XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena
(Vorstand: Prof. Dr. H. Kionka).

Zur Wertbestimmung von Herzmitteln.

Von

Dr. med. **Arnold Holste,**

Assistenten des Instituts.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Um die bekannten Unsicherheiten bei der Anwendung der Digitalisblätter zu vermeiden, hat man zwei Wege eingeschlagen. Entweder benutzt man die sogen. Folia titrata, d. h. Blätter, welche auf einen bestimmten Wirkungswert durch Tierexperiment eingestellt sind, oder man verwendet die wohlcharakterisierten Glykoside, sowie die Spezialpräparate der Digitalis und die Herzwirkung besitzenden Substanzen anderer Pflanzen, welche physiologisch oder chemisch eingestellt in den Handel gebracht werden. So erklärt sich das grosse Interesse, welches der Standardisierung, d. h. der Bestimmung des physiologischen Wirkungswertes von Herzmitteln entgegengebracht wird. Die Versuche, ein passendes Verfahren für diesen Zweck ausfindig zu machen, datieren zurück bis in die Mitte des vorigen Jahrhunderts. Es liegt nicht in dem Rahmen dieser Arbeit, eine chronologische Uebersicht dieser Methoden und ihrer umfangreichen Literatur zu geben, um so weniger, als dies bereits von verschiedenen Autoren¹⁾ geschehen ist; dagegen wird es angebracht sein, die in neuerer Zeit gebräuchlichsten Verfahren kurz zu charakterisieren.

Focke³⁾ benutzt als Versuchstiere Feldfrösche („*Ranae temporariae*“), welche in der Zeit von Anfang Juli bis Ende September gefangen sind, und legt grosses Gewicht auf die Regulierung der Aussentemperatur, welcher die Frösche längere Zeit vorher ausgesetzt sein müssen, um eine mittlere Reaktionsfähigkeit zu erzielen. Das zur Untersuchung benutzte Digitalisinfus wird so hergestellt, dass 2 g pulverisierter Digitalisblätter mit 20 ccm kochenden Wassers übergossen und nach 30 Minuten durch Leinwandlappchen filtriert werden; der Rückstand wird ausgepresst. Dem

1) Edmunds and Hale, The physiological standardization of Digitalis. Public Health and Marine-Hospital Service of the United States. Hygienic Laboratory. Bulletin 48. Washington 1909.

2) O. Schmiedeberg, Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von Digitalis purpurea. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1910. Bd. 62. S. 307 u. 308.

3) C. Focke, Arch. d. Pharmazie. 1910. Bd. 248. S. 345. — Die Weiterentwicklung der physiologischen Digitalisprüfung. Diese Zeitschr. Bd. 14.

aufgebundenen Tiere wird das Herz freigelegt und in jeden Oberschenkel-lymphsack 0,3 ccm des Infuses eingespritzt. Innerhalb von 7—20 Minuten soll der Ventrikel stillstehen. Der Valor ergibt sich aus dem Froschgewichte p , geteilt durch das Produkt aus der Dosis d und der bis zum Ventrikelstillstande verstreichenden Zeit t : $v = \frac{p}{d \times t}$. Neuerdings sucht

Focke bei dem Digitalisinfus mit einer Injektionsmenge von $\frac{1}{50}$ des Froschgewichtes auszukommen und untersucht gleichzeitig „mit dem zu prüfenden Präparate ein ebenso hergestelltes Testpräparat“.

Gottlieb¹⁾ benutzt Infuse, resp. Lösungen von bestimmter Konzentration und injiziert systematisch kleiner werdende Mengen derselben, um die kleinste Dosis ausfindig zu machen, welche bei Temporarien von 30 g Gewicht innerhalb 30 Minuten eben noch systolischen Ventrikelstillstand hervorruft. Diese Dosis minima bezeichnet er als die „Wirkungseinheit“.

Hartung²⁾ spritzt nach der Angabe von Boehm Temporarien von 23—26 g Gewicht 0,3—0,4 ccm der Giftlösung vom Maul her in den Bauchlymphsack ein und lässt den Frosch 30 Minuten in sitzender Stellung. Dann wird schnell das Herz freigelegt und der Ventrikelzustand konstatiert. Auf Innehaltung möglichst gleicher Aussentemperatur wird Wert gelegt.

E. Weis³⁾ arbeitet nach der 1 Stunden-Methode, welche von Worth Hale und R. Cushny stammt. Einem in Rückenlage aufgebundenen Frosche von bestimmtem Gewicht, welcher $\frac{1}{2}$ Stunde einer Aussentemperatur von 22 ° C ausgesetzt worden ist, wird durch das Maul in den „oberen Lymphsack“ das zu untersuchende Mittel injiziert. Nach einer Stunde wird das Herz freigelegt. Wenn dieses stillsteht, wird einem neuen Frosche eine kleinere Dosis, im entgegengesetzten Falle eine grössere Menge eingespritzt, um in gleicher Weise systematisch fortschreitend, die „gesuchte Enddosis“ festzustellen.

Heinz⁴⁾ injiziert Temporarien von möglichst gleichem Gewichte (30 g), welche unter denselben Bedingungen gehalten worden sind, abnehmende Mengen der zu prüfenden Substanz und von g-Strophanthin subkutan und bestimmt die kleinste Dosis, welche tödlich wirkt, und welche während einer Stunde den Ventrikel in Systole stillstellt. Diese kleinsten Dosen der beiden Substanzen werden miteinander verglichen und der Wirkungswert des g-Strophanthins mit 1000 angesetzt. Zu gleicher Zeit bestimmt Heinz bei Mäusen die kleinste tödliche Dosis des zu untersuchenden Präparates und vom g-Strophanthin sowohl per os, wie subkutan. Der mit diesen beiden Werten anzustellende Vergleich ergibt,

1) R. Gottlieb, Ueber die physiologische Wertbestimmung von Arzneimitteln. Münch. med. Wochenschr. 1908. 55. Jahrg. Nr. 24. S. 1268.

2) C. Hartung, Zur Frage der Wertbestimmung von Digitalispräparaten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1912. Bd. 69. S. 25.

3) E. Weis, Ueber den physiologischen Wirkungswert einiger Digitalispräparate. „Das österreichische Sanitätswesen“. 1912. Beil. z. Nr. 22.

4) R. Heinz, Wertbestimmung von Digitalispräparaten, Darmstadt 1913. S.-A. a. E. Mercks Jahresber. 1912.

wieviel von der per os verabreichten Substanz durch „die Verdauungssäfte“ zerstört, oder aus einem anderen Grunde nicht zur Resorption gelangt ist. Nach der Zeit, welche von dem Eintritte der ersten Erscheinungen bis zur „Endwirkung“ bei Frosch und Maus verstreicht, teilt Heinz die Herzmittel in drei Klassen ein, in „akute, langsam und protrahiert wirkende“. Ausserdem werden Blutdruckversuche an Kaninchen und Katzen ausgeführt, welche letzteren die betreffenden Präparate auch per os gegeben werden, um nach dem eventuellen Auftreten von Erbrechen ein Urteil über die Verträglichkeit der Substanz zu gewinnen.

Im Gegensatz zu diesen Injektionsmethoden arbeitet Straub¹⁾ mit dem isolierten Froschherzen. Er benutzt Esculenten und führt durch die Aorta eine Kanüle in den Ventrikel. Durch die Spitze des herausgeschnittenen und in einer Feuchtkammer zu untersuchenden Herzens wird ein Platinhäkchen gesteckt, welches die Bewegungen auf den Schreibhebel überträgt. Ein besonderes Gewicht wird auf eine minimale Belastung der Hebelachse gelegt. Die mit 0,6 proc. Kochsalzlösung bereitete Giftflüssigkeit wird durch die Kanüle in den Ventrikel hineingebracht; und zwar in so kleiner Menge, dass weder die Kochsalzlösung, noch der Füllungsdruck die Erscheinungen beeinflussen. Beobachtet werden Aenderungen des Rythmus und der systolische Stillstand.

