

## Näheres über die Wertbestimmung der Digitalisblätter und über das Verhältnis des Giftwertes zum Digitoxingehalt.

Von Dr. med. C. Focke-Düsseldorf.

(Eingegangen den 31. X. 1903.)

Im Anfang dieses Jahres hatte ich durch tierexperimentelle Untersuchungen nachgewiesen<sup>1)</sup>, daß die zwischen den Digitalisblättern verschiedener Apotheken bestehenden erheblichen Kraftunterschiede nur zum kleineren Teile (mit Differenzen bis zu etwa 100%) auf Reife- und Standortverschiedenheiten zurückzuführen sind, während der weitaus größte Teil jener Kraftunterschiede (mit Differenzen bis zu 500% und mehr) auf dem „Altern“ der getrockneten Blätter beruht, welches letzteres wieder allein von der Einwirkung der beim Trocknen zurückgebliebenen resp. nachher eingedrungenen Feuchtigkeit herrührt; ferner daß der bedeutendste Verlust hierdurch stets in den ersten Wochen nach der Ernte der Blätter aufzutreten pflegt. Dementsprechend hatte ich als beste Präparation und Aufbewahrung der Blätter vor allem eine rasche scharfe Trocknung bis zu 1,5% Wassergehalt, dann Pulverung und luftdichten Verschuß in Gläsern bezeichnet, eine Forderung, die von den in Betracht kommenden größeren Drogenfirmen Deutschlands inzwischen durch die Praxis anerkannt worden ist.

Gleichzeitig hatte ich meine Methode der physiologischen Wertbestimmung von Digitalis als zweckmäßiger hingestellt gegenüber derjenigen, die bisher gebräuchlich war. Während man sonst die niedrigste Dosis suchte, die überhaupt noch gerade den Herzkammerstillstand bei Fröschen von nahezu gleichem Gewicht hervorruft, hatte ich nachgewiesen, daß es zuverlässiger ist, mittlere Dosen zu benutzen und aus ihnen mit Berücksichtigung des Froschgewichtes und der Wirkungszeit einen Giftwert V zu berechnen. Meine Mitteilungen bezüglich der Methode hatte ich auf das Notwendigste eingeschränkt und zu ihrer Begründung insbesondere keine Protokolle gegeben, weil es mir zweifelhaft war, ob für eine so eingehende Darlegung das hinreichende Interesse vorlag.

Seitdem habe ich die Untersuchungen fortgesetzt, wodurch nicht nur die Ergebnisse gefestigt und vermehrt werden konnten, sondern auch die Methode vervollkommenet worden ist; und da inzwischen, wie die pharmazeutische und ärztliche Presse zeigt, das Interesse an der

---

<sup>1)</sup> In diesem Archiv 1903, Heft 2 (März).

Digitaliswertbestimmung doch lebhaft geworden ist, so halte ich mich für verpflichtet, meine diesjährigen Untersuchungen nebst einigen Folgerungen hier vorzulegen.

Das mir vorschwebende Ziel bleibt dasselbe: nicht hinzuwirken auf die Herstellung einer neuen Spezialität, sondern wenn möglich zu erreichen, daß unsere wichtige Digitalisdroge in allen Apotheken in nahezu gleicher Wirkungsstärke erhältlich sein möchte.

### 1. Meine jetzige Untersuchungsmethode.

Eine genaue Wiedergabe meiner jetzigen Untersuchungsmethode soll im Zusammenhang vorangestellt werden, einerseits weil das damals darüber Angegebene eben einer Ergänzung bedarf, andererseits um möglichst gleichartige Nachprüfungen an anderen Orten zu erleichtern. Eine Begründung einzelner Punkte folgt im II. Abschnitt.

1. Die Frösche. Es handelt sich natürlich nur um die braunen Frösche, *Rana temporaria*. Indessen halte ich vergleichende Untersuchungen an Winter- und Frühljahrsfröschen nicht für maßgebend (vergl. Abschnitt II); deshalb sollen die Tiere frühestens von Ende Juni an gesammelt werden. Die betreffende Sendung kommt in den Keller in einen, mit Zinkblech ausgekleideten Kasten, dessen Boden mit Wasser bedeckt ist; das Wasser wird häufig erneuert, in der ersten Zeit mindestens täglich. Zur Untersuchung sollen die Tiere nicht vor dem dritten Tag ihrer Gefangenschaft kommen. An diesem Tage werden die zur Untersuchung bestimmten 4—6 Exemplare wenigstens 6 Stunden vorher in einigen Einmachgläsern in das höchstens 17° C. haltende Untersuchungszimmer auf den Fußboden gestellt. Sie brauchen zu der geeigneten Jahreszeit, d. h. Juli bis September, nicht nach dem Geschlecht ausgewählt zu werden (vgl. Abschnitt II).

2. Das Infus. Zur Herstellung des Infuses nahm ich bisher das Blätterpulver sowohl in der groben als auch feinen Form, weil der Unterschied für das Resultat nicht sehr erheblich ist; künftig werde ich die Proben aber der Gleichmäßigkeit halber nur feingepulvert verwenden. Es kommen 2 g in einen kleinen Porzellantopf, der in einem etwas größeren Gefäße steht. Zunächst schütte ich in das äußere Gefäß soviel kochendes Wasser, daß es bis zur halben Höhe des Porzellantöpfchens reicht; darauf gieße ich 24 ccm des kochenden Wassers auf das Pulver, rühre mit einem Glasstab um, lege den Deckel fest auf und lasse 30 Minuten stehen. Dann wird durch ein feines Leinenlappchen in ein Reagensröhrchen filtriert, unter schließlichem kräftigen Ausdrücken des Filters. Dabei erhält man etwas weniger als 20 ccm Filtrat; bis zu diesem Quantum, welches am Reagensglas

markiert ist, wird mit Wasser durch eine Pipette nachgefüllt, sodaß stets ein 10%iges Infus entsteht. (Bei solchen Proben, die vorheriger Erfahrung gemäß von ausnahmsweise geringer Kraft sind, wird das Filtrat über dem kochenden Wasserbade noch auf 10 ccm eingengt; die mit diesem 20%igen Infus gewonnenen Resultate werden natürlich auf das 10%ige umgerechnet.) Das Infus wird vor Licht geschützt gehalten und spätestens einige Stunden nach der Herstellung untersucht.

