XV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Zur Methodik der Wertbestimmung der Digitalisblätter¹⁾.

Von

Priv.-Doz. Dr. G. Joachimoglu,

Assistenten am Institut.

(Mit 26 Tabellen.)

Die Notwendigkeit der pharmakologischen Wertbestimmung der Digitalisdroge und der daraus hergestellten officinellen Präparate und Spezialitäten ist wohl von der Mehrzahl der einsichtigen Ärzte allgemein anerkannt worden.

Es muß deswegen in hohem Maße befremden, wenn man in neueren Arbeiten die Ansicht vertreten findet, daß die pharmakologische Wertbestimmung für die Klinik keinen Wert hätte, da die Resultate der Prüfung am Frosch und die klinische Erfahrung vielfach keine Übereinstimmung erkennen ließen. So wird in einer Arbeit aus dem Pharmakologischen Institut in Zürich²⁾ darauf hingewiesen, daß bei Injektion des Digalens in der von der Fabrik gelieferten Originallösung an Frösche die Wirksamkeit dieses Präparats dreimal schwächer erscheint, als nach den Angaben des Fabrikanten über die Dosierung sich berechnen ließe. Wurden dagegen die wirksamen Bestandteile aus dem Digalen mittels Chloroform extrahiert, das Chloroform verjagt, der Rückstand mit 20 % igem Alkohol aufgenommen, so erwies sich das Digalen ebenso wirksam, wie es den Angaben des Herstellers entsprach. Daraus schließt der Verfasser: »die Änderung des Lösungsmittels hat also scheinbar eine bedeutende Änderung im Giftgehalt herbeigeführt, eine Änderung, die natürlich gar nicht vorhanden ist«. Es wird weiter gesagt, »durch Änderung der Konzentration der Begleitsubstanzen und der Lösungsmittel lassen sich willkürlich alle möglichen Resultate erzielen. Die Übertragung derselben auf die Dosierung

1) Die nachstehenden Untersuchungen sind zum Teil in den Jahren 1916 und 1917 ausgeführt worden. Über einen Teil derselben hat Heffter (Berliner klin. Wochenschrift 1917, Nr. 28) bereits kurz berichtet. Die ausführlichen Protokolle sollen hier mitgeteilt werden.

2) T. A. Redonnet, Die sogenannte Titrierung der Digitalispräparate an Fröschen. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1917, Nr. 30, S. 974.

der einzelnen Präparate beim kranken Menschen ist daher geradezu gefährlich, weil dadurch für einzelne Präparate unheilvolle Über- und Unterdosierungen geschaffen wurden«. Der Verfasser übersieht dabei vollkommen, daß offenbar bei der Injektion des Digalens in der Originallösung die Resorption der Digitaliskörper durch darin enthaltene Substanzen verzögert wird und infolgedessen die volle Wirkung des Giftes bei der vom Verfasser benutzten Einstundenmethode nicht voll zum Ausdruck kommt. Wenn der Verfasser diese Verhältnisse berücksichtigt hätte, so wäre es ihm leicht gewesen, seine Resultate zu erklären, und dann hätte er auch den Ärzten nicht geraten, die Resultate der pharmakologischen Wertbestimmung außer acht zu lassen. Redonnet schreibt, »der Arzt sollte sich nicht abwechselnd verschiedener Präparate bedienen, sondern er sollte sich für eines entscheiden und durch die eigne Erfahrung mit demselben die für jeden individuellen Fall passende Dosierung kennen lernen. Auf diese Weise wird dem Arzt trotz der Verwirrung, welche die Froschmethode gestiftet¹⁾, allmählich die notwendige Sicherheit in der Handhabung dieses wichtigen Medikamentes zurückgegeben«. Die Angabe, »daß das Digalen nie am Frosch eingestellt wird, sondern dessen Lösungen einfach durch Auflösen einer bestimmten Substanzmenge in dem Lösungsmittel bereitet wird, so wie man z. B. eine Morphinlösung herstellt«, dürfte den Tatsachen kaum entsprechen, und bei vielen Ärzten, die auf diesem Gebiet nicht sehr bewandert sind, falsche Vorstellungen erwecken. Wenn man bei der Digitalisdroge so weit wäre wie beim Opium, dessen wirksamen Bestandteil, das Morphin, wir in chemisch reiner Form darstellen können, so wären diese und andere Arbeiten, die sich mit der pharmakologischen Wertbestimmung der Digitalisblätter beschäftigen, überflüssig gewesen.

Wenn in der quantitativen Analyse ein Element oder eine Verbindung bestimmt werden soll, so hat der Chemiker zunächst die Aufgabe, das betreffende Element in einer wägbaren Form aus der zu analysierenden Substanz darzustellen. Auch die pharmakologische Wertbestimmung der Digitalisblätter ist im Prinzip ja eine chemische Analyse, und es ist nach dem oben Gesagten klar, daß nur eine Methode zum Ziele führen kann, die uns zunächst gestattet, quantitativ die zu analysierenden Stoffe aus der Droge zu isolieren. Eine Isolierung im chemischen Sinne ist ja nicht möglich, und so bleibt uns nur übrig, die wirksamen Bestandteile wenigstens quantitativ in Lösung zu erhalten und diese Lösung durch den Tierversuch auszuwerten. Das vielfach von den Drogenhandlungen zur Wertbestimmung benutzte Verfahren nach Focke kann schon deswegen nicht zum Ziele führen, weil bei der gewöhnlichen Infusion mit Wasser, wie es Focke vorschreibt, nicht alle wirksamen Bestandteile gelöst werden und somit im Froschversuch unberücksichtigt

1) Im Original nicht gesperrt.

bleiben. Darauf hat schon Schmiedeberg¹⁾ hingewiesen. Er schreibt: »Bei der Bereitung eines 5%igen Aufgusses bleibt ein Teil der wirksamen Bestandteile in den Blättern zurück. Bei der Prüfung würden daher verschiedenartig gesättigte Aufgüsse den gleichen Wirkungswert haben, obgleich in den Blättern, aus denen sie hergestellt waren, sehr verschiedene Mengen von wirksamen Bestandteilen enthalten sein konnten.« So sind viele Autoren dazu übergegangen, die Extraktion der wirksamen Bestandteile von Digitalisblättern mittels Alkohol zu bewerkstelligen. Ziegenbein²⁾ hat z. B. die Blätter mit 80%igem Alkohol extrahiert. Pick und Wasicky³⁾ nehmen an, daß es gelingt, mit 25%igem Alkohol alle Glykoside, insbesondere auch das gesamte Digitoxin, aus der Droge zu extrahieren. Die mit 25%igem Alkohol behandelte Droge gibt nach den Angaben dieser Autoren an 90%igen Alkohol kein Digitoxin mehr. Aus dieser Tatsache ziehen sie den Schluß, daß die Droge kein Digitoxin mehr enthält.

Daß das nicht richtig ist, und daß es durch fraktionierte Extraktion mit verschiedenen Lösungsmitteln nacheinander nicht gelingt, alle Glykoside aus den Digitalisblättern zu extrahieren, werden wir später sehen. Bezüglich der Löslichkeit des Digitoxins möchte ich zunächst einige wenige Versuche mitteilen. Schmiedeberg⁴⁾ schreibt: »In Wasser ist das Digitoxin ganz unlöslich, so daß es demselben auch beim Kochen keinen bitteren Geschmack erteilt.« Das ist nicht ganz richtig, wie folgender Versuch zeigt.

10 mg Digitoxin (Merck) wurden mit 50 ccm Wasser 6 Stunden lang bei 18° geschüttelt, filtriert, die Lösung eingedampft, der Rückstand gewogen. Es waren 3,5 mg gelöst. Demnach löst sich 1 mg Digitoxin in 14 000 Teilen Wasser. Bei einem Gehalt von 5% Alkohol ergibt sich eine Löslichkeit von 1 : 11 100, bei einem Gehalt von 10% Alkohol eine Löslichkeit von 1 : 10 000. Schließlich bei einem Gehalt von 25% Alkohol haben wir eine Löslichkeit von 1 : 9000.

Mit 25%igem Alkohol gelingt es, konzentrierte übersättigte Digitoxinlösungen herzustellen, wenn man eine Digitoxinlösung in absolutem Alkohol entsprechend mit Wasser verdünnt. Diese Lösungen sind freilich nicht beständig. Läßt man sie 3—4 Stunden stehen, so fällt das Digitoxin zum Teil aus.

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 307.

2) H. Ziegenbein, Wertbestimmung der Digitalisblätter. Archiv d. Pharmazie 1902, Bd. 240, S. 454.

3) E. P. Pick und R. Wasicky, Zur Digitalisfrage. Wiener klin. Wochenschrift 1917, Nr. 6.

4) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 3, S. 39.

Wir haben zunächst versucht mit verschiedenen Extraktionsmitteln und nach verschiedenen Methoden die Blätter zu extrahieren, um festzustellen, bei welcher Methode man die größte Ausbeute an wirksamen Digitalisglykosiden erhält. Weiter wurde versucht durch fraktionierte Extraktion, d. h. durch Extraktion mit verschiedenen Flüssigkeiten, nacheinander quantitativ die Digitaliskörper in Lösung zu erhalten.

Versuch 1.

a) 4 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1916 wurden mit 100 ccm Wasser 6 Stunden lang bei 18° in der Schüttelmaschine geschüttelt, zentrifugiert. Das Zentrifugat wurde Fröschen injiziert¹⁾ und die Dosis letalis ermittelt.

Die Auswertung (vgl. Tabelle 1) ergab:

1 g Folia Digitalis entsprechen 1000 F.D.

Tabelle 1 (Versuch 1 a).

Auswertung am 12. Oktober 1916. Temperatur: 16°.