Benutzt man eine solche Injektionsmethode zur Untersuchung der Blätter der Digitalis, so wird man in zwiefacher Hinsicht Schwierigkeiten begegnen. Stellt man nämlich, wie von mancher Seite geschieht, ein hochprozentiges Infus mit nur wenig Wasser her, so lassen sich zwar die dann erforderlichen kleinen Mengen bequem zur Einspritzung verwenden, dagegen wird ein relativ grosser Teil der wirksamen Substanzen, wie Schmiedeberg²⁾ nachgewiesen hat, nicht mitextrahiert; die gewonnenen Resultate entsprechen also nicht dem effectiven Wirkungswerte. Verwendet man aber andererseits exakt hergestellte Aufgüsse von geringer Konzentration, welche nach Schmiedebergs Untersuchungen²⁾ den obigen Fehler ausschliessen, so werden die dann zur Injektion erforderlichen grossen Flüssigkeitsmengen ebenfalls zu wissenschaftlichen Einwendungen Veranlassung geben müssen. Bei der Prüfung der Glykoside selber oder anderer chemischer Substanzen kann durch eine geeignete Konzentrierung der zu untersuchenden Giftlösung das Bedenken bezüglich der einzuspritzenden Flüssigkeitsmenge sicher ausgeschlossen werden, jedoch entsteht sowohl bei den Lösungen, als auch bei den Aufgüssen eine neue Schwierigkeit, und zwar hinsichtlich der Resorption. Da die von dem Momente der Einspritzung bis zum Ventrikelstillstande verstreichende Zeit von den Aufsaugungsvorgängen unmittelbar beeinflusst wird, kann unter Umständen eine schwach wirkende Substanz, welche leicht resorbiert wird, die am Herzen zu beobachtende Endwirkung schneller hervorrufen, als Körper viel stärkeren Effectes, welche den Resorptionsvorgängen grösseren Widerstand entgegensetzen. Nicht minder wichtig ist der Um-

1) W. Straub, Ueber die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen, suspendierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. Bd. 45. S. 347.

2) O. Schmiedeberg, l. c. S. 309.

stand, dass die Resorptionsfähigkeit der Frösche grossen Schwankungen unterworfen ist. Wenn auch Weis¹⁾ diesen Faktor durch Verringerung des zu injizierenden Quantums der Einzeldosis und Verlängerung der Beobachtungszeit nach Möglichkeit ausschalten will, so wird das doch immer nur bis zu einem gewissen Grade geschehen können.

Diese Ueberlegungen berechtigen zu dem Schlusse, dass einer Untersuchungsmethode der Vorzug zu geben ist, welche mit dem isolierten und in einen künstlichen Kreislauf eingeschalteten Froschherzen arbeitet. Zu diesem Zwecke eignet sich der Williamssche Froschherzapparat am besten, weil er es ermöglicht, dass der durch die Tätigkeit des Herzens in Zirkulation erhaltenen Nährflüssigkeit die zu untersuchende Giftlösung zugesetzt und die letztere in direkte Berührung mit der Innenfläche der Herzwand gebracht wird. Ein grosser Vorteil dieser von Schmiedeberg²⁾ beschriebenen Methode, nach welcher auch Krailsheimer³⁾ und ich⁴⁾⁵⁾⁶⁾ gearbeitet haben, beruht darin, dass die Wirkung des Giftes unmittelbar nach der Vermischung mit der Nährflüssigkeit an dem Herzen zur Geltung kommt, sodass dieser Zeitpunkt als Anfang der Beobachtungszeit genau fixiert werden kann. Nachstehend gebe ich eine Abbildung des von mir bei meinen Versuchen benutzten Williamsschen Apparates. In derselben Form befindet er sich im Strassburger Pharmakologischen Institut im Gebrauche, abgesehen von einigen kleinen Abänderungen, welche ich für praktisch befunden und infolgedessen angebracht habe. Hierzu gehört die Vorrichtung zur permanenten Berieselung (Kugel II) an Stelle des von Schmiedeberg und Krailsheimer verwandten Becherchens, welche ich bereits früher beschrieben⁴⁾ habe. Neu ist ferner die direkte bogenförmige Anschmelzung des T-Rohres an die Kugel I, wodurch Unzulänglichkeiten mit dem sonst zur Einschaltung des T-Rohres erforderlichen kleinen Schlauchstückchen vermieden werden, sowie die Aichung der Kugel. Mit Hilfe des Aichstriches der Kugel I vermag man nämlich sofort zu konstatieren, ob das Herz von der Zirkulationsflüssigkeit durchzulassen anfängt, eine Erscheinung, welche durch die äussere Berieselung mit Kugel II oder bei der früheren Anwendung des Becherchens im Anfange verdeckt wird. Die vor dem Manometer eingeschaltete kleine Kugel mit der Glasperle erschwert das Uebertreten der Blutmischung in das erstere. Bezüglich der Arbeitsmethode verweise ich auf die von Schmiedeberg⁷⁾ gegebene Beschreibung und bemerke nur, dass bei

1) E. Weis, Ueber den physiologischen Wirkungswert einiger Digitalispräparate. Pharmaz. Praxis. 1912. II. 7—9. S. 2 u. 3.

2) O. Schmiedeberg, l. c. S. 311.

3) R. Krailsheimer, Beiträge zur Bestimmung des Wirkungswertes einiger Stoffe der Digitalingruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 296.

4) A. Holste, Ueber die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der Blätter von Digitalis purpurea. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 66. S. 161.

5) Derselbe, Ueber den Einfluss der Giftmenge und Giftkonzentration der Stoffe der Digitalingruppe auf die Wirkung am Froschherzen. Ebenda. 1912. Bd. 70. S. 435.

6) Derselbe, Systole und Diastole des Herzens unter dem Einfluss der Digitalinwirkung. Ebenda. 1912. Bd. 70. S. 439.

7) O. Schmiedeberg, l. c. S. 311.

allen nachstehenden Experimenten als Nährflüssigkeit eine Mischung von einem Teile defibrinierten Rinderblutes mit zwei Teilen 0,79 proc. Kochsalzlösung verwandt worden ist; dieselbe Flüssigkeit diente auch zur Bo-rieselung. Die im künstlichen Kreisläufe (Kugel 1) zirkulierende Menge der Nährflüssigkeit betrug bei allen Versuchen 50 ccm.

Eine äusserst wichtige Frage ist die des zu verwendenden Froschmaterials. Focke bezeichnet die Temporarien¹⁾ als die zur physiologischen Wertbestimmung von Herzmitteln geeignetste Froschspezies und hat durch eingehende Untersuchungen festgestellt, dass die verschiedensten Faktoren²⁾ bei den in Frage stehenden Untersuchungen eine wichtige Rolle spielen. Nicht nur die Jahreszeit, in welcher man die Tiere verwendet, sondern auch das Geschlecht, das Gewicht und der Ernährungszustand der Frösche,

nicht minder die Aussentemperatur, in welcher sie sich befinden, sind von grösster Bedeutung für den Ablauf der betreffenden Experimente. Dieselbe Auffassung vertritt Weis³⁾ und konstatiert ausserdem, dass bei den Esculenten die Empfindlichkeit gegen die einzelnen Digitalisglykoside viel geringer und die Resorption bedeutend langsamer ist als bei den Temporarien. Auch Schmiedeberg⁴⁾ verwandte bei seinen Versuchen ausschliesslich Temporarien. Meine Erfahrungen stimmen mit den Anschauungen dieser drei Autoren vollkommen überein, und ich bin in

1) C. Focke, Diese Zeitschr. Bd. 14. S. 41.

