

Veröffentlichungen der Internationalen Gesellschaft
für Geschichte der Pharmazie e.V.

NEUE FOLGE

Begründet von GEORG EDMUND DANN
Herausgegeben von WOLFGANG-HAGEN HEIN

Band 51

Neue Beiträge zur
Arzneimittelgeschichte

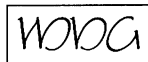
Festschrift für
Wolfgang Schneider
zum Geburtstag

herausgegeben von
ERIKA HICKEL
und
GERALD SCHRÖDER

Neue Beiträge zur
Arzneimittelgeschichte

Festschrift für
Wolfgang Schneider
zum 70. Geburtstag

herausgegeben von
ERIKA HICKEL
und
GERALD SCHRÖDER



WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH
STUTT GART

1982

Jeder Verfasser trägt für seinen Beitrag in wissenschaftlicher
Hinsicht die alleinige Verantwortung.

K 80.2890

ISBN 3-8047-0687-8

ISSN 0074-9729

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks,
der fotomechanischen Wiedergabe (durch Fotokopie, Mikrofilm
oder irgendein anderes Verfahren) und der Übersetzung vorbehalten.

© 1982 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
Fotosatz: Satzherstellung Karlheinz Stahringer, Ebsdorfergrund
Offsetdruck: Johannes Weisbecker, Frankfurt am Main

TABULA GRATULATORIA

- József Antall, Budapest
(auch im Namen aller anderen
ungarischen Mitglieder der
IGGP)
- Harry Auterhoff, Tübingen
Karl-Heinz Bartels, Lohr/Main
Paul-Hermann Berges, Stuttgart
Robert Blaser, Neuchâtel
Wolfgang Blum, Neunkirchen
Erwin Bockhorn-Vonderbank,
Heidelberg
- Horst Böhme, Marburg
Wiegand Bohlmann, Braunschweig
Klaus Bosch, Lüdenscheid
Horst von Broen, Hildesheim
Jakob Büchi, Zürich
Günter Büsch, Gelsenkirchen
David Cowen, New Jersey
Hans Dieckmann, Bielefeld
Peter Dilg, Marburg
Rosemarie Dilg-Frank, Marburg
Sepp Domandl, Salzburg
Werner Dressendörfer, Bamberg
Elisabeth Duwe, Braunschweig
Hans-Georg Duwe, Braunschweig
Gerhard Englisch, Wien
Ilse Esdorn, Braunschweig
Hans-Rudolf Fehlmann, Wildegg
Claus Führer, Braunschweig
Radoslav Fundarek, Bratislava
Kurt Ganzinger, Wien
Friedrich von Gizycki, Hamburg
Walter Göpfert, Bergisch-Gladbach
Kurt Goldammer, Amöneberg
Dietlinde Goltz, Tübingen
Franz Gräser, Fulda
- George Griffenhagen, Vienna,
Virginia
Christa Habrich, München
Anton Häfliger, Basel
Hellmut Hartmann, Braunschweig
Wolfgang-Hagen Hein, Frankfurt
Elisabeth Helm, Kiel
Ingo Henckels, Langenfelde
Kurt Hofius, Duisburg
Herbert Hügel, Stuttgart
Adriana Ipsen, Kiel
Hans-Herloff Inhoffen, Göttingen
Guido Jüttner, Berlin
Pierre Julien, Paris
Günter Kallinich, München
Eva Kellner, Vechede
Elke Kerstein, Hameln
Otto Kissel, Aglasterhausen
Johannes Klie, Hamburg
Monika Klutz, Berlin
Joachim Knabe, Saarbrücken
Ruth Krasemann, Braunschweig
Jochen Kühn, Göttingen
Viktoria Kwasnieski, Königslutter-
Elm
Heinz Lander, Wallerfangen
Henriette Lange, Braunschweig
Sieglinde Lefrère, Sulzbach
Werner Luckenbach, Heidelberg †
Alfons Lutz, Basel
Lydia Mez-Mangold, Riehen
Margaretha Modig, Veberöd
Hans Möhrle, Düsseldorf
Walter Mörschner, Berlin
Rotraud Mörschner, Berlin
Erwin Mosch, Cascais

Irmgard Müller, Marburg
Wolf-Dieter Müller-Jahncke,
Kirchen-Sieg
Alexander Murken, Münster
Otto Nowotny, Wien
Hans Obiger, Braunschweig
Marianne Obiger, Braunschweig
Eva-Maria Obiger, Braunschweig
Herbert Oelschläger, Frankfurt
Georg Okraß, Bremerhaven
Dieter Oldenburg, Lehrte
Werner Pöls, Braunschweig
Karl Popp, Braunschweig
Rudolf Priesner, Coburg
Kurt Priester, Detmold
Ulrich Räh, Norden
Horst Real, Bremen
Walter Reiser, Pforzheim
Heinz Röhrich, München
Leo Romig, Ettlingen
Ernst Roth, Darmstadt
Kurt Sappert, Opladen
Roswitha Sommer, Bückeberg
Hans Schadewaldt, Düsseldorf
Eberhard Schmauderer, Hameln
Rudolf Schmitz, Mittenaar-Bicken
Gottfried Schramm, Zürich

Winfried Schröder, Bremen
Karl-Ernst Schulte, Münster
Glenn Sonnedecker, Madison,
Wisconsin
Clemens Stoll, Aschaffenburg
Manfred Stürzbecher, Berlin
Hrvoje Tartalja, Zagreb
Werner Teschke, Berlin
Gerd Uffelmann, Frankfurt
Paul Unschuld, Eisfeld-Sieg
Helmut Vester, Düsseldorf
Antonio Vitolo, Pisa
Hermann Vogel, München
Armin Wankmüller, Tübingen
Christian Wehle, Frankfurt
Wolfgang Wessinger, Stuttgart
Herbert Wietschoreck, Hofheim/
Taunus
Joachim Wigert, Gronau
Franz Winkler, Innsbruck
Dirk-Arnold Wittop-Koning,
Amsterdam
Eve-Marie Wolf, Frankfurt
A. Ziegler von Matt, Basel
Annette Zimmermann, Bochum-
Wattenscheid
Gerwalt Zinner, Braunschweig

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	9
-------------------	---

KAPITEL I

Arzneimittel im lebensweltlichen Zusammenhang

1. RENATE WITTERN: Das Gift der frommen Denkungsart – Zur Pharmakologie des Schierlings in der Antike	15
2. WOJCIECH ROESKE: Lexicon Synonymorum Mineralo-Chymico-Pharmaceuticorum Trilingue Latino-Germano-Polonicum Collectum et Conscriptum a Johanne Stanko anno MCDLXXII (1472)	29
3. KÁROLY ZALAI: Vinum Tokajense passum	41
4. DIRK ARNOLD WITTOP KONING: Ein Niederlassungszettel des Chymisten Mattheus Rabs	47
5. DAVID L. COWEN, LOUIS D. KING, NICHOLAS G. LORDI: Drug Use in the Nineteenth Century – A Computer Analysis	59

