

Wertbestimmungen von Digitalispräparaten.

Von Heinrich Bomhard.

Aus dem pharmakologisch-poliklinischen Institut der Universität Erlangen.

In neuerer Zeit sind zahlreiche Wertbestimmungen der Digitaliskörper sowie der aus der Digitalis gewonnenen Präparate vorgenommen worden. Ich hatte mir die Aufgabe gestellt, unter Leitung von Herrn Professor Dr. Heinz die wichtigsten Digitalis- und Strophantuspräparate — galenische Zubereitungen wie chemisch reine Körper — vergleichend zu untersuchen und auf ihren „Wert“ zu prüfen. Bei dieser Wertbestimmung sollte nicht nur „quantitativ“ die wirksame Dosis der einzelnen Präparate bestimmt, sondern es sollte auch „qualitativ“ ihre Wirkungsart untersucht werden.

Methodik.

Zur ersten Orientierung über den Ablauf der Wirkung der einzelnen Präparate am Froschherz haben wir die Lokalinspektion des bloßgelegten Herzens benutzt. Es wurde dabei die Pulszahl, der Ablauf der Herzevolution, der Umfang der Diastole und die Energie der Systole des Ventrikels im ganzen Verlauf der Digitaliswirkung (im „therapeutischen“ und „toxischen“ Stadium) beobachtet.

Natürlich erschien es wünschenswert, neben der subjektiven Methode der Lokalinspektion die objektive Registrierung der Herztätigkeit am Kymographion anzuwenden. Die zur Zeit meistgebrauchte Methode der graphischen Registrierung ist die Engelmanssche Suspensionsmethode. Dabei wird nach Fixierung des Frosches auf einem Froschbrett in Horizontallage ein „Herzfenster“ angelegt, durch dieses nach Öffnen des Perikards der Ventrikel herausgeleitet und die Spitze des Ventrikels durch eine kleine, leichte Stahlpinzette angezwickt. Von letzterer

leitet ein feuchter, nicht rollender Seidenfaden zu dem kürzeren Arm eines leichten, doppelarmigen Hebels. Das längere Ende des Hebels ist mit einer feinen, aus Pergamentpapier hergestellten Schreibspitze versehen. Dieser Arm muß durch Anbringung eines kleinen Gewichtes beschwert werden, damit das Froschherz überhaupt Kurven schreiben kann. Mißlich bei dem ganzen Verfahren ist, daß durch dieses den schreibenden Hebelarm niederdrückende Gewicht die Herzspitze mehr oder minder steil nach oben gezogen wird, so daß Längsachse des Körpers und Längsachse des Herzens einen mehr oder minder stumpfen Winkel bilden. Die Kurve, die das Froschherz bei der Engelmanschen Suspensionsmethode schreibt, ist natürlich der Ausdruck der Tätigkeit des Ventrikels und der Vorhöfe. Die einzelnen Zacken der Kurve müssen daher genau analysiert werden. Da mit einem zweiarmigen Hebel geschrieben wird, und da das Froschherz von unten angreift, wird im allgemeinen bei der $V\Sigma^1)$, bei der der Ventrikel sich verkleinert, die Schreibspitze nach oben gehen, während bei der $V\Delta$, bei der der Ventrikel nach allen Dimensionen, besonders nach der Längsdimension zunimmt, der Kurvenast nach unten geht.

In dieser allgemeinen Kurve machen sich nun einzelne weitere Zacken bemerkbar, die von der Tätigkeit der Vorhöfe herrühren. Lassen wir die Herzevolution mit $A\Sigma$ beginnen. Bei dieser wird der Vorhofteil verkleinert und zugleich die Atrioventrikulargrenze nach der „Herzwurzel“ hin herabgezogen. Dies wird sich beim zweiarmigen Hebel als kleine aufsteigende Zacke am absteigenden Aste der Herzkurve manifestieren, da ja die $A\Sigma$ an das Ende der $V\Delta$ fällt (Fig. 1). Durch die $A\Sigma$ wird das Blut in den Ventrikel hineingetrieben, dieser erweitert sich also noch mehr (als durch die $V\Delta$ allein), und die Kurve fällt

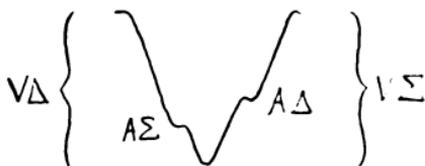


Fig. 1.

1) Erklärung der Abkürzungen:

$V\Sigma$ = Ventrikelsystole,

$V\Delta$ = Ventrikeldiastole,

$A\Sigma$ = Atriensystole,

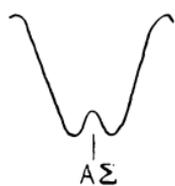
$A\Delta$ = Atriendiastole

$V\Sigma \dagger$ = Tod in Ventrikelsystole,

$V\Delta \dagger$ = Tod in Ventrikeldiastole.

um dieses Stück noch weiter nach unten. Nun beginnt die $V\Sigma$. Die Kurve steigt steil nach oben. Gleichzeitig aber mit der $V\Sigma$ fällt die AA , der Vorhof wird also weiter, wobei sich die AV -Grenze nach der Herzspitze zu verschiebt: dies macht sich als eine Zacke im aufsteigenden Kurvenast am Beginn der $V\Sigma$ geltend. Das Verschieben der AV -Grenze ist ein Moment, das bei der Analyse der Suspensionskurven nicht immer genügend beachtet worden ist. Diese Verschiebung macht es schwierig, ja fast unmöglich, den Anteil der $V\Sigma$ bezw. VA an der Kurve quantitativ zu bestimmen, i. e., man kann aus der Suspensionskurve nicht mit Sicherheit ersehen, ob die Erweiterung des Ventrikels bei der Diastole der Norm gegenüber zu- oder abgenommen hat. Die letztere Frage ist aber gerade für die Digitaliswirkung außerordentlich wichtig!

Bezüglich der Deutung der Suspensionskurve ergeben sich aber — speziell bei der Digitaliswirkung — noch andere Schwierigkeiten, bezw. es kann sich die Kurve bei der Digitaliswirkung — im zweiten, „toxischen“ Stadium — derart ändern, daß man von der normalen Suspensionskurve kaum noch etwas erkennen kann. In diesem toxischen Stadium wird bekanntlich der Ventrikel immer schwerer ausdehnbar, weil die Tendenz zum endgültigen systolischen Stillstand des Herzens (zu maximaler Verkleinerung des letzteren) immer größer wird. Der Vorhof arbeitet dabei zunächst normal weiter; er dehnt sich aber bald abnorm aus, da er ja immer weniger Blut in den mehr und mehr sich verkleinernden Ventrikel zu entleeren vermag. Indem sich die Atrien bei ihrer Systole verkürzen, geht der kurze Hebelarm nach unten, der lange nach oben; es resultiert also eine aufsteigende Zacke am absteigenden Kurvenast, der nun aber kein weiteres Sinken der Kurve (bei der VA), wie früher, folgt; denn unter der Digitaliswirkung



füllt sich der Ventrikel nur mühsam und wenig, erweitert sich also minimal oder gar nicht. Es wird also zwischen Diastole und Systole eine kleine selbständige Zacke entstehen (s. Fig. 2). Es kann die Zacke $A\Sigma$ sogar in den aufsteigenden

Fig. 2.

Kurvenschkel hinaufrücken (s. Fig. 3), ja, es kann sogar eine zweigipflige Kurve entstehen (s. Fig. 4). Bekanntlich folgen häufig im toxischen Stadium zwei $A\Sigma$ hintereinander, bis

der Ventrikel, der sich nur mühsam mit Blut füllt, wieder in Systole verfällt. Dann findet man zwei und in besonderen Fällen noch mehr Zacken in dem aufsteigenden Aste der Kurve (s. Fig. 5).

Um die einzelnen Zacken in der Kurverichtig deuten zu können, habe ich folgendes Verfahren angewandt. Ich habe genau senkrecht unter der Schreibspitze, die die Herzkurve schreibt, ein elektromagnetisches Markiersignal angebracht (Element, Quecksilberunterbrecher, Elektromagnet, Signal-Schreibhebel). Durch Herabdrücken des Unterbrechers wird im entscheidenden Moment eine Zacke senkrecht unter

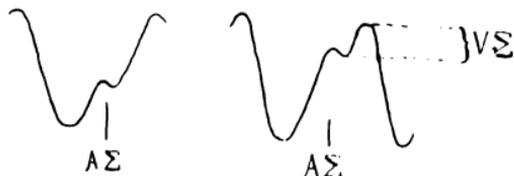


Fig. 3.

Fig. 4.

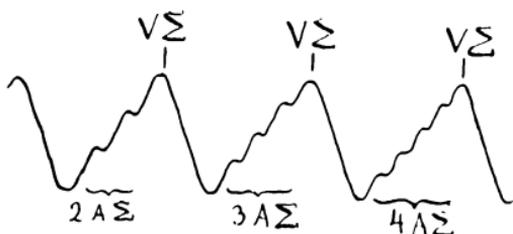


Fig. 5.

die in Frage kommende Zacke der Herzkurve geschrieben. Es wurde nun das Herz genau beobachtet und bei Systole bzw. Diastole des Ventrikels bzw. Vorhofes durch den Unterbrecher ein Zeichen gegeben. Es ist natürlich bei dem raschen Ablauf der Herzevolution unmöglich AA , $A\Sigma$, $V\Sigma$ und $V\Delta$ sämtlich hintereinander zu markieren; es wurde vielmehr in einer Reihe von Herzschlägen einmal nur die $A\Sigma$, dann nur die $V\Sigma$ u. s. w. markiert. Auf diese Weise war es möglich, die Zacken der Kurve richtig zu deuten (s. Fig. 6—9).

Die Verschiebung der AV -Grenze erschwert, wie bemerkt, ganz besonders die Deutung der „Digitaliskurve“. Noch mißlicher erscheint bei dem Suspensionsverfahren nach Engelmann



Beginn der $V\Delta$

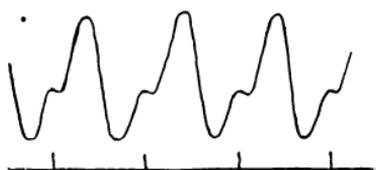
Fig. 6.



Beginn der $V\Sigma$

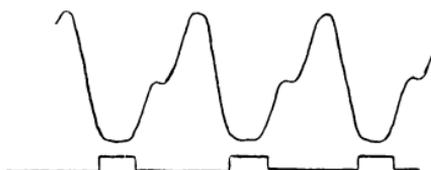
Fig. 7.

die unnatürliche Lage von Atrium und Ventrikel zum ganzen Tier bzw. zueinander. Der Ventrikel schaut steil nach oben, weil ja durch das Gewicht am längeren Hebelarm die Herz-



Moment der $A\Sigma$

Fig. 8.



Diastolische Pause

Fig. 9.

spitze nach oben gezogen wird. Der Vorhofteil des Herzens wird auch noch mit in die Höhe gezogen. Er ist aber nicht frei beweglich, sondern im Mediastinum fixiert. Es bildet sich daher ein Winkel zwischen Vorhof und Ventrikel aus (s. Fig. 10).

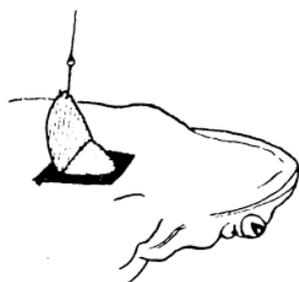


Fig. 10.

Der Schreibhebel schreibt naturgemäß eine senkrecht auf- und abgehende Kurve, während die Bewegungen der beiden in Form und Größe wechselnden Herzabschnitte (von Atrium und Ventrikel) in ganz verschiedenen Ebenen erfolgen!

R. Heinz wendet die Suspensionsmethode in anderer Form an: Das Spannbrett mit dem Frosch wird (das Kopfende nach oben) in steilem Winkel schräg gestellt, derart, daß der Ventrikel aus dem Herzfenster senkrecht nach unten hängt. Die Ventrikelspitze zieht an einem einarmigen Hebel, so daß $V\Sigma$ = aufsteigender Ast, $V\Delta$ = absteigender Ast wird. Dabei wird wenigstens die winklige Knickung vermieden; außerdem erfolgen die hauptsächlicheren Formveränderungen (in der Längsachse des Herzens!) senkrecht, also dem Lauf der Schreibspitze parallel. Allerdings wird auch hier der Ventrikel unnatürlich gedehnt (wenn auch nicht mehr als bei dem Engelmannschen Verfahren — der ganze Hebel mit Achse und Spitze wog nur 0,25 g; der Faden griff ungefähr in $\frac{1}{5}$ der Gesamtlänge des Hebels an). Natürlich ist die Verschiebung der

AV-Grenze auch hier nicht zu vermeiden. Immerhin ist die Herzkurve, ganz besonders aber die „Digitaliskurve“ übersichtlicher als bei dem ursprünglichen Engelmanschen Verfahren.