2) Derselbe, Arch. f. Pharmaz. 1907. Bd. 245. S. 646.

3) E. Weis, Ueber den physiologischen Wirkungswert einiger Digitalispräparate. Pharmazeut. Praxis. 1912. H. 7—9. S. 2.

4) O. Schmiedeberg, l. c. S. 311.

der Lage, die Temporarien als diejenige Froschart zu bezeichnen, welche sich zur Vornahme der physiologischen Wertbestimmung am isolierten Herzen mit Hilfe des Williamsschen Apparates in Deutschland jedenfalls ausschliesslich eignet.

Ich erachte es für unbedingt erforderlich, möglichst gleich grosse, gleich schwere und unter denselben Bedingungen gehaltene Temporarien männlichen Geschlechts und desselben Fanges zu verwenden, sowie die Einstellungen ohne Unterbrechung schnell hintereinander und unter allen Umständen zur gleichen Jahreszeit vorzunehmen. Mit Rücksicht auf die von allen Untersuchern anerkannte Bedeutung der Aussentemperatur habe ich die nach den soeben mitgeteilten Bedingungen ausgesuchten Tiere vor dem Gebrauche 24 Stunden lang einer Zimmertemperatur von 19—20° C ausgesetzt. Sämtliche nachstehenden Untersuchungen sind von Anfang September bis Mitte November 1913 an frisch gefangenen Fröschen ausgeführt worden. Die Gegenüberstellung der von Schmiedeberg und mir bei der Untersuchung der Digitalisblätter des Kaiserlichen Gesundheitsamtes in zwei aufeinander folgenden Jahren gewonnenen Resultate ergibt eine passende Illustration zu dem eben Gesagten; und zwar um so mehr, als beide Serien von Experimenten an Temporarien vorgenommen worden sind. In beiden Fällen wurden Infuse der Digitalisblätter im Verhältnis von 1,0:100,0 benutzt, welche in der von Schmiedeberg¹⁾ beschriebenen Weise hergestellt waren.

Folia Digitalis.

Menge d. Aufgusses in 50 ccm Nährflüssigkeit	Entsprechende Menge der Blätter	Ventrikelstillstand in Minuten
I. Versuche im Januar und Anfang Februar 1910. [Nach Schmiedeberg ¹⁾ .]		
Blätter A:		
2 ccm	0,02 g	23 Minuten
3 "	0,03 g	10 "
Blätter B:		
2 ccm	0,02 g	27 Minuten
3 "	0,03 g	21 "
II. Versuche im Winter 1910/11. [Nach Holste ²⁾ .]		
Blätter A:		
2 ccm	0,02 g	25,7 Minuten
3 "	0,03 g	20,0 "
Blätter B:		
2 ccm	0,02 g	29,2 Minuten
3 "	0,03 g	22,5 "
III. Versuche im April und Mai 1911. [Nach Holste ²⁾ .]		
Blätter A:		
2 ccm	0,02 g	25,0 Minuten
3 "	0,03 g	20,4 "

1) O. Schmiedeberg, l. c. S. 313, 317, 318, 322, 325.

2) A. Holste, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1911. Bd. 66. S. 163 ff.

	Blätter B:	
2 ccm	0,02 g	27,25 Minuten
3 "	0,03 g	21,5 "

IV. Versuche im Juni 1911. [Nach Holste¹.)]

	Blätter A:	
2 ccm	0,02 g	23,8 Minuten
3 "	0,03 g	13,0 "

	Blätter B:	
2 ccm	0,02 g	27,5 Minuten
3 "	0,03 g	21,8 "

Aus der Zusammenstellung ergibt sich unmittelbar, dass selbst bei Verwendung ein und derselben Froschgattung, sowie unter Innehaltung der gleichen äusseren Bedingungen, wie es im vorliegenden Falle geschehen ist, die Jahreszeit die allergrösste Bedeutung für die Resultate besitzt. Mit anderen Worten, die Widerstandsfähigkeit der Froschherzen, auch wenn sie annähernd gleich grossen und kräftigen Exemplaren entstammen, ändert sich nach der Jahreszeit. Sie ist grösser bei frisch gefangenen Tieren, als bei den hungernden Fröschen gegen Ende des Winters oder während der Laichzeit.

Diese Tatsachen geben die Erklärung dafür ab, dass es, wie Schmiedeberg²) auseinandergesetzt hat, nicht möglich ist, den Wirkungswert eines Herzmittels durch Untersuchungen am Froschherzen mit einer bestimmten Masseinheit zu messen. Dagegen gelingt es wohl, Korrelationswerte zu schaffen und festzustellen, welche Quanten der zu untersuchenden Substanz und eines chemisch wohl charakterisierten Körpers einander entsprechen, wenn man als Vergleichsobjekt die Zeit benutzt, innerhalb welcher der Ventrikelstillstand erfolgt. Auf Grund der obigen Auseinandersetzungen muss ich die Forderung aufstellen, dass jedes Mal die Untersuchungen sowohl des zu prüfenden Präparates, wie des Vergleichsobjektes zu gleicher Zeit und an demselben Froschmaterial ausgeführt werden, da nicht nur allein der erstere, sondern selbstredend auch der zum Vergleich herangezogene Körper, wie Schmiedeberg³) und ich⁴) vom g-Strophantin nachgewiesen haben, zu den verschiedenen Jahreszeiten Wertschwankungen unterworfen ist. Natürlich wird man solche Zeitpunkte für diese Experimente wählen, wo gesunde und kräftige Frösche in ausreichender Menge zur Verfügung stehen, und kann sich die Aufgabe vielleicht dadurch erleichtern, dass man von dem Vergleichspräparate eine noch grössere Serie von Werten schafft, als wie ich es in dieser Arbeit getan habe, um bei späteren Untersuchungen zunächst

1) A. Holste, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 66. S. 163ff.

2) O. Schmiedeberg, l. c. S. 322 u. 323.

3) Derselbe, Ebenda.

4) A. Holste, l. c. S. 162 u. 163.

durch Stichproben festzustellen, ob nennenswerte Differenzen vorhanden sind oder nicht. Ein zweiter wesentlicher Vorteil, welcher durch die Festlegung einer solch grösseren Wertserie des Korrelationsobjektes, namentlich für die fortlaufende Einstellung ein und desselben Präparates, entsteht, beruht darin, dass die zu berechnenden Differenzen und infolgedessen die zu interpolierenden Werte kleiner werden oder vollständig in Wegfall kommen, sodass unter Umständen die ermittelten Valenzen der beiden Körper direkt einander entsprechen.

Nach diesen Prinzipien habe ich die in Deutschland im Handel befindlichen Herzmittel, soweit ich dieselben habe bekommen können, untersucht und als Vergleichsobjekte das Gratus-Strophanthin (g-Strophanthin Thoms), das Kombé-Strophanthin (k-Strophanthin Böhringer) und das Cymarin herangezogen. Diese drei Körper werden von den betreffenden Fabriken chemisch rein dargestellt und eignen sich infolgedessen ganz besonders zu einem solchen Standard. Die Berechnung der Differenzen ist nach der von Schmiedeberg¹⁾ angegebenen und von mir²⁾ bereits geübten Methode ausgeführt worden. Ich bin mir dabei wohl bewusst, dass die mit Hilfe einer solchen Interpolation gefundenen Werte nicht in jedem Falle als absolut richtig bezeichnet werden dürfen, namentlich dann nicht, wenn nur wenig Einzelwerte durch den Versuch festgelegt sind und infolgedessen die Differenzen zwischen den geprüften Gabengrössen unter Umständen recht hohe werden.

