

VIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Weitere Erfahrungen über Digitalis¹⁾.

Von

Priv.-Doz. Dr. G. Joachimoglu,

Assistent am Institut.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

A. Über die Haltbarkeit der Digitalistinkturen.

Die Untersuchungen von Augustin²⁾ haben gezeigt, daß sorgfältig getrocknete Digitalisblätter noch nach 5—6 Jahren wirksam sind. Digitalisblätter aus den Jahren 1913/1914 zeigten noch im Jahre 1919 eine starke Wirksamkeit. 1 g dieser Digitalisblätter entsprachen 2000 F. D., ein Wert, den man nicht so häufig findet. Die Vorschrift des D. A. B. 5. Digitalisblätter nicht über 1 Jahr aufzubewahren, erweist sich als nicht zutreffend. Die Trocknung der Blätter müßte allerdings in der Weise vorgenommen werden, daß sie nach dem Abpflücken schnell auf 60° erhitzt werden, bei dieser Temperatur 1 Stunde lang verbleiben und dann an einem luftigen, sonnenfreien Orte nachgetrocknet werden. Die lufttrocknen Blätter können dann einige Wochen lang im Exsikkator nachgetrocknet werden. Wir hatten früher³⁾ derartig getrocknete Blätter, die uns Herr Geheimrat Thoms

1) Vgl. A. Heffter, Zur Wertbestimmung der Digitalisdroge. Berlin. Klin. Wochenschr. 1917, Nr. 28. — G. Joachimoglu, Zur pharmakologischen Wertbestimmung von Strophanthus- und Digitalistinkturen verschiedener Herkunft. Berichte d. Dtsch. Pharmazeutischen Ges. 1919, 19. Jg., S. 170. — Derselbe, Die pharmakologische Auswertung der Digitalisblätter. Berl. Klin. Wochenschr. 1919, Nr. 51, S. 1212. — Derselbe, Über den Wirkungswert von Digitalisblättern der ein- und zweijährigen Pflanze. Archiv d. Pharmazie 1920, Bd. 258, Heft 1. — Derselbe, Zur Methodik der Wertbestimmung der Digitalisblätter. Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 307.

2) Ber. d. Dtsch. Pharmazent. Gesellsch. 1920, S. 278.

3) Archiv d. Pharmazie 1920, Bd. 258, S. 33.

zur Verfügung gestellt hatte, untersucht und gefunden, daß sie nach einem Jahre an Wirksamkeit nicht verloren hatten. Dagegen zeigten Blätter derselben Herkunft, die nach dem gewöhnlichen Verfahren an der Luft getrocknet waren, nach einjähriger Aufbewahrung eine Abnahme ihrer Wirksamkeit um etwa 20%. Die Auswertung geschah damals nach der sogenannten Einstundenmethode, d. h. es wurde bestimmt, welche Menge von dem im Soxhlet erhaltenen Extrakt innerhalb 1 Stunde bei männlichen Landfröschen Herztillstand hervorruft. Der gefundene Wert wurde als Froscheinheit bezeichnet. Die Untersuchungen von Augustin sind nach der von uns jetzt ausschließlich geübten langfristigen Methode ausgeführt. Wir sehen, daß die damals gefundenen Resultate mit den von Augustin ermittelten übereinstimmen.

Im folgenden sollen Versuche mitgeteilt werden, welche die Haltbarkeit der Digitalistinkturen betreffen. Im November 1919 bereiteten wir nach den Vorschriften des D. A. B. 5. aus Fol. Dig. titr. Cäsar

Tabelle 1.

Auswertung am 7. XI. 1919. Temperatur 18°.

Tinct. Digit. aus Fol. Digit. titr. C. u. L. 1919.

50 g bei 60° eingedampft, in 50 ccm 25%igen Alkohol aufgenommen.
1 ccm Extr. = 1 g Tinct. Digit.