Einfacher und übersichtlicher als das „Suspensionsverfahren“ erscheint die (ältere) Methode der Registrierung des Herzschlages mit aufgelegtem Fühlhebel. Ich wandte diese Methode in folgender Form an. Der Frosch wurde auf einem wagrechten Spannbrett fixiert und durch Urethan immobilisiert. Durch ein möglichst kleines Fenster wurde das Herz herausgeleitet. Es wurde ein Hautdreieck über dem Sternum entfernt, dann der knorpelige Teil des Sternums quer durchschnitten. (Die Schere darf nicht zu weit nach unten einsetzen, damit man die vom Perikard zu der großen medianen Bauchvene führende beträchtliche Vene nicht verletzt.) Dann wurde rechts und links und nach oben zu gerade soviel entfernt, daß das ganze Herz übersichtlich freilag. Über den Hals wurde ein dreieckiges Stück Filtrierpapier gelegt, dessen Spitze auf die Herzbasis führte. Auf das Filtrierpapier kam ein kleiner Wattebausch, dem 0,6%ige NaCl-Lösung aufgetropft wurde, wodurch dem Eintrocknen der Herzoberfläche vorgebeugt wurde. Unter den Rücken des Frosches wurde ein kleiner Wattebausch geschoben, so daß er etwas gehöhlt lag und die Thoraxpartie mit dem bloßgelegten Herzen gewölbt nach oben schaute. Auf den Ventrikel wurde der Fühlhebel appliziert, der der Ventrikeloberfläche mittels eines kleinen Aluminiumscheibchens auflag. Ich benützte anfangs einen einarmigen Hebel, wobei die Diastole, die natürlich den Hebel nach oben treibt, nach oben geschrieben, während die Systole durch den absteigenden Ast der Kurve dargestellt wird. Später habe ich einen zweiarmigen Hebel benutzt und das Plättchen an dem kürzeren Hebelarm angebracht, wodurch sich die Kurve natürlich umkehrte.

Die Fühlhebelmethode hat große Vorzüge vor dem Engelmanschen Suspensionsverfahren. Sie schreibt nur die Bewegungen des Ventrikels, während die Suspensionskurve ein oft schwer entwirrbares Gemisch von Vorhof- und Ventrikelbewegung darstellt. (Man kann durch Anbringen eines zweiten Fühlhebels gleichzeitig auch die Vorhofaktion schreiben; doch begnügte ich mich im allgemeinen mit dem Registrieren der Ventrikeltätigkeit.)

Während das Suspensionsverfahren hauptsächlich Längenveränderungen des Gesamtherzens wiedergibt, schreibt der Fühlhebel wesentlich die Dickenveränderungen des Ventrikels auf. Man kann hier mit Sicherheit eine Zunahme der Ventrikelweite bei der $V\Delta$ konstatieren, was man bei der Suspensionsmethode, wie oben erwähnt, nicht kann.

Aber auch das scheinbar so einfache Fühlhebelverfahren darf nicht ohne Vorsicht angewendet werden. Es ist von größter Wichtigkeit, welcher Stelle des Ventrikels der Fühlhebel bzw. dessen Pelotte aufliegt. Liegt letztere näher der Ventrikelbasis, so wird die stärkere Wölbung des Ventrikels bei der Diastole zum Ausdruck gebracht werden. Wird das Plättchen gegen die Herzspitze zu gelegt, so wird womöglich umgekehrt das Plättchen bei der Ventrikelsystole, durch Hebung der Herzspitze, wie sie bei kräftiger $V\Sigma$ auftritt, gehoben werden. Dies tritt tatsächlich im „toxischen Stadium“ der Digitaliswirkung ein, bei dem der Ventrikel bei der $V\Delta$ nur ungenügend gefüllt wird. Es kann aber auch ohne Digitalis bei Tieren mit schlecht gefülltem Herzen vorkommen, daß die Wölbung und Vergrößerung des Ventrikels bei der Diastole geringer ist als die Verdickung und Hebung des Ventrikels bei der Systole, so daß die Systole (bei doppelarmigem Hebel) durch die absteigende, die Diastole durch die aufsteigende Kurve aufgezeichnet wird, die Kurve also geradezu umgekehrt wird! Ich habe diese Erscheinung des öfteren, namentlich bei Winterfröschen beobachtet. Solche Kurven können natürlich zu großen Mißverständnissen führen.

Bei der Fühlhebelmethode spielt die Verschiebung der AV -Grenze nicht die Rolle wie bei der Suspensionsmethode, aber die Tatsache dieser Verschiebung ist auch hier nicht außer acht zu lassen. Bei der $A\Sigma$ verschiebt sich die AV -Grenze kopfwärts, es wird also der Ventrikel unter der Pelotte (wenn auch nur eine Spur) nach oben hingezogen. Umgekehrt bei der AA . Dies wird besonders deutlich, wenn im toxischen Stadium der Digitalis die Exkursionen des Vorhofs die des Ventrikels überwiegen. Es ist also notwendig, wie bei der Suspensionsmethode, neben der objektiven Registrierung der Ventrikeltätigkeit das Verhalten von Atrium und Ventrikel auch durch Okularinspektion zu verfolgen. Ich habe die Okularinspektion zu

einem exakten Verfahren auszubilden gesucht, indem ich sie mit genauer Messung der Ventrikeldimensionen bei Diastole und Systole verbunden habe.

Zur genauen Messung der Dimensionen des schlagenden Herzens muß der Frosch immobilisiert werden. Vollständige Immobilisierung erreicht man durch Zerstörung von Gehirn und Rückenmark. Dabei kommt es einmal leicht zu Blutungen, vor allem aber wird durch die Zerstörung der nervösen Zentren der Kreislauf schwer geschädigt. Das Herz schlägt zwar durch 1—2 Stunden gleichmäßig weiter fort, aber der Blutdruck ist durch Zerstörung des vasomotorischen Zentrums tief gesunken, und deshalb sind die Kreislaufverhältnisse mit normalen durchaus nicht zu vergleichen.

Man kann dann durch Kurare den Frosch immobilisieren, ein früher allgemein angewandtes Mittel. Aber das Kurare ist schwer zu dosieren, falls nicht das reine Alkaloid Kurin zur Verfügung steht. Vor allem aber wirkt das Kurare in größeren Dosen selbst auf den Vagusapparat des Herzens und ist deshalb für Untersuchung von Herzmitteln nicht geeignet.

Glücklicherweise besitzen wir in dem Urethan ein ausgezeichnetes Betäubungsmittel für Kaltblütler wie für Warmblütler, das eine vollständige Immobilisierung ohne Schädigung des Herzens und des Kreislaufes bewirkt. Hiervon habe ich mich durch eine größere Zahl von Kontrollversuchen überzeugt. Die angewandten Dosen waren 0,1—0,2 g je nach der Größe der Frösche. Die Dosen sind außerdem für „Winter- und Sommerfrösche“ verschieden zu nehmen. Bei frischgefangenen, kräftigen Sommerfröschen ist die notwendige Dosis größer, bei Winterfröschen kleiner. (Auf den Unterschied zwischen Winter- und Sommerfröschen wird später noch des näheren eingegangen werden.)

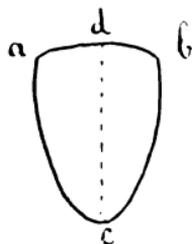


Fig. 11.

Bei der Okularinspektion kann man in einfacher Weise — bei Übung mit ziemlicher Genauigkeit — schon mit dem Zirkel die Dimensionen des Ventrikels bei Systole und Diastole messen. Man nimmt z. B. (s. Fig. 11) a b (Längsachse des Ventrikels) bzw. c d (Querachse) zwischen die Zirkelspitzen, und zwar

einmal bei $V\Sigma$ und dann bei $V\Delta$. Man hält (z. B. bei $V\Delta$) die Spitzen genau über die Punkte a und b (ohne sie zu berühren) und variiert aus freier Hand die Entfernung der Zirkelspitzen, bis sie beim Darüberhalten genau der Entfernung von a und b in der Diastole entsprechen. Ebenso mißt man c und d, und hat so die Hauptdimensionen des Ventrikels nach Breite und Länge in der Diastole. Das gleiche gilt für die Messung der Systole.

Ein genaueres Verfahren wurde in folgender Weise ausgebildet. Über dem auf einem horizontal liegenden Spannbrett fixierten Frosch wurde über dem Thoraxteil des Frosches ein „Meßglas“ angebracht. Es war dies ein klares Spiegelglas, auf dem ein Netz von dickeren Millimeter- und feineren Halbmillimeterlinien angebracht war. (Das Netz war so gewonnen worden, daß eine weiße Papierfläche, auf der sich ein Netz schwarzer Linien in 1 cm bezw. $\frac{1}{2}$ cm Abstand befand, in richtiger Entfernung photographiert wurde, so daß auf der photographischen Platte ein entsprechendes Netz mit 1 mm und $\frac{1}{2}$ mm-Linien resultierte. Von diesem Negativ wurde dann die Meßplatte als Positiv gewonnen.) Das Meßnetz war also über dem Herzen angebracht, und man konnte jetzt, wenn man das Auge senkrecht über Meßnetz und Herz hielt, nach einiger Übung die Punkte a und b, bezw. c und d an der Teilung, gewissermaßen auf das Netz projiziert, ablesen. Zur richtigen Ablesung ist natürlich notwendig, daß das Auge sich genau senkrecht über Herz und Netzteilung befindet. Hierzu wurde die häufig gebrauchte Einrichtung benutzt, daß unter dem Meßnetz, direkt neben dem Herzen ein Stück spiegelndes Aluminiumblech angebracht war. Das Aluminiumblech wurde durch einen kleinen Kork gehalten. Durch den Kork war zwischen Glasplatte und Aluminiumblech ein dünnes, gerades Federstahlstück senkrecht, i. e. mit den Schneiden nach oben und unten, eingesteckt. Man sieht das Spiegelbild des dünnen Federstahls neben dem Federstahl selbst, wenn das Auge seitlich (von rechts oder links her) herunterschaut. Steht das Auge dagegen senkrecht über dem ganzen Apparat, dann ist das Spiegelbild der Federkante durch die Feder selbst verdeckt. Ist dies der Fall, und liegt der Frosch absolut ruhig, und fixiert man (bei $V\Delta$ z. B.) Punkt a, so kann man bequem beobachten, welchen Abstand jedesmal

Punkt b erreicht. (Ebenso bei c und d.) So verfährt man einmal bei $V\Delta$ und dann bei $V\Sigma$ und kann so die Dimensionen des Ventrikels in diesen beiden Zuständen mit der Genauigkeit von mindestens $\frac{1}{4}$ mm ablesen. Es scheint dies wirklich eine zuverlässige Methode zu sein, bei der man am ganzen Herzen in situ die Größendimensionen des Ventrikels sicher bestimmen kann.

Dies waren die Methoden zur qualitativen Untersuchung der Tätigkeit des Froschherzens unter der Einwirkung von Digitalissubstanzen.

Die Hauptaufgabe bestand jedoch in der quantitativen Vergleichung der Wirkungsstärke der einzelnen Präparate. Solche Bestimmungen sind schon in großen Mengen ausgeführt worden und scheinen äußerst einfach zu sein: man spritzt dem Frosch die betreffende Substanz in absteigenden Mengen ein und beobachtet, wann $V\Sigma$ † eintritt. Aber man muß doch zahlreiche Kautelen anwenden und vielfache Erfahrung sammeln, ehe man nur einigermaßen sichere Resultate bekommt. Zu den Versuchen eignen sich bekanntlich nur Temporarien, und zwar sind zu jeder Versuchsreihe möglichst gleichartige, gleichschwere Tiere zu verwenden. Die Injektion hat möglichst in wässriger Lösung zu erfolgen; jeder Zusatz von anderen Substanzen, die eventuell zur Lösung eines Präparates notwendig sind, wie Alkohol, Glyzerin u. s. f., verändert das Wirkungsbild, und es muß durch Parallelversuche mit dem betreffenden Lösungsmittel kontrolliert werden, ob nicht gewisse Wirkungen auf dessen Konto zu setzen sind.

