Kurze pharmakologische Mittheilungen.

Einige Bemerkungen über die Wirkungsintensität der Semina und der Tinctura Strophanthi aus schwedischen Apotheken.¹

(Nach Versuchen von stud. med. F. Björn und E. Weisner aus der pharmakologischen Abtheilung des Carolinischen Instituts zu Stockholm.)

Von

C. G. Santesson.²

Je stärker ein Arzneimittel wirkt, um so mehr muss der Arzt verlangen, dass dasselbe, wie es aus der Apotheke kommt, eine gleichmässige Stärke aufweist, um eine recht genaue Dosirung zu ermöglichen. Das ist mit den Droguen sowie mit den aus diesen in einfacher Art bereiteten Extracten, Tincturen u. s. w. natürlich oft nicht der Fall. Aus diesem Uebelstand leitete sich das Bestreben ab, die wirksamen Principien der Droguen rein darzustellen und als Arzneimittel zu verwenden. Der Erfolg war aber oft kein recht günstiger. Zuweilen wirkten die isolirten „wirksamen“ Bestandtheile geradezu schlechter als die Droguen oder Extracte, offenbar weil man keine ganz geeignete Darreichungsform hat finden können; das ist z. B. mit

¹ Der Redaction am 10. Juli 1905 zugegangen.

² Der vorliegende Aufsatz theilt in etwas ausführlicherer Form den Inhalt eines Vortrages mit, den Verf. auf dem III. Deutschen Pharmakologen-Congress in Leipzig am 20. April 1904 gehalten hat. Ein kurzes Referat kommt im *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm.* (1904) Bd. LI S. 451 vor. Auch wurde eine Mittheilung über dasselbe Thema an dem fünften nordischen Congress für innere Medizin zu Stockholm, Ende August 1904, geliefert (siehe die in deutscher Sprache erscheinenden Verhandlungen des Congresses, *Nord. med. Arkiv* 1905, Abth. II, Anhang) und in *Nordisk Tidsskrift for Terapi*, Januar 1905 (schwedisch) veröffentlicht.

gewissen Bandwurmmitteln immer noch der Fall. Oft sind die betreffenden Principien sehr wirksam — die Einzelgaben müssen zu Zehnteln von einem Milligramm gesetzt werden. Dann steht man aber vor der alten Schwierigkeit: schon ganz kleine Variationen der Wirkungsintensität bekommen eine grosse Bedeutung. Und wie hoch auch die chemisch-technische Industrie stehen mag, so ist die Schwierigkeit, solche Präparate von immer gleicher Stärke darzustellen, oft eine so grosse, dass der praktische Arzt doch Recht hat, dieselben bis auf Weiteres mit einem gewissen Misstrauen anzusehen, besonders weil mehrmals unter demselben Namen ganz verschieden zusammengesetzte Präparate in den Handel gekommen sind, von denen das eine zuweilen 100 Mal stärker als das andere wirkte! Die Furcht des praktischen Arztes hat auch darin ihren guten Grund, dass, wenn man auch ganz zuverlässige Präparate darstellt, doch die Empfindlichkeit der Patienten ja oft eine höchst wechselnde ist. Und den sehr energisch wirkenden Präparaten gegenüber kann schon eine geringe Steigerung der Empfindlichkeit unangenehme Folgen mit sich führen. Kommt dazu der oft sehr hohe Preis dieser Fabrikproducte, so wird es sehr begreiflich, dass diese Mittel bis jetzt keine grosse Anwendung gefunden haben.

Wir sind also immer noch in vielen Richtungen wesentlich auf die pharmaceutischen Präparaten angewiesen. Es wird dann die Aufgabe sein aufzupassen, dass diese nicht gar zu sehr an Stärke variiren. In dieser Richtung haben besonders die Mittel der Digitalisgruppe die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Etwa seit Anfang dieses Jahrhunderts haben mehrere Forscher, besonders in Deutschland, sich der Mühe unterzogen, gewisse Arzneiformen dieser Gruppe, wie sie aus den Apotheken bezogen werden, physiologisch zu prüfen, um zu erfahren, ob sie gleichmässig wirken, oder vielleicht das eine Mal viel stärker als das andere. Die Versuche sind meistens an Fröschen (Temporarien) mit blossgelegten Herzen ausgeführt. Die Giftlösungen wurden subcutan eingespritzt, und man suchte diejenige Gabe auf, die nach einer bestimmten Zeit — 2 Stunden, 1 Stunde oder noch schneller — das Herz zum systolischen Stillstand brachte. Man bekam in dieser Art für jedes Präparat eine bestimmte Letalgabe — und die Differenzen der Wirkungsstärke verschiedener Präparate, wenn vorhanden, traten hervor.

So untersuchte — um einige Beispiele solcher Untersuchungen kurz zu erwähnen — Bühner¹ die Wirkung verschiedener Fluid-

¹ Bühner, *Correspondenzbl. f. schweiz. Aerzte*. 1900. Nr. 20.

extracte, während A. Fraenkel¹ zahlreiche Proben von Digitalisinfusen und Digitalistincturen, sowie Strophanthustincturen aus badischen Apotheken prüfte. Während er unter den Digitalisinfusen Unterschiede von 1:2.76, unter den Digitalistincturen von 1:4 beobachtete, kamen unter den Strophanthustincturen ganz enorme Differenzen vor, indem die stärkste Probe sogar 66.7 Mal stärker als die schwächste wirkte! Fraenkel weist auf die ungleichmässige Beschaffenheit der Strophanthusdrogue, sowie auf das Vorhandensein verschiedener Strophanthine² als Ursache solcher Differenzen hin, und empfiehlt als Hilfsmittel gegen die Uebelstände eine staatliche Prüfung oder eine solche durch eine chemische Fabrik, um in grösseren Massen chemisch und physiologisch geprüfte Drogen und Präparate in Apotheken vorrätzig halten zu können.

In derselben Richtung arbeiteten auch Ziegenbein³ und Sieber.⁴ Sie prüften verschiedene Proben von Digitalisblättern und Strophanthustincturen, nahmen die wirksamsten Proben aus und mischten sie, um auch geringere Differenzen der Stärke zu vermeiden.

In einer Note anlässlich einer Discussionsäusserung von Romberg (im ärztlichen Verein zu Marburg) theilt Sieber die interessante Erfahrung mit, dass bei der Infusebereitung an gepulverter Digitalisdrogue die wirksamen Bestandtheile sehr vollständig ausgezogen werden. Wenn das einmal infundirte Pulver nochmals ausgezogen wird, lässt sich selbst mit der zwölffachen Menge, auf die wirksame Dosis des (ersten) Infuses berechnet, systolischer Stillstand des Froschherzens nicht her-vorrufen.

Auch hat Focke⁵ über die Werthbestimmung der Digitalisblätter und über das Verhältniss ihres Giftwerthes zum Digitoxingehalt gearbeitet. Er schlägt auch ein generelles Verfahren vor, um Versuche über dieses Thema mit einheitlichem Resultate auszuführen.

In seinem referirenden Vortrag über Herzmittel und Vasomotoren-mittel auf dem Deutschen Congresse für innere Medizin 1901 schlug Gottlieb vor, eine gesetzlich festgestellte physiologische Controle gewisser Herzmittel einführen zu lassen, ebenso gut, wie man eine solche Controle des Antidiphtherieserums vorgeschrieben hat. Er berührte auf dem II. Pharmakologencongresse in Strassburg (1902), wo Verf. anwesend war, nochmals in Kürze diese Frage und forderte die Collegen

¹ Fraenkel, *Therapie der Gegenwart*. März 1902.

² Vgl. Feist, *Bericht d. Deutschen chem. Gesellsch.* 1900. Nr. 328 ff.

³ Ziegenbein, *Archiv d. Pharmacie*. 1902. Bd. CCXL. Heft 6.

⁴ Sieber, *Berl. klin. Wochenschr.* 1903. Nr. 35.

⁵ Focke, *Archiv d. Pharmacie*. 1903. Bd. CCXLI. Heft 9. S. 669—689.

auf, dass jeder in seinem Kreise solche Prüfungen ausführe. Dadurch wurde zunächst der Anlass zu den folgenden Versuchen gegeben.