KAPITEL II

Arzneimittel und die Institutionen des Gesundheitswesens

6. GYULA RÁDÓCZY: Norma Pauperum – Amtliche Standard-Rezeptsammlungen neben dem Arzneibuch in Ungarn	71
7. ELENA SAMBORSCHI, GRAZIELLA BAICU, MARIA SULIMAN, OLIMPIA BARBU: Die Tradition der Spezialitätenherstellung in Apotheken Rumäniens	81
8. ISTVÁN GRABARITS: Die Klassifizierung des ungarischen Arzneischatzes im 18. Jahrhundert	87
9. ANDREA RUSSO: Il „Petitorium“ des 1614 – prima farmacoepa a stampa nel Regno di Napoli	107
10. GERALD SCHRÖDER: Die Wiederbelebung der Phytotherapie im Zusammenhang mit den Reformbestrebungen der NS-Pharmazie	111

KAPITEL III

Arzneimittel als Handelsartikel

11. GUILLERMO FOLCH JOU, F. JAVIER PUERTO SARMIENTO: Las Cantaridas en Espana 131
12. MARIA DEL CARMEN FRANCES: El Aloes en las Farmacopeas Nacionales Espanolas 149
13. ESTHER ALEGRE PEREZ, LUISA DE ANDRES TURRION: La Altea en las Prescripciones Hechas a la Real Familia durante el Reinado de Carlos IV. (1788–1808) 159
14. H. A. BOSMAN-JELGERSMA: „Gräfinnenpulver“ 165

KAPITEL IV

Arzneimittelforschung im Zusammenhang mit Ethnologie, Klinik, Universität und Industrie

15. MELVIN P. EARLES: Four Eighteenth Century Experimental Studies of Crude Curare 175
16. INGUNN POSSEHL: Impfstoffe, Sera, Diagnostika – Resultate bakteriologischer und immunologischer Forschung 185
17. JOHN PARASCANDOLA: The Search for the Active Oxytotic Principle of Ergot – Laboratory Science and Clinical Medicine in Conflict 205
18. H. H. SIMMER: Organotherapie mit Ovarialpräparaten in der Mitte der neunziger Jahre des 19. Jahrhunderts – Medizinische und pharmazeutische Probleme 229
19. ALEXANDER BERGHAUS, ROLF WINAU: Probleme der Standardisierung von Digitalispräparaten 265
20. ERIKA HICKEL: 1848 und 1871 als Epochen in der Entwicklung des modernen Arzneimittelbegriffs 281

Probleme der Standardisierung von Digitalispräparaten

Die Entwicklung der Therapie mit Herzglykosiden läßt sich in vier Phasen einteilen. Die erste Phase, die von den Anfängen bis etwa in die Mitte des vorigen Jahrhunderts andauerte, ist gekennzeichnet durch die Verwendung der Nativdroge. Weder Withering¹, noch seinen Zeitgenossen standen Hilfsmittel für die Einschätzung der richtigen Digitalisdosierung zur Verfügung. Als Orientierungshilfe diente ihnen lediglich die Beobachtung der Symptome beim Patienten. Die zweite Phase, beginnend in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts, ist gekennzeichnet durch das Bemühen, biologisch standardisierte Extrakte herzustellen. Sie umfaßt die Zeit bis zur Mitte unseres Jahrhunderts. Abgelöst wurde sie durch die Phase der Gewinnung und Verordnung von Reinglykosiden, gekennzeichnet durch die Begriffe Vollwirkspiegel, Resorptionsquote, Abklingquote, Persistenzquote und Erhaltungsdosis. Im Augenblick stehen wir an der Schwelle zur vierten Phase, der Entwicklung und Einführung von halbsynthetischen herzwirksamen Glykosiden.

Die Geschichte der Digitalis ist, nicht zuletzt durch das „200jährige Jubiläum“ der Arbeit Witherings, häufig dargestellt worden², die Phase 2 der Anwendung biologischer Wertbestimmungsmethoden findet allerdings kaum Berücksichtigung³. Vor allem die Frühzeit dieser Phase, die Entwicklung der Methoden zur Standardisierung, ist bislang wenig bekannt. Diesen Entwicklungsgang zu verfolgen ist Thema des vorliegenden Beitrags. Dabei können die Entwicklungslinien nur in groben Zügen dargestellt werden. Für Einzelheiten sei auf die Untersuchung von Alexander Berghaus⁴ verwiesen.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, mit anderen als biologischen Methoden den Wert eines Digitalispräparates zu bestimmen, z. B. mit physikalischen oder chemischen. Diese wenigen Experimente blieben in ihrer Bedeutung jedoch weit hinter den physiologischen zurück, solange nicht die Reindarstellung der Glykoside möglich war.

Erste Tierversuche mit der Digitalis führte James Johnstone im Jahre 1776 durch⁵, ihm folgten Karl-Christian Schiemann⁶ in Göttingen und Matheo José Orfila in Paris⁷.

Diese ersten Untersuchungen brachten allgemeine Aussagen über die Wirkung der Digitalis, aber auch schon genaue Beobachtungen über die Verlangsamung des Pulses, über das Auftreten von Erbrechen bei zu hoher

Dosierung und über die Tatsache, daß Digitalis bei verschiedenen Tierarten in verschiedener Weise wirkt.

Als erster führte der Engländer James Blake in London ein Meßinstrument zur Objektivierung in die Versuchsanordnung ein, und zwar ein Haemodynamometer zur Messung des arteriellen Druckes⁸.

Alle vorgenannten Untersucher können neben anderen zu den Mitbegründern der experimentellen Pharmakologie mit der Digitalis gezählt werden.

Aufwendigere Versuche wurden erst um die Mitte des Jahrhunderts durchgeführt. Sie sind vor allen Dingen für die Entwicklung der Versuchstechnik wichtig. Die Untersuchungen von Stannius⁹ und Vulpian¹⁰, besonders aber von Fagge und Stevenson¹¹, führten zur Bestimmung der kleinsten tödlichen Dosis und zur Beschreibung des systolischen Herzstillstandes als spezifische Wirkung der Digitalispräparate am Froschherzen. Rudolf Boehm konnte 1872 die direkte Wirkung der Digitalis auf das Herz nachweisen¹².

Keiner dieser Versuche beschäftigte sich mit dem Problem der Standardisierung, sondern lediglich mit dem der qualitativen und quantitativen Wirkung auf den Organismus. Die Methoden dieser Untersuchungen aber sind direkte Vorläufer der Wertbestimmungsmethoden des ausgehenden 19. und beginnenden 20. Jahrhunderts.