Frosch- Nummer	Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	25	0,008	0,2	tot
2	25	0,008	0,2	»
3	34	0,008	0,27	»
4	29	0,006	0,17	»
5	26	0,006	0,16	»
6	31	0,006	0,19	lebt
7	30	0,006	0,18	»
8	31	0,006	0,19	»
9	35	0,006	0,21	tot
10	29	0,007	0,2	»
11	29	0,007	0,2	»
12	28	0,007	0,19	»
13	31	0,007	0,22	»
14	28	0,007	0,19	»
15	30	0,007	0,21	lebt

0,007 ccm Extr. = 0,007 g Tinct. Digit. = 1 F.D.

1 g Tinct. Digit. = 143 F.D.

u. Loretz 1919 eine Digitalistinktur. Der Wert der verwendeten Blätter betrug: 1 g Fol. Digit. = 1800 F.D. Die Auswertung der gleich nach der Herstellung untersuchten Tinktur ergab: 1 g Tinktur = 143 F.D. (Tabelle 1). Je 100 g Tinktur wurden nun in 3 Flaschen A, B, C gebracht und mit Gummistopfen sorgfältig verschlossen. Probe A wurde im Brutschrank bei 37° C, Probe B bei Zimmer-temperatur und Probe C im Keller aufbewahrt. Die Temperatur des Kellers war auch an heißen Sommertagen nicht höher als 17–18°, außerdem wurde noch eine Probe D mit NaHCO_3 versetzt, weil aus theoretischen Gründen die Annahme nicht von der Hand zu weisen ist, daß die Abnahme der Wirksamkeit einer Digitalistinktur auf einer Spaltung der Glykoside durch saure Bestandteile der Blätter, welche in die Tinktur übergehen, braucht. Die Titrationsazidität der Tinktur entsprach für 100 cem etwa 0,38 g NaHCO_3 . Wir setzten der Probe D 1 diese Menge NaHCO_3 zu und der Probe D 2 50% mehr, nämlich 0,57 g NaHCO_3 . Die Bestimmung der Azidität ist bei Digitalistinkturen wegen ihrer Eigenfarbe nicht ganz einwandfrei. Die Auswertung der im Brutschrank aufbewahrten Tinktur ergab nach einem Jahre: 1 g Tinktur = 100 F.D. (Tabelle 2). Wir haben also

Tabelle 2.

Auswertung am 2. XI. 1920. Temperatur 17°.
Tinktur wie auf Tabelle 1 angegeben behandelt.

Frosch- Nummer	Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	32	0,007	0,224	lebt
2	31	0,007	0,21	»
3	28	0,007	0,2	»
4	31	0,01	0,31	tot
5	30	0,01	0,3	»
6	27	0,01	0,27	lebt
7	27	0,01	0,27	tot
8	29	0,01	0,29	»
9	30	0,01	0,3	»
10	28	0,009	0,25	»
11	26	0,009	0,234	»
12	27	0,009	0,24	lebt
13	37	0,009	0,33	»
14	35	0,009	0,315	»
15	26	0,009	0,235	tot

0,01 cem Extr. = 0,01 g Tinct. = 1 F.D.

1 g Tinct. Digit. = 100 F.D.

nach dieser Zeit einen Verlust von 43 F.D. pro Gramm Tinktur. Die im Keller aufbewahrte Tinktur zeigte auch nach einem Jahre den alten Wert, nämlich 143 F.D. (Tabelle 3). Diese Tinktur ist also

Tabelle 3.

Auswertung am 23. XI. 1920. Temperatur 18°.

Tinktur wie auf Tabelle 1 angegeben behandelt.

Frosch- Nummer	Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	34	0,01	0,34	tot
2	27	0,01	0,27	»
3	30	0,01	0,3	»
4	27	0,01	0,27	»
5	35	0,01	0,35	»
6	33	0,01	0,33	»
7	34	0,009	0,306	»
8	27	0,009	0,24	»
9	31	0,009	0,28	»
10	30	0,008	0,24	lebt
11	32	0,008	0,256	tot
12	27	0,008	0,216	»
13	29	0,008	0,23	»
14	34	0,008	0,27	»
15	31	0,008	0,25	»
16	32	0,007	0,224	lebt
17	27	0,007	0,19	tot
18	30	0,007	0,21	»
19	27	0,007	0,19	»
20	26	0,007	0,18	»
21	57	0,007	0,26	lebt

0,007 cem Extr. = 0,007 g Tinct. = 1 F.D.

