

XXIV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Straßburg.

207. Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von *Digitalis purpurea*¹⁾.

Von

O. Schmiedeberg.

(Mit 2 Kurven.)

Trotzdem die wirksamen Bestandteile der therapeutisch so wichtigen Digitalisblätter hinlänglich bekannt und auch leicht zu beschaffen sind und außerdem noch andere in derselben Weise wirkende Stoffe für die gleichen Zwecke zur Verfügung stehen, so halten sich die Ärzte dennoch auch gegenwärtig hauptsächlich an die Digitalisblätter. Es gelingt aber nicht immer bei ihrer Anwendung in Form von Pulvern, Aufgüssen, Tinkturen und anderen Zubereitungen den richtigen Grad der Wirkung und den gewünschten Erfolg zu erzielen. Öfters bleibt der letztere bei der gleichen Art der Anwendung und Dosierung aus, in Fällen, in denen er sonst regelmäßig einzutreten pflegt. Wieder in anderen Fällen übersteigt die Wirkung den erwarteten und zulässigen Grad. Diese Unsicherheiten bei der Digitalistherapie werden gewöhnlich einer ungleichen Wirksamkeit verschiedener Sorten von Digitalisblättern zugeschrieben und die Ursache derselben von der Verschiedenheit der Standorte der Pflanze sowie von der Zeit des Einsammelns, Trocknens und Aufbewahrens der Blätter abhängig gemacht. Daher ist von ärztlicher Seite der Wunsch geäußert worden, daß in das deutsche Arzneibuch auch solche Blätter aufgenommen werden sollen, deren Wirkungswert oder quantitative Wirksamkeit bestimmt ist.

1) Die vorliegenden Untersuchungen sind auf Veranlassung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes und des Reichsgesundheitsrates ausgeführt.

Es fragt sich zunächst, ob und in welchem Umfange diese Unsicherheit durch die Anwendung derartiger Blätter beseitigt wird. Bei der Beantwortung dieser Frage kommen vor allem die Eigenschaften der wirksamen Digitalisbestandteile und ihr Verhalten im Magen und Darmkanal in Betracht. Sie werden verhältnismäßig langsam und sehr unregelmäßig resorbiert, vor allem das in Wasser ganz unlösliche Digitoxin, so daß bei gleichen Gaben des letzteren die Wirkung das eine Mal mit voller Stärke eintritt, ein anderes Mal mehr oder weniger vollständig ausbleibt. Ein ähnliches, doch weniger ausgesprochenes Verhalten zeigt auch das Digitalin. Die Resorptionsverhältnisse des dritten der bisher sicher bekannten Bestandteile der Digitalis, des in Wasser sehr leicht löslichen Digitaleins, und seine Schicksale im Organismus sind derartige, daß mit ihm wie überhaupt mit den in Wasser leicht löslichen Stoffen dieser Gruppe, zu denen namentlich das Helleborein und das Convallamarin der Maiblumen gehören, bei klinischen Versuchen eine Wirkung und ein therapeutischer Erfolg überhaupt kaum erzielt werden konnten.

Wenn verschiedene Sorten von Digitalisblättern den gleichen pharmakologischen Wirkungswert haben, die Mengenverhältnisse von Digitoxin, Digitalin und Digitalein in ihnen aber nicht die gleichen sind, so wird wegen der verschiedenen Resorptionsverhältnisse dieser Stoffe die therapeutische Wirksamkeit solcher Blätter eine ungleiche sein. Wenn außerdem, wie es bei Herzkrankheiten der Fall ist, krankhafte Zustände der Verdauungsorgane bestehen, so wird die Resorption dieser Digitalisbestandteile noch mehr beeinträchtigt, zumal sie auch vom gesunden Magen und Darm bei anhaltenderem Gebrauch schlecht vertragen werden.

Diese Verhältnisse lassen sich nicht direkt experimentell untersuchen, sondern müssen durch Beobachtungen an Kranken näher ermittelt werden. Das kann aber nur mit Erfolg geschehen, wenn stets Blätter von gleichem pharmakologischen Wirkungswert zur Anwendung kommen. Erst durch solche Beobachtungen wird die sichere Grundlage für die zweckmäßigste Dosierung geschaffen. Darin liegt zunächst die Bedeutung der Anwendung dieser, auch *Folia Digitalis titrata* genannten Blätter.

Für die Beurteilung der Wirkung und der Erfolge bei der Digitalistherapie kommt noch ein Umstand in Betracht, der bisher außer acht gelassen ist. Von den drei genannten Digitalisbestandteilen sind das Digitalin und Digitalein Glykoside, das Digitoxin ein andersartiges Hexosid oder ein Pentosid. Sie werden

durch Fermente und Enzyme leicht gespalten. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß sie auch im Darmkanal eine Spaltung erfahren und daß dadurch ihre Wirkung mehr oder weniger abgeschwächt wird. Ob das tatsächlich der Fall ist, wird sich durch experimentelle Untersuchungen entscheiden lassen.

Die vorliegenden Untersuchungen haben es mit der Frage zu tun, in welcher Weise der Wirkungswert der Digitalisblätter mit der erforderlichen Genauigkeit festgestellt werden kann. Man hat seit längerer Zeit von verschiedenen Seiten versucht, diese Aufgabe zu lösen und es gibt darüber schon eine ganz ansehnliche Literatur. Es ist aber nicht erforderlich, hier auf die einzelnen Veröffentlichungen einzugehen. Eine ausreichende Zusammenstellung derselben geben Edmunds and Hale¹⁾.

Für die Feststellung des Wirkungswertes dienten entweder Säugetiere, und zwar Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse, oder verschiedene Arten von Fröschen.

An Säugetieren suchte man die kleinste Menge eines Digitalispräparates zu ermitteln, welche bei einer bestimmten Applikationsweise an gleich großen Tieren derselben Art gerade ausreichend ist, den Tod der Tiere herbeizuführen. Diese kleinsten tödlichen Gaben sind aber derartig von den Resorptions- und anderen die Todesursache betreffenden Verhältnissen abhängig, daß sie großen Schwankungen unterliegen und selbst einer annähernden Genauigkeit entbehren. Es läßt sich auch bei der Einspritzung der Stoffe der pharmakologischen Digitalingruppe in das Blut nicht erreichen, daß das Gift in voller Menge gleichmäßig am Herzen zur Wirkung kommt. Daher ist es nicht selten, daß das eine Tier eine Vergiftung überlebt, an welcher ein anderes gleichartiges und gleich-großes nach einer ebenso großen und in der gleichen Weise beibrachten Gabe zugrunde geht.

Man hat dann weiter versucht, die Steigerung des arteriellen Blutdrucks, welche die Folge der Herzwirkung dieser Stoffe ist, als Maßstab für ihre Wirksamkeit zu verwerten. Aber auch dieses Verfahren ist unbrauchbar, weil die Blutdrucksteigerung überhaupt in keinem bestimmbar Verhältniß zu der Stärke der Wirkung dieser Stoffe auf das Herz steht. Dieses führt unter der Wirkung der letzteren durch die Ver-

1) Edmunds and Hale, The physiological Standardization of Digitalis. Treasury Department. Public Health and Marine-Hospital Service of the United States. Hygienic Laboratory. Bulletin No. 48. Washington 1909.

größerung seines Schlagvolumens eine stärkere Füllung der arteriellen Gefäße herbei, und davon hängt die Blutdrucksteigerung ab. Diese Gefäße aber verändern sehr leicht, schon während des Versuches, ihre Weite und bei gleich starker Füllung kann ihr Seitendruck hoch oder niedrig sein. Dazu kommt, daß selbst bei der geringsten Überschreitung der Gaben, welche gerade ausreichend sind, das Maximum des Schlagvolums und die stärkste Füllung der Arterien herbeizuführen, das Gegenteil, eine Verkleinerung des Pulsvolums und eine verminderte Füllung des arteriellen Systems, zustande kommt.