Erste Ansätze einer solchen Wertbestimmung wurden durch wirkungsvergleichende Untersuchungen gemacht. Dybkowski und Pelican verglichen die toxische Wirkung des Digitalin mit anderen Substanzen¹³ und zogen erste therapeutische Schlüsse aus ihren Ergebnissen. Da das Digitalin weit weniger toxisch sei als die anderen Substanzen, sei es für eine Therapie von Herzkrankheiten weit mehr geeignet. Robert Koppe beschrieb die unterschiedliche Wirkung von Digitoxin, Digitalin und Digitalein und wies als erster auf die unterschiedliche Empfindlichkeit der beiden Froscharten *Rana temporaria* und *Rana esculenta* hin¹⁴. Seine Tabellen, die nicht nur die applizierte Menge in Milligramm, die Pulsfrequenz, die Zeit bis zum Wirkungseintritt und bis zum Herzstillstand enthalten, erinnern schon sehr stark an die Protokolle von physiologischen Wertbestimmungen um die Jahrhundertwende.

1880 veröffentlichte Albert Fraenkel seine an der Berliner Charité durchgeführten Versuche. Fraenkel untersuchte vergleichend die Digitalistinktur, den Essigauszug – acetum digitalis – und den Digitalisinfus¹⁵. Dabei zeigte sich, daß die Tinktur – in der Praxis am häufigsten angewendet – weit weniger wirksam war als der Infus. Auch Fraenkel fiel die unterschiedliche

Empfindlichkeit der Versuchstiere auf. Einen Schritt weiter kam ein Jahr später F. Bennefeld¹⁶. Er prüfte bei seinen vergleichenden Untersuchungen nicht nur verschiedene Zubereitungsformen, sondern gleiche Zubereitungen aus verschiedenen Gegenden des Deutschen Reiches. Er wies nach, daß weder aus dem spezifischen Gewicht, noch aus der Menge der Rückstände bei der Verdampfung Schlüsse auf die Wirksamkeit gezogen werden können, und daß die Wirksamkeit der nach gleicher Vorschrift der Pharmakopöe in verschiedenen Städten hergestellten Infuse völlig unterschiedlich waren. Bennefeld stellte das Hauptproblem klar heraus: die Notwendigkeit einer Standardisierung bei dem schwankenden Gehalt an wirksamer Substanz. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Laborde und Duquesnel¹⁷ und E. Gley¹⁸.

Diese Versuche erbrachten allmählich die für viele Forscher entmutigende Erkenntnis, daß sich international vergleichbare Aussagen über die Wirksamkeit bestimmter Digitalispräparate nur mit methodisch vollständig vereinheitlichten Meßverfahren erzielen ließen, oder daß ein einheitlicher Maßstab für die Wirksamkeit gefunden werden müsse.

Bei den nun zu besprechenden Versuchen zur physiologischen Wertbestimmung liegt der Unterschied nicht so sehr in der Versuchsanordnung und -durchführung, die im Gegenteil geradezu identisch sind mit denen der zuletzt besprochenen Autoren, sondern vielmehr in der Zielsetzung. Wenn es auch fließende Übergänge gibt, so läßt sich doch feststellen, daß, wo von „physiologischer Wertbestimmung“ die Rede ist, nun ein einzelnes Präparat in seiner Wirksamkeit bestimmt und definiert werden soll, wobei zum Vergleich ein möglichst bekanntes Präparat herangezogen wird, das dann später ganz konkret als „Standard“ dient. Im Laufe der Entwicklung bereiteten einerseits die Definition und Normierung dieses Standards, andererseits die Festlegung auf eine einzige genau beschriebene Bestimmungsmethode erhebliche Schwierigkeiten und offenbarten die Probleme und Nachteile der physiologischen Wertbestimmung und Standardisierung anhand von Tiermethoden.

Am ausgiebigsten wurde an den Wertbestimmungsmethoden mit Kaltblütern, hier vornehmlich mit Fröschen gearbeitet. J. L. Prevost untersuchte einige neu in die Schweizer Pharmakopöe aufgenommene Präparationen¹⁹. Ihm war die Methode von Fraser aus dessen Studie über *Strophanthus hispidus* bekannt²⁰, bei der verschiedene Dosen des zu untersuchenden Stoffes injiziert oder direkt auf das Herz gebracht wurden und dann die Zeit bis zum Herzstillstand notiert wurde. Er modifizierte diese Methode so, daß er die minimale Dosis suchte, die den Herzstillstand und damit den

Tod eines Frosches bewirkte. „Indem ich die gleichen Untersuchungen mit den verschiedenen Extrakten durchführte und vergleichsweise mit den Körnchen des Digitalin von Homolle und Quevenne und dem kristallisierten Digitalin Nativelle, konnte ich eine Stärkeskala für die verschiedenen Produkte aufstellen, und erhielt eine Tafel, die seither durch meine nachfolgenden Untersuchungen nur bestätigt werden konnte²¹“. Außer an Fröschen arbeitete Prevost auch mit Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Ratten und anderen Säugetieren. Er hielt jedoch den Frosch für das am besten geeignete Versuchstier, da die Empfindlichkeit der Säugetiere zu sehr schwanke. Prevost ermittelte zunächst die Minimaldosis des Digitalin Homolle und Quevenne, die einen Frosch tötet und machte sie zum Urmaß. Dieses Urmaß betrug bei *Rana temporaria* 0,0015 g und für *Rana esculenta* 0,0045 g – auf sie wurden alle getesteten Präparationen bezogen.

Die von A. Jaquet 1896 in Basel durchgeführten Versuche mit von dem Apotheker Golaz in Vevey durch ein besonderes Dialysierungsverfahren gewonnenen Präparationen brachte in methodischer Hinsicht nichts Neues²². 1898 forderte in Amerika E. M. Houghton, daß die Pharmakopöe der USA und anderer Länder, so wie es für starke Gifte üblich sei, auch für die Herzmittel wie Digitalis und Strophantin strenge Prüf- und Standardisierungsvorschriften erlassen müßte, denn der zunehmende Umgang damit sei nicht unproblematisch²³. Er selbst entschied sich nach nicht zufriedenstellenden Versuchen an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten für die Froschmethode, da Frösche einer Gattung ein relativ gut übereinstimmendes Verhalten gegenüber den Digitalispräparaten zeigten. Houghtons Wertbestimmungsmethode zeigt gegenüber den bisher benutzten eine Reihe von Verbesserungen. So wurden zum ersten Mal Frösche von ungefähr gleichem Gewicht benutzt. Solche, die weniger als 30 g wogen, konnte er zu einem sehr günstigen Preis von Fischern bekommen, da sie für den Mittagstisch zu klein seien. Reihen von Fröschen wurden zunächst mit einem Standardpräparat getestet, wobei die in physiologischer Kochsalzlösung gelöste Substanz durch das Maul in den abdominalen Lymphsack appliziert wurde. Mit der so bestimmten Menge wurde die zu untersuchende Substanz verglichen und ihre Wertigkeit bestimmt. Als sich bei seinen Untersuchungen herausstellte, daß eine von sechs Strophantustinkturen, die von den Herstellern als rein deklariert waren, eine 90mal stärkere Wirkung hatte als eine andere, kam er zu der Überzeugung, daß die einzige Möglichkeit, solche Heilmittel mit einer zuverlässigen Wirksamkeit zu bekommen, darin bestand, sie einem Lager von bekannter physiologischer Stärke zu entnehmen. Die physiologische Stärke sollte durch eine festgelegte Versuchs-