1 g Tinct. Digit. = 143 F.D.

nach einem Jahre unverändert geblieben. Durch die Aufbewahrung bei Zimmertemperatur war 3 Monate nach der Herstellung eine Abnahme der Wirksamkeit der Tinktur nicht nachweisbar (Tabelle 4). Dagegen hatten wir nach einem Jahre auch bei der im Zimmer aufbewahrten Tinktur eine zwar geringe aber immerhin nachweisbare Abnahme der Wirksamkeit. 1 g Tinktur entsprach nach dieser Zeit 111 F.D. (Tabelle 5). Überraschend war das Resultat der Untersuchung der mit NaHCO_3 versetzten Tinkturproben D_1 und D_2 . Die mit 0,37 g NaHCO_3 versetzte Probe D_1 hatte nach einem Jahre (genau

Tabelle 4.

Auswertung am 2. I. 1920. Temperatur 17°.
Tinktur wie auf Tabelle 1 angegeben behandelt.

Frosch- Nummer	Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	36	0,01	0,36	tot
2	35	0,01	0,35	»
3	26	0,01	0,26	»
4	33	0,009	0,31	»
5	37	0,009	0,33	»
6	28	0,009	0,25	»
7	26	0,007	0,18	»
8	36	0,007	0,25	»
9	31	0,007	0,22	»
10	35	0,007	0,245	»
11	35	0,007	0,245	»
12	31	0,007	0,22	lebt

0,007 cem Extr. = 0,007 g Tinct. = 1 F.D.

1 g Tinct. Digit. = 143 F.D.

Tabelle 5.

Auswertung am 9. XI. 1920. Temperatur 18°.
Tinktur wie auf Tabelle 1 angegeben behandelt.

Frosch- Nummer	Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	28	0,008	0,224	lebt
2	33	0,008	0,26	»
3	29	0,008	0,23	»
4	30	0,009	0,27	tot
5	29	0,009	0,26	»
6	27	0,009	0,243	»
7	26	0,009	0,234	lebt
8	27	0,009	0,243	tot
9	30	0,009	0,27	»

0,009 cem Extr. = 0,009 g Tinct. = 1 F.D.

1 g Tinct. Digit. = 111 F.D.

nach 13 Monaten) einen Wert von 50 F.D. pro Gramm Tinktur (Tabelle 6) und bei der mit 0,57 g NaHCO₃ versetzten Probe D₂ war das

Tabelle 6.
Auswertung am 10. XII. 20. Temperatur 17°.

Frosch- Nummer	Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	33	0,009	0,307	lebt
2	26	0,009	0,234	»
3	26	0,009	0,234	»
4	23	0,01	0,23	»
5	20	0,01	0,2	»
6	30	0,01	0,3	»
7	29	0,012	0,348	tot
8	32	0,012	0,384	»
9	31	0,012	0,372	lebt
10	27	0,012	0,324	»
11	31	0,012	0,372	»
12	34	0,012	0,408	»
13	25	0,014	0,35	»
14	20	0,014	0,28	»
15	21	0,014	0,294	»
16	23	0,022	0,506	tot
17	26	0,022	0,57	»
18	29	0,022	0,64	»
19	28	0,021	0,59	»
20	31	0,021	0,65	»
21	29	0,021	0,61	»
22	27	0,021	0,577	»
23	28	0,021	0,588	»
24	29	0,021	0,609	»
25	24	0,02	0,48	lebt
26	27	0,02	0,54	»
27	25	0,02	0,5	tot
28	20	0,02	0,4	»
29	20	0,02	0,4	»
30	20	0,02	0,4	»

0,02 cem Extr. = 0,02 g Tinct. = 1 F.D.