Wir nahmen bis auf Weiteres nur die *Strophanthus*drogue bzw. -Tinctur zur Prüfung auf. Dazu brachten uns u. A. die Angaben praktischer Aerzte, dass die *Strophanthus*tinctur immer schlechter wirke; ja, ein hiesiger hervorragender Herzspezialist fand sie geradezu unbrauchbar. Man hat die Gabe steigern müssen und das Mittel hilft doch nicht, wirkt unregelmässig, giebt unangenehme Nebenerscheinungen (Diarrhöen u. s. w.). Während also die Praktiker hier, wie in Deutschland, mit dem *Strophanthus* oft schlechte Erfahrungen gemacht haben, scheinen eigenthümlicher Weise die Resultate in England und Frankreich besser zu sein. Vielleicht ist in diesen Ländern die *Strophanthus*drogue mehr einheitlich und wirksam.

Endlich wurden wir durch noch einen Umstand dazu aufgefordert, besonders den *Strophanthus* vorzunehmen. Mehrere Proben dieser Drogue aus verschiedenen Apotheken stimmten nämlich nicht mit den Angaben des neuen schwedischen Arzneibuches überein. Dieses verlangt, dass, wenn man *Strophanthus*samen eine kurze Weile in Wasser aufweicht, dann die Samenschalen entfernt und nachher den Samen mit concentrirter Schwefelsäure benetzt, derselbe schnell eine dunkelgrüne Färbung annehmen soll. Besonders wird das dünne, oberflächlich liegende Sameneiweiss scharf grün gefärbt; an einem Schnitt sieht man aber auch nicht selten das Cotyledonengewebe eine solche, wenn auch meistens schwächere Farbe annehmen. — Eben diese Probe gab die Drogue oft nicht. Die Samen wurden statt dessen bei Berührung mit der Säure oft sofort gelbroth oder roth und gingen nachher allmählich eine Scala verschiedener Farben (Violett, Blau, schmutzig Grau) durch, doch ohne jemals dunkelgrün zu werden. Gewisse Proben bestanden aus Samen, die alle sofort dunkelgrün reagirten; andere aus solchen, die anfangs nur rothe Farbe gaben, und endlich kamen auch Mischungen vor, z. B. eine grün reagirende auf neun roth reagirende u. s. w.

Dass hier Samen von verschiedenen *Strophanthus*arten vorkamen, war wohl als sicher anzunehmen; die Arten botanisch zu bestimmen, war uns an der Waare nicht möglich, für unseren Zweck auch nicht nöthig. Dagegen war es von besonderem Interesse nachzusehen, ob die verschiedenen Samensorten gleich stark wirkten oder nicht. In jenem Falle war es offenbar gleichgültig, ob die Samen grün oder roth reagirten; man müsste dann die Schwefelsäureprobe des Arzneibuches streichen. Wenn aber z. B. die grünreagirenden Samen stärker wirkten, war die Probe des Arzneibuches aufrecht zu

erhalten; im anderen Falle, wenn die rothreagirende Drogue sich überlegen erwies, müsste man eine gelbrothe bis rothbraune Reaction befürworten. Eine vergleichende, physiologische Prüfung der beiden Drogensorten war also sehr vonnöthen.

Wir wollen also zuerst die Bedeutung der Farbenreaction der Drogue mit concentrirter Schwefelsäure für die Wirkung der vorliegenden Drogenproben untersuchen.

Es handelte sich dann erstens darum, sich aus den verschiedenen Samensorten für die Froschexperimente geeignete Lösungen der löslichen Bestandtheile mit genau bekanntem Gehalt fester Stoffe zu verschaffen. Meistens wurde folgendes Verfahren benutzt:

10^g Samen Strophanthi wurden gepulvert und zwei Mal mit 50^{ccm} Petroleumäther extrahirt. Dann wurde der Petroleumäther entfernt und der von Fett befreite Rückstand noch zwei Mal mit 95 proc. Spiritus ausgezogen. Der Spiritus wurde nachher verdampft und der Rest in eine wässrige Lösung von (meistens) 1 pro mille fester Bestandtheile übergeführt.

Einige der gefundenen Werthe mögen ohne Anspruch auf allgemeinere Bedeutung hier kurz erwähnt werden:

1. 10^g Samen, roth reagirend, aus der Apotheke C, gaben: fettes Oel etwa 3.54^g; feste Bestandtheile nach der Extraction mit Petroleumäther 6.35^g; feste Bestandtheile der wässrigen Lösung 0.315^g.

2. 10^g Samen, roth reagirend, aus der Apotheke B, gaben: fettes Oel 3.2^g; festen Rückstand nach der Petrolätherextraction 6.16^g; feste Bestandtheile der wässrigen Lösung 0.267^g.

3. 10^g Samen, grün reagirend, von Caesar & Loretz (in Halle a. S.), gaben: fettes Oel 2.8^g; Rückstand nach der Petrolätherbehandlung 6.09^g; feste Bestandtheile der wässrigen Lösung 0.38^g.

4. 10^g Samen, grün reagirend, aus der Apotheke A (Waare aus London), gaben: fettes Oel 3.32^g; Rückstand nach der Behandlung mit Petroläther 6.68^g; feste Bestandtheile der wässrigen Lösung 0.3864^g.

Durch genaues quantitatives Verfahren waren also von den verschieden Samenproben wässrige Lösungen dargestellt, die eine genau bekannte Menge fester Bestandtheile enthielten. Diese Lösungen wurden nachher, wenn nöthig, noch mehr verdünnt, zu Injectionen an Temporarien benutzt. Die Frösche wurden gewogen. Nachher wurde ihnen eine geeignete Gabe vom Munde aus in den Bauchlymphsack eingespritzt. Die Thiere wurden nachher nicht aufgebunden, nur bei den Pulsobservationen in Rückenlage gehalten. Der Puls wurde ohne Fenestrirung durch die Bauchdecken hindurch beobachtet; um die Herzbewegungen leichter und sicherer zu sehen, wurde oft ein schmaler

Stab vom Munde aus in die Speiseröhre eingeführt und damit das Herz so weit emporgehoben, dass die Pulszählung gut stattfinden konnte. Zuletzt wurde durch Fenestrirung der Zeitpunkt des Eintretens des Herzstillstandes oder vielmehr des Stillstandes der Herzkammer möglichst genau fixirt. Wir suchten nach einem oder ein paar orientirenden Versuchen eine Gabe auf, die im Allgemeinen in einer halben Stunde die Kammer zum Stillstand brachte. Von mehreren Versuchen wurden Mittelwerthe berechnet und, von diesen ausgehend, die Gabe gleichfalls ausgerechnet, welche das Herz eines 50^s schweren Frosches in 30 Minuten zum Stillstand gebracht hätte. Schliesslich wurde auch berechnet, einer wie grossen Menge der trockenen Drogue diese Letalgabe entsprach. Die Resultate gehen aus der Tab. I unten hervor.

Ehe wir jedoch zu den Resultaten übergehen, scheint es von Interesse zu sein, die verschiedenen Reihen von Versuchen kurz mitzutheilen, die den in Tab. I aufgeführten Mittelzahlen zu Grunde liegen. Theils wird daraus die Art der Berechnung am besten hervorgehen, theils tritt dabei klar hervor, wie stark die Werthe bei verschiedenen Versuchen variiren können.

Mit der aus Samen von Apotheke C (roth reagirend) gewonnenen Lösung sind folgende Versuche angestellt:

Versuchs-Nr.	Körpergew. in g	Gabe fester Bestandtheile in mg	Systolischer Stillstand nach Minuten
1	40	0.06	Kein Stillst. in 3½ Std.
2	65	0.12	Ebenso in 1 Std.
3	50	0.2	† in 31'
4	48	0.2	† in 27
5	46	0.2	† in 26
6	45	0.3	† in 37
7	45	0.3	† in 28
8	35	0.3	† in 15
9	39	0.3	† in 11
10	65	0.6	† in 12

Wenn wir die Nrn. 1, 2 und 10 als ganz ausserhalb der Grenzen fallend ausschliessen, finden wir als Mittelzahlen, dass 44^s Frosch durch 0.257^{mg} fester Bestandtheile in 25 Minuten unter systolischem Herzstillstand getödtet werden. Das entspricht 44^s Frosch durch 0.214^{mg} in 30 Min. oder 50^s Frosch durch 0.248^{mg} in 30 Min.