anordnung bestimmt werden. Dabei unterstellte er nicht, daß seine Methode die beste zur pharmakologischen Wertbestimmung sei und war der Überzeugung, daß sie in Zukunft verbessert werden könne. Houghtons Methode zur Gewinnung von standardisierten Digitalispräparaten beinhaltete indes bereits alle wesentlichen Ansätze, die für eine Wertbestimmungsmethode wichtig sind, z. B. die Zugrundelegung eines allgemeinen Standards und die Annäherung an eine statistisch verwendbare kleinste tödliche Dosis.

In denselben Jahren hat C. Bühler unter der Leitung von Jaquet in der medizinischen Klinik in Basel an der Standardisierung von Digitalispräparaten gearbeitet und in seiner Dissertation die Problematik klar beschrieben²⁴. Für die Bestimmung der Wirksamkeit von Arzneipräparaten stehen zwei Methoden zur Verfügung. Die chemische Methode kann jedoch nur dann zu brauchbaren Ergebnissen führen, wenn chemisch genau definierte Substanzen vorliegen und in einer Droge nur eine solche Substanz vorhanden ist. Die biologische Methode hingegen ist in allen Fällen anwendbar. Sie bestimmt die Minimaldosis einer bekannten Substanz, die am lebenden Tier eine bestimmte Wirkung hervorbringt. Durch den Vergleich ist man dann in der Lage, sich eine Vorstellung von der Wirkung der neuen Substanz zu machen. Dabei darf vom Tierversuch nicht zuviel verlangt werden, aber bei sorgfältigem Experimentieren, durch die Wiederholung von Versuchsserien zu verschiedenen Zeiten, durch Beachtung von Alter, Geschlecht, Gewicht der Versuchstiere kommt man dennoch zu brauchbaren Ergebnissen.

Ähnlich wie Bühler bauten in Marburg H. Meyer und H. Ziegenbein²⁵ ihre Versuche auf. Sie versuchten eine Beziehung zwischen Digitoxingehalt und Giftwert für 100 g Froschgewicht herzustellen und kamen zu folgenden Ergebnissen: Die Wirkung verschiedener Digitalisarten weist Wirkungsunterschiede von 100 bis 200% auf, die auch abhängig vom Standort der Pflanze und von der Auslese der Blätter sind. Die Wirksamkeit wird durch längere Aufbewahrung stark reduziert. Der Digitoxingehalt steht in keiner direkten Beziehung zum Giftwert. Die Wirksamkeit kann nur im physiologischen Versuch ermittelt werden.

Für A. Fraenkel, der in Heidelberg bei Gottlieb arbeitete, war der Stillstand des Froschherzens der geradezu ideale Maßstab für die Wertbestimmung²⁶. Nach Fraenkel hängt der Eintritt des Herzstillstandes ab von Stärke und Menge der Substanz. Injiziert wurden immer gleich große Flüssigkeitsmengen in die Lymphsäcke. Die Frösche wurden gewogen, die steigende Dosierung in absoluten Mengen und umgerechnet auf 100 g Frosch angegeben. Die Minimaldosis, die innerhalb einer Stunde systolischen

Herzstillstand hervorrief, wurde ebenfalls pro 100 g Frosch angegeben. Im günstigsten Fall brauchte Fraenkel nur 3–4 Frösche, um in wenigen Stunden den Wirkungswert einer Digitalispräparation zu ermitteln. Verschiedene Tierarten reagierten nach seiner Meinung zwar verschieden, die einmal ermittelte Reihung blieb jedoch stets gleich. Von Fraenkel stammt der Vorschlag, die Industrie solle mit einer solchen Methode eingestellte galenische Produkte mit einem bestimmten Titer auf den Markt bringen oder der Staat solle, ähnlich wie für Heilseren, auch für Digitalispräparate Prüfstellen einrichten. Zur gleichen Zeit wurde in Amerika die Arbeit von L. W. Famulener und A. B. Lyons veröffentlicht, die die Versuchsanordnung weiter verfeinerten²⁷. Nach der Applikation der zu untersuchenden Substanzen in den vorderen Lymphsack wurde dem Frosch nach genau einer Stunde der Thorax geöffnet und das Herz beurteilt. Als Minimaldosis wurde die Menge bestimmt, die nach genau 60 Minuten bei einem Frosch von 40 g folgenden Zustand des Herzens erzielt: „Die Spitze des Ventrikels ist gelähmt, aber an der Basis findet gelegentlich eine sehr schwache Kontraktionswelle statt, die nur an einer Farbwellenlinie zu erkennen ist, die gewöhnlich ihren Ursprung an der linken Basis des Ventrikels hat und dann über den Ventrikel läuft, während die Vorhöfe stark erweitert sind, aber immer noch regelmäßig weiterschlagen²⁸“. Mit Hilfe dieser Versuchsanordnung gelang es, auch kleinere Abweichungen der Empfindlichkeit der Versuchstiere festzustellen und so einen sehr exakten Laborstandard zu entwickeln, der auch über längere Zeit hinweg Gültigkeit hatte.

Zu den engagiertesten Forschern auf dem Gebiet der physiologischen Wertbestimmung mit der Froschmethode gehörte C. Focke in Düsseldorf, der sich von der Jahrhundertwende an bis etwa 1930 in zahlreichen Einzeldarstellungen zu dem Problem geäußert hat. Focke war als praktizierender Arzt mit dem Problem der kleinsten bei seinen Patienten wirksamen Dosis konfrontiert worden und hatte bemerkt, daß die Wirksamkeit seiner immer in gleicher Menge verordneten Medizin ganz offensichtlich jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen war; gute Wirkung konstatierte er in der zweiten Jahreshälfte, allerdings mit abnehmender Tendenz, fast keine Wirkung sah er in der ersten Jahreshälfte. Auf Befragen der Apotheker erfuhr er, daß es keine Vorschrift dafür gab, wann die Digitalisblätter in den Apotheken erneuert werden mußten, daß dies aber aus Gewohnheit und Bequemlichkeit stets zu Beginn der zweiten Jahreshälfte geschah. Von der Vorstellung ausgehend, daß die Wirksamkeit bei der Lagerung sehr schnell abnahm, richtete er seine Rezepte jetzt so ein, daß er die verordneten Mengen im Winter so steigerte, daß eine gleich große Wirksamkeit erzielt wurde.

