30′	36	9	0	1,7	—	
5h 32′	—	9	0	1,8	—	
	—	9	30	1,2	36	die Diastole wird regelmässiger und stärker; das Herz erholt sich allmählich

Die Veränderung, welche die Herzarbeit unter dem Einfluss des Cymarins erfährt, zeigt sich deutlich in den folgenden Diagrammen (Kurve 2, 3 und 4), die ich nach den Daten der drei letzten Versuche angefertigt habe.

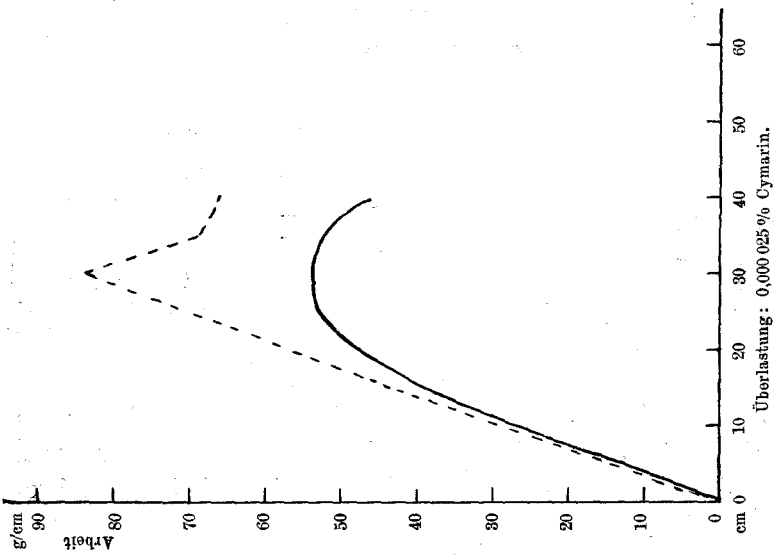
Das Pulsvolum wird demnach bei niedriger Überlastung nur wenig vermehrt, bei stärkerer Überlastung dagegen nicht unbedeutend. Die Folge dieser Einwirkung ist eine beträchtliche Steigerung der Arbeitsleistung, das Herz ist imstande, grössere Widerstände zu überwinden. Die Höhe der Überlastung, bei welcher die maximale Arbeit geleistet wird, wird nicht oder nur unwesentlich vergrössert.

Bei stärkeren Konzentrationen geht diese Steigerung der Arbeitsleistung dem systolischen



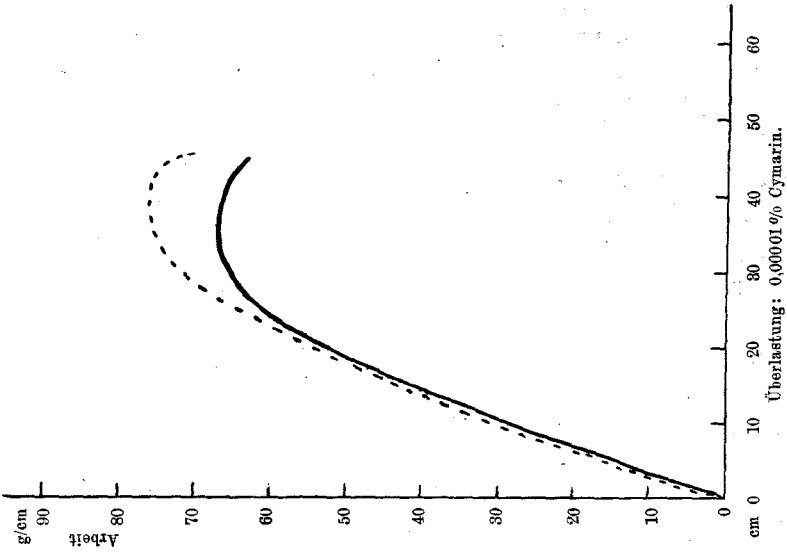
Kurve 2. Froschherzversuch Nr. 2.

Stillstand unmittelbar vorher. Die Frequenz wird während dessen nur in geringem Maasse herabgesetzt.



Kurve 3. Froschherzversuch Nr. 3.

Eine Konzentration von 1 : 4000000 ruft in etwa einer halben Stunde den systolischen Stillstand hervor; weder ein mechanischer



Kurve 4. Froschherzversuch Nr. 4.

Reiz noch Atropin vermögen es, die Kammer wieder zum Schlagen zu bringen. Mit einer Konzentration von 1 : 10000000 tritt der

systolische Stillstand viel langsamer ein und kann durch Spülung des Herzens mit frischem Blut aufgehoben werden.

Die Wirkung des Cymarins, besonders die Herzwirkung, lässt sich am Warmblüter genauer als beim Frosch analysieren; bei nicht zu hoher Dosierung sind die verschiedenen Phasen der Intoxikation leicht auseinander zu halten.

Die Dosis letalis für eine 2580 g schwere Katze beträgt bei hypodermatischer Darreichung 0,001 g. Die Hauptsymptome bestehen in Speichelfluss, Erbrechen, Angst und intensiver Dyspnöe. Der Tod erfolgt nach 2—3 Stunden infolge Herzstillstandes; die linke Kammer findet man in Systole, klein und hart, die rechte ist meistens weicher. Nach Dosen von 0,002 g tritt der Tod in etwa einer Stunde ein, nach 0,005 g in einer halben Stunde. Kleinere Mengen, wie 0,00075 und 0,0005 g, erzeugen noch Erbrechen und Atemnot, werden aber überwunden. Per os ist die Toxizität viel geringer: 0,002 g wird noch vertragen, grössere Dosen werden meistens fast sofort erbrochen. Auch Klystiere, welche grössere Mengen enthalten, werden in vielen Fällen bald ausgetrieben.

Diese lokale Reizwirkung, welche das Cymarin gemeinsam mit dem Digitalin und dem Strophantin besitzt, lässt sich am besten am Auge beobachten. Träufelt man in den Bindehautsack des Kaninchens einige Tropfen einer Cymarinlösung zu 1:1000 oder 1:500, so sieht man bald eine intensive Rötung der Schleimhaut und eine Trübung der Kornea sich entwickeln. Der Schmerz, welcher diese Erscheinungen begleitet, ist bedeutend, und das Tier hält die Augenlider krampfhaft geschlossen. Die Reizsymptome dauern lange an, oft verschiedene Stunden. Beim Menschen beobachtet man die gleiche Wirkung am Auge, starke Rötung der ganzen Bindehaut, Trübung der Hornhaut, intensiven Schmerz und Sehstörungen, welche darin bestehen, dass alle Gegenstände wie durch eine Mattscheibe gesehen und die Lichter von farbigen Ringen umgeben erscheinen. Diese Symptome können tagelang anhalten. Sie werden noch von Lösungen 1:2000 ausgelöst; Lösungen von 1:10000 rufen eben noch einen kurzen Reiz hervor. — Ähnliche Erscheinungen treten auch mit Strophantin auf, nur ist für diese Substanz die gerade noch reizende Grenzkonzentration 1:100000.

Diese Reizwirkung des Cymarins erklärt die Schmerzhaftigkeit der subkutanen Injektion. Versuche, diese Wirkung durch gleichzeitige Anwendung von Calciumchloridlösungen abzuschwächen, haben

nur den Erfolg gehabt, das Eintreten der Reizerscheinungen zu verzögern, ohne dieselben mildern zu können. Lokalanästhetika haben ebenfalls den Schmerz nicht vermindert, weil die Reizung vor der Anästhesie stattfindet und viel länger als diese letztere anhält.

Die Brechwirkung, welche durch Cymarin hervorgerufen wird, beruht nicht allein auf einer Reizung der gastrischen Schleimhaut durch das peroral eingeführte oder das durch die Magenwand nach subkutaner Applikation eliminierte Mittel, sondern auch auf einer direkten Beeinflussung des Brechzentrums, wie es für Digitalin und Strophantin ebenfalls angenommen wird.