Auch wenn man die Nrn. 8 und 9 ausschliesst, kommt man auf einen recht naheliegenden Werth — 0.255^{mg} — hinaus. Die mittlere

Letalgabe (für 50^g Frosch in 30 Min.) könnte also zu etwa 0.25^{mg} fester Bestandtheile geschätzt werden — was 7.94^{mg} der trockenen Droge aus Apotheke C entspricht.

Mit der Lösung aus dem Samen von der Apotheke B (roth reagirend) wurden folgende Versuche angestellt:

Versuchs-Nr.	Körpergew. in g	Gabe fester Bestandtheile in mg	Systolischer Stillstand nach Minuten
11	36	0.1	Nicht nach 2 Std. 13'
12	45	0.2	Nach 1 Std.
13	39	0.15	38'
14	33	0.175	28
15	37	0.2	32
16	36	0.2	31
17	50	0.2	30
18	50	0.2	28
19	43	0.2	27
20	46	0.2	24
21	39	0.2	20
22	34	0.25	17
23	36	0.3	27
24	39	0.3	27
25	39	0.3	15
26	44	0.3	12
27	56	0.4	20

Wenn wir auch hier die extremen Fälle (Vers. 11, 12 und 25 bis 27) ausschliessen, so bekommen wir als Mittelwerthe, dass 40.1^g Frosch durch 0.215^{mg} fester Substanz in 27.4 Min. getödtet werden. Die mittlere Letalgabe für 50^g Frosch in 30 Min. wird dann zu etwa 0.22^{mg} fester Substanz — 8.24^{mg} der Droge aus der Apotheke B entsprechend — berechnet.

Mit einer Lösung der grün reagirenden Samen von Caesar & Loretz (Halle a. S.) wurden zahlreiche Versuche angestellt, die in ganz sonderbarer Weise hin- und hergehen.

Versuchs-Nr.	Körpergew. in g	Gabe fester Bestandtheile in mg	Systolischer Stillstand nach Minuten
28	30	0.05	29'
29	50	0.06	56
30	34	0.06	24
31	51	0.075	43

(Fortsetzung.)

Versuchs- Nr.	Körpergew. in g	Gabe fester Bestandtheile in mg	Systolischer Stillstand nach Minuten
32	28	0.08	12
33	41	0.08	45
34	43	0.1	29
35	38	0.1	28
36	37	0.1	27
37	38	0.1	23
38	31	0.1	21
39	54	0.1	21
40	35	0.1	20
41	40	0.1	20
42	41	0.1	16
43	38	0.1	15
44	44	0.15	21
45	37	0.15	18
46	40	0.2	27
47	45	0.2	25
48	49	0.2	22
49	39	0.2	20
50	57	0.2	20

Bei den kleinsten Gaben, 0.05 bis 0.08^{mg}, schwankt offenbar die Wirkungsintensität mit dem Körpergewicht; ein kleines Thier (Nr. 32) wird von 0.08^{mg} schon in 12 Min. getödtet. Eine Steigerung der Gabe zu 0.1—0.15—0.2^{mg} bringt ziemlich unabhängig vom Körpergewicht im Ganzen eine gleich schnelle Wirkung hervor, indem das Herz meistens nach 20 bis 29 Min., nur ausnahmsweise in 15 bis 18 Min., zum Stillstand gebracht wird. Dies hängt wahrscheinlich davon ab, dass bei den grösseren Gaben der Herzstillstand schon durch einen Theil der verabreichten Dosis hervorgebracht wird, ehe noch die ganze Menge resorbiert worden ist. Wenn man sämtliche Versuche zur Berechnung der Mittelzahlen benutzt, erhält man die Letalgabe 0.121^{mg} für 50^g Frosch in 30 Min. Der richtige Wert liegt aber aus dem eben angedeuteten Grunde wahrscheinlich etwas niedriger. Schliesst man die Gaben über 0.1^{mg} aus — d. h. wenn man nur die ersten 16 Versuche benutzt — bekommt man die mittlere Letalgabe 0.0997 oder rund 0.1^{mg}. Die Versuche 28 bis 33 allein geben 0.101^{mg}, die Versuche 34 bis 43 0.093^{mg}. Eine Dosis von 0.1^{mg} fester Bestandtheile entspricht etwa 2.63^{mg} der Droge von Caesar & Loretz.

Schliesslich sind noch folgende Versuche mit einer Lösung von grün reagirenden Samen aus der Apotheke A (Londonwaare) angestellt worden:

Versuchs- Nr.	Körpergew. in g	Gabe fester Bestandtheile in mg	Systolischer Stillstand nach Minuten
51	32	0.025	70
52	31	0.037	32
53	26	0.04	24
54	34	0.04	28
55	30	0.04	30
56	28	0.05	18
57	30	0.05	18
58	34	0.05	24
59	37	0.05	32
60	29	0.075	14
61	32	0.075	14
62	32	0.075	13
63	37	0.100	15
64	34	0.100	12

Auch hier sind die grösseren Gaben, 0.075 bis 0.1^{mg}, wahrscheinlich nicht vollständig zur Wirkung gelangt, ehe der Herzstillstand eintrat. Die kleinste Dosis (Versuch 51) ist offenbar eine gar zu niedrige gewesen. Schliesst man nur diesen ersten Versuch aus, erhält man für 50^g Frosch und 30 Min. eine Letalgabe von 0.069^{mg} fester Bestandtheile. Wenn man nur die am besten gelungenen Versuche (Nr. 52, 53, 54, 55, 58 und 59) berücksichtigt, bekommt man die Letalgabe 0.063^{mg} fester Bestandtheile, was 1.62^{mg} der getrockneten Drogue entspricht.

Stellen wir nun die Mittelwerthe der verschiedenen Versuchsreihen zusammen, geht daraus folgendes Resultat hervor:

Tabelle I.

Samen von	Gabe fester Stoffe der wässrigen Lös. in mg	entspricht von d. Drogue in mg	Relationen der Letalgaben
Apotheke C, roth reag.	0.25	7.94	nahe 4.0
„ B, „ „	0.22	8.24	3.5
Caesar & Loretz, grün reag.	0.10	2.63	1.6
Apoth. A, grün reag. (aus London)	0.063	1.62	1

Wir sehen also, dass nicht unbeträchtliche Unterschiede in der Wirkungsstärke verschiedener Samenproben vorkommen; diejenige aus Apotheke A ist ungefähr vier Mal stärker als die Drogue aus der Apotheke C.

Wir finden weiter auch, dass die grün reagirenden Samen bedeutend stärker wirken als die roth reagirenden. Die Probe des Arzneibuches scheint also durchaus berechtigt zu sein.

Wenn man die oben angeführten Versuchsreihen durchmustert, bemerkt man an den Letalzeiten viele Unregelmässigkeiten, die lange nicht alle von verschiedener Grösse der Frösche oder von den verabreichten Gaben abhängig sein können. In der zweiten Reihe (S. 395) z. B. sterben Nr. 16 und 17 gleich schnell nach derselben Gabe, obgleich Nr. 16 nur 36^s, Nr. 17 dagegen 50^s wog. Wenn man in derselben Reihe Nr. 18 und 24 vergleicht, bemerkt man, dass 0.2^{mg} einen 50^s schweren Frosch nach ungefähr derselben Zeit (28 Min.) tödtet, wie 0.3^{mg} ein nur 39^s schweres Thier (in 27 Min.). In der 3. Reihe (S. 396) Nr. 38 und 39 tödtet 0.1^{mg} nach eben derselben Zeit (21 Min.) einen 31^s und einen 54^s schweren Frosch u. s. w. Das Resultat des einzelnen Versuches ist offenbar mehreren, nicht näher zu beherrschenden Factoren unterworfen. Dass die in Tab. I hervortretenden grossen Unterschiede im Ganzen doch wirklich bestehen, geht wohl ohne Zweifel aus den Zahlen hervor.