1 g Tinct. Digit. = 50 F.D.

Ergebnis noch ungünstiger. 1 g Tinktur = 40 F.D. (Tabelle 7). Die Auswertung erfolgte hier 14 Monate nach der Herstellung. Das Gesamtergebnis der Auswertungen ist aus den Kurven (vgl. Abbildung) ersichtlich. Wir haben in die Abszisse die Zeit und in die Ordinate den Wert der Tinkturen in F.D. eingetragen. Man sieht, daß für die Haltbarkeit der Tinktur die Temperatur eine wesentliche

Tabelle 7.

Auswertung am 21. I. 1921. Temperatur 17°.
Tinktur wie auf Tabelle 1 angegeben behandelt.

Nummer	Frosch- Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	26	0,02	0,52	lebt
2	26	0,02	0,52	»
3	21	0,02	0,42	»
4	26	0,02	0,52	»
5	29	0,02	0,58	»
6	25	0,02	0,5	»
7	29	0,022	0,64	»
8	30	0,022	0,66	tot
9	32	0,022	0,7	»
10	21	0,022	0,462	»
11	29	0,022	0,64	»
12	30	0,022	0,66	»
13	27	0,025	0,675	lebt
14	23	0,025	0,575	»
15	20	0,025	0,5	tot
16	22	0,025	0,55	»
17	20	0,025	0,5	»
18	23	0,025	0,575	»

0,025 ccm Extr. = 0,025 g Tinct. = 1 F.D.

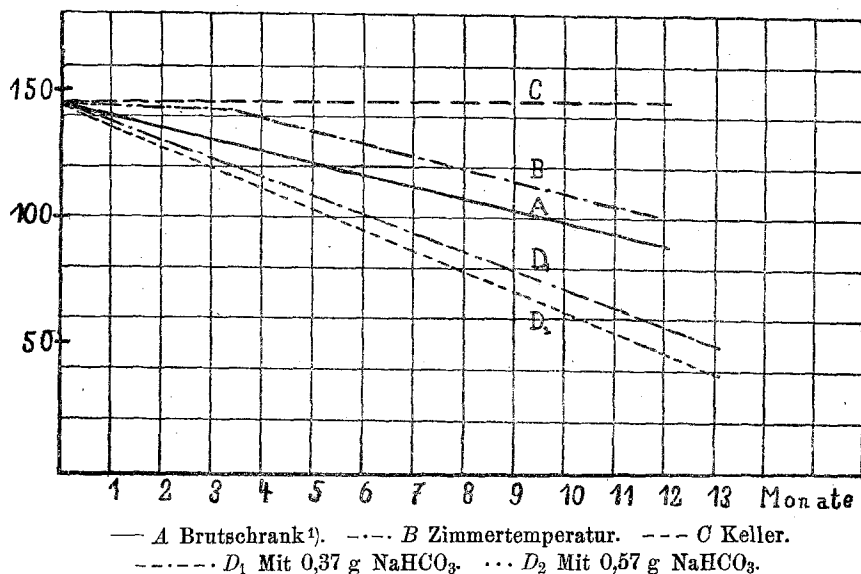
1 g Tinct. Digit. = 40 F.D.

Rolle spielt. Diese Befunde stimmen mit den Erfahrungen, welche wir früher gemacht haben, überein¹⁾. Wir fanden damals, daß eine Digitalistinktur, welche sofort nach der Herstellung den verhältnismäßig geringen Wert von 75 F.D. pro Gramm Tinktur hatte, nach 4 Monaten (Aufbewahrung bei Zimmertemperatur) keine Abnahme ihrer Wirksamkeit zeigte. Nach 11 Monaten zeigte sie einen Wert von 60 F.D. und 3½ Monate später (Aufbewahrung bei 37° C) nur einen Wert von 43 F.D. Diese Tinktur war wie gesagt ziemlich schwach. Für die Tinkturen, die therapeutische Anwendung an Menschen finden sollen, haben wir einen Wert von 100—150 F.D. vorgeschlagen²⁾. Diesen Anforderungen entspricht die Tinktur, die wir jetzt untersucht haben. Für die Praxis können wir aus diesen Untersuchungen den Schluß ziehen, daß die Digitalistinktur bei zweck-

1) Vgl. Ber. d. Dtsch. Pharmazeut. Gesellsch. 1919, 29. Jg., S. 170.

2) Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 340.

mäßiger Aufbewahrung, d. h. bei einer Temperatur, die auch im Sommer 17—18° nicht übersteigt, mindestens 1 Jahr lang haltbar ist. Aber auch bei der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur, die im Hochsommer zuweilen 25 oder 26° beträgt, ist die Abnahme immerhin gering. Wie oben erwähnt, war der Wert unserer Tinktur nach einer einjährigen Aufbewahrung bei Zimmertemperatur nur um 32 F.D. geringer geworden, was einem Verlust von etwa 22% entspricht. Sollte die pharmakologische Auswertung Aufnahme in das Deutsche



Arzneibuch finden, so wird man zweckmäßigerweise den nach der Herstellung der Tinktur gefundenen Wert nur für 1 Jahr gelten lassen und nach dieser Zeit eine erneute Prüfung vornehmen.

B. Kann die Auswertung der Digitalisblätter in den Sommermonaten vorgenommen werden?

Ein Nachteil der Methode der Auswertung der Digitalispräparate ist und bleibt die Veränderlichkeit des Reagens, d. h. des lebenden Frosches, dessen wir uns bedienen, um die Wirksamkeit der Präparate festzustellen. Die individuelle Empfindlichkeit der Frösche kann man in der Weise einigermaßen ausschalten, daß man gleichzeitig mit derselben Dosis 6 Frösche behandelt und feststellt, ob mindestens

1) Die Kurven A und B sind nicht ganz richtig gezeichnet. Vgl. den Text. Die Abbildung zeigt die relative Abnahme der Wirksamkeit.

davon 4 in der gleichen Weise auf die applizierte Dosis reagieren. Bei den Fröschen haben wir aber noch den Faktor Jahreszeit zu berücksichtigen. Daß im Sommer die Frösche gegen eine ganze Anzahl von Giften anders reagieren als in den Herbst- und Wintermonaten ist eine allgemein bekannte Tatsache.

Wir haben einige Versuche angestellt, um festzustellen, wie die Auswertung von 2 Sorten von Digitalisblättern ausfällt, wenn wir sie im Hochsommer vornehmen. 2 Proben von Digitalisblättern wurden im Januar 1920 ausgewertet. Bei der Probe A (Fol. Digit. titr. Cäsar u. Loretz 1919) fanden wir einen Wert von 1737 F.D. pro Gramm Blätter, bei der Probe B wurde ein Wert von 1616 F.D. gefunden. Die Auswertung der Blätter am 28. Juni bzw. 26. Juli 1920 (vgl. Tabelle 8 und 9) ergab einen Wert für die Probe A von 1333 F.D. pro Gramm Blätter, für die Probe B einen Wert von 1250 F.D.

Tabelle 8.

Auswertung am 28. VI. 1920. Temperatur 21° C.

Fol. Dig. titr. Cäsar u. Loretz 1919.

2,5 g Blätter mit 100 ccm absolutem Alkohol 24 Stunden lang im Soxhlet extrahiert, bei 60° eingedampft, Rückstand in 50 ccm 25%igen Alkohol aufgenommen. 20 ccm = 1 g Fol. Digit.

Nummer	Frosch Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	29	0,012	0,35	lebt
2	35	0,012	0,42	»
3	32	0,012	0,38	»
4	29	0,013	0,38	»
5	31	0,013	0,4	»
6	30	0,013	0,39	»
7	26	0,014	0,36	»
8	29	0,014	0,386	»
9	30	0,014	0,42	tot
10	24	0,015	0,36	»
11	30	0,015	0,45	»
12	25	0,015	0,37	»
13	25	0,015	0,37	»
14	30	0,015	0,45	»
15	25	0,015	0,37	»

0,015 ccm Extrakt = 1 F.D.