Die Wirkung des Cymarins auf den Kreislauf, welche die therapeutische Brauchbarkeit des Präparates hauptsächlich bedingt, tritt in prägnantester Weise nach Injektion von einigen Zehntelmilligrammen in die Vene auf. Wenn die Dosis passend getroffen worden ist, lassen sich in dieser Wirkung deutlich drei sukzessive Phasen erkennen:

1. eine oft intensive Steigerung des Blutdrucks verbunden mit Verlangsamung des Pulses und Erhöhung der Pulswelle;
2. bei hochbleibendem oder noch mehr steigendem Blutdruck eine ziemlich plötzlich einsetzende, bedeutende Beschleunigung und Verkleinerung des Pulses;
3. endlich Ungleichmässigkeiten des Pulses in Rhythmus und Grösse verbunden mit Schwankungen und Herabsetzung des Blutdrucks — Erscheinungen, welche oft mit einem jähen Absturz des Druckes bis zum Nullpunkt ihren Abschluss finden.

Natürlich treten diese Veränderungen selten so deutlich und scharf abgegrenzt auf; in den meisten Fällen greifen die verschiedenen Phasen ineinander über.

Die Erhöhung des Blutdrucks, welche sofort nach der Injektion oder schon während derselben anfängt, ist auf eine Gefässverengerung im Splanchnikusgebiet und eine Verstärkung der Herzkontraktion zurückzuführen.

Die Vergrösserung der Pulswelle, die nicht allein als eine Folge der Pulsverlangsamung betrachtet werden kann, da sie auch dann beobachtet wird, wenn die Frequenz vor der Cymarindarreichung infolge einer vorhergehenden Narkotikumeingabe z. B. schon stark herabgesetzt war, ist als Beweis der Steigerung der Herztätigkeit anzusehen. Die Ergebnisse der Versuche, welche Dale und

Laidlaw am isolierten Säugetierherz angestellt haben, lassen denselben Schluss zu.

Die Gefässwirkung des Cymarins ist keine einheitliche; ich werde gleich auf dieselbe näher eingehen und jetzt nur die Pulsveränderungen besprechen.

Die Verlangsamung des Pulses, die in der ersten Phase eine konstante Begleiterscheinung der Blutdruckerhöhung bildet, wird durch eine Erregung des Vagus bedingt; durch Atropininjektion wird sie sofort aufgehoben, wie die beigegebenen Kurven zeigen. Dass diese Wirkung des Cymarins nicht lediglich peripher ist, beweist das schwächere Auftreten derselben nach Vagotomie. Unter Umständen kann die Verlangsamung der Pulsfrequenz einen solchen Grad erreichen, dass die Steigerung des Blutdrucks nicht zustandekommt oder sogar eine Erniedrigung stattfindet. Diese Erscheinung kann nur als eine übermässige Entwicklung der Vaguswirkung der ersten Phase betrachtet werden; es hat keinen Zweck, sie noch als eine besondere Phase zu beschreiben.

Auf die Vaguserregung folgt in der zweiten Phase — oft ohne jeden Übergang — ein Zustand, den man allem Anschein nach auf eine Vaguslähmung zurückführen muss. Der Puls wird, wie ich erwähnt habe, sehr frequent und klein, und die elektrische Reizung des peripheren Vagusstumpfes ruft dann keine oder nur sehr geringe Blutdrucksenkung hervor, während im Lauf der ersten Phase die Vagusreizung einen prompten und intensiven Erfolg hatte. Einige Autoren erblicken in dieser Erscheinung keine Vaguslähmung, sondern eine derartige Steigerung der Reizbarkeit des Herzmuskels, dass der Vagushemmungsmechanismus auf denselben seinen Einfluss vollkommen einbüsst. Es ist aber zweifelhaft, ob diese Erklärung zutrifft.

Die Puls- und Blutdruckveränderungen, welche die dritte Phase der Cymarinwirkung kennzeichnen, erscheinen in manchen Fällen sehr frühzeitig schon während der zweiten und zuweilen sogar gegen das Ende der ersten Phase. Der kleine frequente Puls zeigt auf einmal plötzliche, meistens periodisch wiederkehrende diastolische Vertiefungen, welche auf eine zunehmende Vergiftung des Herzmuskels selbst zurückzuführen sind. Die Kammer hat immer mehr Neigung, länger in systolischem Zustande zu verharren, und die ausgedehntere systolische Pause bedingt jedesmal ein steiles Abfallen des Blutdrucks. Ausserdem bilden sich oft in der Kurve grosse Wellen, welche nur Verstärkungen der vor der Cymarinapplikation

vorhandenen Wellen sind. Mit den Atembewegungen sind diese Undulationen nicht synchron.

Der Stillstand des Herzens erfolgt fast immer in Systole. Der linke Ventrikel besonders wird in stark kontrahiertem Zustande gefunden; der rechte ist meistens noch ziemlich gefüllt und weicher. Die Atmung erlischt erst einige Zeit nach dem Stillstand des Herzens.

Die kleinen Dosen des Cymarins, 0,03—0,05 mg, intravenös injiziert, rufen im Durchschnitt nur die erste Phase hervor; nach 0,1 mg beobachtet man schon die zweite und zuweilen auch die dritte Phase. Letal erweist sich zuweilen 0,15 mg, sicher 0,25 mg intravenös.

Das Cymarin haftet in den Geweben, für welche es Affinität besitzt, sehr fest; injiziert man einige Zeit nach Darreichung einer kleinen, keine bedrohlichen Symptome hervorrufenden Dose eine neue, an sich nur wenig wirksame Menge Cymarin, so kann ein plötzliches Versagen des Herzens einsetzen (Kumulationserscheinung).

Ich lasse nun die Protokolle einiger Versuche folgen, aus deren Verlauf die beschriebenen Veränderungen des Blutdrucks und des Pulses hervortreten:

1. Versuch IX. Katze, 1500 g schwer. 0,3 g Hedonal per os.

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Verschiedenes
11h 1′	136	140—142	
11h 2′	—	—	0,05 mg Cymarin intravenös
11h 3′	132	144	
11h 4′	132	146—154	
11h 5′	132	156—160	
11h 5—6′	—	—	0,05 mg Cymarin
11h 6′	128	158—162	
11h 6—7′	—	—	0,15 mg Cymarin
11h 7′	—	144	Unregelmässigkeiten des Pulses
11h 8′	180	150	sehr kleiner Puls
11h 9′	180	150	sehr kleiner Puls

2. Versuch IV. Katze, 2610 g schwer. 0,25 g Chloreton.

10h 6—7′	228—230	114—117	
10h 7′	—	—	0,1 mg Cymarin intravenös
10h 9′	192	132	
10h 10′	192	142	Puls viel grösser
10h 11′	200	137	
10h 21′	220	134	
10h 21′	—	—	0,1 mg Cymarin intravenös
10h 22′	190	150	
10h 23′	190	150	
10h 24′	212	158	
10h 25′	—	—	0,15 mg Cymarin in die Vene

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Verschiedenes
10h 27′	240	155	kleiner Puls
10h 28′	290	142—128	sehr kleiner Puls
10h 29′	ca. 300	134—110	Puls nicht zu zählen; Blutdruckschwankungen
10h 30′	—	116—74	do.
10h 31′	—	80—71	
10h 31′ 19″	—	0	

3. Versuch XXXIV. Katze, 2130 g schwer. 0,2 g Chloreton per os.

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Pulshöhe in mm Hg	Verschiedenes
4h 10′	150	88—90	16	
4h 11′	—	—	—	0,1 mg Cymarin intravenös
4h 12′	136	106	20—21	
4h 13′	136	138	20	
4h 14′	136	146	16	
4h 20′	128	107	20	

4. Versuch III. Katze, 2220 g schwer.

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Verschiedenes
10h 1—2′	125	130—138	
10h 3′	—	—	0,05 mg Cymarin intravenös
10h 10′	95	140	Pulshöhe stark vergrössert
10h 12′	115	146—160	
10h 13′	105	162—163	sehr grosser Puls
10h 15′	130	160—162	Puls wird wieder normal

5. Versuch XXV. Katze, 2050 g schwer. Äthernarkose und 0,1 g Hirudin.

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Pulshöhe in mm Hg	Verschiedenes
4h 17—19′	140	91—92	11—12	Aus der Vena femoralis fliessen in 60 Sek. 3,1 ccm Blut
4h 19—20′	—	—	—	0,05 mg Cymarin intravenös
4h 20′ 55″	132	115	14	
4h 21′	120	114	22	aus der Vena femoralis fliessen in 60 Sek. 4 ccm Blut
4h 22′	136	117	13	
4h 23—24′	140—154	113	12	aus der Vena femoralis fliessen in 60 Sek. 7 ccm Blut
4h 26—28′	158—148	108—111	10—9	Blutdruck unregelmässig
4h 30′	148	92	8—9	aus der Vena femoralis fliessen in 60 Sek. 3,1 ccm Blut

