

HANDBUCH DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

BEGRÜNDET VON A. HEFFTER

ERGÄNZUNGSWERK

HERAUSGEGEBEN VON

W. HEUBNER UND J. SCHÜLLER
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
AN DER UNIVERSITÄT BERLIN AN DER UNIVERSITÄT KÖLN

FÜNFTER BAND

ENTHALTEND BEITRÄGE VON

H. SCHLOSSBERGER - BERLIN · F. HILDEBRANDT - GIESSEN
J. A. GUNN - OXFORD · E. M. K. GEILING - CHICAGO · H. JENSEN -
BALTIMORE · G. E. FARRAR JR. - PHILADELPHIA

MIT 24 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1937

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1937 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1937

ISBN-13: 978-3-642-47286-2

e-ISBN-13: 978-3-642-47714-0

DOI: 10.1007/978-3-642-47714-0

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Chaulmoograöl und Verwandtes. Von Professor Dr. H. SCHLOSSBERGER - Berlin. (Mit 1 Abbildung)	1
I. Geschichte	1
II. Vorkommen des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette	12
III. Chemie des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette	28
IV. Therapeutische Anwendung des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette	45
V. Pharmakologie und Toxikologie des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette	65
1. Wirkung auf einzellige Organismen	65
2. Wirkung auf wirbellose Tiere	73
3. Örtliche Wirkung auf Wirbeltiere	73
4. Tödliche Dosen für Wirbeltiere	79
5. Resorption, Verteilung, Umwandlung, Ausscheidung im Wirbeltierkörper	87
6. Wirkung auf das Blut und die blutbildenden Organe	90
7. Wirkung auf das Zentralnervensystem und auf die Sinnesorgane	94
8. Wirkung auf den Kreislauf	95
9. Wirkung auf die Atmungsorgane	95
10. Wirkung auf den Magen-Darmkanal und auf die Leber	96
11. Wirkungen auf das Urogenitalsystem	97
12. Wirkungen auf die Muskulatur	98
13. Wirkungen auf den Stoffwechsel; Gewöhnung	98
14. Herd- und Allgemeinreaktionen	100
15. Antigene Eigenschaften der Chaulmoograölpräparate	103
VI. Chemotherapeutische Wirksamkeit des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette bei Infektionskrankheiten	104
1. Experimentelle Feststellungen	104
2. Klinische Erfahrungen mit Chaulmoograöl und den ihm nahestehenden vegetabilischen Fetten, sowie deren Derivaten bei Lepra, Tuberkulose und anderen Erkrankungen	106
a) Lepra	106
b) Tuberkulose	117
3. Mechanismus der Heilwirkung des Chaulmoograöls und seiner Derivate	120
Pyridin-β-carbonsäurediäthylamid (Coramin). Von Professor Dr. F. HILDEBRANDT-Gießen. (Mit 3 Abbildungen)	128
Chemische Reaktionen S. 128.	
Akute Allgemeinwirkung	129
Frösche S. 129. — Warmblüter S. 130.	
Resorption und Entgiftung	131
Wirkung auf das Zentralnervensystem	131
Antagonismus gegen Narkotica („Weckwirkung“)	133
Barbitursäurederivate S. 133. — Avertin S. 136. — Urethan S. 139. — Chloralhydrat S. 139.	
Peripheres Nervensystem	140
Wirkung auf die Atmung	140
Wirkung auf den Kreislauf	143
Vasomotorenzentrum S. 143.	
Wirkung auf das Herz	144
Isoliertes Froschherz S. 144. — Isoliertes Warmblüterherz S. 145. — Herz-Lungen-Präparat S. 145.	

	Seite
CoronargefäÙe	146
Gesamtkreislauf	147
Wirkung auf die GefäÙe und glatte Muskulatur	149
Wirkung auf den Stoffwechsel	150
Pentamethylentetrazol (Cardiazol). Von Professor Dr. F. HILDEBRANDT - Gießen.	
(Mit 7 Abbildungen)	151
Akute Allgemeinwirkung	152
Frosch S. 152. — Warmblüter S. 152.	
Resorption und Entgiftung	154
Wirkung auf das Zentralnervensystem	157
Antagonismus gegen Narkotica („Weckwirkung“)	160
Barbitursäurederivate S. 161. — Avertin S. 164. — Paraldehyd S. 166. —	
Chloralhydrat S. 166. — Urethan S. 166. — Antagonismus gegen Lokalanästhe-	
tica S. 167.	
Wirkung auf die Atmung	167
Wirkung auf den Kreislauf	170
Vasomotorenzentrum S. 171.	
Isoliertes Herz	173
Isoliertes Warmblüterherz S. 175.	
Wirkung auf Coronardurchblutung	176
Wirkung auf den Gesamtkreislauf	177
Wirkung auf GefäÙe und glatte Muskulatur	181
Quergestreifte Muskulatur	182
Wirkung auf den Stoffwechsel	182
Wirkung auf das Blut	183
Gewöhnung	183
The Harmine Group of Alkaloids. By Professor Dr. J. A. GUNN-Oxford. (With 5 figures)	184
Historical	184
Pharmacology of Harmine	185
Action on Protozoa	185
Anthelmintic Action	186
Symptomatology	186
Frogs S. 186. — Mammals S. 186.	
Lethal Dosage	187
Action on the Central Nervous System	187
Voluntary Muscle	188
Action on the Respiration	188
Action on the Heart and Circulation	189
Heart S. 189. — Blood-pressure S. 189.	
Action on Involuntary Muscle	189
Blood S. 190.	
Harmaline	190
Derivatives of Harmine	190
Effects of Reduction	190
Effects of Removal of Methoxy- and Methyl-Groups	191
Effects of Substitution of Methoxy- by Hydroxy-Groups	191
Effects of Ethers other than Methyl-Ether	192
Comparative Actions on Protozoa	193
Comparative Bactericidal Actions.	194
Comparative Actions on the Coronary Vessels	194
Comparative Actions on the Uterus	195
Summary	195
Addendum	196
Insulin. By Professor Dr. E. M. K. GEILING-Chicago, Dr. H. JENSEN-Baltimore and	
Dr. G. E. FARRAR JR.-Philadelphia. (With 8 figures)	197
I. History	197
II. Islands of LANGERHANS	200
III. Preparation of Insulin	204
IV. Crystalline Insulin	208
V. Standardization of Insulin	218

	Seite
VI. Administration of Insulin	222
Alternative Routes of Administration S. 222. — Insulin Modifications S. 224. — Protamine-Insulin S. 225. — Protamine-Zinc-Insulin S. 228. — Crystalline Insulin S. 228. — Relation of Metals to Insulin Action S. 229.	
VII. Insulin Substitutes	230
VIII. Physiology of Insulin	234
Synopsis S. 234. — Carbohydrate Metabolism S. 237. — Regulation of Insulin Secretion S. 238. — Theory of Humoral Mechanism S. 241. — Factors Influencing Insulin Action S. 243. — Effects of Infection on Insulin Action S. 244 — Physiological Effects of Insulin S. 246. — Mechanism of Insulin Action S. 249. — Endocrine Interrelationships S. 254. — Etiology of Insulin Convulsions S. 260. — Effects of Insulin on Braine and Nerve S. 261.	
IX. Therapeutic Application of Insulin	262
Relation to Diet S. 262. — Insulin Dosage S. 263. — Relationship between Muscular Exercise and Insulin Action S. 264. — Route of Introduction S. 264. — Principal Uses of Insulin S. 264. — Therapeutic Uses of Insulin S. 267. — Symptoms of Hypoglycemia S. 268. — Overdosage of Insulin S. 268. — Diagnosis of Hypoglycemia S. 268. — Pathologic Histology of Insulin Overdosage S. 269. — Hyperinsulinism S. 269. — Etiology and Diagnosis of Hyperinsulinism S. 270. — Treatment S. 271. — Dysinsulinism S. 271. — Relative Sensitivity and Resistance to Insulin S. 272. — Insulin Hypersensitiveness S. 273. — Available Insulin Preparations S. 274.	
X. Morbid Anatomy.	275
Hypoinsulinism S. 275. — Hyalin Islets S. 275. — Fibrosis of the Islands of LANGERHANS S. 276. — Hydropic Degeneration of Islet Tissue S. 276. — Islets Hypertrophy S. 276. — Infrequent Histological Changes S. 277. — General Pancreatic Pathology S. 277. — Quantitative Changes in the Islets of LANGERHANS S. 277. — Extra Pancreatic Pathology—Endocrine S. 278. — Arteriosclerosis S. 279. — Glycogen Deposition S. 279. — Lipoid Storage S. 279.	
Namenverzeichnis.	280
Sachverzeichnis.	300

Berichtigungen.

Erg.-Werk, Bd. III, S. 83, Abb. 6: Beschriftungen zu c) und d) sind zu vertauschen, lies: c) 2 E Vasop. d) 2 E Oxyt.

Erg.-Werk, Bd. III, S. 258, Spalte 2, unter HOLTZ,

lies: HOLTZ, Fr. 151, 153, 157, 160.

HOLTZ, P. 76, 80, 81, 82, 83, 85, 94.

Chaulmoograöl und Verwandtes.

Von

H. SCHLOSSBERGER-Berlin.

Mit 1 Abbildung.

Von den unzähligen Substanzen, denen im Laufe der Jahrhunderte eine Heilwirkung bei der Lepra nachgesagt wurde, haben bei kritischer Nachprüfung nur ganz wenige eine tatsächliche therapeutische Wirksamkeit bei der genannten Erkrankung erkennen lassen. Die vielen Irrungen in dieser Hinsicht sind in erster Linie darauf zurückzuführen, daß die Lepra auch ohne alle medikamentöse oder sonstige Maßnahmen in ihrem Verlauf häufig spontane Remissionen von kürzerer oder längerer Dauer aufweist, die bei zufällig vorausgegangener Anwendung irgendwelcher Arzneien naturgemäß nur allzu leicht als therapeutischer Erfolg gebucht werden. Zum Teil wird es sich bei den angeblichen Heilungen in Wirklichkeit überhaupt nicht um Lepra gehandelt haben. Unter den wenigen chemischen Präparaten, denen aber auf Grund unseres heutigen Wissens auch bei kritischer Beurteilung eine tatsächliche Heilwirkung auf den leprösen Krankheitsprozeß nicht aberkannt werden kann, stehen weitaus an erster Stelle die aus den Samen verschiedener Angehöriger der Pflanzenfamilie der Flacourtiaceen gewonnenen Öle, vor allem das Chaulmoograöl und gewisse aus diesen Fetten hergestellte Zubereitungen, deren wirksame Bestandteile allem Anschein nach in charakteristischen ungesättigten Fettsäuren zu erblicken sind, wie sie in der Natur sonst nirgends gefunden werden. Bei der Bedeutung, welche den genannten vegetabilischen Fetten und ihren aktiven Komponenten heutzutage bei den in allen mit Lepra verseuchten Ländern größtenteils auf breitester Basis durchgeführten Bekämpfungsmaßnahmen zukommt, ist es berechtigt und notwendig, daß das Chaulmoograöl und die ihm hinsichtlich ihrer Zusammensetzung nahestehenden Öle anderer Flacourtiaceenarten in einem besonderen Abschnitt des Handbuchs der experimentellen Pharmakologie zusammenfassend behandelt werden¹.

I. Geschichte.

Ähnlich wie es sich bei der Chinarinde wahrscheinlich um ein den Ureinwohnern von Peru, den Inkas, schon seit urdenklichen Zeiten bekanntes Volksmittel gegen Malaria handelt, ist die Kenntnis von der Heilkraft gewisser tropischer Pflanzen und besonders der aus ihren Samen gewonnenen Öle beim Aussatz sicherlich schon jahrhundertlang bei zahlreichen Völkern verbreitet. Ebenso wie über die Auffindung der Heilwirkung der peruanischen Rinde beim Wechselfieber, existiert

¹ Bei der Auffindung der chinesischen und japanischen Literatur waren mir die Herren Prof. Dr. BAU KIEN-TSING von der Universität in Peiping und Priv.-Doz. Dr. YOSHIO AOKI von der Medizinischen Fakultät in Nagasaki, bei der Bearbeitung des botanischen Teils Herr Dr. phil. nat. habil. H. SLEUMER am Botanischen Museum in Berlin in liebenswürdiger Weise behilflich. Ich möchte nicht versäumen, den genannten Herren auch an dieser Stelle für ihre Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

auch über die Entdeckung der therapeutischen Eigenschaften dieser bei der Behandlung der Lepra in neuester Zeit in größtem Umfange verwendeten vegetabilischen Fette eine Reihe alter Volkserzählungen, deren Richtigkeit sich heutzutage naturgemäß nur noch schwer nachprüfen lassen wird. Vor allem gilt dies von dem Öl des sagenumwobenen Kalawbaumes (Taraktogenos kurzii King), dem Chaulmoograöl und den aus den Samen einiger anderer in Indien vorkommender Flacourtiaceen (Hydnocarpusarten) gewonnenen Ölen, die in der Hindumedicin wohl schon seit mehr als 1000 Jahren gegen Lepra und auch andere mit Hauterscheinungen einhergehende Erkrankungen innerlich und äußerlich angewandt werden (WARING¹, FLÜCKIGER und HANBURY², DYMOCK³, WATT⁴, DESPREZ⁵, H. JUMELLE⁶, SARRAGA⁷, FISCHL und SCHLOSSBERGER⁸, CHOPRA⁹, WAYSON¹⁰, W. C. JOSEPH¹¹ u. a.).

Die älteste Nachricht von der heilenden Wirkung der Früchte des Kalawbaums beim Aussatz findet sich, worauf RÉMUSAT¹², ROCK¹³, HEHIR¹⁴, PERROT¹⁵ u. a. hinweisen, in der als „*Mahā-wīn-vatthu*“ bezeichneten Geschichte der Buddhas und ihrer Rahandas, einem in birmanischer Sprache geschriebenen Werk, das eine Paraphrase des etwa zu Beginn des 6. Jahrhunderts n. Chr. von MAHĀNĀMA in der Palisprache abgefaßten „*Mahāvamsa*“ darstellt (vgl. GEIGER¹⁶). Nach einer in diesem Buche mitgeteilten Hindulegende, die vor Buddhas Lebzeiten spielt, zog sich der an Lepra erkrankte König Rama von Benares ins Dschungel zurück und nährte sich von Kräutern und Wurzeln, besonders aber von den Blättern und Früchten des Kalawbaumes, der wohl mit Taraktogenos kurzii King (s. S. 4) identisch ist; er fand dort die ebenfalls lepröse, von ihrer Familie verstoßene Prinzessin Piya, die Tochter des im nördlichen Indien regierenden Königs Ok-sa-ga-rit, die er mit derselben Frucht heilte und sodann heiratete. An der Stelle, an welcher die Kalawbäume standen, gründete er eine Stadt, die den Namen „*Kalanagara*“ erhielt.

¹ WARING, E. I.: Pharmacopoeia of India. London 1868 — Remarks on the uses of some of the bazar medicines and common medical plants of India. 5th ed. London 1897. — ² FLÜCKIGER, F. A., u. D. HANBURY: Pharmacographia. A history of the principal drugs of vegetable origin met with in Great Britain and British India. London: Macmillan and Co. 1874. — ³ DYMOCK, W.: The vegetable Materia medica of Western India. Bombay: Education Society's Press Byculla, o. J. (1883); s. auch DYMOCK, WARDEN u. HOOPER, Pharmacographia indica. 1891. — ⁴ WATT, G.: A dictionary of the economic products of India. 6 Bände. Calcutta: Printed by the Superintendent of Government Printing, 1889 bis 1893. Vgl. 4, 192 (1890). — ⁵ DESPREZ, G.: Étude sur le Chaulmoogra. Thèse (Pharm.) Paris 1900. — ⁶ JUMELLE, H.: Les huiles végétales. Paris: J. B. Baillière 1921. — ⁷ SARRAGA: Bull. Porto Rico med. Assoc. 17, 65 (1923). — ⁸ FISCHL, V., u. H. SCHLOSSBERGER: Handbuch der Chemotherapie. Leipzig: Fischers med. Buchhdlg. 1934 — Handbook of Chemotherapy. Vol. I. Baltimore Md.: H. G. Roebuck and Son 1933. — S. auch H. SCHLOSSBERGER: Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Spezielle Pathologie u. Therapie innerer Krankheiten. Herausgeg. von F. KRAUS u. T. BRUGSCH, Erg.-Bd., S. 743. Berlin u. Wien 1927 — Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von W. KOLLE, R. KRAUS u. P. UHLENHUTH, 3, 551. Jena, Berlin u. Wien 1930 — Jb. Tbk.forsch. 1921, 115; 1922, 159; 1924, 224; 1926, 314; 1928, 255 — Umschau 28, 176 (1924) — Z. angew. Chem. 37, 4 (1924) — Zbl. Tbk.forsch. 42, 545 (1935). — ⁹ CHOPRA, R. N.: Indigenous drugs of India. Calcutta: Art Press 1933 — A handbook of tropical therapeutics. Calcutta: Art Press 1936. — ¹⁰ WAYSON, N. E.: Publ. Health Rep. 44, 3095 (1929). — ¹¹ JOSEPH, W. C.: Leprosy Rev. 3, 22 (1932). — ¹² RÉMUSAT, A.: Nouveaux mélanges asiatiques. 1829 [zit. nach R. L. JUMELLE: Les huiles de Chaulmoogra. Thèse (Méd.) Paris 1926]. — ¹³ ROCK, I. F.: The chaulmoogra tree and some related species. U. S. Department of Agriculture, Bull. 1057, Washington D. C. 1922. — ¹⁴ HEHIR, P.: Lancet 1923 I, 110 u. 472. — ¹⁵ PERROT, EM.: Chaulmoogra et autres graines utilisées contre la lèpre. Travaux de l'Office national des matières premières végétales pour la droguerie, la pharmacie, la distillerie et la parfumerie. Notice No 24, Paris 1926. — ¹⁶ GEIGER, W.: Pāli, Literatur u. Sprache. Grundriß der indoarischen Philologie u. Altertumskunde 1, H. 7. Straßburg: K. J. Trübner 1916.

Ob das Chaulmoograöl, wie SEN¹, GHOSH² sowie ROGERS³ annehmen, schon in der alten indischen Heiligen Schrift „Bhâgavata-Purâna“⁴ und in den zwischen den Jahren 100 und 400 n. Chr. entstandenen Schriften („*Suśruta-Samhitâ*“) des alten indischen Arztes SUŚRUTA⁵ unter der Bezeichnung „Tuvaraka“ erwähnt ist, erscheint fraglich. An einer Stelle (I. Buch, Sūtra-sthâna, Kap. 45, im Abschnitt über die Öle, „Taila-varga“) gibt SUŚRUTA zwar an, daß das Tuvarakaöl verschiedene Krankheiten, unter anderem auch den Aussatz heile. Soweit sich jedoch aus der ziemlich mangelhaften botanischen Beschreibung, welche in den altindischen medizinischen Werken von dem als Tuvaraka bezeichneten Baum gegeben wird, ersehen läßt, handelt es sich hierbei nicht um eine der verschiedenen Flacourtiaceenarten, aus deren Samen die heutzutage bei der Leprabehandlung verwendeten Öle gewonnen werden.

Das Chaulmoograöl ist außerdem, wie DYMCK⁶ sowie CHOPRA⁷ mitteilen, auch im „*Makhsan-al-Adwiyâ*“, einem von dem persischen Arzt MUHAMMED HUSEIN ungefähr im Jahre 1771 geschriebenen, im Orient viel verbreiteten medizinischen Lexikon, unter dem hindostanischen Namen „Chawul mungrî“ (oder „Chaulmungrî“) aufgeführt. Die Frage, inwieweit das heute zur Leprabehandlung hauptsächlich benutzte, aus dem Samen des als Taraktogenos kurzii King bezeichneten Kalawbaumes gewonnene echte Chaulmoograöl von den früheren indischen und persischen Ärzten angewandt wurde, läßt sich indessen nur noch schwer entscheiden, da früher unter der Bezeichnung „Chaulmoograöl“ offenbar Pflanzenöle verschiedener Herkunft in den Handel gebracht wurden. Selbst heute noch wird das Chaulmoograöl nach den Angaben von DYMCK⁶, DESPREZ⁸, SÉE⁹, ALFONSO¹⁰, READ¹¹, LABERNADIE und LAFFITTE¹², ŽDAN-PUŠKIN und KUZNECOV¹³, FRANÇOIS¹⁴ u. a. vielfach durch Zusatz von pflanzlichen (Erdnuß-, Cocosnuß-, Ricinus-, Sesam-, Sojabohnen-, Leinöl u. dgl.) oder tierischen Fetten verfälscht; nicht selten sind toxisch wirkende vegetabilische Öle (Öl von *Jatropha curcas* L., Veppamaramöl von *Azadirachta indica* A. Juss. u. a.) in dem Chaulmoograöl des Handels enthalten (LABERNADIE und LAFFITTE¹²).

Eine erhebliche Verwirrung entstand aber vor allem dadurch, daß man vor etwa 100 Jahren die zur Herstellung des echten Chaulmoograöls dienenden Samen des Kalawbaumes (sog. „Kalawthee“) irrtümlicherweise als Samen des von WILLIAM ROXBURGH¹⁵ in seinem Hortus Bengalensis (1814) angeführten Baumes Chaulmoogra odorata, der einige Jahre danach (1819) von ROBERT BROWN¹⁶ als

¹ SEN, H. C.: Calcutta Practitioner 1904, April [s. auch J. trop. Med. 7, 345 (1904) — Lepra (Lpz.) 5, 134 (1905)]. — ² GHOSH, J. C.: Lancet 1923 I, 630. — ³ ROGERS, L.: Croonian lectures on leprosy researches. Ann. trop. Med. 18, 267 (1924) — Lancet 206, 1297 u. 1321 (1924). — ⁴ Bhâgavata-Purâna. Le „Bhâgavata-Purâna“ ou histoire poétique des Krichna. Bd. 1—3, traduit et publié par M. E. BURNOUF. Paris: Imprimerie Royale 1840—1847; Bd. 4, publié par M. HAUVETTE-BESNAULT; Bd. 5, publié par M. HAUVETTE-BESNAULT u. R. P. ROUSSEL. Paris: Imprimerie Nationale 1884 u. 1898. — ⁵ SUŚRUTA-SAMHITÂ, The Hindu system of medicine according to Suśruta, translated from the original Sanscrit by Uday Chand Dutt. Bibliotheka Indica, published by the Asiatic Society of Bengal, New series No 490. Calcutta: Printed by I. W. Thomas 1883. — ⁶ DYMCK, W.: Pharm. J. [3] 6, 761 (1876); s. auch S. 2. — ⁷ CHOPRA, R. N.: Zit. S. 2. — ⁸ DESPREZ, G.: Étude sur le Chaulmoogra. Thèse (Pharm.) Paris 1900 — J. Pharm. Chim. [6] 11, 315 (1900). — ⁹ SÉE, M.: Gaz. Hôp. 75, 599 (1902) — Lepra (Lpz.) 3, 245 (1903). — ¹⁰ ALFONSO, M. F.: Rev. méd. Cubana 1903, Juli, S. 18 — Lepra (Lpz.) 4, 141 (1904). — ¹¹ READ, B. E.: China med. J. 38, 25 (1924). — ¹² LABERNADIE, V., u. N. LAFFITTE: Bull. Soc. Path. exot. Paris 20, 710 (1927). — ¹³ ŽDAN-PUŠKIN, M., u. V. KUZNECOV: Sovet. Vestn. Dermat. 9, 696 (1931). — ¹⁴ FRANÇOIS, M. TH.: Bull. Sci. pharmacol. 42, 24 (1935). — ¹⁵ ROXBURGH, W.: Hortus bengalensis; or a catalogue of the plants growing in the Honourable East India Company's Botanic Garden at Calcutta. Serampore (Indien) 1814 — Flora indica 3, 837 (Serampore 1832). — ¹⁶ BROWN, R., in W. ROXBURGH: Plants of the coast of Coromandel selected from drawings and descriptions presented to the East India Company. 3, 95. London: Shakespeare Printing Office 1819.