1 ccm des Zentrifugats = 0,04 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		ccm	g Folia Digitalis	
1	30	0,7	0,028	tot
2	31	0,7	0,028	»
3	33	0,7	0,028	lebt
4	29	0,7	0,028	»
5	28	0,7	0,028	tot
6	32	0,7	0,028	lebt
7	30	0,8	0,032	tot
8	30	0,8	0,032	»
9	29	0,8	0,032	»
10	33	0,8	0,032	»
11	32	0,8	0,032	»
12	31	0,8	0,032	»
13	33	0,75	0,03	tot
14	32	0,75	0,03	»
15	31	0,75	0,03	»
16	29	0,75	0,03	»
17	28	0,75	0,03	»
18	30	0,75	0,03	»

Dosis letalis = 0,75 ccm des Zentrifugats = 0,03 g Folia Digitalis = 30 F.D.

1 g Folia Digitalis = 1000 F.D.

1) Genauerer darüber folgt weiter unten.

b) Die Blätter wurden auf der Nutsche gesammelt, in eine Flasche gebracht und mit 100 ccm 50%igem Alkohol bei 37° 16 Stunden lang digeriert, das Ganze zentrifugiert. 50 ccm des Zentrifugats bei 60° eingedampft und der Rückstand in 20 ccm Wasser aufgenommen.

Die Auswertung (vgl. Tabelle 2) ergab:

1 g Folia Digitalis entsprechen 240 F.D.

Tabelle 2 (Versuch 1b).

Auswertung am 14. Oktober 1916. Temperatur: 16°.

1 ccm der Lösung = 0,1 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		ccm	g Folia Digitalis	
1	32	0,8	0,08	lebt
2	31	0,8	0,08	>
3	29	0,8	0,08	>
4	31	0,8	0,08	>
5	30	0,8	0,08	>
6	28	0,8	0,08	>
7	30	1,25	0,125	tot
8	32	1,25	0,125	>
9	27	1,25	0,125	>
10	29	1,25	0,125	>
11	33	1,25	0,125	>
12	32	1,25	0,125	lebt
13	30	1,1	0,11	tot
14	31	1,1	0,11	lebt
15	33	1,1	0,11	tot
16	27	1,1	0,11	>
17	29	1,1	0,11	lebt
18	30	1,1	0,11	>

Dosis letalis = 1,25 ccm des Extrakts = 0,125 g Folia Digitalis = 30 F.D.

1 g Folia Digitalis = 240 F.D.

Insgesamt lassen sich demnach mit Wasser und 50%igem Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur bzw. bei 37° 1240,4 F.D. extrahieren.

Die Ergebnisse bei der Mazeration mit absolutem Alkohol zeigt folgender Versuch:

Versuch 2.

4 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1916 wurden mit 100 ccm absolutem Alkohol 9 Stunden lang geschüttelt, zentrifugiert. Um den Ein-

fluß jeder Temperaturerhöhung zu vermeiden wurden 50 ccm des Zentrifugats im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure eingedampft und der Rückstand in 25 % Alkohol aufgenommen.

Die Auswertung (Tabelle 3) ergab:

1 g Folia Digitalis entsprechen 833 F.D.

Tabelle 3 (Versuch 2).

Auswertung am 11. Oktober 1916. Temperatur: 18°.

1 ccm des Extrakts = 0,08 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		ccm	g Folia Digitalis	
1	32	0,4	0,032	lebt
2	33	0,4	0,032	"
3	28	0,4	0,032	"
4	29	0,4	0,032	"
5	31	0,4	0,032	tot
6	32	0,4	0,032	"
7	33	0,5	0,04	tot
8	28	0,5	0,04	"
9	29	0,5	0,04	"
10	30	0,5	0,04	"
11	31	0,5	0,04	"
12	32	0,5	0,04	"
13	28	0,45	0,036	tot
14	32	0,45	0,036	"
15	31	0,45	0,036	"
16	27	0,45	0,036	"
17	31	0,45	0,036	"
18	32	0,45	0,036	"

Dosis letalis = 0,45 ccm des Extrakts = 0,036 g Folia Digitalis = 30 F.D.

1 g Folia Digitalis = 833 F.D.

Versuch 3.

Bei einer zehnstündigen Extraktion im Soxhlet mit absolutem Alkohol wurden mit Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz (vgl. Tabelle 4) erhalten:

1 g Folia Digitalis entsprechen 2000 F.D.

Weiter wurde mit denselben Blättern eine Tinktur nach den Angaben des D. A. B. 5 bereitet.

Tabelle 4 (Versuch 3).

Auswertung am 20. Oktober 1916. Temperatur 16°.
1 ccm des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		ccm	g Folia Digitalis	
1	32	0,5	0,025	tot
2	31	0,5	0,025	»
3	28	0,5	0,025	»
4	29	0,5	0,025	»
5	30	0,5	0,025	»
6	32	0,5	0,025	»
7	28	0,3	0,015	tot
8	32	0,3	0,015	»
9	29	0,3	0,015	»
10	28	0,3	0,015	»
11	30	0,3	0,015	»
12	28	0,3	0,015	lebt
13	30	0,25	0,0125	lebt
14	32	0,25	0,0125	tot
15	30	0,25	0,0125	»
16	29	0,25	0,0125	»
17	31	0,25	0,0125	lebt
18	32	0,25	0,0125	tot

Dosis letalis = 0,3 ccm des Extrakts = 0,015 g Folia Digitalis = 30 F.D.
1 g Folia Digitalis = 2000 F.D.

Versuch 4.

Wie Tabelle 5 zeigt, entsprechen 1 g Folia Digitalis 1500 F.D.

Tabelle 5 (Versuch 4).

Auswertung am 20. Oktober 1916. Temperatur: 16°.
1 ccm des Extrakts = 0,1 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		ccm	g Folia Digitalis	
1	29	0,2	0,02	tot
2	32	0,2	0,02	»
3	30	0,2	0,02	»
4	32	0,2	0,02	»
5	31	0,2	0,02	»
6	30	0,2	0,02	»

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		ccm	g Folia Digitalis	
7	32	0,15	0,015	tot
8	31	0,15	0,015	»
9	32	0,15	0,015	»
10	30	0,15	0,015	lebt
11	32	0,15	0,015	»
12	32	0,15	0,015	tot

Dosis letalis = 0,2 ccm des Extrakts = 0,02 g Folia Digitalis.

1 g Folia Digitalis = 1500 F.D.

Es ergibt sich aus diesen vier Versuchen, daß wir aus den gleichen Blättern bei einer Extraktion mit Wasser und 50% igem Alkohol 1240,4, bei der Mazeration mit absolutem Alkohol 833, bei einer Tinktur nach D. A. B. 5 1500 und schließlich bei der Soxhlet-extraktion 2000 F.D. pro Gramm Digitalisblätter erhalten (vgl. Tabelle A).

Diese Ergebnisse wurden in weiteren Versuchen bei Verwendung einer anderen Probe von titrierten Digitalisblättern bestätigt.

Versuch 5.

a) 4 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1913 wurden mit 100 ccm Wasser 10 Stunden lang in der Schüttelmaschine geschüttelt, zentrifugiert. Um nicht übermäßig große Flüssigkeitsmengen, wie im Versuch 1 zu injizieren, wurden 50 ccm des Zentrifugats im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur in Schwefelsäure eingeeengt, bis das Volumen 25 ccm betrug.

Die Auswertung (vgl. Tabelle 6) ergab:

1 g Folia Digitalis entsprechen 937 F.D.

Tabelle 6 (Versuch 5a).

Auswertung am 6. November 1916. Temperatur: 16°.

1 ccm des Extrakts = 0,08 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		ccm	g Folia Digitalis	
1	28	0,45	0,036	tot
2	30	0,45	0,036	»
3	31	0,45	0,036	»
4	32	0,45	0,036	»
5	29	0,45	0,036	»
6	30	0,45	0,036	»

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		cem	g Folia Digitalis	
7	31	0,4	0,032	tot
8	32	0,4	0,032	»
9	29	0,4	0,032	»
10	30	0,4	0,032	»
11	31	0,4	0,032	»
12	29	0,4	0,032	»
13	30	0,35	0,028	tot
14	31	0,35	0,028	»
15	32	0,35	0,028	lebt
16	29	0,35	0,028	tot
17	30	0,35	0,028	»
18	31	0,35	0,028	lebt

Dosis letalis = 0,4 cem des Extrakts = 0,032 g Folia Digitalis = 30 F.D.
 1 g Folia Digitalis = 937 F.D.

b) Die Blätter wurden wie im Versuch 1 auf der Nutsche gesammelt und mit 100 cem in 50 % igem Alkohol 20 Stunden lang bei 37° digeriert, zentrifugiert. 50 cem des Zentrifugats eingedampft und in 10 cem 25 % igen Alkohol aufgenommen. (Im Versuch 1 wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen.)

Die Auswertung (vgl. Tabelle 7) ergab:

1 g Folia Digitalis entsprechen 250 F.D.

Tabelle 7 (Versuch 5 b).

Auswertung am 8. November 1916. Temperatur: 17°.
 1 cem des Extrakts = 0,2 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		cem	g Folia Digitalis	
1	31	0,6	0,12	tot
2	32	0,6	0,12	»
3	30	0,6	0,12	»
4	31	0,6	0,12	»
5	32	0,6	0,12	»
6	33	0,6	0,12	»
7	32	0,5	0,1	tot
8	30	0,5	0,1	»
9	33	0,5	0,1	»
10	32	0,5	0,1	lebt
11	30	0,5	0,1	»
12	31	0,5	0,1	»

Dosis letalis = 0,6 cem des Extrakts = 0,12 g Folia Digitalis = 30 F.D.
 1 g Folia Digitalis = 250 F.D.