Deshalb muß man sich bei der Feststellung des Wirkungswertes der Digitalisblätter und überhaupt der Stoffe dieser Gruppe an den Frosch als Versuchstier halten und zwar in unseren Gegenden an den braunen oder Feldfrosch, *Rana temporaria*, weil nur an dieser Art die charakteristische Wirkung auf das Herz, welche zu dem bekannten systolischen Stillstand des letzteren führt, am sichersten und vollständigsten eintritt.

Die ersten Versuche, den Wirkungswert von Digitalisaufguß, Digitalin, Scilla, Helleborus und Antiar durch die Wirkung auf das Froschherz zu bestimmen, haben Hilton Fagge und Thos. Stevenson im Jahre 1866 angestellt. Sie legten an aufgebundenen Fröschen, deren Gewicht bestimmt war, das Herz bloß und injicierten das Gift unter die Haut der Flankengegend. Aus der Zeit zwischen der Einspritzung des Giftes und dem Eintritt des Herzstillstandes ergab sich dann die relative Wirksamkeit — die Giftigkeit — der geprüften Stoffe.

Solche Versuche mit Digitalis für therapeutische Zwecke haben dann später verschiedene Experimentatoren ausgeführt, so namentlich Bennefeld (1881), Laborde und Duquesnel (1884), Prevost (1893 und 1895), Jaquet (1897 und 1898), Jaquet und Bühner (1900), A. Fraenkel (1902), Ziegenbein (1902), Kobert und Wolff (1902) und Focke (1903 und 1906).

Besonders eingehend hat sich Focke mit der Wertbestimmung der Digitalisblätter für therapeutische Zwecke beschäftigt. Er stellt aus 2 g Digitalisblätter 20 cem Aufguß her, indem er die Blätter mit kochendem Wasser übergießt, 30 Minuten lang stehen läßt, durch ein Leinwandläppchen filtriert und den Rückstand auspreßt. Wenn dieser Aufguß sich zu schwach erwies, so wurde er auf dem Wasserbade auf 10 cem eingedampft.

Die Versuche müssen nach Focke an Feldfröschen, *R. tem-*

poraria, angestellt werden, die von Ende Juni bis Ende September gefangen sind. Er legte den aufgebundenen Tieren den Kammerteil des Herzens bloß und spritzte von dem Aufguß an jedem Schenkel 0,3 ccm, zusammen 0,6 ccm ein. Der definitive Stillstand des Ventrikels mußte, wenn nötig nach der Vergrößerung oder Verkleinerung dieser Gabe, in 7—20 Minuten eintreten. Focke berechnet den relativen Giftwert (v), indem er das Gewicht des Frosches (p) durch das Produkt aus der Dosis (d) und der Zeit bis zum Eintritt des

Ventrikelstillstandes (t) dividiert: $v = \frac{p}{d \times t}$.

Gegen dieses Verfahren von Focke lassen sich schwerwiegende Einwände erheben, die einerseits die Art der Herstellung des Aufgusses und andererseits das Zustandekommen des Ventrikelstillstandes betreffen.

Bei der Herstellung des Aufgusses in dem von Focke gewählten Verhältnis von 2 g Blätter auf 20 ccm Aufguß bleibt ein großer Teil der wirksamen Bestandteile, meist ein Drittel oder mehr, wie besondere Versuche ergeben haben, in den Blättern zurück, so daß also dieser Aufguß niemals den vollen Wirkungswert der angewandten Blättermenge hat. Ferner kann eine ungleiche Wirksamkeit derartig hergestellter Aufgüsse dadurch bedingt sein, daß beim Filtrieren durch ein Leinwandläppchen und beim Auspressen der Blätter das Digitoxin und das Digitalin nicht nur in gelöstem Zustande, sondern auch in feiner Verteilung aufgeschwemmt oder emulsiert in den Aufguß übergehen.

Wenn aber bei der Bereitung eines derartigen Aufgusses ein bedeutender Teil der wirksamen Bestandteile in den Blättern zurückbleibt, so bedeutet das, daß der Aufguß mit jenen Bestandteilen gesättigt ist und nicht mehr davon aufzunehmen vermag. Bei der Prüfung würden daher verschiedene, derartig gesättigte Aufgüsse den gleichen Wirkungswert haben, obgleich in den Blättern, aus denen sie hergestellt waren, sehr verschiedene Mengen von wirksamen Bestandteilen enthalten sein konnten.

Wendet man dagegen sehr verdünnte Aufgüsse an, so geht, wie weiter unten gezeigt werden wird, fast die ganze Menge der wirksamen Bestandteile in dieselben über. Aber mit einem sehr verdünnten Aufguß kann man keine Bestimmung des Wirkungswertes nach Focke ausführen, weil man z. B. von einem im Verhältnis von 1 : 100, also mit zehnmal mehr Wasser, bereiteten Aufguß, unter der Voraussetzung, daß in den Aufguß von Focke nur $\frac{2}{3}$ der wirksamen Bestandteile übergehen, $\frac{2}{3} \times 0,6 \times 10 = 4$ ccm einem Frosch

an den Schenkeln einspritzen müßte, um ihm die gleiche Giftmenge beizubringen, wie mit den 0,6 ccm des Aufgusses von Focke. Selbst wenn es gelingt, diese Flüssigkeitsmenge bei der Einspritzung an verschiedenen Körperstellen so unterzubringen, daß sie nicht ausfließt, würde sie und mit ihr die wirksamen Bestandteile so langsam und wohl auch so unvollständig resorbiert werden, daß der Ventrikelstillstand nur nach verhältnismäßig sehr langer Zeit und oft wohl, wegen der Schädigung des Herzens durch die resorbierte Flüssigkeitsmenge, gar nicht zustande käme.

Lutzkaja und Cloetta¹⁾ heben mit Recht hervor, daß bei den kleinen, nach Focke zulässigen Zeiträumen unmöglich die ganze Giftmenge bis zum Eintritt des Herzstillstandes resorbiert sein kann. Der Wirkungswert sei demnach abhängig von der Schnelligkeit der Resorption und ein schwächer wirksames, aber leichter resorbierbares Präparat werde im Froschversuch einen größeren Wirkungswert ergeben, als ein stärker wirkendes, aber schwerer resorbierbares. Daß diese Betrachtungen zutreffend sind, ergibt sich aus den weiter unten mitgeteilten Versuchen, nach welchen die Wirkung nicht von der absoluten, in einer bestimmten Zeit durch das Herz strömenden Giftmenge, sondern lediglich von ihrem Verhältnis zur Menge der Flüssigkeit, also von der Giftkonzentration der letzteren abhängt.

Auch die von Focke vorausgesetzte umgekehrte Proportionalität zwischen der eingespritzten Giftmenge und der Zeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes ist nicht zutreffend. Diese Zeit nimmt in solchen Froschversuchen rascher ab, als die Giftmenge steigt. Dementsprechend fanden Lutzkaja und Cloetta den Wirkungswert v in fünf Versuchen mit je 0,36 mg Digitoxin $= 2,36$, in acht Versuchen mit je 0,5 mg Digitoxin $v = 4,5$, statt des geforderten Wertes $v = 3,2$.

Aus den im vorstehenden erörterten Umständen folgt, daß das Verfahren, den Wirkungswert der Digitalisblätter durch Einspritzungen eines Aufgusses der letzteren unter die Haut von Fröschen festzustellen, nicht zum Ziele führt. Dagegen bot sich die Aussicht, durch geeignete Versuche an isolierten und von einer Nährflüssigkeit durchströmten Froschherzen diesen Wert mit ausreichender Genauigkeit zu ermitteln.

1) S. Lutzkaja, Über den Wirkungswert der Folia digitalis, seine Bestimmung und seine Veränderung. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. Vol. XVIII, S. 77. 1908.