Gynocardia odorata näher beschrieben wurde, ansah. Diese Verwechslung führte dazu, daß das Chaulmoograöl als *Oleum gynocardiae* bezeichnet wurde (z. B. MOSS¹). Erst im Jahre 1899 machte DESPREZ die Feststellung, daß die zur Gewinnung des Chaulmoograöls dienenden Samen entgegen der bisherigen Auffassung (vgl. VIRCHOW², SMITH³, BAILLON⁴, SOUBEIRAN und DABRY DE THIERSANT⁵, LEPAGE⁶, CHATEL⁷, L. ROUX⁸, HOLMES⁹ u. a.) nicht mit den Samen von *Gynocardia odorata* R. Br. (*Chaulmoogra odorata* Roxb.; *Chilmoria dodecandra* Ham.; *Hydnocarpus odorata* Lindl.¹⁰) identisch sind, und im Jahre 1901 konnte SIR DAVID PRAIN¹¹ nachweisen, daß es die Samen des von SIR GEORGE KING¹² im Jahre 1890 beschriebenen, in Burma, in Assam und im östlichen Bengalen heimischen Baumes *Taraktogenos kurzii* sind, welche das echte Chaulmoograöl liefern. Dieses hat daher mit dem bei Lepra therapeutisch unwirksamen *Gynocardia*öl, das nach den neueren chemischen Untersuchungen keine der charakteristischen Cyclosäuren (s. S. 30) enthält, sich außerdem auch in physikalischer Beziehung vollkommen andersartig verhält (s. S. 23 und Tabelle 3), nichts zu tun. Bedauerlich ist nur, daß sich die falschen Bezeichnungen *Oleum gynocardiae* und *Acidum gynocardicum* als Synonyma für Chaulmoograöl und Chaulmoograsäure selbst heute noch in wissenschaftlichen Werken gelegentlich finden.

Weiterhin kann es als feststehend gelten, daß derartige Öle in der chinesischen Medizin schon zur Zeit der Yuan-Dynastie (1270—1367 n. Chr.) bei der Lepra therapeutisch benützt worden sind. So geben WONG¹³ sowie WONG und WU¹⁴ an, daß der im 14. Jahrhundert lebende chinesische Arzt CHU TAN-CHI Chaulmoograöl (bzw. *Hydnocarpus*öl) zur Behandlung des Aussatzes angewandt haben soll. Die spezifische Wirksamkeit des Öls bei der Lepra wurde nach einer Mitteilung von KITAMURA¹⁵ allerdings erst später durch den chinesischen Arzt NÜ TIAN-MEN um das Jahr 1515 erkannt. In dem in den Jahren 1552—1578 entstandenen, aus 52 Bänden bestehenden Werke „*Pên-ts'ao-kang-mu*“ des LI SHIH-CHÊN¹⁶ wird in Band 35 (Abschnitt über Bäume) indessen auf die Angaben in dem „*Pên-ts'ao-pu-i*“ des im 13. Jahrhundert lebenden berühmten Arztes CHU CH'IN-HUN hingewiesen, nach denen die aus Siam, Indochina und den benachbarten Ländern auch heute noch in großen Mengen nach China importierten¹⁷ und hier als „*Ta-fung-chi*“ oder „*Ta-fung-tse*“ (*Ta-fung* = Lepra; *tse* = Samen) im Handel befindlichen Samen von *Hydnocarpus anthelmintica* (s. S. 15) die Lepra

¹ MOSS, J.: Yearbook of Pharmacy 1879, 523 — Pharmaceut. J. [3] 10, 251 (1879). — ² VIRCHOW, R.: Virchows Arch. 22, 574 (1861). — ³ SMITH, F. P.: Contribution towards the materia medica of China. Shanghai 1871 (s. S. 140). — ⁴ BAILLON, H.: Histoire des plantes 4, 282 u. 317. Paris: Librairie Hachette et Cie. 1873. — ⁵ SOUBEIRAN, J. L., u. DABRY DE THIERSANT: La matière médicale chez les Chinois. Paris 1874 (s. S. 221). — ⁶ LEPAGE, R. C.: Papers of the plant *Gynocardia odorata* from which the Chaulmoogra oil is obtained. London: Corbyn, Stacey and Co. 1878. — ⁷ CHATEL, R.: De la famille des Bixacées. Thèse (Pharm.) Paris 1880. — ⁸ ROUX, L.: Huile de Chaulmoogra et acide gynocardique. Thèse (Med.) Paris 1891 — J. Méd. Paris 62, 353 (1891). — ⁹ HOLMES, E. M.: Pharmaceut. J. 64, 522 (1900). — ¹⁰ LINDLEY, J.: Hort. suburb. Calcutta 1845, 84 — The vegetable kingdom. 3d edition, p. 327 (Order 110: „*Flacourtiaceae*“). London: Bradbury and Evans 1853. — ¹¹ PRAIN, D.: Pharmaceut. J. 66, 596 (1901). — ¹² KING, G.: J. Asiat. Soc. Bengal 103, 113 (1890). — ¹³ WONG, K. CH.: China med. J. 44, 737 (1930). — ¹⁴ WONG, K. CH., u. L. T. WU: History of Chinese medicine. Tientsin: Tientsin Press 1932. — ¹⁵ KITAMURA, S.: Taisei 19, Nr 5 (1931); vgl. auch die entsprechende Angabe von FUSIKAWA in dem Lehrbuch *Hifuka gaku* von K. DOHI. — ¹⁶ Nach einer Sage sollen die Grundlagen dieses Werkes schon von dem ums Jahr 3000 v. Chr. lebenden Kaiser Shên-Nung, der sich mit dem Sammeln der Nutzpflanzen beschäftigt hat, geschaffen worden sein. Das Buch „*Pên-ts'ao-kang-mu*“ wurde 1595 nach dem Tode des Verfassers von dessen Sohn dem Kaiser Wuan-Li (Ming-Dynastie) übergeben. — ¹⁷ So wurden nach einer Angabe von A. MARCAN [J. Siam Soc. Nat. Hist. Suppl. 7, 107 (1927)] im Jahre 1916 von Bangkok aus über 500 t „*Krabaosamen*“ nach China exportiert.

zu heilen vermögen (vgl. auch HOBSON¹, HANBURY², SMITH³, SOUBEIRAN und DABRY DE THIERSANT⁴, EBERT⁵, STUART⁶, READ⁷, HÜBOTTER⁸). Allerdings ist das aus diesen Samen gewonnene Öl, das dem Chaulmoograöl nahesteht und als „Lukraboöl“ bezeichnet wird (vgl. auch MARCAN⁹), nach Mitteilung der alten chinesischen Autoren „heiß“ und wirkt häufig ungünstig auf den Blutkreislauf; auch soll es gelegentlich zu Erblindungen führen. In dem pharmakologischen Grundriß „Pên-ts'ao-kang-mu“, der eine von CHU übernommene Beschreibung und sogar schon eine Abbildung der als „Ta-fung-tse“ bezeichneten Früchte enthält (s. Abb. 1), führt LI SHIH-CHÊN weiter aus, daß das aus den Kernen dieser Früchte bereitete Öl (hinsichtlich der damaligen Gewinnung des Öls vgl. S. 29) alle Hautkrankheiten heilen, Eingeweidewürmer beseitigen und auch bei Vergiftungen therapeutisch wirksam sein soll; da das Fett bei innerlicher Darreichung häufig nicht gut vertragen werde, soll es bei Hautkrankheiten besser äußerlich angewandt werden (vgl. auch S. 64). LI SHIH-CHÊN teilt dann noch einige Anwendungsarten der Hydnocarpuskerne und des daraus hergestellten Öls mit, die er aus älteren chinesischen Rezeptsammlungen, nämlich dem „Po-tsi-fang“ und dem „Lin-nan-hoe-sen-fang“ („Hygienische Rezepte von Kanton“) übernommen hat (vgl. S. 29 u. 47).

Von China aus kamen die Hydnocarpusamen auch nach Japan. Das aus den Samen gewonnene und in Japan als „*Taifushi*“ (vgl. FRIEDEL¹⁰, WERNICH¹¹, KEIMATSU¹², READ¹³, SHIGA¹⁴) bezeichnete Öl wird nach Mitteilung von MITSUDA und CHIN¹⁵ schon in der von RYÔAN TERASHIMA im Jahre 1713 veröffentlichten, 80 Bände umfassenden japanisch-chinesischen Enzyklopädie „*Wakan Sansai Zuyé*“ als Heilmittel gegen Aussatz erwähnt. Nach einer Angabe von KAWAZOME¹⁶ werden in Japan auch heutzutage zahlreiche Volksmittel gegen Lepra im freien Handel verkauft; KAWAZOME hat 83 derartige Mittel feststellen können, von denen die Mehrzahl Oleum oder Semen Hydnocarpi enthielt.

Weiterhin wäre noch zu erwähnen, daß nach JUMELLE¹⁷ die Eingeborenen in Siam und in Cochinchina das Lukraboöl auch bei Pocken therapeutisch ver-



Abb. 1. „Ta-fung-tse“ (Frucht von *Hydnocarpus anthelmintica*) aus dem „Pên-ts'ao-kang-mu“.

¹ HOBSON, B.: Med. Times a. Gaz., N. s. 20, 558 (1860). — ² HANBURY, D.: Notes on Chinese Materia medica. London: John E. Taylor 1862 — Science papers, chiefly pharmacological and botanical. London: Macmillan and Co. 1876. — ³ SMITH, F. P.: Zit. S. 4. — ⁴ SOUBEIRAN, J. L., u. DABRY DE THIERSANT: Zit. S. 4. — ⁵ EBERT, F.: Beiträge zur Kenntnis des chinesischen Arzneischatzes. Inaug.-Diss. Zürich 1907. — ⁶ STUART, G. A.: Chinese Materia medica. Shanghai 1911. — ⁷ READ, B. E.: China med. J. 36, 303 (1922); 39, 619 (1925). — ⁸ HÜBOTTER, F.: Die chinesische Medizin zu Beginn des XX. Jahrhunderts und ihr historischer Entwicklungsgang. Leipzig: Verlag der Asia Major 1929 (s. S. 297). — ⁹ MARCAN: Zit. S. 4. — ¹⁰ FRIEDEL, C.: Virchows Arch. 22, 321 (1861). — ¹¹ WERNICH, A.: Virchows Arch. 67, 146 (1876). — ¹² KEIMATSU, S.: Yakugaku Zasshi Nr 458 (1920). — ¹³ READ, B. E.: Pharmaceut. J. 57, 412 (1923). — ¹⁴ SHIGA, K.: Far eastern Assoc. trop. Med., 6th Congr. Tokyo 1925, Trans. 2, 691 (1926) — Chûgai Iji Shimpô Nr 6097 (1926). — ¹⁵ MITSUDA, K., u. W. CHIN: Hifuka Hinyôka Zasshi 12, Nr 12 (1912). — ¹⁶ KAWAZOME, Y.: La Lepro (Osaka) 6, 341 (1935). — ¹⁷ JUMELLE, H.: Les huiles végétales. Paris: J. B. Bailliére 1921.

wenden. Ebenso wird in einer neueren siamesischen Heilkunde „*Pet Sat Song Kraw*“ (erschienen 1923/24¹) der Gebrauch der Krabao- (von *Hydnocarpus anthelmintica*) und Krabienkerne (von *Hydnocarpus ilicifolia*) nicht nur zur Behandlung der Lepra, sondern auch für andere Hautkrankheiten, besonders für bösartige Geschwüre, empfohlen. Ferner finden in den genannten Ländern Teile des Krabaoabaumes (*Hydnocarpus anthelmintica*) anscheinend auch als Mittel gegen Eingeweidewürmer Verwendung (DE LANESSAN²). Nach den Angaben von GUILLERM, BANOS und NGUYEN-VAN-LIEN³ werden die Krabaokerne von den Eingeborenen Cambodschas nach leichtem Rösten therapeutisch verwendet. Die in Cambodscha zur Leprabehandlung gebräuchliche Arznei von Kruv Pen enthält nach den Angaben von MENAUT⁴ (s. auch ALEXIS und MENAUT⁵) 16 Bestandteile, darunter auch „Krap-Krabao“ (Samen von *Hydnocarpus anthelmintica*).

Auch das aus den Kernen des an der Malabarküste heimischen Baumes *Hydnocarpus laurifolia* (Dennst.) Sleumer (comb. nova) (früher *Hydnocarpus wightiana* Blume) gewonnene Öl, das hinsichtlich seiner Zusammensetzung und seiner Heilwirkung dem Öl von *Taraktogenos kurzii* King nahesteht, hat offenbar schon seit Jahrhunderten besonders bei der Behandlung geschwüriger Prozesse umfassende Anwendung gefunden. Die erste Beschreibung des Baumes stammt aus dem Jahre 1678 von HENRICUS VAN RHEEDE TOT DRAAKENSTEIN⁶, der für den von den Eingeborenen „Marotti“, in brahmanischer Sprache „Caiti“ genannten Baum die Bezeichnung „Laurifolia Malabarica, fructu osseo, nucleos continente“ in Vorschlag bringt. Hinsichtlich der medizinischen Verwendung des Öls schreibt er folgendes: „Oleum, quod ex seminibus fructuum educitur, proficuum est pro doloribus sedandis, sanatque corpus scabiosum ac partis affectae pruritus tollit facta perunctione. Idem oleum quoque oculis falsis humoribus infestatis, uti saepe fit in profusis lacrymis, conferunt; insuper idem oleum cum cinere mixtum commode apponitur vaccarum caeterumque iumentorum apostematis; cum fructu dicto a Malabaribus Palega mixtum, vermes in ulceribus pedum hominum seu brutorum ortos enecat facta perunctione.“ Erwähnt wird das Öl von *Hydnocarpus laurifolia* (*H. wightiana*) später u. a. auch von WARING⁷. Hinzuweisen wäre hier ferner auf das von dem indischen Arzte BHAI DAJI († 1874 in Bombay) zur Behandlung der Lepra mit Erfolg angewandte Geheimverfahren⁸, das erst längere Zeit nach dem Tode des Entdeckers durch BOYD⁹ (vgl. auch KUSUMBEKER¹⁰) bekanntgegeben wurde; nach den Angaben von BOYD bestand es in innerlicher (in Milch) und äußerlicher Anwendung (Einreibungen) von Öl von *Hydnocarpus inebrians* Wall. (identisch mit *Hydnocarpus laurifolia* bzw. *H. wightiana*; vgl. Tab. 1), das in Indien als Kautiöl bezeichnet und seit langem als Volksmittel gegen Lepra verwendet wird (vgl. SEN¹¹).

¹ Zit. nach A. KERR: The genera *Hydnocarpus* and *Taraktogenos* in Siam. Introduction and review of species. Technical and scientific Supplement to the Record No 7. Ministry of Commerce and Communications of Siam, Bangkok 1930. — ² DE LANESSAN, J. L.: Les plantes utiles des colonies françaises. Paris: Ministère de la Marine et des Colonies 1886. — ³ GUILLERM, J., A. BANOS u. NGUYEN-VAN-LIEN: Arch. Inst. Pasteur d'Indochine **18**, 171 (1933). — ⁴ MENAUT: Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **8**, 799 (1930). — ⁵ ALEXIS, M. L., u. B. MENAUT: Ann. Med. Pharm. colon. **23**, 201 (1925). — ⁶ VAN RHEEDE TOT DRAAKENSTEIN, HENRICUS: Hortus Indicus Malabaricus **I**, 65 u. Tab. 36. Amstelodami, sumptibus Joannis van Someren et Joannis van Dyck 1678. — ⁷ WARING, E. J.: Pharmacopoeia of India. London 1868 — Remarks on the uses of some of the bazar medicines and common medical plants of India. 5th edition. London 1897 (S. 44). — ⁸ Vgl. die Korrespondenzen im Lancet **1868 II**, 238 u. 656, nach denen BHAI DAJI schon damals mehr als 70 Lepröse mit seinem Mittel geheilt haben soll. Ferner wird hier mitgeteilt, daß die indischen Zeitungen „Dnyanodaya“ und „Indian Prakash“ ausführliche Berichte über solche Heilungen, zum Teil aus der Feder der Geheilten selbst, gebracht haben. — ⁹ BOYD, S.: Brit. J. Dermat. **5**, 203 (1893). Vgl. auch Lancet **1893 I**, 381, sowie Les nouveaux remèdes (Paris) **9**, 367 (1893). — ¹⁰ KUSUMBEKER, G. A.: Lancet **1923 I**, 264. — ¹¹ SEN, H. C.: Zit. S. 3.

Der von den Einwohnern Ceylons „Makulu“ oder auch „Makulu-ghaha“ genannte, später als *Hydnocarpus venenata* Gaertner bezeichnete Baum wird erstmals im Jahre 1717 von PAUL HERMANN¹ erwähnt. Die giftigen Eigenschaften der Früchte dieses Baumes wurden von JOH. BURMAN² sowie von JOSEPHUS GAERTNER³, der die Gattung „Hydnocarpus“ aufgestellt hat, beschrieben (vgl. S. 79). Das Öl von *Hydnocarpus venenata* Gaertn. wird im Jahre 1813 von AINSLIE⁴ unter dem tamulischen Namen „Niradimuttu“, später (1868) auch von WARING⁵ angeführt.

Schließlich wäre dann noch darauf hinzuweisen, daß auch die aus den Samen verschiedener anderer auf den Sundainseln, den Philippinen usw. vorkommender *Hydnocarpus*-arten, ferner die aus den Kernen bestimmter, in Westafrika (Sierra Leone, Elfenbeinküste usw.) und in Brasilien heimischer Flacourtiaceen (*Oncoba*) hergestellten Öle, die nach den Befunden zahlreicher Autoren (MUIR⁶, PERKINS und CRUZ⁷, PERROT⁸, PERROT und FRANÇOIS⁹, JOUATTE¹⁰, MATHIVAT¹¹ u. a.) gerade bei der Lepra eine ähnliche Heilwirkung wie das echte Chaulmoograöl besitzen, offenbar ebenfalls seit langem von den Eingeborenen als Mittel gegen Hautkrankheiten, vor allem gegen Aussatz, benutzt werden. So gibt CHEVALIER¹² an, daß in Guinea und an der Elfenbeinküste das aus den Samen des westafrikanischen Strauches *Oncoba echinata* (s. S. 20) bereitete Gorlifett den Bambaras und Fulbe zur Behandlung von Hautaffektionen dient, während die Eingeborenen Brasiliens nach den Mitteilungen von HOEHNE¹³ sowie SEABRA¹⁴ die Samen von *Carpotroche brasiliensis* und das aus diesen gewonnene Sapucainhaöl bei derartigen Erkrankungen, unter anderem auch bei Lepra, verwenden. Durch die neueren Untersuchungen hat sich gezeigt, daß alle diese beim Aussatz therapeutisch wirksamen Flacourtiaceenöle hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung und ihrer physikalischen Eigenschaften dem indischen Chaulmoograöl von Tarakto-*genos* kurzii King sehr nahestehen, und daß die Heilwirkung dieser vegetabilischen Fette offenbar auf ihren Gehalt an charakteristischen, cyclisch gebauten ungesättigten Fettsäuren zurückzuführen ist.

In Europa wurde das Chaulmoograöl und seine therapeutische Wirksamkeit bei Lepra erstmals im Jahre 1854 durch eine wissenschaftliche Veröffentlichung des bengalischen Arztes MOUAT¹⁵ bekannt. Das Öl wurde daraufhin auch von zahlreichen europäischen Ärzten bei leprösen Patienten zur Anwendung gebracht. Die dabei beobachteten Wirkungen waren größtenteils anscheinend recht

¹ HERMANN, PAUL: *Musaeum zeylanicum*. Lugduni Batavorum 1717 (S. 50). — ² BURMAN, JOH.: *Thesaurus zeylanicus*. Amstelodami 1737 (S. 30). — ³ GAERTNER, JOSEPHUS: *De fructibus et seminibus plantarum accedunt seminum centuriae quinque priores cum tabulis aeneis LXXIX*. Stutgardiae, Typis Academiae Carolinae 1788. — ⁴ AINSLIE, W.: *Materia medica of Hindostan*. Madras 1813 (S. 93). — ⁵ WARING, E. J.: *Zit. S. 6*. — ⁶ MUIR, E.: *Handbook on leprosy, its diagnosis, treatment and prevention*. Cuttack: R. J. Grundy 1921. — ⁷ PERKINS, G. A., u. A. O. CRUZ: *Philippine J. Sci.* **23**, 543 (1923). S. auch G. A. PERKINS: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **1**, 62 (1921); **5**, 369 (1925). — ⁸ PERROT, E.: *Chaulmoogra et autres graines utilisées contre la lèpre*. Travaux de l'Office national des matières premières végétales pour la droguerie, la pharmacie, la distillerie et la parfumerie. Notice No 24. Paris: Ministère du Commerce et de l'Industrie 1926 — *Bull. Sci. pharmacol.* **33**, 353 (1926); **41**, 641 (1934) — *Bull. Acad. Méd.* **112**, 602 (1934). — ⁹ PERROT, E., u. M. TH. FRANÇOIS: *Bull. Sci. pharmacol.* **36**, 551 (1929). — ¹⁰ JOUATTE, D.: *L'huile de Gorli (Oncoba echinata Oliver), succédané de l'huile de Chaulmoogra*. Thèse (Pharm.) Paris 1927. — ¹¹ MATHIVAT, R.: *Le Chaulmoogra de Cameroun, suivi d'une étude sur les graines et les tourteaux des espèces du groupe chaulmoogrique*. Thèse (Pharm.) Paris 1929 — *J. Pharm. Chim.* [8] **13**, 183 (1931). — ¹² CHEVALIER, A.: *Exploration botanique de l'Afrique occidentale française*. Paris: J. Lechevalier édit. 1920. — ¹³ HOEHNE, F. C.: *Servicio Sanitario de Sao Paulo*, Publ. **14**, 122 (1920). — ¹⁴ SEABRA, P.: *Brazil-Medico* **40** **1**, 268 (1926) — *J. Pharm. Chim.* [8] **5**, 100 (1927). — ¹⁵ MOUAT, F. J.: *Indian Ann. med. Sci.* **1**, 646 (1854) — *Amer. J. med. Sci.* **30**, 493 (1854).

befriedigend (STEWART¹, HOBSON², MACNAMARA³, LAWRIE⁴, VINSON⁵, YOUNG⁶, YEO⁷, COTTLE⁸, HILLIS⁹, STARTIN¹⁰, LEPAGE¹¹, LIVEING¹², MARÇON¹³, RAKE¹⁴, BESNIER¹⁵, HALLOPEAU¹⁶, BROUSSE und VIRES¹⁷, FOX¹⁸ u. a.); zum Teil wurden nach den Angaben der Autoren vollkommene klinische Heilungen erzielt. Nur einige wenige Autoren, wie ARMAUER HANSEN¹⁹, TALWICK²⁰, DANIELSSEN²¹, IMPEY²² u. a., geben an, daß sie mit dem Öl bei der damals fast ausschließlich üblichen innerlichen Anwendung keine deutlichen Heileffekte erzielen konnten; wie hernach noch auszuführen sein wird, sind diese Mißerfolge vermutlich, wenigstens zum Teil, durch die Verwendung minderwertiger Öle und durch eine zu kurz durchgeführte Behandlung bedingt.