20 ccm = 1 g Fol. Digit. = 1333 F.D.

Tabelle 9.

Auswertung am 26. VII. 1920. Temperatur 21° C.
Blätter wie auf Tabelle 8 angegeben behandelt.

Nummer	Frosch Gewicht in g	Injizierte Extraktmenge in ccm		Nach 20 Stunden
		pro g Frosch	insgesamt	
1	31	0,014	0,43	tot
2	33	0,014	0,46	»
3	32	0,014	0,45	lebt
4	30	0,014	0,46	tot
5	35	0,014	0,49	lebt
6	35	0,014	0,49	»
7	32	0,015	0,48	»
8	27	0,015	0,4	tot
9	30	0,015	0,45	lebt
10	33	0,016	0,529	tot
11	34	0,016	0,54	»
12	30	0,016	0,48	lebt
13	32	0,016	0,51	tot
14	34	0,016	0,54	»
15	33	0,016	0,529	»

0,016 ccm Extrakt = 1 F.D.

20 ccm = 1 g Fol. Digit. = 1250 F.D.

Die Auswertung im Sommer ergibt also für die Probe A einen um 25% geringeren, für die Probe B einen um 23% geringeren Wert als die Auswertung im Januar desselben Jahres. Bei der Prüfung eines im Oktober 1919 von der Firma C. F. Boehringer bezogenen Gitalins fanden wir im Juni 1921 nur eine geringe Abweichung von dem im Dezember 1919 ermittelten Wert. Damals entsprach 1 F.D. = 0,016 mg Gitalin. Wie aus der Tabelle 10 hervorgeht, wurde im Juni 1921 für 1 F.D. der Wert von 0,015 mg gefunden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei der Auswertung des Gitalins im Juni 1921 eine recht kühle Temperatur herrschte und die Zimmertemperatur nicht über 18° ging, während bei der Auswertung der Tinkturen im Sommer 1920 die Temperatur im Versuchsraum 21° C betrug. Ob das verschiedene Verhalten des Gitalins und der Digitalistinkturen allein dadurch erklärt werden kann, möchte ich nicht entscheiden. Jedenfalls zeigen diese Versuche, daß man die im Hochsommer bei der Auswertung von Digitalispräparaten erhaltenen Werte mit Vorsicht verwerten muß.

Tabelle 10.

Auswertung am 14. VI. 1921. Temperatur 18° C.
 50 mg Gitalin Boehringer in 50 cem Ringerlösung.
 1 cem = 1 mg.

Frosch		Injizierte Extraktmenge in cem		Nach 20 Stunden
Nummer	Gewicht in g	pro g Frosch	insgesamt	
1	24	0,017	0,41	tot
2	26	0,017	0,44	»
3	27	0,017	0,46	»
4	26	0,017	0,44	»
5	26	0,017	0,44	»
6	25	0,017	0,425	»
7	22	0,015	0,33	»
8	24	0,015	0,36	»
9	21	0,015	0,315	»
10	27	0,015	0,415	»
11	21	0,015	0,315	»
12	20	0,015	0,3	»
13	33	0,013	0,43	»
14	26	0,013	0,34	lebt
15	26	0,013	0,34	»
16	32	0,013	0,42	»
17	36	0,013	0,47	tot
18	26	0,013	0,34	»
19	36	0,014	0,5	lebt
20	28	0,014	0,39	»
21	34	0,014	0,476	tot
22	22	0,014	0,31	»
23	22	0,014	0,31	lebt
24	27	0,014	0,38	tot