Focke blieb jedoch nicht nur bei empirischen Überlegungen, schon 1903 legte er seine ersten experimentellen Untersuchungen vor²⁹. Er benutzte zunächst eine leicht variierte Methode nach Ziegenbein. Grundsätzlich neu aber war Fockes rechnerische Bearbeitung der Untersuchungsergebnisse. Er entwickelte als Wert V für Valor aus den Variablen p für Gewicht, d für Dosis und t für die Zeit nach der Formel $V = p / d \times t$ den Giftwert eines Infuses. Einschränkend für t gilt dabei, daß sich die Zeitspanne zwischen 10 und 30 Minuten bewegen muß. Die mit dieser Formel festgestellten Unterschiede in der Wirksamkeit der officinellen Digitalisblätter führte er auf Standort-, Aufbewahrungs- und Altersunterschiede zurück. Er forderte deshalb schärfere Überwachung der Zubereitung der Digitalispulver und eine Einstellung auf einen mittleren Wert von 5–6 V durch Mischung der verschiedenen Pulver, deren V-Wert jeweils biologisch bestimmt wurde. „Ganze“ Digitalisblätter sollten in den Apotheken überhaupt nicht mehr geführt werden, da über ihre Wertigkeit keinerlei Aussagen zu machen seien. Biologisch eingestellte Pulver wurden im Jahre 1903 von Siebert und Ziegenbein in Marburg, von der Universitätsapothek in Rostock und von der Firma Caesar und Loretz in Halle geliefert. Vergleichende Untersuchungen von Digitoxingehalt und Giftwert V, die Focke zusammen mit dem Hallenser Apotheker Fromme durchführte, kamen zu dem Ergebnis, daß ein konstanter Zusammenhang nicht festzustellen war. Fockes vehementer Kampf um die Aufnahme seiner Methoden in die Pharmakopoen führte nicht nur zu Zustimmung, sondern auch zu entschiedenem Widerspruch.

So meldet H. F. Moschkowitsch nach eigenen Versuchen starke Bedenken an, da „keine Abhängigkeit zwischen der Menge der injizierten Substanz und dem Eintritt des Herzstillstandes zu verfolgen war³⁰“. Zwar könne man den Wirkungseintritt nach Gabe von Digitalispräparaten recht gut beurteilen, der Schlußpunkt, der systolische Herzstillstand, erschien jedoch nach höchst unregelmäßiger Zeit, so daß er resigniert resümierte: „Aus dem Mitgeteilten geht wohl die Schlußfolgerung hervor, daß die Wertbestimmung der Präparate der Folia Digitalis auf der Physiologischen Prüfung allein nicht beruhen darf. Damit soll nun nicht gesagt sein, daß diese keinen Wert besitze, sondern es soll nur darauf hingewiesen werden, daß diese Methode der Prüfung eine mangelhafte ist³¹“. Ein weiterer Einwand Moschkowitschs bezog sich auf die Problematik der Übertragung der Ergebnisse der Tierversuche auf den Menschen. Und so plädiert er für die Verbesserung einer chemischen Wertbestimmung.

Solch entschiedene Gegner der biologischen Methoden wie Moschkowitsch blieben jedoch vereinzelt. Die Mehrzahl der Forscher suchte diese Methoden zu verbessern und zu einem sicheren Maßstab zu machen. So schlossen G. Barger und V. Shaw 1904 ihre chemische und physiologische Methoden vergleichenden Untersuchungen mit dem Fazit ab: „Zur Zeit ist die einzige anwendbare Prüfmethode für die Digitalisinktur die physiologische³²“.

W. E. Dixon in London versuchte die Einführung einer Standardeinheit, des Minim, ohne Erfolg³³. Ein Minim sollte der 6. Teil einer Dosis sein, die nach Einspritzen in den dorsalen Lymphsack einen 25 g schweren männlichen Frosch tötet.

Ein weiterer wesentlicher Fortschritt auf dem Weg zur Standardisierung wurde im Jahre 1908 durch das Bulletin Nr. 48 des US Public Health Service erzielt³⁴. Die Autoren Edmunds und Hale lehnten die chemischen Methoden ab und kennzeichneten drei Grundtypen biologischer Wertbestimmung:

1. Eine toxische Methode,
2. die Froschmethode
 - a) Perfusion des Froschherzens
 - b) Darstellung des Herzens und Beobachtung des systolischen Stillstandes nach Applikation der Droge in die Lymphsäcke,
3. Die Blutdruckmethode an höheren Tieren.

Von diesen Methoden hielten sie nach sorgfältigen Versuchen und Vergleichen nur zwei für aussagekräftig: Die MLD-Methode am Frosch und die Blutdruckmethode an Hunden und Katzen. Mit Nachdruck wiesen sie jedoch darauf hin, daß sich die Hersteller von Digitalispräparaten international auf eine Methode einigen müßten, nach der ihre Präparate standardisiert werden sollten.

Nachdem sich Fockes Giftwertigkeit V in der Wissenschaft nicht durchsetzen konnte, versuchte R. Gottlieb die „Froscheinheit“ einzuführen³⁵. Sie war definiert als die kleinste Menge einer Lösung, die eine Temporarie von 30 g in 30 Minuten tötete, konnte sich aber ebenfalls nicht durchsetzen.

Nach dem Jahr 1910 hat sich in der Froschmethodik nichts wesentlich Neues entwickelt. Anhänger und Gegner meldeten sich zu Wort, andere Applikationsweisen wurden getestet, zum Teil mit großem apparativen Aufwand³⁶, ohne daß die Methode an sich weiterentwickelt werden konnte und ohne daß ihre Überlegenheit über andere Methoden letztlich bewiesen werden konnte. Noch heute ist sie jedoch in den Pharmakopöen vertreten, wenn sie auch als unsichere und nicht mehr zuverlässige Methode gilt³⁷.

Weniger intensiv wurde um Wertbestimmungsmethoden an Warmblütern gerungen. Erst 1904 wurde zum ersten Mal eine Methode veröffentlicht, bei der als Versuchstier eine Katze benutzt wurde³⁸, jedoch waren für die Entwicklung der Methoden an der Katze die Arbeiten von R. A. Hatcher an der Cornell University in New York wesentlich bedeutsamer³⁹. Seine Methode bestand in der Ermittlung der kleinsten tödlichen Dosis pro kg Katze. Die Droge wurde langsam in die Femoralvene injiziert, als Standardeinheit diente die Cat Unit. Diese Katzeinheit war definiert als die Menge von kristallinem Ouabain, die innerhalb von 90 Minuten bei langsamer und gleichmäßiger Injektion für 1 kg Katze tödlich war. C. W. Edmunds und W. Hale wählten im Gegensatz dazu den Blutdruck der Katze als Kriterium für die Wirksamkeit der geprüften Präparate⁴⁰. Am narkotisierten Tier wurde der Blutdruckanstieg nach der Injektion von 1 ml der zu untersuchenden Lösung registriert. Der Nachteil dieses Verfahrens war der, daß man pro Tier nur ein Präparat testen konnte und um einen ausreichend genauen Mittelwert zu erhalten, zwei bis vier Tiere benötigte.