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Pulshöhe in mm Hg	Verschiedenes
4h 31′	—	—	—	0,1 mg Cymarin intravenös
4h 33′	144	130	10	
4h 34′	—	120	8—5	Druck und Puls unregelmässig. Aus der Vena femoralis fliessen von 4h 33′ bis 34′ 4 ccm Blut
4h 35′	190	124—108	2—2,5	
4h 36—37′	225—240	115—100	1	
4h 38′	280	48—46	—	starke Schwankungen im Druck
4h 45′	—	0	—	atmet noch

6. Versuch XXXIII. Katze, 2280 g schwer. Rechte Vagotomie.

10h 22—24′	188—192	125	5—6	elektrische Reizung des rechten Vagus ruft Drucksturz von 125 auf 60 und 48 mm hervor. 0,1 mg Cymarin intravenös
10h 25′	—	—	—	
10h 26′	152	136	9—10	
10h 28′	148	152	10—11	
10h 30′	—	—	—	0,1 mg Cymarin intravenös
10h 33′	160	122—116	11—6	Puls ungleichmässig. Reizung des rechten Vagus ruft Drucksturz von 120 auf 70 und 60 mm hervor.
10h 34′	—	—	—	0,1 mg Cymarin intravenös
10h 37′	—	108—104	8—2	Puls unregelmässig, schwer zu zählen
10h 37—38′	184	104	2—3	Vagusreizung bleibt ohne Ergebnis
10h 42′	210	34	—	Puls äusserst ungleichmässig

7. Versuch XXXIV. Katze, 2270 g schwer. Äthernarkose und 0,12 g Hirudin.

10h 39′	140	80	2—2—5	
10h 47—48′	—	—	—	aus einer mittleren Mesenterialvene fliessen in 60 Sek. 2 ccm Blut
10h 44—48′	140—144	86—96	7—6	
10h 49′	—	—	—	0,1 mg Cymarin intravenös
10h 50—51′	124	120—98	6—7	der Blutdruck zeigt grosse, regelmässige Wellen
10h 51′ 30″ bis 52′ 30″	—	—	—	aus der betreffenden Mesenterialvene fliesst in 60 Sek. 1,75 ccm Blut
10h 3—53′	128	101	5—6	
10h 56′	—	—	—	0,1 mg Cymarin intravenös
10h 56′ bis 11h 3′	116—108	110—105	6—11	aus der Mesenterialvene fliesst von 11h 3′ bis 4′ 1,1 ccm Blut

8. Versuch XXXVIII. Katze, 2840 g schwer. 0,25 g Chloreton per os.

3h 21′	150	157	8	
3h 21′ 6″	—	—	—	0,35 mg Cymarin intravenös
3h 21′ 50″	126	200	20	
3h 22—23′	126	205	18—20	
				Versuch unterbrochen

9. Versuch XXXI. Katze, 1910 g schwer. 0,2 g Chloreton per os.

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Pulshöhe in mm Hg	Verschiedenes
3h 58′	160	101—102	7—8	
3h 58′ 36″	—	—	—	0,25 mg Cymarin intravenös
3h 59′	—	122—123	8	
3h 59′ 55″	156	151	10—11	
4h 0′	—	—	—	0,25 mg Cymarin intravenös
4h 0′ 50″	140	149	14—16	
4h 1′	—	—	—	
4h 1′ 30″	132	149—140	16—9	
4h 1′ 50″	156	146—151	12—8	
4h 2′	208	135—143	2-4-5-6	
4h 3′	272	140—192	2-1-5	
4h 4′	276	192—161	2—1	
4h 5′	—	0	—	

10. Versuch XXXII. Kaninchen, 3100 g schwer. 3 g Äthylurethan per os. Ureteren präpariert und Sonden eingeführt.

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Verschiedenes
4h 50—53′	275—280	54—68	normale Harnmenge, welche von 4h 38′ bis 53′ (15 Min.) aus den beiden Ureteren fliesst: **1 ccm**
4h 53′ 17″	—	—	0,125 mg Cymarin intravenös
4h 53′ 40″	—	80	
4h 55′	260	90	Harnmenge von 4h 54′ bis 5h 9′: **2 ccm** in 15 Min.
4h 57′	240	98	
4h 58′	240	97—96	
5h 7′	—	88	
5h 8′	235	90	Harnmenge von 5h 8′ bis 5h 23′ **1,7 ccm** in 15 Min.
5h 9′	—	88	
5h 21′	—	82	
5h 23′	240—246	82—83	

11. Versuch XXVII. Katze, 3740 g schwer. 0,25 g Chloreton per os.

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Pulshöhe in mm Hg	Verschiedenes
10h 48′	196	160	8—9	
10h 52—56′	184	158—160	10	Vagusreizung rechts ruft Blutdruckherabsetzung von 158 auf 63 hervor
10h 56′	—	—	—	0,2 mg Cymarin intravenös
10h 57′	180	175	12—14	Vagusreizung ruft Drucksturz von 175 auf 57 hervor

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Pulshöhe in mm Hg	Verschiedenes
10h 58′	164	154	10—15	
11h 0′	166	157—158	—	
11h 4′	—	—	—	Vagusreizung ruft Blutdrucksenkung von 137 auf 43 mm hervor
11h 10′	196	177—142	4—6	Vagusreizung ohne Erfolg
10h 12′	176	140—146	10	Puls unregelmässig; Vagusreizung ohne Erfolg

12. Versuch XXVI. Katze, 2600 g schwer.

11h 16—17′	206	122	3	aus der Vena femoralis fliessen 3,25 ccm Blut in 1 Min.
11h 17′ 38′	—	—	—	0,25 mg Cymarin intravenös
11h 18′	—	138	—	
11h 18′ 35″ bis 11h 19′ 35″	—	—	—	aus der Vena femoralis fliessen in 1 Min. 5,7 ccm Blut
11h 18′ 35″ bis 59″	156	138	7—14	
11h 19′	144	143—153	15—10	
11h 20′	—	134	—	Unregelmässiger Puls, schwer zu zählen, Blutdruck zeigt viele Schwankungen
11h 22′	—	118—122	2—6—8	
11h 23′	208 u. mehr	121—122	2 u. mehr	

13. Versuch XXIII. Katze, 1820 g schwer. Äthernarkose.

3h 42′	152—156	119—113	12—13	aus der Vena femoralis fliesst von 3h 41′ 50″ bis 3h 42′ 50″ (in 60 Sek.): 1,75 ccm Blut
3h 45′	—	—	—	0,25 mg Cymarin intravenös
3h 46′	140	137—138	16—17	aus der Vena femoralis fliessen von 3h 45′ 50″ bis 3h 46′ 50″: 4,5 ccm Blut
3h 46′	104	97	20	
3h 47′ 25″	84	74	27	
3h 47′ 45″	112	77	20—15	
3h 47′ 59″	162	85	6—9	
3h 48′	204	76—62	5—3	aus der Vena femoralis fliessen von 3h 47′ 14″ bis 3h 48′ 14″: 2,3 ccm Blut
3h 49′	212	62—56	2—3	

14. Versuch XXII. Katze, 2870 g schwer. Äthernarkose.

10h 53′	—	—	—	0,14 g Hirudin
11h 26′	172	91—94	7	
11h 27′	168—170	92—80	7—7,5	aus der Vena femoralis fliessen in 60 Sek. (von 11h 27—28′): 4 ccm Blut; von 11h 28—29′ 3,75 ccm Blut
11h 28′	—	78—82	6—7	
11h 30′ 17″	—	—	—	0,05 mg Cymarin intravenös