Wir gehen nun weiter zu den Versuchen mit Tincturen über. Solche wurden aus fünf verschiedenen Apotheken in Stockholm, so wie sie im Vorrath der Apotheke standen, bezogen. Gleichzeitig wurde meistens auch eine Probe der Drogue, wovon die Tinctur bereitet worden war, angeschafft und möglichst vollständige Notizen über den Ursprung der Drogue (Firma, angegebene Strophanthusart), über die Bereitungsweise der Tinctur, ihr Alter u. s. w. gesammelt. An den Drogueproben wurde die Farbenreaction mit concentrirter H_2SO_4 angestellt, um zu sehen, ob die Tinctur von roth oder grün reagirenden Samen herstammte.

Von jeder Tinctur wurde das spec. Gewicht bestimmt und ein gewisses Volumen (20^{cem}) genau gemessen, verdampft und gewogen. Der Rückstand wurde mittels Petroleumäther von Fett befreit, der Petroleumäther abfiltrirt und nach dem Trocknen die Menge der noch gebliebenen festen Bestandtheile bestimmt. Die Differenz zwischen den beiden Wägungen gab die noch vorhandene Fettmenge an. Der Trockenrückstand nach der Fettextraction wurde zum grössten Theil in 0.6 bis 0.7 Proc. Kochsalzlösung aufgelöst; der geringe Rest wurde auf ein gewogenes Filter gesammelt und nach dem Trocknen gewogen. Nach Abrechnen dieses ungelösten Restes von dem Gewichte der festen Bestandtheile (siehe oben) erhielt man dann ganz genau das Gewicht

der im Filtrate vorkommenden wasserlöslichen Stoffe — also die Stärke der wässrigen Lösung, die nachher zu den Thierversuchen benutzt wurde. An jeder Tinctur wurden zur Controle je zwei Proben in der eben angegebenen Weise untersucht.

Ueber die Tincturen wurden folgende Notizen gesammelt:

1. Tinctur aus der Apotheke A; Drogue aus London; angegebene Art: *Strophanthus Kombé Oliver*, kam an die Apotheke vor vier Monaten; unmittelbar nachher wurde die Tinctur bereitet. Sämmtliche Samen reagirten grün mit concentrirter H_2SO_4 . Die Tinctur, spec. Gewicht 0.919, opalescent; nach der Tincturbereitung blieb das Präparat einen Monat lang stehen und wurde dann filtrirt, um dabei den grössten Theil des Fettes wegzuschaffen. Die Tinctur enthielt 1.78 Proc. fester Bestandtheile; davon waren 1.72 Proc. in Wasser löslich, 0.032 Proc. bestanden aus Fett.

2. Tinctur aus der Apotheke D; Abstammung unbekannt; die Drogue war eben von Kathe in Halle a. S. bezogen; der Vorrath bestand aus von Fett befreitem, grobem Pulver; die Reaction mit concentrirter H_2SO_4 war daher nicht sicher bestimmbar. Die Tinctur, eben bereitet, war klar, von 0.902 spec. Gewicht und enthielt 1.51 Proc. fester Bestandtheile; von diesen waren 1.34 Proc. in Wasser löslich, 0.13 Proc. Fett.

3. Tinctur aus der Apotheke E; die Samen stammten angeblich von *Strophanthus Kombé Oliver* und waren von Caesar & Loretz in Halle a. S. bezogen. Von 10 Samen reagirten 4 mit concentrirter H_2SO_4 grün, 6 roth. Die Tinctur war 11 Monate alt. Bei der Bereitung stand sie wenigstens einen Monat vor dem Filtriren, wobei das meiste Fett entfernt wurde. Die Tinctur war klar, von spec. Gewicht 0.91, und enthielt 1.5 Proc. fester Bestandtheile — davon 1.35 Proc. wasserlöslich, 0.105 Proc. Fett.

4. Tinctur aus der Apotheke F; Kombé-Samen (?) von Grossmann in Hamburg; von 10 Samen reagirten 9 rot und nur 1 grün. Die Tinctur war 8 Monate alt. Bei der Bereitung wurde die abgewogene Drogue-menge gepulvert und bei 30^0 C. gepresst; die Tinctur stand zwei Tage bei $+10^0$ C., wurde dann durch grobgepulverte Magnesia filtrirt. Die Tinctur fast klar; spec. Gewicht 0.913; 1.18 Proc. feste Bestandtheile — davon 1.08 Proc. wasserlöslich, 0.45 Proc. Fett.

5. Tinctur aus der Apotheke G; Kombé-Samen (?) von Caesar & Loretz (Halle a. S.); die Waare bestand aus von Fett befreitem Pulver — Reaction mit concentrirter H_2SO_4 unbekannt; angegebener Strophanthingehalt 1.77 Proc. Die Tinctur klar, von spec. Gewicht 0.906; feste Bestandtheile 2.0 Proc. — davon 1.80 Proc. wasserlöslich, 0.122 Proc. Fett.

Die wässrigen Lösungen der betreffenden Tincturen wurden so weit verdünnt, dass man die beabsichtigte Dosis in einer nicht zu grossen, in den verschiedenen Versuchen ungefähr gleichen Flüssigkeitsmenge, etwa 0.2 bis 0.3^{com} , erhielt. Die Temporarien waren im Herbst eingefangen und im Eisschrank aufbewahrt. Die Versuche wurden im

November und December 1903 von Stud. med. E. Weisner angestellt. Die Thiere, meistens männliche Frösche, von einem Körpergewicht möglichst nahe 50 g, wurden wenigstens eine Stunde vor dem Anfang des Versuches in das Versuchszimmer gebracht. Nach subcutaner Injection der Giftlösung wurden die Beobachtungen in derselben Art wie oben (S. 393 unten) angegeben, ausgeführt. Meistens wurde jede Versuchsreihe mit einer sicher und schnell tödtenden Dosis angefangen und nachher diese allmählich so weit herabgesetzt, dass der Herzstillstand in ungefähr 30 Min. eintrat. Aus diesem Versuche und meistens auch aus den nächst vorhergehenden wurde der Mittelwerth, die Letaldosis für 50 g Frosch in 30 Min., berechnet.

Ich lasse hier zuerst die Versuchsprotokolle in möglichst gekürzter Form folgen:

Tinctur I.

Versuchs-Nr.	Körpergewicht g	Tinctur ccm	Stillstand nach Minuten
65	41	0.04	7
66	39	0.02	8
67	43	0.01225	15
68	47	0.005	30

Unter diesen Versuchen scheint Versuch 68 am besten geeignet, einer Berechnung des Mittelwerthes zu Grunde gelegt zu werden. Die Letalgabe wird dann 0.0058^{ccm} Tinctur oder 0.1 mg (näher 0.0996 mg) feste Bestandtheile. Wenn man auch den Versuch 67 berücksichtigt, wird die Letalgabe 0.0069^{ccm} Tinctur.

Tinctur II.

Versuchs-Nr.	Körpergewicht g	Tinctur ccm	Stillstand nach Minuten
69	55	0.04	10
70	36	0.02	10
71	51	0.02	13
72	30	0.01375	23
73	32	0.01375	26
74	36	0.01225	29
75	52	0.01	Kein Stillst. innerh. 1 St.
76	43	0.01	
77	40	0.00625	
78	40	0.005	

Wenn man hier die der Grenze naheliegenden Versuche 72 bis 74 berücksichtigt, erhält man die Letalgabe (für 50^s Frosch in 30 Min.) 0.0176^{ccm} Tinctur oder 0.2355^{mg} feste Bestandtheile.

Tinctur III.

Versuchs-Nr.	Körpergewicht g	Tinctur ccm	Stillstand nach Minuten
79	53	0.04	6
80	28	0.0167	19
81	29	0.015	21
82	43	0.20	29

Aus den Versuchen 80 bis 82 geht die Letalgabe 0.0198^{ccm} Tinctur oder 0.2675^{mg} fester Bestandtheile hervor.