Außer bei der Lepra wurde das Chaulmoograöl schon in den achtziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts zur Behandlung tuberkulöser Affektionen (vgl. z. B. MURRELL²³ sowie G. LION²⁴), ferner bei verschiedenartigen Hautkrankheiten (Psoriasis, Ekzeme, Pruritus, Elephantiasis usw.) und auch bei Syphilis innerlich und äußerlich angeblich mit gutem Erfolge angewandt (vgl. STARTIN¹⁰, COTTLE²⁵, LIVEING¹², LEPAGE¹¹, DYMCK²⁶, MARÇON¹³, DESPREZ²⁷, PERROT²⁸, sowie Editorial im Brit. med. J.²⁹). Während sich diese Angaben hinsichtlich der Lues anscheinend nicht bewahrheiteten, ist dem Chaulmoograöl nach neueren Befunden von LOMHOLT³⁰ offenbar bei gewissen Dermatosen doch eine gewisse therapeutische Wirksamkeit zuzuerkennen (s. S. 119). Auch das bereits erwähnte Sapucainhaöl („Oleo de Carpotroche“) wird von den brasilianischen Ärzten außer bei Lepra noch zur Behandlung verschiedener Hautkrankheiten, wie Lichen, Pityriasis, Psoriasis, Impetigo, Erysipel u. a., gebraucht. Eine ausgedehntere Anwendung hat das Chaulmoograöl ferner bei tuberkulösen Erkrankungen (s. S. 117), sowie neuerdings bei Trachom (vgl. MACKENZIE³¹, s. S. 120) gefunden; bei der letztgenannten Krankheit sind indessen die therapeutischen Resultate offenbar wenig befriedigend.

Eine umfassende Anwendung bei der Therapie der Lepra haben das Chaulmoograöl und die ihm nahestehenden Pflanzenöle erst während der letzten beiden Jahrzehnte gefunden. Maßgebend war hierfür hauptsächlich der Umstand, daß es im Laufe der Jahre gelungen ist, Zubereitungen dieser vegetabilischen Öle

¹ STEWART, R.: Med. Times a. Gaz. **32** (N. s. **11**), 203 (1855). — ² HOBSON, B.: Zit. S. 5; s. auch C. FRIEDEL: Virchows Arch. **22**, 321 (1861). — ³ MACNAMARA, N. C.: Virchows Arch. **22**, 312 (1861). — ⁴ LAWRIE, E. (1877), zit. nach P. HEHR: Zit. S. 2. — ⁵ VINSON, A.: Arch. Méd. nav. **30**, 39 (1878). — ⁶ YOUNG, D.: Practitioner **76**, 321 (1878). — ⁷ YEO, J. B.: Practitioner **77**, 241 (1879). — ⁸ COTTLE, W.: Brit. med. J. **1879 I**, 968; **1881 I**, 999; **1889 II**, 12. — ⁹ HILLIS, J. D.: Brit. med. J. **1881 I**, 559. — ¹⁰ STARTIN, J.: Brit. med. J. **1881 I**, 559. — ¹¹ LEPAGE, R. C.: Brit. med. J. **1881 I**, 582. — ¹² LIVEING, R.: Therapeutic. J. **4** (1882); vgl. auch Brit. med. J. **1881 I**, 475. — ¹³ MARÇON, E.: De l'huile de Chaulmoogra. Thèse (Méd.) Montpellier 1886. — ¹⁴ RAKE, B.: Report on leprosy and the Trinidad Leper Asylum for the year 1889. Port-of-Spain: Government Printing Office 1890. — ¹⁵ BESNIER: Verh. internat. Lepra-Konferenz, Berlin 1897, **2**, 147. Berlin: A. Hirschwald 1897. — ¹⁶ HALLOPEAU: Verh. internat. Lepra-Konferenz, Berlin 1897, **3**, 599. Berlin: A. Hirschwald 1898 — Bull. Soc. franç. Dermat. **14**, 1 (1903). — ¹⁷ BROUSSE, A., u. VIRES: Lepra (Lpz.) **1**, 155 (1900). — ¹⁸ FOX, G. H.: Med. Record **1900**, 212. — ¹⁹ HANSEN, G. A.: Lepra (Lpz.) **3**, 260 (1903); s. auch G. A. HANSEN u. C. LOOFT: Leprosy in its clinical and pathological aspects. Bristol: Publ. John Wright and Co. 1895. — ²⁰ TALWIK, S.: St. Petersburger med. Wschr. **28**, 463 u. 478 (1903). — ²¹ DANIELSSEN, D. C., s. bei H. P. LIE: Internat. J. Leprosy **3**, 1 (1935). — ²² IMPEY, S. P.: A handbook on leprosy. London: J. and A. Churchill 1896. — ²³ MURRELL, W.: Brit. med. J. **1880 II**, 844. — ²⁴ LION, G.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 36 (1925). — ²⁵ COTTLE, W.: Brit. med. J. **1881 I**, 999. — ²⁶ DYMCK, W.: Zit. S. 3. — ²⁷ DESPREZ, G.: Zit. S. 3. — ²⁸ PERROT, EM.: Zit. S. 7. — ²⁹ Brit. med. J. **1881 I**, 475. — ³⁰ LOMHOLT, S.: Zbl. Hautkrkh. **52**, 133, 482 (1936). — ³¹ MACKENZIE, M. D.: Étude des recherches faites au cours des dernières années sur la répartition, l'étiologie, le traitement et la prophylaxie du trachome. Soc. des Nations, Rap. port épidémiologique de la Section d'Hygiène du Secrétariat **14**, Nr 4—6, 41 (1935).

bzw. ihrer therapeutisch wirksamen Bestandteile herzustellen, mit denen sich die zur wirksamen Beeinflussung der Erkrankung notwendige langdauernde Behandlung durchführen läßt. Bei der ursprünglichen innerlichen Darreichung des Chaulmoograöls scheiterte nämlich die zur völligen Ausheilung der Lepra erforderliche, während eines längeren Zeitraums durchzuführende intensive Behandlung der Patienten vielfach an seiner schlechten Verträglichkeit. Um die irritierende Wirkung des Chaulmoograöls auf die Magenschleimhaut möglichst auszuschalten, hat man das Öl teils nach dem Vorgang des Apothekers BORIES (1886; vgl. BORIES und DESPREZ¹) auf der Insel Réunion in Kapseln, teils, worauf weiter unten (s. S. 46) ausführlicher zurückzukommen sein wird, mit verschiedenartigen Zusätzen in flüssiger oder in Pillenform innerlich gegeben. Weiter wurde aber auch, nach den Angaben von SHIGA² erstmals von dem japanischen Arzt GOTO in Hawaii (etwa 1880), später von TOURTOULIS-BEY³ in Ägypten (1889), die *subcutane Injektion* des zuvor durch Erhitzen oder Filtrieren (durch Chamberlandkerzen) sterilisierten Öls empfohlen. Es zeigte sich jedoch, daß derartige Einspritzungen wegen der gewebsschädigenden und entzündungserregenden Eigenschaften, der dadurch bedingten großen Schmerzhaftigkeit, ferner wegen der langsamen Resorption, der häufigen Bildung von Abscessen an der Injektionsstelle und der Emboliegefahr auf die Dauer nicht durchführbar sind (DU CASTEL⁴, MIQUEL⁵, HALLOPEAU⁶, RILLE⁷, SÉE⁸, DANLOS⁹, LIE¹⁰, HOPKINS¹¹, UNNA¹², DO AMARAL und PARANHOS¹³, KUPFFER¹⁴, JEANSELME¹⁵ u. a.). Eine Vermeidung dieser Unannehmlichkeiten hat man auch hier durch geeignete Zusätze, ferner durch Emulgierung der Pflanzenöle und schließlich durch Abtrennung der therapeutisch wertlosen, gewebsschädigend wirkenden Bestandteile zu erreichen und dadurch möglichst wirksame Zubereitungen des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette, die nach parenteraler Applikation möglichst geringgradige Nebenwirkungen entfalten sollten, darzustellen versucht. Neben der Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit und Haltbarkeit spielten bei der Bereitung derartiger Präparate, die hernach noch eingehender besprochen werden (s. S. 47 ff.), und bei ihrer Auswahl für die therapeutische Verwendung in größerem Umfange naturgemäß die Herstellungskosten eine bedeutsame Rolle.

In dem Bestreben, den therapeutisch wirksamen Bestandteil des Chaulmoograöls dem Organismus in gereinigter und konzentrierter Form, d. h. ohne die darin sonst enthaltenen, irritierend wirkenden Substanzen, zuführen zu können, haben besonders in neuerer Zeit verschiedene Autoren die einzelnen darin enthaltenen *Fettsäuren* (s. S. 30) durch fraktionierte Krystallisation zu trennen versucht. So benutzten schon im Jahre 1881 W. COTTLE¹⁶ in London, im Jahre 1889 Z. FALCAO¹⁷ in Lissabon und im Jahre 1891 L. ROUX¹⁸ in Paris

¹ BORIES, A., u. G. DESPREZ: Contribution à l'étude thérapeutique de l'huile de chaulmoogra gynocardée. Ire édit. Paris 1897; 3e édit. Paris 1898. — ² SHIGA, K.: Zit. S. 5. — ³ TOURTOULIS-BEY: Ann. de Dermat. [3] **10**, 721 (1899) — Bull. Acad. Méd. Paris [3] **41**, 701 (1899); **45**, 260 (1901) — Bull. Soc. franç. Dermat. **10**, 392 (1899). — ⁴ DU CASTEL: Bull. Acad. Méd. Paris [3] **45**, 265 (1901) — Lepra (Lpz.) **2**, 107 (1902). — ⁵ MIQUEL: 13. Congr. de Méd., Sect. de Méd. et de Chir. milit. 1901. — ⁶ HALLOPEAU: Lepra (Lpz.) **2**, 103 (1902). — ⁷ RILLE, J. H.: Lepra (Lpz.) **2**, 7 u. 88 (1902). — ⁸ SÉE, M.: Gaz. Hôp. **75**, 599 (1902) — Lepra (Lpz.) **3**, 245 (1903). — ⁹ DANLOS, H.: Bull. génér. Thérap. **145**, 69 (1903). — ¹⁰ LIE, H. P.: Dtsch. med. Wschr. **30**, 1381 (1904). — ¹¹ HOPKINS, R.: Lepra (Lpz.) **5**, 187 (1905). — ¹² UNNA, P. G.: Lepra (Lpz.) **6**, 141 (1906). — ¹³ DO AMARAL, E., u. U. PARANHOS: Bull. génér. Thérap. **155**, 415 (1908). — ¹⁴ KUPFFER, A.: Lepra (Lpz.) **8**, 144 (1909). — ¹⁵ JEANSELME, E.: Presse méd. **19**, 989 (1911) — Gaz. méd. Paris **82**, 989 (1911) — Lepra (Lpz.) **12**, 237 (1912). — ¹⁶ COTTLE, W.: Brit. med. J. **1881** **1**, 999. — ¹⁷ FALCAO, Z.: Internat. Kongreß f. Dermat. u. Syphiligr. 1889; zit. nach G. DESPREZ (s. S. 3). — ¹⁸ ROUX, L.: Huile de chaulmoogra. Thèse Paris 1891 — J. Méd. Paris **62**, 353 (1891).

die erstmals von JOHN MOSS¹ isolierte und fälschlicherweise als „Gynocardiasäure“ (s. S. 4) bezeichnete *Chaulmoogra*säure mit Erfolg zur innerlichen Behandlung von Lepra, Psoriasis, Lupus, Ekzemen und anderen Hautkrankheiten. Auch in der Folgezeit wurde von der Mehrzahl der Autoren (vgl. z. B. SÉE², BLACK³) der Standpunkt vertreten, daß die Heilwirkung des Chaulmoograöls speziell bei der Lepra auf ihrem Gehalt an dieser „Gynocardiasäure“ beruhe, während andere (z. B. BROCC⁴, TÔYAMA⁵, DE AZUA⁶) es allerdings für zweifelhaft hielten, daß die Säure ebenso wirksam ist wie das Öl; DO AMARAL und PARANHOS⁷ geben sogar an, daß die „Gynocardiasäure“ (als Natriumsalz) bei innerlicher Anwendung vollkommen wirkungslos sei.

Die Auffindung der optisch aktiven ungesättigten Fettsäuren des Chaulmoograöls, von denen die Chaulmoogra-säure („Gynocardiasäure“), wie oben erwähnt, durch MOSS¹ (1879) erstmals nachgewiesen und von HECKEL und SCHLAGDENHAUFFEN⁸, ROUX⁹, PETIT¹⁰, ISHIZU¹¹, vor allem aber von POWER und seinen Mitarbeitern¹² studiert und die Hydnocarpussäure durch POWER und BARROWCLIFF isoliert wurde, hat dann weiter zur Darstellung der *Äthylester* dieser Säuren durch POWER und GORNALL geführt. Auf Anregung von F. ENGEL-BEY¹³ in Kairo wurden im Jahre 1907 derartige Äthylester der ungesättigten Fettsäuren des Chaulmoograöls auch in den Laboratorien der Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer u. Co. in Elberfeld (jetzt I.G.-Farbenindustrie AG.) durch HOFMANN und TAUB (vgl. auch TAUB¹⁴) bereitet und als „Antileprol“ in den Verkehr gebracht. Seit dieser Zeit finden derartige Ester, die hauptsächlich für subcutane oder intramuskuläre Behandlung in Betracht kommen und unter den verschiedensten Namen im Handel sind (s. S. 57), eine zunehmende und anscheinend wirkungsvolle therapeutische Verwendung bei der Lepra. Da die Herstellung der Ester indessen verhältnismäßig teuer ist, werden in den Leproserien heutzutage vielfach auch andere Zubereitungen des Chaulmoograöls, nämlich Chaulmoograölemulsionen und Gemische des Öls mit Äther, Alkohol, Phenol, Resorcin, Campheröl, Anästhesin, Jod und andern Zusätzen, von denen später (s. S. 47 ff.) ausführlicher die Rede sein wird, zur Behandlung der Leprakranken benützt.

Zu erwähnen wäre dann noch, daß von SUDHAMOY GHOSH¹⁵ im Jahre 1916 aus dem Chaulmoograöl 7 Fraktionen von Fettsäuren isoliert wurden, die Sir LEONARD ROGERS¹⁶ bei Leprösen intravenös auf ihre Heilwirkung erprobt hat.

¹ MOSS, J.: Yearbook of Pharmacy **1879**, 523 — Pharmaceut. J. **10**, 251 (1879). —
² SÉE, M.: Zit. S. 3. — ³ BLACK, R. S.: South African med. Rec. **1903**, 15. Juni — J. trop. Med. **6**, 296 (1903) — Lepra (Lpz.) **4**, 140 (1904). — ⁴ BROCC, L.: Traitement des maladies de la peau. 2me édit. Paris 1892. — ⁵ TÔYAMA, J.: Iji Shimibun **1909**, No 773. —
⁶ DE AZUA, J.: Lepra (Lpz.) **9**, 144 (1910). — ⁷ DO AMARAL, E., u. U. PARANHOS: Zit. S. 9. — ⁸ HECKEL, E., u. F. SCHLAGDENHAUFFEN: J. Pharmacie [5] **11**, 359 (1885). —
⁹ ROUX, L.: Zit. S. 4. — ¹⁰ PETIT, A.: J. Pharmacie [5] **26**, 445 (1892) — Bull. Soc. Chim. biol. Paris **9**, 207 (1893). — ¹¹ ISHIZU, R.: Nippon Yakugakukai Hôkoku, Sitzung Dezember 1904. — ¹² POWER, F. B., u. F. H. GORNALL: J. chem. Soc. Lond. **85**, 838, 851 (1904). — POWER, F. B., u. M. BARROWCLIFF: J. chem. Soc. Lond. **87**, 884, 896 (1905). — BARROWCLIFF, M., u. F. B. POWER: J. chem. Soc. Lond. **91**, 557 (1907). — POWER, F. B.: U.S.A. Dept. of Agriculture, Bull. 1057, S. 7. Washington D. C. 1922. — ¹³ ENGEL-BEY, F.: Lepra (Lpz.) **7**, 195 (1908); **11**, 274 (1910) — Mh. Dermat. **49**, 290 (1909) — Policlinique pour lépreux au Caire. Traitement de la lèpre. München: Meisenbach, Riffarth u. Co. 1910 — Ther. Med. New York **25**, 37 (1911) — Arch. f. Dermat. **110**, 147 (1911) — Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **26**, 161 (1922); **30**, Beiheft 2 (1926). — ¹⁴ TAUB, L.: Medizin u. Chemie, Abh. a. d. med.-chem. Forschungsstätten der I.G. Farbenindustrie AG. **2**, 295 (1934) — DRP. 216092 vom 12. 3. 1908. — ¹⁵ GHOSH, S.: Indian J. med. Res. **4**, 691 (1917); **8**, 211 (1920). — ¹⁶ ROGERS, L.: Lancet **190**, 288 (1916); **193**, 682 (1917); **200**, 1178 (1921); **206**, 1207, 1297, 1321 (1924) — Indian med. Gaz. **51**, 195, 437 (1916); **54**, 218 (1919); **55**, 125 (1920); **57**, 70 (1922) — Brit. med. J. **1916 II**, 550; **1919 I**, 147; **1919 II**, 426; **1921 I**, 640; **1922 I**, 987; **1923 II**, 11, 1253; **1929 I**, 961 — Indian J. med. Res. **5**, 277 (1917); **7**, 236 (1919) —

Wegen ihrer schädigenden Wirkung auf die Gefäßwände und der damit verbundenen Gefahr der obliterierenden Phlebitis, zum Teil auch wegen ihrer geringeren Wirksamkeit im Vergleich mit anderen aus dem Chaulmoograöl gewonnenen Präparaten, werden diese Natriumsalze der ungesättigten Chaulmoografettsäuren heute indessen nur noch verhältnismäßig selten verwendet.

In ähnlicher Weise wie GHOSH haben sodann Miss ALICE BALL (vgl. HOLLMANN¹) sowie DEAN und WRENSHALL² in Honolulu (Hawai) (vgl. McDONALD³, HENRY⁴, BINFORD⁵) vier verschiedene Äthylester der Fettsäuren des Chaulmoograöls, welche intramuskulär und auch intravenös Verwendung fanden, dargestellt. Dadurch wurde die schon von JOHN MOSS (1879; s. oben) ausgesprochene Vermutung, daß die erhebliche therapeutische Wirkung des Öls bei der Lepra in erster Linie auf seinen Gehalt an bestimmten ungesättigten Fettsäuren (s. S. 120) zurückzuführen ist, bestätigt.

Um die chemische Erforschung des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette hat sich dann noch eine Reihe weiterer Autoren, von denen außer den bereits genannten hier nur H. C. BRILL, G. A. PERKINS, ROGER ADAMS, E. ANDRÉ, A. P. WEST, P. P. HERRERA-BATTEKE, H. I. COLE, A. MARCAN, A. MACHADO, R. A. DIAS DA SILVA sowie O. ROTHE und D. SORERUS aufgeführt seien, erhebliche Verdienste erworben. PERKINS sowie ADAMS haben sich mit ihren Mitarbeitern zudem mit Erfolg bemüht, die charakteristischen ungesättigten Chaulmoografettsäuren synthetisch darzustellen (s. S. 31).

Das von Taraktogenos kurzii King stammende echte Chaulmoograöl wurde 1868 in die Pharmacopoeia of India (vgl. WARING⁶) und 1901 in das Indian and Colonial Addendum to the British Pharmacopoeia aufgenommen und für die Behandlung der Lepra, Skrofulose und anderer Hautkrankheiten sowie des Rheumatismus empfohlen. Heute ist es in den Vereinigten Staaten von Nordamerika (Pharmacopoeia of the United States of America, 10th decennial revision 1926), in England (British Pharmacopoeia 1914) und in Schweden (Svenska Farmakopén, Ed. 10, 1925) als Oleum chaulmoograe, in den Niederlanden (Nederlandsche Pharmacopee, vijfde Uitgave, 1926) als Oleum chaulmogra, in Spanien (Farmacopea Oficial Española, 8. Edición, 1930) als Oleum chaulmoogra officinell. Nach Angaben von VALENTI⁷ und DE SOUZA-ARAUJO⁸ ist das Öl außerdem auch in den Pharmakopöen von Mexiko, von Venezuela und von Brasilien aufgeführt. Außerdem sind in dem Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Nordamerika die Äthylester der Fettsäuren des Chaulmoograöls als Aethylis chaulmoogras enthalten. Das von Hydnocarpus anthelmintica Pierre gewonnene Öl ist als Oleum hydnocarpace in das japanische Arzneibuch (Pharmacopoeia of

Practitioner **107**, 77 (1921); **1928**, April — Brit. J. Tbc. **16**, 110 (1922); **19**, 69 (1925) — 3. Conf. internat. de la lèpre, Straßburg **1923**, 281 — Bristol med.-chir. J. **41**, 19 (1924) — Glasgow med. J. **101**, 109 (1924) — Ann. trop. Med. **18**, 267 (1924) — Proc. internat. Conf. on health problems in trop. America, Kingston B.W.J. **1924**, 772 — Kenya med. J. (Nairobi) **1**, 322 (1925) — Proc. roy. Soc. Med. **20**, 1021 (1927) — Edinburgh med. J. **37**, 1 (1930) — Med. J. Australia **1930**, 18. Okt. — China med. J. **45**, 815 (1931.) — ROGERS, L., S. L. CUMMINS u. C. WEATHERALL: Brit. med. J. **1933 I**, 47. — ROGERS, L., u. E. MUIR: Leprosy. Bristol: J. Wright and Sons Ltd. 1925. — ROGERS, L., u. J. CH. MUKERJEE: Indian med. Gaz. **54**, 165 (1919). — S. auch Editorial, Brit. med. J. **1921 II**, 851.