Zeit	Puls-frequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Pulshöhe in mm Hg	Verschiedenes
11h 30′ 50″	152	96	7—8	
11h 31′	148	103	8	
11h 32′ 11″	—	—	—	0,05 g Cymarin intravenös
11h 33′	160	102	7	
11h 34′	164	100—91	7	
11h 36′	176	100	4	Puls unregelmässig, Schwankungen im Druck
11h 37′	176	93	3,5—4	aus der Vena femoralis fliessen von 11h 36′ bis 37′: **7,5** ccm
11h 38′	172	93—80	4	
11h 39′	172	79	4	
11h 41′	170	79	4	aus der Vena femoralis fliessen von 11h 41′ bis 42′: **5,25** ccm Blut
11h 42′	180—172	100—63	3—4	

15. Versuch XXIV. Katze, 2050 g schwer.

3h 23′	240	142	4—3	
3h 30′	—	—	—	rechte Vagotomie
3h 34′	266	146—150	2—3	Vagusreizung ruft Drucksenkung von 150 auf 96 hervor
3h 37′	228	140—138	3	nach Vagusreizung Blutdrucksenkung von 142 auf 63 u. 48
3h 38′	—	—	—	0,2 mg Cymarin intravenös
3h 39′	212	157	4	Vagusreizung setzt den Druck von 156 auf 122 herab
3h 40′	220—216	144	2	Vagusreizung ohne Erfolg
3h 42′	232	145	2	Blutdruckkurve unregelmässig. Vagusreizung ohne Erfolg
3h 43′	242	144—134	1,5	
3h 45′	—	0	—	

16. Versuch XI. Katze, 1940 g schwer.

4h 1′	151	120	10	
4h 2′	—	—	—	0,25 mg Cymarin intravenös
4h 3′	120	129	14	
4h 5′	124	140	18	
4h 6′	112	132	19	
4h 7′	—	—	—	0,005 g Atropinsulfat
4h 7′ 50″	168	114—124	8	
4h 8′	152	106—114	8—9	
4h 9′	176	110—136	6—7	

17. Versuch XIV. Katze, 4150 g schwer.

3h 52′	229	190	2—2,5	
3h 53–56′	—	—	—	langsame Injektion in die Jugularisvene von 0,5 mg Cymarin, etwas höheren Smp.
3h 57′	135	180	10—15	
3h 58′	135	172	10—14	
4h 0′	—	—	—	0,005 g Atropinsulfat
4h 1′	250—250	160	1	

18. Versuch XV. Katze, 1580 g schwer.

Zeit	Pulsfrequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Pulshöhe in mm Hg	Verschiedenes
3h 33′	165	115	7—8	
3h 38′	128	102—103	9—10	nach Agmatinsulfatinjektion
3h 38′ 47″	—	—	—	0,2 mg Cymarin intravenös
3h 39′ 7″	—	120	20—21	
3h 39′ 20-50″	96—98	120	20—21	
3h 40′	108	124	18—16	
3h 41′	—	—	—	0,0025 g Atropinsulfat
3h 41′ 50″	132	130	10	
3h 43′	164	138	8	

19. Versuch X. Katze, 2500 g schwer.

10h 27′	124	173	10	
10h 29′ 23″	—	—	—	0,15 mg Cymarin intravenös
10h 29′ 57″	—	202	16	
10h 30′ 15″	96	202	22	
10h 30′ 50″	92	190	20—23	
10h 31′	100	183	18—20	
10h 33′	—	—	—	0,003 g Atropinsulfat
10h 33′ 20″	156	198	10	
10h 33′ 50″	164	198	7	

20. Versuch XVI. Katze, 2190 g schwer.

11h 31—32′	140	206	12	
11h 32′	—	—	—	0,3 mg Cymarin (älterer Darstellung) intravenös
11h 33′ 15″	80	216	30	
11h 33′ 40″	—	—	—	0,005 g Atropinsulfat
11h 33′ 56″	165	200	9	
11h 34′ 30″	180	222	6	

21. Versuch XXI. Katze, 1600 g schwer.

3h 57′	210	172	5	
3h 57′ 36″	—	—	—	0,2 mg Cymarin intravenös
3h 57′ 40″	198—200	198	8	
3h 58′	192	196	9	
3h 58′ 43″	—	—	—	beiderseitige Vagotomie
3h 58′ 47″	204—206	202—194	4—8	Puls unregelmässig
3h 59′ bis 4h	200	190	5	

22. Versuch XXII. Katze, 1840 g schwer.

10h 12′	220	186	3	
10h 13′	—	—	—	beiderseitige Vagotomie
10h 14′	270	192	1,5	
10h 15′	255	186	1,5	
10h 16′	—	—	—	0,2 mg Cymarin (älterer Darstellung) intravenös
10h 16′ 30″	258	206	1,5	
10h 17′	—	—	—	noch 0,2 mg Cymarin
10h 18′	240	182	1,5	
10h 18′ 30″	—	230—146	—	grosse Schwankungen des Blutdrucks; Puls unregelmässig

Zeit	Puls-frequenz in 60 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Pulshöhe in mm Hg	Verschiedenes
10h 21—24′	—	—	—	noch 0,4 mg Cymarin
10h 24′	—	200—72	—	Puls nicht zu zählen
10h 25′	—	110—50	—	das Herz versagt oft
10h 26′	—	194—46—0	—	

23. Versuch XVII. Katze, 2250 g schwer. 0,2 g Chloreton per os.

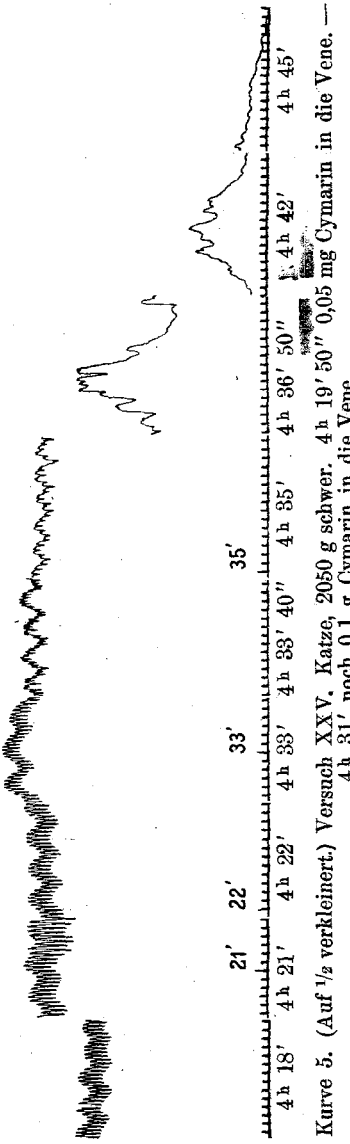
4h 10′	200—204	125—127	2—3	
4h 12′	—	—	—	0,01 g Cymarin subkutan
4h 18′	192	159	3—4	
4h 20′	192	160	4	
4h 24′	192	175	4—5	
4h 28′	140—144	183—168	7—8	
4h 36′	112	96	10—11	Druck und Puls werden sehr unregelmässig
4h 39′	140	134—150	4—8.	
4h 47′	192—196	116—150	2	
4h 57′	140	60	—	sehr unregelmässiger Puls

24. Versuch XVIII. Katze, 1850 g schwer. 0,15 g Chloreton per os.

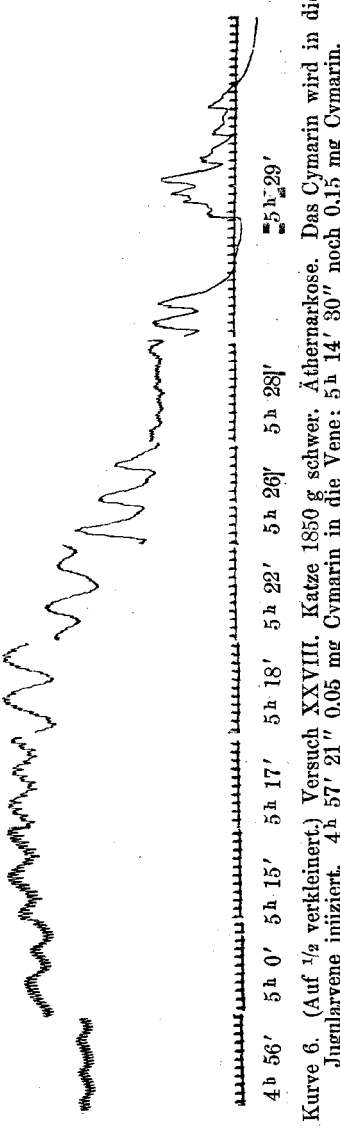
10h 57′	188—190	128—150	4—5	
11h 0′	—	—	—	0,01 g Cymarin subkutan
11h 7′	188	150	4	
11h 10′	190—211	160	3—4	
11h 25′	192?	80—100	2—2,5	Puls unregelmässig; Herz versagt zuweilen
11h 39′	96?	98	0,5—4—5	
11h 41′	—	86	—	dasselbe
11h 47′	—	64—110	—	grosse Schwankungen
11h 48′	—	82—46	—	Puls sehr klein, unregelmässig, nicht zu zählen
11h 48′ 20″	—	0	—	atmet noch