Wohin soll nun injiziert werden? Es wird selbstverständlich immer bei subkutaner Injektion beim Frosch in einen der weiten Lymphsäcke von Brust, Bauch, Ober- oder Unterschenkel injiziert, und zwar derart, daß man durch die Haut in den einen Lymphsack ein-, dann durch die bindegewebige Scheidewand zwischen zwei Lymphsäcken hindurchsticht und in diesen, zweiten Lymphsack injiziert, damit beim Zurückziehen der Kanüle die Injektionsflüssigkeit durch die Einstichöffnung nicht wieder herausdringt. Focke empfiehlt bei vergleichenden Untersuchungen von Digitalissubstanzen 2 ccm in den rechten und linken Oberschenkellymphsack einzuspritzen. Ich habe die Injektion regelmäßig in den Kehlymphsack vorgenommen und zwar wurden

möglichst stets die gleichen Mengen von 0,25—0,75 ccm injiziert. Es ist durchaus nicht gleichgültig, in welchen Lymphsack man injiziert, und welche Verdünnung man anwendet, bezw. ob man kleine oder große Flüssigkeitsmengen injiziert. Ich habe den Kehllymphsack deshalb gewählt, weil er verhältnismäßig viel reichlicher mit kleinen Gefäßen versorgt ist als z. B. die Oberschenkellymphsäcke. Ich habe ferner kleine Mengen Injektionsflüssigkeit gewählt, weil nur bei kleinen Mengen vollständige Resorption binnen kurzer Zeit gewährleistet ist. Ich habe die Injektion nach Focke wiederholt gemacht und dann 5, 10 bis 15 Minuten nach der Injektion die Oberschenkellymphsäcke geöffnet. Nach 5 Minuten fanden sich noch sehr große Mengen der eingespritzten Flüssigkeit in den betreffenden Lymphsäcken vor, und selbst nach 15 Minuten war noch lange nicht alles resorbiert!

Ich habe weiter folgende Versuche angestellt: Ich habe die gleiche „wirksame“ Dosis von 0,1 mg Strophantin einmal in 0,1 ccm, und dann in 1,0 ccm Wasser gleichartigen Tieren in den Kehllymphsack injiziert. Der Herzstillstand erfolgte weit rascher nach der Injektion der kleineren Flüssigkeitsmenge, wiewohl beide Frösche genau die gleiche Menge wirksamer Substanz erhalten hatten.

Bekanntlich zeigen die Frösche zu verschiedenen Jahreszeiten sehr verschiedene Widerstandsfähigkeit gegenüber Giften. Besonders groß sind die Unterschiede zwischen „Sommerfröschen“ und „Winterfröschen“ (hauptsächlich in den späteren Wintermonaten: Januar, Februar, März!). Die Winterfrösche sind einmal stark abgemagert (da sie ja den Winter durch gar keine Nahrung aufnehmen) und dadurch schon in ihrer Widerstandsfähigkeit bedeutend herabgesetzt; dann zeigt der Frosch während des Winters eine mehr oder weniger stark verminderte Pulszahl. Es ist wie der Gesamtorganismus so auch das Herz weniger leistungs- und dementsprechend auch weniger widerstandsfähig. Deshalb ist die $V\Sigma$ bzw. Tod herbeiführende Dosis für Winterfrösche viel kleiner als für Sommerfrösche. Winterfrösche erholen sich auch kaum jemals von einer systolischen Ventrikelstillstand herbeiführenden Dosis, während Sommerfrösche nach völligem $V\Sigma$ sich allmählich wieder erholen und nach 24 Stunden wieder ganz normal erscheinen

können. Ganz ungeeignet sind Frösche im Frühling während und unmittelbar nach der Zeit des Befruchtungsgeschäftes, indem dann Männchen wie Weibchen außerordentlich geschwächt und gegen Gifte daher besonders empfindlich sind.

Zur Untersuchung kamen folgende Präparate:

A. Chemisch reine Substanzen

1. Digitalin
2. Digitalein
3. Digitoxin
4. Gitalin¹⁾
5. Gratus-Strophantin von *Strophantus gratus*
6. *Strophantus* Böhringer.

B. Galenische Präparate

1. *Folia Digitalis* verschiedener Herkunft
2. *Tinctura Digitalis* (wie die übrigen galenischen Präparate von Merck, Darmstadt, bezogen)
3. *Extractum Digitalis spirituosum*
4. *Extractum Digitalis aquosum*
5. *Digipuratum* (Gottlieb)
6. *Digifolin*²⁾
7. *Digalen*³⁾
8. *Tinctura Strophanti*.

Die chemisch reinen Substanzen wurden in Wasser gelöst. Dies ist bei den meisten leicht möglich, eventuell unter leichter

¹⁾ Ein von Kraft aus den *Digitalis*blättern gewonnenes, in 600 Teilen kaltem Wasser lösliches Glykosid, das nach Schmiedeberg in seiner physiologischen Wirkungsstärke dem *Digitalinum verum* entspricht. (Schweiz. Wochenschrift für Chemie u. Pharmazie 1911, p. 1913.)

²⁾ *Digifolin* ist ein von den überflüssigen Stoffen der *Digitalis*droge befreites Extrakt, das in Form von Tabletten und in Lösung in Ampullen in den Handel kommt. Nach C. Hartung enthält die Lösung alle auf das Herz wirkenden Glykoside der *Digitalis*. Die pharmakologische Untersuchung an Fröschen ergab, daß *Digifolin* die volle *Digitalis*wirkung besitzt. Der Inhalt der *Digifolin*ampulle entspricht in der Stärke der Wirkung etwa einem 10%igen Infus, wirkt also etwa so stark wie 0,1 g *Folia Digitalis* (Merck, Jahresbericht 1913, S. 186).

³⁾ *Digalen* ist unter die galenischen Präparate zu rechnen, da es sich um einen mit Glycerin oder einem ähnlichen Lösungsmittel in Lösung gebrachten Stoff handelt, dessen Natur als chemisches Individuum (*Digitoxinum solubile*) stark angezweifelt wird.

Erhitzung des Wassers. Das Gitalin soll sich in kaltem Wasser lösen. Unser Gitalin, ein sonst einwandfreies Präparat, von Merck bezogen, löste sich nicht ohne weiteres in Wasser, klumpte vielmehr zu einer schmierigen Masse zusammen; nach vorherigem Zusatz einer kleinen Menge Alkohol dagegen löste es sich spielend leicht in Aqu. dest. Das Digitoxin ist in Wasser fast unlöslich; es ist leicht löslich in 80%igem Spiritus. Wie oben bemerkt, ist es wünschenswert, den Fröschen außer den Digitalissubstanzen so wenig wie möglich andere wirksame Substanzen zu injizieren. Ich verfuhr daher in der Weise, daß z. B. 0,1 g Digitoxin in 5 ccm 80%igem Alkohol gelöst und und zu 1 ccm dieser Lösung unmittelbar vor der Einspritzung 1 ccm destilliertes Wasser zugesetzt wurde: Digitoxingehalt 1:100 in 40%igem Alkohol; es enthielt also 0,1 ccm Injektionsflüssigkeit 1 mg Digitoxin und 0,04 ccm Alkohol, letzteres eine kaum mehr betäubend wirkende Menge. Eventuell wurde die 80% Alkohol enthaltende Digitoxinlösung mit der dreifachen Menge Aqu. dest., also auf das vierfache verdünnt, enthielt also 20% Alkohol; jedoch begann bei diesem geringen Alkoholgehalt das Digitoxin nach kurzer Zeit wieder auszufallen, weshalb die Mischung jedesmal frisch bereitet und sofort injiziert werden mußte.

Von den galenischen Präparaten wurden die Tinkturen z. B. Tinctura Strophanthi mit Wasser verdünnt (wobei Ausfall nicht stattfindet), bis in der Injektionsflüssigkeit — bei noch sicher wirksamer Dosis — eine nicht schädigende Menge Alkohol enthalten war. Bei Tinctura Digitalis, die auffallend schwach wirksam war, mußte eventuell auf die Hälfte oder mehr des Volumens eingedampft werden (wobei natürlich Alkohol verjagt wird), um die „wirksame Dosis“ in weniger als 1 ccm zu erhalten. Die Extrakte wurden in Wasser, eventuell unter Zuhilfenahme einer kleinen Menge Alkohol gelöst.

Ist in den bisher aufgeführten Präparaten die wirksame Substanz bereits extrahiert, gewissermaßen konzentriert, so muß bei Folia Digitalis die Extraktion erst selbst vorgenommen werden. Man kann da natürlich verschieden verfahren: z. B. erst mit Wasser, dann mit Alkohol extrahieren, auspressen, die Extrakte vereinigen, auswaschen etc. Die Hauptsache bei vergleichenden Versuchen ist jedoch, daß man stets gleichmäßig und zwar

pedantisch genau gleichmäßig verfährt. Ich benutzte folgendes Verfahren: In dem Dampf eines kleinen Wasserbades (aus einem hohen Becherglas bestehend, dessen Boden mit Wasser bedeckt ist) befindet sich ein 20 ccm-Kölbchen mit langem Halse, das in geeigneter Weise an einem Stativ befestigt ist. In dieses Kölbchen wird 1 g Digitalispulver gegeben und dann $19\frac{1}{2}$ ccm ($19\frac{1}{2}$ ccm Wasser mit 1 g Pulver geben genau 20 ccm Mischung) siedendes Wasser darüber geschüttet, worauf das Kölbchen sofort in den Wasserdampf gebracht wird. In dem Dampfstrom bleibt es genau 5 Minuten (nach der Minuten-Weckeruhr), während gleichzeitig durch einen kleinen, von einem Uhrwerk getriebenen Rührer umgerührt wird. Nach Ablauf der 5 Minuten wird das Kölbchen herausgenommen und sofort der ganze Inhalt in einen Glastrichter mit trockenem Papierfilter geschüttet. Die ablaufende klare Flüssigkeit wird zu den Versuchen benutzt, und zwar wurde zu jeder Reihe von Versuchen (binnen 24 Stunden) ein neues Infus hergestellt. Diese Infuse enthielten in 1 ccm genau 0,05 g „wirksame“, d. h. durch das siedende Wasser binnen 5 Minuten extrahierte Substanz. Es erscheint dies als ein geeignetes Verfahren, weil es dem bei der Herstellung des Digitalisinfuses geübten, von dem deutschen Arzneibuch vorgeschriebenen nachgebildet ist. Man könnte bei der Infusion das Verhältnis 1:10 nehmen, aber 1 g Digitalispulver gibt mit nur $9\frac{1}{2}$ ccm Wasser eine zu dicke Masse, aus der selbst beim Rühren eine genügende Extraktion nicht gewährleistet ist. Das Wesentliche ist, wie bemerkt, daß stets genau gleichmäßig verfahren wird. Es muß auch gleichmäßig feines Pulver angewendet werden. Waren die trockenen (bezw. über H_2SO_4 getrockneten) Digitalisblätter nur grob zerkleinert, so wurden sie fein pulverisiert und das Pulver durch ein feines Sieb (natürlich immer dasselbe!) durchgesiebt. Auf diese Weise wurden tatsächlich gleichartige Extrakte erhalten.

Im Verlauf meiner Untersuchungen habe ich viele Dutzend Versuche über „qualitative“ Wirkung (mit Aufzeichnung bezw. Messung der Ventrikellexkursionen) sowie viele Hundert Versuche über die „quantitative“ Wirkung der Einzelkörper ausgeführt, die hier natürlich nicht in extenso wiedergegeben werden können. Es sollen hier zunächst Beispiele für die Wirkungsweise der Digitaliskörper gegeben werden.

Qualitative Versuche.

So leicht typische Kurven des toxischen Stadiums der Digitaliswirkung gewonnen werden können, so schwierig erscheint es, mit den oben geschilderten Methoden (Suspensions- und Fühlhebelmethode) beweisende Belege für das therapeutische Stadium zu erhalten. Die Kurvenfolge des toxischen Stadiums unterscheidet sich in augenfälligster Weise von der Normalkurve des Froschherzens, da sich die großen Veränderungen dieser Periode: die Unregelmäßigkeit der Herzaktion, die „Peristaltik“ des Herzens, die zunehmende Verkleinerung des Ventrikels bei der Systole bis zum schließlichen $V\Sigma$ † ohne weiteres zu erkennen geben. Dieser Teil der Kurve hat rein toxikologisches Interesse. Für die Erklärung der Heilwirkung der Digitalis kommen aber nur die Erscheinungen im „therapeutischen“ Stadium der Digitaliswirkung in Betracht. Es liegt nun die Sache nicht so, wie es z. B. in Lehrbüchern geschildert wird, daß man beispielsweise bei einer binnen $\frac{1}{2}$ Stunde zum $V\Sigma$ führenden Dosis bequem nacheinander erst das therapeutische und dann das toxische Stadium beobachten kann. Die Hupterscheinungen im therapeutischen Stadium, auf denen die ganze therapeutische Wirkung der Digitalis beruht, sind nach Schmiedeberg bekanntlich

1. verlangsamte Herztätigkeit (z. T. durch Vagusreizung, z. T. durch direkte Herzmuskelwirkung verursacht),
2. vermehrte Dehnbarkeit des Herzens (also stärkere Erweiterung in der Diastole),
3. verstärkte Kontraktion bei der Systole.