Obwohl die Katzenmethode, vor allem wegen ihres hohen Aufwandes, in den ersten Jahren umstritten war, setzte sie sich in zunehmendem Maße durch. C. de Lind van Wijngaarden führte die mathematische Auswertung in den Katzenversuch ein⁴¹. Er ermittelte die kleinste Dosis pro kg Katze, die innerhalb von 45 Minuten einen systolischen Herzstillstand verursachte und versuchte daraus rechnerisch eine Eichungszahl zu ermitteln. Praktische Anwendung fand die Katzenmethode u. a. bei A. Sluifers und R. Bliss. Sluifers untersuchte mit der Katzenmethode die Frage, welche Extraktionsweise den kräftigeren Extrakt erbebe⁴², Bliss überprüfte mit der Katzenmethode 1921 verschiedene Digitalisinfuse aus der US Parmakopöe Nr. 9⁴³. Auch E. L. Newcomb⁴⁴ und J. A. Dauphinee⁴⁵ benutzten die Katzenmethode bei ihren Untersuchungen über den Wirkungsgrad verschiedener Sorten der Digitalis.

Erste umfangreiche Wertbestimmungsversuche mit Hunden machten um 1900 J. P. Arnold und H. C. Wood an der Universität von Pennsylvania⁴⁶. Die zu untersuchende Substanz wurde in die Jugularvene injiziert und das freipräparierte Herz bis zum Stillstand beobachtet. Errechnet wurde die minimale letale Dosis und die Vergiftungsmenge pro kg Hund. Als Vergiftung galt dabei das Absinken der Pulsfrequenz um 10 Schläge pro Minute. Durch Umrechnung versuchten die Autoren zu einer Dosierung für den Menschen zu kommen. Die Methode, aus der Verlangsamung des Pulses auf die quantitative Wirksamkeit des Präparates zu schließen, wurde noch einmal aufgegriffen im Jahre 1925, als J. B. Berardi, M. C. Canan und H.

McGuigan vorschlugen, sie zur Standardisierung heranzuziehen⁴⁷. Als Standardstärke wählten sie die Reduktion des Pulses um 20% innerhalb von 30 bis 60 Minuten bei einer intravenösen Gabe von 0,2 ml pro kg.

Das im pharmakologischen Versuch sonst so häufig ideale Meerschweinchen fand zunächst im Zusammenhang mit Wertbestimmungsmethoden kaum Beachtung, obwohl die Meerschweinchenmethode heute als das beste biologische Prüfungsverfahren gilt. Zwar hatte schon 1908 E. D. Reed seine Versuche publiziert⁴⁸, Bedeutung gewann die Methode jedoch erst um die Mitte der 20er Jahre, als E. Knaffl-Lenz eine Variation der Hatterschen Katzenmethode publizierte⁴⁹. Die Digitalispräparate wurden als Infusion in die Jugularvene gespritzt und die Herzaktion bis zum Stillstand beobachtet. Ermittelt wurde so die minimale letale Dosis pro Meerschweinchen.

Schließlich sei noch auf die Kaninchenmethode hingewiesen, die ebenfalls um die Jahrhundertwende zum ersten Mal propagiert wurde, aber erst mit den Arbeiten von M. und P. Nicolescu am Krankenhaus Friedrichshain in Berlin einige Bedeutung erlangte⁵⁰. Hier wurde eine dreistufige Wirksamkeitsskala erstellt. Dazu wurde der Blutdruck der Arteria Carotis gemessen und nach folgendem System ausgewertet:

1. Spürbare Wirkung auf den Kreislauf und Pulsverlangsamung mit oder ohne Blutdruckänderung = minimale pharmakodynamische Dosis,
2. kräftige Blutdrucksteigerung und starke Pulsverlangsamung = maximale pharmakodynamische Dosis,
3. Tod des Tieres mit systolischem Herzstillstand = primär tödliche Gesamtdosis.

Die Dosierungen wurden jeweils pro kg Körpergewicht angegeben.

Auch eine Reihe anderer Warmblüter wurde zu Wertbestimmungsversuchen herangezogen, so die Maus, mit der sich besonders R. Heinz⁵¹ und M. Krogh⁵² beschäftigten, die Taube, bei der T. J. Hanzlik⁵³ eine Minimal Emetic Dosis als Standard einführen wollte und die Ratte, mit der sich W. E. Wentz⁵⁴ beschäftigte. Daneben gab es Versuche mit Schildkröten, mit Fischen, mit Einzellern und mit Lupinen.

1923 veröffentlichte H. E. B. Pardee seine Standardisierungsversuche am „menschlichen Tier“⁵⁵. Als Kriterium wählte er die Verkleinerung der T-Welle im EKG nach oraler Gabe der Digitalis. Als kleinste wirksame Dosis bestimmte er die Menge, die gerade eine Veränderung der T-Welle bewirkte. Sie wurde bei einem Sechstel bis einem Achtel der vollen therapeutischen Dosis angesetzt. Pardee sah den Vorteil seiner Methode darin, daß in seine Versuchsanordnung die praxisgerechte Gabe und die Resorption mit eingingen.

Bis zum Beginn der 20er Jahre waren eine Fülle von Standardisierungsmethoden in der Literatur beschrieben worden, aber zu einer Standardisierung der Digitalispräparate hatte dies nicht geführt. 1922 gab der Präsident der Hygieneorganisation des Völkerbundes, Th. Madsen, den Anstoß zu einer Untersuchung darüber, welche Heilmittel außer den Heilseren und bakteriellen Produkten eine international anerkannte biologische Wertbestimmung erforderten⁵⁶. H. H. Dale erstellte daraufhin eine Liste mit Vorschlägen solcher Produkte, unter denen sich neben Hypophysenextrakten und Nebennierenpräparaten auch Heilmittel wie Digitalis und Strophanthin befanden. Eine daraufhin 1923 nach Edinburgh einberufene Konferenz sollte für die genannten Mittel einerseits stabile Präparate und andererseits verlässliche biologische Untersuchungsmethoden schaffen. Auf dieser Konferenz wurden drei geeichte Digitalispulver ausgewählt, die zwei Jahre lang als Testsubstanzen für die verschiedensten Wertbestimmungsmethoden dienten. Die Ergebnisse wurden 1925 auf einer zweiten Konferenz in Genf diskutiert, dabei wurden folgende Vereinbarungen getroffen:

1. Ein international anerkanntes Digitalispulver, gemischt aus zehn verschiedenen Pulvern, sollte hergestellt werden, das mit Hilfe der Katzenmethode eingestellt und allen Interessenten zur Verfügung gestellt werden sollte,
2. es wird keine bestimmte Extraktionsmethode empfohlen,
3. als Methoden zur Wertbestimmung werden die Katzenmethode und die Froschmethode zugelassen.