Dale und Laidlaw haben beobachtet, dass unter dem Einfluss des Apocynamarins die Gefässe, insbesondere diejenigen des Darmes, eine Verengerung erleiden. Nach Injektion der Substanz in die Vene sahen sie den Darm auffallend blass werden; ausserdem machten sie onkometrische Versuche an einer Darmschlinge, welche eine Volumabnahme derselben konstatieren liessen. Die Autoren führen diese Volumabnahme auf eine Gefässverengerung zurück; da es nun aber eine missliche Sache ist, einen solchen Schluss zu ziehen aus den Ergebnissen onkometrischer Versuche an einem Hohlorgan, welches Kontraktionen ausführt, habe ich Messungen der Blutstromgeschwindigkeit in einer mittelgrossen Mesenterialvene angestellt. Zu dem Zweck wurde eine Glaskanüle in eine mittlere Vene des Mesenteriums einer Darmschlinge eingeführt und der Minuten-Blut-

ausfluss vor und nach der Injektion von Cymarin gemessen. Zur Vermeidung der Blutgerinnung wurde Hirudin in der Menge von 0,05 g pro Kilo intravenös eingespritzt. Das Hirudin ist nicht ganz



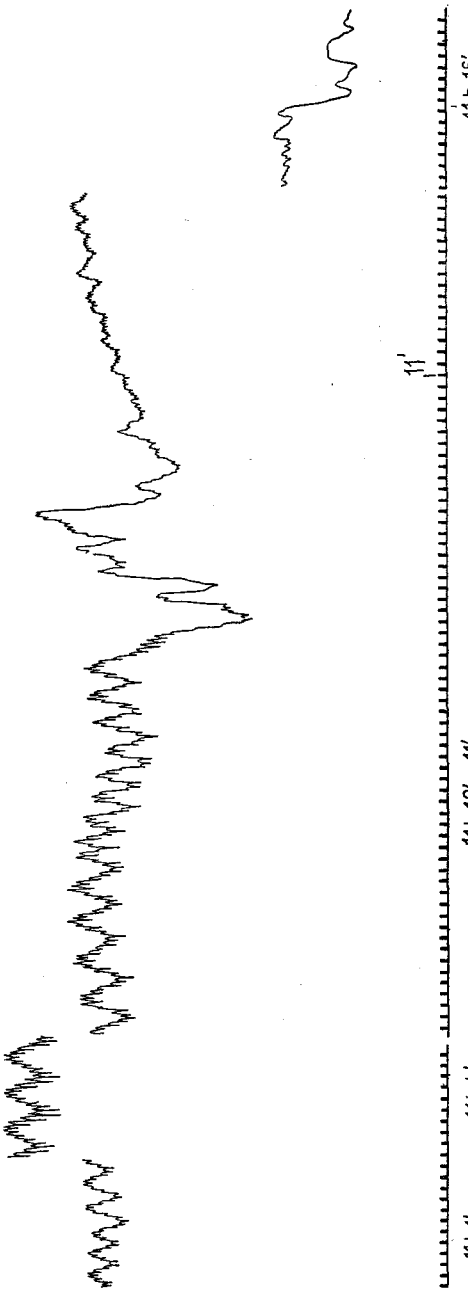
Kurve 5. (Auf 1/2 verkleinert.) Versuch XXV. Katze, 2050 g schwer. 4h 19' 50" 0,05 mg Cymarin in die Vene. — 4h 31' noch 0,1 g Cymarin in die Vene.



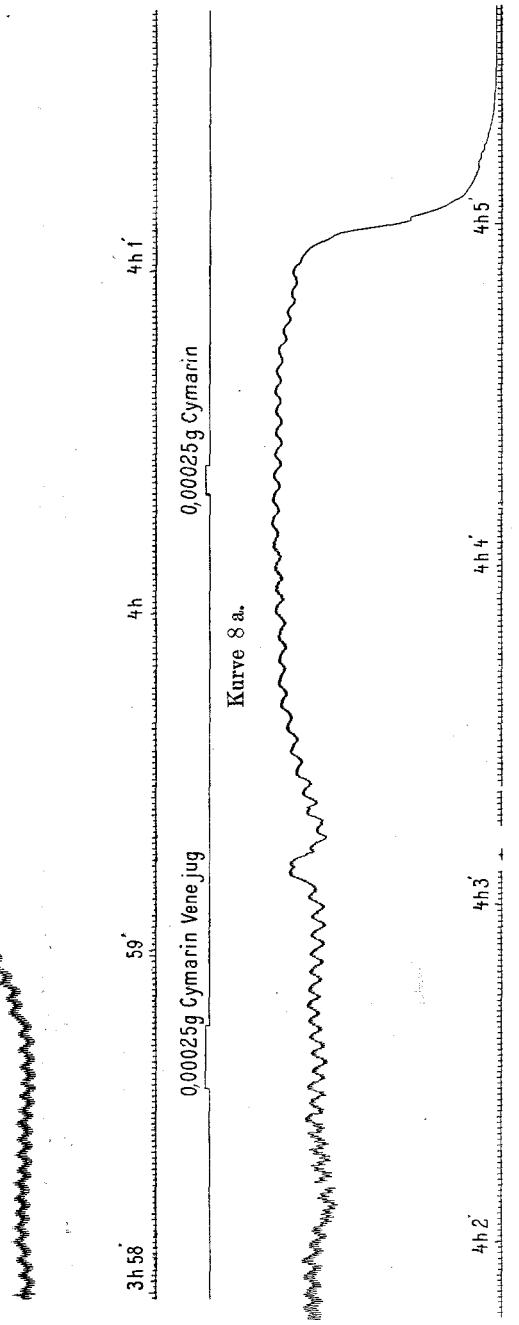
Kurve 6. (Auf 1/2 verkleinert.) Versuch XXVIII. Katze 1850 g schwer. Äthernarkose. Das Cymarin wird in die Jugularvene injiziert. 4h 57' 21" 0,05 mg Cymarin in die Vene; 5h 14' 30" noch 0,15 mg Cymarin.

ohne Einfluss auf den Blutdruck, den es stets herabsetzt; diese Wirkung ist indes ohne Bedeutung für die Untersuchung.

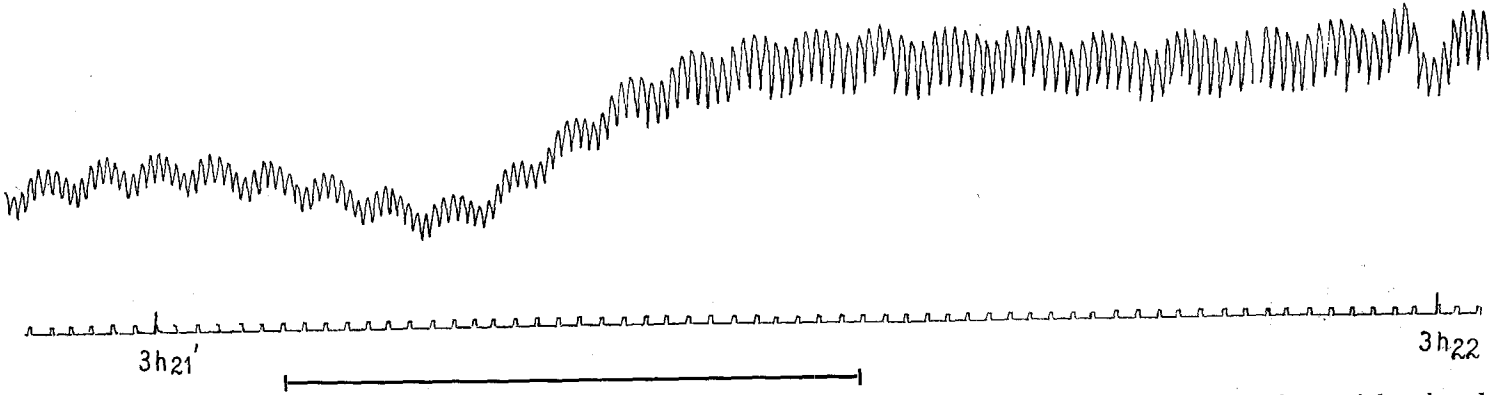
In dem Protokoll 7, Versuch XXXIV, ist das Ergebnis eines solchen Experimentes wiedergegeben. Wie man sehen kann, beträgt