¹ HOLLMANN, H. T.: J. cut. Dis. **37**, 367 (1919) — Arch. of Dermat. **5**, 4 (1922). — ² DEAN, A. L., u. R. WRENSHALL: J. amer. chem. Soc. **42**, 2626 (1920) — Publ. Health Rep. **36**, 641 (1921); **37**, 1395 (1922). S. auch R. A. WOOD: Chin. med. J. **36**, 265 (1922). — ³ McDONALD, J. T.: J. amer. med. Assoc. **75**, 1483 (1920); **76**, 1121 (1921). — McDONALD, J. T., u. A. L. DEAN: Publ. Health Rep. **35**, 1959 (1920) — J. amer. med. Assoc. **76**, 1470 (1921). — ⁴ HENRY, T. A.: J. trop. Med. **23**, 249 (1920). — ⁵ BINFORD, C. H.: Publ. Health Rep. **51**, 415 (1936). — ⁶ WARING, E. J.: Pharmacopoeia of India. London 1868 (s. S. 26 u. 440). — ⁷ VALENTI, A.: Riforma med. **35**, No 46 (1919). — ⁸ DE SOUZA-ARAUJO, H. C.: Internat. J. Leprosy **3**, 49 (1935).

Japan, 4th edition, Tokyo 1921—1922) aufgenommen. Auch in die British Pharmacopoeia, die in ihrer Ausgabe von 1914 das Öl von *Taraktogenos* kurzii King enthielt, wurde an dessen Stelle neuerdings (Ausgabe von 1932) *Hydnocarpusöl* aufgenommen.

Besonders umfangreiche und darum für die Beurteilung des Heilwertes der verschiedenen Pflanzenöle und ihrer Zubereitungen außerordentlich wertvolle vergleichende therapeutische Versuche wurden während der beiden letzten Dezennien im Carmichael Hospital in Calcutta durch E. MUIR¹ und seine Mitarbeiter, im Kahili-Hospital und in der Leprösensiedlung Molokai bei Honolulu (Hawaii)² unter Leitung von I. T. McDONALD, H. E. HASSELTINE und H. T. HOLLMANN, und vor allem auf den Philippinen, und zwar einerseits im San Lazaro-Hospital in Manila durch I. P. BANTUG und S. TIETZE, andererseits in der Culion Leper Colony durch MERCADO Y DONATO³, C. B. LARA, B. DE VERA, I. G. SAMSON, H. W. WADE⁴, C. NICOLAS und andere angestellt. Das große Krankenmaterial dieser letztgenannten Leprösenkolonie, in der etwa 4500 Patienten gleichzeitig behandelt werden, erwies sich für die Durchführung solcher vergleichender Untersuchungen größten Stils als besonders geeignet. Auf Grund des bis jetzt vorliegenden umfangreichen Erfahrungsmaterials kann an der therapeutischen Wirksamkeit der Chaulmoograölpräparate bei Lepra wohl nicht mehr gezweifelt werden, und es besteht aller Anlaß zu der Annahme, daß die sachgemäß und genügend lange durchgeführte Behandlung besonders im Frühstadium tatsächlich nicht nur zu einer klinischen, sondern zu einer bakteriologischen Heilung der früher als unheilbar angesehenen Erkrankung führen kann.

II. Vorkommen des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette.

Schon oben wurde darauf hingewiesen, daß sich die bei der Lepra wirksamen Öle in den Samen zahlreicher in Asien vorkommender *Hydnocarpus*-arten und verschiedener in Westafrika und im tropischen Südamerika heimischer *Oncobeen* finden. Die für die Ölgewinnung in Betracht kommenden Bäume sind in den beiden nachfolgenden Tabellen 1 und 2 übersichtlich zusammengestellt; außer den wissenschaftlichen und Eingeborennamen, sowie der Heimat der einzelnen Arten und der aus ihren Samen gewonnenen Öle ist dort auch die wichtigste botanische und chemische Literatur angeführt. Was die Zusammensetzung der einzelnen Öle anlangt, so finden sich nähere Angaben darüber in der Tabelle 3. Außer den in den Tabellen 1 und 2 angegebenen Bäumen sind noch zahlreiche weitere *Hydnocarpeen* und *Oncobeen* bekannt (z. B. *Taraktogenos kunstleri* King, *T. polypetala* v. Sl., *T. gracilis*, *Hydnocarpus quadrasii*, *H. unonifolia*, *H. nana*, *H. scortechinii*, *H. cucurbitina*, *H. wrayi*); über die Öle dieser Arten ist bisher aber noch gar nichts bekanntgeworden.

Wie bereits erwähnt, gehören die *Hydnocarpeen* und die *Oncobeen* der Familie der *Flacourtiaceae* an. Außer den bereits oben (S. 2) und in den Tabellen 1 und 2 zitierten Veröffentlichungen seien hier noch die zusammenfassenden Dar-

¹ MUIR, E.: Handbook on leprosy. Cuttack: R. J. Grundy. — Leprosy, diagnosis, treatment and prevention. 5th edit. Calcutta: Indian Council of the British Empire Leprosy Relief Assoc. 1930. — S. auch L. ROGERS u. E. MUIR: Leprosy. Bristol: J. Wright and Sons Ltd. 1925. — ² Vgl. C. H. BINFORD: The history and study of leprosy in Hawaii. Publ. Health Rep. 51, 415 (1936). — ³ MERCADO Y DONATO, E.: Leprosy in the Philippines and its treatment. Manila: Tip. Linotype del Col. de Sto. Tomás 1915. — ⁴ WADE, H. W.: The development of the modern antileprosy campaign. A resumé of the history of leprosy and of the dawn of hope for the leper. Culion Leper Colony o. J. — S. auch H. W. WADE u. J. N. RODRIGUEZ: A description of leprosy. Its etiology, pathology, diagnosis and treatment. Manila: Bureau of Printing 1927.

stellungen von CLOS¹, FLÜCKIGER und HANBURY², DUTT³, BENTLEY und TRIMMEN⁴, MOELLER⁵, WATT⁶, WARBURG⁷, GORIS und WALLART⁸, POBEGUIN⁹, PABISCH¹⁰, FRANCIS¹¹, KIRTIKAR und Mitarbeitern¹², KUSUMBEBER¹³, LECLERC¹⁴, KOPP¹⁵, HENRY¹⁶, R. L. JUMELLE¹⁷, RUEBENBAUER¹⁸, v. WIESNER¹⁹, SCHULZ²⁰, FREISE²¹, WEHMER²², KARIYONE²³, CHOPRA²⁴, SLEUMER²⁵, GANDINI²⁶ sowie SUST²⁷ erwähnt, in denen sich weitere Angaben über diese in tropischen und subtropischen Gebieten verbreitete Pflanzenfamilie und die Unterscheidung der einzelnen Arten, vor allem ihrer Samen, finden.

Da das Chaulmoograöl und die ihm nahestehenden Pflanzenfette, sowie die aus den Ölen dargestellten Präparate heutzutage in allen Ländern mit endemischer Lepra eine umfangreiche systematische Anwendung finden, wurden in verschiedenen tropischen Ländern [Philippinen, Siam, Britisch-Indien, Pondichéry (Koromandelküste), Ceylon, Malakka, Indochina, Hawaii (Waiahole Forest Reserve, District of Koolaupoko, Oahu), Brasilien, Dominica (Brit. Westindien), Paramaribo (Suriname), Cuba, Kanalzone, Martinique, Souburé (Elfenbeinküste), Entebbe und Serere (Uganda), Eala (Belg. Kongo), Nigeria u. a.] ausgedehnte *Pflanzungen* der für die Ölgewinnung besonders in Betracht kommenden Flacourtiaceenarten angelegt (vgl. ROCK²⁸, MARQUÉS²⁹, MUIR, DE, LANDEMAN, ROY und SANTRA³⁰, PERROT³¹, HENRY³², SANT³³, FRANÇOIS³⁴, JUDD³⁵, SHIRLEY³⁶, P. H. und C. ROLFS³⁷, BOUILLAT³⁸, DE SOUZA-ARAÚJO³⁹, KENNEDY⁴⁰, SLEUMER²⁵, Imperial Institute⁴¹; vgl. auch Editorial im J. amer. med. Assoc.⁴², sowie

- ¹ CLOS, D.: Ann. Sci. natur., Botanique (Paris) [4] 4, 362 (1855); 8, 209 (1857). —
² FLÜCKIGER, F. A., u. D. HANBURY: Zit. S. 2. — ³ DUTT, U. CH.: The Hindu materia medica with a glossary of Indian plants, compiled from Sanscrit medical works. Calcutta 1877. — ⁴ BENTLEY, R., u. H. TRIMMEN: Medicinal plants. Vol. I, S. 28. London 1880. —
⁵ MOELLER, J.: Pharmaceut. J. [3] 15, 321 (1884). — ⁶ WATT, G.: Zit. S. 2. — ⁷ WARBURG, O.: Flacourtiaceae. In A. ENGLER u. K. PRANTL: Die natürlichen Pflanzenfamilien. 1. Aufl., 6, 309. Leipzig: W. Engelmann 1894—1897. — ⁸ GORIS, A., u. J. WALLART: Bull. Sci. pharmacol. 14, 203 (1907). — ⁹ POBEGUIN, H.: Les plantes médicinales de la Guinée. Paris: Challamel 1912. — ¹⁰ PABISCH, H.: Pharm. Post (Wien) 46, 889 (1913). —
¹¹ FRANCIS, E.: J. Pharmacie [7] 9, 388 (1914) — Lancet 1914 I, 718 — Brit. med. J. 1914 I, 800. — ¹² KIRTIKAR, K. R., B. D. BASU u. J. C. S.: Indian medical plants. Allahabad: Sudhindra Nath Basu, Panini Office 1918. — ¹³ KUSUMBEBER, G. C.: Lancet 204, 264 (1923). — ¹⁴ LECLERC, H.: Presse méd. 31, 1088 (1923). — ¹⁵ KOPP, A.: Rev. Bot. appl. 4, 322 (1924). — ¹⁶ HENRY, T. A.: J. trop. Med. 23, 249 (1920) — Kew Bull. 1926, 17. —
¹⁷ JUMELLE, R. L.: Les huiles de chaulmoogra. Leurs origines, leurs caractères et leur mode d'action. Thèse (Méd.) Paris 1926. — ¹⁸ RUEBENBAUER, H.: Polska Gaz. lek 5, 510 (1926). — ¹⁹ WIESNER, J. v.: Die Rohstoffe des Pflanzenreichs. 4. Aufl., herausgeg. von P. KRAIS u. W. v. BREHMER. 2 Bände. Leipzig: W. Engelmann 1928. — ²⁰ SCHULZ, G.: Pharmazeut. Berichte (I.G.-Farbenind. AG.) 6, 12 (1931). — ²¹ FREISE, F. W.: Prescriber 25, 369 (1931). — ²² WEHMER, C.: Die Pflanzenstoffe. 2. Aufl., 2 Bände. Jena: G. Fischer 1931. — ²³ KARIYONE, T.: Nihon-Koshu-Hoken-Kyokai Zasshi 9, 452 (1933). — ²⁴ CHOPRA, R. N.: Zit. S. 2. — ²⁵ SLEUMER, H.: Monographie der Gattung Hydnocarpus Gaertn. nebst Beschreibung und Anatomie der Samen ihrer pharmakognostisch wichtigen Arten (Chaulmugra). Habil.-Schrift Berlin (mathem. naturw. Fakultät) 1937. — ²⁶ GANDINI, A.: Sci. Farmaco [2] 2, 193, 241; 3, 1, 64, 97, 169 (1937). — ²⁷ SUST, F.: Afinidad (Barcelona) 15, 231 (1935). — ²⁸ ROCK, J. F.: Zit. S. 2. — ²⁹ MARQUÉS, A.: Bull. écon. Indo-Chine 1922, 185 — L'Agronomie colon. 9, No 68, 33 (1923). — ³⁰ MUIR, E., N. K. DE, E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: Indian J. med. Res. 12, 221 (1924). — ³¹ PERROT, E.: Zit. S. 7. — ³² HENRY, T. A.: Kew Bull. 1926, 17. — ³³ SANT, G.: Pharm. Weekbl. 71, 900 (1934). — ³⁴ FRANÇOIS, M. TH.: Bull. Sci. pharmacol. 36, 339 (1929); 42, 24 (1935). — ³⁵ JUDD, C. S.: Zit. S. 18. — ³⁶ SHIRLEY, G. S.: Burma Forest Bull. 21, 13 (1930). —
³⁷ ROLFS, P. H., u. C. ROLFS: A cultura de sapucainha (Carpotroche spp.). Serie Agricola No 6, Secretaria de Agricultura, Minas Geraes (Brasilien) 1931. — ³⁸ BOUILLAT: Zit. S. 19. — ³⁹ DE SOUZA-ARAÚJO, H. C.: Internat. J. Leprosy 3, 49 (1935). — ⁴⁰ KENNEDY, J. D.: Zit. S. 19. — ⁴¹ Imperial Institute (London): Bull. Imper. Inst. 26, 79 (1928); 27, 107, 206, 364, 492 (1929); 28, 6 (1930); 29, 334 (1931); 30, 340 (1932); 31, 573 (1933); 33, 224 (1935); 34, 146 (1936) — s. auch Malayan Agricult. J. 1929, Nr 6. — ⁴² Editorial: J. amer. med. Assoc. 82, 803 (1924).

Tabelle 1. Übersicht über die für die Gewinnung des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette in Betracht kommenden Flacourtiaceenarten. Indische Arten (Hydnocarpeae).

Flacourtiaceenarten		Heimat	Botanische Literatur	Namen der aus den Samen gewonnenen Öle	Literatur über die Zusammensetzung der Öle (vgl. Tab. 3)
Wissenschaftliche Namen.	Eingeborenenamen				
<i>Taraktogenos kurzii</i> King (syn. <i>Hydnocarpus kurzii</i> Warb.)	Kalaw, Kalawso, Kalawbin (Burm.) Lemtam (Assam) Chaulmoogra (Hind., Beng.) Kadu-kvatha (Mar.) Niradimutu (Tarn.) Toung-pung (Arkanes.) Thibong-thar (Mikir.) Ser-buli-baphang (Katschin) Seeri-asing (Miri) Krabao dong (Siam)	Ostbengalen, Burma, Assam [künstlich angepflanzt auf Ceylon, auf Hawaii, auf Dominica, in Viçosa (Minas Geraes, Brasil.), sowie in Paramaribo (Suriname)]	KING ¹ , D. HOOPER ² , BRANDIS ³ , VOIGT ⁴ , GRIMME ⁵ , CHEVALIER ⁶ , ROCK ⁷ , KOPP ⁸ , SCHNEIDER ⁹ , PERROT ¹⁰ , STOCKDALE ¹¹ , PARKINSON ¹² , JUDD ¹³ , KERR ¹⁴ , HEYNE ¹⁵ , CRAIB ¹⁶ , Imperial Institute ¹⁷ ,	Chaulmoograöl (Chaulmoogra oil, Huile de chaulmoogra, Huile de chaulmougré, Olio de chaulmoogra)	HECKEL u. SCHLAGDENHAUFEN ¹⁸ , HIRSCHSOHN ¹⁹ , POWER u. GORNALL ²⁰ , SCHNIDELMEISER ²¹ , LEWKOWITSCH ²² , REINSCH ²³ , LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ²⁴ , CHATTOPADHYAY ²⁵ , SHELLEY ²⁶ , GHOSH ²⁷ , RAKUSIN u. FLIER ²⁸ , BRILL u. WILLIAMS ²⁹ , KEIMATSU ³⁰ , PERKINS u. CRUZ ³¹ , READ ³² , NORD u. SCHWEITZER ³³ , ANDRÉ ³⁴ , SHRINER u. ADAMS ³⁵ , HASHIMOTO ³⁶ , BÖMER u. ENGEL ³⁷ , PEACOCK u. AIYAR ³⁸ , T. AOKI u. Y. AOKI ³⁹ , SANT ⁴⁰ , BERTOLINI ⁴¹
Desgl., Abart: <i>Hydnocarpus kurzii</i> var. <i>conica</i> Craib (syn. <i>Taraktogenos kurzii</i> var. <i>conica</i>); nach SLEUMER ⁴² vielleicht neue Art		Siam (Provinz Nan)	CRAIB ¹⁶ , HENRY ⁴³ , KERR ¹⁴ ,		
<i>Taraktogenos serrata</i> Pierre (syn. <i>Hydnocarpus serrata</i> Warb.); nach SLEUMER ⁴² identisch mit <i>Taraktogenos ilicifolia</i> .		Östliches Cochinchina, Siam (Provinzen Pre u. Prachuap)	GAGNEPAIN ⁴⁴ , CHEVALIER ⁶ , KERR ¹⁴ , CRAIB ¹⁶ , Imperial Institute ⁴⁵		
<i>Taraktogenos calvipetala</i> (Craib) Kerr (comb. nov.) (syn. <i>Hydnocarpus calvipetala</i> Craib)		Siam (Provinz. Langsuan u. Ranawng)	CRAIB ¹⁶ , KERR ¹⁴ , Imperial Institute ⁴⁵		

	Kambodja	GAGNEPAIN ⁴⁴		
<i>Taraktogenos microcarpa</i> (Pierre) Gilg; nach SLEUMER ⁴² identisch mit <i>Taraktogenos ilicifolia</i>	Krabao klak (Siam)	KING ⁴⁶ , GAGNEPAIN ⁴⁴ , RIDLEY ⁴⁷ , KERR ¹⁴ , CRAIB ¹⁶	Malaisische Halbinsel (insbesond. in Dong Paya Yen in Siam), Cochinchina	MARCAN ⁴⁸
<i>Taraktogenos ilicifolia</i> (King) Kerr (syn. <i>Taraktogenos subintegra</i> Pierre*, <i>Hydnocarpus subintegra</i> Gilg*, <i>Hydnocarpus ilicifol.</i> King)	Bëtjampioh (Palemb.) Kandar loetoeng (Sund.) Loetëng (Jav.)	MERRILL ⁴⁹ , VAN SLOOTEN ⁵⁰ , HEYNE ¹⁵	Java, Sumatra, Celebes, Philippinen	KOOLHAAS ⁵¹
<i>Hydnocarpus heterophylla</i> Blume (syn. <i>Taraktogenos blumei</i> Hassk.)	Luk krabao (Siam) Krabao (Kambodja) Chong-Bao (Annam) Chum-bao-nho (Cochinchina) Hot-gian-gio (Tonking)	DE LANESSAN ⁵² , HOLMES ⁵³ , GAGNEPAIN ⁴⁴ , GRIMME ⁵ , CHEVALIER ⁶ , ROCK ⁷ , PERROT ¹⁰ , STOCKDALE ¹¹ , PARKINSON ¹² , JUDD ¹³ , KERR ¹⁴ , CREVOST u. PETELOR ⁵⁴ , CRAIB ¹⁶	Siam, Kambodja, Cochinchina, Laos [künstl. angepflanzt auf Ceylon, in Malakka, auf Hawaii, in Entebbe (Uganda), sowie in Eala (Belgischer Kongo)]	POWER ⁵⁵ , LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ²⁴ , BRILL u. WILLIAMS ²⁹ , KEIMATSU ⁵⁶ , PERKINS u. CRUZ ³¹ , READ ³² , ANDRÉ ³⁴ , MARCAN ⁴⁸ , ALEXIS u. MENAUT ⁵⁷ , PERRROT ¹⁰ , T. AOKI u. Y. AOKI ³⁹ , BOËZ, GUILLERM u. MARNEFFE ⁵⁸ , GUILLERM, BANOS u. NGUYEN-VAN-LEEN ⁵⁹ , FRANÇOIS ⁶⁰ , ADRIENS ⁶¹ , Imperial Institute ⁶² , Government Laboratory Bangkok ⁶³
<i>Hydnocarpus anthelmintica</i> Pierre	Kopti (Distrikt von Ratanigiri) Kosto (Goa) Kowti, Kava (Bomb.) Kowti, Kadukavata, Kastel, Kantel (Mar.) Toratti (Kan.) Yetti, Maravetti (Tam.) Niradi-vittulu (Tel.) Jangli-badam (Decan)	VAN RHEEDE VAN DRAAKENSTEIN ⁶⁴ , HOOKER u. THOMSON ⁶⁵ , HOLMES ⁵³ , BRANDIS ³ , GRIMME ⁵ , KIRTIKAR u. BASU ⁶⁶ , BOULLAT ⁶⁷ , KENNEDY ⁶⁸ , Imperial Institute ⁶⁹	Malabarküste [künstlich angepflanzt auf Ceylon, in Pondichéry (Koromandelküste), in Malakka, in Entebbe (Uganda) und in Nigeria]	POWER u. BARROWCLIFF ⁷⁰ , LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ²⁴ , COLLIN ⁷¹ , DEAN u. WRENSHALL ⁷² , GHOSH ²¹ , PERKINS u. CRUZ ³¹ , READ ³² , JOSEPH u. SUDBOROUGH ⁷³ , ANDRÉ ³⁴ , COLE ⁷⁴ , LABERNADIE u. LAFFITTE ⁷⁵ , T. AOKI u. Y. AOKI ³⁹ , W. C. JOSEPH ⁷⁶ , BOULLAT ⁷⁷ , PANGET, TREVAN u. ATTWOOD ⁷⁸ , FRANÇOIS ⁶

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Wissenschaftliche Namen		Flacourtiaceenarten		Heimat	Botanische Literatur	Namen der aus den Samen gewonnenen Öle	Literatur über die Zusammensetzung der Öle (vgl. Tab. 3)
Eingeborenenamen		Kauti					
<i>Hydnocarpus inebrians</i> Wall. (syn. <i>Chilimoria pentandra</i> Hamilton, <i>Municksia laurifolia</i> Dennst.); nach dem Kew-Index (s. auch BRANDIS ³) identisch mit <i>H. wightiana</i> (H. laurifolia)				Malabarküste		Kantiöl	LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ²⁴
<i>Hydnocarpus subjalcata</i> Merrill (vgl. auch <i>Hydnocarp. ovoidea</i>)				Philippinen (Luzon, Sibuyan, Samar, Mindanao)	MERRILL ⁴⁹		PERKINS u. CRUZ ³¹
<i>Hydnocarpus woodii</i> Merrill				Britisch Nordborneo	MERRILL ⁴⁹		PERKINS u. CRUZ ³¹ , Imperial Institute ⁷⁹
<i>Hydnocarpus hutchinsonii</i> Merrill				Philippinen (Zamboanga, Mindanao und Basilan), Hawaii	MERRILL ⁴⁹ , VAN SLOOTEN ⁵⁰ , JUDD ¹³		PERKINS u. CRUZ ³¹ , PADILLA u. SOLIVEN ⁸⁰
<i>Hydnocarpus venenata</i> Gaertner				Ceylon	HERMANN ⁸¹ , BURMAN ⁸² , GAERTNER ⁸³ , HOOKER u. THOMSON ⁶⁴ , BRANDIS ⁸ , VOIGT ⁴ , GRIMME ⁵ , STOCKDALE ¹¹	Makuluöl, Marattifett, Marottiiöl oder Morattiiöl (fälschlich auch als Cardamom-fett**)	HERTKORN ⁸⁴ , LITTELSCHIED ⁸⁵ , REINSCH ²³ , PLÜCKER ⁸⁶ , DUNBAR ⁸⁷ , COLLIN ⁷¹ , THOMS u. MÜLLER ⁸⁸ , LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ²⁴ , GHOSH ²⁷ , BRILL ⁸⁹ , PERKINS u. CRUZ ³¹ , PERROT ¹⁰ , Imp. Institute ⁹⁰
<i>Hydnocarpus alcalaie</i> C. de Candolle				Philippinen (Luzon, Prov. Albay)	DE CANDOLLE ⁹¹ , TOLENTINO-VALLARTA ⁹²		BRILL ⁸⁹ , GHOSH ²⁷ , PERKINS u. CRUZ ³¹ , DE SANTOS u. WEST ⁸⁴ , PADILLA u. SOLIVEN ⁸⁰ , Imperial Institute ⁹⁵
<i>Hydnocarpus castanea</i> Hook f. u. Thoms				Burma (Martaban Hills), Malakka, Perak, Siam (Provinzen Yala, Satul, Surat)	HOOKER u. THOMSON ⁶⁴ , RIDLEY ⁴⁷ , ROCK ⁷ , KERR ¹⁴ , CRAIB ¹⁶		