3. Die Wertfeststellung am Frosch. Das Tier wird in der üblichen Weise auf ein Brettchen befestigt. Mit chirurgischer Pinzette und Scheere wird aus der vorderen Brustwand ein Streifen entfernt und der Herzbeutel gespalten; das soll rasch geschehen und es darf dabei keine Nebenverletzung oder Blutung vorkommen, was nach einiger Uebung gut gelingt. Dann bewirkt ein leichter Fingerdruck auf das Abdomen des Frosches, daß der Kammerteil des Herzens aus der Oeffnung hervortritt; er bleibt in dieser Lage, so daß er genau beobachtet werden kann. Nun wird ein reichliches Quantum des Infuses in beide Oberschenkel-Lymphsäcke injiziert, z. B. bei einem Tier a von 25–30 g Gewicht je 0,3 also zusammen 0,6 ccm der Pravaz'schen Spritze. Dasselbe geschieht bei Frosch b. (Ein ziemlich hohes Quantum ist bei den ersten Tieren, die eine vorläufige Orientierung über den Wert des Infuses geben sollen, nötig, um keine Fehlwirkung, d. h. keine Stillstandszeit über 20 Minuten zu erhalten; wenn man dieses Quantum in nur einen Oberschenkel injiziert, so spannt sich die Haut und es tritt leicht Flüssigkeit aus der Stichöffnung aus. Letzteres läßt sich freilich auch durch sofortiges Anlegen einer Klemme verhindern; aber die Spannung ist der Resorption nicht so günstig wie die Verteilung der Injektion auf beide Seiten, wobei eine Klemme nicht nötig ist.) Lagen die Zeiten bis zum systolischen Kammerstillstand zwischen 10 und 15 Minuten, d. h. etwa in der Mitte des günstigen Zeitintervalls, so erhalten 2 weitere Frösche c und d eine mit Berücksichtigung ihrer Größe relativ ebenso voluminöse Dosis. Waren die Zeiten kürzer als 10 Minuten, so erhalten c und d eine relativ geringere Menge; waren die Zeiten länger als 15 Minuten, so erhalten c und d eine wenn möglich noch etwas größere Menge, oder wenn dieses nicht mehr angeht, so muß eben das Infus auf die Hälfte eingedampft werden. Und wenn einer der ersten Frösche unter 7 oder über 20 Minuten aufwies, so muß noch ein 5. Frosch herangezogen werden; ein 6. ist selten notwendig. Jedenfalls müssen vier Versuche mit Zeiten zwischen 7 und 20 Minuten vorliegen. Bei einiger Uebung kommt man mit 5 Fröschen als Durchschnitt für jede Untersuchung reichlich aus. — Bald nach dem definitiven Eintritt der Dauersystole, also durchschnittlich 15 Min. nach der Injektion, wird

das Tier in der bekannten Weise durch Zerstörung der Medulla getötet und gewogen.

Zur Berechnung, die sehr einfach ist, dienen nur die Zahlen derjenigen Tiere, bei denen die Dauersystole zwischen 7 und 20 Min. eingetreten war. Für jedes Tier wird der Wert  $v = \frac{P}{d \cdot t}$  (Gewicht, dividiert durch Dosis  $\times$  Zeit) festgestellt, wobei es genügt, wenn die Froschgewichte auf das nächste halbe Gramm und die Zeiten auf die nächste halbe Minute abgerundet werden. Der Durchschnitt aus den 4 oder 5 Werten von  $v$  bildet den Giftwert  $V$  der untersuchten Blätterprobe. (Bezüglich der Wahl des Zwischenraumes von 7—20 Min.; s. Abschnitt II.)

## II. Begründung der Methode.

1. Welches im Durchschnitt die zur Wertbestimmung physiologisch günstigste Zeitdauer bis zum Ventrikellstillstand ist, darauf habe ich stets besonders geachtet. Am Ende des vorigen Jahres glaubte ich noch, daß man unter 10 Min. nicht gut gehen könne und aufwärts bis zu 35 Min. gehen dürfe. Es hat sich bei weiterer Beobachtung jedoch immer mehr gezeigt, daß die höheren Zahlen schon von 20 an besser vermieden werden, daß hingegen die Zahlen abwärts bis zu 7 Min. noch sehr gut benutzt werden können<sup>1)</sup>. Zur Klärung dieser Verhältnisse habe ich aus meinen Untersuchungsprotokollen und aus denen, die Ziegenbein veröffentlicht hat, für 2 Blätterproben mit einem Giftwert von 5,0 resp. 3,5 die nachfolgende schematische Tabelle I für die approximativen Zeiten zusammengestellt, in denen bei steigender Dosis, aber bei gleichbleibendem Froschgewicht der Kammerstillstand ungefähr eintritt.

Bei jeder Dosengröße ist der daraus hervorgehende Wert  $v$  angeführt. Man sieht, wie den Zeiten zwischen 7 und 20 Min. Giftwerte entsprechen, die einander sehr nahe liegen. Sobald aber die Dosis höher wird, so daß  $t$  unter 7 sinkt, so werden die Unterschiede größer, indem  $v$  zunächst vom Mittelwert sich aufwärts entfernt, dann bei den höchsten Dosen wieder allzusehr sinkt. Andererseits beginnt nach geringeren Dosen mit Zeiten von 20—35 Min. eine unter den Mittelwert herabgehende Verminderung von  $v$ , infolge deren auch in meinem damaligen Bericht der Wert von einigen geringwertigen Proben um einige Prozent zu niedrig ausgefallen sein kann, ohne daß dadurch das

<sup>1)</sup> Anm. In der damaligen Bemerkung (S. 131, Z. 12) „eine kürzere Zeit als 7 Min. konnte ich auch bei weiterer Dosenverstärkung überhaupt nicht erzielen“, hatte ich einen Druckfehler übersehen; es mußte heißen: 5 Minuten.



Ergebnis im ganzen geändert würde. Nach den minimalen Dosen und folglich maximalen Zeiten von 35 bis über 100 Min., die ich stets als ungeeignet betrachtet habe, sieht man die größte Unregelmäßigkeit entstehen. Bei einer Zeit (t) von 7–20 Min. sind die Giftwertschwankungen am geringsten und deshalb bei Auswahl dieser Zeiten die Giftwertbestimmungen am genauesten. Wenn man sieht, wie sich in dem obigen, auf tatsächliche Beobachtungen gegründeten Schema für die eine Blattersorte die Werte 4,7–5,3 ergeben, für die andere Sorte 3,1–3,7, d. h. wenn durchschnittlich in dem einen Falle  $V = 5,0$ , in dem anderen  $= 3,5$  ist, so wird man zugeben müssen, daß der Stärkeunterschied beider Sorten durch die Werte 5,0 und 3,5 vortrefflich bezeichnet wird. — Welche Zuverlässigkeit und Konstanz auf diesem Wege erzielt wird, dafür bietet die Tabelle II in ihrem zweiten Teile ein deutliches Beispiel.