Das Resultat der Extraktion mit absolutem Alkohol zeigt folgender Versuch:

Versuch 6.

2,5 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1913 wurden mit 100 ccm absolutem Alkohol im Soxhlet extrahiert, bei 60° eingedampft, der Rückstand in 50 ccm 25% igen Alkohols aufgenommen.

Die Auswertung (vgl. Tabelle 8) ergab:

1 g Folia Digitalis entsprechen 2000 F.D.

Tabelle 8 (Versuch 6).

Auswertung am 11. November 1916. Temperatur: 17°.

1 ccm des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		ccm	g Folia Digitalis	
1	30	0,2	0,01	lebt
2	29	0,2	0,01	»
3	28	0,2	0,01	»
4	30	0,2	0,01	»
5	28	0,2	0,01	»
6	29	0,2	0,01	»
7	30	0,25	0,0125	tot
8	29	0,25	0,0125	lebt
9	28	0,25	0,0125	»
10	29	0,25	0,0125	tot
11	30	0,25	0,0125	lebt
12	31	0,25	0,0125	»
13	32	0,3	0,015	tot
14	30	0,3	0,015	»
15	31	0,3	0,015	»
16	28	0,3	0,015	»
17	29	0,3	0,015	lebt
18	31	0,3	0,015	tot

Dosis letalis = 0,3 ccm des Extrakts = 0,015 g Folia Digitalis = 30 F.D.

1 g Folia Digitalis = 2000 F.D.

Auch hier haben wir bei der Soxhletextraktion die größte Ausbeute.

Es wäre nun anzunehmen, daß es gelingen müßte, wenn man die mit Wasser mazerierten Blätter nachträglich mit absolutem Alkohol im Soxhlet extrahiert, eine größere oder mindestens eine ebenso hohe Ausbeute wie bei der Soxhletextraktion mit absolutem Alkohol allein zu erhalten.

Daß dem nicht so ist, beweist folgender Versuch:

Versuch 7.

a) 5 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1916 wurden mit 100 ccm Wasser 20 Stunden lang geschüttelt, zentrifugiert und auf der Nutsche gesammelt. Dann wurden die Blätter in eine Extraktionshülse gebracht und mit 25 ccm absolutem Alkohol wasserfrei gewaschen. Der Alkohol wurde mit dem wässerigen Extrakt vereinigt und seine Auswertung (vgl. Tabelle 9) ergab:

1 g Folia Digitalis entsprechen 1000 F.D.

Tabelle 9 (Versuch 7a).

Auswertung am 7. Januar 1917. Temperatur: 16°.

1 ccm des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		ccm	g Folia Digitalis	
1	30	0,55	0,275	lebt
2	31	0,55	0,275	tot
3	29	0,55	0,275	»
4	30	0,65	0,0325	tot
5	31	0,65	0,0325	»
6	29	0,65	0,0325	»
7	31	0,65	0,0325	»
8	30	0,65	0,0325	»
9	28	0,65	0,0325	»
10	31	0,6	0,03	tot
11	29	0,6	0,03	lebt
12	31	0,6	0,03	tot
13	28	0,6	0,03	»
14	32	0,6	0,03	»
15	30	0,6	0,03	»

Dosis letalis = 0,6 ccm des Extrakts = 0,03 g Folia Digitalis = 30 F.D.

1 g Folia Digitalis = 1000 F.D.

b) Nun wurde die Extraktionshülse in den Soxhletapparat gebracht und mit 100 ccm absolutem Alkohol 10 Stunden lang extrahiert.

Die Auswertung (vgl. Tabelle 10) zeigt:

1 g Folia Digitalis entsprechen 545 F.D.

Tabelle 10 (Versuch 7 b).

Auswertung am 8. Januar 1917. Temperatur: 17°.
1 cem des Extrakts = 0,1 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Menge in		Nach 20 Stunden
		cem	g Folia Digitalis	
1	31	0,45	0,045	tot
2	28	0,45	0,045	»
3	29	0,45	0,045	lebt
4	31	0,45	0,045	»
5	30	0,6	0,06	tot
6	31	0,6	0,06	»
7	29	0,6	0,06	»
8	29	0,5	0,05	lebt
9	30	0,5	0,05	tot
10	31	0,5	0,05	lebt
11	30	0,5	0,05	»
12	29	0,5	0,05	tot
13	28	0,5	0,05	»
14	30	0,55	0,055	tot
15	31	0,55	0,055	»
16	30	0,55	0,055	»
17	29	0,55	0,055	»
18	30	0,55	0,055	lebt
19	31	0,55	0,055	tot

Dosis letalis = 0,55 cem des Extrakts = 0,055 g Folia Digitalis = 30 F.D.
1 g Folia Digitalis = 545 F.D.

Eine Wiederholung der fraktionierten Extraktion mit Wasser, verdünntem Alkohol bei Zimmertemperatur und absolutem Alkohol im Soxhlet führte zu dem gleichen Resultat. Bei der Wichtigkeit dieser Versuche scheint es mir angebracht zu sein, sie in extenso mitzuteilen.

Versuch 8.

a) 5 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1916 wurden mit 100 cem Wasser 6 Stunden lang bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt, zentrifugiert, 50 cem des Zentrifugats im Faustschen Trockenapparat bei 22° auf 25 cem eingeeengt. Das Extrakt wurde dann an Fröschen ausgewertet und ergab (vgl. Tabelle 11):

1 g Folia Digitalis = 1000 F.D.

Tabelle 11 (Versuch 8a).

Auswertung am 26. April 1917. Temperatur: 17°.

1 cem des Extrakts = 1 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	33	0,01	0,33	tot
2	33	0,01	0,33	»
3	35	0,01	0,35	»
4	32	0,01	0,32	»
5	32	0,01	0,32	»
6	36	0,01	0,36	lebt
7	29	0,009	0,26	tot
8	35	0,009	0,31	»
9	30	0,009	0,27	lebt
10	34	0,009	0,31	»
11	33	0,009	0,3	tot
12	33	0,009	0,3	»

1 F.D. = 0,01 cem Extrakt = 0,001 g Folia Digitalis. 1 g Folia Digitalis = 1000 F.D.

b) Die Blätter wurden koliert, in eine Flasche gebracht und 6 Stunden lang bei gewöhnlicher Temperatur mit 100 cem 70%igem Alkohol geschüttelt. 50 cem des alkoholischen Extrakts wurden im Faustschen Trockenapparat bei 22° eingedampft, Rückstand in 25 cem 25%igen Alkohol aufgenommen. Die Auswertung dieses Extrakts (vgl. Tabelle 12) ergab:

1 g Folia Digitalis = 500 F.D.

Tabelle 12 (Versuch 8b).

Auswertung: April 1917. 1 cem des Extrakts = 0,1 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	25	0,02	0,5	lebt
2	35	0,02	0,7	tot
3	26	0,02	0,52	»
4	32	0,02	0,64	»
5	29	0,02	0,58	»
6	32	0,02	0,64	»
7	31	0,015	0,46	lebt
8	35	0,015	0,52	»
9	30	0,015	0,45	tot

1 F.D. = 0,02 cem Extrakt = 0,002 g Folia Digitalis. 1 g Folia Digitalis = 500 F.D.

c) Es wurde wieder koliert und die Blätter im Soxhlet mit 100 cem absolutem Alkohol 8 Stunden lang extrahiert. Der Alkohol wurde bei 60° verjagt und der Rückstand mit 25 cem 25%igem Alkohol aufgenommen. Die Auswertung dieses Extrakts an Fröschen konnte genau nicht durchgeführt werden, da es sich als zu schwach erwies. Auch bei einer Dosis von 0,03 cem Extrakt blieben die Tiere am Leben. Es wurde angenommen (vgl. Tabelle 13), daß 1 g Folia Digitalis 166 F.D. entsprachen.

Tabelle 13 (Versuch 8c).

Auswertung: April 1917. 1 cem des Extrakts = 0,1 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	32	0,01	0,32	lebt
2	35	0,01	0,35	»
3	28	0,01	0,38	»
4	25	0,015	0,37	»
5	29	0,015	0,43	»
6	26	0,015	0,39	»
7	33	0,002	0,66	lebt
8	32	0,002	0,64	»
9	30	0,002	0,6	»
10	27	0,025	0,67	lebt
11	32	0,025	0,8	»
12	30	0,025	0,75	»
13	28	0,03 ¹⁾	0,84	lebt
14	31	0,03	0,93	»
15	34	0,03	1,0	»
16	30	0,03	0,9	»
17	31	0,03	0,93	»
18	26	0,03	0,78	»

1 F.D. ist in mehr als 0,03 cem Extrakt enthalten. Es wird angenommen, daß 1 F.D. in 0,06 cem Extrakt enthalten sind. 1 g Folia Digitalis entsprechen dann 166 F.D.

Wenn wir annehmen, daß durch die Soxhletextraktion tatsächlich 165 F.D. erzielt worden sind, so ergibt sich, daß 1 g Blätter an Wasser 1000 F.D., an 70%igen Alkohol 500 F.D. und bei der Soxhletextraktion 166 F.D. abgegeben haben, insgesamt demnach 1666 F.D.

1) Dieses Extrakt wirkt so schwach, daß seine genaue Auswertung nicht möglich war.