Indem ich dazu übergehe, die Ergebnisse meiner Untersuchungen zu besprechen, bemerke ich, dass bei den Spezialpräparaten der Digitalis stets der zu Injektionszwecken bestimmte Ampulleninhalt geprüft worden ist. Um vergleichbare Werte zu erhalten, habe ich in jedem einzelnen Falle genau abgemessen 1 ccm dieses Ampulleninhaltes untersucht, weil dieses Quantum meistens als Dosis therapeutica von den Fabrikanten angegeben wird. Nebenbei bemerkt, habe ich gefunden, dass die Ampullen dieser Spezialpräparate nicht immer die auf den Etiketten angegebene Menge der Lösung enthielten; so fehlten z. B. an dem zu 1,1 ccm angegebenen Inhalte bestimmter Ampullen mehrere Male 0,2 ccm, indem in dem Bauche der Phiolen 0,8 ccm und in dem Halse 0,1 ccm, zusammen also nur 0,9 ccm vorhanden waren. Im Nachfolgenden werden zunächst die oben genannten 3 Standardsubstanzen, darauf sämtliche untersuchten Präparate hinsichtlich ihrer Wirkungswerte einzeln besprochen und zum Schlusse eine tabellarische Zusammenstellung sämtlicher Resultate im Vergleich mit den entsprechenden Mengen der oben genannten drei Vergleichskörper gegeben. Bezüglich einer genaueren Charakterisierung der einzelnen Präparate verweise ich auf meine kürzlich veröffentlichte Arbeit³⁾.

1) O. Schmiedeberg, l. c.

2) A. Holste, l. c.

3) Derselbe, Ueber lokale Reizwirkung von Herzmitteln mit Rücksicht auf deren Verwendbarkeit zur subkutanen Injektion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 73. S. 457.

II. Berechnung des äquivalenten Wertes von Cymarin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,1 mg g-Strophanthin = 18,6 Min.

0,02 „ Cymarin = 17,9 „

Differenz = - 0,7 Min.

0,7 mal 0,004687 = 0,00328.

Also entspricht 0,1 mg g-Strophanthin = 0,02 mg Cymarin

- 0,00328 „ „

= 0,01672 mg Cymarin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,2 mg g-Strophanthin = 9,4 Min.

0,05 „ Cymarin = 11,5 „

Differenz = + 2,1 Min.

2,1 mal 0,004687 = 0,00984.

Also entspricht 0,2 mg g-Strophanthin = 0,05 mg Cymarin

+ 0,00984 „ „

= 0,05984 mg Cymarin

2. k-Strophanthin (Böhringer).

Das amorphe Glykosid aus dem Samen von Strophanthus Combé Oliver, von C. F. Böhringer & Söhne in Mannheim-Waldhof fabriziert und k-Strophanthin genannt. Lösung von 5 mg : 5 ccm aq. dest. 1 ccm = 1 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,1 mg	14,5	} 14,3
2	0,1 „	14,5	
3	0,1 „	14	
4	0,2 „	7	} 7,4
5	0,2 „	7	
6	0,2 „	7,5	
7	0,2 „	8	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 Min.

0,1 „ g- „ = 18,6 „

Differenz = + 4,3 Min.

4,3 mal 0,01087 = 0,04674.

Also entspricht 0,1 mg k-Strophanthin = 0,1 mg g-Strophanthin

+ 0,04674 „ „

= 0,14674 mg g-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,2 mg k-Strophanthin = 7,4 Min.

0,2 „ g- „ = 9,4 „

Differenz = + 2,0 Min.

2,0 mal 0,01087 = 0,02174.

Also entspricht 0,2 mg k-Strophanthin = 0,2 mg g-Strophanthin

+ 0,02174 „ „

= 0,22174 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 Min.

0,02 „ Cymarin = 17,9 „

Differenz = + 3,6 Min.

3,6 mal 0,004687 = 0,01687.

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 0,1 mg k-Strophanthin} & = & 0,02 \text{ mg Cymarin} \\ & + & 0,01687 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,03687 \text{ mg Cymarin} \end{array}$$

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$\begin{array}{rcl} 0,2 \text{ mg k-Strophanthin} & = & 7,4 \text{ Min.} \\ 0,05 \text{ „ Cymarin} & = & 11,5 \text{ „} \end{array}$$

$$\text{Differenz} = +4,1 \text{ Min.}$$

$$4,1 \text{ mal } 0,004687 = 0,01921.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 0,2 mg k-Strophanthin} & = & 0,05 \text{ mg Cymarin} \\ & + & 0,01921 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,06921 \text{ mg Cymarin} \end{array}$$

3. Cymarin.

Das wirksame Prinzip von *Apocynum cannabinum indicum*, hergestellt von den Elberfelder Farbenfabriken vorm. Bayer & Co. Untersucht wurde der Ampulleninhalt; nach Angabe der Fabrik enthält jede Ampulle etwa 1,2 ccm Lösung. 1 ccm derselben entspricht 1 mg (0,001 g) Cymarin.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 mg	6	5,75
2	1 „	5,5	
3	1 „	5,5	
4	1 „	6	
5	0,25 „	8,5	8,3
6	0,25 „	8	
7	0,25 „	8,5	
8	0,05 „	11	11,5
9	0,05 „	11,5	
10	0,05 „	12	
11	0,02 „	17,5	17,9
12	0,02 „	18	
13	0,02 „	18	
14	0,02 „	18	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ mg Cymarin} & = & 5,75 \text{ Min.} \\ 0,2 \text{ „ g-Strophanthin} & = & 9,4 \text{ „} \end{array}$$

$$\text{Differenz} = +3,65 \text{ Min.}$$

$$3,65 \text{ mal } 0,01087 = 0,03968.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 1 mg Cymarin} & = & 0,2 \text{ mg g-Strophanthin} \\ & + & 0,03968 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,23968 \text{ mg g-Strophanthin} \end{array}$$

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$\begin{array}{rcl} 0,25 \text{ mg Cymarin} & = & 8,3 \text{ Min.} \\ 0,2 \text{ „ g-Strophanthin} & = & 9,4 \text{ „} \end{array}$$

$$\text{Differenz} = +1,1 \text{ Min.}$$

$$1,1 \text{ mal } 0,01087 = 0,01196.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 0,25 mg Cymarin} & = & 0,2 \text{ mg g-Strophanthin} \\ & + & 0,01196 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,21196 \text{ mg g-Strophanthin} \end{array}$$

c) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$\begin{array}{rcl} 0,05 \text{ mg Cymarin} & = & 11,5 \text{ Min.} \\ 0,2 \text{ „ g-Strophanthin} & = & 9,4 \text{ „} \end{array}$$

$$\text{Differenz} = -2,1 \text{ Min.}$$

$$2,1 \text{ mal } 0,01087 = 0,02283.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 0,05 mg Cymarin} & = & 0,2 \text{ mg g-Strophanthin} \\ & - & 0,02283 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,17717 \text{ mg g-Strophanthin} \end{array}$$

d) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,02 mg Cymarin = 17,9 Min.

0,1 „ g-Strophanthin = 18,6 „

Differenz = +0,7 Min.

0,7 mal 0,01087 = 0,00761.

Also entspricht 0,02 mg Cymarin = 0,1 mg g-Strophanthin

+ 0,00761 „ „

= 0,10761 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 mg Cymarin = 5,75 Min.

0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „

Differenz = +1,65 Min.

1,65 mal 0,0145 = 0,02393.

Also entspricht 1 mg Cymarin = 0,2 mg k-Strophanthin

+ 0,02393 „ „

= 0,22393 mg k-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,25 mg Cymarin = 8,3 Min.

0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „

Differenz = -0,9 Min.

0,9 mal 0,0145 = 0,01305.

Also entspricht 0,25 mg Cymarin = 0,2 mg k-Strophanthin

- 0,01305 „ „

= 0,18695 mg k-Strophanthin

c) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,05 mg Cymarin = 11,5 Min.

0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „

Differenz = -4,1 Min.

4,1 mal 0,0145 = 0,05945.