Die Verlangsamung des Herzschlages, die ja hauptsächlich die Diastole betrifft, muß an und für sich zu größerem Blutgehalt des Ventrikels bei der Diastole führen, weil das stärker erschlaffte Herz ja mehr Zeit hat, sich vom Vorhof her mit Blut zu füllen (das ist namentlich bei abnorm beschleunigter Herzfrequenz, wie z. B. im Stadium der Kompensationsstörung beim Menschen, der Fall!). Die Digitalis bewirkt aber nach Schmiedeberg darüber hinaus vermehrte diastolische Erweiterung, weil es die Dehnbarkeit des Herzmuskels vermehre.

Es ist nun durchaus nicht leicht, überhaupt eine vermehrte diastolische Erweiterung des Ventrikels bei

schnell sich entwickelnder Digitaliswirkung am Frosche zu konstatieren. Bei einer innerhalb $\frac{1}{2}$ Stunde zum $V\Sigma$ führenden Dosis Strophanthin wird man kaum etwas Überzeugendes von dem therapeutischen Stadium zu sehen bekommen. Will man das „therapeutische“ Stadium wirklich mit Sicherheit zur Anschauung bringen, so muß man in konsequenter Weise Reihenversuche mit $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$ der toxischen bzw. letalen Dosis anstellen.

Ich gebe im nachstehenden vier Kurven wieder, die in einwandfreier Weise Beispiele der Digitaliswirkung im therapeutischen Stadium geben. — Es kommt vor, daß eine anfangs schwache Herztätigkeit, die sich durch entsprechend kleine Ausschläge am Schreibhebel kennzeichnet, sich allmählich von selbst zu kräftiger Aktion entwickelt. Es kommen hier nur solche Kurven in Betracht, bei denen mindestens 20 Minuten vor der Injektion die Schreibhebelausschläge nach unten wie nach oben stets die gleiche Höhe erreichten. Die mit der Lupe ausgeführte Analyse und Übertragung der Kurven auf die vorliegende Größe näher zu beschreiben, würde zu weit führen.

I — unmittelbar nach der Injektion,

II — ca. 50 Minuten danach,

S — Sekundeneinteilung (stets auf einer Horizontalen).

ad 12. $h_1 < h_2$ $h_2 < h_3$.

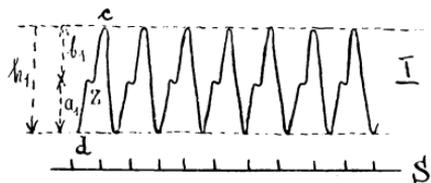
Die Höhen h_1 und h_2 , h_2 und h_3 sind wegen des Raummangels unverhältnismäßig nahe beieinander. Es soll hier nur veranschaulicht werden, wie der die $V\Delta$ darstellende, absteigende Kurvenschenkel sich durch Erweiterung der Diastole immer mehr der horizontalen S nähert. I hat 8 Zacken, II nur 7, wodurch die durch das erhöhte Schlagvolumen bedingte Verlangsamung der Herzaktion zum Ausdruck gelangt.

ad 13. $h_1 < h_2$: I enthält 7 Zacken, II enthält 5 Zacken,

ad 14. $h_1 < h_2$: I „ 11 „ , II „ 8 „ .

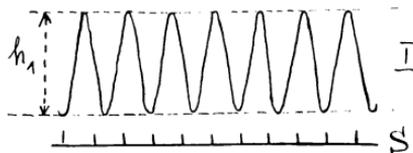
Der aufsteigende Schenkel zerfällt durch die Zacke z in $dz = V\Sigma$ und $zc =$ Moment der Ventrikelerstarrung. $a_1 < a_2$: die Systole ist also kräftiger geworden, entsprechend wird $b_2 < b_1$.

ad 15. $h_1 < h_2, h_2 < h_3$
 $a_1 < a_2, b_1 > b_2$,
 I enthält 7 Zacken,
 II „ 5 „ „



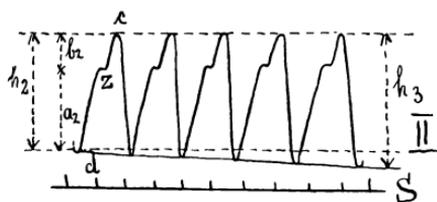
0,01 mg K-Strophanthin

Fig. 12.



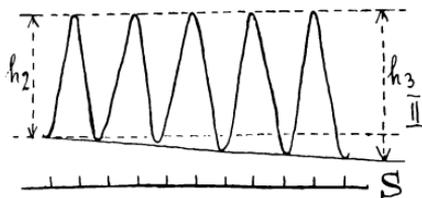
0,1 mg Digitalcin

Fig. 13.



0,0025 mg G.-Strophanthin

Fig. 14.



0,1 mg Gitalin

Fig. 15.

Kurven für das toxische Stadium, die, wie bemerkt, viel leichter zu erhalten sind als für das therapeutische Stadium und sich in viel auffälligerer Weise von der Normkurve unterscheiden, gebe ich nicht wieder, weil solche ja in großer

Zahl veröffentlicht sind und uns vor allem das therapeutische Stadium interessiert. Geschrieben habe ich eine sehr große Zahl solcher Kurven. Die „Digitaliskurve“ des Froschherzens (therapeutisches und toxisches Stadium), sei sie durch Suspensions- oder durch Fühlhebelschreibung gewonnen, war dieselbe für alle untersuchten Digitalispräparate (Digitalin, Digitalin, Digitoxin, Gitalin, Strophanthin u. s. w.). Qualitative Unterschiede in der Digitaliskurve des Froschherzens für die verschiedenen Präparate existieren nicht. Ebenso zeigen auch die Frösche in ihrem Gesamtverhalten keine wesentlichen Unterschiede bei den verschiedenen Digitalispräparaten. Sie verhalten sich anscheinend normal, wenn schon systolischer Herzstillstand eingetreten ist, wie das ja eben für Digitalis charakteristisch ist: also es fehlen irgendwelche nervöse Wirkungen (auf Zentralnervensystem, auf motorische Nervenendigungen, auf Atmungszentrum etc.). Erst einige Zeit, nachdem durch den $V\Sigma$ die Zirkulation aufgehoben ist, sieht man am Frosch Zeichen von „Lähmung“ oder richtiger von Erlöschen der Funktion zunächst des Zentralnervensystems als des empfindlichsten Organs und dann sämtlicher übriger Organe. Nur bei Digalen sah ich — nach Injektion des Digalenpräparats des Handels — ein abweichendes Verhalten, nämlich starke Erregung des Tieres bis zu tonisch-klonischen Krämpfen. Diese sind aber nicht durch das „Digitoxinum solubile“ verursacht, sondern durch das in dem Handelspräparat reichlich vorhandene Glycerin. Tatsächlich konnte ich durch Injektion kleiner Mengen Glycerin dieselben tonisch-klonischen Krämpfe hervorrufen. Glycerin ist bekanntlich ein stark wasseranziehender Körper. Wenn man eine kleine Menge Glycerin in einen Froschlymphsack injiziert, so füllt sich dieser Lymphsack mit Wasser bzw. Gewebsflüssigkeit, die durch das Glycerin angezogen worden sind. In ganz ähnlicher Weise zeigten sich nach Digaleninjektion die betreffenden Lymphsäcke schwappend mit Flüssigkeit gefüllt.

Finden wir in der Froschherzkurve bei den Digitalispräparaten keine deutlichen qualitativen Unterschiede, so bestehen andererseits sehr große Unterschiede in der „wirksamen Dosis“ bzw. in der kleinsten Dosis, die eben noch $V\Sigma \ddagger$ hervorruft. Diese ist z. B. bei G.-Strophanthin 0,005–0,01 mg, bei Digitalinum germanicum 1mg und mehr. Hierüber wird in

dem folgenden Teil der Arbeit ausführlich gehandelt werden. Aber nicht nur in der Größe der wirksamen Dosis bestehen weitgehende Unterschiede, sondern auch in der Schnelligkeit und Intensität, mit der bei verschiedenen Digitaliskörpern die jeweils kleinste wirksame resp. letale Dosis ihre Wirkung entfaltet. Bekanntlich tritt bei der Anwendung von Digitalisinfus oder Digitalispulver am Kranken eine Besserung des Zustandes nicht unmittelbar nach Applikation des Mittels, sondern erst nach längerer Zeit, oft erst nach 24 Stunden ein. Die Digitalispräparate sind daher auch nicht als Mittel gegen akute, sondern nur gegen chronische Herzschwäche zu gebrauchen. In ähnlicher Weise sehen wir im Froschversuch (wiewohl wir gelöste Präparate subkutan in großen Dosen zuführen) die Wirkung bei *Folia Digitalis* und deren Präparaten nur allmählich eintreten. Anders ist dies bei *Semina Strophanthi*, der *Tinctura Strophanthi* bzw. dem Strophanthin (Strophanthin Böhringer wie Gratus-Strophanthin). Hier tritt die Wirkung sehr bald nach der Injektion ein. Noch weit deutlicher als am Frosch sieht man dies beim Warmblüter, an dem ich ebenfalls eine große Anzahl von Versuchen ausgeführt habe. Die Unterschiede sind am charakteristischsten, wenn man einerseits *Digitalinum germanicum*, andererseits G.-Strophanthin injiziert. Beide sind in Wasser gut löslich, beide wurden in gleicher Weise (in entsprechend wirksamen, vorher ausprobierten Dosen) in die *Vena jugularis* herzwärts bei möglichst gleichartigen Kaninchen injiziert. Auf intravenöse Injektion von G.-Strophanthin erfolgt nach wenigen Minuten Steigerung des Blutdruckes unter Vergrößerung der Pulsausschläge und geringer Pulsverlangsamung, dann weiteres, oft beträchtliches Steigen des Blutdruckes, bald gefolgt von starken Blutdruckschwankungen, während gleichzeitig die vorher beobachtete (geringe) Pulsverlangsamung plötzlich einer Pulsbeschleunigung Platz gemacht hat. (Die Pulsbeschleunigung ist verursacht durch Lähmung der Vagusendigungen im Herzen; denn Reizung des Nervus Vagus erweist sich ohne Erfolg.) Der Puls wird bald ausgesprochen unregelmäßig. Dem Stadium der Irregularität folgt, mehr oder minder plötzlich, steiles Absinken der Blutdruckkurve zur Nulllinie unter Aufhören der Pulsschwankungen, während die Atmung noch kurze Zeit weitergeht: Herztod. Wenn man

Digitalinum germanicum (und zwar die dem G.-Strophantin quantitativ gleich wirksame, nämlich die kleinste letale Dosis) in gleicher Weise injiziert, so sieht man zunächst — durch 5 bis 10 bis 15 Minuten hin — an der vom Quecksilbermanometer aufgezeichneten Blutdruckkurve nichts sich ändern. Hieran kann nicht etwa eine verlangsamte Resorption des Digitalins dem G.-Strophantin gegenüber schuld sein; denn beide wurden ja intravenös injiziert. Das Digitalin zeigt vielmehr eine gewisse „Latenz“ der Wirkung, oder vielmehr, es dauert offenbar länger, bis die Molekel des Digitalins mit den Molekeln der quergestreiften Muskulatur des Herzens in chemische Wechselwirkung treten, resp. bis der Effekt dieser Wechselwirkung sich geltend macht. Sehr häufig sieht man an der Blutdruckkurve nach einer tödlichen (!) Gabe von Digitalin überhaupt nichts als nach einer gewissen Zeit, z. B. $\frac{1}{2}$ Stunde, plötzliches Absinken der Druckkurve zur Nulllinie = Herztod. Die Blutdruckkurve, wie sie durch das Quecksilbermanometer verzeichnet wird, sagt uns übrigens nichts oder nur wenig Zuverlässiges über das therapeutische Stadium der Digitalis beim Warmblüter, während sie (ebenso wie die Herzkurve beim Kaltblüter) das toxische Stadium mit seiner Pulsbeschleunigung und Irregularität und den hierdurch verursachten starken Druckschwankungen sehr prägnant wiedergibt. Um das therapeutische Stadium der Digitaliswirkung beim Warmblüter zum Ausdruck zu bringen, muß man außer dem Blutdruck auch den Puls, d. h. den einzelnen Herzschlag mittelst geeigneter Instrumente (Gummi- oder Federmanometer) zur Anschauung bringen.