Wir haben gegenüber der Soxhletextraktion (vgl. Versuch 3) im Versuch 7 ein Defizit von 455 F.D. und im Versuch 8 ein Defizit von annähernd 434 F.D. Wie diese Verluste zu erklären sind, können wir nicht sagen. Jedenfalls zeigen diese Versuche, daß die Digitaliskörper offenbar so labil sind, daß sie auch bei der schonendsten Behandlung (bei dem Versuch 7 und 8 wurde, abgesehen von der Soxhletextraktion, durchweg bei gewöhnlicher Temperatur gearbeitet) Veränderungen erleiden, die wir uns vorläufig nicht erklären können. Wir werden später auf diese Verhältnisse noch einmal zurückkommen. Es wurden nun weiter andere Extraktionsmittel herangezogen und versucht, mit diesen eine bessere Ausbeute zu erzielen als bei den vorausgegangenen Versuchen.

Versuch 9.

5 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1916 wurden mit 100 ccm Chloroform 8 Stunden lang geschüttelt, zentrifugiert, 50 ccm bei 20° eingedampft, Rückstand in 25 ccm mit 25 % igem Alkohol aufgenommen. Die Auswertung konnte auch hier nicht genau durchgeführt werden, da auch bei Injektion von 0,03 ccm Extrakt pro Gramm Frosch sämtliche Tiere am Leben blieben. Demnach enthielt 1 g Folia Digitalis weniger als 660 F.D. Daraus ergibt sich, daß mit Chloroform ein sehr geringer Teil der Digitaliskörper (weniger als ein Drittel) zu extrahieren ist. Dasselbe gilt vom nächsten Extraktionsmittel, dem Benzol.

Versuch 10.

a) 10 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1916 wurden mit 100 ccm Benzol 10 Stunden lang im Soxhlet extrahiert, Benzol im Faustschen Trockenapparat bei 22° abgedampft, Rückstand in 50 ccm 25 % igem Alkohol aufgenommen. Die Auswertung (vgl. Tabelle 14) ergab:

1 g Folia Digitalis entsprechen 166 F.D.

Tabelle 14 (Versuch 10a).

Auswertung am 26. April 1917. 1 ccm des Extrakts = 0,2 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	32	0,01	0,32	lebt
2	33	0,01	0,32	„
3	33	0,02	0,64	tot. Systolischer Stillstand
4	31	0,02	0,62	„ „ „
5	29	0,015	0,43	lebt
6	24	0,015	0,36	tot. Systolischer Stillstand
7	32	0,018	0,58	lebt

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
8	25	0,018	0,45	tot. Systolischer Stillstand
9	33	0,02	0,62	lebt
10	25	0,02	0,5	tot. Systolischer Stillstand
11	25	0,02	0,5	lebt
12	31	0,02	0,62	»
13	34	0,03	1,0	tot. Systolischer Stillstand
14	31	0,03	0,93	» Diastolischer »
15	28	0,03	0,84	» Systolischer »
16	25	0,03	0,75	» » »
17	26	0,03	0,78	» » »
18	30	0,03	0,9	» » »

1 F.D. = 0,03 ccm Extrakt = 0,006 g Folia Digitalis. 1 g Folia Digitalis = 166 F.D.

b) Die Blätter wurden weiter mit 100 ccm absolutem Alkohol 8 Stunden lang im Soxhlet extrahiert. Alkohol bei 60° verjagt, Rückstand in 50 ccm 25 % igem Alkohol aufgenommen. Die Auswertung (vgl. Tabelle 15) ergab:

1 g Folia Digitalis entsprechen 1250 F.D.

Tabelle 15 (Versuch 10b).

Auswertung: April 1917. 1 ccm des Extrakts = 0,2 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	28	0,01	0,28	tot
2	25	0,01	0,25	»
3	32	0,01	0,32	»
4	30	0,005	0,15	tot
5	34	0,005	0,17	»
6	25	0,005	0,12	»
7	33	0,003	0,1	lebt
8	31	0,003	0,09	»
9	26	0,003	0,08	tot
10	34	0,004	0,13	tot
11	31	0,004	0,12	»
12	34	0,004	0,13	»
13	30	0,004	0,12	»
14	28	0,004	0,11	»
15	26	0,004	0,1	»

1 F.D. = 0,004 ccm Extrakt = 0,0008 g Folia Digitalis.

1 g Folia Digitalis = 1250 F.D.

Insgesamt lassen sich demnach mit Benzol und absolutem Alkohol im Soxhlet aus 1 g Folia Digitalis 1415 F.D. extrahieren, während die Extraktion mit absolutem Alkohol allein 2000 F.D. ergibt. Auch hier werden offenbar durch die Behandlung der Blätter mit Benzol erhebliche Mengen von wirksamen Glykosiden zerstört.

Obwohl schon aus der Tatsache, daß wir über die Chemie der Digitaliskörper äußerst mangelhaft orientiert sind, ohne weiteres erhellt, daß eine quantitative Bestimmung der wirksamen Digitaliskörper auf chemischem Wege nicht möglich ist, ist von Tschirch und Wolter¹⁾ eine chemische Wertbestimmung der Digitalisblätter neuerdings wieder versucht worden. Zunächst weisen die Autoren darauf hin, daß zuverlässige Werte nur am isolierten Herzen eines Warmblüters zu erhalten sind. Weiter schreiben sie, daß durch die physiologischen Methoden nur der Giftwert, aber nicht der »therapeutische« ermittelt wird. Eine derartige Trennung von therapeutischer Wirkung und Giftwirkung ist schon aus allgemeinen pharmakologischen Prinzipien nicht zulässig. Gift, gleichbedeutend mit Pharmakon, ist jede chemische Substanz, die, in den Körper eingeführt, Veränderungen hervorruft. Therapeutische Wirkung und Giftwirkung sind ihrem Wesen nach nicht verschieden. Nur vom Standpunkt des Arztes am Krankenbett kann man von therapeutischer Wirkung und Giftwirkung sprechen. Den Lesern dieses Archivs sind diese Dinge so geläufig, daß ich darauf nicht näher einzugehen brauche. Bemerkenswert erscheinen mir bei den Untersuchungen von Tschirch und Wolter die Versuche, festzustellen, durch welches Lösungsmittel den Digitalisblättern die meisten wirksamen Stoffe entzogen werden. Es wurden untersucht Äther, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Aether aceticus, Alcohol absolutus, Amylalkohol, Benzol und Azeton. Bei der Herstellung der Auszüge wurde die Droge mit dem betreffenden Lösungsmittel 24 Stunden lang unter wiederholtem Umschütteln mazeriert. Mit absolutem Alkohol wurden die größten Mengen von wirksamen Stoffen extrahiert, jedoch kommt dieses Extraktionsverfahren für eine chemische Wertbestimmung nicht in Frage, weil Alkohol sich mit fast allen Flüssigkeiten mischt und somit eine Abtrennung desselben nicht möglich ist. Dagegen haben die Verfasser im Azeton ein Extraktionsmittel gefunden, welches alle Digitaliskörper löst und dessen Trennung von der wässrigen Flüssigkeit sich durch Kochsalzzusatz bewerkstelligen läßt. Obwohl die Verfasser der Ansicht

1) A. Tschirch und F. Wolter, Schweizerische Apothekerzeitung, 56. Jahrgang, Nr. 37, S. 469; Nr. 38, S. 495; Nr. 39, S. 512, 1918.

sind, daß die physiologischen Methoden nur den Giftwert, aber nicht den therapeutischen Wert ermitteln, haben sie doch die Resultate der chemischen Prüfung mit pharmakologischen Methoden kontrolliert. Sie bestimmten bei verschiedenen Blättern das Digitoxin nach Keller einerseits und andererseits den physiologischen Wirkungswert. Diesem wurde die minimal tödliche Dosis für 1 g Froschgewicht zugrunde gelegt, allerdings mit der von Focke vorgeschlagenen Abänderung der Berechnung des reziproken Wertes der Milligrammzahlen, also der Zahl, die erhalten wird durch Division von 1 durch die Milligrammzahl (Valor). Die Angaben der Verfasser über die Extraktion der Digitalisblätter mit Azeton haben wir nachgeprüft. Es zeigte sich, daß dieses Extraktionsmittel die Digitalisblätter äußerst langsam extrahiert. Nach 12stündiger Extraktion im Soxhlet, wie auch nach 24stündiger, konnte durch eine nochmalige Extraktion mit frischem Azeton eine erhebliche Menge von wirksamen Glykosiden extrahiert werden. Aus diesem Grunde scheint mir, daß das Azeton kein geeignetes Extraktionsmittel darstellt. Auf eine ausführliche Wiedergabe der Protokolle kann deswegen verzichtet werden.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß die Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1916, die bei der Verwendung in den Versuchen 7—10 ein Jahr alt waren, bei der Soxhletextraktion auch im nächsten Jahre einen Wert von 2000 F.D. pro g Folia Digitalis zeigten.

Die in den Versuchen 1—10 ermittelten Werte sind in Tabelle A zusammengestellt.