2. Eine Folge dieser Beschränkung auf das Zeitintervall von 7–20 Min. ist der nicht zu unterschätzende Vorteil einer erheblich kürzeren Dauer der Versuche. Es darf das immerhin wohl hervorgehoben werden, da es doch für den Untersucher nicht gleichgültig ist, ob er von 4–6 Objekten jedes 1–1½ Stunden zu beobachten hat oder durchschnittlich nur ¼ Stunde; abgesehen davon, daß wir auch aus Wohlwollen dem Tier gegenüber die kürzere Anordnung vorziehen sollten, wenn ihr Wert dem der längeren gleich ist. Nun ist aber meines Erachtens die kürzere Anordnung der längeren sogar überlegen, wenigstens bei einer gleichen Zahl von Fröschen, weil bei der Methode der maximalen Zeiten immer einzelne Tiere zum Herzstillstand, also zur Ermöglichung eines Urteils, überhaupt nicht gelangen, und dann weil das letzte Vergiftungsstadium nach minimalen Dosen sich oft mit so langen Pausen hinzieht, daß auch bei großer Geduld die Notierung des definitiven Stillstandes nicht selten mit einer ziemlichen Unsicherheit verbunden ist. Nur wenn man darauf hält, daß der Herzstillstand in mehreren Fällen mit nahe an einander gelegenen Mindestdosen erreicht ist, gibt es auch bei dieser Methode eine befriedigende Genauigkeit; aber dann gebraucht man jedesmal 8–10 Frösche. Es wäre dann also nicht nur die vierfache Zeit, sondern auch die doppelte Tierzahl erforderlich.

Für die wünschenswerte Einheitlichkeit der Giftwertbestimmung bei den Digitalisblättern wäre es sehr wertvoll, wenn diejenigen Autoren, die für die Erreichung gleichmäßig eingestellter Präparate eintreten, die hier dargestellte Methode einer wohlwollenden Prüfung unterziehen würden.

Auch eine einheitliche Bezeichnung des Giftwertes wäre sehr nötig. Wenn man ihn einerseits bezeichnet durch die Zahl der

Milligramme, die im Minimum erforderlich sind, um bei 100 g Frosch die Dauersystole zu erzielen, und andererseits durch den Giftwert V, so besteht zwischen beiden Bezeichnungen natürlich eine gewisse Relation. Die eine Zahl läßt sich in die andere umrechnen, und zwar, weil bei ersterer Methode ein Froschgewicht von 100 g zu Grunde liegt, überdies aber v bei Zeiten unter 20 Min. etwa doppelt so groß wird als bei den maximalen Zeiten (s. Tabelle I, Zeile 1), so ist die Milligrammzahl in die Zahl  $2 \times 100$  zu dividieren. Also wenn z. B. 100 g Froschgewicht noch gerade von 0,040 g einer bestimmten Probe zum Herzstillstand gebracht werden, so ist  $V = \frac{200}{40} = 5,0$ . Man sollte

nun doch jedenfalls die frühere unpraktische Bezeichnung („Giftwert = so und so viel Gramm: 100 g Froschgewicht“), die sich umgekehrt zu dem wahren Wert der Blätter bewegt, ersetzen durch eine Bezeichnung, die ähnlich wie V dem Blätterwert parallel geht. — Zu welchen logischen Schwierigkeiten jene Milligramm-Bezeichnung fortwährend führen muß, sieht man aus manchen Sätzen der Autoren, die sie noch benutzen. Z. B. sagt Ziegenbein: „Der Giftwert betrug (scil. bei verwelkten Grundblättern) nur 0,16 g auf 100 g Frosch, während die gesunden entsprechenden Blätter 0,04 g zeigten“. Nach meiner Bezeichnung würde es etwa lauten: „Der Giftwert betrug nur 1,2, während die gesunden entsprechenden Blätter 5,0 zeigten“. — Wenn jedoch die Minimaldosen-Methode festgehalten werden soll und infolgedessen auch die überaus handliche Bezeichnung V keine Gegenliebe findet, so könnte man wenigstens den reciproken Wert der Milligrammzahlen wählen. Also statt zu sagen 0,16 g: 100 g Froschgewicht, was schwächer ist als 0,04 g, könnte man rechnen  $\frac{1}{0,16}$  und  $\frac{1}{0,04}$ ; das wäre für die bessere Sorte ein Giftwert = 25,0, für die geringere ein Giftwert = 6,2; und damit wäre vor allem das Bedürfnis der praktischen Brauchbarkeit erfüllt. (Dieser neue Giftwert stände dann zu V in dem einfachen Verhältnis von 5:1.)

3. Was die von mehreren Seiten gestellte Forderung betrifft, nur Frösche ein und desselben Geschlechts, d. h. nur männliche zu benutzen, so ist das zwar wegen der verschiedenen Größe der Generationsorgane vollkommen berechtigt während des Frühjahres, in welchem aber aus anderen Ursachen keine gleichmäßigen Ergebnisse zu erwarten sind (vgl. unten). In der sonst zur Untersuchung überhaupt geeigneten Jahreszeit, d. h. von Ende Juni bis Ende September, konnte ich auch in diesem Jahre in der Reaktionsfähigkeit zwischen Männchen und Weibchen keine größeren Unterschiede finden, als zwischen den Männchen unter einander. Man kann sich davon aus den Tabellen II und V

Tabelle

Der Untersuchung		Rana tempor.		Von Blättern der gleichen Qualität, Dosis des Infuses (in ccm) = d		Zeit bis zum systolischen Dauerstillstand (in Min.) = t	$\frac{p}{d \cdot t} = v$	Giftwert V
No.	Datum 1903	Herkunft	Geschlecht	Gewicht (in Gramm) = p				
Ia	21. April	Waren im vorigen Jahre bei Elberfeld	m.	37	0,4	(noch nicht nach 40 Min., dann getötet)	—	3,05
b		„	„	46	0,6	(27)	—	
c		gefangen und haben in einem dortigen	„	25	0,6	20	2,0	
d		„	„	35½	1,0	8	4,4	
e		Laboratorium	„	42	0,7	19	3,1	
f		überwintert.	„	36	0,7	19½	2,7	
IIa	23. April	Im vorigen Jahr bei Bonn ge-	m.	42	0,7	(noch nicht nach 40 Min., dann getötet)	—	3,12
b		fangen und in	„	28	0,6	17	2,7	
c		einem dortigen	„	37	0,7	14½	3,7	
d		Laboratorium	„	35	0,7	15	3,3	
e		überwintert.	„	38	0,8	16½	2,8	
IIIa	25. April	Jetzt bei	m.	31	0,6	16	3,2	2,80
b		Mettmann	„	24	0,5	19½	2,5	
c		gefangen	„	27	0,6	16	2,8	
d		(Sendung 1)	„	24½	0,5	18	2,7	
IVa	7. Mai	„	m.	24	0,4	15½	4,0	3,45
b			„	17	0,35	17	2,8	
c			„	17	0,55	15	2,0	
d			„	17	0,4	8½	5,0	
Va	16. Mai	Jetzt bei	m.	30	0,5	(38)	—	2,42
b		Mettmann	„	21	0,4	16	3,3	
c		gefangen	„	25	0,5	19	2,6	
d		(Sendung 2)	„	15	0,4	20	1,8	
e		„	„	28	0,6	19	2,0	
VIa	24. Mai	Jetzt bei	m.	31	0,7	(34)	—	2,52
b		Niederkassel.	„	27	0,7	15	2,6	
c		„	„	28	0,7	18½	2,1	
d		linksrheinisch,	„	26	0,7	14	2,6	
e		gefangen	„	35	0,7	17½	2,8	
VIIa	4. Juni	Von	m.	25	0,6	18	2,3	2,50
b		Mettmann	„	22	0,5	15	3,0	
c		(Sendung 1)	„	26	0,6	17	2,5	
d		„	„	33	0,8	18½	2,2	

Durchschnitt 2,66.