Da keine einheitliche Prüfmethode vorgeschlagen wurde, unterließ es die Genfer Konferenz, eine internationale Einheit für Digitalis zu definieren, wie sie es für alle anderen biologischen Heilmittel getan hatte. Sie schlug indes vor, daß Digitalisblätter in ihrem Wirkungswert nicht mehr als 25% vom Standardpräparat abweichen sollten. Dieser Vorschlag hatte zwar den Nachteil, daß hochwertige Digitalisblätter mit minderen vermennt werden mußten, andererseits aber den Vorteil, daß der Arzt nun immer eine Droge zur Hand hatte, deren Wirksamkeit ungefähr gleich war.

Später wurden neben der Katzen- und Froschmethode auch die Bestimmung der MLD am Meerschweinchen oder am Hund als Wertbestimmungsmethoden zugelassen.

Nach diesen Konferenzen, die erstmals die Anzahl der infrage kommenden Methoden für die biologische Wertbestimmung auf einige wenige begrenzten, ließ die Flut der Neuentwicklungen spürbar nach. Man befaßte sich nun mehr mit der Verfeinerung der zugelassenen Verfahren, der Her-

stellung von nationalen und internationalen Standardpräparaten und der Einführung moderner mathematischer Verfahren in die Versuchsauswertung.

Heute ist in den Pharmakopöen hauptsächlich die Meerschweinchenmethode vertreten, daneben die Katzen- und Taubenmethode, verschiedentlich auch die Prüfung am Hund. Die Froschmethode hingegen, an der besonders intensiv gearbeitet worden war, spielt heute keine Rolle mehr. Das internationale Standardpräparat ist an der Katze eingestellt, daneben gibt es nationale Standardpräparate, von denen das deutsche seinen Wirkungswert in $FD = \text{Froschdosis}$ angibt. Die wirklich entscheidende Wende in der Digitalistherapie trat erst mit der Reindarstellung der Herzglykoside ein. Damit haben die biologischen Standardisierungsmethoden ihre elementare Bedeutung verloren.

Anmerkungen

- 1) Withering, W.: *An Account of the Foxglove and some of its Medical Uses*. London 1785.
- 2) Verwiesen sei hier nur auf die jüngeren Arbeiten:
Burchell, H. B.: *Coincidental Bicentennials: United States and Foxglove Therapy*. In: *J. Hist. Med.* 31 (1976), S. 292–306. – Friend, D. G.: *Digitalis after two centuries*. In: *Arch. Surg.* 111 (1976), S. 14–19. – Grosse-Brockhoff, F. u. Hausamen, T. U.: *200 Jahre Herztherapie mit Digitalis*. In: *Dtsch. med. Wschr.* 100 (1975), S. 1980 f. – Hatt, P. Y.: *Les Digitaliques*. In: *Rev. Prat.* 26 (1976), S. 3409–3411. – Heyen, J.: *Der historische Weg der Digitalis*. Diss. med. Köln 1952. – Loosen, H.: *Zweihundert Jahre Digitalis in ärztlicher Hand*. In: *Med. Welt* 1975, S. 1297. – Overhamm, A.: *Zur Geschichte der Digitalis unter besonderer Berücksichtigung ihrer äußerlichen Anwendung*. Diss. rer. nat. Marburg 1973. – Rahimtoola, S. H.: *Digitalis and William Withering, the clinical Investigator*. In: *Circulation* 52 (1975), S. 969–971. – van Liere, E. J.: *Bicentennial of Digitalis*. In: *West Virg. Med. J.* 71 (1975), S. 283 f. – Aschenbrenner, R.: *Digitalis und Strophanthus – erste Anfänge der klinischen Pharmakologie in Deutschland*. In: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 83 (1977), S. 1–6, 17–21. – Wichtl, M.: *Digitalis*. In: *Pharm. uns. Zeit* 7 (1978), S. 33–45.
- 3) Z. B. bei Issekutz, B.: *Die Geschichte der Arzneimittelforschung*. Budapest 1971, S. 252–254. – Haas, H.: *Spiegel der Arznei*. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956, S. 147.
- 4) Berghaus, A.: *Die Entwicklung der Methoden zur Physiologischen Wertbestimmung von Digitalispräparaten*. Husum 1982 (Abh. Gesch. Med. Naturwiss. 42).
- 5) Johnstone, J.: *Physiologische und pathologische Untersuchungen, a. d. Englischen m. Anm. hrsg. v. C. F. Michaelis*. Leipzig 1796.
- 6) Schiemann, K.-C.: *De digitali purpurea*. Diss. med. Göttingen 1786.
- 7) Orfila, M. J.: *Allgemeine Toxikologie oder Giftkunde, a. d. Franz. v. F. S. Hermbstädt*. Berlin 1818.

- 8) Blake, J.: Observations on the physiological Effects of various Agents introduced in the Circulation. In: *Edinburgh Med. Surg. J.* 51 (1839), S. 330–351.
- 9) Stannius, H. F.: Untersuchungen über die Wirkung der Digitalis und des Digitalin. In: *Arch. physiol. Heilk.* 10 (1851), S. 177–209.
- 10) Vulpian, A.: De l'action de la Digitaline sur les Batraciens. In: *Gaz. méd. Paris*, 3. Ser. 10 (1855), S. 559 f.
- 11) Fagge, Ch. H. u. Stevenson, T.: On the application of physiological tests for certain Organic Poisons and especially Digitaline. In: *Proc. Royal Soc. London* 14 (1869), S. 270–274.
- 12) Boehm, R.: Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalin. In: *Pflügers Arch.* 5 (1872), S. 153–191.
- 13) Dybkowski, W. u. Pelican, E.: Physiologische Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Herzgifte. In: *Zschr. wiss. Zool.* 11 (1862), S. 279–286.
- 14) Koppe, R.: Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen des Digitalin, Digitalin, Digitalin. In: *Arch. exp. Path. Pharm.* 3 (1875), S. 274–301.
- 15) Fraenkel, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit verschiedener Digitalispräparate. In: *Charité-Ann.* 6 (1880), S. 207–227.
- 16) Bennefeld, F.: Über Digitalis-Tincturen. Comparativ-experimentelle Untersuchungen. *Diss. med. Göttingen* 1881.
- 17) Laborde, J. B. V. u. Duquesnel, H.: La Digitaline. In: *Compte rend. hebdomadaire des Séances Soc. Biol.* 1 (1884), S. 93–100.
- 18) Gley, E.: Sur la toxicité comparée de l'ouabaïa et de la strophanthine. In: *Compte rend. hebdomadaire des Séances Acad. science* 107 (1888), S. 348–351.
- 19) Prevost, J. L.: Essais pharmacologiques sur quelques préparations de la Pharmacopée helvétique, Edition III. In: *Rev. méd. Suisse Rom.* 13 (1893), S. 505–537.
- 20) Fraser, T. R.: On the Kombé Arrow-Poison (*Strophantus hispidus*) of Africa. In: *J. Anat. Phys.* 7 (1872), S. 139–155.
- 21) Prevost, S. 506.
- 22) Jaquet, A.: Über die pharmakodynamische Wirkung einiger Pflanzendialysate. In: *Korresp. bl. Schweiz. Ärzte* 27 (1897), S. 326–338 und 28 (1898), S. 745–761.
- 23) Houghton, E. M.: The pharmacological assay of the heart tonics. In: *JAMA* 31 (1898), S. 959–961.
- 24) Bühler, C.: Über die Grenzen der Wirksamkeit einiger toxischer Fluidextrakte. In: *Korresp. bl. Schweiz. Ärzte* 30 (1900), S. 617–629.
- 25) Ziegenbein, H.: Wertbestimmung der Digitalisblätter. In: *Arch. Pharm.* 240 (1902), S. 454–470.
- 26) Fraenkel, A.: Über die physiologische Dosierung von Digitalispräparaten. In: *Ther. d. Gegenw.* 4 (1902), S. 106–112.
- 27) Famulener, L. W. u. Lyons, A. B.: Relative strength of the various preparations of the Digitalis and kindred drugs as shown by experimentation on frogs. In: *Proc. Am. Pharm. Ass.* 50 (1902), S. 415–425.
- 28) ebda. S. 416.
- 29) Focke, C.: Die physiologische Wertbestimmung der Digitalisblätter. In: *Arch. Pharm.* 241 (1903), S. 128–142. – Ders.: Näheres über die Wertbestimmung der Digitalisblätter und über das Verhältnis des Giftwertes zum Digitoxingehalt. In: *Arch. Pharm.* 241 (1903), S. 669–689.