Um bei solchen Versuchen brauchbare Resultate zu erlangen, müssen vor allem folgende Forderungen erfüllt werden.

1. Da die gewöhnlichen Digitalisblätter in der Regel in Form eines Aufgusses, eines Infusum foliorum Digitalis, angewandt werden, und sich voraussetzen läßt, daß auch die Anwendung der „Folia Digitalis titrata“ in dieser Form erfolgen wird, so muß bei der Feststellung des Wirkungswertes der Aufguß beibehalten werden, und zwar in dem Stärkeverhältnis von 1:100—200, wie es in der Praxis üblich ist. Die Versuchsanordnung muß daher auch die Anwendung dieser schwachen Aufgüsse gestatten.

2. Die in der zur Prüfung bestimmten Menge des Aufgusses enthaltenen wirksamen Bestandteile sollen nach ihrem Zusatz zur Durchströmungsflüssigkeit in gleichbleibender Konzentration und in möglichst gleichmäßigem Strom durch das Herz circulieren.

3. Bei der Feststellung des Wirkungswertes aus den Resultaten der Versuche soll die Annahme einer Proportionalität zwischen der Giftdosis und der Zeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes möglichst ausgeschlossen sein. Um diese Forderung zu erfüllen, vergleicht man die Zeiten, in welchen bestimmte Mengen eines Digitalisaufgusses und eines chemisch reinen gleichartig wirkenden Stoffes den Ventrikelstillstand herbeiführen. Wenn diese Zeiten in beiden Fällen die gleichen sind, so kann man annehmen, daß die angewandte Menge des Aufgusses ebenso stark wirkt wie die des reinen Stoffes.

Die Ausführung der Versuche, die zur Erfüllung der vorstehenden Forderungen führen sollten, erfolgte mit Hilfe des bekannten Williamschen Froschherzapparats. Als Nährlösung erwies sich wegen ihres reichlichen, nicht leicht zu erschöpfenden Sauerstoffgehalts mit zwei Teilen Kochsalzlösung von 0,7 Proz. verdünntes Rindsblut zweckmäßiger, als die Albanesesche Gummi-Kochsalzlösung. Mit dem Apparat ist ein kleines Quecksilbermanometer für die Registrierung der Herzbewegungen verbunden.

Die Herzen wurden möglichst großen, gesunden und kräftigen männlichen Exemplaren von *R. temporaria* entnommen. Am bloßgelegten Herzen des decapitierten Tieres unterbindet man die großen Venen möglichst weit vom Venensinus, sowie die Lungengefäße und den rechts vom Experimentator liegenden Zweig der Aorta, führt dann in den anderen Zweig eine Kanüle bis in den Ventrikel ein und verbindet das Herz mit dem Williamschen Apparat

Es muß sorgfältig darauf geachtet werden, daß das Herz dabei nicht verletzt wird.

Wenn infolge kleiner Verletzungen oder vielleicht auch wegen einer ungewöhnlichen Durchlässigkeit der Herzwandungen kontinuierlich etwas von der gifthaltigen Nährflüssigkeit nach außen dringt, so wird durch die direkte Einwirkung der letzteren auf die äußeren Herzmuskelschichten der diastolische Zustand des Herzens stärker ausfallen als bei der bloßen Wirkung des Giftes von innen her¹⁾. Durch ein solches stärkeres Hervortreten des diastolischen Einflusses auf die Herzbewegungen kann der Eintritt des systolischen Ventrikelstillstandes verzögert werden. Es ist daher zweckmäßig, das Herz am Apparat nicht frei in der Luft hängen zu lassen, sondern es während des Versuches in giffreier Nährflüssigkeit eingetaucht zu halten, wobei die etwa nach außen dringende gifthaltige Flüssigkeit andauernd fortgespült wird.

Hierauf läßt man das Herz seine Pulse so lange am Kymographion aufzeichnen, bis diese in bezug auf Frequenz und Größe ganz gleichmäßig erfolgen. Der Druck im Manometer wird zweckmäßig so reguliert, daß die einzelnen Pulserhebungen eines kräftig schlagenden, unvergifteten Herzens an der Kurve eine Höhe von 6—8 mm haben.

Die Höhendifferenz zwischen dem Herzventrikel und dem Niveau der Nährflüssigkeit betrug in allen Versuchen ausnahmslos 10 cm. Sie muß während der ganzen Versuchsreihe, die zur Bestimmung des Wirkungswertes erforderlich ist, die gleiche bleiben, weil bei höherem Druck der Ventrikel später, bei niederem früher zum Stillstand kommen kann als bei stets gleichbleibendem Druck auf die Innenwandung des Herzens.

Wenn die Herztätigkeit eine ganz regelmäßige ist, vermischt man die Nährflüssigkeit unter Umschütteln mit der zu prüfenden Gifflösung, läßt die in den zum Herzen führenden Zuleitungsröhren enthaltene giffreie Nährflüssigkeit durch einen unterhalb des Ventils mittelst eines T-Rohres angesetzten und abgeklemmten Kautschukschlauch ausfließen und gießt sie in das die jetzt vergiftete Nährflüssigkeit enthaltende Kölbchen unter erneutem Umschütteln zurück. Das letztere muß während des Versuches wiederholt werden, um eine Senkung der Blutkörperchen zu verhindern. Bei dieser Versuchsanordnung kommt das Herz sehr rasch unter die volle Wirkung der gifthaltigen Nährflüssigkeit, die

1) Vergl. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. 6. Aufl. 1909. S. 293—295.

immer wieder in das gleiche Kölbchen zurückfließt, so daß das Herz kontinuierlich von der Nährflüssigkeit, deren Menge in allen Versuchen 50 ccm betrug, mit unverändertem Giftgehalt durchströmt wird.

Es ist nicht notwendig, daß bei allen Bestimmungen des Wirkungswertes die gleiche Versuchsanordnung genau eingehalten wird. Dagegen kommt es sehr darauf an, daß alle Versuche, deren Resultate untereinander verglichen werden sollen, unter stets den gleichen Bedingungen und Versuchsanordnungen ausgeführt werden.

Es ist oben erwähnt, daß die Prüfung der Digitalisblätter auf ihren Wirkungswert aus praktischen Gründen in Form eines Aufgusses erfolgen soll. Für therapeutische Zwecke werden 100 ccm eines solchen in der Regel aus 0,5—1,0 g der Blätter bereitet. Für die vorliegenden Untersuchungen wurde das Verhältnis 1:100 gewählt. Das Verfahren bei der Herstellung des Aufgusses war in allen Versuchen das gleiche. Von den feingepulverten Blättern wurden 1,0 g mit 70 ccm destillierten siedenden Wassers übergossen und unter mehrmaligem Umschütteln 5 Minuten lang auf dem Wasserbade stehen gelassen. Dann wurde durch Papier filtriert und das Blätterpulver auf dem Filter mit so viel heißem Wasser ausgewaschen, daß die Menge des ganz klaren Aufgusses nach dem Erkalten 100 ccm betrug.

Besondere Versuche ergaben, daß bei diesem Verhältnis zwischen Blätter- und Aufgußmenge nur ein geringer Rest der wirksamen Bestandteile in den Blättern zurückbleibt. Aus den bei der Bereitung des Aufgusses mit Wasser ausgezogenen Blättern wurde ein Auszug mit verdünntem Alkohol bereitet und dieser nach dem Einengen auf dem Wasserbade und Verdunsten des Alkohols auf seine Wirkung geprüft. Eine Menge dieses Auszuges, die 0,1 g der Digitalisblätter auf 50 ccm Nährflüssigkeit entsprach, führte frühestens nach mehr als einer Stunde den Herzstillstand herbei. Die in den Blättern bei der Bereitung des Aufgusses zurückgebliebene Menge kann höchstens auf 5 Proz. der Gesamtmenge der in den Blättern enthaltenen wirksamen Bestandteile geschätzt werden.