Also entspricht 0,05 mg Cymarin = 0,2 mg k-Strophanthin

- 0,05945 „ „

= 0,14055 mg k-Strophanthin

d) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,02 mg Cymarin = 17,9 Min.

0,1 „ k-Strophanthin = 14,3 „

Differenz = -3,6 Min.

3,6 mal 0,0145 = 0,05220.

Also entspricht 0,02 mg Cymarin = 0,1 mg k-Strophanthin

- 0,05220 „ „

= 0,04780 mg k-Strophanthin

4. Digitoninum crystall. Merek.

Von E. Merek, Darmstadt, aus dem Digitalissamen gewonnen und zu der Klasse der Saponinsubstanzen zu rechnen.

Lösung von 3 mg: 7½ ccm aq. dest. + 2½ ccm 96 proc. Alkohol. 1 ccm = 0,3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,3 mg	Kein Stillstand in 60 Minuten	
2	0,6 „	do.	
3	1,0 „	do.	

5. Digitalin. pur. pulv. germanic. Merek.

Gelblich-weisses Pulver, von E. Merek, Darmstadt, aus Digitalissamen gewonnen, ist ein Gemenge von Digitalin, amorphem Digitonin und Digitalein.

Lösung von 3 mg: $8\frac{1}{2}$ ccm aq. dest. + $1\frac{1}{2}$ ccm 96 proc. Alkohol. 1 ccm = 0.3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,3 mg	Kein Stillstand in 75 Minuten	
2	0,6 "	" " " 60 "	

6. Digitalin. pur. amorph. Merck.

Gelb-braunes, amorphes Pulver; hergestellt von F. Merck, Darmstadt.

Lösung von 3 mg: $8\frac{1}{2}$ ccm aq. dest. + $1\frac{1}{2}$ ccm 96 proc. Alkohol. 1 ccm = 0,3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,3 mg	21	} 21,6
2	0,3 "	22,5	
3	0,3 "	21	
4	0,3 "	22	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitalin. pur. amorph. Merck = 21,6 Min.

0,1 " g-Strophanthin = 18,6 "

Differenz = -3,0 Min.

3 mal 0,01087 = 0,03261.

Also entspricht 0,3 mg Digitalin. pur. amorph. Merck = 0,1 mg g-Strophanthin
 - 0,03261 " "
 = 0,06739 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Der zu berechnende Differenzwert wird zu gross, da 0,3 mg Digitalin. pur. amorph. Merck den Ventrikelstillstand in 21,6 Minuten, 0,1 mg k-Strophanthin aber in 14,3 Minuten herbeiführen. Es müssten also kleinere Mengen als 0,1 mg k-Strophanthin als Vergleichswerte herangezogen werden. — Der für das Digitalisat Bürger (s. tabellarische Uebersicht) mit 17,6 Minuten berechnete k-Strophanthinwert beträgt 0,052 mg; infolgedessen beträgt der für Digitalin. pur. amorph. Merck mit 21,6 Minuten anzunehmende Wert weniger als 0,05 mg.

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitalin. pur. amorph. Merck = 21,6 Min.

0,02 " Cymarin = 17,9 "

Differenz = -3,7 Min.

3,7 mal 0,004687 = 0,01734.

Also entspricht 0,3 mg Digitalin. pur. amorph. Merck = 0,02 mg Cymarin
 - 0,01734 " "
 = 0,00266 mg Cymarin

7. Digitalin. verum Kiliani.

Amorphes, weisses Pulver von C. F. Böhringer & Söhne, Mannheim-Waldhof.

Lösung von 3 mg: $8\frac{1}{2}$ ccm aq. dest. + $1\frac{1}{2}$ ccm 96 proc. Alkohol. 1 ccm = 0,3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,3 mg	Kein Stillstand in 60 Minuten	
2	0,3 "	do.	

8. Digitalein Merck.

Von E. Merck, Darmstadt, identisch mit dem „Digitalein Schmiedeberg“.
Lösung von 3 mg: 8½ ccm aq. dest. + 1½ ccm 96 proc. Alkohol. 1 ccm = 0,3 mg

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Still- standes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 mg	8	8
2	1 "	8	
3	1 "	8	
4	0,3 "	15	14,7
5	0,3 "	15	
6	0,3 "	14	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 mg Digitalein Merck = 8,0 Min.

0,2 „ g-Strophanthin = 9,4 „

Differenz = +1,4 Min.

1,4 mal 0,01087 = 0,01522.

Also entspricht 1 mg Digitalein Merck = 0,2 mg g-Strophanthin
+ 0,01522 „ „
= 0,21522 mg g-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitalein Merck = 14,7 Min.

0,1 „ g-Strophanthin = 18,6 „

Differenz = +3,9 Min.

3,9 mal 0,01087 = 0,04239.

Also entspricht 0,3 mg Digitalein Merck = 0,1 mg g-Strophanthin
+ 0,04239 „ „
= 0,14239 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 mg Digitalein Merck = 8 Min.

0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „

Differenz = -0,6 Min.

0,6 mal 0,0145 = 0,00870.

Also entspricht 1 mg Digitalein Merck = 0,2 mg k-Strophanthin
- 0,00870 „ „
= 0,19130 mg k-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitalein Merck = 14,7 Min.

0,1 „ k-Strophanthin = 14,3 „

Differenz = -0,4 Min.

0,4 mal 0,0145 = 0,00580.

Also entspricht 0,3 mg Digitalein Merck = 0,1 mg k-Strophanthin
- 0,00580 „ „
= 0,09420 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 mg Digitalein Merck = 8 Min.

0,05 „ Cymarin = 11,5 „

Differenz = +3,5 Min.

3,5 mal 0,004687 = 0,01640.

Also entspricht 1 mg Digitalein Merck = 0,05 mg Cymarin
+ 0,01640 „ „
= 0,06640 mg Cymarin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$0,3 \text{ mg Digitalein Merck} = 14,7 \text{ Min.}$$

$$0,02 \text{ „ Cymarin} = 17,9 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +3,2 \text{ Min.}$$

$$3,2 \text{ mal } 0,004687 = 0,01499.$$

$$\begin{array}{r} \text{Also entspricht } 0,3 \text{ mg Digitalein Merck} = 0,02 \text{ mg Cymarin} \\ + 0,01499 \text{ „ „} \\ \hline = 0,03499 \text{ mg Cymarin} \end{array}$$

9. Digitalein Zyma.

Hergestellt von der Chemischen Fabrik Zyma, A.-G., in Aigle (Schweiz) und St. Ludwig (Elsass).

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 cem Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	4 mg	8	}
2	4 „	8	
4	2 „	16	}
3	2 „	16	

I. Berechnung des äquivalenten Wortes in g-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$4 \text{ mg Digitalein Zyma} = 8,0 \text{ Min.}$$

$$0,2 \text{ „ g-Strophanthin} = 9,4 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +1,4 \text{ Min.}$$

$$1,4 \text{ mal } 0,01087 = 0,015218.$$

$$\begin{array}{r} \text{Also entspricht } 4 \text{ mg Digitalein Zyma} = 0,2 \text{ mg g-Strophanthin} \\ + 0,015218 \text{ „ „} \\ \hline = 0,215218 \text{ mg g-Strophanthin} \end{array}$$

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$2 \text{ mg Digitalein Zyma} = 16 \text{ Min.}$$

$$0,1 \text{ „ g-Strophanthin} = 18,6 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +2,6 \text{ Min.}$$

$$2,6 \text{ mal } 0,01087 = 0,02827.$$

$$\begin{array}{r} \text{Also entspricht } 2 \text{ mg Digitalein Zyma} = 0,1 \text{ mg g-Strophanthin} \\ + 0,02827 \text{ „ „} \\ \hline = 0,12827 \text{ mg g-Strophanthin} \end{array}$$