Bei den Versuchen am Warmblüter sah ich stärkere Blutdrucksteigerung nur bei Strophantuspräparaten bzw. bei Strophantin. Bei Digitalispräparaten beobachtete ich, beim Kaninchen wenigstens und bei der Katze, niemals stärkere Blutdrucksteigerung. Der Blutdruck war (im therapeutischen Stadium) wohl etwas erhöht, aber um nicht mehr als 10, höchstens bis 20%. Die Erhöhung des Blutdrucks kann bekanntlich verursacht sein 1. durch Steigerung der Herzkraft, 2. durch direkte Kontraktion der glatten Muskulatur der Gefäße und 3. durch Reizung des vasomotorischen Zentrums. Welches dieser drei Momente die Ursache der Blutdrucksteigerung ist, darüber vermag die Druckschreibung mittelst Quecksilbermanometers keine Auskunft

zu geben, wohl aber die Pulsschreibung mit dem Gummi- oder Federmanometer. Bei dem Quecksilbermanometer besitzt die große zu bewegende Quecksilbermenge zu viel Trägheit, um die Druckschwankungen bei dem Einzelpuls (d. h. bei Systole und Diastole des Ventrikels) wiedergeben zu können. Bei dem Feder- oder Gummimanometer ist die zu bewegende Masse (Flüssigkeitsmenge samt dem äußerst leichten Schreibhebel) so gering, daß sie praktisch vernachlässigt werden kann. Diese Instrumente geben daher die Druckschwankungen beim einzelnen Herzschlag genau wieder. Das bei der Systole mit bestimmter Kraft in das Gefäßrohr hineingeworfene Blut sucht die Gefäßwand zu erweitern, die ihm ihrerseits ihren elastischen Widerstand entgegengesetzt. Diesem Vorgang entspricht der aufsteigende Ast der Pulscurve. Ist nun das Gefäßrohr stark kontrahiert, so wird es sich durch den Impetus des hineingeworfenen Blutes gewissermaßen nur mit Mühe und nur um einen relativ geringen



Fig. 16.



Fig. 17.



Fig. 18.

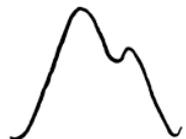


Fig. 19.

Teil erweitern lassen. Der aufsteigende Ast der Pulscurve wird sich also „schräg“ und nur zu einer mäßigen Höhe erheben (Fig. 16). Ist andererseits das Gefäßrohr (durch Entspannung der glatten Muskulatur) schlaff, so wird es bei der $V\Sigma$ rasch und stark durch das einschießende Blut gedehnt werden: die Pulscurve wird steil und hoch ansteigen. Ebenso wird aber die schlaffe Gefäßwand rasch und ausgiebig zusammenfallen, so daß die Kurve steil wieder niedergeht. Die Rückstoßelevation wird sich als deutliche größere Zacke im absteigenden Ast darstellen, während sie bei stark gespanntem Puls (kontrahiertes Gefäßrohr) sich kaum bemerkbar machen wird. Bei einem durch Gefäßentspannung erniedrigten Blutdruck wird also der Puls, wiedergegeben durch Feder- oder Gummimanometer, das Bild von Fig. 17 darbieten.

Bei gesteigertem Druck wird es darauf ankommen, ob die

Steigerung durch (direkte oder indirekte) Verengung der Gefäße oder durch gesteigerte Herzleistung zustandekommt. Sind die Gefäße kontrahiert, so wird das Pulsbild die Form 17 haben, wie sie z. B. für Adrenalinwirkung charakteristisch ist. Sind die Gefäße nicht verengt, so hat das Pulsbild die in Fig. 18 wiedergegebene Form. Es ähnelt dann dem normalen Pulstypus in Fig. 19, nur daß die Gesamtexkursionen größer sind. Verstärkung der Ventrikelkraft kann erfahrungsgemäß den Blutdruck nicht entfernt zu solchen Höhen treiben wie Kontraktion der kleinen Gefäße. Bei der Digitaliswirkung haben wir nun mäßig oder wenig gesteigerten Blutdruck und das Pulsbild von Fig. 18, d. h. die Blutdrucksteigerung ist nicht verursacht durch Gefäßzusammenziehung, sondern durch Verstärkung der Herzkraft. Auf dem Gipfel der Systole zeigt sich bei der Digitalispulscurve (besonders deutlich bei der Katze) eine „Plateaubildung“ als Zeichen für die verstärkte Energie und Dauer der Ventrikelkontraktion.

Der Warmblüter zeigt übrigens den verschiedenen Digitalispräparaten gegenüber nicht dieselbe Gleichmäßigkeit wie der Frosch. Zwar die Grundwirkungen auf Herz und Kreislauf sind auch hier für die verschiedenen Digitalispräparate die gleichen. Aber es zeigen sich beim Warmblüter deutliche Unterschiede in den „Nebenwirkungen“ (lokale Reizwirkung, Schädigung des Magendarmkanals, Resorptionsfähigkeit u. s. f.). Aus diesem Grund weist R. Heinz in seinem Aufsatz über Wertbestimmung von Digitalispräparaten (Merck, Jahresbericht 1912) darauf hin, wie notwendig es ist, zur Wertbestimmung eines Digitalispräparates nicht nur Kaltblüter, sondern auch Warmblüter für die Versuche zu benützen. Für die Bestimmung der quantitativen Wirkung bezw. für die Vergleichung der Wirkungsintensität einer größeren Zahl verschiedener Präparate, wie ich sie mir vorgenommen hatte, wären allerdings Warmblüterversuche zu zeitraubend und zu kostspielig gewesen.

Ich gehe nun dazu über, die quantitative Wertbestimmung der untersuchten Präparate am Frosch zu schildern.

Quantitative Versuche.

Die Folia Digitalis haben bekanntlich je nach dem Standort sehr verschiedenen Gehalt an wirksamen Bestandteilen. Ferner

wechselt dieser Gehalt je nach der Jahreszeit. In den gesammelten und getrockneten Blättern nimmt ferner der Gehalt von der Zeit der Ernte an immer mehr ab, weshalb bekanntlich die Digitalisblätter des vorigen Jahres nach der neuen Ernte vom Apotheker fortgetan und durch neue ersetzt werden müssen. Mit den Digitalisblättern wechselt natürlich auch die Wirksamkeit der aus ihnen dargestellten galenischen Präparate. Man hat daher als notwendig erkannt, den Gehalt an wirksamen Stoffen, also die Wirksamkeit der Digitalisblätter resp. der Digitalispräparate zu bestimmen. Den Gehalt an wirksamen Bestandteilen chemisch zu bestimmen ist sehr schwierig; man hat daher das physiologische Verfahren der Wertbestimmung gewählt. Ganz allgemein wird dies so ausgeführt, daß man die kleinste Dosis zu ermitteln sucht, die bei einer mittelgroßen *Rana temporaria* (von ca. 30 g) $V\Sigma$ † hervorruft. Diese kleinste wirksame Dosis wird als Einheit gewählt (von den Amerikanern als heart tonic unit bezeichnet). Nun verhalten sich aber, wie früher betont, die Frösche zu verschiedenen Jahreszeiten ganz verschieden. Man muß deshalb die Empfindlichkeit der Frösche vorher prüfen und zwar mit einem Digitalispräparat (in weiterem Sinne), das absolut chemisch rein und daher von stets gleichbleibender Wirkung ist, und das überall leicht beschafft werden kann. Als solches Präparat ist das Gratus-Strophantin aus den Samen von *Strophantus gratus* gewählt worden. Es wird also zunächst die kleinste wirksame Dosis des G.-Strophantins bestimmt und dann (bezw. gleichzeitig) die kleinste wirksame Dosis des zu untersuchenden Präparates. Nun kommt es sehr darauf an, ob man als kleinste wirksame Dosis die Dosis bestimmt, die innerhalb 10 Minuten $V\Sigma$ verursacht (Focke), oder die in einer Stunde erst diese Wirkung hat (Gottlieb), oder die kleinste überhaupt innerhalb 24 Stunden durch $V\Sigma$ zum Tode führende Dosis (Houghton — amerikanische Methode). Es fragt sich nun, welche Methode als die geeignetste erscheint. Nun zeigen, wie früher betont, verschiedene Digitalispräparate (Digitalin, Strophantin) sehr verschieden rasche Wirkung. Bei Digitalin sieht man z. B. nach 10 Minuten noch gar keine Wirkung bei dem 2-, 3-, 4 fachen der Dosis, die schließlich — nach 3, 6, 12 Stunden — zum Tode durch $V\Sigma$ führt. Es erscheint daher die „akute“ „10-Minuten-Methode“ Fockes nicht geeignet, wenn man ver-

schiedenartige Digitaliskörper miteinander vergleichen will. Man sollte tatsächlich zwei Standardpräparate benützen, eines für rasch wirkende (G.-Strophantin) und eines für langsam wirkende Digitaliskörper (etwa Digitoxin). Das hat aber auch wieder sein Mißliches, einmal, weil das Digitoxin schwer löslich ist (siehe oben) und daher die Resorptionsgeschwindigkeit in verschiedenen Fällen eventuell eine verschiedene ist. Außerdem würden durch zwei Standardkörper die Verhältnisse komplizierter, und es könnten leicht Verwirrungen entstehen. Will man für sämtliche Digitaliskörper das rasch wirkende G.-Strophantin als Standardpräparat benutzen, so muß man eben den langsam wirkenden Körpern Zeit lassen ihre Wirkung zu entfalten, und man darf nicht die Dosis, die nach 10 bzw. 60 Minuten, sondern muß die kleinste Dosis, die überhaupt innerhalb 24 Stunden Σ und dadurch Tod hervorruft, als Einheit setzen. Diese Methode haben die Amerikaner gewählt, und wir werden sie im folgenden als amerikanische Methode bezeichnen. Die Amerikaner nehmen als kleinste wirksame Dosis für den „Normalfrosch“ (Temporaria von 30 g) 0,005 mg G.-Strophantin an. Das ist für sie die heart tonic unit — Herzeinheit. 1 g G.-Strophantin hat demnach 200 000 Herzeinheiten. Es wird nun in jedem einzelnen Falle bei der Untersuchung eines Digitalispräparates zunächst die kleinste letale Dosis von G.-Strophantin und dann die des zu untersuchenden Körpers bestimmt. Es seien z. B. die kleinste wirksame Dosis für G.-Strophantin 0,0025 mg (Winterfrosch im März), für Digitalinum germanicum 1 mg, dann sind beide Zahlen mit 2 zu multiplizieren (0,005 mg — 2 mg). Es ist dann die Herzeinheit für Digitalinum germanicum 2 mg, also enthält 1 g Digitalinum germanicum 500 Herzeinheiten. Umgekehrt sei bei dem kräftigen Sommerfrosch die kleinste tödliche Dosis von G.-Strophantin 0,01 mg. von Digitalinum germanicum 4 mg. Dann sind beide Zahlen mit 2 zu dividieren. Wir erhalten dann wiederum für G.-Strophantin 0,005 mg, für Digitalinum germanicum 2 mg, also für 1 g Digitalinum germanicum 500 Herzeinheiten. Nun sei aber hier betont, daß in Wirklichkeit das Verhältnis der wirksamen Dosis von G.-Strophantin und Digitalinum germanicum zueinander im Sommer und Winter nicht genau dasselbe ist. Die kleinste tödliche

Dosis von G.-Strophantin wechselt von Juli bis zum März von 0,01 mg bis 0,0025 mg, die kleinste tödliche Dosis von Digitalinum germanicum beträgt beim Sommerfrosch 2—3 mg, beim Winterfrosch ca. 1 mg. Es variiert also die wirksame Dosis bei dem Digitalinum germanicum in geringerer Breite als bei G.-Strophantin, und man erhält tatsächlich für dasselbe Digitalinpräparat im Sommer und Winter verschiedene Herzeinheiten. Der Grund liegt offenbar in folgendem: Das G.-Strophantin ist ein viel heftigeres Gift als das Digitalinum germanicum. Es wirkt nicht allein in sehr viel kleineren Dosen, sondern es wirkt auch der Art nach intensiver und eingreifender. Daher erliegen die widerstandslosen Märzfrösche der äußerst kleinen Dosis von 0,0025 mg G.-Strophantin, dem vierten Teil der für Sommerfrösche tödlichen Dosis, während sie bei Digitalinum germanicum die entsprechende Dosis ($\frac{1}{4}$ der Sommerdosis) zu überstehen vermögen. Dieses verschiedene Verhalten von Sommer- und Winterfröschen zu den beiden genannten Körpern zeigt wiederum, wie notwendig es wäre, für die beiden Gruppen von Digitaliskörpern zwei verschiedene Standardpräparate zu haben. Tatsächlich ist die Wertbestimmung am Frosch mittels G.-Strophantin als Standardpräparat nur ein Notbehelf, weil eben z. Zt. bessere Methoden nicht existieren; daß solche wünschenswert sind, hat R. Heinz in einem Artikel (in Mercks Jahresbericht 1913) ausgeführt und eine solche Methode (Bestimmung an Mäusen) vorgeschlagen.