## II.

Der Untersuchung		Rana tempor.			Von Blättern der gleichen Qualität, Dosis des Infuses (in ccm = d	Zeit bis zum systolischen Dauerstillstand (in Min.) = t	$\frac{p}{d \cdot t}$ = v	Giftwert V		
No.	Datum 1903	Herkunft	Geschlecht	Gewicht (in Gramm) = p						
VIIIa	30. Juni	Jetzt bei	w.	31	0,7	13	3,4	4,37	Durchschnitt 4,36.	
b		Mettmann	"	28	0,75	8	4,6			
c		gefangen	w.	34½	0,7	(5)	—			
d		(Sendung 3)	w.	30	0,6	9½	5,5			
e			"	36	0,6	15	4,0			
IXa	2. Juli	Jetzt bei	w.	43	0,6	(34)	—	4,30		
b		Niederkassel,	"	42½	0,6	20	3,5			
c		linksrhein.,	"	52	0,7	18	4,1			
d		frisch	m	38	0,6	14½	4,3			
e		gefangen	w.	47	0,8	11	5,3			
Xa	21. Juli	Jetzt bei	w.	27	0,5	(6½)	—	4,17		
b		Mettmann	"	17½	0,3	17	3,8			
c		gefangen	m.	24	0,4	13	4,6			
d		(Sendung 4)	"	18	0,35	12½	4,1			
e			w.	15	0,25	14	4,2			
XIa	7. August	Vor 12 Tagen	w.	15	0,3	11	4,5	4,57		
b		bei Mettmann	m.	18	0,35	11½	4,4			
c		gefangen	w.	15	0,35	8½	5,0			
d		(Sendung 5)	m.	52	0,75	(25)	—			
e			w.	15½	0,3	11½	4,4			
XIIa	25. August	Vor einigen	w.	29	0,65	9	5,0	4,35		
b		Tagen bei	"	26½	0,5	12	4,0			
c		Kaiserswerth	"	24	0,6	9	4,4			
d		gefangen	"	33	0,75	10½	4,0			
XIIIa	16. Septbr.	Jetzt bei	m.	26	0,5	1-½	4,2	4,45		
b		Mettmann	w.	30½	0,65	10	4,7			
c		gefangen	m.	27	0,5	11	4,9			
d		(Sendung 7)	w.	22	0,4	13½	4,0			
XIVa	1. Oktbr.	Jetzt bei	m.	21½	0,5	8	5,3	5,10	Durchschnitt 5,00.	
b		Mettmann	"	22	0,5	8	5,5			
c		gefangen	"	23	0,6	7	5,4			
d		(Sendung 8)	"	31½	0,8	9	4,3			
XVIIIa	19. Oktbr.	"	w.	95	1,3	13½	5,4	5,00		
b		"	m.	28	0,5	13½	4,1			
c		"	w.	27	0,45	9½	6,3			
d		"	m.	30	0,55	13	4,2			
XIXa	30. Oktbr.	"	w.	27	0,5	10½	5,0	4,85		
b		"	"	29	0,45	13	4,9			
c		"	"	24	0,45	11½	4,6			
d		"	m.	14	0,3	9½	4,9			

überzeugen, und es sollte deshalb obige Forderung als nur hinderlich fallen gelassen werden!

4. Anders verhält es sich jedoch mit der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der Frösche je nach der Jahreszeit. Daß hier merkbare Unterschiede vorliegen, darauf haben andere Autoren schon hingewiesen; aber eine spezielle Untersuchung in dieser Richtung war nicht bekannt. Da ich selbst es als sehr wertvoll betrachtet hätte, wenn es möglich gewesen wäre, alle Untersuchungen aus jeder Jahreszeit und von verschiedenen Orten unter einander zu vergleichen, so habe ich dieser Frage eine eigene Untersuchungsreihe gewidmet.

Ich wählte eine grobgepulverte größere Probe aus Mettmann, die im August vorigen Jahres über einem Gasofen ausgebreitet sehr scharf nachgetrocknet worden war und einen Wert von 4,4 ergeben hatte; sie war luftdicht aufbewahrt worden und wies nach einer genauen Bestimmung, die Herr Apotheker Feuth hier vorzunehmen die Freundlichkeit hatte, einen Wassergehalt von nur 1,7% auf. Dieses Pulver verteilte ich im April dieses Jahres in eine größere Anzahl kleiner Arzneifläschchen mit engem Halse, die fest verkorkt wurden. Von diesen unter einander also ganz gleichen Proben stellte ich dann den Giftwert zu verschiedenen Zeiten des Jahres und an Fröschen von verschiedener Herkunft fest. Sämtliche Zahlen dieser Untersuchungsreihe sind in ihrer zeitlichen Reihenfolge und absichtlich ohne irgend eine Kürzung in Tabelle II zusammengestellt.

Das Ergebnis ist auch ohne Kommentar deutlich. Im ersten Teile der Tabelle, der vom Frühjahr bis zum Anfang des Juni reicht, verhalten sich die Giftwerte ganz anders als im zweiten Teile, der von Ende Juni bis Ende September reicht. Zwar finden sich im 1. Teile auch einige höhere Werte verstreut, wie z. B. bei Frosch Id und IVd; aber im Durchschnitt dieser Frühjahrsuntersuchungen wäre der Giftwert der Probe recht niedrig, nämlich 2,66. Die niedrigen Werte zeigen sich nicht nur bei denjenigen Tieren, die in der Gefangenschaft (Gruppe I und II) und die im Freien (III, IV, VII) überwintert hatten und also monatelang nüchtern gewesen waren, sondern auch bei denjenigen, die erst im Mai gefangen waren (V und VI) und also bereits einige Gelegenheit zur Nahrungsaufnahme gefunden hatten. Auch sind bei allen Tieren dieser Gruppen die Einzelwerte unter einander recht ungleich. Es liegt nahe, anzunehmen, daß an dieser ungleichmäßigen und im ganzen herabgesetzten Reaktionsfähigkeit der ungenügende Ernährungszustand die Schuld trägt. — Dagegen sind im 2. Teile die Zahlen bei allen Tieren, die eben von Ende Juni bis Mitte September gefangen waren nicht nur höher,

sondern sie weisen auch in ihren Endresultaten eine sehr erhebliche Gleichmäßigkeit auf. Da der höchste Giftwert in diesem Vierteljahr 4,57 war und der niedrigste 4,17, so beträgt die während dieser Sommermonate aus den verschiedenen zum Teil wohl unvermeidlichen Fehlerquellen entspringende Unsicherheit nur 9%. Und diese Gleichmäßigkeit wäre nach meinen letzten Erfahrungen (s. unter 5 unten) wohl noch besser gewesen, wenn ich die Blätter stets in feingepulvertem Zustande zu den Aufgüssen benutzt hätte, wie das künftig geschehen soll. Jedenfalls wird durch die Kontrollreihe die Zuverlässigkeit, die die Methode im Sommer besitzt, besser bewiesen als durch lange Auseinandersetzungen.