1 F.D. = 0,015 der Lösung = 0,015 mg Gitalin.

C. Enthalten die Digitalisblätter außer den auf das Herz wirkenden Glykosiden noch andere wirksame Stoffe?

In einer im pharmakologischen Institut der Universität Utrecht unter Magnus ausgeführten Arbeit hat Sluyters¹⁾ gefunden, daß zwar nach Versuchen an Fröschen bei der Extraktion mit absolutem Alkohol, wie sie bei uns vorgenommen wird, mehr Digitalisstoffe extrahiert werden, als mit der fraktionierten Extraktion mit kaltem Wasser und 50%igem Alkohol nach Straub, daß aber die Aus-

1) A. Sluyters, Berl. Klin. Wochenschr. 1919, Nr. 34.

wertung an Katzen für die mit absolutem Alkohol gewonnenen Extrakte kleinere Werte gibt, als für die mit der fraktionierten Extraktion erhaltenen. Daraus wird der Schluß gezogen, daß bei der Extraktion mit absolutem Alkohol außer den spezifischen Digitaliskörpern noch andere Bestandteile erhalten werden, die nur am Frosch wirksam sind. Ich habe früher¹⁾ darauf hingewiesen, daß diese Schlußfolgerungen nicht richtig sein können: 1. Weil die Katzen offenbar gegen die Digitalisglykoside sehr verschieden empfindlich sind, was auch die zwei Forscher Hatcher und Brody²⁾, die die Auswertung an Katzen angegeben haben, ausdrücklich hervorheben. Sie geben an, daß eine Reihe von Katzen beinahe 50% mehr Digitaliskörper vertragen wie andere. Eine Erklärung für diese Tatsache geben sie nicht. 2. Weil die Verschiedenheit der Digitalisglykoside in bezug auf ihre schnellere oder langsamere Wirkung bei der intravenösen Injektion an Katzen nicht zum Ausdruck kommt. 3. Weil nach unseren Erfahrungen bei jeder fraktionierten Extraktion von Digitalisblättern Verluste an wirksamen Stoffen eintreten.

Die Annahme von Sluyters, daß bei der Extraktion mit absolutem Alkohol außer den spezifischen Digitaliskörpern noch andere Bestandteile extrahiert werden, die am Frosch wirksam sind, könnte nur dadurch bewiesen werden, daß man diese in den Digitaliskörpern vermeintlich vorhandenen Stoffe in irgendeiner Art isoliert. Bei unserer mangelhaften Kenntnis der Chemie der Digitalisstoffe kann vorläufig an einen derartigen Beweis nicht gedacht werden. Herr Professor Magnus hatte die Freundlichkeit einen Versuch anzuregen, der uns vielleicht einen Analogieschluß für die Entscheidung dieser Frage erlauben würde. Es wurde nämlich angeregt, in anderen chlorophyllhaltigen Pflanzen, in denen man bis jetzt einen nennenswert wirksamen Bestandteil nicht hat feststellen können, nach Stoffen zu suchen, die am Frosch wirksam sind. So wertvoll Analogieschlüsse sein können, sie führen doch sehr oft zu falschen Schlußfolgerungen. Trotzdem haben wir versucht, Folia Althaeae im Soxhletapparat mit absolutem Alkohol zu extrahieren und die gewonnenen Extrakte an Fröschen zu prüfen.

Versuch.

2,5 g Folia Althaeae wurden mit 100 ccm absoluten Alkohol im Soxhlet 24 Stunden extrahiert, das gewonnene Extrakt auf dem Wasser-

1) Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 51, S. 1212.

2) Hatcher u. Brody, The Biological Standardization of Drugs. American Journ. of Pharmacy 1910, Bd. 82, S. 360.

bade bei 60° vorsichtig eingedampft und der Rückstand in 2,5 ccm 25 % igen Alkohol aufgenommen. Die Injektion von 0,5 ja auch 1,0 ccm des Extrakts an männlichen Landfröschen mit einem Körpergewicht von etwa 28—30 g rief keine Symptome hervor.

Wir können aus diesem Versuch den Schluß ziehen, daß die *Folia Althaeae* bei Extraktion mit absolutem Alkohol irgendeinen an Fröschen wirksamen Bestandteil nicht geben.