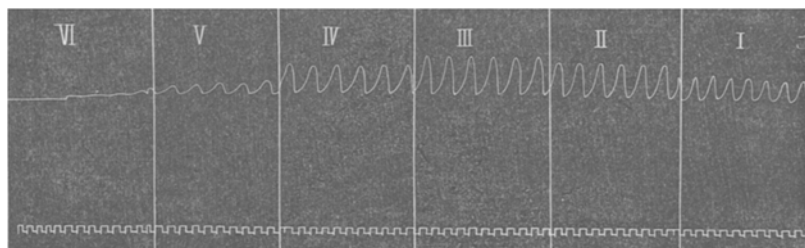
Zur Vergleichung des Wirkungswertes der Digitalisaufgüsse mit chemisch reinen Stoffen erwies sich das gut kristallisierte Gratus-Stophantin wegen seiner ausreichenden Löslichkeit in Wasser am brauchbarsten, während das in Wasser ganz unlösliche Digitoxin nicht immer untereinander überein-

stimmende Resultate gab. Das Gratus-Strophantin hatte mir auf gefällige Vermittelung des Herrn Professor Gilg in Berlin die Firma „Chemische Fabrik Güstrow, Dr. Hillringhaus und Dr. Heilmann“ in entgegenkommender Weise zur Verfügung gestellt. Es wurde in Form einer wäßrigen Lösung von 0,01 Proz. angewandt, so daß 1 cem derselben 0,1 mg Strophantin enthielt.

Bei den Versuchen kam es darauf an, die Zeit vom Beginn der Vergiftung bis zum Eintritt des Ventrikelstillstandes möglichst sicher zu bestimmen. Der letztere galt von dem Zeitpunkt an als vollständig, in welchem am Manometerschwimmer nicht die kleinste Bewegung mehr wahrgenommen werden konnte und kein Tropfen von der Nährflüssigkeit zurück in das Kölbchen befördert wurde.

Den typischen Verlauf eines Versuches mit 0,1 mg Strophantin auf 50 cem Nährflüssigkeit veranschaulicht die nachstehende Kurve.

Figur 1.



Kurvenabschnitt I. vor der Vergiftung.

„ II. 4 Minuten nach dem Beginn der Vergiftung.

„ III. 8 „ „ „ „ „ „

„ IV. 16 „ „ „ „ „ „

„ V. 20 „ „ „ „ „ „

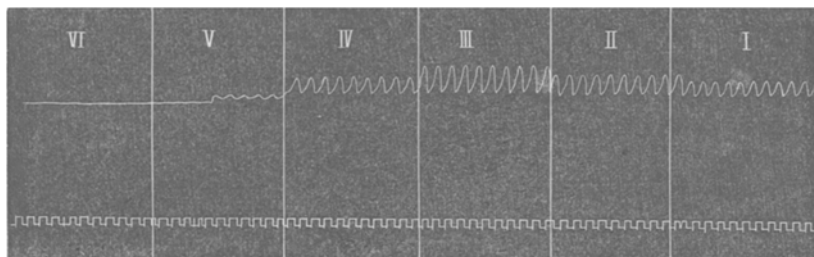
„ VI. 22 „ „ „ „ „ „

Vollständiger Ventrikelstillstand 22 Minuten nach dem Beginn der Vergiftung. Die Hälfte der Kurve nach rechts im Abschnitt VI zeigt noch äußerst schwache, kaum merkliche Erhebungen.

Bemerkenswert ist die starke Zunahme des Pulsvolumens, die sich durch die hohen Pulskurven im Abschnitt III kund gibt.

Den gleichen Charakter hat die nachstehende Kurve von einem Versuch mit 2 cem Aufguß (1:100) der Digitalissorte B., von welcher weiter unten die Rede sein wird, und 50 cem Nährflüssigkeit.

Figur 2.



Kurvenabschnitt I. vor der Vergiftung.

„	II. 5 Minuten nach dem Beginn der Vergiftung.					
„	III. 12	„	„	„	„	„
„	IV. 18	„	„	„	„	„
„	V. 19	„	„	„	„	„
„	VI. 22	„	„	„	„	„

Der Ventrikelstillstand ist erst in dem letzten Teil des Kurvenabschnittes VI vollständig. Vorher wurden noch einzelne Tropfen der Nährflüssigkeit vom Herzen zurück in das Kölbchen befördert.

In den Versuchen mit etwas größeren Gaben von *Digitalis* ist die Vergrößerung des Pulsvolumens nicht so ausgesprochen wie in dieser Kurve, namentlich erreichen die Pulscurven selten die Höhe, wie nach *Strophantin* und *Digitoxin*.

In den nachstehenden Tabellen sind die Resultate der Versuche mit *Strophantin* und mit drei Sorten *Digitalis*blätter zusammengestellt. Diese Blätter, die ein feines Pulver bildeten, hatte ich für die vorliegenden Untersuchungen vom Kaiserlichen Gesundheitsamt erhalten. Sie waren jede Sorte in zwei Gläsern mit Kork und Paraffin verschlossen. Alle waren bezeichnet: „*Folia Digitalis*, Ernte 1909. Wassergehalt 1,5 Proz., Valor 4“ und voneinander durch die Buchstaben A, B und C unterschieden.

In manchen Versuchen wurde zur Sicherung der Resultate, nachdem das erste Herz zum Stillstand gekommen war, ein zweites und dann noch ein drittes und viertes Herz durch dieselbe gifthaltige Nährflüssigkeit zum Stillstand gebracht. Diese Versuche tragen besonders zur sicheren Beurteilung der Resultate bei. Im Versuch 8 der nachstehenden Tabelle II z. B. tritt der Ventrikelstillstand an dem 1. Herzen abweichend von den übrigen Zeiten dieser Versuchsreihe erst nach 33 Minuten ein, am 2. Herzen in Übereinstimmung mit jenen

Zeiten nach 24 Minuten. Man kann daher mit Sicherheit annehmen, daß die Beschaffenheit des 1. Herzens die Ursache dieser so bedeutenden Verspätung des Eintritts des Ventrikelstillstandes ist.

In wissenschaftlichem Interesse festzustellen, wie viele Herzen nacheinander von derselben schwach gifthaltigen Nährflüssigkeit zum Stillstand gebracht werden, muß späteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Ziemlich weit auseinander liegende *Minima* und *Maxima* der Zeiten gleichen sich bei einer größeren Anzahl von Versuchen in ausreichendem Maße aus. So z. B. kann man die Zahl 20 in Versuch 14 der nachstehenden Tabelle I bei der Bildung des Durchschnitts unberücksichtigt lassen, weil sie allein von den übrigen Zahlen der Zeiten stark abweicht. Wenn man sie dennoch mit in Rechnung bringt, so beträgt die sich dann ergebende Durchschnittszeit statt 13 Minuten 13,7 Minuten, ein Unterschied, der bei der Feststellung des Wirkungswertes der Digitalisblätter, wie sich aus den folgenden Berechnungen ergeben wird, vollständig vernachlässigt werden kann.

Die im nachstehenden mitgeteilten Versuche sind von meinem derzeitigen zweiten Assistenten, Herrn Robert Krailsheimer unter meiner Leitung ausgeführt. Die von ihm im Sommer sowie im August und September 1909 angestellten Untersuchungen, welche die Vorarbeiten zu der vorliegenden Bearbeitung der Frage über die Wertbestimmung der Digitalisblätter bilden, sind in diesem Archiv vorstehend veröffentlicht.

In den Tabellen stehen die Zeiten von den Versuchen, in denen die Nährflüssigkeit und der Giftzusatz erneuert waren, in der vertikalen, die von den Versuchen an mehreren Herzen nacheinander mit derselben gifthaltigen Nährflüssigkeit in der horizontalen Reihe.