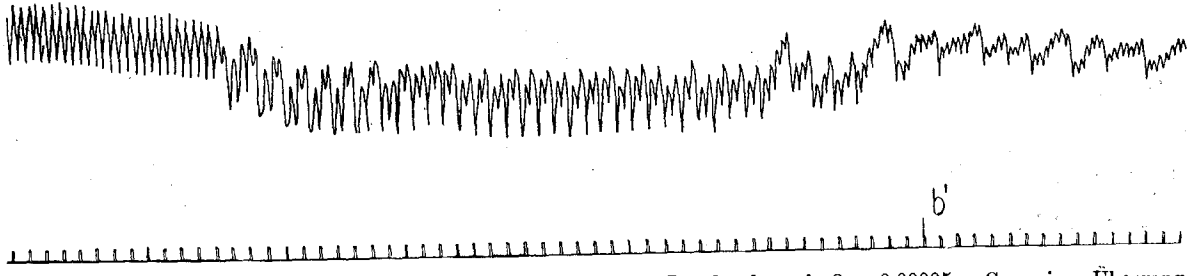
Kurve 7. (Auf ⅔ verkleinert.) Versuch II. Katze, 2590 g schwer. Um 11h 2' Injektion von 0,25 mg Cymarin in die Jugularvene; um 11h 10' 12" noch 0,15 mg Cymarin. Kurve 26 mm tiefer über die Nullinie als in Wirklichkeit.



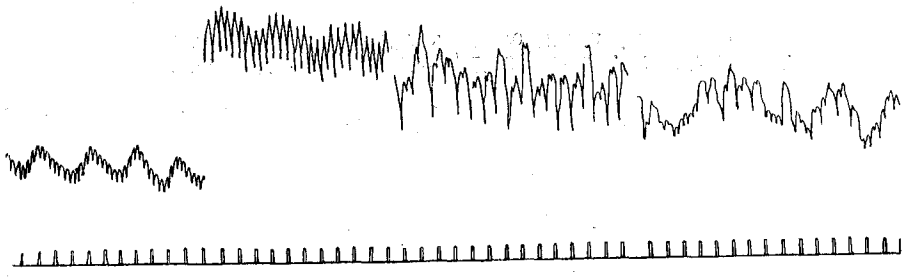
Kurve 8 a u. b. (Auf 1/8 verkleinert.) Versuch XXXI. Katze, 1910 g schwer. 0,2 g Chloreton um 3 h 22'. Cymarin intravenös.



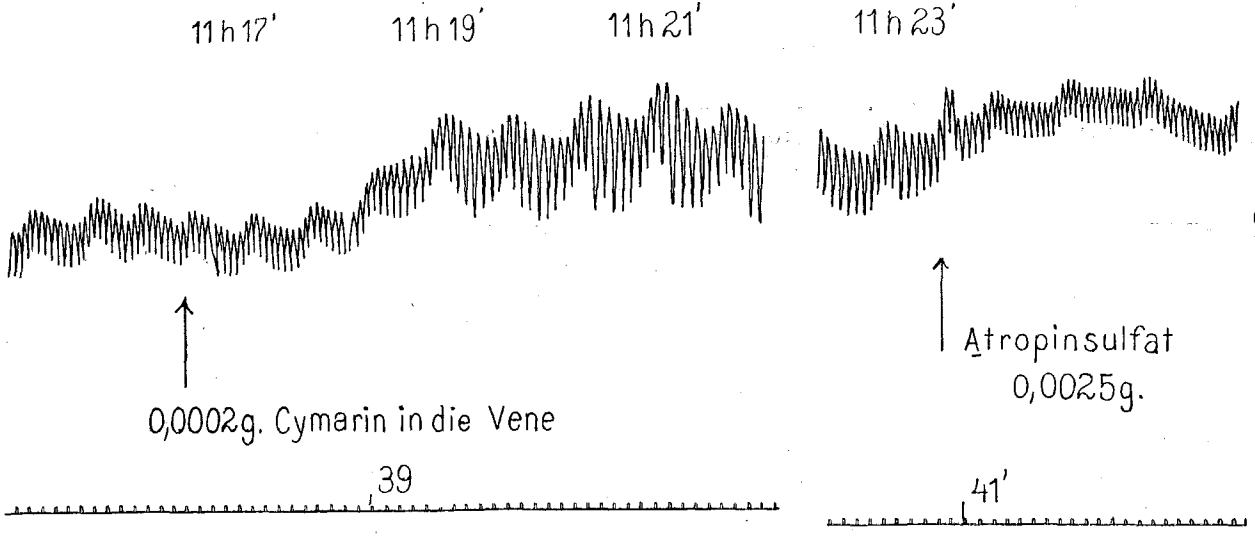
Kurve 9. (Auf 3/4 verkleinert.) Versuch XXXVIII. Katze, 2840 g schwer. 0,35 mg Cymarin in die Jugularvene. Kurve 53 mm tiefer über der Nulllinie als in Wirklichkeit.



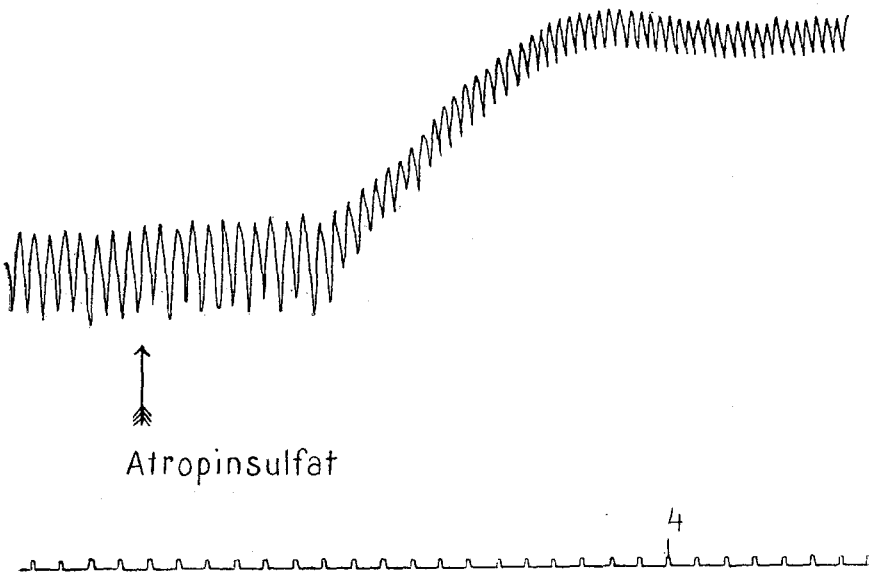
Kurve 10. (Orig.-Grösse.) Versuch IX. Katze, 1500 g schwer. Blutdruck nach $2 \times 0{,}00005$ g Cymarin. Übergang aus der ersten in die zweite Phase. Kurve 53 mm tiefer über der Nulllinie als in Wirklichkeit.