Von großem Interesse wäre es nun, festzustellen, welche Glykoside in dem Soxhletextrakt enthalten sind. Nach W. Straub¹⁾ haben wir in den Digitalisblättern drei Glykoside bzw. Glykosidfraktionen anzunehmen. Das in Wasser und Chloroform leicht lösliche Gitalin ist sicher kein einheitlicher Körper. Bei höherer Temperatur tritt eine Zersetzung des Glykosids ein. Das zweite Glykosid, das Digitalin, ist in Wasser leicht löslich, ebenso in Alkohol, aber unlöslich in Chloroform. Endlich das dritte Glykosid, das Digitoxin, ist offenbar das stabilste Glykosid und kann auch in kristallinischer Form erhalten werden. Dieses Glykosid ist unlöslich in Wasser, dagegen löslich in Alkohol und Chloroform. Die verschiedene Löslichkeit der genannten Glykoside in verschiedenen Lösungsmitteln könnte dazu dienen, uns Auskunft darüber zu geben, welche Glykoside unser Soxhletextrakt enthielt. Diesen Weg hat Straub ebenfalls ein-

1) Münch. med. Wochenschr. 1917, 64. Jahrg., Nr. 16, S. 513 und Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 80, S. 52.

geschlagen. Wird das Soxhletextrakt eingedampft, und der Rückstand im Chloroform aufgenommen, so gehen Digitoxin und Gitalin in Lösung, während der Rückstand Digitalein enthält. Wird die Chloroformlösung mit Wasser geschüttelt, so kann Digitoxin vom Gitalin getrennt werden. Der in den Versuchen 7, 8 und 10 erhobene Befund, daß bei jeder Extraktion Verluste an wirksamen Glykosiden eintreten, wird selbstverständlich die Resultate einer Trennung der drei Glykoside nach dem skizzierten Verfahren beeinträchtigen. Die Resultate, die man bekommen wird, sind selbstverständlich entsprechend vorsichtig zu verwerten. Trotzdem haben wir es in zwei Versuchen unternommen, uns nach diesem Verfahren ein Bild über die quantitative Zusammensetzung unseres Soxhletextraktes zu machen. Da die erhaltenen Werte nur annähernd richtig sein können, so möchte ich von einer Wiedergabe dieser Versuche in extenso absehen und nur den einen Versuch kurz mitteilen.

Versuch 11.

5 g Folia Digitalis tritata Cäsar und Loretz 1916 mit 100 ccm absolutem Alkohol im Soxhlet extrahiert, Alkohol verjagt, Rückstand in 50 ccm Chloroform aufgenommen, 1 Stunde lang geschüttelt, filtriert. Das Filtrat wird vorsichtig mit 50 ccm Wasser geschüttelt. Es resultieren Digitoxinfraction A und Gitalinfraction B. Der Rückstand vom Filtrat wird in 50 ccm Wasser aufgenommen, Digitaleinfraction C, die Lösung mit 50 ccm Chloroform geschüttelt, und das Chloroform mit der Digitoxinfraction A vereinigt. Die in Arbeit genommenen 5 g Digitalisblätter entsprechen nach Versuch 3 10 000 F.D. Die Auswertung der erhaltenen Fraktionen zeigte, daß die Digitaleinfraction C 4000 F.D., die Digitoxinfraction 3350 F.D. und die Gitalinfraction 150 F.D. enthielten. Das Gemisch der Glykoside im Soxhletextrakt besteht demnach aus 40 % Digitalein, 37,5 % Digitoxin und 1,5 % Gitalin, während 21 % der wirksamen Glykoside bei der Verarbeitung als Verlust anzusehen sind.

Da das Digitoxin und Gitalin in Chloroform löslich sind, so wäre zu erwarten, daß mindestens etwa 40 % der Glykoside aus den Blättern durch Chloroform extrahierbar sind. Versuch 9 zeigt uns, daß diese Annahme nicht richtig wäre. Somit ist dieses Trennungungsverfahren als nicht einwandfrei anzusehen, und ich lege deswegen auf diese Zahlen keinen großen Wert.

Was nun die in dem Soxhletextrakt enthaltenen anorganischen Bestandteile betrifft, so sind wir natürlich in der Lage, sie in einwandfreier Weise zu bestimmen. Insbesondere interessiert uns hier der Gehalt der Extrakte an Kalium wegen der Herzwirkung dieses Ions. Wir haben zunächst in einem Schüttelmazerat, welches aus

2,5 g Folia Digitalis mit 100 ccm Wasser bei 10 stündiger Einwirkungs-
dauer erhalten wurde, eine Aschenbestimmung vorgenommen. Das
Kalium wurde mit Platinchlorwasserstoffsäure gefällt. Die 2,5 g
Digitalisblätter enthielten 0,121 g Asche mit 0,0451 g Kalium. Die
gleiche Menge Digitalisblätter (2,5 g) 10 Stunden lang im Soxhlet
extrahiert, gaben eine Asche im Gewicht von 0,0044 g. Bei dieser
geringen Menge wurde auf eine Kaliumbestimmung verzichtet.

Wir sehen also, daß das Soxhletextrakt sehr geringe Mengen
von anorganischen Bestandteilen enthält, während das mit Wasser
erhaltene Schüttelmazerat immerhin nennenswerte Mengen aufweist.
Bei der Injektion des Soxhletextraktes auch in größeren Mengen ist
die Gefahr, daß wir neben der Digitaliswirkung noch eine Kalium-
wirkung bekommen, nicht vorhanden.

Bei einer anderen Versuchsreihe wurde speziell der Frage nach-
gegangen, welche Mengen von wirksamen Glykosiden bei der Be-
reitung einer Tinktur nach den Vorschriften des deutschen Arznei-
buchs (vgl. auch Versuch 4) aus den Blättern extrahiert werden.
Gleichzeitig wurde auch mittels Perkolation nach dem amerikanischen
Arzneibuch eine Tinktur bereitet, um die Frage zu entscheiden, ob
nach diesem Verfahren etwa größere Mengen der Glykoside gewonnen
werden können. Zu diesen Versuchen wurden titrierte Digitalis-
blätter von Cäsar und Loretz 1918 verwendet, deren Wirksamkeit
nach der Soxhletextraktion pro Gramm Folia Digitalis 2000 F.D.
betrug.

Versuch 12.

100 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1918 wurden mit 70%igem
Alkohol (spezifisches Gewicht 0,816) angefeuchtet, in den Perkulator ge-
bracht und 6 Stunden lang stehen gelassen. Das Pulver wird dann fest
eingedrückt und mit so viel Flüssigkeit übergossen, daß dieselbe, nachdem
die Droge vollgesogen ist, noch etwas darüber steht. Wenn die Flüssig-
keit vom Perkulator zu tropfen anfängt, wird der Hahn geschlossen und
24 Stunden lang bei gewöhnlicher Temperatur mazeriert. Nach dieser Zeit
läßt man die Flüssigkeit aus dem Perkulator langsam abtropfen, bis man
1000 ccm Tinktur erhalten hat¹⁾. Die Auswertung dieser Tinktur ergab
pro Gramm Folia Digitalis 2000 bzw. 1818 F.D. (vgl. Tabelle 16 und 17).

Versuch 13.

Aus den gleichen Blättern wurde nach den Vorschriften des D. A. B. 5
eine Tinktur bereitet. Hier ergab die Auswertung (vgl. Tabelle 18)
1428 F.D.

1) Vgl. auch Amerikanische Pharmakopöe 1916, 9. Aufl.

Tabelle 16 (Versuch 12).

1. Auswertung. 1 cem des Extrakts = 0,1 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	26	0,005	0,13	tot
2	38	0,005	0,19	»
3	28	0,005	0,14	»
4	38	0,005	0,19	»
5	36	0,005	0,18	»
6	38	0,005	0,19	lebt
7	27	0,004	0,1	tot
8	32	0,004	0,13	lebt
9	31	0,004	0,12	»
10	29	0,004	0,12 (0,116)	»
11	29	0,004	0,12 (0,116)	»
12	31	0,004	0,12	»

1 F.D. = 0,005 cem Extrakt. 10 cem Extrakt = 1 g Folia Digitalis = 2000 F.D.

Tabelle 17 (Versuch 12).

2. Auswertung. 1 cem des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	35	0,01	0,35	lebt
2	39	0,01	0,39	»
3	32	0,01	0,32	»
4	33	0,01	0,33	»
5	35	0,01	0,35	»
6	39	0,01	0,39	»
7	23	0,012	0,28	tot
8	26	0,012	0,31	»
9	38	0,012	0,46	»
10	41	0,012	0,49	»
11	33	0,012	0,4	»
12	35	0,012	0,42	»
13	29	0,011	0,32	tot
14	33	0,011	0,36	»
15	28	0,011	0,31	»
16	40	0,011	0,44	»
17	27	0,011	0,3	lebt
18	28	0,011	0,31	tot

1 F.D. = 0,011 cem Extrakt. 20 cem Extrakt = 1 g Folia Digitalis = 1818 F.D.

Tabelle 18 (Versuch 13).

1 cem des Extrakts = 0,1 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	27	0,006	0,14	tot
2	31	0,006	0,18	lebt
3	31	0,006	0,19	»
4	30	0,006	0,18	»
5	34	0,006	0,2	»
6	26	0,006	0,16	»
7	36	0,008	0,29	tot
8	33	0,008	0,26	»
9	24	0,008	0,19	»
10	25	0,008	0,2	»
11	41	0,008	0,33	»
12	27	0,008	0,22	»
13	31	0,007	0,22	tot
14	31	0,007	0,22	»
15	35	0,007	0,24	»
16	32	0,007	0,22	»
17	35	0,007	0,24	»
18	31	0,007	0,22	»

1 F.D. = 0,007 cem Extrakt. 10 cem Extrakt = 1 g Folia Digitalis = 1428 F.D.

Die Versuche 12 und 13 zeigen, daß durch die Perkolation größere Mengen von Digitalisglykosiden aus den Blättern zu extrahieren sind als nach der Vorschrift des Deutschen Arzneibuches. Es ist ja bekannt, daß die Perkolation ein besseres Extraktionsverfahren darstellt, als die einfache Mazeration. Immerhin ist auffallend, daß durch die Perkolation mit 70 %igem Alkohol die gleiche Menge von wirk-samen Glykosiden aus den Blättern extrahiert werden wie im Soxhlet-verfahren. Man könnte nun daran denken, die Auswertung der Digitalisblätter in der Weise vorzunehmen, daß man sie statt im Soxhlet nach diesem Perkolationsverfahren extrahiert. Dabei ist zu bemerken, daß die Perkolation für quantitative Versuche kein ge-eignetes Verfahren ist. Die extrahierten Mengen können zuweilen sehr schwanken, ohne daß man dafür einen Grund angeben kann. So konnten wir bei späteren Versuchen wiederholt die Erfahrung machen, daß bei der Perkolation viel geringere Mengen extrahiert werden. Namentlich ist dies der Fall, wenn man versucht in einem entsprechend kleineren Perkulator 5—10 g Digitalisblätter zu extra-

hieren. Bei den schwankenden Resultaten dieses Verfahrens wird man deswegen auf seine Anwendung bei der Auswertung der Digitalisblätter verzichten müssen.