<i>Hydnocarpus curtisii</i> King	Penang	KING ⁴⁶ , ROCK ⁷ , RIDLEY ⁴⁷ , MERRILL ⁴⁹ , CRAIB ¹⁶			
<i>Hydnocarpus cauliflora</i> Merrill	Philippinen (Bezirk von Cotabato, Insel Mindanao)	MERRILL ⁴⁹			PERKINS, CRUZ u. REYES ⁹⁶
<i>Hydnocarpus saigonensis</i> Pierre	Chum-bao-nho	GAGNEPAIN ⁴⁴ , MATHIVAT ⁹⁷			STÉVENEL ⁹⁸
<i>Hydnocarpus ovoidea</i> Ehm. (nach MERRILL ⁴⁹ identisch mit <i>Hydnocarpus subfalcata</i>)	Philippinen (Insel Samar)				PERKINS, CRUZ u. REYES ⁹⁶
<i>Hydnocarpus alpina</i> Wight	Nilgherries	HOOKEE u. THOMSON ⁶⁴ , GRIMME ⁵ , STOCKDALE ¹¹ , MATHIVAT ⁹⁷			LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ²⁴ , DE WOLFF u. KOLDEVIN ⁹⁹ , GHOSH ²⁷ , Imperial Institute ¹⁰⁰
<i>Hydnocarpus octandra</i> Thwaites	Ceylon	HOOKEE u. THOMSON ⁶⁴ , STOCKDALE ¹¹			Imperial Institute ¹⁰⁰
<i>Hydnocarpus dawnensis</i> Parkinson u. Fischer	Burma (Amherst- distrikt)	PARKINSON u. FISCHER ¹⁰¹ , PARKINSON ¹²			PEACOCK u. AIYAR ³⁸
<i>Hydnocarpus verrucosa</i> Parkinson u. Fischer	Burma (Amherst- distrikt)	PARKINSON u. FISCHER ¹⁰¹ , PARKINSON ¹²			PEACOCK u. AIYAR ³⁸
<i>Asteriasigma macrocarpa</i> Beddome [syn. <i>Hydnocarpus macrocarpa</i> (Bedd.) Warb.]	Travankore, Madras, Hindustan, Burma Kalaw-ni u. On-ka- law (Myitkyina Division) Kawlum (Kachin) Kalaw-ma (Upper Chindwin)	BEDDOME ¹⁰² , BRANDIS ³ , ROCK ⁷ , PERROT ¹⁰ , MATHI- VAT ⁹⁷ , PARKINSON ¹²			GHOSH ²⁷ , ANDRÉ ⁸⁴ , PERKINS, CRUZ u. REYES ⁹⁶ , PEACOCK u. AIYAR ³⁸ , PEACOCK u. THOUNG ¹⁰⁸

Fußnoten zu vorstehender Tabelle 1.

- ¹ KING, C.: J. Asiat. Soc. Beng. **103**, 113 (1890). — ² HOOPEE, D.: The Agricultural Ledger **5**, 269 (1905). Calcutta: Office of the Superintendent, Government Printing India 1906. — ³ BRANDIS, D.: Indian trees. London: Constable and Co. 1907 (4. Abdruck 1921); s. S. 41, 42, 700 u. 721 (Flacourtiaceae). — ⁴ VOIGT, A.: Jber. Vereinig. angew. Botanik **8**, 171 (1910). — ⁵ GRIMME, C.: Chem. Revue Fett- u. Harzind. **18**, 102, 131 u. 160 (1911). — ⁶ CHEVALIER, A.: Rev. Bot. appl. **2**, 140 (1922). — ⁷ ROCK, J. F.: The Chaulmoogra tree and some related species. U. S. Dept. of Agriculture, Bull. No 1057. Washington D.C. 1922 — National Geographic Magazine **41**, 243 (1922). — ⁸ KOPP, A.: Rev. Bot. appl. **4**, 322 (1924). — ⁹ SCHNEIDER, J.: Věstník Kral. Čes. Společ. Nauk. Tř. II. Roč. 1924. — ¹⁰ PERROT, E.: Bull. Sci. pharmacol. **33**, 353 (1926); **41**, 641 (1934) — Chaulmoogra et autres graines utilisées contre la lèpre. Travaux de l'Office national des matières premières végétales pour la droguerie, la pharmacie, la distillerie et la parfumerie. Notice No 24. Paris 1926 — Bull. Acad. Méd. Paris **112**, 602 (1934). — ¹¹ STOCKDALE, F. A.: Bull. Imper. Inst. Lond. **26**, 78 (1928). — ¹² PARKINSON, C. E.: Burma Forest Bull. No **21**, 1 (1930). — ¹³ JUDD, C. S.: Hawaiian Forestier a. Agriculturist **27**, 105 (1930). — ¹⁴ KERR, A.: Technical and scientific Supplement to the Record No **7**, 1. Ministry of Commerce and communications of Siam, Bangkok 1930. — ¹⁵ HEYNE, K.: De nuttige planten van Nederlandsch Indië. 2. Aufl., 3 Bände. Buitenzorg: Dept. van Landbouw, Nijverheid en Handel 1927. — ¹⁶ CRAIB, W. G.: Florae Siamensis Enumeratio **1**. Bangkok: Siam Society 1931. — ¹⁷ Bull. Imper. Inst. **27**, 107 u. 364 (1929); **29**, 334 (1931); **31**, 573 (1933); **33**, 224 (1935) — Tropical Agriculturist **71**, 199 (1928). — ¹⁸ HECKEL, E., u. F. SCHLAGDENHAUFFEN: J. Pharm. Chim. [5] **11**, 359 (1885). — ¹⁹ HIRSCHSOHN, E.: Pharmaz. Zentralh. **44**, 627 (1903). — ²⁰ POWER, F. B., u. F. H. GORNALL: J. chem. Soc. Lond., Transact. **85 I**, 838 u. 851 (1904) — s. auch F. B. POWER: U. S. Dept. of Agriculture, Bull. No **1057**, 7. Washington D.C. 1922. — ²¹ SCHINDELMEISER, J.: Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **14**, 164 (1904). — ²² LEWKOWITSCH, J.: J. chem. Soc. Lond. **87**, 896 (1905) — Chemische Technologie u. Analyse der Öle. Bd. **2**, 271 u. 753. Braunschweig: Vieweg 1905 — s. auch J. LEWKOWITSCH u. G. H. WARBURTON: Chemical technology and analysis of oils, fats and waxes. 6th edit. London 1921—1923 (s. Bd. 2, S. 501). — ²³ REINSCH, A.: Chemiker-Ztg **35**, 77 (1911). — ²⁴ LENDRICH, K., E. KOCH u. L. SCHWARZ: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **22**, 441 (1911). — ²⁵ CHATTOPADHYAY, P. C.: Amer. J. Pharmacy **87**, 473 (1915). — ²⁶ SHELLEY, F. F.: Pharmaceut. J. [4] **49**, 195 (1919). — ²⁷ GHOSH, S.: Indian J. med. Res. **4**, 691 (1917); **8**, 211 (1920). — ²⁸ RAKUSIN, M., u. G. FLIER: J. russ. phys.-chem. Ges. **47**, 1848 (1915). — ²⁹ BRILL, H. C., u. R. R. WILLIAMS: Philippine J. Sci., Ser. A **12**, 207 (1917). — ³⁰ KEIMATSU, S.: Yakugaku Zasshi No **458** (1920). — ³¹ PERKINS, G. A., u. A. O. CRUZ: Philippine J. Sci. **23**, 543 (1923) — vgl. auch G. A. PERKINS: J. Philippine Isl. med. Assoc. **5**, 369 (1925). — ³² READ, B. E.: Pharmaceut. J. **57**, 412 (1923). — ³³ NORD, F. F., u. G. G. SCHWEITZER: Biochem. Z. **156**, 269 (1925). — ³⁴ ANDRÉ, E.: C. r. Acad. Sci. Paris **181**, 1089 (1925). — ³⁵ SHRINER, R. L., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **47**, 2727 (1925). — ³⁶ HASHIMOTO, T.: J. amer. chem. Soc. **47**, 2325 (1925); **49**, 1119 (1927). — ³⁷ BÖMER, A., u. H. ENGEL: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **57**, 113 (1929). — ³⁸ PEACOCK, D. H., u. G. K. AIYAR: Burma Forest Bull. No **21**, 11 (1930). — ³⁹ AOKI, T., u. Y. AOKI: Untersuchungen über die Frühdiagnose und Therapie der Lepra. Erg.-Heft zur Japan. Z. Dermat. u. Urol., Tokyo 1930. — ⁴⁰ SANT, G.: Pharm. Weekblad **71**, 900 (1934). — ⁴¹ BERTOLINI, F.: Chim. ind. agr. biol. **9**, 15 (1933). — ⁴² SLEUMER, H.: Zit. S. 13. — ⁴³ HENRY, T. A.: Kew Bull. **1926**, 17. — ⁴⁴ GAGNEPAIN, F.: Bixacées et Pittosporacées asiatiques. Bull. Soc. bot. France **55**, 521 (1908) — in H. LECOMTE: Flore générale de l'Indochine. Bd. **1**, 218. Paris: Masson et Cie 1907—1912 — J. de Bot. **21**, 137 (1908). — ⁴⁵ Bull. Imper. Inst. Lond. **29**, 68 (1931) — s. auch Kew Bull. **1928**, 234. — ⁴⁶ KING, G.: Ann. Roy. Bot. Garden Calcutta **5**, 130 (1896). — ⁴⁷ RIDLEY, H. N.: Flora of the Malay Peninsula. London: L. Reeve and Co. Ltd. 1922. — ⁴⁸ MARCAN, A.: J. Soc. chem. Ind. **45**, 305 (1926) — Technical and scientific Supplement to the Record No **7**, 14. Ministry of Commerce and Communications of Siam, Bangkok 1930. — ⁴⁹ MERRILL, E. D.: An enumeration of Philippine flowering plants. Manila: Bureau of Printing 1923 — Philippine J. Sci., Sect. C, **4**, 247 (1909); **17**, 239 (1920); **29**, 341 (1926). — ⁵⁰ VAN SLOOTEN, D. F.: Bull. Jardin bot. Buitenzorg, 3e sér. **7**, 291 (1925). — ⁵¹ KOOLHAAS, D. R.: Rec. Trav. chim. Pays-Bas et Belg. (Amsterd.) **49**, 109 (1930). — ⁵² DE LANESSAN, J. L.: Les plantes utiles des colonies françaises. Paris: Ministère de la Marine et des Colonies 1886. — ⁵³ HOLMES, E. M.: Pharmaceut. J. Lond. **64**, 522 (1900). — ⁵⁴ CREVOST, CH., u. A. PETELOT: Bull. économ. Indochine **1929**, 134. — ⁵⁵ POWER, F. B.: U. S. Dept. of Agriculture, Bull. No **1057**, 7. Washington D.C. 1922 — s. auch F. B. POWER u. M. BARROWCLIFF: J. chem. Soc. Lond., Transact. **87**, 884 (1905). — ⁵⁶ KEIMATSU, S.: Yakugaku Zasshi No **458** (1920). — ⁵⁷ ALEXIS, M. L., u. B. MENAUT: Ann. Méd. Pharm. colon. **23**, 201 (1925). — ⁵⁸ BOÉZ, L., J. GUILLERM u. H. MARNEFFE: Arch. Inst. Pasteur Indochine **11**, 27 (1930). — ⁵⁹ GUILLERM, J., M. BANOS u. NGUYEN-VAN-LIEN: Arch. Inst. Pasteur Indochine **18**, 171 (1933). — ⁶⁰ FRANÇOIS, M. TH.: Bull. Sci. pharmacol. **42**, 24 (1935).

Tabellen 1 und 2). Abgesehen davon, daß es auf diese Art möglich ist, den andauernd steigenden Bedarf an diesen therapeutisch wertvollen vegetabilischen Ölen zu decken, bietet dieses Vorgehen auch noch die Gewähr dafür, daß nur reine unverfälschte Produkte für die Behandlungszwecke Verwendung finden¹.

Anhangsweise wären hier dann noch einige weitere Flacourtiaceenarten zu erwähnen, deren Öle auch schon bei der Behandlung der Lepra verwendet und

¹ Nach den Angaben von J. F. ROCK (Zit. S. 2) können einwandfreie Öle der indischen Flacourtiaceenarten von den Firmen Smith, Stanistreet and Co. sowie Glen and Cie in Calcutta und von Prasana Kumar Sen in Chittagong (Niederbengalen) bezogen werden. Nach A. BÖMER u. H. ENGEL [Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **57**, 113 (1929)] kommt hierfür ferner die Firma J. F. Madan in Calcutta in Betracht.

Fortsetzung von Seite 18.

— ⁶¹ ADRIENS, L.: Mat. grasses **25**, 9798 (1933) — Congo **2**, 524 (1933). — ⁶² Bull. Imper. Inst. **26**, 78 (1928); **27**, 107, 206, 364, 492 (1929); **28**, 6 (1930); **29**, 68 (1931); **33**, 224 (1935) — vgl. auch Malayan Agricult. J. **15**, 123 (1927); **17**, Nr 6 (1929). — ⁶³ Government Laboratory, Bangkok (Siam), 1., 2., 3., 4., 5., 6. u. 7. Report, 1923, 1926, 1926, 1929, 1932, 1934 u. 1936. — ⁶⁴ VAN RHEEDE VAN DRAAKENSTEIN, HENRICUS: Hortus Indicus Malabaricus. **1**, 65. Amstelodami: Sumptibus Joannis van Someren et Joannis van Dyck 1678. — ⁶⁵ HOOKER, J. D., u. T. THOMSON: Bixineae. In: J. D. HOOKER: The flora of British India **11**, 189 u. 196. London: L. Reeve and Co. 1872. — ⁶⁶ KIRTIKAR, K. R., B. D. BASU u. J. C. S.: Indian Medical Plants. Allahabad: Sudhindra Nath Basu, Panini Office 1918. — ⁶⁷ BOULLAT: Ann. Méd. Pharm. colon. **32**, 17 (1934). — ⁶⁸ KENNEDY, J. D.: Kew Bull. **1936**, 341. — ⁶⁹ Bull. Imper. Inst. **26**, 78 (1928); **27**, 107, 206, 364 (1929); **29**, 334 (1931); **30**, 340 (1932); **33**, 224 (1935); **34**, 146 (1936). — ⁷⁰ POWER, F. B., u. M. BARROWCLIFF: J. chem. Soc. Lond., Transact. **87**, 884 (1905). — BARROWCLIFF, M., u. F. B. POWER: J. chem. Soc. Lond., Transact. **91**, 557 (1907). — ⁷¹ COLLIN, E.: Ann. des Falsifications **4**, 67 (1911). — ⁷² DEAN, A. L., u. R. WRENSHALL: J. amer. med. Assoc. **42**, 2626 (1920) — Publ. Health Rep. **36**, 641 (1921); **37**, 1395 (1922). — ⁷³ JOSEPH, J., u. J. J. SUDBOROUGH: J. Indian Inst. Sci. **5**, 133 (1923). — ⁷⁴ COLE, H. J.: Philippine J. Sci. **40**, 499 (1929) — s. auch H. J. COLE: Internat. J. Leprosy **1**, 159 (1933). — ⁷⁵ LABERNADIE, V., u. N. LAFFITTE: Bull. Soc. Path. exot. Paris **20**, 710 (1927). — ⁷⁶ JOSEPH, W. C.: Leprosy Rev. **3**, 22 (1932). — ⁷⁷ BOULLAT: Ann. Méd. Pharm. colon. **32**, 17 (1934). — ⁷⁸ PAGET, H., J. W. TREVAN u. A. M. P. ATTWOOD: Internat. J. Leprosy **2**, 149 (1934). — ⁷⁹ Bull. Imper. Inst. **27**, 12 u. 364 (1929). — ⁸⁰ PADILLA, S. P., u. F. A. SOLIVEN: Philippine Agr. **22**, 408 (1933). — ⁸¹ HERMANN, PAUL: Musaeum zeylanicum (s. S. 50). 1717. — ⁸² BURMAN, JOH.: Thesaurus zeylanicus (s. S. 30). 1737. — ⁸³ GAERTNER, JOSEPHUS: De fructibus et seminibus plantarum accedunt seminum centuria quinque priores cum tabulis aeneis LXXIX. Stutgardiae: Typis Academiae Carolinae 1788 (s. S. 238: Hydnocarpus venenata). — ⁸⁴ HERTKORN, J.: Chemiker-Ztg **34**, 1381 (1910). — ⁸⁵ LITTELSCHIED, F.: Chemiker-Ztg **35**, 9 (1911) — s. auch F. LITTELSCHIED u. L. ASCHER: Chemiker-Ztg **35**, 10 (1911). — ⁸⁶ PLÜCKER, W.: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **21**, 257 (1911). — ⁸⁷ DUNBAR, W. P.: Dtsch. med. Wschr. **37**, 53 (1911). — ⁸⁸ THOMS, H., u. F. MÜLLER: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **22**, 226 (1911). — ⁸⁹ BRILL, H. C.: Philippine J. Sci., Sect. A, **11**, 75 (1916). — ⁹⁰ Bull. Imper. Inst. **9**, 63 u. 406 (1911); **26**, 78 (1928); **27**, 107 u. 364 (1929). — ⁹¹ DE CANDOLLE, C.: Philippine J. Sci., Sect. C, **11**, 37 (1916). — ⁹² TOLLENTINO-VALLARTA, M.: Natural a. appl. Sci. Bull. (Manila) **5**, 27 (1936). — ⁹³ BRILL, H. C.: Philippine J. Sci., Sect. A, **12**, 37 (1917). — ⁹⁴ DE SANTOS, J., u. A. P. WEST: Philippine J. Sci. **40**, 485 (1929). — ⁹⁵ Tropical Agriculturist **71**, 208 (1928). — ⁹⁶ PERKINS, G. A., A. O. CRUZ u. M. O. REYES: J. Ind. Eng. Chem. **19**, 939 (1927). — ⁹⁷ MATHIVAT, R.: Le chaulmoogra du Cameroun, suivi d'une étude sur les graines et les tourteaux des espèces du groupe chaulmoogrique. Thèse (Pharm.) Paris 1929 — J. Pharmacie [8] **13**, 183 (1931). — ⁹⁸ STÉVENEL, L.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **17**, 108 (1924); **22**, 338 (1929); **28**, 14 (1935). — ⁹⁹ DE WOLFF, H. H., u. H. B. KOLDEVIJN: Pharm. Weekblad **49**, 1049 (1912). — ¹⁰⁰ Bull. Imper. Inst. **26**, 78 (1928); **27**, 107 (1929) — Tropical Agriculturist **71**, 208 (1928). — ¹⁰¹ PARKINSON, C. E., u. FISCHER: Kew Bull. **1928**, 42. — ¹⁰² BEDDOME, R. H.: Forester's manual of botany for Southern India. Appendix to his Flora Sylvatica. Madras (India) 1873. — ¹⁰³ PEACOCK, D. H., u. CH. THOUNG: J. Soc. chem. Ind., Transact. **50**, 7 (1931).

* Auch nach SLEUMER⁴² stellt Taraktogenos subintegra Pierre [= Hydnocarpus subintegra (Pierre) Gilg] keine besondere Art dar. — ** Das echte Cardamomfett, das bei Lepra wirkungslos ist, stammt von den an der Malabarküste und in Ceylon heimischen Zingiberaceen Cardamum minus und Elettaria cardamum.

Tabelle 2. Übersicht über die für die Gewinnung des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette in Betracht kommenden Flacourtiaceenarten. Afrikanische und sudamerikanische Arten (Oncobace).