Auch bei positivem Ausfall dieses Versuchs wäre man nicht in der Lage die Frage zu entscheiden, ob die Digitalisblätter, außer den auf das Herz wirkenden Glykosiden noch andere für den Frosch giftige Stoffe enthalten.

Für die Entscheidung der vorliegenden Frage scheint mir eine Beobachtung von Hatcher sehr wichtig zu sein, über die in einer kürzlich erschienenen Arbeit von Dooley¹⁾ berichtet wird. Es wird folgendes mitgeteilt: »Hatcher has recently observed (verbal communication) that the cat requires only about half²⁾ as much of a certain chloroformsoluble fraction of digitalis principles to cause death when it is injected intravenously within a period of a few minutes as it does when the administration is made over a period of four or five hours.« Diese Beobachtung weist auf eine weitere Fehlerquelle bei der Auswertung an Katzen, nämlich auf die Beeinflussung der Resultate durch die Schnelligkeit der Injektion. Wenn auch in gewöhnlichen Versuchen die Geschwindigkeit der Injektion nicht zwischen 5 Minuten und 4 oder 5 Stunden schwankt, so ist zu berücksichtigen, daß bei geringeren Zeitunterschieden die Unterschiede entsprechend geringer sein werden. Bei dem erwähnten Zeitunterschied verhielten sich die Dosen, die den Tod hervorriefen, wie 1 : 2.

Wenn man alle diese Tatsachen berücksichtigt, so muß man zu dem Schluß kommen, daß die Auswertung an Katzen ganz erhebliche Fehlerquellen hat. Die Brauchbarkeit unserer Methode haben wir in objektiver Art in der Weise zu prüfen versucht³⁾, daß wir Gemische von Digitalisblättern mit bekanntem Wert herstellten und dem Untersucher, dem das Mischungsverhältnis nicht bekannt war, die Aufgabe stellten, aus der Untersuchung des Blättergemisches das Mischungsverhältnis festzustellen. Wir schlagen vor, diesen Versuch

1) M. S. Dooley, Evidence for the presence in Digitalis of a principle that is eliminated rapidly after intravenous injection into the cat. Journ. of Pharmacol. and exp. Therapeut 1921, Bd. 17, No. 4, S. 277.

2) Im Original nicht gesperrt.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1920, Bd. 86, S. 338.

mit der Katzenmethode zu wiederholen, um in objektiver Weise festzustellen, ob der Fehler der Methode so gering ist, wie bei der von uns geübten Wertbestimmung.

Zusammenfassung.

1. Eine aus Digitalisblättern mit einem Wert von 2000 F.D. pro Gramm nach den Vorschriften des Deutschen Arzneibuches hergestellte Tinktur zeigte nach einjähriger Aufbewahrung im Keller bei einer Temperatur, die auch im Hochsommer nicht über 18° C ging, keine Abnahme ihrer Wirksamkeit. Die Auswertung ergab sofort und nach einem Jahre 143 F.D. pro Gramm Tinktur. Die Aufbewahrung bei Zimmertemperatur zeigte nach 3 Monaten ebenfalls keine Änderung, während nach einjähriger Aufbewahrung ein Verlust von 32 F.D. eintrat. Bei Aufbewahrung im Brutschrank bei 37° C ergab die Auswertung nach einem Jahre eine Abnahme von 43 F.D. Mit Natriumbikarbonat versetzte Proben der gleichen Tinktur (Aufbewahrung bei Zimmertemperatur) zeigten nach einem Jahre einen Wert von 40—50 F.D.

2. Es ist nicht empfehlenswert, die Auswertung von Digitalispräparaten im Hochsommer vorzunehmen.

3. Die Annahme von Sluyters, daß in den Digitalisblättern außer den auf das Herz wirkenden Glykosiden noch andere für den Frosch giftige Stoffe enthalten sind, kann experimentell nicht gestützt werden. Die Untersuchung von Eibischblättern nach Stoffen, die für den Frosch giftig sind, hatte ein negatives Ergebnis.