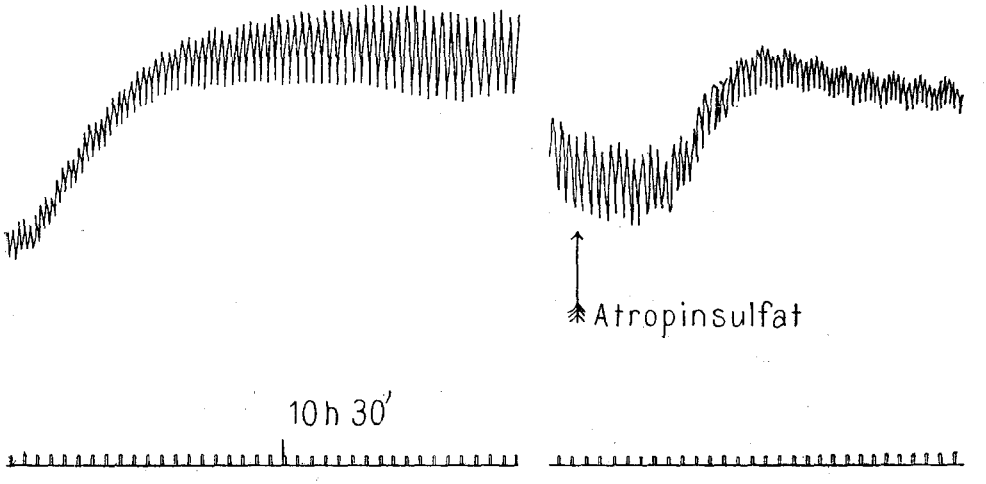
Kurve 11. (Orig.-Grösse.) Versuch XXVI. Katze, 2600 g schwer. 11 h 17′ 38″: Injektion von 0,25 mg Cymarin in die Jugularvene. Kurve 45 mm tiefer über der Nulllinie als in Wirklichkeit.



Kurve 12. (Orig.-Grösse.) Versuch XV. Katze, 1580 g schwer. Kurve 15 mm tiefer über der Nulllinie als in Wirklichkeit.

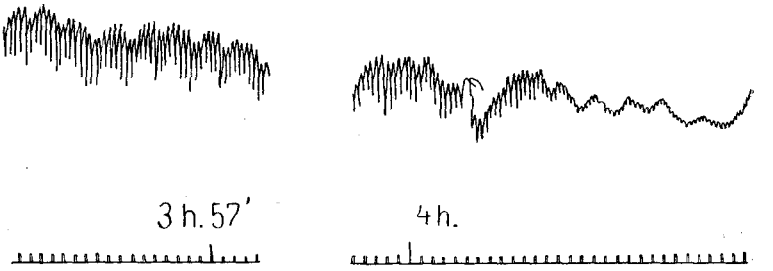


Kurve 13. (Orig.-Grösse.) Versuch XVI. Katze, 2190 g schwer. Blutdruck nach 0,0003 g Cymarin, in die Jugularvene injiziert. Kurve 30 mm tiefer über der Nulllinie als in Wirklichkeit.

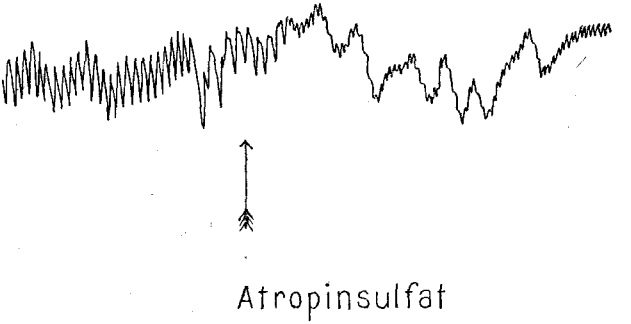


Kurve 14. (Orig.-Grösse.) Versuch X. Katze, 2500 g schwer. Blutdruckanstieg nach 0,00015 g Cymarin, in die Vene injiziert. Atropinwirkung. Kurve 48 mm tiefer über der Nulllinie als in Wirklichkeit.

die vor der Cymarininjektion in einer Minute aus der präparierten Mesenterialvene fliessende Blutmenge 2 ccm; nach Einspritzung von 0,1 mg Cymarin in die Jugularis fällt dieselbe auf 1,75 ccm, nach



Kurve 15. (Orig.-Grösse.) Versuch XIV. Katze, 4150 g schwer. Blutdruck nach Cymarin. 4h Atropinsulfat in die Vene injiziert. Kurve 64 mm tiefer über der Nulllinie als in Wirklichkeit.





Kurve 16. (Orig.-Grösse.) Versuch VIII. Katze. Blutdruck nach 0,0001 g Cymarin, intravenös. Kurve 24 mm tiefer über der Nulllinie als in Wirklichkeit.

abermaliger Injektion von 0,1 mg auf 1,1 ccm. Wenn man bedenkt, dass die Blutmenge, welche durch eine solche Vene fliesst, nur ein geringer Bruchteil des von dem Darm zurückfliessenden Blutes darstellt, so erkennt man den Einfluss, welchen eine solche Herabsetzung der Blutstromgeschwindigkeit des Intestinalgebietes auf den Kreislauf ausüben muss. Diese Versuche bestätigen demnach die Beobachtung von Dale und Laidlaw.

In den peripheren Kreislaufgebieten liegen aber die Verhältnisse ganz anders; stellt man ähnliche Versuche an der präparierten Vena femoralis an, so sieht man, dass der Blutstrom hier nicht vermindert, sondern zu jeder Zeit der Cymarinwirkung vergrössert wird. Diese Vergrösserung findet ihre Ursache in der Erhöhung des Blutdrucks einerseits, in einer Erweiterung der peripheren Gefässe anderseits. Diese Erweiterung ist zweifellos, denn die Blutstromvermehrung

dauert noch an zu einer Zeit, wo der Blutdruck schon gesunken ist. Es handelt sich bei dieser Erscheinung wahrscheinlich um eine kompensatorische Wirkung.

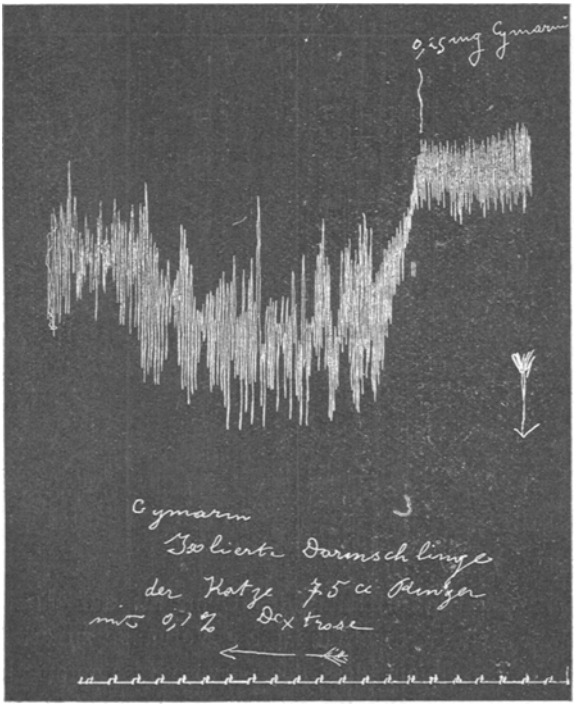
Die periphere Gefässerweiterung nach Cymarin kommt in den Versuchen XXV (5), XXVI (12), XXIII (13), XXII (14) deutlich zum Vorschein, wie folgende Tabelle zeigt:

Versuch	Zeit	Blutdruck	Blutstromgeschwindigkeit in der Vena femoralis in 60 Sek.	
XXV	4h 17′	88—92	3,1 ccm	
	4h 19′	—	—	0,05 g Cymarin
	4h 21′	114—117	4 ccm	
	4h 23′	113—112	7 ccm	
	4h 30′	92	3,1 ccm	
	4h 31′	—	—	noch 0,1 mg Cymarin
	4h 33′	120—130	4 ccm	
	4h 35′	100—115	4,3 ccm	
XXVI	11h 16′	121—123	3,25 ccm	
	11h 17′	—	—	0,25 mg Cymarin
	11h 18′	138	5,7 ccm	
XXIII	3h 42′	113—119	1,75 ccm	
	3h 45′	—	—	0,25 mg Cymarin
	3h 46′	137—138	4,5 ccm	
	3h 48′	62—76	2,3 ccm	
XXII	11h 26′	91—94	4 ccm	
	11h 28′	78—82	3,75 ccm	
	11h 30′	—	—	0,05 mg Cymarin
	11h 32′	—	—	0,05 mg Cymarin
	11h 36′	108—80	7,5 ccm	
	11h 41′	79	5,25 ccm	

Eine einseitige Einwirkung des Cymarins auf die Muskulatur der Gefässwand genügt nicht, um diese Vorgänge zu erklären; man muss vielmehr annehmen, dass der nervöse vasomotorische Apparat ebenfalls mitbeeinflusst wird. Ich glaube sogar, dass er bei den Veränderungen im Kaliber der Gefässe die Hauptrolle spielt. Dasselbe gilt ebenfalls für die Einwirkung des Cymarins auf die Darmbewegungen. Beobachtet man den Darmtraktus nach Cymarinapplikation, so sieht man eine intensive Peristaltik einsetzen; noch viel prägnanter tritt diese Wirkung an der isolierten Darmschlinge auf, wie die beigefügte Kurve 17 (s. S. 272) zeigt. Dieselbe ist an einer in Ringer-Lösung suspendierten Dünndarmschlinge der Katze gewonnen und ist von rechts nach links zu lesen; die Kontraktion erfolgt nach unten. Nach Zusatz von 0,25 mg Cymarin zu den 75 ccm Ringer-Lösung setzt sich der Darm sofort in einen höheren

Tonus und führt in dieser erhöhten Tonuslage viel ausgedehntere Bewegungen aus als normalerweise. Diese Wirkung ist demnach eine zweifache und lässt sich am allerleichtesten erklären durch eine Beeinflussung der Nervenganglien der Darmwand — verbunden mit einer gesteigerten Erregbarkeit der Muskulatur.

