Aus dem pharmakologischen Institut der Universität
Freiburg i. Br.

Ueber Digitaliskultur.

Von Walther Straub.

(Eingegangen den 23. III. 1917.)

Mit Hilfe besonderer Meßmethoden, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, habe ich¹⁾ ermittelt, daß lufttrockene Digitalisblätter, nämlich die Folia titrata von Caesar & Loretz mit dem Focke'schen Valor 4 aus dem Jahre 1915, hinsichtlich der Aktivglykoside folgende quantitative Zusammensetzung haben:

1. Kaltwasserextrakt	a) „Gitalin“ ²⁾	. . . 0,49%
	b) Digitalein	. . . 0,28%
2. Alkoholextrakt	c) Digitoxin	. . . <u>0,25%</u>
insgesamt Aktivglykoside ca.		1,00%

Eine weitere nach denselben Gesichtspunkten unternommene Untersuchung der wachsenden Pflanze ergab mir³⁾, daß das prozentische Mischungsverhältnis der drei Glykoside schon im ersten Laubblatt vorhanden ist, zu einer Zeit, wo die ganze Pflanze nur 6,5 mg im feuchten Zustande wiegt. Die absolute Menge ist in diesem Entwicklungszustand noch gering, doch ist schon nach 132 Tagen Wachstum die Pflanze in ihrem Chemismus so erwachsen, daß sie mit einem Gehalt von 0,9% Aktivglykosiden und der oben mitgeteilten relativen Zusammensetzung an einzelnen Glykosiden den Blättern der ausgewachsenen blühenden zweijährigen Pflanze gleichkommt.

Es ist schon lange bekannt, und wohl exakt messend zum ersten Male durch Ziegenbein⁴⁾ verfolgt worden, daß die einzelnen Pflanzenindividuen und Rassen hinsichtlich ihres Wirkungswertes und Glykosidgehaltes weitgehend verschieden sind. Die Ziegenbein'schen Untersuchungen beziehen sich auf den gereinigten Alkoholextrakt der Blätter, unter Erhitzen dargestellt,

¹⁾ Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 80, 1916, 52.

²⁾ „Gitalin“ ist zwar ein Gemenge, aber durch seine Abscheidbarkeit aus dem Kaltwasserextrakt eine selbständige Fraktion.

³⁾ Biochem. Zeitschr. 1917 (im Druck).

⁴⁾ Dieses Archiv 240, 1902, 454.

nach dem heutigen Stand der Digitalischemie ist in einem solchen Extrakt das gesamte Digitoxin, das Digitalein und zwei Drittel des Gitalin enthalten. Da die Therapie mit dem Digitalisinfus operiert, der praktisch digitoxinfrei ist, oder fabrikmäßige Galenika verwendet, die entweder ebenfalls kein Digitoxin, oder zum Unterschied vom Infus das gesamte „Gitalin“ enthalten, erscheint eine Erneuerung der Ziegenbein'schen Messungen wünschenswert.

Herr Dr. Ernst Meyer¹⁾ hat diese Untersuchung vorgenommen, bei der ermittelt werden sollte, wieviel Aktivglykosid bei der völligen Erschöpfung der Blätter verschiedenster Herkunft mit kaltem Wasser und nachträglichen Behandlung mit Alkohol erhalten werden kann. Im Kaltwasserextrakt ist die Summe Gitalin + Digitalein, im Alkoholextrakt das Digitoxin enthalten. Die Auswertung geschah mit einer absolut messenden sogenannten biologischen Methode an Fröschen²⁾. Das Material stammte teils aus dem Versuchsgarten des Instituts, teils von verschiedenen Punkten des Schwarzwaldes und wurde von zweijährigen Pflanzen zwischen Mai und August 1916 gesammelt.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung für die in Kultur gewachsenen zweijährigen Pflanzen in dem Stadium in dem sie, als Digitalispflanzen für den Kräutersammler leicht erkennbar sind (mit blühender oder doch entwickelter Blütenrispe), eine ziemliche Konstanz der Mengen der Aktivglykoside; erst im Zustande der Samenreife scheint eine Ausnahme aufzutreten. Der absolute Gehalt dieser Pflanzen ist gegenüber der *Folia titrata* ein wesentlich geringerer. Die innere Zusammensetzung, d. h. das Verhältnis der wasserlöslichen Glykoside zum Digitoxin, ist während der Blütezeit ebenfalls konstant.