Das Digitalinum germanicum ist dasjenige Präparat, das in ausgesprochenster Weise die geschilderte langsame, gewissermaßen protrahierte Wirkung zeigt. Bei den übrigen Digitaliskörpern ist das nicht so ausgeprägt, wir haben deshalb G.-Strophantin als einziges Standardpräparat beibehalten, vor allem auch, um unsere Resultate mit denen anderer Untersucher vergleichbar zu machen.

Ich habe in einer großen Zahl von Versuchen für die oben aufgeführten Digitalispräparate¹⁾ die durch $V\Sigma$ zum Tode führende Dosis im Vergleich zu der entsprechenden G.-Strophantindosis bestimmt. Der Hauptteil der Versuche wurde in

¹⁾ G.-Stroph., Stroph. Böhringer, Digitalin, Digitalein, Digitoxin, Gitalin, Tinct. Stroph., Tinct. Digit., Extract. Digit. spirituos., Extract. Digit. aquosum, Digipuratum, Digifolin, Folia Digit., Digalen.

den Wintermonaten durchgeführt, doch werden im nachfolgenden auch Versuche aus den Sommermonaten Juni, Juli und den Herbstmonaten Oktober, November mitgeteilt werden. Für einige der wichtigsten Digitaliskörper sind die bekanntlich (vgl. oben) wechselnden Dosen im Sommer, Herbst, Winter, Frühjahr ermittelt worden. Von der Unzahl der Einzelversuche die Protokolle hier wiederzugeben ist nicht möglich, selbst nicht in gedrängter Form. Im folgenden soll nur das Gesamtergebnis sämtlicher Versuche über die kleinste wirksame Dosis für die einzelnen Körper mitgeteilt werden.

Die Methode der Wertbestimmung habe ich über das „amerikanische Verfahren“ hinaus zu erweitern gesucht. Nachdem ich in den zahlreichen eben geschilderten Versuchen die kleinste wirksame Dosis kennen gelernt hatte, habe ich, indem ich jeweils steigende Dosen injizierte, beobachtet, welche Resultate nach 3 Stunden, 1 Stunde, $\frac{1}{2}$ Stunde und 10 Minuten eintraten, bzw. ich habe die Dosis bestimmt, die nach 10 Minuten, $\frac{1}{2}$ Stunde, 1 Stunde, 3 Stunden, mehr als 3 Stunden, bis 24 Stunden (d. h. überhaupt) $\nabla \Sigma \dagger$ herbeiführten. In dieser Methode ist gewissermaßen außer der amerikanischen Methode auch die 1-Stunden- und die Fockesche 10-Minuten-Methode enthalten. Die Versuche wurden mit der größten Sorgfalt durchgeführt. Die Resultate dieser Versuche bilden das Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit, sie finden sich in den später folgenden Tabellen zusammengefaßt.

Zur Erläuterung meines Verfahrens seien an dieser Stelle zwei Beispiele für die Wertbestimmung der Digitaliskörper, wie ich sie in meinen Versuchen durchgeführt habe, mitgeteilt.

Ich wähle als Beispiel für die Bestimmung der kleinsten wirksamen Dosis (der „Herzeinheit“) Folia Digitalis letztjähriger Ernte, getrocknet und pulverisiert und in vollständig gefülltem Glasgefäß mit eingeschlifftem Glasstopfen aufbewahrt (Präparat von Merck-Darmstadt). Es wird in der oben beschriebenen Weise ein „5-Minuteninfus“ 1:20 hergestellt. Von diesem erhalten 3 Frösche bzw. 1 ccm (entspr. 0,05 g Pulver), $\frac{1}{2}$ ccm (= 0,025 g Pulver) und $\frac{1}{10}$ ccm (= 0,005 g Pulver). Der Frosch mit 0,1 ccm zeigt nichts (bleibt 24 Stunden und länger munter). Die Frösche mit $\frac{1}{2}$ bzw. 1 ccm sind nach $\frac{3}{4}$ resp. $\frac{1}{4}$ Stunde

schlaff und zeigen nach Bloßlegung des Herzens ausgeprägten $V\Sigma$. Es wird nun 6 Fröschen 0,5—0,4—0,3—0,2—0,1 ccm des Infuses injiziert. Die Tiere mit 0,1 und 0,2 ccm bleiben dauernd munter, das Tier mit 0,3 ccm ist nach 3 Stunden tot und zeigt $V\Sigma$ (die mit 0,4—0,5 ccm früher).

Gleichzeitig war 4 Fröschen (wiederum möglichst gleichschweren) 0,01—0,0075—0,005—0,0025 mg Strophanthin injiziert worden. Die Tiere mit 0,0025 mg und 0,005 mg Strophanthin blieben lebend, die mit 0,0075 und 0,01 mg starben und zeigten $V\Sigma$. Es lag also die Grenze zwischen wirksamer und unwirksamer Dosis bei dem untersuchten Digitalispulver zwischen 0,2 und 0,3 ccm des 5% igen Infuses, entsprechend 0,01 und 0,015 g des Digitalispulvers. Für G.-Strophanthin lag die Grenze zwischen 0,005 und 0,0075 mg. Wenn man das Mittel nimmt, würde also

$$\frac{0,01 + 0,015}{2} = 0,0125 \text{ g Digitalispulver} \quad \frac{0,005 + 0,0075}{2} =$$

0,00635 mg G.-Strophanthin in der Wirkung entsprechen. Die Wirkungsstärke verhält sich umgekehrt wie 635 mg: 1250 g, also wie 635 000:1250.

Gibt man nun (siehe oben) 1 g G.-Strophanthin 200000 Werteinheiten, so hätte danach 1 g des untersuchten Digitalispulvers $\frac{200000}{635000} \cdot 1250$, also ca. 400 Werteinheiten.

Man kann natürlich versuchen, die Grenzen noch enger zu ziehen, d. h. die kleinste wirksame Dosis noch schärfer zu bestimmen. Ich habe dies z. B. in folgender Weise getan: Man gibt einer weiteren Reihe von Tieren von dem Digitalisinfus 0,35—0,3—0,25—0,2—0,15 ccm, von G.-Strophanthin 0,008—0,007—0,006—0,005 mg und findet dann von dem Infus 0,25 ccm (= 0,0125 g Pulver) wirksam, 0,2 ccm (= 0,01 g Pulver) unwirksam; von G.-Strophanthin 0,007 mg wirksam, 0,006 mg unwirksam. Dann ist das Verhältnis der Wirkungsstärke von G.-Strophanthin zum Digitalispulver wie

$$\frac{0,007 + 0,006}{2} \text{ mg} : \frac{0,0125 + 0,01}{2} \text{ g} = 0,0015 \text{ mg} : 0,0067 \text{ g},$$

welche Verhältniszahl für Digitalispulver ebenfalls ca. 400 Werteinheiten ergibt.

Eine solche Genauigkeit durchwegs zu erreichen ist aber praktisch kaum durchführbar. Trotz peinlicher Innehaltung aller Versuchsbedingungen und trotz Zurückführung der Dosen auf das gleiche Körpergewicht zeigen nämlich die Ergebnisse verschiedener, selbst gleichzeitig angestellter Versuchsreihen niemals eine mathematische Übereinstimmung. Es ist dann das Mittel der einzelnen Versuchsergebnisse zu nehmen. Wenn man seines Resultates sicher sein will, darf man sich natürlich niemals mit einer Versuchsreihe begnügen, sondern muß die Versuchsreihen wiederholen; ich habe dies stets getan, und zwar nicht einmal, sondern vielmals und stets unter gleichzeitiger Prüfung des Standardpräparates G.-Strophantin.

In der eben dargestellten Weise ist die kleinste wirksame Dosis für die verschiedenen Digitalispräparate festgestellt worden. Für die Ausführung der Methode, mittels deren die 10-Minuten-, $\frac{1}{2}$ -Stunden-, 1-Stunden-, 3-Stunden- und 24-Stundendosis in möglichst genauer Weise bestimmt wurde, sei folgendes ausführliche Beispiel wiedergegeben.

Märzversuch mit G.-Strophantin:

Es wird eine Lösung von genau 0,1 g G.-Strophantin in 100 Wasser hergestellt (= 1:1000; es enthält also 1 ccm Lösung 1 mg G.-Strophantin, 0,1 ccm $\frac{1}{10}$ mg). Dies ist nach den Vorversuchen eine noch zu starke Konzentration. Es werden daher 10 ccm obiger Lösung auf 100 ccm verdünnt (= 1:10000; 1 ccm enthält dann 0,1 mg, $\frac{1}{10}$ ccm = 0,01 mg). Auch 0,01 mg ist, wenigstens für Winterfrösche, eine noch überletale Dosis, also muß noch weiter verdünnt werden.

Bei Besprechung der Methodik wurde betont, daß bei exakten vergleichenden Versuchen möglichst die gleichen Flüssigkeitsmengen am gleichen Ort (Kehllymphsack) subkutan eingespritzt werden müssen, da es eben nicht gleich ist, ob man dieselbe Menge Substanz in 0,1 oder 1,0 ccm Wasser gelöst injiziert. Es wurde deshalb folgendermaßen vorgegangen: Es wurden zwei Tropfgläser angefertigt, die (bei senkrechter Haltung) genau 20 Tropfen Wasser oder wässrige Lösung auf 1 ccm abtropfen ließen. Es wurde die Lösung 1:10000 mit der gleichen Menge Wasser verdünnt (= 1:20000); 1 ccm (= 20 Tropfen) enthielt dann 0,05 mg; 2 Tropfen (= 0,1 ccm) also 0,005 mg, 1 Tropfen 0,0025 mg. In 5 kleine trockene Näpfchen (I—V) wurden

1, 2, 3, 4, 5 Tropfen eingetrofft. Zu Nr. I wurden 4, zu II 3, zu III 2, zu IV 1, zu V 0 Tropfen Wasser zugesetzt. Es enthielt dann I 0,0025 mg, II 0,005 mg, III 0,0075 mg, IV 0,01 mg, V 0,0125 mg, alle 5 aber enthielten gleichmäßig 5 Tropfen = 0,25 ccm Flüssigkeitsmenge. Es wurden nun gleichmäßig große Frösche ausgewählt, die in vorher genau etikettierte Schalen gesetzt wurden, und zu bestimmter Zeit (Nullstellung einer Minutenweckeruhr) injiziert. Die Frösche wurden nicht aufgebunden und ihr Herz nicht schon anfangs freigelegt, sondern sie wurden frei in der geräumigen feuchten Schale gelassen. Wenn man den Frosch, wie Focke tut, unnarkotisiert aufbindet und das Herz durch ein Herzfenster beobachtet, so werden die meisten Tiere krampfhaftige Befreiungsversuche machen und eventuell Lunge und Leber aus dem Herzfenster herauspressen. Die aufgespannten Tiere befinden sich ferner in unnatürlicher Lage, die Extremitäten sind umschnürt; alles das muß selbstverständlich die Zirkulation behindern oder in unkontrollierbarer Weise beeinflussen. Ich habe genau 10 Minuten nach der Injektion das Tier mit der größten Dosis aus der Schale herausgenommen und, es in der linken Hand haltend, ein ganz kleines dreieckiges Herzfenster in Haut und Sternum geschnitten, durch das ich das Herz beobachten konnte.

Wird bei Frosch a (mit der größten Dosis) nach 10 Minuten $V\Sigma$ beobachtet, so wird sofort Frosch b (mit der nächst kleineren Dosis) in gleicher Weise untersucht. Findet sich hier nach 10 Minuten kein $V\Sigma$, so wird bei Frosch b nach weiteren 20, also nach im ganzen 30 Minuten nach der Einspritzung kontrolliert. Ist jetzt $V\Sigma$ eingetreten, so wird Frosch c untersucht, und wenn dieser auch $V\Sigma$ zeigt, auch Frosch d. Zeigt d noch nichts, so wird er nach 1 Stunde untersucht. Zeigt er auch da noch nichts, so wird er nach 3 Stunden kontrolliert. Dann wird weiter beobachtet, ob er überhaupt — binnen 3 bis 24 Stunden — durch $V\Sigma$ stirbt oder nicht.