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$4 \text{ mg Digitalein Zyma} = 8 \text{ Min.}$$

$$0,2 \text{ „ k-Strophanthin} = 7,4 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = -0,6 \text{ Min.}$$

$$0,6 \text{ mal } 0,0145 = 0,00870.$$

$$\begin{array}{r} \text{Also entspricht } 4 \text{ mg Digitalein Zyma} = 0,2 \text{ mg k-Strophanthin} \\ - 0,00870 \text{ „ „} \\ \hline = 0,19130 \text{ mg k-Strophanthin} \end{array}$$

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$2 \text{ mg Digitalein Zyma} = 16,0 \text{ Min.}$$

$$0,1 \text{ „ k-Strophanthin} = 14,3 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = -1,7 \text{ Min.}$$

$$1,7 \text{ mal } 0,0145 = 0,02465.$$

$$\begin{array}{r} \text{Also entspricht } 2 \text{ mg Digitalein Zyma} = 0,1 \text{ mg k-Strophanthin} \\ - 0,02465 \text{ „ „} \\ \hline = 0,07535 \text{ mg k-Strophanthin} \end{array}$$

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$4 \text{ mg Digitalein Zyma} = 8 \text{ Min.}$$

$$0,05 \text{ „ Cymarin} = 11,5 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +3,5 \text{ Min.}$$

$$3,5 \text{ mal } 0,004687 = 0,01640.$$

$$\begin{array}{r} \text{Also entspricht 4 mg Digitalein Zyma} = 0,05 \text{ mg Cymarin} \\ + 0,01640 \text{ „ „} \\ \hline = 0,06640 \text{ mg Cymarin} \end{array}$$

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$2 \text{ mg Digitalein Zyma} = 16 \text{ Min.}$$

$$0,02 \text{ „ Cymarin} = 17,9 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +1,9 \text{ Min.}$$

$$1,9 \text{ mal } 0,004687 = 0,00890.$$

$$\begin{array}{r} \text{Also entspricht 2 mg Digitalein Zyma} = 0,02 \text{ mg Cymarin} \\ + 0,00890 \text{ „ „} \\ \hline = 0,02890 \text{ mg Cymarin} \end{array}$$

10. Digitoxin. crystall. Merck.

Weisses, kristallinisches Pulver von E. Merck, Darmstadt.

Lösung von 3 mg: 1 ccm Glycerin + 2 ccm 96 proc. Alkohol + 7 ccm aq. dest.
1 ccm = 0,3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Still- standes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,2 mg	14	} 13,75
2	0,2 „	13,5	
3	0,3 „	10	} 9,75
4	0,3 „	9,5	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$0,2 \text{ mg Digitoxin. crystall. Merck} = 13,75 \text{ Min.}$$

$$0,1 \text{ „ g-Strophanthin} = 18,6 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +4,85 \text{ Min.}$$

$$4,85 \text{ mal } 0,01087 = 0,05272.$$

$$\begin{array}{r} \text{Also entspricht 0,2 mg Digitoxin. crystall. Merck} = 0,1 \text{ mg g-Strophanthin} \\ + 0,05272 \text{ „ „} \\ \hline = 0,15272 \text{ mg g-Strophanthin} \end{array}$$

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$0,3 \text{ mg Digitoxin. crystall. Merck} = 9,75 \text{ Min.}$$

$$0,2 \text{ „ g-Strophanthin} = 9,4 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = -0,35 \text{ Min.}$$

$$0,35 \text{ mal } 0,01087 = 0,00380.$$

$$\begin{array}{r} \text{Also entspricht 0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck} = 0,2 \text{ mg g-Strophanthin} \\ - 0,00380 \text{ „ „} \\ \hline = 0,19620 \text{ mg g-Strophanthin} \end{array}$$

II. Berechnung des äquivalenten Wertes im k-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$0,2 \text{ mg Digitoxin. crystall. Merck} = 13,75 \text{ Min.}$$

$$0,1 \text{ „ k-Strophanthin} = 14,3 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +0,55 \text{ Min.}$$

$$0,55 \text{ mal } 0,0145 = 0,00798.$$

$$\begin{array}{r} \text{Also entspricht 0,2 mg Digitoxin. crystall. Merck} = 0,1 \text{ mg k-Strophanthin} \\ + 0,00798 \text{ „ „} \\ \hline = 0,10798 \text{ mg k-Strophanthin} \end{array}$$

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck = 9,75 Min.

0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „

Differenz = -2,35 Min.

2,35 mal 0,0145 = 0,03408.

Also entspricht 0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck = 0,2 mg k-Strophanthin

- 0,03408 „ „

= 0,16592 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,2 mg Digitoxin. crystall. Merck = 13,75 Min.

0,02 „ Cymarin = 17,9 „

Differenz = +4,15 Min.

4,15 mal 0,004687 = 0,01946.

Also entspricht 0,2 mg Digitoxin. crystall. Merck = 0,02 mg Cymarin

+ 0,01946 „ „

= 0,03946 mg Cymarin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck = 9,75 Min.

0,05 „ Cymarin = 11,50 „

Differenz = +1,75 Min.

1,75 mal 0,004687 = 0,00820.

Also entspricht 0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck = 0,05 mg Cymarin

+ 0,00820 „ „

= 0,05820 mg Cymarin

11. Gitalin Kraft.

Amorphes Glykosid, aus den Digitalisblättern hergestellt von Apotheker Dr. F. Kraft Brugg (Schweiz).

Lösung von 3 mg: 10 cem aq. dest. 1 cem = 0,3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 cem Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Still- standes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,3 mg	15	} 14,4
2	0,3 „	14	
3	0,3 „	14	
4	0,3 „	14,5	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Gitalin Kraft = 14,4 Min.

0,1 „ g-Strophanthin = 18,6 „

Differenz = +4,2 Min.

4,2 mal 0,01087 = 0,04565.

Also entspricht 0,3 mg Gitalin Kraft = 0,1 mg g-Strophanthin

+ 0,04565 „ „

= 0,14565 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Gitalin Kraft = 14,4 Min.

0,1 „ k-Strophanthin = 14,3 „

Differenz = -0,1 Min.

0,1 mal 0,0145 = 0,00145.

Also entspricht 0,3 mg Gitalin Kraft = 0,1 mg k-Strophanthin

- 0,00145 „ „

= 0,09855 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Gitalin Kraft = 14,4 Min.

0,05 „ Cymarin = 11,5 „

Differenz = -2,9 Min.

2,9 mal 0,004687 = 0,01359.

Also entspricht 0,3 mg Gitalin Kraft = 0,05 mg Cymarin
 - 0,01359 „ „
 = 0,03641 mg Cymarin

12. Digifolin.

Hergestellt von der Gesellschaft für Chemische Industrie zu Basel, enthält die therapeutisch wirksamen Digitalisglykoside nach Ausscheidung der saponinartigen Substanzen und Kaliumsalze.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	16	} 14,8
2	1 „	16,5	
3	1 „	15,6	
4	1 „	13	
5	1 „	13	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digifolin = 14,8 Min.

0,2 mg g-Strophanthin = 9,4 „

Differenz = -5,4 Min.

5,4 mal 0,01087 = 0,05869.

Also entspricht 1 ccm Digifolin = 0,2 mg k-Strophanthin
 - 0,05869 „ „
 = 0,14131 mg k-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digifolin = 14,8 Min.

0,1 mg g-Strophanthin = 14,3 „

Differenz = -0,5 Min.

0,5 mal 0,0145 = 0,00725.

Also entspricht 1 ccm Digifolin = 0,1 mg g-Strophanthin
 - 0,00725 „ „
 = 0,09275 mg g-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digifolin = 14,8 Min.

0,02 mg Cymarin = 17,9 „

Differenz = +3,1 Min.

3,1 mal 0,004687 = 0,01453.