Von den wild wachsenden Pflanzen kann man nicht solche Regelmäßigkeiten konstatieren, sowohl ihr absoluter Glykosidgehalt als auch der Fraktionsquotient $\frac{\text{Gitalin} + \text{Digitalein}}{\text{Digitoxin}}$ zeigt recht große Schwankungen; letzterer ist überhaupt größer zugunsten der wasserlöslichen Glykoside.

Im Vergleich mit den *Folia titrata* scheinen die Schwarzwaldpflanzen, kultiviert und wildwachsend, überhaupt weniger gehaltreich, dafür haben sie aber anscheinend relativ mehr wasserlösliche Glykoside.

¹⁾ Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 1917 (im Druck).

²⁾ Straub l. c.

Tabelle I.

No.	Standort	Entwickelungs- stadium	Datum der Ernte	Frischgewicht der Blattprobe	Trockensubstanz %	im Kalteextrakt (Gitalin + Digitalin)	% Glykosid im Alkohol (Digitoxin)	zusammen	Quotient: Gitalin + Digitalin Digitoxin
10	Versuchsgarten	noch nicht blühend	23. V. 16	24,0	13,3	0,5	0,096	0,596	5,2
14		beginnende Blüte	26. V. 16	—	—	0,5	0,1	0,6	5,0
18		blühend	5. VI. 16	—	—	0,58	0,10	0,68	5,8
22		blühend	10. VI. 16	24,5	18,4	0,64	0,11	0,73	5,8
32		reife Samen	21. VII. 16	24,0	18,7	0,4	0,053	0,45	7,5
16	Schloßberg bei Freiburg,	blühend	4. VI. 16	—	—	0,78	0,1	0,88	7,8
17		blühend	4. VI. 16	—	—	0,89	0,13	1,02	6,8
15		blühend	4. VI. 16	—	—	0,58	0,09	0,67	8,7
19	Obermünstertal im Schwarzwald, verschiedene Standorte und Zeiten	blühend	12. VI. 16	—	—	0,60	0,15	0,75	4,0
24		beginnende Blüte	12. VI. 16	28,0	14,3	0,52	0,08	0,60	6,5
25		beginnende Blüte	12. VI. 16	—	—	0,22	0,05	0,27	4,4
33		unreife Samen	23. VII. 16	—	—	0,59	0,01	0,60	5,9
	Folia titrata. Valor 4. 1915					0,70	0,18	0,88	3,9

Bem. Die Pflanzen 10, 14, 18, 22, 32 wuchsen an verschiedenen Stellen des Gartens.

Die Pflanzen 15, 16, 17 standen dicht nebeneinander an einer Waldlichtung.

Die Pflanzen 19, 24, 26, 33 hatten denselben Standort. 33 wurde später von derselben Stelle geholt.

Die Trennung der Fraktion der kaltwasserlöslichen Glykoside ist nicht vorgenommen worden, es ist mir aber aus anderen Untersuchungen meines Materials bekannt, daß das für *Folia titrata* ermittelte Verhältnis Gitalin zu Digitalein die Regel auch für die untersuchten Pflanzen ist. Ich stehe nicht an, das auf die obigen Pflanzen zu übertragen.

Es kann bei der großen Wirksamkeit der Digitalisglykoside nicht die erste Aufgabe der Kultur sein, möglichst hochwertiges Material zu züchten, wie es etwa für Chinarinden selbstverständlich ist, sondern eher möglichst gleichwertiges. Diese Gleichwertigkeit soll sich hauptsächlich auf die Kaltwasserfraktion erstrecken, denn das Digitoxin hat keine therapeutische Bedeutung. Nach Ausweis meiner Tabelle spricht alles dafür, daß in Kultur gewonnenes Material diesen Ansprüchen nicht schlechter genügt als wild gewachsenes.