- 30) Moschkowitsch, H. F.: Zur Wertbestimmung der Präparate der Folia Digitalis. In: Arch. Pharm. 241 (1903), S. 358–371, bes. 360.
- 31) ebda. S. 369.
- 32) Barger, G. u. Shaw, V.: The chemical and physiological Assay of Digitalis Tinctures. In: Pharm. J. Trans. 73 (1904), S. 249–254, bes. 254.
- 33) Dixon, W. E.: The Bio-Chemical Standardization of Drugs. In: Pharm. J. Trans. 75 (1905), S. 155–157.
- 34) Edmunds, C. W. u. Hale, W.: The physiological Standardization of Digitalis. In: Bull. Nr. 48 US Public Health Service, Washington 1908.
- 35) Gottlieb, R.: Über die physiologische Wertbestimmung von Arzneimitteln. In: Münch. med. Wschr. 1908, S. 1265–1270.
- 36) Kuroda, T.: Vergleichende Digitalisauswertung an Fröschen und Katzen. In: Arch. exp. Path. Pharm. 108 (1925), S. 230–237.
- 37) vgl. Schaumann, W., u. Kaiser, F.: Schwierigkeiten bei der biologischen Wertbestimmung von Digitalisextrakten. In: Arzneimittel-Forsch. 17 (1967), S. 1264–1266.
- 38) Kakowski, A.: Über den direkten Einfluß verschiedener Substanzen auf das Herz. Diss. med. Jurgew 1904.
- 39) Hatcher, R. A.: Tincture of strophanthus. In: JAMA 48 (1907), S. 1177 f., – Hatcher, R. A. u. Brody, L. G.: The biological standardization of drugs. In: Am. J. Pharm. 82 (1910), S. 360–372.
- 40) Bulletin Nr. 48, vgl. Anm. 34.
- 41) De Lind van Wijngaarden, C.: Über die Genauigkeit der Digitaliseichung an der Katze. In: Arch. exp. Path. 113 (1926), S. 40–58, Untersuchungen über die Wirkungsstärke von Digitalispräparaten; die Wertbestimmung an der Katze, ebda. S. 252–260.
- 42) Sluifers, A.: Zur Wertbestimmung des Digitalisblattes. In: Berl. klin. Wschr. 56 (1919), S. 802 f.
- 43) Bliss, R.: An experimental investigation of the pharmacological activity of drug-store samples of infusion of digitalis. In: L. Lab. Clin. Med. 7 (1921/22), S. 225–228.
- 44) Newcomb, E. L. u. Fisher, E. B.: The assay of Minnesota and other samples of digitalis. In: J. Am. Pharm. Ass. 14 (1925), S. 669–673.
- 45) Dauphinee, J. A.: The physiological value of British Columbia foxgloves. In: Am. J. Pharm. 96 (1924), S. 786–804.
- 46) Arnold, J. P. u. Wood, H. C.: A comparative study of Digitalis and its Derivates. In: Am. J. Med. Sci. 120 (1900), S. 165–183.
- 47) Berardi, J. B., Canan, M. C., McGuigan, H.: A simple therapeutic method for the Standardization of Digitalis. In: L. Lab. Clin. Med. 10 (1925), S. 661–664.
- 48) Reed, E. D.: The standardization of preparations of digitalis by physiological and chemical means. In: Am. J. Pharm. 80 (1908), S. 110–120.
- 49) Knaffl-Lenz, E.: The physiological assay of preparations of digitalis. In: J. Pharm. exp. Ther. 29 (1926), S. 407–425.
- 50) Nicolescu, M. u. P.: Wertbestimmung und pharmakodynamische Wirkung von Herzmitteln. In: Zschr. exp. Path. 11 (1912), S. 276–293.
- 51) Heinz, R.: Wertbestimmung von Digitalispräparaten. In: Mercks Jahrb. 26 (1912), Suppl. I–XX.

- 52) Krogh, M.: Physiologic standardization of Digitalis, *JAMA* 68 (1917), 1672. The assay of digitalis substances by biological methods, *Acta med. scand.* 26 (1928), Suppl. 512–516.
- 53) Hanzlik, P. J.: A new method of estimating the potency of digitalis: pigeon – emesis. In: *J. Pharm. exp. Ther.* 35 (1929), S. 363–391.
- 54) Wentz, W. F.: Toxicity of Digitalis to white Rats. In: *J. Am. Pharm. Ass.* 14 (1925), S. 774–778.
- 55) Pardee, H. E. B.: The standardization of digitalis by its action on the human heart. In: *JAMA* 81 (1923), S. 186–188.
- 56) vgl. zum Folgenden: Knaffl-Lenz, E.: *Die internationalen Methoden und Standards der biologischen Wertbestimmung*, Leipzig 1928.

Adresse der Autoren: Dr. Alexander Berghaus, Prof. Dr. Dr. Rolf Winau, Institut für Geschichte d. Medizin, Freie Universität, Augustastr. 37, 1000 Berlin 45.