Die römischen Ziffern in der vierten Kolumne bezeichnen die Aufgüsse von den einzelnen Herstellungen.

Die in den vorstehenden Tabellen mitgeteilten Zahlen lassen eine unmittelbare Vergleichung der Stärke der Wirkung der Digitalisblätter mit dem Wirkungswert des Strophantins nicht zu, weil dem oben Gesagten entsprechend die Wirkung zweier Stoffe unter den gegebenen Bedingungen nur dann vergleichbar ist, wenn der Ventrikelstillstand nach ihrer Anwendung in der gleichen Zeit eintritt. Wenn man daher ganz exakt verfahren wollte, so müßte man durch besondere Versuche feststellen, welche Mengen der Aufgüsse erforderlich sind, um den Ventrikelstillstand in der gleichen Zeit herbeizuführen, wie z. B.

Tabelle I.
Versuche mit *Gratus-Strophantin*.

Nummer der Versuche	Menge des Strophantins in 50 ccm Nähr- flüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des Ventristillstandes in Min.				
		1. Herz	2. Herz	3. Herz	4. Herz	
1	0.05 mg	30	31	33	38	} Ventrikelstillst. im Durchschnitt in 32 Minuten.
2	"	33	28	27	29	
3	"	28	—	—	—	
4	"	35	31	38	—	
5	0.1 mg	25	—	—	—	} Ventrikelstillst. im Durchschn. in 25 Min.
6	"	26	—	—	—	
7	"	22	27	27	24	
8	"	26	—	—	—	
9	"	22	—	—	—	
10	"	23	—	—	—	
11	"	25	—	—	—	} Ventrikelstillst. im Durchschnitt in 13 Minuten.
12	0.15 mg	13	15	—	—	
13	"	12	—	—	—	
14	"	[20]	—	—	—	
15	1	10	13	12	—	
16	"	14	15	—	—	

Tabelle II.
Versuche mit „*Folia Digitalis A.*“

Nr. der Ver- suche	Menge des Aufg. (1 : 100) in 50 ccm Nährflüssigk.	Entsprechend. Menge der Blätter	Beschaffen- heit des Aufgusses	Zeit bis zum Eintritt d. Ven- trikelstillst. in Minuten.		
				1. Herz	2. Herz	
1	1 ccm	0.01 g	frisch	0	—	} 0 = kein Still- stand nach einer Stunde.
2	"	"	24 Std. alt	0	—	
3	"	"	48 Std. alt	43	0	
4	2 ccm	0.02 g	I, frisch	24	—	} Ventrikelstill- stand im Durch- schnitt in 23 Minuten.
5	"	"	" "	25	—	
6	"	"	" "	23	—	
7	"	"	" "	22	—	
8	"	"	III, frisch	[35]	24	
9	"	"	II, 24 Std. alt	23	24	
10	3 ccm	0.03 g	II, frisch	7	—	} Ventrikelstill- stand im Durch- schnitt in 10 Minuten.
11	"	"	" "	11	—	
12	"	"	" "	8	—	
13	"	"	II, 24 Std. alt	11	—	
14	"	"	III frisch	11	—	
15	"	"	"	11	—	

Tabelle III.
Versuche mit „Folia Digitalis B.“

Nr. der Ver- suche	Menge des Aufg. (1 : 100) in 50 cem Nährflüssigk.	Ent- sprechende Menge der Blätter	Beschaffen- heit des Aufgusses	Zeit bis zum Eintritt des Ventrikelstill- standes in Minuten.		
				1. Herz	2. Herz	3. Herz
1	1 cem	0.01 g	frisch	57	—	—
2	"	"	"	51	0	—
3	2 cem	0.02 g	II. frisch	28	—	—
4	"	"	I. 24 Std. alt	39	—	—
5	"	"	I. "	27	—	—
6	"	"	I. 24 "	25	—	—
7	"	"	I. 24 "	39	—	—
8	"	"	I. 24 "	23	—	—
9	"	"	I. 12 "	25	—	—
10	"	"	I. 48 "	24	—	—
11	"	"	I. 48 "	25	—	—
12	"	"	II. 48 frisch	25	—	—
13	1	"	I. 48 Std. alt	22	22	—
14	3 cem	0.03 g	frisch	26	—	—
15	"	"	"	23	19	20
16	"	"	"	22	20	19

Ventrikelstill-
stand im Durch-
schnitt in
27 Minuten.

Ventrikelstill-
stand im Durch-
schnitt in
21 Minuten

Tabelle IV.
Versuche mit „Folia Digitalis C.“

Nr. der Ver- suche	Menge des Aufg. (1 : 1000) in 50 cem Nährflüssigk.	Ent- sprechende Menge der Blätter	Beschaffen- heit des Aufgusses	Zeit bis zum Eintritt des Ventrikelstill- standes in Minuten		
				1. Herz	2. Herz	3. Herz
1	2 cem	0.02 g	I. frisch	24	—	—
2	"	"	I. "	23	—	—
3	"	"	II. "	22	23	21
4	"	"	I. 24 Std. alt	25	—	—
5	"	"	I. "	24	25	—

Ventrikelstill-
stand im Durch-
schnitt in
23 Minuten.

die in der Tabelle I angegebenen Strophantinmengen. Ein solches Verfahren wäre sehr zeitraubend, weil man zur Erlangung solcher Zahlenwerte eine weit größere Anzahl von Versuchen anstellen müßte, als zur Feststellung der Durchschnittszeiten des Eintritts des Ventrikelstillstandes für Digitalismengen, die nur annähernd in bezug auf diese Zeiten den angewandten Strophantinmengen entsprechen. Auch genügt es vollkommen, die daraus sich ergebenden

Zeitunterschiede, wie sie aus den Tabellen ersichtlich sind, durch Interpolation auszugleichen. Wenn nach Tabelle I 0,05 mg Strophantin den Ventrikelstillstand in 32 Minuten, und 0,1 mg in 25 Minuten herbeiführen, so entsprechen $0,1 - 0,05 = 0,05$ mg einer Zeitdifferenz von $32 - 25 = 7$ Minuten und die Zunahme der Strophantinmenge um $\frac{0,05}{7} = 0,0071$ mg einer Abnahme der Zeit um 1 Minute.

Da nach Tabelle I und II der Zeitunterschied zwischen der Wirkung von 0,1 mg Strophantin und 2 cem Digitalisaufguß der Blätter A $25 - 23 = 2$ Minuten beträgt, so entspricht diese Zeit einer Strophantinmenge von $2 \times 0,0071 = 0,014$ mg. Da ferner der Ventrikelstillstand nach 2 cem des Aufgusses 2 Minuten früher eintritt als nach 0,1 mg Strophantin, so müssen jene 0,014 mg zu der letzteren Menge addiert werden, im entgegengesetzten Falle, wenn der Stillstand nach 2 cem des Aufgusses 2 Minuten später eingetreten wäre, müßte man 0,014 von 0,1 mg abziehen. Demnach wirken 2 cem des Aufgusses der Blätter A so stark wie $0,1 + 0,014 = 0,114$ mg Strophantin.

Zwar besteht auch zwischen den hier in Rechnung gebrachten Zeitunterschieden keine Proportionalität, aber sie bilden nur einen Teil der direkt durch den Versuch ermittelten und in Rechnung gebrachten Zeiten und ihre Abweichungen von der Proportionalität haben daher keinen beachtenswerten Einfluß auf die Resultate. Die Genauigkeit der letzteren ist um so größer, je kleiner die Interpolationszeiten sind. Die weiteren Berechnungen gestalten sich folgendermaßen.