Wie der Darm, setzt sich ein anderer glatter Muskel, derjenige des Uterus unter der Einwirkung des Cymarins in verstärkten Tonus. Die nächste Kurve 18 (s. S. 273) zeigt diese Erscheinung am isolierten,



Kurve 17.

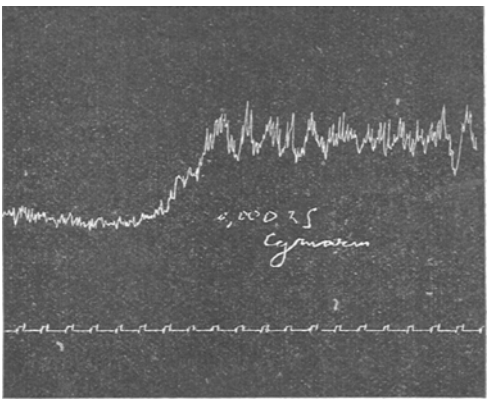
virginellen Katzenuterus nach Zusatz von 0,25 mg Cymarin zu den 75 ccm Ringer-Lösung. Dale und Laidlaw haben eine ähnliche Einwirkung des Apocynamarinum bei der Blasen- und Milzmuskulatur festgestellt (The Heart vol. 4 p. 156. 1909). — In Anbetracht der grossen Analogie in der Wirkungsweise des Apocynamarins und des Cymarins habe ich es für überflüssig gehalten, diese Versuche mit letzterem Präparat zu wiederholen.

Ich komme nun zu einer wichtigeren Eigenschaft des Apocynums, der diuretischen Wirkung. Die Anregung der Nierentätigkeit, welche

die Verwendung dieser Droge so wertvoll bei kardialem Hydrops gestaltet, ist von Dale und Laidlaw am Tier experimentell bestätigt worden. Diese Autoren haben gesehen, dass das Apocynamarin nach intravenöser Injektion die Diurese nach einer vorübergehenden Verringerung wesentlich vermehrt. Auch nach subkutaner Applikation haben sie eine harntreibende Wirkung beobachten können.

Die Versuche, welche ich nun meinerseits mit dem Cymarin angestellt habe, haben folgende Ergebnisse geliefert:

Misst man bei Kaninchen, welche auf gleichmässige Kost — was Wasserzufuhr anbetrifft — gesetzt sind oder gleichmässige Mengen Wasser mit der Schlundsonde bekommen, um den Wasservorrat des Körpers auf einer bestimmten Höhe zu erhalten, die Harnausscheidung stundenweise vor und nach subkutaner Cymarininjektion, so beobachtet man keine nennenswerte Vermehrung der Diurese. Unter den gleichen Verhältnissen bekommt man mit Theobromin oder Theocin eine oft bedeutende Vermehrung der Harnmenge. Der Mechanismus der Diurese mit Cymarin ist also ein ganz anderer als mit den Xanthinderivaten. Misst man aber die Harnabsonderung direkt aus den Ureteren in kürzeren Zeitspannen, dann ist man imstande, nach intravenöser Einspritzung mässiger Cymarindosen eine ziemlich schnell vorübergehende Vermehrung der Harnausscheidung zu beobachten. Im Versuch XXXII sieht man die aus beiden Ureteren fliessende Harnmenge, welche vor der Cymarinapplikation in der Zeit von 15 Minuten 1 ccm betrug, in der ersten Viertelstunde nach Injektion von 0,125 mg Cymarin auf das Doppelte ansteigen, in der zweiten aber schon auf 1,7 ccm zurückgehen. Im allgemeinen macht man die Erfahrung, dass grössere Dosen die Diurese eher herabsetzen, eine Erscheinung, welche mit den Zirkulationsverhältnissen in der Niere in Verbindung steht. Während der vermehrten Diurese nimmt



Kurve 18. Versuch am isolierten Katzenuterus.

das Volum der Niere zu; die Durchblutung ist also eine verstärkte. Ähnliche Verhältnisse sind mit Digitalis festgestellt worden; nach passenden Dosen dieses Glykosids kommt — beim Kaninchen insbesondere — eine nicht unbedeutende Vermehrung der Harnsekretion mit Vergrösserung des Nierenvolums zustande, ohne dass dabei immer eine entsprechende Erhöhung des normalen Blutdrucks zu verzeichnen wäre. Beim Cymarin erhöhen die kleinen Dosen, welche noch diuretisch wirken, immer den Blutdruck, vorzüglich wenn dieser Druck vor der Applikation sich aus irgendeinem Grunde unter der Norm befindet.

Während also die Diuretika der Purinreihe ihre Wirkung durch spezifische Reizung der sezernierenden Elemente der Niere hervorrufen, muss man annehmen, dass das Cymarin und die Körper der Digitalisgruppe die Harnabsonderung durch Veränderung der Nierenzirkulation bedingen.

Die harntreibende Wirkung des Cymarins wird aus diesem Grunde bei normalen Kreislaufverhältnissen weniger markant sein als bei darniederliegender Zirkulation; im ersteren Falle ist die Versorgung der Niere mit Blut schon an sich eine gute, im zweiten wird sie durch das Cymarin bedeutend gebessert, was in der vermehrten Diurese sofort seine Folge hat.

An normalen Menschen ist es kaum möglich, mit Cymarin eine Diurese, besonders nach Darreichung per os, zu erzeugen. Alle Versuche, welche ich in dieser Hinsicht gemacht habe, sind ohne Ergebnis geblieben[1]); bei Störungen des Kreislaufs dagegen, welche durch mangelhafte Herztätigkeit bedingt sind, ruft das Mittel eine profüse Harnflut, verbunden mit Resorption der Ödem- und Transsudatflüssigkeiten, hervor.

Die hydropischen Zustände kardialen Ursprungs bilden demnach die Hauptindikation des Apocynums und seines wirksamen Prinzips. Bei primären Nephritiden andererseits, wo die Ödeme nicht auf Kreislaufstörungen direkt zurückzuführen sind, ist von diesem Diuretikum nur wenig zu erwarten.

Im grossen und ganzen hat die klinische Prüfung, welche auf Grund meiner pharmakologischen Versuche angestellt worden ist,

---

1) Eine interessante Beobachtung habe ich bei diesen Versuchen gemacht: Es tritt beim normalen Menschen nach Cymarindarreichung sehr oft eine intensive Müdigkeit ein.

erwiesen, dass das Anwendungsgebiet des Cymarins sich mit demjenigen der Digitalispräparate in den Hauptpunkten deckt, mit dem Unterschiede vielleicht, dass beim ersteren die diuretische, bei den letzteren die kardiale Wirkung überwiegt.

Resumé.

1. Das Cymarin, ein gut kristallisierender, stark bitter schmeckender, bei 135—140° schmelzender Körper nicht glykosidischer Natur, ist das wirksame Prinzip des Apocynum cannabinum und androsoemifolium.

2. Das Cymarin hat pharmakologische Eigenschaften, welche denjenigen der Substanzen der Digitalisklasse sehr ähnlich sind, und kann als Kardiakum und Diuretikum in der Therapie Verwendung finden.