Die Tatsache, daß bei der Perkolation im allgemeinen größere Mengen von wirksamen Glykosiden aus den Blättern extrahiert werden, veranlaßte uns nun, die Extraktion einer weiteren Probe von Blättern in der Weise vorzunehmen, daß wir nicht die Gesamtmenge des Extraktionsmittels auf das Blätterpulver brachten, sondern daß wir kleinere Mengen des Extraktionsmittels nacheinander anwandten in der Überlegung, daß, wenn das Blätterpulver mit frischem, mit Extraktivstoffen ungesättigten Extraktionsmittel in Berührung kommt, dann die Extraktion eine viel ausgiebigere sein würde.

Versuch 14.

100 g Folia Digitalis titrata. Cäsar und Loretz 1918 wurden je 4 Stunden mit je etwa 300 ccm 70 %igem Alkohol geschüttelt, koliert bis die Kolatur 1000 ccm betrug. Die Auswertung (vgl. Tabelle 19) ergab:

1 g Folia Digitalis entsprechen 1666 F.D.

Tabelle 19 (Versuch 14).

1 ccm des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	27	0,012	0,32	lebt
2	31	0,012	0,37	tot
3	39	0,012	0,47	»
4	41	0,012	0,49	»
5	40	0,012	0,48	»
6	36	0,012	0,43	»
7	28	0,01	0,28	lebt
8	35	0,01	0,35	»
9	30	0,01	0,3	»
10	25	0,01	0,25	tot
11	26	0,01	0,26	lebt
12	32	0,01	0,32	tot
13	33	0,011	0,36	tot
14	30	0,011	0,33	»
15	28	0,011	0,31	lebt
16	38	0,011	0,42	»
17	31	0,011	0,34	tot
18	27	0,011	0,3	lebt

1 F.D. = 0,012 ccm Extrakt. 20 ccm Extrakt = 1 g Folia Digitalis = 1666 F.D.

Versuch 15.

Endlich wurde noch eine Extraktion nach Pick und Wasicky¹⁾ mit 25 % igem Alkohol vorgenommen. Die Auswertung (vgl. Tabelle 20) ergab:

1111 F.D.

Tabelle 20 (Versuch 15).

1 ccm des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	36	0,006	0,22	lebt
2	43	0,006	0,26	»
3	26	0,006	0,16	»
4	35	0,006	0,21	»
5	26	0,006	0,16	»
6	18	0,006	0,18	»
7	32	0,008	0,26	lebt
8	23	0,008	0,18	»
9	33	0,008	0,26	tot
10	26	0,008	0,21	»
11	26	0,008	0,21	lebt
12	35	0,008	0,28	»
13	22	0,01	0,22	lebt
14	29	0,01	0,29	»
15	24	0,01	0,24	tot
16	25	0,01	0,25	»
17	22	0,01	0,22	lebt
18	22	0,01	0,22	»
19	38	0,011	0,42	lebt
20	28	0,011	0,31	»
21	26	0,011	0,29	»
22	32	0,011	0,35	»
23	31	0,011	0,34	»
24	33	0,011	0,36	»
25	30	0,013	0,39	lebt
26	31	0,013	0,40	»
27	38	0,013	0,49	»
28	30	0,013	0,39	»
29	27	0,013	0,35	»
30	27	0,013	0,35	»

1) a. a. O.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
31	26	0,014	0,36	lebt
32	24	0,014	0,33	»
33	26	0,014	0,36	tot
34	33	0,014	0,46	»
35	28	0,014	0,39	lebt
36	26	0,014	0,36	tot
37	29	0,015	0,435	lebt
38	23	0,015	0,345	tot
39	28	0,015	0,42	»
40	27	0,015	0,405	lebt
41	22	0,015	0,33	»
42	22	0,015	0,33	»
43	27	0,016	0,43	lebt
44	27	0,016	0,43	»
45	23	0,016	0,37	»
46	24	0,016	0,38	tot
47	26	0,016	0,41	»
48	26	0,016	0,41	»
49	23	0,018	0,41	tot
50	25	0,018	0,45	»
51	24	0,018	0,43	»
52	23	0,018	0,41	»
53	23	0,018	0,41	»
54	22	0,018	0,4	lebt
55	25	0,017	0,425	lebt
56	28	0,017	0,48	tot
57	25	0,017	0,425	»
58	21	0,017	0,36	lebt
59	26	0,017	0,44	»
60	21	0,017	0,36	tot

1 F.D. = 0,018 cem Extrakt. 20 cem Extrakt = 1 g Folia Digitalis = 1111 F.D.

Es bestätigt sich demnach die oben geäußerte Vermutung, daß es mit 25% igem Alkohol nach Pick und Wasicky kaum gelingen würde, die Digitalisblätter quantitativ zu erschöpfen.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß es keinem Zweifel unterliegt, daß die lange Extraktion mit Alkohol im Soxhlet die größte Ausbeute an wirksamen Glykosiden gibt. Aus den eingangs erwähnten Gründen wird man deswegen dieses Verfahren wohl anwenden müssen, wenn man Digitalisblätter für die Zwecke ihrer

therapeutischen Beurteilung pharmakologisch auswerten will. Nach Heffters vorläufigen Mitteilungen in der Berliner klinischen Wochenschrift konnte W. Straub¹⁾ diese Befunde bestätigen. Es wird angegeben, daß nach diesem Verfahren 20% mehr aktive Glykoside aus den Digitalisblättern extrahiert werden als nach der früher von Straub ausgeübten fraktionierten Extraktion.

Trotz dieser klaren Sachlage schreibt Focke in einer kürzlich erschienenen Arbeit²⁾ bei der Erörterung, welche Extraktionsform bei der pharmakologischen Wertbestimmung der Digitalisblätter anzuwenden ist, folgendes: »Welche Auszugsform soll man nun vorziehen? Heffter fordert einfach diejenige, die den höchsten Wirkungswert liefert, das wäre der 24stündige Soxhlet-Alkoholauszug. Dieser, der nur ein paar Prozent der Glykoside mehr enthält³⁾, als der Kaltwasserauszug, wirkt trotzdem merklich stärker als letzterer, weil in ihm das Digitoxin stärker wirkt als das Gitalin in jenem. Aber so groß ist der Unterschied nicht, daß er den Ausschlag geben müßte. Die physiologische Blätterprüfung hat doch den Zweck, dem Kranken zu dienen, deshalb muß auch die Wahl des Auszuges diesem Zweck, d. h. dem Bedürfnis der ärztlichen Praxis, sich unterordnen. Die gebräuchlichsten Arzneiformen der Blätter sind Pulver und Infus. Im Pulver besteht nur $\frac{1}{4}$ der Glykoside und im Infus vielleicht nur $\frac{1}{10}$ aus Digitoxin. Das Wesentliche sind also immer die anderen, die wasserlöslichen Glykoside. Darum sollte nicht gerade diejenige Auszugsform gesucht werden, die alles Digitoxin enthält, aber eines merkbaren wasserlöslichen Anteiles entbehrt, sondern umgekehrt ist ein Auszug zu wählen, der möglichst viel von den wasserlöslichen Wirkstoffen enthält, von denen hauptsächlich der therapeutische Erfolg ausgeht.« Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß man bei der Soxhletextraktion nicht ein paar Prozente der Glykoside mehr erhält, sondern nach den Erfahrungen Straubs etwa 20, nach unseren sogar 25—30%. Das ist ein so erheblicher Anteil, daß man ihn bei der quantitativen Bestimmung nicht ignorieren kann. Was die Zusammensetzung des Pulvers bzw. Infuses anbelangt, welche Focke als bekannt voraussetzt, so ist daran zu erinnern, daß aus den oben erwähnten Gründen ihre genaue quantitative Zusammensetzung nicht ermittelt werden kann. Auch unsere Versuche in dieser Richtung,

1) W. Straub, Digitaliskultur. Zweite Mitteilung. Ernte einjähriger Pflanzen 1917. Archiv der Pharmazie 1918, Bd. 256, S. 198.

2) C. Focke, Zur künftigen physiologischen Einstellung der Digitalisblätter. Ebenda 1919, Bd. 257, S. 270.

3) Im Original nicht gesperrt.

worauf oben ausdrücklich hingewiesen worden ist, haben nur geringen Wert. Wir sind nicht in der Lage zu sagen, wie es Focke tut, von welchem Glykosid der therapeutische Erfolg abhängig ist. Aus diesen Gründen wird man die Schlußfolgerungen Fockes, insbesondere den Vorschlag, die pharmakologische Wertbestimmung der Digitalisblätter mit einem 10%igen Infus vorzunehmen, ablehnen müssen.

Obwohl es eigentlich überflüssig war, haben wir einige Versuche ausgeführt, um zu sehen, wieviel der wirksamen Glykoside bei der Infusion nach Focke extrahiert werden.

Versuch 6a.

1 g Folia Digitalis 1913 gaben bei der Extraktion im Soxhlet pro Gramm 2000 F.D., während bei der Infusion nach Focke¹⁾ pro Gramm 1200 F.D. erhalten wurden²⁾.