Also entspricht 1 ccm Digifolin = 0,02 mg Cymarin
 + 0,01453 „ „
 = 0,03453 mg Cymarin

13. Digalen.

Nach Angabe der herstellenden Firma F. Hoffmann-La Roche in Grenzach das Digitoxinum solubile Cloëtta.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	17,5	} 17,25
2	1 „	16	
3	1 „	16,5	
4	1 „	19	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$1 \text{ cem Digalen} = 17,25 \text{ Min.}$$

$$0,1 \text{ mg g-Strophanthin} = 18,60 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +1,35 \text{ Min.}$$

$$1,35 \text{ mal } 0,01087 = 0,014675.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 1 cem Digalen} & = & 0,1 \text{ mg g-Strophanthin} \\ & + & 0,014675 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,114675 \text{ mg g-Strophanthin} \end{array}$$

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$1 \text{ cem Digalen} = 17,25 \text{ Min.}$$

$$0,1 \text{ mg k-Strophanthin} = 14,30 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = -2,95 \text{ Min.}$$

$$2,95 \text{ mal } 0,0145 = 0,042775.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 1 cem Digalen} & = & 0,1 \text{ mg k-Strophanthin} \\ & - & 0,042775 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,057225 \text{ mg k-Strophanthin} \end{array}$$

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$1 \text{ cem Digalen} = 17,25 \text{ Min.}$$

$$0,02 \text{ mg Cymarin} = 17,9 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +0,65 \text{ Min.}$$

$$0,65 \text{ mal } 0,004687 = 0,003047.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 1 cem Digalen} & = & 0,02 \text{ mg Cymarin} \\ & + & 0,003047 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,023047 \text{ mg Cymarin} \end{array}$$

14. Digipan Dr. Haas.

Aus der Fabrik von C. H. Burk in Stuttgart, enthält die Digitalis-Glykoside mit Ausnahme des Digitonins.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 cem Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 cem	14,5	} 14,3
2	1 „	14,5	
3	1 „	14	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$1 \text{ cem Digipan} = 14,3 \text{ Min.}$$

$$0,1 \text{ mg g-Strophanthin} = 18,6 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +4,3 \text{ Min.}$$

$$4,3 \text{ mal } 0,01087 = 0,04674.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 1 cem Digipan} & = & 0,1 \text{ mg g-Strophanthin} \\ & + & 0,04674 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,14674 \text{ mg g-Strophanthin} \end{array}$$

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$1 \text{ cem Digipan} = 14,3 \text{ Min.}$$

$$0,1 \text{ mg k-Strophanthin} = 14,3 \text{ „}$$

$$\text{Also 1 cem Digipan} = 0,1 \text{ mg k-Strophanthin}$$

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ ccm Digipan} & = & 14,3 \text{ Min.} \\ 0,02 \text{ mg Cymarin} & = & 17,9 \text{ „} \end{array}$$

$$\text{Differenz} = +3,6 \text{ Min.}$$

$$3,6 \text{ mal } 0,004687 = 0,01687.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 1 ccm Digipan} & = & 0,02 \text{ mg Cymarin} \\ & + & 0,01687 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,03687 \text{ mg Cymarin} \end{array}$$

15. Digipuratum.

Von Knoll & Co. in Ludwigshafen a. Rh., repräsentiert die wirksamen Digitalisglykotannoide in gleichbleibendem Verhältnis.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	15	} 15,7
2	1 „	15	
3	1 „	14,5	
4	1 „	17	
5	1 „	17	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ ccm Digipuratum} & = & 15,7 \text{ Min.} \\ 0,2 \text{ mg g-Strophanthin} & = & 9,4 \text{ „} \end{array}$$

$$\text{Differenz} = -6,3 \text{ Min.}$$

$$6,3 \text{ mal } 0,01087 = 0,06848.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 1 ccm Digipuratum} & = & 0,2 \text{ mg g-Strophanthin} \\ & - & 0,06848 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,13152 \text{ mg g-Strophanthin} \end{array}$$

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ ccm Digipuratum} & = & 15,7 \text{ Min.} \\ 0,1 \text{ mg k-Strophanthin} & = & 14,3 \text{ „} \end{array}$$

$$\text{Differenz} = -1,4 \text{ Min.}$$

$$1,4 \text{ mal } 0,0145 = 0,0203.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 1 ccm Digipuratum} & = & 0,1 \text{ mg k-Strophanthin} \\ & - & 0,0203 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,0797 \text{ mg k-Strophanthin} \end{array}$$

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ ccm Digipuratum} & = & 15,7 \text{ Min.} \\ 0,02 \text{ mg Cymarin} & = & 17,9 \text{ „} \end{array}$$

$$\text{Differenz} = +2,2 \text{ Min.}$$

$$2,2 \text{ mal } 0,004687 = 0,01031.$$

$$\begin{array}{rcl} \text{Also entspricht 1 ccm Digipuratum} & = & 0,02 \text{ mg Cymarin} \\ & + & 0,01031 \text{ „ „} \\ \hline & = & 0,03031 \text{ mg Cymarin} \end{array}$$

16. Digitalysatum Bürger.

Vom Apotheker Joh. Bürger, Wernigerode am Harz, aus frischen Harzer Digitalisblättern hergestellt.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	24	} 17,6
2	1 „	11	
3	1 „	18	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digitalysatum Bürger = 17,6 Min.

0,1 mg g-Strophanthin = 18,6 „

Differenz = + 1,0 Min.

1 mal 0,01087 = 0,01087.

Also entspricht 1 ccm Digitalysatum Bürger = 0,1 mg g-Strophanthin
 + 0,01087 „ „
 = 0,11087 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digitalysatum Bürger = 17,6 Min.

0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 „

Differenz = - 3,3 Min.

3,3 mal 0,0145 = 0,04785.

Also entspricht 1 ccm Digitalysatum Bürger = 0,1 mg k-Strophanthin
 - 0,04785 „ „
 = 0,05215 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digitalysatum Bürger = 17,6 Min.

0,02 mg Cymarin = 17,9 „

Differenz = + 0,3 Min.

0,3 mal 0,004687 = 0,001406.

Also entspricht 1 ccm Digitalysatum Bürger = 0,02 mg Cymarin
 + 0,001406 „ „
 = 0,021406 mg Cymarin

17. Digitalon.

Aus der Chemischen Fabrik Parke, Davis & Co., Detroit (Mich., U.S.A.). „Eine aseptische, alkoholfreie, nicht reizende und permanente Digitalis-Lösung“ (Fabrikangabe). Im Digitalon sollen die „reizenden und inaktiven Substanzen“ der Digitalis bis auf ein Minimum reduziert, dagegen die physiologisch wirksamen Bestandteile nahezu vollständig erhalten sein.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	12	} 11,8
2	1 „	12	
3	1 „	11,5	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$1 \text{ ccm Digitalon} = 11,8 \text{ Min.}$$

$$0,2 \text{ mg g-Strophanthin} = 9,4 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = -2,4 \text{ Min.}$$

$$2,4 \text{ mal } 0,01087 = 0,026088.$$

$$\text{Also entspricht } 1 \text{ ccm Digitalon} = 0,2 \text{ mg g-Strophanthin}$$

$$- 0,02609 \text{ „ „}$$

$$= 0,17391 \text{ mg g-Strophanthin}$$

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$1 \text{ ccm Digitalon} = 11,8 \text{ Min.}$$

$$0,1 \text{ mg k-Strophanthin} = 14,3 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +2,5 \text{ Min.}$$

$$2,5 \text{ mal } 0,0145 = 0,03625.$$

$$\text{Also entspricht } 1 \text{ ccm Digitalon} = 0,1 \text{ mg k-Strophanthin}$$

$$+ 0,03625 \text{ „ „}$$

$$= 0,13625 \text{ mg k-Strophanthin}$$

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$1 \text{ ccm Digitalon} = 11,8 \text{ Min.}$$