Tinctur IV.

Versuchs-Nr.	Körpergewicht g	Tinctur ccm	Stillstand nach Minuten
83	45	0.04	12
84	43	0.03	20
85	48	0.025	26
86	40	0.025	23
87	31	0.02375	32
88	43	0.0225	23
89	42	0.0225	30
90	40	0.0225	30

Aus den Versuchen 85 bis 90 geht die Letalgabe 0.02631^{ccm} Tinctur oder 0.284^{mg} fester Bestandtheile hervor.

Tinctur V.

Versuchs-Nr.	Körpergewicht g	Tinctur ccm	Stillstand nach Minuten
91	51	0.02	22
92	42	0.015	18
93	36	0.0069	36
94	25	0.005	26
95	26	0.005	27

Aus den Versuchen 93 bis 95, die den normalen zeitlichen Verhältnissen am nächsten stehen, lässt sich die mittlere Letalgabe zu 0.0093^{ccm} Tinctur oder 0.167^{mg} fester, wasserlöslicher Bestandtheile berechnen. (Wenn wir sämtliche Versuche, auch die mit viel grösseren Gaben, berücksichtigen, wird die mittlere Letalgabe 0.0125^{ccm} oder 0.225^{mg} fester, wasserlöslicher Bestandtheile — ein wahrscheinlich zu hoher Werth, da in den Versuchen 91 und 92 die Herzen vermuthlich schon zum Stillstand gebracht worden waren, ehe noch die Giftgaben vollständig zur Wirkung gekommen waren.)

Stellen wir nun die Resultate der Prüfungen der verschiedenen Tincturen zusammen, finden wir Folgendes:

Tabelle II.

Tinctur	Mittlere Letalgabe in		Relationen der Letalgaben (der Tinctur)
	ccm Tinctur	Milligr. fester, wasserlöslicher Bestandtheile	
I (grün reagirend)	0.0058	0.1	1
V ?	0.0093	0.167	1.6
II ?	0.0176	0.2355	3.04
III (60 Proc. roth reag.)	0.0198	0.2675	3.41
IV (90 Proc. roth reag.)	0.0263	0.284	4.53

Aus den Relationszahlen geht hervor, dass eine Tinctur mehr als 4.5 Mal stärker als eine andere wirkte, sowie

dass die aus einer kräftigen, rein grün reagirenden Drogue bereitete Tinctur I die stärkste war, während andere Proben (III und IV) um so schwächer wirkten, je mehr von roth reagirenden Samen das Drogenmaterial enthielt.

Nach der Tabelle I (S. 397) war der Unterschied der verschiedenen Drogenproben in Bezug auf ihre Wirkungsintensität ungefähr wie 1 : 4; der Unterschied zwischen den Tincturproben wie 1 : 4.53. Aus dieser Uebereinstimmung lässt sich wohl der Schluss ziehen, dass der Unterschied zwischen den Tincturen wesentlich davon abhing, dass sie aus einem ungleichartigen Drogenmaterial bereitet waren.

Die Strophanthustincturen aus einigen Stockholmer Apotheken wiesen wohl nicht eine so colossal verschiedene Wirkungsintensität auf wie die von A. Fraenkel untersuchten Proben; der Unterschied war doch gross genug, um eine sehr unangenehme Ungleichmässigkeit der therapeutischen Wirkung hervorzurufen.

Des Vergleiches halber sind auch einige Versuche in derselben Art am ganzen Frosch mit einem kräftigen Strophanthin-Präparate ausgeführt worden. Dieses Präparat stammte von Boehringer & Söhne her und reagirte mit concentrirter H_2SO_4 dunkelgrün. Die Versuche gestalteten sich folgendermaassen:

Versuchs- Nr.	Gewicht des Frosches	Gabe in mg	Herzstillstand nach Minuten
96	65	0.10	20
97	72	0.09	28
98	62	0.075	19
99	58	0.07	27
100	59	0.07	30
101	52	0.065	39
102	60	0.060	55
103	51	0.060	30
104	48	0.060	24
105	49	0.060	23
106	55	0.055	40
107	42	0.05	48
108	46	0.045	45

Wenn wir aus sämtlichen Versuchen die mittlere Letalgabe für 50^g Frosch in 30 Min. berechnen, finden wir, dass dieser Werth etwa 0.066^{mg} ist. Schliessen wir diejenigen Versuche aus, die mit offenbar zu grossen bzw. zu kleinen Gaben ausgeführt wurden und also nur die Versuche 99 bis 105 mitrechnen, kommt daraus eine nur ganz wenig abweichende mittlere Letalgabe, 0.064^{mg}, heraus.

Es ist nicht ohne Interesse, diesen Werth mit demjenigen zu vergleichen, welcher in Tab. I (S. 397) für die Apotheke A vorkommt. Wenn es sich in jenen Samen um dasselbe Strophanthin handelt, wie dem Boehringer'schen Präparate, so muss das wässerige Extract der betreffenden Drogue aus fast reiner Glykoside bestanden haben; denn die mittlere Letalgabe jenes Extractes (d. h. die Gabe fester, wasserlöslicher Bestandtheile, die in 30 Min. 50^g Frosch tödteten) betrug 0.063^{mg}. Unter derselben Voraussetzung bestand das wässerige Extract der Tinctur I (Tab. II, S. 402), die aus denselben Samen bereitet war, bis auf über 60 Proc. aus reiner Glykoside; denn die mittlere Letalgabe von diesem aus der Tinctur I bereiteten Extracte betrug 0.1^{mg}.

Ganz nebenbei führe ich hier ein paar Versuche (Nr. 109 und 110) mit einem roth reagirenden Strophanthin an. Das Präparat stammte

aus einer hiesigen Apotheke her; sein botanischer Ursprung ebenso wie seine chemische Stellung zu anderen Strophanthin-Präparaten ist mir leider gänzlich unbekannt. Die Gabe war in beiden Versuchen 0.06^{mg}, das Gewicht der Frösche 61^g und die Zeit bis zum Eintritt des systolischen Herzstillstandes 30 bis 32 Min. Die mittlere Letalgabe (auf 50^g Frosch in 30 Min. berechnet) kommt auf 0.051 (oder 0.0508)^{mg} heraus. Dieses röth reagirende Strophanthin wäre also etwas kräftiger, als das grün reagirende Boehringer'sche Präparat. Dieses Resultat scheint etwas überraschend, da die roth reagirende Drogue sich viel schwächer als die grün reagirende erwiesen hat. Wenn wir voraussetzten, dass die oben untersuchten Samen- und Tincturenproben ein Strophanthin enthielten, das mit den oben erwähnten Präparaten identisch war, liesse sich die früher erwähnte, bedeutend stärkere Wirkung des grün reagirenden Materials in erster Linie daraus erklären, dass vielleicht dieses Material mehr von dem entsprechenden Strophanthin als das andere Material von dem roth reagirenden Glykoside enthielte. — Es ist aber auch gut möglich, dass die untersuchten Strophanthin-Präparate, vor Allem das roth reagirende, mit dem in den Drogen- und Tincturproben vorkommenden Glykoside nichts zu thun haben.

Um die Frage nach der Wirkung verschiedener Samen, Tinctur- und Strophanthinproben auf das Herz noch näher zu beleuchten, wurden von E. Weisner auch Versuche an isolirten Froschherzen (Temporaria) mit dem Williams'schen Apparate angestellt. Als Nährflüssigkeit diente ein Theil frisches, geschlagenes Rinderblut, mit zwei Theilen 0.7 proc. Kochsalzlösung gemischt. Ausser der Pulsfrequenz wurde auch die Circulationsgeschwindigkeit (Zahl der Blutstropfen in einer Minute), sowie die Pulsvolumina (pletysmographisch) beobachtet. Wir werden hier zuerst nur die Letalgaben berücksichtigen, um nachher einige Einzelheiten der Versuche, besonders die Wirkung auf die Pulsfrequenz, näher zu besprechen.