Mit diesem Verfahren erhalten wir einmal die kleinste überhaupt tödliche Dosis, die, wie schon wiederholt erwähnt, die Amerikaner als heart tonic unit bezeichnen; wir bekommen aber außerdem die kleinste nach 1 Stunde zum $V\Sigma$ führende Dosis (Gottlieb) sowie auch die nach 10 Minuten wirksame Dosis (Focke).

Bestimmung der kleinsten wirksamen Dosis bei den verschiedenen Digitalispräparaten.

(Wertbestimmung nach der „Herzeinheit“ — heart tonic unit — amerikanische Methode.)

I. Digitalisblätter und daraus gewonnene galenische Präparate.

1. Digitalisblätter-Pulver letztjähriger Ernte¹⁾ von E. Merck-Darmstadt; feines, gleichmäßiges, trocknes Pulver, ein dunkles Glasgefäß mit eingeschliffenem Stopfen bis zum Rand füllend²⁾. Von dem Pulver wird nach der oben angegebenen Methode ein 5-Minuteninfus, 1 g Pulver zu 20 ccm Wasser, hergestellt und davon 0,1—0,2—0,3 u. s. w. bis 1,0 ccm injiziert:

Kleinste wirksame (d. h. durch $V\Sigma$ tötende) Dosis für das Infus 1:20	für gleichzeitig untersuchtes G.-Strophantin 0,008 mg.
0,25 ccm, entsprechend 0,0125 g Pulver	

Also Wirksamkeitsverhältnis = 8:12 500.
= 1:1562,5.

2. Digitalisblätter-Pulver aus Folia Digitalis titrata von Caesar und Lorentz in Dresden, als „kräftig wirksam“ bezeichnet (von letzter Ernte stammend wie das Präparat 1), in dunklem Glasgefäß verschlossen:

Kleinste wirksame Dosis des Infuses 1:20	Kleinste wirksame Dosis von G.-Strophantin
--	--

0,2 ccm = 0,01 g Pulver	0,008 mg.
-------------------------	-----------

Wirkungsverhältnis 8:10000
= 1:1250.

3. Digitalis-Pulver von Dr. Winckel-München, angeblich haltbar und von lokalreizenden Substanzen befreit; das Präparat ist 2 $\frac{1}{2}$ Jahr alt.

Kleinste wirksame Dosis des 5-Min.-Infuses 1:20	Kleinste wirksame Dosis von G.-Strophantin
---	--

0,4 ccm = 0,02 g Pulver	0,0075 mg.
-------------------------	------------

Wirkungsverhältnis 1:1875.

¹⁾ Die Versuche wurden in den Wintermonaten durchgeführt.

²⁾ Bei Lichtabschluß und Fernhalten von Sauerstoff und Feuchtigkeit behalten Digitalisblätter ihre Wirksamkeit viel besser als ohne solche Vorsichtsmaßregeln.

4. Digitalisblätter aus einer Erlanger Apotheke, ohne besondere Kautelen aufbewahrt, von letzter Ernte stammend.

a) Es wird ein 5-Min.-Infus 1:20 aus den ungepulverten (nur grob zerkleinerten), lufttrockenen Digitalisblättern, wie sie in der Apotheke vorrätig waren, hergestellt.

b) Die zerkleinerten Blätter werden über H_2SO_4 getrocknet, fein gepulvert, das Pulver durchgeseiht und von diesem Pulver im 5-Min.-Infus 1:20 hergestellt.

Kleinste wirksame Dosis

von a)	von b)	von G.-Strophantin
0,75 ccm = 0,0375 g Pulver	0,6 ccm = 0,03 g Pulver	0,0075 mg.
Das Wirksamkeitsverhältnis von a) zu G.-Strophantin ist also = 1:5000,		
das von b) zu G.-Strophantin = 1:4000.		

a) ist also deutlich weniger wirksam als b), mit anderen Worten, es wird aus der gleichen Gewichtsmenge grob zerkleinerter Blätter deutlich weniger wirksame Substanz extrahiert als aus fein gepulverten Blättern. Das Infus ist also viel wirksamer, wenn es aus Digitalisblätter-Pulver hergestellt wird, und man sollte, wenn man Digitalispulver verschreibt, Folia Digitalis subtilissime pulverisata verschreiben.

5. Extractum Foliorum Digitalis aquosum von E. Merck-Darmstadt¹⁾.

Von dem (trocknen) Extrakt wird eine Lösung 1:10 hergestellt.

Kleinste wirksame (binnen 24 Stunden durch systolischen Ventrikelstillstand zum Tode führende) Dosis

für die Extraktlösung 1:10	für G.-Strophantin
0,75 ccm = 0,075 g Extr.	0,0075 mg.

6. Extractum Foliorum Digitalis spirituosum; trockenes Extrakt, in Wasser nicht ganz löslich. Es wird das, was mit 20 ccm siedenden Wassers gelöst werden kann, gelöst. Von dieser Lösung 1:20 ist die

kleinste wirksame Dosis	von G.-Strophantin
0,25 ccm entsprechend 0,0125 g des Extrakts	0,0075 mg.

7. Tinctura Digitalis; die (spirituöse) offizinelle Tinctura Digitalis (von Merck bezogen) wird mit 9 Teilen Wasser

¹⁾ Die sämtlichen anderen Präparate wurden in tadelloser Qualität von E. Merck-Darmstadt erhalten.

verdünnt, wobei keine wesentliche Fällung eintritt¹⁾. Von dieser Verdünnung 1:10 erweist sich aber selbst 1,0 ccm als unwirksam, es werden deshalb 10 ccm der Lösung auf 1 ccm eingeengt, wobei natürlich der Alkohol größtenteils verjagt wird. Von dieser Verdünnung der Tinktur 1:5 ist

die kleinste wirksame Dosis	von G.-Strophantin
1 ccm, entsprechend 0,2 ccm der ursprünglichen Tinktur	0,0075 mg.

Die Tinctura Digitalis (wenigstens das von uns benützte Präparat, das übrigens wie alle Merckschen Präparate in bezug auf Sorgfältigkeit der Herstellung volles Vertrauen verdient) erweist sich also als auffallend schwach wirksam:

0,2 ccm der Tinktur hat nur dieselbe Wirkung wie 0,0125 g Digitalispulver in Gestalt eines 5 %igen Infuses, während doch die Tinktur nach den Vorschriften des Arzneibuches im Verhältnis von 1 g Droge zu 10 ccm Spiritus hergestellt wird und der Spiritus für den wirksamsten Bestandteil der Digitalis, das Digitoxin, ein weit besseres Lösungsmittel ist als das Wasser. Es ist die Frage, ob man nicht die Dosis der Tinctura Digitalis heraufsetzen sollte, falls die Tinctura-Digitalispräparate ganz allgemein so schwache Wirkung zeigen. Es ist dies zugleich ein Beweis für die absolute Notwendigkeit der physiologischen Prüfung der Wirkungsstärke von Präparaten, für die wir kein einfaches chemisches Bestimmungsverfahren haben.

8. Digifolin; benutzt wurde der Inhalt der Originalampullen, in denen das Digifolin von der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel enthalten war. 1 ccm des Ampulleninhalts soll in seiner Wirkung 0,1 g Digitalisblätter-Pulver entsprechen.

Als kleinste wirksame Dosis erwiesen sich 0,25 ccm des (unverdünnten) Ampulleninhaltes, die also 0,025 g Foliorum Digitalis entsprechen würden. Die wirksame Dosis für G.-Strophantin betrug gleichzeitig 0,01 mg²⁾.

¹⁾ Die Verdünnung mit Wasser geschah, um Alkoholwirkung nach Möglichkeit zu vermeiden.

²⁾ Die Digifolinversuche wurden wie die Digipuratversuche im September angestellt, während die bisher geschilderten Versuche sämtlich im Februar und März ausgeführt wurden.

Wirkungsverhältnis somit 1:2500.

Vergleichen wir das Ergebnis der Prüfung mit dem der Digitalisblätter selbst, so finden wir annähernd entsprechende, wenn auch anscheinend für Digifolin zu niedere Zahlen.

9. Digipuratum (Gottlieb) von der chemischen Fabrik Knoll-Ludwigshafen. Durch das Entgegenkommen der Firma erhielt ich trocknes, reines Digipurat. Dieses Präparat wurde unter vorsichtigem Zufügen von $\frac{1}{10}$ n-Natronlauge in Wasser gelöst. Als wirksame (d. h. als kleinste letale) Dosis erwies sich 0,0025 g der trocknen Substanz — gegen 0,01 mg Strophantin. Bei dem für die Praxis offenbar immer mehr Bedeutung gewinnenden Digipuratum (das nur die günstigen Wirkungen der Digitalis, ohne die schädlichen Eigenschaften der lokalen Reizung besitzen soll) habe ich natürlich besonders auch auf die qualitative Wirkungsweise geachtet und finde in meinen Protokollen in verschiedenen Versuchen auf 0,001 bzw. 0,00075 g „verstärkte Herzaktion“, „energischere Ventrikelkontraktion“, also ausgesprochenes „therapeutisches Stadium“ angegeben.

10. Digalen. Von Digalen benutzte ich die bekannte in den Handel gebrachte Digalenlösung, da dem Ansuchen um reine Substanz selbst von seiten der Fabrik nicht entsprochen wurde. 1 ccm des Digalens soll angeblich 0,3 mg Digitoxin enthalten. Injektion von $\frac{1}{10}$, $\frac{2}{10}$... bis $\frac{5}{10}$ ccm der Originallösung erwies sich als wirkungslos. $\frac{3}{4}$ ccm und 1 ccm erzeugten klonisch-tonische Krämpfe! Hiervon sieht man durchaus nichts bei dem Digitoxin oder bei einem der andern von mir untersuchten Digitalispräparate. Tatsächlich rühren auch die Krämpfe nicht von dem „Digitoxinum solubile“ des Digalens her, sondern von dem zur Lösung des ersteren gebrauchten Glycerin. Injektion von 1 ccm 50%igen Glycerins erzeugte genau dieselben Erscheinungen. Systolischen Ventrikelstillstand konnte ich selbst auf Injektion von 1 ccm unverdünnten Digalens nicht erzielen¹⁾. Es kam höchstens zu „Herzperistaltik“. Erst auf 2 ccm Digalen trat $V\Sigma \dagger$ ein. Dies würde (nach obiger Angabe) 0,6 mg Digitoxin entsprechen.

¹⁾ September 1913.

II. Chemisch reine Körper von Digitaliswirkung¹⁾.

1. Strophanthin Böhringer (Kombe-Strophanthin):

Kleinste wirksame Dosis	G. Strophanthin
0,006 mg	0,0075 mg
0,005 mg	0,006 mg
0,002 mg ²⁾	0,0025 mg ²⁾ .

2. G.-Strophanthin. Mit dem „Standardpräparat“ Gratus-Strophanthin habe ich viele Hundert Versuche ausgeführt, da ja bei jeder einzelnen Versuchsreihe immer auch gleichzeitig -- zur Prüfung der Empfänglichkeit des Tieres G.-Strophanthin injiziert wurde. Über die Wirkungsweise des G.-Strophanthins ist im allgemeinen Teil ausführlich gesprochen worden, ebenso auch über die verschiedenartige Empfindlichkeit von Sommer- und Winterfröschen gegen G.-Strophanthin, anderen Digitaliskörpern gegenüber. Es sei hier ganz kurz nur angegeben, daß G.-Strophanthin (neben K.-Strophanthin) das stärkste und zugleich am raschesten und eingreifendsten wirkende Digitalispräparat ist, und daß die „wirksame“ Dosis zwischen 0,0025 mg für den Spätwinterfrosch und 0,01 mg für den kräftigen Sommerfrosch schwankt.

3. Digitalinum verum Kiliani¹⁾, in Wasser ziemlich gut löslich.

Kleinste wirksame Dosis 0,5 mg G.-Strophanthin 0,08 mg.

4. Digitalinum germanicum³⁾. Während Digitalinum Kiliani eine chemisch reine Substanz ist, ist das Digitalinum germanicum, das nicht aus den Blättern, sondern aus den Samen der Digitalispflanze gewonnen wird, kein chemisches Individuum, sondern ein Gemisch mehrerer Substanzen, und zwar ein Gemisch, das in seiner Zusammensetzung wechselt. Es ist also auch hier (wie bei der Digitalispflanze selbst) das physiologische Verfahren das einzige, das einen Aufschluß über die Wir-

¹⁾ Die Versuche wurden, wenn nicht anders bemerkt, in den Wintermonaten Januar bis März angestellt.