Wenn man nun nach dem Ergebnis der Frühjahrsuntersuchungen (2,66) gesagt hätte, daß die Probe, die im vorigen August den Wert 4,4 gehabt hatte, bedeutend abgenommen habe, so wäre das falsch gewesen; sie hat in diesem Sommer durchschnittlich 4,36 und nach den beiden August-Untersuchungen 4,45 gezeigt, also garnicht abgenommen.

Aus dem 3. Teil der Tabelle ergibt sich schließlich, daß bei allen Tieren, die in den letzten Tagen des September gefangen waren, der Giftwert im Oktober, durchschnittlich 5,0, deutlich noch etwas höher war, als in den drei vorhergegangenen Monaten. Es ist wohl anzunehmen, daß auch dieses mit dem Ernährungszustande zusammenhängt, der sich im Freien vor dem Beginn der Ueberwinterung vermutlich auf der größten Höhe befindet<sup>1)</sup>.

Da ich die hier angeführten Tatsachen überdies, wenngleich in Ermangelung einer so zusammengehörigen Reihe weniger auffallend, in den beiden vorhergehenden Jahren auch schon ähnlich beobachtet hatte, so wird es jedenfalls am besten sein, nur die Sommermonate (Juli, August, September) zu vergleichenden Digitaliswertbestimmungen zu benutzen.

5. Als die Versuche der ersten beiden Teile von Tabelle II beendet waren, erhob sich für mich aufs neue die Frage, ob man für das zur Konservierung bestimmte Pulver die grobe oder die feine Form wählen solle? — Früher hatte ich die grobe vorgezogen, weil sie mir die geeignetste schien für den Uebergang von den ganzen Blättern zum Pulver, auch weil sie für den praktischen Gebrauch

<sup>1)</sup> Bei der heute am 20. XI. (bei der Korrektur) wiederholten Untersuchung erhielt ich an Fröschen von derselben Sendung einen Giftwert von nur 3,3. Demnach sinkt die Reaktionsfähigkeit der Frösche, von dem um die Mitte des Oktober erreichten höchsten Punkte, bei Beginn des Winters ziemlich rasch ab in der Richtung auf das für das Frühjahr geltende Minimum. Auch beginnt schon jetzt der Einfluß des Geschlechtes sich bemerkbar zu machen.

ausreichte, und weil ich schließlich in der Wirkungsstärke zwar zwischen ganzen Blättern und Pulver überhaupt größere Unterschiede, zwischen groben und feinen Pulvern aber nur kleine Unterschiede bemerken konnte. Nun hatte ich kürzlich eine vor mehreren Jahren erschienene Arbeit von Karl Dieterich kennen gelernt<sup>1)</sup>, worin derselbe auf erhebliche Unterschiede im Aschengehalt zwischen grob und fein gesiebten Blättern, besonders auch Digitalisblättern aufmerksam macht. Daraufhin untersuchte ich dieselbe Probe, die am 1. Oktober als grobes Pulver (Versuch XIV) den Wert 5,1 gehabt hatte, kurz hintereinander mit den Abänderungen in der Form des Pulvers, die die Tabelle III zeigt.

Tabelle III.

Es ergab	v	V
1. die Probe im ganzen fein gepulvert. (Versuch XVII)	5,6 4,5 5,6 5,0 5,0	5,14
2. der durch ein Haarsieb gegangene feinste Teil, ca. $\frac{1}{4}$ der Probe. (Versuch XV)	6,0 6,6 6,0 5,6	6,05
3. der auf dem Haarsieb gebliebene gröbere Teil, ca. $\frac{3}{4}$ der Probe. (Versuch XVI)	4,4 5,5 5,2 4,9	5,00

Daraus sieht man zunächst wieder, daß das feine Pulver aus der ganzen Droge zwar etwas, aber nur minimal stärker war als das grobe Pulver. Dagegen waren die an Menge geringen feinsten Teile des groben Pulvers, die sich beim Schütteln während des Transportes oder Gebrauches allmählich im unteren Raum des Glases zu sammeln pflegen, um etwa 20% stärker als die an Menge überwiegenden abgesiebten groben Teile! Nun sind ja zwar diese Untersuchungen nicht zahlreich genug, um allein daraus sicher ein Gesetz ableiten zu können; da aber ähnliche Unterschiede auch bei anderen Spezies-Arten bekannt sind, so halte ich es doch für notwendig, daß zu den Untersuchungen nur noch das feine Pulver benutzt wird. Und da das feine Mahlen im großen mit der Maschine ebenfalls keine Mühe macht, so komme ich auch für die Apotheke zu dem Schluß, daß im Interesse einer gleichmäßigen Mischung in den

<sup>1)</sup> Pharm. Ztg. 1898, No. 77.

Gläsern die feine Pulverung besser ist als die grobe. Darin schließe ich mich also Ziegenbein an, der schon früher gefordert hat, daß die Blätter überall in der feinen Pulverform konserviert werden sollten. Das feine Pulver bietet ja im Gebrauch auch den Vorteil, daß es nicht nur zu Aufgüssen, sondern ebenso unmittelbar zur Pulver- und Pillenbereitung dienen kann.

Fasse ich die Hauptergebnisse des vorstehenden Abschnittes II kurz zusammen, so sind es folgende:

a) Digitalis-Wertbestimmungen an Winter- und Frühlingsfröschen sind nicht maßgebend. Dagegen sind solche Bestimmungen von Ende Juni bis Ende September wahrscheinlich ohne weiteres vergleichbar, wenn sie an frisch gefangenen Tieren und in gleichmäßiger Weise vorgenommen wurden. Dabei kommt es in dieser Jahreszeit auf das Geschlecht der Frösche nicht an; und auch ihr Herkunftsort scheint, wenigstens im Rheinland, ohne Einfluß zu sein.

b) Zur physiologischen Digitalis-Wertbestimmung ist es sehr zu empfehlen, die Testzeit für den Kammerstillstand nicht möglichst hoch, sondern möglichst aus dem Intervall von 7—20 Min. zu wählen. Diese Versuchsanordnung ist vorteilhaft, nicht nur wegen der kurzen Zeit und des relativ geringen Tierverbrauchs, sondern sie liefert auch die zuverlässigsten Resultate, besonders wenn unter Berücksichtigung des Froschgewichtes von mehreren Tieren der Mittelwert erhoben wird, der dann sofort praktisch brauchbar ist (Giftwert V).

c) Eine einheitliche Bezeichnung des Giftwertes seitens aller Untersucher ist dringend erwünscht, mag sie nun erreicht werden durch allgemeine Annahme von V oder dadurch, daß an Stelle der bisher üblichen Minimaldosenbezeichnung, deren reciproke Zahlen gesetzt werden, damit diese mit dem wirklichen Wert der Blätter in gleichem Sinne steigen und fallen.

d) Digitalisblätter, deren zweckmäßigste Behandlung gleich nach der Ernte als bekannt gelten kann, sollten nur als feines Pulver auf ihren Giftwert untersucht und nur als feines Pulver (in luftdicht geschlossenen trocken aufbewahrten Gläsern) vorrätig gehalten werden.