Extracte aus Strophanthussamen wurden in derselben Weise, wie oben schon erwähnt, bereitet: die gepulverten Samen werden mit Petroleumäther vom Fett befreit, dann mit 97 proc. Spiritus extrahirt und das verdampfte Spiritusextract in Wasser gelöst; die Lösung wurde zu 1 oder 0.2 pro mille verdünnt. Die Dosirung wurde so ausgeführt, dass eine gewisse Menge der wässrigen Giftlösung jedes Mal mit 50^{ccm} Nährflüssigkeit gemischt wurde.

Die Versuche werden ausgeführt mit Extracten aus:

1. rein grün reagirender Drogue der Apotheke A (vgl. S. 393 und 397);
2. grösstentheils grün reagirender Drogue (neun grün rea-

girende Samen auf einer roth reagirenden) von Caesar & Loretz in Halle a. S. (S. 393 u. 395);

3. rein roth reagirender Drogue der Apotheke B (S. 393 u. 395);

4. der Tinctur I, aus grün reagirenden Samen der Apotheke A bereitet (S. 399 u. 400);

5. einer Tinctur, aus fast rein roth reagirenden Samen der Apotheke C bereitet (die wässrige Lösung des Extractes enthielt 0.18 Proc. feste Bestandtheile);

6. grün reagirendem Strophanthin von Böhringer & Söhne (S. 403 oben);

7. roth reagirendem Strophanthin (S. 403 u. flg.).

Tabelle III.

Versuche an isolirten Froschherzen.

Versuchs-Nr.	Gabe in mg auf 50 cem Blut	Gift-concentration	Systolischer Stillstand nach Min.	Mittl. Letalg. auf 50 ^{cem} Blut in 30 Min. in mg	Relationen zwischen den mittl. Letalgaben
1. 111	0.04	4:5 Mill.	35	} 0.047	1
112	0.04	4:5 „	35		
113	0.02	2:5 „	57		
2. 114	0.2	4:1 „	17	} 0.123	2.6
115	0.1	2:1 „	16 ?		
116	0.1	2:1 „	29		
117	0.05	1:1 „	67		
3. 118	0.2	4:1 „	38	} 0.25	5.3
119	0.2	4:1 „	37		
4. 120	0.086*	1.72:1 „	16	0.046	0.98
5. 121	0.09*	1.80:1 „	60	0.18	3.8
6. 122	0.06	6:5 „	12	} 0.0274	0.58
123	0.06	6:5 „	13		
124	0.03	3:5 „	22		
125	0.03	3:5 „	25		
126	0.03	3:5 „	26		
7. 127	0.09	9:5 „	23	} 0.0925**	1.97**
128	0.06	6:5 „	etwa 50		

Bemerkungen. * Entsprechen 0.005^{cem} Tinctur.

** Dieser Werth ist wahrscheinlich etwas zu hoch; wenn man denselben aus Versuch 127 allein berechnet, kommt 0.069^{mg} heraus und die Zeit 23 Min. liegt näher 30 Min. als 50 Min. Wenn man darauf Rücksicht nimmt, bekommt man etwa den Werth 0.077^{mg}. Die Relationszahl wird dann 1.6.

Aus diesen Versuchen geht, wie aus den oben angeführten, hervor, dass zwischen verschiedenen Drogenproben sowie Tincturen ein bedeutender Unterschied in Bezug auf die Wirkungsintensität besteht. Zwischen grün und roth reagirenden Samenproben ist die Relation der Letalgaben wie 1 : 5·3 — zwischen den beiden untersuchten Tincturen etwa wie 1 : 4.

Recht interessant ist, die mittleren Letalgaben am ganzen Frosch mit denjenigen am isolirten Herzen zu vergleichen; jene sind für 50^g Frosch und 30 Min., diese auf 50^g Nährflüssigkeit und 30 Min. berechnet.

Tabelle IV.

Apotheke u. Drogensorte	Mittlere Letalgabe in mg für	
	den ganzen Frosch	das isolirte Herz
a) Apotheke A, grün reagirende Drogue . . .	} 0·063	0·047
b) Caesar & Loretz, meist. grün reagirend . . .		
c) Apotheke B, roth reagirende Drogue . . .	} 0·10	0·123
d) Tinctur I (grün) . . .		
e) Strophanthin, grün reagirendes	} 0·22	0·25
f) Strophanthin, roth reagirendes		
	} 0·10	0·046
	} 0·064	0·027
	} 0·051	0·0925 (0·077)

Wie ersichtlich, kommen recht grosse Unterschiede vor, was ja auch vorauszusetzen war, da die Objecte und die Art, das Gift zu appliciren, so verschieden waren. Im Ganzen lässt sich doch ein gewisser Parallelismus verspüren, wenn auch die Letalgaben abwechselnd beim ganzen Frosch oder beim isolirten Herzen grösser sind. Wenn man die mit den beiden Versuchsformen für die Drogenproben (a, b und c Tab. IV) gewonnenen Werthe unter einander vergleicht, so besteht, wie es scheint, eine solche Uebereinstimmung, dass man wohl vermuthen darf, dass in sämmtlichen Fällen, trotz der verschiedenen Anordnung, die Wirkungsart des Giftes dieselbe gewesen ist: dass nämlich in den beiden Versuchsformen die Wirkung zunächst von einer relativ gleichmässig eintretenden Anhäufung des Giftes im Herzen abhängig gewesen ist. Denn es ist kaum wahrscheinlich, dass beim ganzen Frosch eine so gleichförmige Vertheilung

des Giftes im Blute stattfinden würde wie in den entsprechenden Versuchen am isolirten Herzen, wobei das Gift schon von Anfang an in der circulirenden Nährflüssigkeit gleichförmig gelöst war. Wenn die Wirkung von der Concentration des Giftes in dem umgebenden Medium allein abhinge, wäre die hier nachgewiesene relative Uebereinstimmung der verschiedenen Versuchsgruppen (Tab. IV) kaum verständlich; die Annahme einer Anhäufung des Giftes in dem Herzen selbst scheint mir das Verständniss der Thatsache zu erleichtern.

Eigenthümlich verhalten sich die Strophanthinpräparate: Wie oben schon hervorgehoben, wirkte das roth reagirende Präparat am ganzen Frosch etwas stärker als das grün reagirende, d. h. die mittlere Letalgabe vom roth reagirenden Präparate ist kleiner als dasjenige des grün reagirenden (0.051 : 0.064); am isolirten Herzen ist das Gegentheil der Fall: das roth reagirende wirkt 2 bis 3 Mal schwächer als das andere (0.0925 [0.077] : 0.027). Und während das grün reagirende am isolirten Herzen sich etwa doppelt so stark als beim ganzen Frosch erweist (0.027 : 0.064), zeigt das roth reagirende Präparat am isolirten Herzen eine schwächere Wirkung als beim ganzen Frosch (0.0925 [0.077] : 0.051). Diese complicirten Verhältnisse sicher zu erklären, scheint vorläufig nicht möglich. Dass das grün reagirende Strophanthin am isolirten Herzen kräftiger wirkt als beim ganzen Frosch (0.027 : 0.064), scheint vollkommen natürlich. Die Ueberlegenheit des grün reagirenden Präparates über das roth reagirende am isolirten Herzen (0.027 : 0.0925 [0.077]) liesse sich wohl nur dadurch erklären, dass jenes Präparat an sich wirksamer als dieses wäre. Schwieriger ist aber, einen genügenden Grund dafür zu finden, dass das roth reagirende Strophanthin beim ganzen Frosch eine stärkere Wirkung als das grün reagirende entfaltet (0.051 : 0.064) und sogar kräftiger als beim isolirten Herzen sein sollte (0.051 : 0.0925 [0.077]). Man müsste hier zu einer kühnen Hypothese seine Zuflucht nehmen, z. B. dass das roth reagirende Präparat beim ganzen Frosch durch eine andere Wirkung als diejenige auf das Herz — vielleicht durch eine Gefässwirkung — schneller und in kleinerer Gabe tödten könnte. Doch ist das Versuchsmaterial kaum sicher genug, um solche Hypothesen zu rechtfertigen; und da die Stellung des roth reagirenden Strophanthinpräparates zu dem Glykoside unserer roth reagirenden Drogenproben unbekannt ist, scheint es auch von untergeordnetem Interesse, die Eigenschaften jenes Präparates näher aufzuklären.