²⁾ Diese Versuchsreihe wurde Anfang April an Winterfröschen ausgeführt, die nur noch sehr geringe Widerstandsfähigkeit zeigten, wie die äußerst kleinen Dosen erweisen.

³⁾ Über die Chemie der Digitalisbestandteile, des Digitalins (Dig. ver. Kil., Dig. german. etc.) des Digitaleins, Digitoxins, Gitalins etc. findet sich eine ausgezeichnete Zusammenstellung in Mercks Jahresbericht von 1912.

kungsstärke der jeweiligen als Digitalinum germanicum in den Handel kommenden Präparate gewinnen läßt. Ich habe eine ganze Anzahl Präparate von Digitalinum germanicum von E. Merck, Darmstadt, von verschiedenem Darstellungsalter untersucht. Sie erwiesen sich alle in der Wirkung gleichartig und auch in der Stärke der Wirkung zeigten sich nur unbedeutende Unterschiede. Alle aber zeigten in typischer Weise „protrahierte“ Wirkung (dem Strophantin gegenüber), wie das ja oben ausführlich besprochen worden ist. Die kleinste wirksame Dosis am Sommerfrosch war 2—2¹/₂ mg, die für den Winterfrosch 1 mg. (Die Zahlen variieren also in ihrer Breite bedeutend weniger als die von G.-Strophantin.)

5. Digitalein, in Wasser leicht löslich.

Kleinste tödliche Dosis 0,1 mg

G.-Strophantin 0,0075 mg.

6. Gitalin wurde mit Hilfe von wenig Alkohol und reichlich Wasser in Lösung gebracht (1:100, 1:1000 etc.); der Gehalt an Alkohol ist so klein, daß er zu vernachlässigen ist.

Kleinste wirksame Dosis 0,1 mg

G.-Strophantin 0,0075 mg.

7. Digitoxin. Bei dem Digitoxin macht die schwere Löslichkeit des Präparates Schwierigkeiten bei der Untersuchung. Es ist in Wasser so gut wie unlöslich, in absolutem Alkohol auch nur wenig, in 80 %igem Alkohol dagegen gut löslich. Wie oben geschildert habe ich zu der Lösung in 80 %igem Alkohol 1 Teil bis 3 Teile Wasser zugesetzt, so daß die Lösung 40 bzw. 20 % Alkohol enthielt. In letzterem Fall sieht man bald, infolge der Alkoholverdünnung, Digitoxin ausfallen. Man muß deshalb die Mischung unmittelbar vor der Injektion vornehmen und sofort injizieren. Auch dann hat man nicht die Gewißheit, daß das Digitoxin (im Lymphsack des Frosches) gelöst bleibt. Daher ist die Resorption des Digitoxins eine unsichere und die Resorptionsgeschwindigkeit wechselnd. So kommt es, daß man mit dem Digitoxin bei verschiedenen Versuchsreihen nicht die Übereinstimmung der wirksamen Dosen erhält wie z. B. beim Strophantin oder andern leichtlöslichen, chemisch reinen Digitaliskörpern. Im Durchschnitt erhielt ich als kleinste tödliche Dosis

für Digitoxin 0,1 mg

für G.-Strophantin 0,0075 mg.

Protokolle der erweiterten, die „10-Min.-Methode“, die „1-Std.-Methode“ und die „amerikanische Methode“ zusammenfassenden Wertbestimmungsmethode.

Gratus-Strophantin.				Sommer.
mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	
0,2	VΣ†			
0,1	VΣ†			
0,075	VΣ†			
0,05		VΣ†		
0,025			VΣ†	
0,01			—	} bleiben unwirk- sam
0,0075			—	
0,005			—	

Gratus-Strophantin.				Winter.
mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	3 Stunden
0,075	VΣ†			
0,05		VΣ†		
0,025		VΣ†		
0,01			VΣ†	
0,0075			VΣ†	
0,005				VΣ†
0,0025				—

Kombe-Strophantin.				Sommer.
mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	3 Stunden
0,03	VΣ†			
0,01		VΣ†		
0,008		VΣ†		
0,006			VΣ†	
0,005			Peristaltik	—

Kombe-Strophantin.				Winter.
mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	12 Stunden und später
0,01	VΣ†			
0,005		VΣ†		
0,0025			VΣ†	
0,002				VΣ†
0,001				—

Digitoxin.				Sommer.
mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	3 Stunden
2	VΣ†			
1	VΣ†			
0,75		VΣ†		
0,5			VΣ†	
0,25				VΣ†
0,1				—

Digitoxin.				Winter.
mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	3 Stunden 24 Stunden
0,75	VΣ†			
0,5	VΣ†			
0,25		VΣ†		
0,1			VΣ†	
0,075				VΣ†
0,05				Peristaltik
0,025				—

Digitalinum verum Kiliani.				Sommer.
mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	3 Stunden und mehr
3	VΣ†			
2	VΣ†			
1	VΣ†			
0,5		VΣ†		
0,4		VΣ†		
0,3			Peristaltik	—
0,2				—

Digitalinum verum Kiliani.				Winter.
mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	12 Stunden und später
0,8	VΣ†			
0,5	VΣ†			
0,3		VΣ†		
0,2			VΣ†	
0,1				VΣ†
0,075				—

Digitalinum germanicum.				Sommer.
mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	3 Stunden 24 Stunden
3	—	VΣ†		
2			VΣ†	
1				Peristaltik
0,5				Peristaltik
0,1				—

Digitalinum germanicum.

mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	Winter. 3 Stunden
2	—	VΣ†		
1			VΣ†	
0,8				Peristaltik
0,5				—

Digitalein.

mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	Sommer. 3 Stunden
1	VΣ†			
0,75	VΣ†			
0,5		VΣ†		
0,25		VΣ†		
0,1			VΣ†	
0,075			VΣ†	
0,05				—
0,025				—

Digitalein.

mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	Winter. 12 Stunden und mehr
1	VΣ†			
0,8	VΣ†			
0,5		VΣ†		
0,1			VΣ†	
0,075				VΣ†
0,05				VΣ†
0,025				—

Gitalin.

mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	Sommer. 3 Stunden und mehr
3	VΣ†			
2	VΣ†			
1,5		VΣ†		
1			VΣ†	
0,75				Peristaltik
0,5				—

Gitalin.

mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	3 Stunden	Winter. 12 Stunden und mehr
1	VΣ†				
0,5	VΣ†				
0,25		VΣ†			
0,2			VΣ†		
0,1					VΣ†
0,05				Peristaltik	—
0,01				—	—

Digipuratum.

mg	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	Sommer. 24 Stunden
0,005	VΣ†			
0,0025		VΣ†		
0,001			Peristaltik	—
0,00075			—	—

Digifolin.

ccm	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	3 Stunden	Sommer. 24 Stunden
1 der Ori- ginal- lösung	VΣ†				
0,75 d. Ö.-L.		VΣ†			
0,5 d. Ö.-L.			VΣ†		
0,25 d. Ö.-L.		Peristaltik	ebenso	ebenso	—
0,1 d. Ö.-L.			Peristaltik	ebenso	—

Digalen.

ccm	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 60 Min.	Sommer. 3 Stunden
2 der Ori- ginal- lösung = 0,6 mg Digitoxin	Peristaltik	VΣ†		
1 d. Ö.-L. = 0,3 mg Digitoxin		Peristaltik		
³ / ₄ d. Ö.-L. = 0,225 mg Digitoxin	—	—	—	—

Resumé.

Die angestellten Versuche bestätigen zunächst die verschiedene Empfindlichkeit der Frösche zu den verschiedenen Jahreszeiten. Zum Gebrauch sind bekanntlich nur die Landfrösche (*Rana temporaria*) geeignet. Es sollen Tiere genommen werden von ungefähr 30 g Gewicht; es ist daher notwendig, daß jedes Tier nach dem Versuch gewogen wird. Unbrauchbar sind, wie oben erwähnt, die Tiere zur Laichzeit. Die Empfindlichkeit der Tiere ist im Winter größer als im Sommer. Die wirksamen (bezw. tödlichen) Dosen sind also im Sommer bedeutend größer als im Winter. Dies ergibt sich aus folgendem Beispiel: Die kleinsten wirksamen Dosen von G.-Strophantin waren im Sommer 0,01, im Herbst 0,008—0,007, im Winter 0,007—0,006, Januar und Februar 0,005—0,004, März und April 0,003—0,0025 mg. Es nimmt also die tödliche Dosis durch den Winter hindurch immer mehr ab, bis sie 0,0025 mg erreicht, während beim kräftigen Sommerfrosch von 30 g die kleinste tödliche Dosis auf 0,01 mg hinaufsteigt. Die entsprechenden Dosen von Digitalinum germanicum sind im Sommer 3 mg, im Herbst 2—2½ mg, im Winter 2 mg, im Januar und Februar 1,6 mg, im April 1 mg. Es zeigt sich also auch hier die wachsende Empfindlichkeit der Frösche im Verlauf des Winters gegenüber dem Sommerfrosch, jedoch entspricht die Abnahme der Dosen nicht genau der bei G.-Strophantin (vgl. oben).

Dabei wurde eine weitere auffallende Beobachtung gemacht. Während, wie gesagt, im Sommer die Dosen viel größer sind als im Winter, ist der Zeitraum, innerhalb dessen die größte und die kleinste wirksame bezw. letale Dosis ihre Wirkungen bemerkbar machen, im Sommer ein viel kleinerer als im Winter; er beträgt nämlich höchstens 3 Stunden — im Winter kann man Wirkungen noch nach 12, 18, ja nach 24 Stunden sehen. Offenbar werden die Frösche im Sommer mit der zugeführten Dosis rascher fertig als im Winter; der Stoffwechsel ist ja auch im Sommer ein viel lebhafterer.

Die Versuche haben als weiteres wichtiges Resultat ergeben, daß die Digitaliskörper in zwei Reihen zu trennen sind, von denen die eine rasch, fast unmittelbar, die andere allmählich, gewissermaßen nach längerem „Latenzstadium“, ihre Wirkung entfaltet. Zur ersten Reihe gehört das G.-Stro-

phantin wie auch die übrigen Strophanthuspräparate. Das am ausgeprägtesten protrahiert wirkende ist das Digitalinum germanicum. Die übrigen Digitaliskörper, Digitalin, Digitalein, Digitoxin, Gitalin stehen dem Digitalinum germanicum näher als dem G.-Strophantin, gehören also zur zweiten Reihe. Die nähere Begründung dieser wichtigen Tatsache ist oben gegeben, und es ist dort auch auf die Übereinstimmung mit der therapeutischen Wirksamkeit hingewiesen worden: tatsächlich wird zur Erzielung einer akuten Wirkung stets Strophanthin benützt, wie eben auch Strophanthin und nicht Digitalin oder ein anderer Digitalisbestandteil zur intravenösen Injektion verwendet wird.

Des weiteren hat sich ergeben, daß die Empfindlichkeit gegen das rasch wirkende Strophanthin (vom Sommer zum Winter) sich in anderem Verhältnis ändert als bei andern Digitaliskörpern (namentlich bei dem protrahiert wirkenden Digitalinum germanicum). Hierüber ist ja oben (S. 199—202) Ausführliches mitgeteilt worden.

Am stärksten sind die Abweichungen bei den Spätwintertieren (im März, April); es sollten solche ausgehungerte, widerstandslose Tiere zu den Versuchen nicht benutzt werden, ebensowenig wie die Tiere im Frühling während der Laichzeit. Die wechselnde Empfindlichkeit verschiedenen Präparaten gegenüber, die von anderer Seite bisher noch gar nicht beobachtet worden zu sein scheint, bedeutet einen weiteren Mangel der „Wertbestimmungsmethode am Frosch“ und erinnert daran, daß die Froschmethode, wie mehrfach betont, nur ein Notbehelf ist, und daß die Resultate der Wertbestimmung der Digitalispräparate, wie sie bisher geübt wird, stets mit Vorsicht aufzunehmen sind.

Zum Schluß der vorliegenden Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. R. Heinz für die allezeit freundliche Anleitung und Unterstützung, die er mir bei meinen Untersuchungen zuteil werden ließ, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen](#)

Jahr/Year: 1913

Band/Volume: [45](#)

Autor(en)/Author(s): Bomhard Heinrich

Artikel/Article: [Wertbestimmungen von Digitalispräparaten. 174-214](#)