### III. Das Verhältnis des Giftwertes zum Digitoxingehalt.

Wenn man das eingangs bezeichnete Ziel im Auge behält, nämlich daß das Digitalisblätterpulver von allen Apotheken in möglichst gleicher Stärke geführt werde, so wird man zugeben, daß dieses nur dann erreicht werden könnte, wenn die in den Apotheken vor-

handenen Digitalisblätterpulver bezüglich ihrer Stärke einer regelmäßigen Kontrolle unterlägen. Diese Kontrolle müßte natürlich durch die Pharmakopöe vorgeschrieben werden! Denn wenn auch mehrere Drogenfirmen<sup>1)</sup> sich schon in dankenswertem Vorgehen anheischig gemacht haben, auf Grund physiologischer Untersuchungen stets gleichmäßig „eingestellte“ Digitalisblätterpulver von einem gewissen Normal-Wirkungswert zu liefern, so wird dadurch doch die Gleichmäßigkeit im ganzen nicht gefördert, weil ja kein Apotheker verpflichtet ist, diese natürlich auch etwas teureren Sorten zu beziehen. Es würde auch nicht einmal im Interesse des Staates liegen, wenn an diesem und jenem Orte einzelne Apotheker von einer wichtigen officinellen Droge spezielle Qualitäten führten und im übrigen die bisherige Ungleichmäßigkeit bestehen bliebe! Somit wird die Einführung einer Kontrolle durch Aufnahme einer diesbezüglichen Vorschrift in die Pharmakopöe zur unumgänglichen Notwendigkeit.

Da fragt sich nun zunächst, weil doch alle übrigen Prüfungsvorschriften der Pharmakopöe physikalischer oder chemischer Natur sind, ob man nicht mit derartigen Hilfsmitteln an Stelle der physiologischen Prüfung auskommen könnte? Und weil hier die Keller-Fromme'sche Digitoxinbestimmung in erster Linie in Betracht kommt, so wäre vor allem die Frage zu beantworten: steht der Gehalt der getrockneten Blätter an Digitoxin vielleicht zu dem Wirkungswert V in einem konstanten Verhältnis? — dann könnte ja die Digitoxinbestimmung in die Pharmakopöe eingeführt werden.

Als ich mir diese Frage zuerst vor zwei Jahren vorlegte, schien mir das Vorhandensein eines solchen konstanten Verhältnisses zwischen den beiden Werten recht wahrscheinlich. Denn obwohl es bei der überwiegenden Mehrzahl aller Digitaliskenner und besonders bei den meisten Klinikern feststeht, daß die Wirkung des Digitoxins mit derjenigen der Droge nicht identisch ist, so bleibt es doch zweifellos, daß das Digitoxin deren wirksamster Bestandteil ist; eine Parallelität seines quantitativen Vorhandenseins mit der Wirkungsstärke der Blätter wäre also ganz gut denkbar. Etwas zweifelhaft wurde diese Vermutung durch die von der Firma Gehe & Co. mitgeteilte Tatsache, daß ein bestimmtes unzuverlässig aufbewahrtes Digitalispulver „am Krankenbett versagte“, während sein ursprünglicher Digitoxingehalt fast unvermindert geblieben war<sup>2)</sup>. Dann war auch Ziegenbein nach

---

<sup>1)</sup> Siebert und Ziegenbein in Marburg, die Universitätsapothek in Rostock, und Caesar & Loretz in Halle a. S.

<sup>2)</sup> Handelsbericht von Gehe & Co., Dresden-Neustadt, April 1898, S. 25.

## Tabelle IV.

Blätterprobe	Physiologische Untersuchung (Focke)			Chemische Untersuchung (Fromme)			Ver- hältnis = $\frac{\text{Es ent-}}{\text{aprische}} \times \frac{\text{Digitoxin}}{\%}$				
	Gemeinsame Bezeichnung	Art	Datum	a) un- mittelbar	Giftwert V b) nach Berücksichtigung des Wassergehalts umgerechnet auf ganz trockene Blätter	Bemerkung		Datum	Wasser- gehalt %	Rein- Digitoxin im ganz trockenen Pulver %	Bemerkung
B	Bei Mettmann gepflückt am 9. Juli 01. Gut an der Luft getrocknet	C	23.-30. Juli	6,1	6,5	—	19. Aug.	6,6	0,248	—	0,088
			19. Aug.	5,3	5,6	—	19. Aug.	5,9	0,145	—	0,026
a) Fromme	?	8. Sept.	5,5	5,7	—	—	18. Aug.	ca. 5,0	0,291	—	0,051
c) Fromme	?	9. Sept.	2,0	2,1	—	—	26. Aug.	ca. 5,0	0,123	—	0,059
D	Blätter B, seit Aug 01 offen verwahrt, am 23. Jul nachge- trocknet, Glas L	10. Aug.	2,5	2,6	Abschwächung in 1 Jahr um 60 %	Ende Aug.	5,1	0,232	Abschwächung nur um 7,5 %	0,089	
E	dito Glas K	9. Aug.	2,0	2,05	ebenso um 68 %	Ende Aug.	1,8	0,240	ebenso nur um 4 %	0,117	

Tabelle

Blätterproben von Caesar & Loretz	Der Untersuchung		Rana tempor.		Dosis des 10% igen Blätterinfuses (in ccm) = d	Zeit bis zum systolischen Dauerstillstand (in Minuten) = t	$\frac{p}{d \cdot t}$ = v	Giftwert V	
	No.	Datum 1903	Geschlecht	Gewicht (in g) = p					
I.	3 a	14. Juli	w.	25	0,65	11½	3,3	2,75	2,70
	b		"	21	0,6	17	2,0		
	c		"	32	0,5	(noch nicht nach 40 Min., dann getötet)	—		
	d		"	25	0,55	17	2,7		
	e		"	19	0,4	16	3,0		
I.	4 a	16. Juli	w.	32	0,9	17	2,0	2,80	
	b		m.	28	0,5	17½	3,3		
	c		w.	20	0,4	20	2,5		
	d		"	29	0,5	17	3,4		
I.	11 a	19. August	w.	40	1,0	16	2,5	2,55	
	b		m.	26	1,0	11½	2,2		
	c		w.	49	1,4	(22½)	—		
	d		"	24	0,9	7½	3,5		
	e		m.	20	0,7	13½	2,0		
II.	6 a	29. Juli	m.	25	0,6	(6)	—	4,44	
	b		w.	10	0,3	11	3,0		
	c		m.	21	0,6	8	4,4		
	d		"	27	0,6	9	5,0		
	e		w.	11	0,3	7	5,4		
	f		"	17	0,4	9½	4,4		
III.	7 a	31. Juli	m.	23	0,5	12	3,8	4,92	
	b		w.	22	0,45	(6)	—		
	c		m.	21	0,35	13	4,6		
	d		w.	32	0,6	12½	6,2		
	e		"	37	0,8	9	5,1		
IV.	9 a	14. August	w.	48	0,8	9	6,6	6,50	
	b		"	23	0,5	(6)	—		
	c		"	26	0,5	8	6,5		
	d		"	19	0,3	9½	6,6		
	e		m.	19	0,25	12	6,3		