Sowohl bei den Versuchen am ganzen Frosch als am isolirten Herzen wurde die Pulszahl gezählt, wobei nicht selten eine gewisse, zuweilen recht bedeutende Steigerung derselben beobachtet wurde — bei einem Stoff der Digitalinreihe eine recht auffallende Erscheinung.

Bemerkenswerth ist, dass die Versuche mit den Strophanthinpräparaten an isolirten Herzen überhaupt keine Steigerung der Pulsfrequenz aufwiesen.

Um die Erscheinung zu beleuchten, stelle ich hier in Tabelle V diejenigen Versuche kurz zusammen, bei welchen eine Zunahme der Pulsfrequenz vorkam. Bei jeder Versuchsgruppe wird die Gesamtzahl der zu derselben gehörigen Versuche angegeben, um zu zeigen, wie oft die Erscheinung hervorgetreten ist. (Die meisten Versuche sind oben schon erwähnt worden und sind dann hier mit ihren früher angeführten Nummern bezeichnet.)

Tabelle V.

Anordnung	Versuchs- Nr.	Körpergew. in	Giftgabe	Pulszahl, Max. pr. 1 Min.		Syst. Stillst. nach Min.	Steiger. der Puls- zahl pr. 1 Minute
				vor	nach		
				der Vergift.			

Isolirtes Herz.

Extracte aus Samen (9 Versuche).

			mg auf 50 ^{cem} Blut				
Apotheke A . . .	111	—	0.04	35	42	35	+7
Caesar & Loretz . .	116	—	0.10	32	34	29	+2
Apotheke B . . .	118	—	0.20	42	51	38	+9
„ „ . . .	119	—	0.20	34	42	37	+8
Tinctur aus d. Apoth. C (vgl. S. 405 Nr. 5)	121	—	0.09	38	46	60	+8

Ganze Frösche.

			mg auf 50 ^g Körperg.				
Grün reagir. Strophanthin (13 Vers.)	106	55	0.055	44	52	40	+8
	102	60	0.06	40	48	55	+8
Roth reagir. Strophanthin (7 Vers.)	129	28	0.005	50	65	—	+15
	109	61	0.06	40	50	30	+10

Extracte aus Samen (53 Versuche).

a) Apotheke C (roth reagierend, 10 Versuche)	8	35	0.3	50	58	15	+8
	3	50	0.2	50	54	31	+4
b) Apotheke B (roth reagierend, 17 Versuche)	22	34	0.25	60	70	17	+10
	20	46	0.2	44	50	24	+6
	11	36	0.1	50	58	—	+8
c) Caesar & Loretz (meist grün reag., 12 Vers.)	46	40	0.2	34	44	27	+10
	48	49	0.2	36	50	22	+14
	49	39	0.2	46	52	20	+6

(Fortsetzung.)

Anordnung	Versuchs-Nr.	Körpergew. g	Giftgabe	Pulszahl, Max. pr. 1 Min.		Syst. Stillst. nach Min.	Steiger. der Pulszahl pr. 1 Minute
				vor	nach		
				der Vergift.			
d) Apotheke A (grün reagirend, 14 Vers.)	63	37	0.1	36	49	15	+13
	64	34	0.1	48	60	12	+12
	51	32	0.025	56	60	70	+4
	59	37	0.05	40	50	32	+10
	52	31	0.037	46	54	32	+8

Tincturen (39 Versuche).

			ccm Tinct. auf 50 ^g Körperg.				
Tinctur I, Apotheke A (4 Versuche) . . .	65	41	0.04	57	63	7	+6
	68	47	0.005	60	72	30	+12
Tinctur II, Apotheke D (11 Versuche) . . .	71	51	0.02	54	64	13	+10
	130	44	0.015	41	54	25	+13
Tinctur III, Apotheke E (5 Versuche) . . .	131	71	0.02	52	70	36	+18
	82	43	0.02	64	88	29	+24
	79	53	0.04	36	44	6	+8
Tinctur IV, Apotheke F (8 Versuche) . . .	84	43	0.03	53	71	20	+18
	85	48	0.025	48	77	26	+29!
	83	45	0.04	46	59	12	+13
Tinctur V, Apotheke G (7 Versuche) . . .	132	40	0.025	50	58	23	+8
	133	43	0.0225	49	61	23	+12
Tinctur aus der Apo- theke B (4 Versuche)	134	47	0.005	65	72	29	+7
	135	42	0.015	52	63	18	+11
	136	37	0.01	52	78	12	+18

Unter sämtlichen etwa 130 Versuchen wurde 37 Mal eine Steigerung der Pulszahl notirt; meistens ist diese eine recht beschränkte. Nur selten beträgt die Zunahme mehr als 20 Schläge pro Minute, ein Mal sogar 29 Schläge oder 60 Proc. der ursprünglichen Schlagzahl.

Wenn man die verschiedenen Gruppen von Versuchen in der Tab. V berücksichtigt, findet man, dass auch an isolirten Herzen eine Pulssteigerung hervorgetreten ist, doch nur in solchen Fällen, wo Extracte aus Strophanthussamen oder eine Tinctur benutzt wurden; in Versuchen mit den Strophanthinpräparaten wurde, wie oben schon hervorgehoben, keine Acceleration des Pulses beobachtet. Dieses Ver-

halten leitete zuerst den Gedanken dahin, dass möglicher Weise in den aus Samen oder aus Tincturenresten bereiteten Extracten ausser dem Strophanthin noch eine andere, pulssteigernde Substanz vorkommen könnte. Dagegen spricht aber der Umstand, dass unter den Versuchen an ganzen Fröschen auch solche vorhanden sind, wo sowohl das grün reagirende wie das roth reagirende Strophanthin eine Steigerung der Pulsfrequenz hervorgebracht haben. Andererseits sprechen die fünf ersten Versuche der Tab. V, die an isolirten Herzen ausgeführt wurden, gegen eine andere mögliche Erklärung des Phänomens, diejenige nämlich, dass dasselbe durch Wirkung des Giftes auf andere Gebilde als das Herz, z. B. reflectorisch, entstehen könnte. In gewissen Versuchen mit Tincturpräparaten trat die Steigerung am stärksten auf; in den Versuchen mit roth reagirendem Strophanthin am ganzen Frosch (Versuch 129 und 109) war sie aber auch recht bedeutend. Warscheinlich liegt also eine directe, aber inconstante Wirkung des betreffenden Strophanthins auf das Herz vor. In wie weit die Pulssteigerung hervortritt oder nicht, hängt wohl von dem Zustande des Herzens ab.

Eine andere bemerkenswerthe Eigenthümlichkeit des Pulses kam auch zuweilen vor. Die hohe Pulsfrequenz nahm überhaupt nur wenig ab, ging aber fast mit einem Mal in den systolischen Stillstand der Herzkammer über. Die diastolische Ausdehnung der Kammer wurde immer mehr unvollständig, und schliesslich sah man die stillstehende, durch Blutleere ganz blasse Kammer von den noch eine Weile schnell schlagenden, stark ausgedehnten Vorhöfen auf und ab geschoben werden. In dieser Weise konnte die Pulszahl fast momentan von über 40 bis zu 0 Schlägen pro Minute herabsinken. Den Eintritt des systolischen Kammerstillstandes genau zu fixiren, war aber in diesen Fällen sehr schwierig.

Unsere Versuche haben also kurz Folgendes ergeben:

1. Unter den Signaturen Semen Strophanthi und Tinctura Strophanthi kamen (in den Jahren 1903 bis 1904) in verschiedenen Stockholmer Apotheken Proben vor, deren Wirkungsintensität sich wie 1 : 4 à 4·5 verhielten.

2. Die mit concentrirter Schwefelsäure dunkelgrün reagirenden Drogenproben oder die aus solchen bereiteten Tincturen wirkten immer stärker als die übrigen.