Wissenschaftliche Namen		Flacourtiaceenarten		Heimat	Botanische Literatur	Namen der aus den Samen gewonnenen Öle	Literatur über die Zusammensetzung der Öle (vgl. Tab. 3).
<i>Caloncoba</i>	<i>Carpotroche</i>	Eingeborenenamen	Gorli oder Katupo (Krusprache)				
<i>Caloncoba echinata</i> Gilg (syn. <i>Oncoba echinata</i> Oliver)			Gorli oder Katupo (Krusprache)	Sierra Leone, Guinea Eifenbeinküste (kultiviert auf Cuba und in Sao Paulo)	OLIVER ¹ , CHEVALIER ² , GILG ³ , PERROT ⁴ , PERROT u. FRANÇOIS ⁵ , MATHIVAT ⁶ , Imperial Institute ⁷	Gorlifett oder Gorliöl (Gorley oder Gorli seed oil, Huile d'oncoba, Huile de Gorli)	GOULDING u. AKERS ⁸ (s. auch Imperial Institute ⁷), PERROT ⁴ , PERROT u. FRANÇOIS ⁵ , FRANÇOIS ⁹ , ANDRÉ ¹¹ , HENRY ¹¹ , ANDRÉ u. JOUATTE ¹² , JOUATTE ¹³
<i>Caloncoba glauca</i> Gilg (syn. <i>Ventenatia glauca</i> P. Beauv., <i>Oncoba glauca</i> Oliver, <i>Oncoba klainii</i> Pierre)				Kamerun, Eifenbeinküste	OLIVER ¹ , CHEVALIER ² , GILG ³ , PERROT ⁴ , PASCALET ¹⁴ , MATHIVAT ⁶		PEIRIER ¹⁵ , PERROT ¹⁶ , FERRÉ ¹⁷
<i>Caloncoba velutischii</i> Gilg (syn. <i>Oncoba welutischii</i> Oliver, <i>Oncoba laurentii</i> De Wild. et Dur)			Miami n'gomo (Yaunda u. Bulu) Kwan-kwan (Duala)	Gabun, Kamerun, Kongo	OLIVER ¹ , GILG ³ , MATHIVAT ⁶		PERROT u. FRANÇOIS ⁵ , MATHIVAT ⁶ , PEIRIER ¹³
<i>Oncoba brachyanthera</i> Oliver			Sarabara	Oberguinea, Haute-Volta, Dahomey	OLIVER ¹ , GILG ³ , PERROT ⁴		
<i>Carpotroche brasiliensis</i> Endl. (syn. <i>Mayna brasiliensis</i> Raddi)			Pau de caximbo Fructa de cotia Fructa de macaco Fructa de lepra Pau da lepra Fructa desapucainho Mata-piolho	Brasilien (Staaten Rio de Janeiro, Minas Geraes, Espírito Santo, Bahia, Piauly, Sao Paulo; auch künstl. angepflanzt)	PECKOLT ¹⁸ , v. MARTIUS ¹⁹ , PIO-CORRÊA ² , HOEHNE ²¹ , EDWALL ²² , MACHADO ²³ , DIAS DA SILVA ²⁴ , SEABRA ²⁵ , KUHLMANN ²⁶ , RAYBAUD ²⁷ , FREISE ²⁸ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	Sapucainhaöl (portug.: Oleo da sapucaimha)	PECKOLT ¹⁸ , NIEDERSTADT ³ , VALVERDE ³¹ , LINDENBERG u. RANGEL PESTANA ³² , ANDRÉ ¹⁰ , MACHADO ³³ , DE AGUIAR PUPO ³⁴ , DIAS DA SILVA ²⁴ , SEABRA ²⁵ , ROTHE u. SUREBUS ³⁵ , JAMESON ³⁶ , KARIYONE u. HASAGAWA ³⁷ , PAGET, TREVAN u. ATTWOOD ³⁸ , EMMERICH (nach DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹), GONSALVES (nach DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹)
<i>Carpotroche amazonica</i> Martius				Brasilien (Staat Amazonas, Gebiet der Flüsse Solimões, Uapés u. Amazonas)	v. MARTIUS ¹⁹ , KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹		
<i>Carpotroche grandiflora</i> Spruce				Brasilien (Staat Amazonas, Gebiet des Rio Negro)	KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹		
<i>Carpotroche longifolia</i> (Poeppig et Endlicher) Bentham				Brasilien (Staaten Pará u. Amazonas, Gebiete der Flüsse Tapajoz, Teffé u. Solimões), Peru	KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹ , vgl. auch ARCOS ³⁹ *		FELIPE (s. bei KUHLMANN ²⁶ , sowie bei SOUZA-ARAÚJO ²⁹)

<i>Carpotroche integrifolia</i> Kuhlmann	Brasilien (Wälder bei Puerto Cordoba, am Rio Coquetá), Columbien (an der columbianisch-brasilianischen Grenze)	KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	FELIPE (s. bei KUHLMANN ²⁶ , sowie bei DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹)
<i>Carpotroche glaucescens</i> Pittier	Costa Rica	PITTIER ²⁹ , KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	
<i>Carpotroche platyptera</i> Pittier	Costa Rica	PITTIER ⁴⁰ , KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	
<i>Carpotroche crassiramea</i> Pittier	Costa Rica	PITTIER ⁴⁰ , KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	
<i>Lindackeria paraensis</i> Kuhlmann (syn. Oncoba paraensis Hub.)	Brasilien [Staat Pará, Wälder von Benjamin Constant (Brangança), Sierra Almeirim, Belém u. Wälder von Piquiatuba (Santarém)]	KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	FELIPE (s. bei KUHLMANN ²⁶ , sowie bei DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹)
<i>Lindackeria latifolia</i> Benth.	Brasilien (Staat Pará, Gebiet des Rio Tapajóz)	KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	FELIPE (s. bei KUHLMANN ²⁶ , sowie bei DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹)
<i>Lindackeria maynensis</i> Poep. et Endl.	Brasilien (Staaten Pará, Matto Grosso, Amazonas), Peru (Yumiraguas u. Iquitos), Brit. Guyana, Bolivien	KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	FELIPE (s. bei KUHLMANN ²⁶ , sowie bei DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹)
<i>Lindackeria ovata</i> Benth.	Brasilien (Staat Ceará)	KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	
<i>Lindackeria pauciflora</i> Benth.	Brasilien (Staat Pará)	KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	FELIPE (s. bei KUHLMANN ²⁶ , sowie bei DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹)
<i>Mayna odorata</i> Aubl. (syn. <i>Mayna denticulata</i> Benth.)	Brasilien (Staaten Pará u. Amazonas), Peru (Yurimaguas), Franz. Guyana	KUHLMANN ²⁶ , DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹	
Desgl., Abart: <i>Mayna echinata</i> Spruce; nach mündl. Mitteilung von Dr. SLEUMER (Botan. Museum, Berlin-Dahlem) identisch mit <i>Mayna odorata</i>	desgl.	GILG ⁴¹ , KUHLMANN ²⁶	FELIPE (s. bei KUHLMANN ²⁶ , sowie bei DE SOUZA-ARAÚJO ²⁹)

mit dem Chaulmoograöl und den anderen therapeutisch wirksamen Pflanzenölen verwechselt wurden, aber keinen Heilwert besitzen.

Pangium edule Reinw. (syn. *Hydnocarpus edulis* Warb.), heimisch auf dem Malaiischen Archipel, den Sundainseln und den Philippinen [Pangibaum, Samaunbaum; Eingeborenennamen: Pangi (Dairi), Hapèsong (Toba), Kèpajang (Mal.)],

Fußnoten zu vorstehender Tabelle 2.

- ¹ OLIVER, D.: Flora of tropical Africa **1**, 114 (Oncobaeae). London: L. Reeve and Co. 1868. — ² CHEVALIER, A.: Exploration botanique de l'Afrique occidentale française. Paris: J. Lechevalier édit. 1920 — Rev. Bot. appl. **2**, 140 (1922). — ³ GILG, E.: Flacourtiaceae africanae. Bot. Jb. **40**, 453 (1908) — Flacourtiaceae. In A. ENGLER u. K. PRANTL: Die natürlichen Pflanzenfamilien. 2. Aufl., **21**, 377. Leipzig: W. Engelmann 1925. — ⁴ PERROT, E.: Bull. Sci. pharmacol. **33**, 353 (1926); **41**, 641 (1934) — Chaulmoogra et autres graines utilisées contra la lèpre. Travaux de l'Office national des matières premières végétales pour la droguerie, la pharmacie, la distillerie et la parfumerie. Notice No 24. Paris 1926 — Bull. Acad. Méd. Paris **112**, 602 (1934). — ⁵ PERROT, E., u. M. TH. FRANÇOIS: Bull. Sci. pharmacol. **36**, 551 (1929). — ⁶ MATHIVAT, R.: Le chaulmoogra du Cameroun, suivi d'une étude sur les graines et les tourteaux des espèces du groupe chaulmoogrique. Thèse (Pharm.) Paris 1929 — J. Pharmacie [8] **13**, 183 (1931). — ⁷ Bull. Imper. Inst. **11**, 439 (1913); **21**, 585 (1923); **26**, 357 (1928). — ⁸ GOULDING, E., u. N. CH. AKERS: Proc. chem. Soc. Lond. **29**, 197 (1913). — ⁹ FRANÇOIS, M. TH.: Bull. Sci. pharmacol. **36**, 339 (1929); **42**, 24 (1935). — ¹⁰ ANDRÉ, E.: C. r. Acad. Sci. Paris **181**, 1089 (1925). — ¹¹ HENRY, T. A.: Proc. roy. Soc. Med., Sect. trop. Dis. **20**, 995 (1925). — ¹² ANDRÉ, E., u. D. JOUATTE: Bull. Sci. pharmacol. **35**, 81 (1928) — Bull. Soc. chim. France **43**, 347 (1928). — ¹³ JOUATTE, D.: L'huile de Gorli (*Oncoba echinata* Oliver) succédané de l'huile de chaulmoogra. Thèse (Pharm.) Paris 1927 — Trav. Labor. Mat. méd. Paris **18**, Nr 3 (1927). — ¹⁴ PASCALET: Togo-Cameroun Mag. Paris **1929**, 65. — ¹⁵ PEIRIER, C.: Huile de *Caloncoba glauca*. Bull. Agence econom. des territoires africains sous mandat (Paris) **14**, 465 (1927) — C. r. Acad. Sci. Paris **189**, 471 (1929) — Ann. Méd. Pharm. colon. **28**, 43 (1930) — J. Pharmacie [8] **10**, 124 (1929). — ¹⁶ PERROT, E.: Bull. Sci. pharmacol. **35**, 260 (1928) — Quart. J. Pharm. **1**, 233 (1929). — ¹⁷ FERRÉ: Ann. Méd. Pharm. colon. **31**, 78 (1933). — ¹⁸ PECKOLT, T.: Z. österr. Apothekervereine **4**, 100 u. 141 (1866) — Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **9**, 43, 73, 162, 222 u. 326 (1899). — ¹⁹ v. MARTIUS, C. F. PH., A. G. EICHLER u. J. URBAN: Flora brasiliensis **13 I**, 421 u. 435. München u. Leipzig: R. Oldenbourg 1871. — ²⁰ PIO-CORRÊA, M.: Arch. brasileiro. Med. **10**, 191 (1911) — Carpotroche brasiliensis. In: Dicionario de plantas uteis do Brasil e das exoticas cultivadas **1**, 497. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional 1926. — ²¹ HOEHNE, F. C.: Servicio Sanitario de Sao Paulo, Publ. **14**, 122 (1920). — ²² EDWALL, G.: Chacaras e Quantas (Sao Paulo) **29**, 345 (1924) — Rev. internat. renseign. Agric. **2**, 959 (1924). — ²³ MACHADO, A.: Ann. Soc. med. e cir. Rio de Janeiro **40**, 189 (1926). — ²⁴ DIAS DA SILVA, R. A.: Rev. brasileira med. e pharm. **2**, 399 u. 627 (1926). — ²⁵ SEABRA, P.: Brazil Medico **40 I**, 268 (1926) — J. Pharmacie [8] **5**, 100 (1927). — ²⁶ KUHLMANN, J. G.: Jorn. do Commercio (Rio de Janeiro) **1926**, 1. Mai — Memor. Inst. Oswaldo Cruz **21**, 389 (1928). — ²⁷ RAYBAUD, A.: Marseille Méd. **69**, 392 (1932). — ²⁸ FREISE, F. W.: Prescriber **25**, 369 (1931). — ²⁹ DE SOUZA-ARAÚJO, H. C.: Internat. J. Leprosy (Manila) **3**, 49 (1935). — ³⁰ NIEDERSTADT, B.: Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **12**, 143 (1902). — ³¹ VALVERDE, B.: Brazil Medico **36 II**, 353 (1922) — Presse méd. **31**, 1105 (1923). — ³² LINDENBERG, A., u. B. RANGEL PESTANA: Brazil Medico **34**, 603 (1920) — J. amer. med. Assoc. **75**, 1602 (1920) — Z. Immun.forsch. **32**, 66 (1921) — s. auch A. LINDENBERG: Bol. Acad. Nac. Med., Rio de Janeiro **91**, No 22 (1920). — ³³ MACHADO, A.: Brazil Medico **40 I**, 275 (1926) — Ann. Soc. med. e cir. Rio de Janeiro **40**, 189 (1926) — Em torno da terapeutica da lepra. Minas: Leopoldina 1931 — Rev. de Leprol. de Sao Paulo **1**, 130 (1934). — ³⁴ DE AGUIAR PUPO, J.: Ann. Paulist. med. e cir. **16**, 1 (1925) — Brazil Medico **40 II**, 69 u. 85 (1926) — Ann. Fac. Med. Sao Paulo **1**, 331 (1926). — ³⁵ ROTHE, O., u. D. SURERUS: Rev. Soc. brasileira chim. **2**, 358 (1931). — ³⁶ JAMIESON, G. S.: Drug Markets **29**, 350 (1931). — ³⁷ KARIYONE, T., u. Y. HASAGAWA: Yakugaku Zasshi (J. pharm. Soc. Japan) **54**, 28 (1934) — s. auch T. KARIYONE: Nihon-Koshu-Hoken-Kyokai Zasshi **9**, 452 (1933). — ³⁸ PAGET, H., J. W. TREVAN u. A. M. P. ATTWOOD: Internat. J. Leprosy **2**, 149 (1934). — ³⁹ ARCOS, G.: An. Univ. Central (Quito) **57**, 203 (1936). — ⁴⁰ PITTIER, H.: Contrib. U. S. National Herbarium **12**, pt. 5. Washington D.C. 1909. — ⁴¹ GILG, E.: Flacourtiaceae. In A. ENGLER u. K. PRANTL: Die natürlichen Pflanzenfamilien. 2. Aufl. **21**, 377. Leipzig: W. Engelmann 1925.

* ARCOS gibt an, daß in Ost-Ecuador *Taraktogenos kurzii* (vgl. Tabelle 1) vorkomme; was er jedoch abbildet (Figg. 25 u. 26 seiner Veröffentlichung) sind Fruchtkapsel und Samen von *Carpotroche longifolia*.

Poetjoeng (Batav.), Kajoe toeba boewah (Lamp.), Ngafoe (Tanimbar), Kalowa (Mak.]. Hinsichtlich der botanischen Besonderheiten dieses schon von GEORG EBERHARD RUMPH¹ (1627—1702) beschriebenen Baumes vgl. CHATEL², RIDLEY³, MERRILL⁴, VAN SLOOTEN⁵, HEYNE⁶. Bezüglich der chemischen Eigenschaften des aus den Samen von *Pangium edule* gewonnenen Öls (Pitjungöl, Pitjoeng oil, Samaun oil) sei auf Tabelle 3 verwiesen (s. auch PADILLA und SOLIVEN⁷). Nach den Angaben von RUMPH wird das Öl des Pangibaumes von den Eingeborenen der Südseeinseln seit langem auch zur Behandlung von Krankheiten, namentlich von Geschwüren, verwendet. BRILL⁸, der als erster das Öl untersuchte, glaubte, daß es ungesättigte Fettsäuren vom Typus der Chaulmoograsäure enthalte; durch die Analysen von PERKINS und CRUZ⁹ hat sich indessen gezeigt, daß das Öl von *Pangium edule* vorwiegend Ölsäure, weniger Palmitinsäure, außerdem ein blausäurehaltiges Glykosid, jedoch weder Chaulmoogra- noch Hydnocarpussäure aufweist und auch nur eine geringgradige optische Aktivität besitzt.

Gynocardia odorata Rob. Brown (syn. *Chaulmoogra odorata* Roxb., *Chilmoria dodecandra* Ham., *Hydnocarpus odorata* Lindl.), heimisch in Ostindien (Sikkim, Assam und Chittagong in Ostbengalen), China und dem Malaiischen Archipel [Eingeborenenamen: Sibi-turpu (Miri und Abor), Sibi-tulpi (Abor), Tiki-sidik (Miri), Taki-pomju-asing (Miri), Takik-chagne (Duff), Soh-phekling (Khasi), Chaulmoogra (Bengal und Chittagong), Lemtam (Assam)]. Betreffs der botanischen Eigentümlichkeiten des Baumes, der früher irrträglichweise als Lieferant des Chaulmoograöls angesehen wurde, sei auf die bereits oben (s. S. 4) genannten Autoren, sowie LINDLEY¹⁰, BRANDIS¹¹, ROCK¹², MATHIVAT¹³ und PARKINSON¹⁴ verwiesen. Das Gynocardiaöl enthält nach den Untersuchungen von POWER und BARROWCLIFF¹⁵, sowie PERKINS und CRUZ⁹ keine der charakteristischen Cyclofettsäuren, sondern als Hauptbestandteil Linolsäure, daneben in abnehmender Menge Palmitin-, Isolinolen-, Linolen- und Ölsäure, ferner ein als Gynocardin bezeichnetes krystallisiertes Glykosid $C_{13}H_{19}O_9N$, $1\frac{1}{2} H_2O$ und das Enzym Gynocardase (POWER und LEES¹⁶; s. auch MOORE und TUTIN¹⁷); hinsichtlich der physikalischen und chemischen Konstanten des Gynocardiaöls vgl. Tabelle 3.

Oncoba spinosa Forsk., heimisch in Guinea, Dahomey, Kamerun (Eingeborenenname: Sarabara). Näheres über die botanischen Eigentümlichkeiten dieses Baumes findet sich bei GILG¹⁸ sowie bei CHEVALIER¹⁹. Nach einer Angabe des Imperial Institute (London)²⁰ enthalten die Kerne 6,5% Wasser und geben bei der Extraktion mit Petroläther 35,2% eines bräunlichgelblichen Öls (Fettgehalt der getrockneten Kerne 37,6%). Nach den Befunden des Imperial Institute und den Untersuchungen von PEIRIER²¹ ist das Öl optisch inaktiv, enthält also weder Chaulmoogra- noch Hydnocarpussäure (s. Tabelle 3).

¹ RUMPH, G. E.: *Herbarium amboinense* 2, 183 (Tafel 59). Amsterdam 1741—1755. — ² CHATEL, R.: *De la famille des Bixacées. étude et description de la tribu des Pangieés.* Thèse (Pharm.) Paris 1880). — ³ RIDLEY, H. N.: *Zit. S. 18.* — ⁴ MERRILL, E. D.: *Zit. S. 18.* — ⁵ VAN SLOOTEN, D. F.: *Zit. S. 18.* — ⁶ HEYNE, K.: *Zit. S. 18.* — ⁷ PADILLA, S. P., u. F. A. SOLIVEN: *Zit. S. 19.* — ⁸ BRILL, H. C.: *Philippine J. Sci.* 12, 37 (1917). — ⁹ PERKINS, G. A., u. A. O. CRUZ: *Philippine J. Sci.* 23, 543 (1923). — ¹⁰ LINDLEY, J.: *The vegetable kingdom.* 3d edit. London: Bradbury and Evans 1853. — ¹¹ BRANDIS, D.: *Zit. S. 18.* — ¹² ROCK, J. F.: *Zit. S. 18.* — ¹³ MATHIVAT, R.: *Zit. S. 7.* — ¹⁴ PARKINSON, C. E.: *Zit. S. 18.* — ¹⁵ POWER, F. B., u. M. BARROWCLIFF: *J. chem. Soc. Lond.* 87, 884 (1905) — s. auch F. B. POWER: *U. S. Dept. of Agriculture, Bull.* 1057, S. 7. Washington D.C. 1922. — ¹⁶ POWER, F. B., u. F. H. LEES: *J. chem. Soc. Lond.* 87, 349 (1905). — ¹⁷ MOORE, CH. W., u. F. TUTIN: *J. chem. Soc. Lond.* 97, 1285 (1910). — ¹⁸ GILG, E.: *Zit. S. 22.* — ¹⁹ CHEVALIER, A.: *Zit. S. 7.* — ²⁰ Bull. Imper. Inst. 21, 585 (1923). — ²¹ PEIRIER, C.: *Ann. Méd. Pharm. colon.* 28, 43 (1930).

Tabelle 3. Physikalische und chemische

Herkunft des Öls	Autoren (siehe Tabellen 1 und 2)	Aus den Kernen extrahierbare Fettmenge	Spezifisches Gewicht	Brechungsindex <i>n_D</i>
Taraktogenos kurzii (Chaulmoograöl)	HIRSCHSOHN			
	SCHINDELMEISER			
	POWER u. GORNALL	30,9%	0,951 (24°)	1,476
	LEWKOWITSCH			
	REINSCH			
	LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ			
	RAKUSIN u. FLIER		0,9262 (23°)	
	PERKINS u. CRUZ	28,8%	0,951 (30°)	1,4771
	BRILL u. WILLIAMS		0,9530 (30°)	1,4735
	READ		0,951 (24°)	
	NORD u. SCHWEITZER			
	ANDRÉ		0,9425 (32°)	
	KEIMATSU* a		0,951 (15°)	
	e		0,952 (15°)	
T. AOKI u. Y. AOKI		0,953		
SHRINER u. ADAMS		0,9461 (25°)	1,4731	
BÖMER u. ENGEL		0,9550		
PEACOCK u. AIYAR	ca. 50%			
Taraktogenos ilicifolia	MARCAN	36,1%	0,947 (30°)	1,4763
Hydnocarpus hetero- phylla	KOOLHAAS	32%	0,952 (27°)	1,4679
Hydnocarpus anthel- mintica (Lukraboöl)	POWER u. BARROWCLIFF	16,3%	0,953 (25°)	
	LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ			
	BRILL u. WILLIAMS		0,9487 (30°)	1,4725
	PERKINS u. CRUZ	12,2%	0,952 (30°)	1,463
	READ		0,946—0,953 (25°)	
	ANDRÉ* a		0,9427 (32°)	1,4742
	e		0,9447 (29°)	1,4755
	MARCAN (1926)		0,943—0,950 (30°)	1,4733-1,4753
	MARCAN (1930)		0,943—0,949 (30°)	1,4740-1,4753
	KEIMATSU* a		0,953 (15°)	
	e		0,952 (15°)	
	T. AOKI u. Y. AOKI		0,954	
	ALEXIS u. MENAUT		0,958	
	BOËZ, GUILLERM u. MAR- NEFFE	ca. 20%		
GUILLERM, BANOS u. NGU- YEN-VAN-LIEN	10—12%	0,9434—0,9448 (15°)	1,4716-1,4718	
ADRIENS	49,97—61,5%	0,9489—0,9497 (30°)	1,4709-1,4712	
		0,9585—0,9593 (15°)		
Hydnocarpus laurifolia s. wightiana (Kavatelöl)	POWER u. BARROWCLIFF* a	42,1%	0,958 (25°)	
	e	32,4%	0,959 (25°)	
	LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ			
	PERKINS u. CRUZ	41,2%	0,947 (30°)	1,4763
	READ		0,958 (25°)	
	ANDRÉ		0,9330 (32°)	1,4780
	LABERNADIE u. LAFFITTE		0,951 (30°)	
	T. AOKI u. Y. AOKI		0,946	
	PAGET, TREVAN u. ATTWOOD		0,9656 (25°)	
	FRANÇOIS** a		0,950 (30°)	1,4772
	b		0,948 (30°)	1,4769
	c		0,951 (30°)	1,4810
	d	} 24—31%	0,9551 (21°)	1,4800
	e		0,9582 (30°)	1,4823
Hydnocarpus inebrians (Kantiöl)	LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ			

Konstanten der wichtigsten Flacourtiaceenöle.