## V.

Blätterproben von Caesar & Loretz	Der Untersuchung		Rana tempor.		Dosis des 10%igen Blätterinfuses (in ccm) = d	Zeit bis zum systolischen Dauerstillstand (in Minuten) = t	$\frac{p}{d \cdot t}$ = v	Giftwert V
	No.	Datum 1903	Geschlecht	Gewicht (in g) = p				
V.	10 a	17. August	m.	52	1,0	9½	5,4	4,82
	b		"	20	0,3	16½	4,0	
	c		"	13	0,3	(5)	—	
	d		w.	16	0,25	11½	5,5	
	e		"	15	0,25	13½	4,4	
VI.	15 a	15. September	m.	23½	0,5	14	3,3	3,36
	b		w.	35½	0,75	15	3,1	
	c		m.	19	0,4	11½	4,1	
	d		"	18	0,45	12	3,3	
	e		"	23	0,7	10½	3,1	
VII.	16 a	16. September	m.	28½	0,6	12	3,9	4,60
	b		w.	39	0,75	10	5,2	
	c		m.	26	0,55	11	4,3	
	d		w.	45	0,75	12	5,0	
VIII.	17 a	17. September	m.	38	0,65	16	3,6	3,62
	b		"	33½	0,6	19	3,0	
	c		w.	25	0,5	14	3,5	
	d		"	23	0,5	10½	4,4	
	e		"	45	1,0	(21)	—	
IX.	19 a	21. September	w.	18	0,5	14	2,57	2,96
	b		m.	22	0,6	14	2,61	
	c		w.	28	0,5	14	4,00	
	d		m.	22	0,5	(21)	—	
	e		"	27	0,7	14½	2,65	
X.	18 a	19. September	w.	22½	0,55	11½	3,55	3,61
	b		m.	22½	0,6	10	3,75	
	c		w.	26½	0,5	14½	3,66	
	d		"	38	0,8	(28)	—	
	e		m.	26	0,5	14	3,71	
	f		"	24	0,5	14	3,42	

seinen Versuchen zu der Meinung gelangt, daß eine konstante Beziehung der gedachten Art fehle<sup>1)</sup>.

Im Sommer 1901 resp. 1902 war nun bei mehreren Proben, deren Giftwert ich festgestellt hatte, wenige Tage vorher oder nachher auch der Digitoxingehalt bestimmt worden, und zwar von Herrn Apotheker Dr. Fromme (Halle a. S.) selbst, dem ich für sein wiederholt bewiesenes freundliches Entgegenkommen auch an dieser Stelle meinen besten Dank sage. Die gewünschte Klarheit hatte sich indessen aus den damaligen Untersuchungen noch nicht ergeben. Es hatte sich zwar herausgestellt, daß bei zwei älteren Blätterproben (Tab. IV, Probe D und E), die nach ungünstiger Aufbewahrung mehr als die Hälfte ihres Giftwertes (60 resp. 68%) verloren hatten, der Digitoxingehalt tatsächlich nur ganz unbedeutend (nämlich nur um  $7\frac{1}{2}$  resp. 4%) herabgegangen war; woraus man den Schluß ziehen konnte, daß bei älteren Blättern jedenfalls keine Parallelität der Gift- und Digitoxinwerte besteht (s. Tabelle IV).

Bei den frischen Proben konnte man wohl annehmen, daß das Verhältnis des Giftwertes zum Digitoxingehalt in dem, immerhin noch erheblichen Spielraum zwischen 1:0,04 und 1:0,06 seine Lage habe (genauer zwischen 0,038 und 0,059) unter der weiteren Voraussetzung, daß bei der einen Probe (C mit dem Verhältnis 1:0,026) irgend ein Fehler untergelaufen sein könne. Eine gewisse Stütze fand diese Annahme dadurch, daß bei drei gleichzeitig von uns untersuchten Tinkturen sich das Verhältnis zwischen 1:0,055 und 0,051 ergeben hatte<sup>2)</sup>.

Um völlige Klarheit zu erlangen, haben wir nun in diesem Jahre (1903) eine größere Reihe von 10 frischen Proben gemeinsam untersucht.

Die Proben wurden von der Firma Caesar & Loretz, die an den Untersuchungen ein reges Interesse nahm, ohne Angabe der Herkunft geliefert. Fromme trocknete jede Probe zuerst bei 30—40° C. nach, pulverte sie grob, stellte den Feuchtigkeitsgehalt sowie den Digitoxingehalt fest und übersandte mir sofort einen Teil in einem festverkorkten Fläschchen, welches nur mit einer Nummerbezeichnung versehen war. Darauf wurde von mir der Giftwert festgestellt. Um bei den Wertbestimmungen jede etwaige Beeinflussung des einen Untersuchers durch die Befunde des anderen völlig auszuschließen, wurde die Liste der Resultate erst nach Beendigung der ganzen Serie

<sup>1)</sup> H. Ziegenbein, Wertbestimmung der Digitalisblätter. Archiv d. Pharmazie 1902, Heft 6, S. 466, These 6.

<sup>2)</sup> Auf eine Besprechung der Digitalistinkturen hoffe ich an anderer Stelle zurückkommen zu können.

beiderseits gleichzeitig an einem vereinbarten Tage abgesandt. In der Tabelle V lege ich das Protokoll meiner Giftwertbestimmungen vor, zu denen nur Frösche aus den Sendungen 3 bis 7 von Mettmann benutzt worden waren; während die Digitoxin- und Giftwerte nebeneinander gestellt sind in Tabelle VI.

Tabelle VI.

Blätterprobe von Caesar & Loretz	Chemische Untersuchung (Fromme)			Physiolog. Untersuchung (Focke)			Verhältnis
	Datum	Wassergehalt "a 14 Tage nach der Ernte (%)	Rein- Digitoxin (%) in den ganz trockenen Blättern	Datum	Zahl d. Frösche	Giftwert V des ganz trockenen Pulvers	Es entspräche 1 V = Digitoxin (%)
I	6. Juli	6,0	0,250	14. Juli	14	2,70	0,090
				16. "			
				19. Aug.			
II	24. "	2,5	0,293	29. Juli	6	4,44	0,066
III	21. "	4,1	0,220	31. "	5	4,92	0,044
IV	16. "	8,5	0,277	14. Aug.	5	6,50	0,042
V	12. "	4,3	0,240	17. "	5	4,80	0,052
VI	21. "	6,2	0,195	15. Sept.	5	3,36	0,058
VII	25. "	5,2	0,330	16. "	4	4,57	0,072
VIII	6. Sept.	3,1	0,265	17. "	5	3,62	0,073
IX	8. "	2,2	0,210	21. "	5	2,96	0,071
X	17. "	1,2	0,200	19. "	6	3,61	0,055

Das Ergebnis hat unsere Hoffnungen bezüglich einer Parallelität der beiderseitigen Werte leider enttäuscht. Wie man sieht, schwankt das Verhältnis V: Digitoxin von 1:0,042 bis zu 1:0,090, und zwar nach jeder Beziehung mit der allergrößten Regellosigkeit!