Der Ventrikelstillstand trat ein (vergl. Tabelle I—IV):

nach 0,05 mg Strophantin in	32 Minuten.
„ 0,1 „ „ „	25 „
„ 0,15 „ „ „	13 „
„ 2 cem Aufguß der Blätter A in	23 „
„ 3 „ „ „ „ A	10 „
„ 2 „ „ „ „ B	27 „
„ 3 „ „ „ „ B	21 „
„ 2 „ „ „ „ C	23 „

Diese Zahlen geben bei der in gleicher Weise wie oben ausgeführten Berechnung für die drei Blättersorten die folgenden Beziehungen.

Blättersorte A.

1. Oben wurde der Wirkungsgrad von 2 cem des Aufgusses gleich dem von 0,114 mg Strophantin gefunden.

2. Legt man der Berechnung für 2 ccm Aufguß die Zeit nach 0,05 mg, statt wie oben nach 0,1 mg Strophantin zugrunde, so erhält man den gleichen Wert, wie vorstehend. Der Ventrikelstillstand trat ein:

nach 0,05 mg Strophantin in	32 Minuten
„ 2 ccm Aufguß der Blätter A in 23 „	„
Unterschied 9 Minuten.	

Für 1 Minute Zeitunterschied zwischen dem Eintritt des Ventrikelstillstandes nach 0,05 mg und 0,1 mg Strophantin wurden oben 0,0071 mg Strophantin gefunden, so daß die Menge des letzteren für 9 Minuten $0,0639 = 0,064$ mg beträgt.

Demnach wirken 2 ccm des Aufgusses so stark wie $0,05 + 0,064 = 0,114$ mg Strophantin, so daß diese Zahl genau die gleiche ist wie die mit Zugrundelegung der Zeit für 0,1 mg berechnete.

3. Wenn man bei der Berechnung des Wirkungswertes der Blätter A von der 3 ccm des Aufgusses entsprechenden Zeit ausgeht, so ist das Resultat folgendes.

Es trat der Ventrikelstillstand ein:

nach 0,15 mg Strophantin in	13 Minuten
„ 3 ccm Aufguß d. Blätter A in 10 „	„
Unterschied 3 Minuten.	

$$0,007 \times 3 = 0,021.$$

3 ccm Digitalisaufguß wirken demnach so stark wie $0,15 + 0,021 = 0,171$ mg Strophantin.

Daß 2 ccm und 3 ccm des Aufgusses in der Tat den Wirkungswert wie 0,114 und 0,168 mg Strophantin haben, ergibt sich aus der völligen Übereinstimmung ihrer Verhältnisse, denn es ist:

$$2 + 0,171 = 0,342$$

$$3 + 0,114 = 0,342$$

Wenn man für die Berechnung des Wirkungswertes von 2 ccm des Aufgusses die der Strophantinmenge 0,15 mg entsprechende Zeit zugrunde legen wollte, so müßte man nicht den Zeitunterschied zwischen der Wirkung von 0,05 und 0,1 mg Strophantin einsetzen, sondern den zwischen 0,1 und 0,15 mg, welcher 12 Minuten beträgt, so daß bei der Steigerung der Strophantinmenge um $\frac{0,05}{12} = 0,004$ mg die Zeit des Eintritts des Ventrikelstillstandes um 1 Minute abnimmt.

Man hätte dann:

nach 2 ccm Aufguß A Ventrikelstillstand in	23 Minuten
„ 0,15 mg Strophantin Ventrikelstillstand in 13 „	„
Unterschied 10 Minuten.	

$$10 \times 0,004 = 0,040$$

Nach dieser Berechnung wirken 2 ccm des Aufgusses so stark wie $0,15 - 0,04 = 0,110$ Strophantin, anstatt wie 0,114 mg, so daß der Unterschied 3,6 Proz. beträgt.

Blättersorte B.

1. Der Ventrikelstillstand trat ein
 nach 0,05 Strophantin in 32 Minuten
 „ 2 ccm Aufguß der Blätter B in 27 „
 Unterschied 5 Minuten.

$$0,007 \times 5 = 0,035$$

Demnach wirken 2 ccm des Aufgusses so stark wie $0,05 + 0,035 = 0,085$ mg Strophantin.

2. Ferner trat der Ventrikelstillstand ein
 nach 0,1 mg Strophantin in 25 Minuten
 „ 3 ccm Aufguß der Blätter B in 21 „
 Unterschied 4 Minuten.

$$4 \times 0,007 = 0,028 \text{ mg Strophantin.}$$

3 ccm des Aufgusses der Blätter B wirken daher so stark wie $0,1 + 0,028 = 0,128$ mg Strophantin.

Auch bei dieser Blättersorte ist die Übereinstimmung der Versuchsergebnisse eine vollkommene, denn es ist:

$$2 \times 0,128 = 0,256 \text{ und}$$

$$3 \times 0,085 = 0,255.$$

Da die gleichen Mengen der Blättersorten A und B in dem Verhältnis wie 0,114 und 0,085 Strophantin wirken, so verhält sich der Wirkungswert der Blätter B zu dem der Blättersorte A wie 100:134, d. h. es wirken 100 Teile der Blätter A so stark wie 134 Teile der Blätter B. Wenn man für einen Aufguß der ersteren 1 g gebraucht, so müßte man von der Blättersorte B 1,34 g für die Herstellung eines gleich stark wirkenden Aufgusses anwenden.

Blättersorte C.

Da 2 ccm des Aufgusses dieser Blättersorte den Ventrikelstillstand in 23 Minuten herbeiführen, also in derselben Zeit wie 2 ccm des Aufgusses der Blättersorte A, so ist der Wirkungswert der Blättersorte A und C der gleiche.

Aus den vorstehenden Versuchsergebnissen ergibt sich, daß die Bestimmung des Wirkungswertes der Digitalisblätter mit ausreichender Genauigkeit ausführbar ist. Doch wird sich die Ausführung für praktische Zwecke nicht ganz einfach gestalten, weil die für das Gelingen der Bestimmungen in Betracht kommenden Bedingungen nicht ganz leicht zu übersehen sind und die störenden Momente sich oft schwer beseitigen lassen. Nicht immer gestalten sich die Versuche so regelrecht und typisch, wie es die oben (S. 314 und 315) mitgeteilten Kurven veranschaulichen.

Vor allem hängt das Gelingen der Versuche von dem gesunden Zustand der Versuchstiere und von der guten Beschaffen-

heit ihrer Herzen ab. Wenn ein Herz nach dem Ansetzen an den Apparat schwache und ungleich große Pulse mit geringer oder wechselnder Frequenz ausführt, so ist es für die Versuche unbrauchbar, falls es nicht nach 5—10 Minuten regelmäßig und kräftig zu pulsieren anfängt. Zuweilen schlagen schlecht genährte und schwache Herzen anfangs ganz regelmäßig und selbst kräftig, bald aber werden die Pulse klein, indem weder eine ausgiebige Diastole noch eine vollständige Systole zustande kommen. Da es sich bei der Wirkung der Stoffe der Digitalingruppe um Elastizitätsänderungen der Herzmuskulatur handelt, so tritt bei teigiger, schlaffer Beschaffenheit der letzteren der Ventrikelstillstand nur verspätet ein und ist meist kein vollständig systolischer.

Ganz besonders zu beachten ist ferner, daß die Empfänglichkeit der Herzen, auch wenn sie gesunden und kräftigen Fröschen entnommen sind, für diese Gifte eine nach den Jahreszeiten und anderen Umständen wechselnde ist. Die in der Tabelle I (oben S. 317) enthaltenen Zeiten stammen von Versuchen mit Strophantin, die im Januar und zu Anfang Februar an Herzen von solchen Fröschen ausgeführt sind, die alle 8—14 Tage direkt von den Orten ihres Winteraufenthalts geholt waren. Mit den Zeiten von diesen Versuchen stimmen die von Krailsheimer¹⁾ mit demselben Strophantin im August und September gefundenen Zeiten, wie die nachstehende Zusammenstellung zeigt, nicht überein.