Die Frage, wie lange die Extraktion im Soxhlet zu dauern hat, damit alle Glykoside extrahiert werden, habe ich durch einige Versuche festzustellen versucht. Nach einer 4stündigen Extraktion mit 100 ccm Alkohol von 2,5 g Blätter konnte bei der nochmaligen Extraktion mit der gleichen Menge Alkohol ein Extrakt erhalten werden, der zwei Fröschen injiziert systolischen Stillstand hervorrief. Wir haben deswegen zunächst eine 8stündige Extraktion als genügend anzusehen, später fanden wir, daß auch nach der 8stündigen Extraktion ganz geringe Mengen von Glykosiden noch in den Blättern zurückbleiben, welche nicht ausreichen, um am ganzen Frosch eine Digitaliswirkung hervorzurufen, jedoch zeigen sie bei der Applikation auf das isolierte Froschherz nach Straub eine schwache Digitaliswirkung. Aus diesen Gründen sind wir dann später zu einer 20stündigen Extraktion übergegangen.

Tabelle A.

Versuch Nr.		F.D.
1 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1916 geben:		
1	bei der Extraktion mit kaltem Wasser und 50%igem Alkohol	1240
2	mit absolutem Alkohol 9 Stunden lang geschüttelt	833
3	bei 10stündiger Extraktion mit absolutem Alkohol im Soxhlet	2000
4	bei der Bereitung einer Tinktur nach D. A. B. 5	1500

1) Es wurde genau nach der im Archiv der Pharmazie 1919, Bd. 257, Hft. 4, S. 286 gegebenen Vorschrift verfahren.

2) Ausführlich wird darüber Herr cand. med. Augustin in seiner Dissertation berichten.

Versuch Nr.		F.D.
1 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1913 geben:		
5	bei der Extraktion mit kaltem Wasser und 50%igem Alkohol	1187
6	bei 10stündiger Extraktion mit absolutem Alkohol im Soxhlet	2000
6a	bei der Infusion nach Focke	1200
1 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1916 geben:		
7	bei der Extraktion mit kaltem Wasser und absolutem Alkohol im Soxhlet	1545
8	bei der Extraktion mit kaltem Wasser und 70%igem Alkohol bei Zimmertemperatur und absolutem Alkohol im Soxhlet	1666
9	bei der Extraktion mit Chloroform	660
10	bei der Extraktion mit Benzol und absolutem Alkohol im Soxhlet	1415
1 g Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1918 geben:		
12	bei der Bereitung einer Tinktur nach U.S.P.IX. . .	1818—2000
13	bei der Bereitung einer Tinktur nach D.A.B. 5 . . .	1428
14	bei wiederholter Ausschüttelung mit 70%igem Alkohol . . .	1666
15	bei der Extraktion mit 25%igem Alkohol nach Piek und Wasicky	1111
16	bei der Extraktion mit absolutem Alkohol im Soxhlet . . .	2000

Nachdem das zweckmäßigste Extraktionsverfahren für die Auswertung der Digitalisblätter ermittelt worden ist, bleibt uns noch zu erörtern, an welchem Tier und in welcher Versuchsanordnung die Auswertung zu geschehen hat. Bei den oben mitgeteilten Versuchen wurde die Auswertung in der Weise vorgenommen, daß das mit absolutem Alkohol im Soxhlet gewonnene Extrakt vorsichtig auf dem Wasserbade zur Sirupkonsistenz eingedampft wird. Dabei darf die Temperatur nicht über 60° C gehen. Der Rückstand wird nun in 25%igem Alkohol aufgenommen. Es resultiert keine klare Lösung, sondern es bleiben grünliche amorphe Massen suspendiert. Dieses Extrakt wird nun männlichen Landfröschen injiziert und als Dosis letalis diejenige Dosis angenommen, die von sechs Fröschen innerhalb 24 Stunden mindestens vier tötet, wobei darauf zu achten ist, daß die nächst höhere Dosis bei allen Fröschen letal wirkt. In den ersten Versuchen (Tabelle 1—8) wurden ausschließlich Frösche mit einem Körpergewicht von 28—32 g verwendet und

bei der Ausrechnung der Dosis letalis pro Gramm Frosch (F.D.) die Dosis letalis durch 30 dividiert. Bei dem geringen Unterschied an Körpergewicht der benutzten Frösche war dies unbedenklich. Dieses Verfahren führte aber zu einem starken Verbrauch an Versuchstieren, da wir alle Frösche unter 28 g und über 32 g ausschalten mußten, und wir sind deshalb dazu übergegangen, Tiere mit einem Körpergewicht von 25—35 g zu verwenden, um bei jedem Frosch die zu injizierende Dosis entsprechend dem Körpergewicht zu berechnen. Für die Injektion des Extraktes wurde eine Rekordspritze benutzt mit einem Inhalt von 0,5 ccm die in 50 Teile eingeteilt war, so daß jeder Teilstrich 0,01 ccm entsprach. Es sei darauf hingewiesen, daß die im Handel vorrätigen Spritzen ziemlich fehlerhaft sind. Für unsere Zwecke haben wir geeichte Spritzen benutzt — die Eichung kann man ja leicht selbst vornehmen —, bei denen der Fehler nicht größer war als 0,02 ccm für 1 ccm.

Ob der Frosch das geeignete Objekt für die Auswertung ist, darüber gehen die Ansichten auseinander. Es sind auch Vorschläge gemacht worden, die Auswertung bei höheren Tieren vorzunehmen. Insbesondere hat Sluyters¹⁾ darauf hingewiesen, daß man bei der Auswertung des im Soxhlet gewonnenen Extrakts an Katzen andere Resultate erzielt als bei der Auswertung an Fröschen. In einem kurzen Aufsatz habe ich erst kürzlich darauf hingewiesen²⁾, daß die von Sluyters aus seinen Beobachtungen gezogenen Schlüsse nicht richtig sind. Eine eingehende Kritik der bis jetzt für die Auswertung der Digitalisdroge vorgeschlagenen Methoden hat Richaud³⁾ gegeben. Ich will darauf nicht näher eingehen, sondern einige Versuche mitteilen, die zeigen sollen, ob die von uns angewandte Methode brauchbar ist. Zunächst muß hier verlangt werden, daß man bei wiederholter Untersuchung der gleichen Blätter keine abweichenden Ergebnisse bekommen darf. Es seien drei Versuche (16, 17, 18) mitgeteilt (vgl. Tabelle 21, 22, 23), die das Resultat, drei Parallelbestimmungen der gleichen Blattersorte, wiedergeben. Es wurde gefunden:

bei der ersten Bestimmung	1 g Folia Digitalis	=	2000 F.D.
» » zweiten	1 » » »	=	2000 »
» » dritten	1 » » »	=	1817 »
als Mittelwert der drei Bestimmungen = 1939 »			

1) Berliner klin. Wochenschrift 1919, Nr. 34.

2) Ebenda, 1919, Nr. 51, S. 1212.

3) Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie 1914, Bd. 24, S. 270.

Versuch 16.

Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1918. 2,5 g 24 Stunden lang im Soxhlet mit absolutem Alkohol extrahiert, in 50 cem 25 % igen Alkohol aufgenommen.

Tabelle 21 (Versuch 16).

1. Auswertung. 1 cem des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	38	0,009	0,34	tot
2	38	0,009	0,34	lebt
3	32	0,009	0,29	»
4	38	0,009	0,34	»
5	26	0,009	0,23	»
6	27	0,009	0,24	»
7	31	0,012	0,37	tot
8	36	0,012	0,43	»
9	36	0,012	0,43	»
10	29	0,012	0,34	»
11	24	0,012	0,28	»
12	24	0,012	0,28	»
13	32	0,01	0,32	tot
14	26	0,01	0,26	lebt
15	25	0,01	0,26	tot
16	25	0,01	0,25	»
17	26	0,01	0,26	»
18	27	0,01	0,27	»

1 F.D. = 0,01 cem Extrakt. 20 cem Extrakt = 1 g Folia Digitalis = 2000 F.D.

Versuch 17.

Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1918. 2,5 g 24 Stunden lang im Soxhlet mit absolutem Alkohol extrahiert, in 50 cem 25 % igen Alkohol aufgenommen.

Tabelle 22 (Versuch 17).

2. Auswertung. 1 cem des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	43	0,01	0,43	tot
2	26	0,01	0,26	lebt
3	29	0,01	0,29	»
4	32	0,01	0,32	tot
5	30	0,01	0,3	lebt
6	46	0,01	0,46	tot

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
7	29	0,011	0,32	tot
8	32	0,011	0,35	>
9	26	0,011	0,29	lebt
10	29	0,011	0,32	tot
11	22	0,011	0,24	>

1 F.D. = 0,011 cem Extrakt. 20 cem Extrakt = 1 g Folia Digitalis = 1818 F.D.

Versuch 18.

Folia Digitalis titrata Cäsar und Loretz 1918. 2,5 g 24 Stunden lang im Soxhlet mit absolutem Alkohol extrahiert, in 50 cem 25 % igen Alkohol aufgenommen.

Tabelle 23 (Versuch 18).

3. Auswertung. 1 cem des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	30	0,01	0,3	tot
2	34	0,01	0,34	>
3	32	0,01	0,32	>
4	30	0,01	0,3	>
5	29	0,01	0,29	lebt
6	35	0,01	0,35	tot
7	30	0,009	0,27	tot
8	29	0,009	0,26	lebt
9	32	0,009	0,29	>
10	33	0,009	0,31	tot
11	30	0,009	0,27	lebt
12	29	0,009	0,26	tot

1 F.D. = 0,01 cem Extrakt = 0,0005 g Folia Digitalis.

1 g Folia Digitalis = 2000 F.D.

Nach dem Resultat dieser Versuche haben wir demnach bei dieser Methode mit einem Fehler von etwa 10 % zu rechnen. In praxi muß verlangt werden, daß man 2—3 Bestimmungen ausführt und, wie das in der analytischen Chemie geschieht, den Mittelwert

aus den gefundenen Zahlen nimmt. Weiter wurde folgender Versuch ausgeführt:

Versuch 19.