3. Der Unterschied der Wirkungsintensität verschiedener Tincturen hängt wesentlich davon ab, dass sie aus Drogen verschiedener Stärke bereitet worden sind.

4. Die dunkelgrüne Reaction des Semen Strophanthi mit concentrirter Schwefelsäure ist sehr zweckmässig und muss vom Arzneibuch aufrecht erhalten werden. Wenigstens muss der grösste Theil der Waare (70 bis 80 Proc.) dunkelgrün reagiren. Eine ausschliesslich grün reagirende Drogue zu verlangen, soll angeblich den Apothekern oft grosse Schwierigkeiten bereiten.

5. Das Resultat des einzelnen Versuches, um die Wirkungsintensität eines Präparates festzustellen, ist offenbar mehreren, nicht näher zu beherrschenden Factoren unterworfen. Nur durch eine Reihe von Versuchen, die mit verschiedenen, der gesuchten mittleren Letalgabe sich nähernden Dosen vorgenommen werden, sowie nach Ausschaltung derjenigen Fälle, die in irgend einer Richtung von den „guten“ Versuchen gar zu stark abweichen, lässt sich ein brauchbarer Mittelwerth erreichen. Die eben erwähnten Unterschiede zwischen den verschiedenen Drogen- und Tincturproben waren jedoch so bedeutend, dass sie, trotz der hervorgehobenen technischen Schwierigkeiten, die mittlere Letalgabe genau festzustellen, doch vollkommen sicher nachgewiesen werden können.

6. Versuche an isolirten Temporariaherzen (nach William's Methode) mit verschiedenen Drogen- und Tincturproben lassen noch etwas grössere Unterschiede der Wirkungsstärke — wie 1 : 5·3 — hervortreten.

7. Wenn man die mittleren Letalgaben, welche mit demselben Präparat an ganzen Fröschen und an isolirten Herzen gewonnen worden sind, unter einander vergleicht, kommen im Ganzen recht übereinstimmende Werthe heraus. Daraus lässt sich vermuthen, dass das Gift in den beiden Versuchsarten dadurch wirkt, dass es sich im Herzen allmählich anhäuft.

8. In etwa 27 Proc. sämmtlicher Versuche kam eine meistens nicht bedeutende Steigerung der Pulsfrequenz nach Zufuhr der Strophanthuspräparate vor, die wahrscheinlich als eine directe Herzwirkung des betreffenden Strophanthins aufzufassen war. Die Inconstanz der Erscheinung hing wohl von Verschiedenheiten der Herzen ab.

Schliesslich noch die Frage: Lassen sich die Uebelstände, welche aus der verschiedenen Wirkungsintensität der Drogenproben entstehen, vermeiden — und wie?

Erstens empfiehlt sich, die Strophanthusdrogue — vor Allem in ihrem Heimathlande — näher zu studiren, um die drogueliefernde Art sicher kennen zu lernen. Nur dadurch wird es überhaupt möglich

werden, ein wirklich einheitliches Drogenmaterial zu beschaffen. Hand in Hand mit dieser Forschung muss eine gründliche chemische Untersuchung gehen, um die Strophanthinmenge und ihre Variationen, sowie die chemische Beschaffenheit der Glykoside näher festzustellen.

Bis auf Weiteres muss man möglichst streng darauf halten, dass die Drogue die richtigen anatomischen Charaktere, sowie die dunkelgrüne Reaction mit concentrirter H_2SO_4 aufweist. Eine einheitliche und zweckmässige Bereitungsweise der Tinctur dürfte auch von einer gewissen Bedeutung sein. Schon durch die Berücksichtigung dieser am nächsten liegenden Anforderungen, die jetzt schon erfüllt werden können, lassen sich wohl meistens die gröberen Unregelmässigkeiten der Wirkungsintensität beseitigen.

Ist die physiologische Prüfung des Drogenmaterials praktisch durchführbar und geeignet, eine gleichmässige Wirkung des Mittels zu sichern? — Wie im Punkt 5 (S. 411) hervorgehoben wurde, ist eine zuverlässige Bestimmung der Wirkungsintensität eine recht schwierige Sache, die unbedingt eine methodische Untersuchung, sowie das sachverständige Urtheil eines Fachmannes verlangt — hauptsächlich weil das Froschmaterial nicht einheitlich ist. Seine Beschaffenheit wechselt mit den Jahreszeiten, mit Geschlecht und Körpergewicht, mit der Temperatur, mit dem Gesundheitszustand der Thiere und schliesslich auch — ohne sonst zu entdeckende Ursache — von Individuum zu Individuum. Hier in Schweden wenigstens, wo man die Frösche im Herbst einsammeln oder vom Auslande einkaufen und nachher im Keller, in Cisternen oder im Eiskasten aufbewahren muss, wäre sicherlich eine solche, zu verschiedenen Jahreszeiten und von verschiedenen Personen ausgeführte Untersuchung nicht viel werth.

Die einzige Möglichkeit, die physiologische Prüfung zweckmässig durchzuführen, wäre folgende: Der Einkauf der Drogue für das ganze Land wird einer Centralanstalt überlassen, wo wissenschaftlich ausgebildete Fachmänner zu geeigneter Jahreszeit — am liebsten nur ein Mal jährlich — den ganzen Vorrath in allen Richtungen, auch physiologisch, genügend prüfen können. Man könnte dann minderwerthige Drogenproben ganz weglassen und wenig differirende Droguesendungen nach dem Vorschlag von Ziegenbein und Sieber mit einander vermischen, um nachher für die Apotheken ein völlig einheitliches Drogenmaterial vorrätthig zu halten. Wenn von Jahr zu Jahr wirklich absehwertliche Differenzen der Wirkungsintensität des Drogenmaterials hervortreten, kann eventuell eine Modification der Dosirung darauf gegründet werden. — Sicherlich giebt es noch andere, stark wirkende Drogen und Arzneimittel — z. B. Digitalis — deren Einkauf und

Prüfung, um Einheitlichkeit der Wirkung zu gewinnen, am besten einer solchen Centralanstalt übertragen werden könnten; auch experimental-toxikologische Untersuchungen von gerichtlich medicinischen Fällen, von Nahrungs- und Genussmitteln, von Humbugmedicin u. s. w. könnten in dieser Anstalt stattfinden. Sie würde eine pharmakologische Abtheilung eines staatlichen medicinischen Institutes, dem Kaiserlichen Gesundheitsamt Deutschlands analog, darstellen. Nur unter der Bedingung, dass man einer solchen Anstalt eine umfassende Aufgabe stellt und dieselbe für die Erfüllung ihrer Aufgabe genügend ausrüstet, wird es sich lohnen, eine solche staatliche Regelung des Einkaufes und der Beschaffenheit gewisser heroischer Arzneimittel einzuführen.

Einleitungsweise habe ich mich kurz über die Möglichkeit geäußert statt der Strophanthusdrogue oder der Tinctur die Strophanthinpräparate des Handels zu benutzen. Dass diese neben gewissen Vortheilen auch in der Praxis grosse Schwierigkeiten darbieten, wurde dabei hervorgehoben. Eine wichtige Aufgabe, um die Anwedung dieser Mittel zu erleichtern, ist die, eine geeignete haltbare Arzneiform zu finden, die genügend verdünnt ist, um die peinlich genaue Dosirung überflüssig zu machen. Unter den Digitoxinpräparaten scheint das Digalen Cloetta's diese Aufgabe gut zu erfüllen. Was die Strophanthine betrifft, ist es unbedingt nöthig, ein chemisch gut charakterisirtes Präparat zu haben, das zu jeder Zeit von genau derselben Beschaffenheit dargestellt werden kann. Ob z. B. das oben physiologisch geprüfte Strophanthin von Boehringer & Söhne oder das Merck'sche „krySTALLINISCHE Strophanthin“, welches nach Angabe von Thoms aus Samen von *Strophanthus gratus* Wallich et Hooker dargestellt wird, in der eben angedeuteten Richtung genügend „sichere“ Substanzen sind, muss wohl weiter geprüft werden. Davon wird es in erster Linie abhängen, ob man immer das gleiche Drogenmaterial beschaffen kann.

Stockholm, im Juli 1905.