$$0,05 \text{ mg Cymarin} = 11,5 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = -0,3 \text{ Min.}$$

$$0,3 \text{ mal } 0,004687 = 0,00141.$$

$$\text{Also entspricht } 1 \text{ ccm Digitalon} = 0,05 \text{ mg Cymarin}$$

$$- 0,00141 \text{ „ „}$$

$$= 0,04859 \text{ mg Cymarin}$$

18. Digifusum Kullmann.

Eine Tinctura Digitalis aquosa titrata. Fabrikant Apotheker A. Kullmann in Engelhartzell.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Still- standes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	9,5	10,1
2	1 „	9	
3	1 „	11	
4	1 „	11	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$1 \text{ ccm Digifusum Kullmann} = 10,1 \text{ Min.}$$

$$0,2 \text{ mg g-Strophanthin} = 9,4 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = -0,7 \text{ Min.}$$

$$0,7 \text{ mal } 0,01087 = 0,007609.$$

$$\text{Also entspricht } 1 \text{ ccm Digifusum Kullmann} = 0,2 \text{ mg g-Strophanthin}$$

$$- 0,00761 \text{ „ „}$$

$$= 0,19239 \text{ mg g-Strophanthin}$$

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

$$1 \text{ ccm Digifusum Kullmann} = 10,1 \text{ Min.}$$

$$0,1 \text{ mg k-Strophanthin} = 14,3 \text{ „}$$

$$\text{Differenz} = +4,2 \text{ Min.}$$

$$4,2 \text{ mal } 0,0145 = 0,06090.$$

$$\text{Also entspricht } 1 \text{ ccm Digifusum Kullmann} = 0,1 \text{ mg k-Strophanthin}$$

$$+ 0,06090 \text{ „ „}$$

$$= 0,16090 \text{ mg k-Strophanthin}$$

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 cem Digifusum Kullmann = 10,1 Min.

0,05 mg Cymarin = 11,5 "

Differenz = +1,4 Min.

1,4 mal 0,004687 = 0,00656.

Also entspricht 1 cem Digifusum Kullmann = 0,05 mg Cymarin

+ 0,00656 " "

= 0,05656 mg Cymarin

19. Infus. folior. Digital. purp. 1,0:100,0.

Bereitet in der Hofapotheke zu Jena aus Harzer Blättern vom August 1913.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 cem Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Still- standes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	3 cem	13	} 12,5
2	3 "	12	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

3 cem Infus. folior. Digital. purp. = 12,5 Min.

0,1 mg g-Strophanthin = 18,6 "

Differenz = +6,1 Min.

6,1 mal 0,01087 = 0,06631.

Also entspricht 3 cem Infus. folior. Digital. purp. = 0,1 mg g-Strophanthin

+ 0,06631 " "

= 0,16631 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

3 cem Infus. folior. Digital. purp. = 12,5 Min.

0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 "

Differenz = +1,8 Min.

1,8 mal 0,0145 = 0,02610.

Also entspricht 3 cem Infus. folior. Digital. purp. = 0,1 mg k-Strophanthin

+ 0,02610 " "

= 0,12610 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

3 cem Infus. folior. Digital. purp. = 12,5 Min.

0,05 mg Cymarin = 11,5 "

Differenz = -1,0 Min.

1,0 mal 0,004687 = 0,004687.

Also entspricht 3 cem Infus. folior. Digital. purp. = 0,05 mg Cymarin

- 0,00469 " "

= 0,04531 mg Cymarin

Es entsprechen also 3 cem dieses Infuses mit 12,5 Minuten dem Wirkungswerte von 3 cem des gleichprocentigen Infuses der Blätter A des Kaiserlichen Gesundheitsamtes in meiner oben mitgeteilten Versuchsserie vom Juni 1911 mit 13 Minuten. Aus der hohen Wirksamkeit dieser 3 cem am Froschherzen im Vergleich mit der beim Menschen gewöhnlich per os zu verabreichenden Infusmenge lässt sich annähernd er-messen, ein wie grosses Quantum der wirksamen Digitalis-Glykoside von den ver-dauenden Fermenten¹⁾ abgebaut werden muss.

1) A. Holste, Ueber das Verhalten der Stoffe der Digitalisgruppe gegen Fermente (Enzyme). Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 68. S. 323.

C. Tabellarische Uebersicht.

Nr.	Substanz	Menge	Zeit bis z. Eintritt d. V.-Still- standes in Min.	Berechnete äquivalente Mengen		
				g-Stro- phanthin in mg	k-Stro- phanthin in mg	Cymar- in mg
1	g-Strophanthin	0,1 mg	18,6	—	0,038	0,017
	"	0,2 "	9,4	—	0,171	0,060
2	k-Strophanthin	0,1 "	14,3	0,147	—	0,037
	"	0,2 "	7,4	0,222	—	0,069
3	Cymarin	1,0 "	5,75	0,240	0,224	—
	"	0,25 "	8,3	0,212	0,187	—
	"	0,05 "	11,5	0,177	0,141	—
	"	0,02 "	17,9	0,108	0,048	—
4	Digitonin. cryst. Merck	0,3 mg	—	—	—	—
	"	0,6 "	—	—	—	—
	"	1,0 "	—	—	—	—
5	Digitalin. pur. pulv. germ. M.	0,3 "	—	—	—	—
	"	0,6 "	—	—	—	—
6	Digitalin. pur. amorph. M.	0,3 "	21,6	0,067	< 0,050	0,003
7	Digitalin. ver. Kiliani	0,3 "	—	—	—	—
8	Digitalein Merck	1,0 "	8,0	0,215	0,191	0,066
	"	0,3 "	14,7	0,142	0,094	0,035
9	Digitalein Zyma	4,0 "	8,0	0,215	0,191	0,066
	"	2,0 "	16,0	0,128	0,075	0,029
10	Digitoxin. cryst. Merck	0,2 "	13,75	0,153	0,108	0,039
	"	0,3 "	9,75	0,196	0,166	0,058
11	Gitalin Kraft	0,3 "	14,4	0,146	0,099	0,036
12	Digifolin	1 cem	14,8	0,141	0,093	0,035
13	Digalen	1 "	17,25	0,115	0,057	0,023
14	Digipan	1 "	14,3	0,147	0,100	0,037
15	Digipuratum	1 "	15,7	0,132	0,080	0,030
16	Digitalysat Bürger	1 "	17,6	0,111	0,052	0,021
17	Digitalon	1 "	11,8	0,174	0,136	0,049
18	Digifus. Kullmann	1 "	10,1	0,192	0,161	0,057
19	Infus. folior. Dig. purp. 1,0 : 100,0	3 cem	12,5	0,166	0,126	0,045

Aus der obigen Zusammenstellung ersieht man, dass die Digitalis-Glykoside mehr oder weniger stark wirksam sind, während die als Saponine charakterisierten Substanzen, bzw. Mischungen derselben keine Wirkung auf das Froschherz besitzen. Auch das Digitalin. ver. Kiliani rief in der zum Vergleich herangezogenen Menge innerhalb einer Stunde keinen Stillstand hervor. Die von mir untersuchten Spezialpräparate des Handels erwiesen sich sämtlich als wirksam, besitzen aber, untereinander verglichen, verschiedene Stärke. Die Valenzen hochgestellter Extrakte bzw. Tinkturen, wie Digifus. Kullmann oder Digitalon, sind selbstverständlich grösser, als diejenigen anderer Spezialpräparate, welche meist mit dem Bestreben hergestellt werden, die wirksamen Digitaliskörper unter Ausscheidung der Ballaststoffe möglichst zu isolieren. Zur Beurteilung der für das Digitalisinfus ermittelten Werte verweise ich auf die am Ende der Protokolle gemachten Bemerkungen.