Drehungsvermögen [α] _D	Schmelzpunkt (S.P.) Erstarrungspunkt (E.P.)		Verseifungszahl	Jodzahl HANUS: H; WJJS: W; HÜBL: Hü		Gehalt an Chaulmoogra- säure	Gehalt an Hydnocarpus- säure
(in 35,71proz. Lösung)	+10,5°	26—28° S.P.	210,07	96,8—99,5	H		
	+52°	26° S.P.	232,42	92,45	H		
	+56°	22° S.P.	213	103,2	H	+	+
	+47,7°		204	90,4—90,9	H		
	+55,5°		200,3	97,8	H		
	+43,5°		219,7	89,1	H		
	+52,11°		196,3				
	+52°	9° E.P.	215	104	H		
	+45,7° bis +46,6°	22° S.P.		103,2	H		
	+48°	33—39° S.P.	210,4	97,9—98,7	H		
	+52°	22—23° S.P.	213	96,1	H		
	+51,3°	22—23° S.P.	208	103,2	H		
	+50,8°	25° S.P.	201,996	104,4	H		
	+56,2°	20—25° S.P.		95,31	H		
	+47° (+38° bis +55°)	22—23° S.P.	199,5	103,8	H	+	+
		183—203	97,1	H			
+51,2°	23—28,2° S.P.		94—113	W			
+43,1°		213,1	89,7	W			
		194	73,3		+	+	
	+52,5°	24° S.P.	212	86,4	H	+	+
	+51,5°		209,8	84,5	H		
	+49,5°		206,2	90,8	H		
	+44,2°	16° E.P.	201	84,5	H	+	+
	+51,4° bis +52,5°	23—24° S.P.		85,8—86,4	H		
	+48°	25—26° S.P.	187,3	88,3	H		
	+58,16°	26—29° S.P.	191	90,0	H		
	+47,1° bis +51,5°	20,2—23,4° S.P.	191,4—226,5°	88,6—99,6	W		
	+48,7° bis +51,1°		199,5—204,3°	86,9—88,7	W		
	+52,5°	24—25° S.P.	212	86,4	H	+	+
	+51,0° bis +51,2°	22—24° S.P.	203—208	82,5—85,0	H		
		20° S.P.	200,59	94,14	H		
	+57,7°	22—23° S.P.					
		24—25° S.P.					
	+44,6° bis +51,5°	21,5—28° S.P.	199,4—203,8	80,2—82,2	H		
+48,55° bis +50,99°	196,66—204,8		85,65—96,10	W			
+57,7°	22—23° S.P.	207	101,3	H	+	+	
+56,2°	22—23° S.P.	207	102,5	H			
+55,6°		203,9	100,7	H			
+51,2°	11° E.P.	207	97,0	H	+	+	
+57,7°	22° S.P.		101,3	H			
+61,7°	28—32° S.P.	197,2	103,0	H			
		198	100,0	H			
	23° S.P.	204	84,0	H			
+55,4°		196	95,0	H			
+50,1°	13° E.P.	204	99,1	H			
		204	101	H			
		198	100	H			
+60°		204	98	H			
+60,5°		200—202	97—99	H			
+60°							
+42,3°		213,3	80,9	H			

Tabelle 3

Herkunft des Öls	Autoren (siehe Tabellen 1 und 2)	Aus den Kernen extrahierbare Fettmenge	Spezifisches Gewicht	Brechungsindex <i>n_D</i>
Hydnocarpus subfalcata	PERKINS u. CRUZ	35,9%	0,951 (30°)	1,4761
Hydnocarpus woodii	PERKINS u. CRUZ Imperial Institute	11—20,6% 57,4%	0,8989 (15°)	1,473 1,471
Hydnocarpus hutchinsonii	PERKINS u. CRUZ PADILLA u. SOLIVEN	22,9% 55,39%	0,943 (30°)	1,4743
Hydnocarpus venenata (Marattifett)	LITTERSCHEID REINSCH PLÜCKER THOMS u. MÜLLER LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ BRILL PERKINS u. CRUZ Imperial Institute	 51,1% 29,6% 63,7%	 0,948 (30°) 0,947 (30°)	 1,477 1,4769
Hydnocarpus alcalae	BRILL PERKINS u. CRUZ DE SANTOS u. WEST PADILLA u. SOLIVEN	40% 20,6—39,6% 65,5% 44,27%	0,9502 (30°) 0,948 (30°) 0,9438 (30°)	1,4770 1,4763 1,4765
Hydnocarpus cauliflora	PERKINS, CRUZ u. REYES		0,946 (30°)	1,4732
Hydnocarpus ovoidea	PERKINS, CRUZ u. REYES			
Hydnocarpus alpina	LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ DE WOLFF u. KOLDEVJLN ANDRÉ Imperial Institute	ca. 50% 62,7%	0,898 (100°) 0,9346 (32°)	1,4709 1,4764
Hydnocarpus octandra	Imperial Institute	66,7%		
Hydnocarp. dawnensis	PEACOCK u. AIYAR	35%	0,8531 (35°)	1,4760
Hydnocarpus verrucosa	PEACOCK u. AIYAR	10,9%	0,8519 (35°)	1,4752
Asteriastigma macrocarpa	ANDRÉ PERKINS, CRUZ u. REYES PEACOCK u. AIYAR PEACOCK u. THOUNG	36,4—56,9%	0,9217 (32°) 0,936 (30°) 0,9501 (35°) 0,9501 (35°)	1,4725 1,471 1,4790 1,4790
Caloncoba echinata (Gorlifett)	GOULDING u. AKERS (Imperial Institute) ANDRÉ (s. a. JOUATTE) PERROT u. FRANÇOIS FRANÇOIS	46,6% 45% 46—49% 48%	0,896—0,898 (15°) 0,9286 (32°) 0,9286 (32°) 0,944 (12°)	 1,4740 1,4740 1,4732
Caloncoba glauca	PEIRIER (1927) PEIRIER (1929)	19% ca. 50%	0,928 (15°)	1,4685
Caloncoba welwitschii	MATHIVAT PEIRIER	44% ca. 50%	0,942 (15°) 0,9386 (15°)	1,4750 1,4719
Carpotroche brasiliensis (Sapucainhaöl)	ANDRÉ MACHADO DIAS DA SILVA ROTHE u. SURERUS JAMIESON EMMERICH (nach DE SOUZA-ARAÚJO) PAGET, TREVAN u. ATTWOOD GONSALVES (nach DE SOUZA-ARAÚJO) KARIYONE u. HASEGAWA	 63—69% 41,2%	 0,95 0,9486 (20°) 0,9488 (20°) 0,9563 (25°) 0,9577—0,9584 (20°) 0,9503 (20°)	 1,4755 1,472 1,4718—1,4760 1,4822 1,4792 1,479 1,478

(Fortsetzung).

Drehungsvermögen [α] _D	Schmelzpunkt (S.P.) Erstarrungspunkt (E.P.)		Verseifungszahl	Jodzahl HANUS: H; WILJS: W; HÜBL: Hü		Gehalt an Chaulmoogra- säure	Gehalt an Hydnocarpus- säure	
+49,1°	21°	E.P.	206	89	H	+	+	
+45,9°	18°	E.P.	192	68,5	H	+	+	
+53,1°	28,5°	S.P.	202,4	85,8	Hü	+	+	
+44°	23°	E.P.	199	83,5	H	+	+	
+54,0° bis +64,5° +5,1 bis +5,2° (in 10proz. Lösung) +40,97 bis +50,61°	22—26°	S.P.	207,2—210,7	77,1—92,3	H			
+55,9°			202,4	88,5—94,7	H			
+52,03°			200,3	201—203,2	77,5—81,7	H		
+46,4°			191					
+53,47° bis +58,4°			212,2					
+49,6°	32°	S.P.	188,9	93,1	H	+ (90%)	—	
+48,3°	24°	E.P.	202	94,0	H	+	—	
+46,1°			197,6—197,9	84,1—89,9	H			
+42°	25°	E.P.	201	84	H			
+ 0,7°								
+49,0°	22—26°	S.P.	209,06	84,5	H			
+49,5°			207,5	87,4	H	+	+	
+57,0°			201	95	H			
+47,58°							+	?
+54,11°						+	?	
+38,8°			182,3	91,4				
+43,6°			202	81,1				
+44°	37—39°	S.P.	189,4	82,8	H			
+36°			201	87,5	H			
+38,8° bis +55,6°			192—204	103—127				
+52,8°			195,6	112,3		+	+	
+56,2°	35—45°	S.P.	192,4—193,9	96,8—99,7		+ (87,5%)	—	
+56,2°	40,5—41,5°	S.P.	184,5	98	H	+ (ca. 80%)		
+49,9°	40—42°	S.P.	184,5	98	H			
	44°	S.P.	190	95	H	+		
+60,8°				86,03	H			
+40°			187,08	84,3	H			
+51,7°	38°	S.P.	184	84	H			
+47,7°			194,88	99,06	H			
+53,7°	21—23°	S.P.	183,7	106,1	H			
+52° bis +54°			185—200	102—110	H			
+52° bis +56°	16°	E.P.	180—190	105—112	H	+	+	
+52°			204,4	101,6	H	+		
+58,9			201	112,8	H			
+51,9°			203,2	101,9	H			
+54°			199,7	101,3	H	+	+	
+51,2° bis +51,5°			198,8—200,7	108,1—111,7	H			
+54,2			195	101	H	+	+	

Tabelle 3

Herkunft des Öls	Autoren (siehe Tabellen 1 und 2)	Aus den Kernen extrahierbare Fettmenge	Spezifisches Gewicht	Brechungsindex <i>n_D</i>
Carpotroche longifolia	FELIPE (nach KUHLMANN) .			
Carpotroche integrifolia	FELIPE (nach KUHLMANN) .			
Lindackeria paraensis	FELIPE (nach KUHLMANN) .			
Lindackeria latifolia	FELIPE (nach KUHLMANN) .			
Lindackeria maynensis	FELIPE (nach KUHLMANN) .			
Lindackeria pauciflora	FELIPE (nach KUHLMANN) .			
Mayna echinata	FELIPE (nach KUHLMANN) .			
Pangium edule	BRILL	6,1%	0,9049	1,4665
	PERKINS u. CRUZ	8,1—15,4%	0,925 (30°)	1,472
	PADILLA u. SOLIVEN	38,5%		
Gynocardia odorata (Gynocardiaöl)	POWER u. BARROWCLIFF .	19,5%	0,925 (25°)	
	PERKINS u. CRUZ	26%	0,929 (30°)	1,4743
Oncoba spinosa	Imperial Institute	35,2%	0,9303 (15°)	1,474

* Es bedeutet a: durch Auspressen erhaltenes Öl, e: durch Ätherextraktion gewonnen (1932), und e (1934) aus Kernen der in Pondichéry künstlich gezogenen Bäume von Hydro-

III. Chemie des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette.

Die Gewinnung des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden Pflanzenöle in großen Mengen geschieht in Indien im allgemeinen durch Auspressen der meist geschälten, in der Sonne getrockneten und dann zerkleinerten Kerne in der Kälte, gelegentlich auch durch Auspressen bei gleichzeitiger Erwärmung (vgl. ROCK¹, KAKU², PERROT³, DE SANTOS und WEST⁴, COLE⁵ u. a.). Die mittels dieser beiden Methoden bereiteten Öle sind indessen nicht gleichwertig. So geben DESPREZ⁶, MUIR⁷ sowie PERROT³ an, daß das unter Hitzeeinwirkung dargestellte Öl von Taraktogenos kurzii eine schmutziggelbe Farbe besitzt und einen Bodensatz bildet, während man durch das Kälteverfahren ein klares gelbliches Öl bekommt. Wieder eine andere Zusammensetzung zeigen die durch Extraktion mittels geeigneter Fettlösungsmittel (Äther, Petroläther, Aceton, Benzol, Toluol u. dgl.) erhaltenen Öle (POWER und GORNALL⁸, POWER und BARROWCLIFF⁹, ANDRÉ¹⁰, PERKINS und CRUZ¹¹, KONDO und KOBAYASHI¹² u. a.). Werden zur Ölbereitung ungeschälte Kerne verwendet, so enthält das daraus hergestellte Öl beträchtliche Mengen von Harzsäuren (DE SANTOS und WEST⁴). Unter diesen Umständen ist es verständlich, daß die aus verschiedenen Faktoren stammenden gleichartigen Öle, wie schon HIRSCHSOHN¹³ festgestellt hat, hinsichtlich ihrer Zusammensetzung nicht vollkommen übereinstimmen (vgl. auch SHELLEY¹⁴, COFMAN¹⁵, sowie READ¹⁶), und daß dementsprechend in der obenstehenden

¹ ROCK, J. F.: Zit. S. 18. — ² KAKU, T.: Chôsen Igakukwai Zasshi 1922, Nr 39. — ³ PERROT, E.: Zit. S. 7. — ⁴ DE SANTOS, J., u. A. P. WEST: Philippine J. Sci. 40, 485 (1929). — ⁵ COLE, H. J.: Internat. J. Leprosy 1, 159 (1933). — ⁶ DESPREZ, G.: Zit. S. 3. — ⁷ MUIR, E.: Handbook on leprosy. Cuttack: R. J. Grundy 1921 — China med. J. 39, 575 (1925). — ⁸ POWER, F. B., u. F. H. GORNALL: Zit. S. 10. — ⁹ POWER, F. B., u. M. BARROWCLIFF: Zit. S. 10. — ¹⁰ ANDRÉ, E.: Zit. S. 18. — ¹¹ PERKINS, G. A., u. A. O. CRUZ: Philippine J. Sci. 23, 543 (1923). — ¹² KONDO, T., u. T. KOBAYASHI: Eiseishikenjo-Iho 40, 45 (1932); 42, 184 (1933). — ¹³ HIRSCHSOHN, E.: Pharmaz. Z.halle Dtschld. 44, 627 (1903). — ¹⁴ SHELLEY, F. F.: Pharmaceutic. J. [4] 49, 195 (1919). — ¹⁵ COFMAN, V.: Pharmaceutic. J. [4] 49, 269 (1919). — ¹⁶ READ, B. E.: Pharmaceutic. J. [4] 57, 412 (1923).

(Fortsetzung).

Drehungsvermögen [α] _D	Schmelzpunkt (S.P.) Erstarrungspunkt (E.P.)	Verseifungszahl	Jodzahl		Gehalt an Chaulmoogra- säure	Gehalt an Hydnocarpus- säure
			HANUS: H; HÜBL: H _ü	WLJS: W; Hü		
+41,0°						
+25,5°						
+43,4°						
+41,5°						
+48,5°						
+39,1°						
+50,4°						
+ 4,28°	trübe bei 2°	190,3	113,1	H	?	?
+16,9°	7° E.P.	200	78,5	H	—	—
—	20° S.P.	197,0	152,8	H	—	—
—	4° E.P.	198,0	160	H	—	—
—		192,2	177,0	H	—	—

nenes Öl. — ** Bei a und b handelt es sich um Handelsöle, während die Öle c (1927), carpus laurifolia s. wightiana gewonnen worden waren.

Tabelle 3, die eine Übersicht über die wichtigsten physikalischen und chemischen Konstanten einer Anzahl der für die Leprabehandlung in Betracht kommenden Flacourtiaceenöle gibt, die Befunde verschiedener Autoren bei Ölen derselben Art gewisse Abweichungen aufweisen. Selbstverständlich hat aber neben der Verschiedenartigkeit der Herstellungsmethoden auch die natürlichen Schwankungen unterworfenen Zusammensetzung der Ausgangsmaterialien einen wesentlichen Einfluß auf das Untersuchungsergebnis. Hinsichtlich der Raffinierung des Chaulmoograöls vgl. S. 50.

Zu erwähnen wäre in diesem Zusammenhang noch die altchinesische Methode der Darstellung des Öls von *Hydnocarpus anthelmintica* („Ta-fung-tse“) nach dem „Pèn-ts'ao-kang-mu“ des LI SHIH-CHÊN (s. S. 4). Bei diesem Verfahren werden 3 chinesische Pfund (1 chinesisches Pfund = 875 g) der von Schale und Haut befreiten Kerne mit Wasser feinst zerrieben; das Gemisch wird sodann in einem dicht verschlossenen irdenen Topf im Wasserbad mehrfach, und zwar so lange erhitzt, bis das dabei freigewordene Öl ein schwarzes teeriges Aussehen angenommen hat (vgl. auch STUART¹, READ²). Bezüglich der therapeutischen Anwendung dieses Öls s. S. 47.

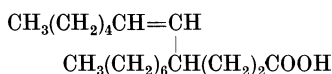
Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, sind die dort aufgeführten Öle, mit Ausnahme der letzten drei, die therapeutisch unwirksam sind, und des nur einmal untersuchten, auch klinisch noch nicht erprobten Öls von *Hydnocarpus ovoidea* (vielleicht identisch mit *Hydnocarpus subfalcata*; vgl. Tabelle 1, sowie S. 36), dadurch charakterisiert, daß sie die Ebene des polarisierten Lichtes stark nach rechts drehen ([α]_D = +42° bis +62°); von den übrigen vegetabilischen Ölen weisen nur noch einige Euphorbiaceenöle, vor allem das Ricinusöl und das Crotonöl, diese Eigenschaft, allerdings in sehr viel geringerem Grade ([α]_D = +4° bis +5° bzw. 14,5° bis 16,4°), auf (ANDRÉ³ u. a.). Die sonstigen Naturfette zeigen ein optisches Drehungsvermögen nur in rohem Zustand; in diesem Falle wird es

¹ STUART, G. A.: Zit. S. 5. — ² READ, B. E.: China med. J. **39**, 619 (1925). — ³ ANDRÉ, E.: Zit. S. 18.

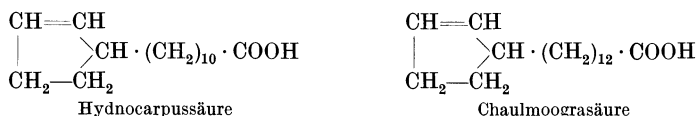
durch bestimmte Beimengungen (Harzöle, Harzsäuren, Sterine) und nicht durch das Vorhandensein aktiver Triglyceride verursacht.

Das optische Drehungsvermögen des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden Pflanzenöle beruht auf ihrem Gehalt an *optisch aktiven Fettsäuren*, die erstmals im Jahre 1879 von MOSS¹ im Öl von Taraktogenos kurzii in einer Menge von 11,7% nachgewiesen und später, wie bereits oben (S. 10) ausgeführt worden ist, von HECKEL und SCHLAGDENHAUFFEN, PETIT, ISHIZU, vor allem aber von POWER und seinen Mitarbeitern BARROWCLIFF und GORNALL genauer untersucht wurden. Im Gegensatz zu den früheren Autoren konnten POWER und seine Mitarbeiter insbesondere den Nachweis erbringen, daß es sich dabei nicht um eine („Gynocardiasäure“), sondern mindestens um zwei solche optisch aktive Säuren handelt; außerdem konnten sie zeigen, daß diese eigenartigen Fettsäuren zwar dieselbe Bruttoformel $C_nH_{2n-4}O_2$ wie die Säuren der Leinölreihe aufweisen, sich jedoch von allen sonst bekannten Fettsäuren durch ihre Molekularstruktur, nämlich das Vorhandensein eines fünfgliedrigen Kohlenstoffringes mit einer Doppelbindung, unterscheiden.

Die von POWER und seinen Mitarbeitern aus den Ölen von Taraktogenos kurzii, Hydnocarpus anthelmintica und H. wightiana dargestellten beiden ungesättigten Fettsäuren dieser Art erhielten die Namen „*Chaulmoograsäure*“ (chaulmoogric acid, $C_{18}H_{32}O_2$; $[\alpha]_D = +62,1^\circ$) und „*Hydnocarpussäure*“ (hydnocarpic acid, $C_{16}H_{28}O_2$; $[\alpha]_D = +68,1^\circ$). Der Schmelzpunkt der Chaulmoograsäure liegt bei $68,5^\circ$, ihre Jodzahl (HANUS) beträgt 90,1, ihre Säurezahl 200,1, während die Hydnocarpussäure bei 59° flüssig wird und eine Jodzahl von 100,2, eine Säurezahl von 222,3 aufweist. BARROWCLIFF und POWER² stellten für die beiden Säuren Konstitutionsformeln auf, nach denen jede in 2 tautomeren Modifikationen existieren sollte, deren eine der jetzt (SHRINER und ADAMS³, PERKINS⁴) als allein richtig erkannten Cyclopentenylformel ($C_5H_7 =$ Cyclopentenyl) entsprach. SCHMIDT⁵ (1923) nahm auf Grund verschiedener nicht stichhaltiger Hypothesen, darunter der Annahme einer Summenformel von $C_{18}H_{34}O_2$ für die Chaulmoograsäure, eine acyclische Struktur der letzteren wie folgt an:



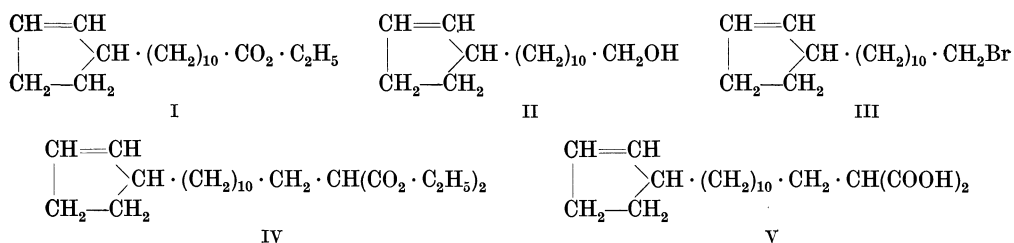
Kurz danach bewiesen dann SHRINER und ADAMS³, daß diese Formel nicht zutreffend ist, daß vielmehr die eine der beiden von BARROWCLIFF und POWER² aufgestellten Formeln allein für die Chaulmoograsäure, und eine analoge auch für die Hydnocarpussäure gilt. Nach dieser Feststellung, die kurz danach von PERKINS⁴ bestätigt wurde, stellt die Chaulmoograsäure ein 1-(α -Korboxy-n-dodecyl)- Δ^2 -cyclopentan, d. h. eine Δ^2 -c-Pentenyl (1)-tridecansäure, die Hydnocarpussäure das entsprechende n-Decylderivat, d. h. die analoge Undecansäure von folgender Konstitution dar:



Weiterhin konnten STANLEY und ADAMS⁶ durch Überführung der Hydnocarpussäure in die Hydnocarpylessigsäure [nach dem Schema: Hydnocarpus-

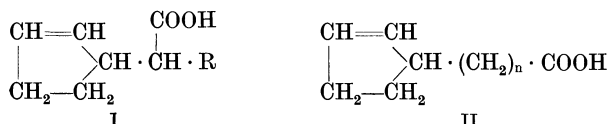
¹ MOSS, J.: Zit. S. 10. — ² BARROWCLIFF, M., u. F. B. POWER: J. chem. Soc. Lond. **91**, 557 (1907). — ³ SHRINER, R. L., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **47**, 2727 (1925) — s. auch R. ADAMS: Clin. Med. a. Surg. **35**, 747 (1928). — ⁴ PERKINS, G. A.: J. amer. chem. Soc. **48**, 1714 (1926). — ⁵ SCHMIDT, M.: Inaug.-Diss. Gießen 1923. — ⁶ STANLEY, W. M., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **51**, 1515 (1929).

säure → Hydnocarpussäureäthylester (I) → Hydnocarpylalkohol (II) → Hydnocarpylbromid (III) → Monohydnocarpylmalonsäurediäthylester (IV) → Hydnocarpylmalonsäure (V) → Hydnocarpylessigsäure] ein in jeder Hinsicht mit der

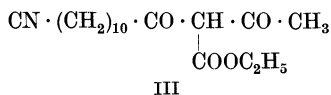


Chaulmoograsäure identisches, auch optisch aktives Produkt gewinnen und dadurch die engen Beziehungen zwischen beiden Säuren mit Sicherheit nachweisen.