Die Zeiten für den Eintritt des Ventrikelstillstandes betragen im Durchschnitt im Januar und Anfang Februar

für 0,05 mg Strophantin nach Tabelle I 32 Minuten

„ 0,1 „ „ „ „ I 25 „

„ 0,15 „ „ „ „ I 13 „

im August und September

für 0,1 mg Strophantin 31 Minuten

„ 0,2 „ „ 23 „

Die Durchschnittszeit von 31 Minuten für 0,1 mg Strophantin aus den im August und September angestellten Versuchen ist unter Ausschaltung dreier Minima von 26, 25 und 24 Minuten gebildet.

Besonders auffallend ist, daß in den Versuchen aus diesen beiden Monaten der Ventrikelstillstand nach 0,2 mg Strophantin im Durchschnitt 10 Minuten später eintritt als im Januar nach der kleineren Gabe von 0,15 mg. Wenn es sich um verschiedene

1) a. a. O.

Präparate handelte, so würde man schließen, daß, in der oben angegebenen Weise berechnet, das im Januar untersuchte Strophantin doppelt so stark wirkt wie jenes im August und September untersuchte. Da in diesen Monaten die Feldfrösche sich in gutem Zustande befinden, so muß man annehmen, daß ihre kräftigen Herzen in dieser Zeit widerstandsfähiger gegen die Giftwirkung sind als im Winter und daß es daher zur Herbeiführung des Ventrikelstillstandes einer längeren Zeit bedarf als bei den geschwächten und empfänglicheren Herzen der hungernden Frösche im Winter. Nur wenn die Herzen jene oben erwähnte schlaffe, teigartig weiche Beschaffenheit haben, wie gegen Ende des Winters kurz vor der Laichzeit, tritt der Ventrikelstillstand nach den gleichen Gaben wieder später ein als vorher und ist, wie bereits erwähnt, öfters kein ausgebildet systolischer.

Trotzdem die Zeiten für den Eintritt des Ventrikelstillstandes im August und September so bedeutend von denen im Januar beobachteten abweichen, so können sie dennoch der Berechnung des relativen Wirkungswertes der Digitalisblätter zugrunde gelegt werden, wie es die nachstehenden Resultate dartun.

Der Unterschied der Zeit zwischen dem Eintritt des Ventrikelstillstandes beträgt in den Versuchen vom August und September nach den oben mitgeteilten Zahlen für $0,2-0,1 \text{ mg} = 0,1 \text{ mg}$ Strophantin $31-23=8$ Minuten, also für $0,0125 \text{ mg}$ 1 Minute.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1. 0,1 mg Strophantin in	31 Minuten
2 ccm Aufguß der Blätter A nach Tabelle II in	23 „
Unterschied	8 Minuten.

$$0,0125 \times 8 = 0,1.$$

Es wirken daher 2 ccm des Aufgusses der Blätter A so stark wie $0,1+0,1=0,2 \text{ mg}$ Strophantin.

2. Es bewirken ferner den Ventrikelstillstand

0,2 mg Strophantin in	23 Minuten
3 ccm Aufguß der Blätter A in	10 „
Unterschied	13 Minuten.

$$0,0125 \times 13 = 0,162.$$

Es wirken 3 ccm des Aufgusses der Blätter A so stark wie $0,2+0,162=0,362 \text{ mg}$ Strophantin.

2 ccm demnach wie $0,24 \text{ mg}$.

Im Mittel von beiden Berechnungen wirken 2 ccm des Aufgusses der Blätter A so stark wie $0,22 \text{ mg}$ Strophantin im August und September.

In gleicher Weise erhält man für die Blättersorte B die folgenden Beziehungen.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1. 0,1 Strophantin im August und September in 31 Minuten

2 ccm Aufguß der Blätter B, nach Tabelle III in 27 „
Unterschied 4 Minuten.

$$0,0125 \times 4 = 0,05.$$

2 ccm des Aufgusses der Blätter B wirken demnach so stark wie
 $0,1 + 0,05 = 0,15$ mg Strophantin.

2. Ferner bewirken den Ventrikelstillstand

0,2 mg Strophantin im August und September in 23 Minuten

3 ccm Aufguß der Blätter B, nach Tabelle III in 21 „
Unterschied 2 Minuten.

$$0,0125 \times 2 = 0,025.$$

3 ccm des Aufgusses der Blätter B wirken demnach so stark wie
 $0,2 + 0,025 = 0,225$ mg Strophantin und dem entsprechend 2 ccm so
stark wie 0,15 Strophantin.

Nach den identischen Zahlen beider Berechnungen wirken
2 ccm des Aufgusses der Blättersorte B so stark wie 0,15 mg
Strophantin im August und September.

Das Verhältnis der Wirkungswerte beider Blättersorten ist nach
diesen Berechnungen 0,225 : 0,15.

Demnach wirken 100 Teile der Blätter A so stark wie
150 Teile der Blätter B, ein Verhältnis, das nur wenig von dem
oben (S. 321) berechneten 100 : 134 abweicht.

Auch die von Krailsheimer¹⁾ mitgeteilten Zeiten für
den Eintritt des Ventrikelstillstandes aus den im August und
September ausgeführten Versuchen mit Digi-
toxin ergeben bei der Berechnung für die Digitalisblätter die
gleichen relativen Wirkungswerte wie die Zeiten aus den Ver-
suchen mit Strophantin.

Der Ventrikelstillstand trat nach 0,1 mg Digitoxin im Durch-
schnitt in 27, nach 0,2 mg in 10 Minuten ein. Für 1 Minute Unter-
schied beträgt daher die Digitoxinmenge 0,0058 mg.

Blättersorte A.

1. Den Ventrikelstillstand bewirkten

0,1 mg Digitoxin in 27 Minuten

2 ccm Aufguß der Blätter A in 23 „

Unterschied 4 Minuten.

$$0,0058 \times 4 = 0,023.$$

Danach wirken 2 ccm Aufguß so stark wie $0,1 + 0,023 = 0,123$ mg
Digitoxin.

1) a. a. O.

2. Ferner bewirkten den Ventrikelstillstand

0,2 mg Digitoxin in	10 Minuten
3 cem Aufguß der Blätter A in	10 „
Unterschied	0 Minuten.

Es wirken daher 3 cem des Aufgusses der Blätter A so stark wie 0,2 mg Digitoxin und 2 cem wie **0,133 mg**.

Nach dem Durchschnitt der beiden Zahlen 0,123 und 0,133 wirken 2 cem des Aufgusses der Blätter A so stark wie **0,128 mg** Digitoxin.

Blättersorte B.

1. Den Ventrikelstillstand bewirkten

0,1 mg Digitoxin in	27 Minuten
2 cem Aufguß der Blätter B in	27 „
Unterschied	0 Minuten

Es wirken daher 2 cem des Aufgusses der Blätter B so stark wie **0,1 mg** Digitoxin.

2. Den Ventrikelstillstand bewirkten ferner

3 cem Aufguß der Blätter B in	21 Minuten
0,2 mg Digitoxin in	10 „
Unterschied	11 Minuten

$$0,0058 \times 11 = 0,064.$$

Daher wirken 3 cem des Aufgusses der Blätter B so stark wie 0,2—0,065=0,134 mg Digitoxin und 2 cem nach dieser Berechnung wie **0,090 mg**.

Nach dem Durchschnitt der beiden Zahlen 0,1 und 0,09 wirken 2 cem des Aufgusses der Blätter B so stark wie **0,095 mg** Digitoxin

Nach diesen Bestimmungen wirken

2 cem des Aufgusses der Blätter A so stark wie 0,128 mg Digitoxin und
2 cem „ „ „ „ B „ „ „ 0,095 „ „

Es verhält sich daher der Wirkungswert der Blätter B zu dem der Blätter A wie 100:134, ein Verhältnis, das genau das gleiche ist wie das oben (S. 321) mit Hilfe von Strophantin berechnete.