• Die Kultivierung der Pflanze ist letzten Endes eine Rentabilitätsfrage und weniger eine Qualitätsfrage. Bei dem jetzigen Modus der Gewinnung von wildwachsenden Pflanzen sind die Produktionskosten eigentlich nur die der Entlohnung der Sammler und Transportaufwendungen. Die Kultur wird an Löhnen für Arbeit reichlich ebensoviel erfordern, dazu kommen noch die Kosten der Grundstücke, Düngemittel, Frühbeete für Aufzucht. Dabei ist ein die Rentabilität beträchtlich hemmender Umstand der, daß die Pharmakopöe nur Material der blühenden Pflanze des zweiten Jahres berücksichtigt. Es müßte also um dieser Forderung gerecht zu werden, die Pflanze zwei Jahre auf dem Acker stehen¹⁾, dieser selbst rentiert also jährlich nur zur Hälfte. Soweit mir bekannt geworden, wird da, wo *Digitalis* kultiviert wird — Holland, *Borroughs Welcome in England*, ebenso in *Amerika*²⁾ — immer von der zweijährigen Pflanze geerntet. Die Vorschrift der Pharmakopöebestimmung, nur von blühender Pflanze zu sammeln, bezweckt die Vermeidung von Verwechslungen durch die Sammler, ein Motiv, das bei Kulturpflanzen ganz wegfällt. Demgegenüber fallen Behauptungen, daß nur im blühenden Zustand die Pflanze vollwertig wäre, selbst wenn sie zuträfen, kaum mehr ins Gewicht. Letztere Angaben beziehen sich meist auf Ergebnisse mit der Keller'schen chemischen Digitoxinbestimmung, die ganz irrelevante Werte gibt

¹⁾ Falls man nicht mit Selbstbesamung und perennierenden Wurzelstöcken arbeiten will, worüber ich noch kein Urteil hinsichtlich der Ausbeuten habe.

²⁾ Literatur bei Tschirch. Handbuch der Pharmakognosie S. 1562.

(Kilian¹⁾, Ziegenbein²⁾ oder auf relative physiologische Wertbestimmungen, meist an Extrakten, die nicht alle Aktivglykoside enthalten haben. Es sind deshalb durch Dr. E. Meyer zum Vergleich auch Wertbestimmungen an kultivierten erstjährigen Pflanzen gemacht worden. Die Pflanzen waren erste Kulturgeneration von Schwarzwaldpflanzen und Abkömmlinge von Züchtungen in reiner Linie, die mir durch freundliche Vermittelung von Professor Oltmanns von der landwirtschaftlichen Versuchsstation Berlin in entgegenkommender Weise überlassen waren.

Die Resultate sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt.

Die Tabelle zeigt, daß, wie schon oben erwähnt, etwa vom dritten Monat des Wachstums ab die Pflanze nicht anders zusammengesetzt ist wie die zweijährige, auch die prozentische Zusammensetzung der einzelnen Glykosidfraktionen zeigt keine wesentlichen Unterschiede. Daß zwei der Exemplare aus Züchtung in reiner Linie etwas aus der Reihe fallen, soll hier nicht besonders betont werden, die Pflanzen sind noch vorhanden und werden weiter bearbeitet werden.

Es ist also vom Standpunkte der qualitativen Zusammensetzung an therapeutisch wichtigen Glykosiden nichts dagegen einzuwenden, daß schon die Rosettenblätter der erstjährigen Pflanze als Medizinalpflanze verwendet werden.

In diesem Zusammenhange teilte mir auf Anfrage Herr Professor Arthur Meyer-Marburg, der Bearbeiter des Absatz Folia Digitalis in der Pharmakopöe, mit, daß er selbst schon vor längerer Zeit die Frage der Verwendbarkeit der Rosettenblätter der erstjährigen Pflanze zu bearbeiten begonnen hatte. Seine Versuche sind zu einem letzten Abschluß nicht gekommen, haben ihm aber die Ueberzeugung gebracht, daß es gleichgültig ist, ob man bei großen Aussaaten im ersten oder zweiten Jahre sammelt, und daß in der Pharmakopöe die Ausdrücke „wildwachsend“ und „blühend“ bei genügender physiologischer und pharmakognostischer Prüfung wegleiben können.