Von zwei Sorten Digitalisblätter A und B, die verschieden stark wirksam waren, 1 g Folia Digitalis A = 2000 F.D., 1 g Folia Digitalis B = 1000 F.D. wurden drei Blättergemische hergestellt. Das Mischungsverhältnis der zwei Blättergemische 2 und 3 war dem Untersucher nicht bekannt. Wie aus den Tabellen 24, 25, 26 hervorgeht, wurden folgende Resultate ermittelt:

Beleganalysen.

	Folia Digitalis A 1 g = 2000 F.D.	Folia Digitalis B 1 g = 1000 F.D.	1 g des Blättergemisches berechnet: gefunden:
Gemisch 1	2,0 g	0,5 g	1800 F.D. 2000 F.D.
» 2	1,0 g	1,5 g	1400 » 1333 »
» 3	1,25 g	1,25 g	1500 » 1500 »

Tabelle 24 (Versuch 19, Gemisch 1).

Auswertung am 4. Dezember 1916. Temperatur: 16°. Das Blättergemisch 1 (2,5 g) wurde 10 Stunden lang im Soxhlet mit 100 cem absolutem Alkohol extrahiert usw., in 50 cem 25% igen Alkohol aufgenommen. 1 cem des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injiziertes Volumen in cem	Injizierte Menge in g Folia Digitalis	Nach 20 Stunden
1	31	0,35	0,0375	tot
2	29	0,35	0,0375	»
3	32	0,35	0,0375	»
4	30	0,3	0,015	tot
5	31	0,3	0,015	»
6	33	0,3	0,015	»
7	32	0,3	0,015	»
8	30	0,3	0,015	»
9	29	0,3	0,015	lebt
10	30	0,25	0,0125	tot
11	31	0,25	0,0125	lebt
12	29	0,25	0,0125	»
13	32	0,25	0,0125	tot. Systolischer Stillstand
14	30	0,25	0,0125	lebt
15	31	0,25	0,0125	»

Dosis letalis = 0,3 cem Extrakt = 0,015 g Folia Digitalis.

1 F.D. = 0,0005 g Folia Digitalis. 1 g Folia Digitalis = 2000 F.D.

Tabelle 25 (Versuch 19, Gemisch 2).

Auswertung am 29. Dezember 1916. Temperatur: 16°. Das Blättergemisch 2 (2,5 g) wurde 10 Stunden lang mit 100 ccm absolutem Alkohol im Soxhlet extrahiert usw., in 50 ccm 25 %igen Alkohol aufgenommen.
1 ccm des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injiziertes Volumen in ccm	Injizierte Menge in g Folia Digitalis	Nach 20 Stunden
1	32	0,5	0,025	tot
2	31	0,5	0,025	»
3	29	0,5	0,025	»
4	30	0,45	0,0225	tot
5	31	0,45	0,0225	»
6	29	0,45	0,0225	»
7	30	0,45	0,0225	»
8	29	0,45	0,0225	»
9	32	0,45	0,0225	»
10	29	0,4	0,02	tot
11	30	0,4	0,02	»
12	32	0,4	0,02	»
13	30	0,4	0,02	»
14	32	0,4	0,02	lebt
15	29	0,4	0,02	»
16	33	0,35	0,0175	tot
17	32	0,35	0,0175	»
18	30	0,35	0,0175	lebt
19	32	0,35	0,0175	»
20	30	0,35	0,0175	»
21	31	0,35	0,0175	tot

Dosis letalis = 0,45 ccm des Extrakts = 0,02 g Folia Digitalis.

1 g Folia Digitalis = 1333 F.D.

Tabelle 26 (Versuch 19, Gemisch 3).

Auswertung am 15. Dezember 1916. Temperatur: 16°. Das Blättergemisch 3 (2,5 g) wurde 10 Stunden lang im Soxhlet mit 100 ccm absolutem Alkohol extrahiert usw., in 50 ccm 25 %igen Alkohol aufgenommen.
1 ccm des Extrakts = 0,05 g Folia Digitalis.

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injiziertes Volumen in ccm	Injizierte Menge in g Folia Digitalis	nach 20 Stunden
1	31	0,5	0,025	tot
2	29	0,5	0,025	»
3	32	0,5	0,025	»

Frosch- nummer	Frosch- gewicht in g	Injiziertes Volumen in ccm	Injizierte Menge in g Folia Digitalis	Nach 20 Stunden
4	30	0,4	0,02	tot
5	29	0,4	0,02	»
6	31	0,4	0,02	»
7	32	0,4	0,02	lebt
8	31	0,4	0,02	tot
9	29	0,4	0,02	»
10	30	0,35	0,0175	lebt
11	29	0,35	0,0175	tot
12	28	0,35	0,0175	»
13	30	0,35	0,0175	»
14	31	0,35	0,0175	lebt
15	29	0,35	0,0175	tot

Dosis letalis = 0,4 ccm des Extrakts = 0,02 g Folia Digitalis.

1 g Folia Digitalis = 1500 F.D.

Das Ergebnis der drei Parallelbestimmungen und die Auswertung der Blättergemische (Versuch 19) zeigt, daß die von uns angewandte Methode zuverlässig ist. Sollte in die neue Ausgabe des Deutschen Arzneibuches eine pharmakologische Wertbestimmung der Digitalisblätter Aufnahme finden, so ist wohl dieses Verfahren als das geeignetste für das Arzneibuch anzusehen. Es könnte z. B. folgende Vorschrift aufgenommen werden¹⁾:

2,5 g der feingepulverten Digitalisblätter werden in eine Extraktionshülse gebracht, mit etwa 120 ccm absolutem (99,8% igem) Alkohol in einem Soxhletapparat 24 Stunden lang extrahiert. Die Geschwindigkeit der Extraktion ist so zu regulieren, daß 30 Tropfen des Extraktionsmittels in der Minute auf die Blätter fallen. Das gesammelte Extrakt, wobei auch die in der Hülse verbleibenden Reste durch frischen Alkohol aufzunehmen sind, wird auf dem Wasserbade bei einer Temperatur von 55—60° C vorsichtig bis zur Sirupkonsistenz eingedampft und der Rückstand in 50 ccm 25% igen Alkohol aufgenommen. Beträgt die Dosis letalis dieses Extraktes 0,01 ccm pro Gramm Frosch (es werden nur männliche Landfrösche mit einem Gewicht von 25—35 g verwendet), so beträgt der pharmakologische Wert der Blätter, da 20 ccm des Extrakts 1 g Folia Digitalis entsprechen, 2000 F.D. (Froschdosis).

1) Vgl. auch H. Fühner und W. Straub, Deutsche med. Wochenschrift 1918, Nr. 37, S. 1016. 1 g Blätter mit 25 ccm absolutem Alkohol zu extrahieren, wie diese Forscher empfehlen, halte ich nicht für zweckmäßig.

Blätter, die einen Wert von mehr als 2000 und weniger als 1600 aufweisen, dürfen in den Apotheken nicht abgegeben werden.

Bei der Auswertung der Tinctura Digitalis werden 50 g der Tinktur bei 55–60° auf dem Wasserbade vorsichtig eingedampft, der Rückstand in 25 ccm 25 % igen Alkohol aufgenommen.

1 g Tinktur soll 100–150 F.D. entsprechen.

Zusammenfassung.

1. Die Extraktion der Digitalisblätter mit absolutem Alkohol im Soxhlet gibt von allen bisher bekannten Extraktionsmethoden die größte Ausbeute an Digitalisglykosiden.

2. Die Extraktion mit kaltem Wasser und 50 % igem Alkohol ergibt etwa 60 % der bei der Soxhletextraktion erhaltenen Glykosidmenge.

3. Bei der Bereitung einer Tinktur nach den Vorschriften der D. A. B. 5 werden etwa 75 % der wirksamen Glykoside gewonnen. Bei der Bereitung der Tinktur durch Perkolation nach der Vorschrift des amerikanischen Arzneibuches, neunte Auflage, wird eine größere Menge von Glykosiden gewonnen, jedoch sind die durch die Perkolation gewonnen Werte nicht konstant.

4. Bei der Extraktion mit Chloroform wird weniger als $\frac{1}{3}$ der vorhandenen Glykoside aus den Blättern extrahiert.

5. Bei der Extraktion mit Benzol und nachträglicher Behandlung der Blätter mit absolutem Alkohol im Soxhlet werden insgesamt 70 % der Glykoside gewonnen.

6. Die Extraktion mit Azeton geht äußerst langsam vor sich und ist schon deswegen nicht erschöpfend.

7. Bei jeder Art der Extraktion gehen offenbar erhebliche Mengen von Glykosiden verloren, denn es ist sonst nicht zu verstehen, warum bei der Behandlung der Blätter mit kaltem Wasser und nachträglicher Extraktion im Soxhlet insgesamt nur 75 % der bei Soxhletextraktion allein gewonnenen Glykoside extrahiert werden.

8. Parallelbestimmungen und Auswertung von Blättermischungen, bei denen der Wert der Blättersorten, aber ihre quantitative Zusammensetzung (Beleganalysen) nicht bekannt war, ergab, daß der Fehler des von uns angewandten Verfahrens etwa 10 % beträgt.

9. Für die Zwecke des Deutschen Arzneibuches wird ein Entwurf für eine zweckmäßige Vorschrift der pharmakologischen Auswertung der Digitalisblätter und der Digitalistinktur angegeben.

10. Die offizinellen Digitalisblätter sollen einen Wert von 1600 bis 2000 F.D pro Gramm haben. Bei der Tinktur soll der Wert 100–150 F.D. pro Gramm betragen.