Die vorliegenden Untersuchungen und Berechnungen haben das sichere Resultat ergeben, daß es ohne unüberwindliche Schwierigkeiten gelingt, das gegenseitige Verhältnis der Wirkungswerte verschiedener Sorten von *Digitalis*blättern mit ausreichender Genauigkeit zu bestimmen, daß aber die bisherigen Ergebnisse nicht gestatten, die Wirkungswerte in bestimmten Maßeinheiten auszudrücken. Da für dieselben Mengen dieser Stoffe die Zeiten bis zum Eintritt des Ventrikelstillstandes von den wechselnden Zuständen der Frösche und ihrer

Herzen abhängen, so lassen sich diese Wirkungswerte ebensowenig nach „Froschherzeinheiten“ bemessen, wie es unsicher ist, jene, die direkt an Fröschen gewonnen sind, in „Froscheinheiten“ auszudrücken.

Auch ist es zunächst noch nicht möglich, die Wirkungswerte der Digitalisblätter auf bestimmte Mengen von Strophantin oder Digitoxin zu beziehen, da die gleichen Mengen dieser Stoffe, wie wir gesehen haben, den Ventrikel in der einen Jahreszeit schneller zum Stillstand bringen als in der anderen. Deshalb scheinen z. B. 2 cem Aufguß der Blätter A nach den obigen Berechnungen das eine mal so stark wie 0,114 mg, das andere mal wie 0,22 mg Strophantin zu wirken (vergl. oben S. 320 und 324). Diese Zahlen sind nur Hilfsgrößen, welche eine genauere Berechnung des Verhältnisses der Wirkungswerte verschiedener Digitalisblätter ermöglichen. Deshalb lassen sich Digitalisblätter, deren relativer pharmakologischer Wirkungswert bestimmt ist, nicht ohne weiteres an Kranken im Verhältnis zur Wirksamkeit des Strophantins oder Digitoxins dosieren. Wenn es durch weitere eingehende Untersuchungen gelingen sollte, ein unveränderliches proportionales Verhältnis zwischen den Wirkungswerten verschiedener Mengen von Strophantin und Digitalisblättern festzustellen, so würde das Strophantin oder ein anderer chemisch einheitlicher Stoff dieser pharmakologischen Gruppe auf Grund von Erfahrungen an Kranken mit Digitalisblättern, deren relativer Wirkungswert bestimmt ist, auch zu einem sehr brauchbaren Maßstab für die sichere Dosierung solcher Blätter werden.

Die Versuche, die diesem Zweck entsprechen könnten, müßten mit den Digitalisblättern und dem zur Vergleichung gewählten Stoff, z. B. dem Gratus-Strophantin, zu gleicher Zeit und an den Herzen völlig gleichartiger, zu der gleichen Zeit gefangener, gesunder und kräftiger Frösche ausgeführt werden und ebenso eine andere Versuchsreihe unter den gleichen Bedingungen, aber zu einer anderen, ebenfalls günstigen Jahreszeit. Vielleicht sind die oben berechneten Verhältnisse von 0,02 g der Digitalisblätter zu 0,114 mg Strophantin und von ebenfalls 0,02 g der Blätter B zu 0,085 mg Strophantin wenigstens annähernd auch im Sinne absoluter Werte zutreffend, weil die Versuche mit dem Strophantin einerseits und mit den Digitalisblättern andererseits hauptsächlich im Verlaufe von rund sechs Wochen durcheinander, also unter möglichst gleichen Bedingungen ausgeführt sind.

Die Absicht, diese Möglichkeit durch weitere Versuche zu prüfen, konnte zunächst nicht zur Ausführung kommen, weil die Herzen der im Februar ihren Winterstandorten entnommenen Frösche sich in hohem Maße in dem oben angeführten Zustand befanden, namentlich eine so weiche, leicht verletzbare Muskulatur hatten, daß die Ausführung der Versuche aufgegeben werden mußte. So z. B. trat der Ventrikelstillstand an diesen Herzen nach 2 cem des Aufgusses der Blätter A im Durchschnitt in 33 Minuten ein, anstatt wie einen Monat vorher in 25 Minuten, und nach ebenfalls 2 cem Aufguß der Blätter C in 34 Minuten statt nach Tabelle IV in 23 Minuten. Bemerkenswert ist, daß mit dem Strophantin an solchen Herzen die früheren Werte für den Ventrikelstillstand noch erhalten wurden zu einer Zeit, in der die Versuche mit Digitalisblättern von den früheren ganz abweichende Resultate gaben, so daß von vergleichenden Versuchen umsoweniger Erfolg zu erwarten war.

Wenn es gelingen sollte, durch weitere, in der angegebenen Weise ausgeführte Untersuchungen ein festes Verhältnis zwischen dem Wirkungswert des Strophantins oder Digitoxins und dem einer beliebigen Sorte von Digitalisblättern zu ermitteln, so wird sich der Wirkungswert der letzteren auf eine bestimmte Menge jener Stoffe beziehen oder einstellen lassen. Dann könnten Blätter von verschiedenem, aber mit bestimmten Mengen jener Stoffe vergleichbarem Wirkungswert für therapeutische Zwecke vorteilhaft zur Anwendung kommen. Vorläufig muß man sich darauf beschränken, alle für diese Zwecke bestimmten Digitalisblätter auf den gleichen Wirkungswert zu bringen. Wenn das zuerst in einem Jahre nach dem Einsammeln der Blätter zur Ausführung gekommen sein wird, so müßten die im nächsten Jahre gesammelten Blätter auf den Wirkungswert des Vorjahres gebracht und ebenso in jedem folgenden Jahre auf den des vorhergehenden. Voraussetzung dabei ist, daß der Wirkungswert der Blätter sich bei geeigneter Aufbewahrung im Laufe eines Jahres nicht ändert, was voraussichtlich zutreffend sein wird. Dann bestimmt man das Verhältnis des Wirkungswertes zwischen diesen und den neuen Blättern in derselben Weise, wie es hier für zwei verschiedene Sorten ausgeführt ist.

Die im ersten Jahr durch die Anwendung stets gleich stark wirkender Blätter an Kranken ermittelten Gaben würden für alle folgenden Jahre Geltung haben. Diese Ermittlung der Dosierung wäre in keinem Falle zu umgehen, weil man nicht voraussetzen

kann und weil es sogar von vornherein ausgeschlossen erscheint, daß Digitalisblätter, die am Froschherzen so stark wirken wie bestimmte Mengen von Strophantin oder Digitoxin, auch an Kranken die Wirkung in dem gleichen Verhältnis hervorbringen werden. Wenn z. B. nach der Berechnung auf S. 325 3 cem des Aufgusses 1 : 100 der Blätter A am Froschherzen so stark wirken wie 0,2 mg Digitoxin und dieses Verhältnis wäre ein konstantes, so darf man nicht schließen, daß diese Mengen Digitalis und Digitoxin auch bei der therapeutischen Anwendung gleich stark wirken werden.

Es kommt also nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen zunächst darauf an, den Ärzten einheitlich wirkende Digitalisblätter zur Verfügung zu stellen. Die Herstellung derselben kann in der Weise gedacht werden, daß an einer Zentralstelle der Wirkungswert jeder eingelieferten Sorte bestimmt wird und durch Mischen von stärker und schwächer wirkenden Sorten und, wenn nötig, auch von ersteren mit solchen Blättern, denen in geeigneter Weise die wirksamen Bestandteile entzogen sind, alle Sorten auf den gleichen Wirkungswert gebracht werden. Solche Blätter könnten dann in geeigneter Form und Verpackung an den Großhandel und die Apotheken abgegeben werden.