Somit würde die Rentabilitätsfrage der Digitaliskultur durch Züchtung erstjähriger Blätter erleichtert werden können. Es kämen dann nur noch die Gesteungskosten bei dieser Art von Produktion in Frage. Abschließendes kann ich zu diesem Punkte noch nicht mitteilen, die Versuche dazu sind im Gange, insbesondere nach der

¹⁾ Dieses Archiv 235, 1897, 425.

²⁾ Ebenda l. c.

Tabelle 2.

No.	Standort	Gesät	Geerntet	Alter in Tagen	Trockensubstanz %	Glykoside in % der Trockensubstanz			Gesamt	Kaltwasser-Fr.	Digitoxin	Kaltwasser-Fr.	Digitoxin
						Fraktion	Digitoxin	Gesamt					
26	Treibhaus	17. III. 16	10. VI. 16	85	9,5	0,5	0,1	0,6	5	5			Züchtung in gerader Linie No. 8
31	Versuchsgarten	17. IV. 16	15. VII. 16	101	18	0,215	0,065	0,27	3,9	3,9			Züchtung in gerader Linie No. 2
29	Versuchsgarten	12. III. 16	12. VII. 16	117	16	0,48	0,14	0,62	3,4	3,4			Züchtung in gerader Linie No. 8
38	Wild.....		27. VII. 16	—	15,5	0,76	0,13	0,89	5,5	5,5			
39	Wild.....		27. VII. 16	—	16,3	0,43	0,17	0,6	2,5	2,5			
28	Treibhaus	26. II. 16	8. VII. 16	132	13,5	0,7	0,14	0,84	5	5			Zweite Generation einer wilden Pflanze
29	Treibhaus	26. II. 16	19. XII. 16	292	16	0,52	—	—	—	—			

Richtung der Eignung eines landwirtschaftlich sonst wenig wertvollen Bodens zur Digitaliskultur. Nur über die Ertragsfähigkeit dieser Art von Kultur möchte ich einige vorläufige Angaben nicht unterdrücken.

Ich habe im Versuchsgarten die Pflanzen im April vorigen Jahres ins freie Land verpflanzt, und zwar in einem gegenseitigen Abstand von 30 cm, d. h. auf 100 qm 900 Pflanzen. Die Ernte ergab mir Ende Oktober Pflanzen von durchschnittlich 500 g Frischgewicht (ohne die übrigens kleinen Wurzeln), im ganzen 450 kg mit einem Trockengewicht von 50 kg. Rechnet man den therapeutisch allein in Frage kommenden Gehalt der Kaltwasserfraktion der Blätter zu 0,5%, so würden von 100 qm im ganzen 0,25 kg Aktivglykosid zu erwarten sein. Die therapeutische Dosis dieser Glykosidfraktion (z. B. in der Form des Digalen) ist 0,0003 g, es würde also die bebaute Fläche von 100 qm niedrig gerechnet rund 800 000 therapeutische Einzeldosen Ertragnis haben.

**Mitteilung aus dem chemischen Laboratorium
der Universität Tübingen.**

Ueber Eisenverbindungen der Salicylsäure.

Von R. F. Weinland und Kurt Zimmermann.

(Eingegangen den 28. III. 1917.)

Bei einer Untersuchung über die Verbindungen, die das dreiwertige Eisen mit Salicylsäure bildet, hatten Weinland und Herz¹⁾ gefunden, daß es drei Arten solcher Verbindungen gibt:

Einmal solche, in denen das dreiwertige Eisen mit der Salicylsäure komplexe Säuren bildet. Sie können verglichen werden mit den komplexen Säuren, die das dreiwertige Eisen und das dreiwertige Chrom z. B. mit der Oxalsäure geben. Es waren zwei solcher Säuren in Form ihrer Alkalisalze aufgefunden worden, die einbasische Disalicylato-ferrisäure und die dreibasische Trisalicylato-ferrisäure:

¹⁾ Ann. Chem. **400**, 219, 1913.