Da es nun für den arzneilichen Wert der Blätter am Krankenbett nicht auf ihren Digitoxingehalt, sondern auf ihren physiologischen Wert ankommt, so wäre die Aufnahme einer Digitoxinbestimmung in die Pharmakopöe nutzlos; und wenn man überhaupt eine Kontrolle einführen will, so müßte es eine physiologische sein. Das wäre allerdings ein Novum. Jedoch würde sich ein zweckmäßiger kurzer Wortlaut für solche Vorschrift leicht finden lassen; und auch ihrer Durchführung würden allzugroße Schwierigkeiten nicht entgegenstehen. — Wenn dadurch die erstrebte Gleichmäßigkeit erreicht wäre, dann erst würde unsere Droge ihren verdienten Platz in der Pharmakotherapie richtig ausfüllen. Nebenbei würde dann der erhöhte Anspruch an die Qualität der Blätter sein Aequivalent finden

müssen in einer gebührenden Erhöhung ihres bisher so überaus geringen Preises; aber wie gerne zahlt der Patient 10 Pf mehr für seine Arznei, wenn sie dafür besser und gleichmäßiger wirkt. Kurzum: So lange die Chemie nicht eine zuverlässigere Art der Prüfung für den arzneilichen Wert der Digitalisblätter gefunden hat als bisher, wäre die Schaffung einer physiologischen Prüfungsvorschrift notwendig.

Zum Schlusse möchte ich noch kurz die Frage berühren, wie es zu erklären ist, daß überhaupt der Giftwert aus den Blättern schwinden kann ohne entsprechendes Schwinden ihres zweifellos wirksamsten Bestandteiles? — Zu einer vorläufig mir ausreichend erscheinenden Erklärung bin ich durch die geistreiche Bemerkung Kellers geführt worden, die jedenfalls wohl auf tatsächlichen Beobachtungen ruht, daß nämlich das im Wasser fast unlösliche Digitoxin „durch die Gegenwart von Extraktivstoffen und anderen Digitalisglukosiden in wässriger Lösung erhalten wird“<sup>1)</sup>. Daran schließe ich den Satz: wenn diese Extraktivstoffe und anderen Glukoside, die an sich nur wenig wirksam sind, die aber das Digitoxin im Tierkörper erst zur vollen Wirkung bringen, weil sie es gelöst halten, durch den Einfluß der Feuchtigkeit in den Blättern abnehmen, so muß damit der Giftwert der betreffenden Blätter ebenfalls abnehmen, auch wenn ihr Digitoxingehalt sich nicht wesentlich vermindert hat. Es würde sich daraus erklären, warum der Giftwert dem Digitoxingehalt nicht parallel geht; es wäre eher zu vermuten, daß er dem Quantum jener anderen Bestandteile parallel geht. Ebenso würde dadurch erklärt, warum man bei Anwendung einer Extraktionsmethode mit höherprozentigem Alkohol zur physiologischen Untersuchung bei ein und derselben Probe an einer größeren Zahl von Tieren so unregelmäßige Resultate erhält. Wenn z. B. Moschkowitsch (in diesem Archiv 1903, Heft 5) zu wesentlich negativen Ergebnissen gelangt ist, so liegt das bei einem Teil seiner Versuche (Tab. VI und VII) wohl fast allein an der Benutzung zu kleiner Dosen und dementsprechend zu hoher Stillstandzeiten; im übrigen aber ohne Zweifel auch sehr an der Anwendung eines 70%igen Alkohols zur Extraktion. Denn es geht zwar dabei das alkohollösliche Digitoxin nahezu ganz, aber von den anderen wasserlöslichen Stoffen relativ zu wenig in Lösung; und darum wird ein großer Teil des gleichsam ohne hinreichende Begleitung gelösten Digitoxins bei jeder Injektion infolge der Berührung mit den alkalischen Gewebssäften ausfallen. Da dieses Ausfallen natürlich in

<sup>1)</sup> C. C. Keller (Zürich): Die Glukoside der Digitalisblätter und ihre quantitative Bestimmung. — Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1897, S. 277.

unregelmäßiger Weise geschieht (und die ev. nachherige langsame Wiederauflösung und Resorption ebenfalls), so entsteht die unregelmäßige Wirkung.

Hiernach wäre es jetzt für die Chemie eine nicht nur wissenschaftlich recht interessante sondern auch praktisch vermutlich wichtige Aufgabe: festzustellen, welcher Bestandteil der Digitalisblätter es im wesentlichen ist, der in wässerigen Aufgüssen ihr Digitoxin gelöst erhält? — und dann für diesen Bestandteil eine handliche quantitative Analyse zu finden. Daraufhin wäre erst zu erforschen, ob die Quantität dieses Bestandteils dem Giftwert parallel geht.

Einstweilen, d. h. solange die Chemie noch keine Methode der Digitaliswertbestimmung gefunden hat, deren Resultate sich mit dem physiologischen Giftwert gleichmäßig bewegen, muß der Bestimmung des letzteren der Vorrang eingeräumt werden.

## Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

### Untersuchungen über die Sekrete.

Von A. Tschirch.

### 57. Enthält Capaloin Methoxyl?

Von K. G. v. Külenstjerna.

(Eingegangen den 6. XI. 1903.)

Von A. Tschirch und J. Klaveneß<sup>1)</sup> ist gezeigt worden, daß im Capaloin, wie im Nataloin und Ugandaaloin, eine Methoxylgruppe vorhanden ist. Das ist später aber von Léger bestritten worden, welcher im Capaloin keine Methoxylgruppe nachweisen konnte. Um zu ermitteln, ob der Methoxylnachweis etwa in Beziehung zu den Krystallisationsmitteln steht, habe ich Capaloin dargestellt und dasselbe sowohl aus Aethylalkohol wie aus Methylalkohol und auch aus Aceton umkrystallisiert. Die so aus den verschiedenen Lösungsmitteln erhaltenen Produkte wurden jedes für sich auf Methoxyl geprüft, und zwar nach dem Trocknen bei 100° C.

Das Capaloin wurde nach der Methode von Léger dargestellt: 450 g gewöhnliche Capaloë des Handels wurden mit 500 ccm Methyl-

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm., Bd. 239, H. 4, 1901.