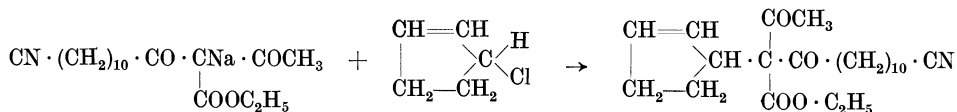
Die Richtigkeit dieser Konstitutionsformeln konnte ferner auch durch die *Synthese der Chaulmoograsäure* sichergestellt werden. Nachdem schon im Jahre 1909 EYKMAN¹ die Δ^2 -Cyclopentanessigsäure dargestellt hatte, gelang es 1927 PERKINS und CRUZ², zunächst eine Reihe von Δ^2 -Cyclopentenylfettsäuren, denen die nachstehend aufgeführte Strukturformel I zukommt, bei denen also am ersten C-Atom der Seitenkette Alkylreste (Äthyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, Allylrest) verankert sind, weiterhin aber auch die d, l-Chaulmoograsäure, die der in der



ω -Stellung substituierten Reihe (II) angehört, zu synthetisieren. Als Ausgangsmaterial diente die bei der Aufspaltung des Ricinusöls durch trockene Destillation erhältliche Undecylensäure $\text{CH}_2 = \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_8 \cdot \text{COOH}$, die unter bestimmten Bedingungen mit Bromwasserstoff ω -Bromundecylsäure $\text{Br} \cdot (\text{CH}_2)_{10} \cdot \text{COOH}$ (Schmelzpunkt 51°) lieferte, aus der dann mittels Natriumcyanids die ω -Cyanoundecylsäure $\text{CN} \cdot (\text{CH}_2)_{10} \cdot \text{COOH}$ (Schmelzpunkt 45° — 52°) gewonnen wurde. Diese ließ sich hierauf mit Phosphortrichlorid in das ω -Cyanoundecylsäurechlorid $\text{CN} \cdot (\text{CH}_2)_{10} \cdot \text{COCl}$ und dieses durch das Natriumsalz des Acetessigesters in den



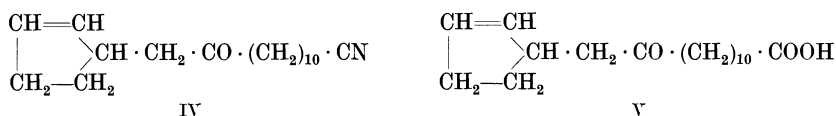
Diketoester (III) überführen. Durch Behandlung mit Natrium und hernach mit Cyclopentenylchlorid wurde nun die Δ^2 -Cyclopentenylgruppe eingeführt:



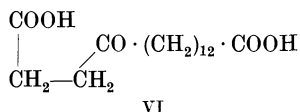
Durch Hydrolyse wurde aus dem alkylierten Diketoester unter anderem das dl- λ -Ketochoaulmoogronitril (IV) und daraus bei weiterer Hydrolyse die dl- λ -Ketochoaulmoograsäure (V) erhalten, welche sodann zu dl-Chaulmoograsäure

¹ EYKMAN, J. F.: Chem. Weekblad **6**, 702 (1909). — ² PERKINS, G. A., u. A. O. CRUZ: Monthly Bull. Philippine Health Service **6**, 569 (1926) — J. amer. chem. Soc. **49**, 517 u. 1070 (1927).

reduziert wurde. Hinsichtlich ihres Aussehens, ihrer Löslichkeit usw. ist diese optisch nicht aktive Chaulmoograsäure der natürlichen rechtsdrehenden Chaulmoograsäure sehr ähnlich; nach den Ergebnissen der Schmelzpunktbestimmungen



(68,5°) ist sie mit ihr isomer. Die Identität der Molekularstruktur der natürlichen und der synthetischen Chaulmoograsäure wurde durch Oxydation der beiden Substanzen mit Kaliumpermanganat zu γ -Keto-n-pentadekan- α, α' -dicarbonsäure (VI; Schmelzpunkt 125—126°) bewiesen (bezüglich des Ganges dieser Oxydation s. S. 39). Hinsichtlich der Synthese weiterer Fettsäuren der Chaul-



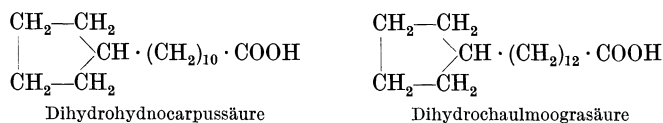
moograreihe vgl. S. 33 u. 41; hier sei nur noch vermerkt, daß die synthetische Darstellung der Hydnocarpussäure bis jetzt noch nicht geglückt ist.

Aus 1 kg rohem Chaulmoograöl lassen sich nach den Befunden von DEAN und WRENSHALL¹ etwa 100 g Chaulmoograsäure und 50 g Hydnocarpussäure gewinnen. Beide Säuren kommen in den wirksamen Flacourtiaceenölen als Glyceride vor, von denen unter anderem das Chaulmoogra-di-hydnocarpin zu etwa 79% und das Hydnocarpo-di-chaulmoogrin zu etwa 13% darin enthalten sind (BÖMER und ENGEL²). In Anbetracht der Doppelbindung in dem Kohlenstoffring sind die beiden Säuren als ungesättigte Fettsäuren zu betrachten; sie binden auch dementsprechende Mengen von Jod und Brom. Im Gegensatz zu den sonstigen ungesättigten Fettsäuren sind sie indessen, wie COLE³ hervorhebt, nicht flüssig, sondern fest und weisen verhältnismäßig hohe Schmelzpunkte auf; als feste Substanzen verhalten sie sich demgemäß hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften mehr wie gesättigte Fettsäuren. Die Salze der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure besitzen eine Löslichkeit, die etwa einem Mittelwert zwischen den Salzen der gewöhnlichen gesättigten und der ungesättigten Fettsäuren entspricht. Aus diesem Grunde lassen sich die üblichen Methoden zur quantitativen Trennung von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren für die Isolierung der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure nicht verwenden; dagegen führen hier die fraktionierte Krystallisation der Säuren aus ihrer alkoholischen Lösung, die fraktionierte Vakuumdestillation ihrer Äthylester oder die fraktionierte Ausfällung ihrer Bariumsalze zum Ziel (vgl. auch ZILBERG⁴, TAUB⁵). Die beiden Säuren krystallisieren in Form glänzender Blättchen. In dieser Form wird die Hydnocarpussäure im Gegensatz zur stabileren Chaulmoograsäure bei Luftzutritt sehr rasch zersetzt; dagegen bleibt auch die Hydnocarpussäure längere Zeit unverändert, wenn man sie zum Schmelzen bringt und dann erstarren läßt. Immerhin ist nach den Angaben von TAUB⁵ auch die Chaulmoograsäure in reinem Zustand nicht unbegrenzt haltbar; auch bei sorgfältigster Aufbewahrung beginnt sie sich schon nach kurzer Lagerung (2—3 Monate) zu zersetzen, wobei sie unter Abspaltung von Ameisensäure vergilbt und schwerer löslich wird. In Form ihres Äthylesters hält sie sich jedoch offenbar sehr gut und kann hieraus durch Ver-

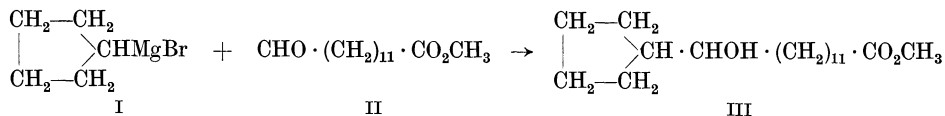
¹ DEAN, A. L., u. R. WRENSHALL: J. amer. chem. Soc. **42**, 2626 (1920) — Public Health Rep. **36**, 641 (1921). — ² BÖMER, A., u. H. ENGEL: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **57**, 113 (1929). — ³ COLE, H. J.: Internat. J. Leprosy **1**, 159 (1933). — ⁴ ZILBERG, J. G.: Khim. Farm. Prom. **1932**, 419. — ⁵ TAUB, L.: Zit. S. 10.

seifung leicht in reinsten Form wieder zurückerhalten werden. Durch Destillation bei $350^{\circ}/760$ mm erfahren die Äthylester nach den Befunden von PAGET, TREVAN und ATTWOOD¹ anscheinend keine Änderung ihrer chemischen Eigenschaften; dagegen treten bei lang dauernder Bestrahlung (Sonnenlicht) in offener Schale (dünne Schicht) Umwandlungen in chemischer und physikalischer Beziehung (Bildung von Lactonkörpern) auf. Hinsichtlich der Racemisierung von Chaulmoogra- und Hydnocarpussäure vgl. HINEGARDNER².

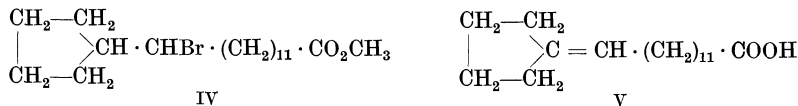
POWER und GORNALL führten die Chaulmoograsäure mittels Bromwasserstoffsäure in die Bromdihydrochaulmoograsäure, und diese durch Reduktion mit Zinkpulver in die Dihydrochaulmoograsäure $C_{18}H_{34}O_2$ (Schmelzpunkt $71-72^{\circ}$, Säurezahl 198,9) über. Von DEAN, WRENSHALL und FUJIMOTO³ sowie SHRINER und ADAMS⁴ wurde sowohl diese Säure wie auch die der Hydnocarpussäure entsprechende Dihydrohydnocarpussäure $C_{16}H_{30}O_2$ (Schmelzpunkt $62-63^{\circ}$, Säurezahl 220,8) durch Reduktion mit Hilfe von Wasserstoff in Gegenwart von



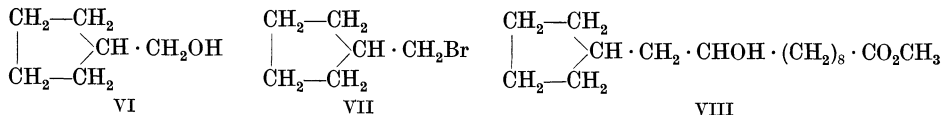
Palladium- und Platinschwamm bzw. nur von Platinmohr als Katalysator dargestellt. Beide Dihydrosäuren besitzen keine Doppelbindung mehr (Jodzahl = 0) und sind infolge Verlustes der Asymmetrie des Moleküls optisch inaktiv. Weiterhin gelang es NOLLER und ADAMS⁵, diese beiden Säuren und ihre Amine zu synthetisieren. Bei der Darstellung der Dihydrochaulmoograsäure gingen die beiden Autoren vom Cyclopentylmagnesiumbromid (I) und vom Methylester



der λ -Aldehyddodecansäure (μ -Oxododecan- α -carbonsäuremethylester, II) aus, die zum Methylester der μ -Cyclopentyl- μ -oxytridecansäure (III) kondensiert wurden; dieser gab mit Phosphortribromid den Methylester der μ -Cyclopentyl- μ -bromtridecansäure (IV), aus dem dann mittels alkoholischer Kaliumhydroxylösung die μ -Cyclopentyl- λ -tridecylensäure (V) erhalten wurde, die sich mit Hilfe von Wasserstoff und Platinmohr in die μ -Cyclopentyl-tridecansäure (= Dihydro-

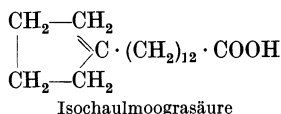


chaulmoograsäure) überführen ließ. Bei der Synthese der Dihydrohydnocarpussäure wurde durch Einwirkung von Formaldehyd auf Cyclopentylmagnesiumbromid (I) das Cyclopentylcarbinol (VI) und aus diesem das Cyclopentylmethylbromid (VII) erhalten. Letzteres ergab dann mit ϑ -Aldehydononansäuremethylester

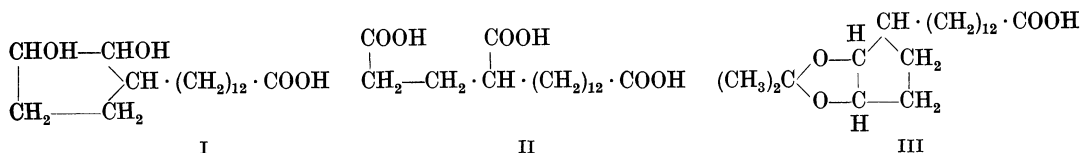


¹ PAGET, H., J. W. TREVAN u. A. M. P. ATTWOOD: Internat. J. Leprosy **2**, 149 (1934). — ² HINEGARDNER, W. S.: J. amer. chem. Soc. **55**, 2831 (1933). — ³ DEAN, A. L., u. R. WRENSHALL: Publ. Health Rep. **37**, 1395 (1922). — DEAN, A. L., R. WRENSHALL u. G. FUJIMOTO: U. S. Publ. Health Bull. **141**, 24 (1924). — ⁴ SHRINER, R. L., u. R. ADAMS: Zit. S. 30. — ⁵ NOLLER, C. R., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **48**, 1080 (1926).

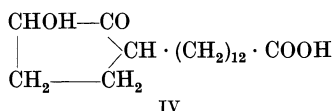
ester [CHO·(CH₂)₈·CO₂CH₃; *l*-Oxononan- α -carbonsäuremethylester] den Methylester der κ -Cyclopentyl-*l*-oxyundecansäure (VIII), aus dem sich der Methylester der κ -Cyclopentyl-*l*-bromundecansäure, und schließlich die κ -Cyclopentylundecansäure (= Dihydrohydnicarpussäure) gewinnen ließ. Aus der Bromdihydrochaulmoograsäure stellten dann noch SHRINER und ADAMS durch Herausnahme von HBr neben 5,4% Chaulmoograsäure 94,6% *Isochaulmoograsäure* her, der sie nachstehende Konstitution zuschreiben:



Wie schon BARROWCLIFF und POWER¹ festgestellt haben, wie dann aber durch PERKINS² bestätigt und ergänzt wurde, entstehen durch Oxydation der Chaulmoograsäure mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung Glykole der Chaulmoograsäure, die von PERKINS als α -Dioxydihydrochaulmoograsäure ($[\alpha]_D = +4,9^\circ$; Schmelzpunkt 106°) und β -Dioxydihydrochaulmoograsäure ($[\alpha]_D = -38,2^\circ$; Schmelzpunkt 85°) bezeichnet werden. Nach seinen Befunden



sind die beiden Glykole stereoisomer (vermutlich ω -2,3-Dioxycyclopentantridecansäure; Formel I) und gehen bei weiterer Oxydation in dieselbe Tricarbonsäure (n-Pentadecan- α, γ, α' -tricarbonsäure; Formel II) über. In Aceton gelöst geben die beiden Glykole bei Gegenwart von Spuren Mineralsäure Acetale, nämlich cyclische o-Acetonäther (III), von denen das Acetal des β -Glykols (Siedepunkt 60° ; $[\alpha]_D = -10,5^\circ$) schneller hydrolysiert als das des α -Glykols (Siedepunkt 64° ; $[\alpha]_D = +28,6^\circ$), wodurch eine Trennung der beiden möglich ist. BARROWCLIFF und POWER geben weiter an, daß bei der Oxydation eines der beiden Glykole der Methylester der Oxyketodihydrochaulmoograsäure (IV)



gebildet werde, und daß dieser bei der Hydrolyse ein Dicarbonsäurelacton gebe. SHRINER und ADAMS³, sowie PERKINS konnten diesen Befund nicht bestätigen; PERKINS gibt jedoch an, daß er das Lacton offenbar gefunden habe, daß es aber wohl als ein Nebenprodukt bei der Glykolbildung aufzufassen sei.

Zu erwähnen wäre weiterhin, daß nach Feststellungen von KEIMATSU⁴ durch Oxydation der Hydnicarpussäure bei niedriger Temperatur Dioxyhydnicarpussäure C₁₅H₂₇(OH)₂COOH vom Schmelzpunkt 83° entsteht. Hinsichtlich des Abbaues der Chaulmoograsäure, der Hydnicarpussäure und ihrer Dihydroderivate (sog. modifizierter CURTIUSScher Abbau) vgl. NAEGELI und STEFANOVITSCH⁵, sowie NAEGELI und VOGT-MARKUS⁶ (s. auch MARKUS⁷). Bemerkenswert

¹ BARROWCLIFF, M., u. F. B. POWER: Zit. S. 10. — ² PERKINS, G. A.: J. amer. chem. Soc. **48**, 1714 (1926). — ³ SHRINER, R. L., u. R. ADAMS: Zit. S. 30. — ⁴ KEIMATSU, S.: Yakugaku Zasshi **1920**, Nr 458. — ⁵ NAEGELI, C., u. G. STEFANOVITSCH: Helvet. chim. Acta **11**, 609 (1928). — ⁶ NAEGELI, C., u. E. VOGT-MARKUS: Helvet. chim. Acta **15**, 60 (1932). — ⁷ MARKUS, E.: Ein modifizierter CURTIUSScher Abbau. Der Abbau der Chaulmoogra- und Hydnicarpussäure und ihrer Dihydroderivate. Inaug.-Diss. Zürich 1931.

ist ferner die von ANDRÉ und JOUATTE¹ (s. auch JOUATTE²) mitgeteilte Tatsache, daß im Gegensatz zu den Glyceriden der gesättigten Fettsäuren der Schmelzpunkt des Trichaulmoogrins nicht wenige Grade über dem der Chaulmoograsäure, sondern 23° tiefer liegt (Chaulmoograsäure 68°, Trichaulmoogrin 45°). Weitere Glyceride des Chaulmoograöls (Tri-dihydrochaulmoogrin vom Schmelzpunkt 51°, Tri-dihydrohydnocarpin vom Schmelzpunkt 39,2°, Di-dihydro-chaulmoogrin vom Schmelzpunkt 60,7°) wurden von BÖMER und ENGEL³ dargestellt.

Außer den Salzen und Estern der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure, die, worauf hernach (s. S. 51 ff.) zurückzukommen sein wird, zum Teil ausgedehnte klinische Anwendung finden, wurden von einer großen Reihe Autoren (POWER und GORNALL⁴, POWER und BARROWCLIFF⁵, OSTROMYSSLENSKI und BERGMANN⁶, OSTROMYSSLENSKI und PETROW⁷, VALENTI⁸, KEIMATSU⁹, DEAN und WRENSHALL¹⁰, DEAN, WRENSHALL und FUJIMOTO¹¹, GARDNER¹², PERKINS¹³, PERKINS und CRUZ¹⁴, JOSEPH und SUDBOROUGH¹⁵, BENDER und DE WITT¹⁶, NORD und SCHWEITZER¹⁷, HENRY, SHARP und BROWN¹⁸, PERNET, MINVIELLE und POMARET¹⁹, VAN DYKE und ADAMS²⁰, HERRERA-BATTEKE²¹, HERRERA-BATTEKE und WEST²², DEWAR²³, BARANGER²⁴, NAEGELI und STEFANOVITSCH²⁵, NAEGELI und VOGT-MARKUS²⁶, MARKUS²⁷, HINEGARDNER und JOHNSON²⁸, COLE²⁹, SANTIAGO und WEST³⁰, DE SANTOS und WEST³¹, SANTILLAN und WEST³², LENDORFF³³, FOURNEAU und BARANGER³⁴, ANDERSON, EMERSON und LEAKE³⁵, HUGHES³⁶, HUGHES und RIDEAL³⁷, BIROSEL und HUANG³⁸, NIEDERL und WHITMAN³⁹,

¹ ANDRÉ, E., u. D. JOUATTE: Bull. Soc. chim. France **43**, 347 (1928). — ² JOUATTE, D.: Zit. S. 7. — ³ BÖMER, A., u. H. ENGEL: Zit. S. 19. — ⁴ POWER, F. B., u. F. H. GORNALL: Zit. S. 10. — ⁵ POWER, F. B., u. M. BARROWCLIFF: Zit. S. 10. — ⁶ OSTROMYSSLENSKI, J., u. A. BERGMANN: J. russ. phys.-chem. Ges. **47**, 318 (1915). — ⁷ OSTROMYSSLENSKI, J., u. D. PETROW: J. russ. phys.-chem. Ges. **47**, 335 (1915). — ⁸ VALENTI, A.: Arch. ital. Biol. **66**, 201 (1916) — Arch. Farmacol. sper. **23** (1917); **33**, 108 (1922) — Riforma med. **35**, Nr 46 (1919) — Giorn. Clin. med. **2**, 161 (1921). — ⁹ KEIMATSU, S.: Zit. S. 18. — ¹⁰ DEAN, A. L., u. R. WRENSHALL: J. amer. chem. Soc. **42**, 2626 (1920) — Publ. Health Rep. **36**, 641 (1921); **37**, 1395 (1922) — s. auch R. WRENSHALL u. A. L. DEAN: U. S. Publ. Health Bull. **141**, 12 (1924). — ¹¹ DEAN, A. L., R. WRENSHALL u. G. FUJIMOTO: U. S. Publ. Health Bull. **141**, 24 (1924); **168**, 28 (1927) — J. amer. chem. Soc. **47**, 403 (1925). — ¹² GARDNER, H. C. T.: Pharmaceut. J. **55**, 154 (1922). — ¹³ PERKINS, G. A.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **1**, 62 (1921); **5**, 369 (1925) — Philippine J. Sci. **21**, 1 (1922); **24**, 621 (1924) — J. amer. chem. Soc. **48**, 1714 (1926). — ¹⁴ PERKINS, G. A., u. A. O. CRUZ: Philippine J. Sci. **23**, 543 (1923) — J. amer. chem. Soc. **49**, 517 u. 1070 (1927) — Monthly Bull. Philippine Health Serv. **6**, 569 (1926). — S. auch G. A. PERKINS, A. O. CRUZ u. M. O. REYES: J. ind. Eng. Chem. **19**, 939 (1927). — ¹⁵ JOSEPH, J., u. J. J. SUDBOROUGH: J. Ind. Inst. Sci. **5**, 133 (1923). — ¹⁶ BENDER, L., u. L. M. DE WITT: Amer. Rev. Tbc. **9**, 65 (1924). — ¹⁷ NORD, F. F., u. G. G. SCHWEITZER: Biochem. Z. **156**, 269 (1925). — ¹⁸ HENRY, T. A., T. M. SHARP u. M. BROWN: Biochemic. J. **19**, 518 (1925). — ¹⁹ PERNET, J., M. MINVIELLE u. M. POMARET: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **41**, 32 (1925) — La Vie médicale **1926**, Nr 23. — ²⁰ VAN DYKE, R. H., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **48**, 2393 (1926). — ²¹ HERRERA-BATTEKE, P.: Philippine J. Sci. **32**, 35 (1927). — ²² HERRERA-BATTEKE, P. P., u. A. P. WEST: Philippine J. Sci. **31**, 161 (1926). — ²³ DEWAR, M. M.: U. S. Publ. Health Bull. **168**, 31 u. 33 (1927). — ²⁴ BARANGER, P. M.: Französ. Pat. 679041 vom 27. Nov. 1928 [Chem. Abstr. **25**, 970 (1931)]. — ²⁵ NAEGELI, C., u. G. STEFANOVITSCH: Zit. S. 34. — ²⁶ NAEGELI, C., u. E. VOGT-MARKUS: Zit. S. 34. — ²⁷ MARKUS, E.: Zit. S. 34. — ²⁸ HINEGARDNER, W. S., u. T. B. JOHNSON: J. amer. chem. Soc. **51**, 1503 (1929). — ²⁹ COLE, H. J.: Philippine J. Sci. **40**, 499, 503 (1929); **46**, 377 (1931); **47**, 351 (1932) — Leprosy Rev. **2**, 109 (1931) — Internat. J. Leprosy **1**, 159 (1933); **3**, 81 (1935). — ³⁰ SANTIAGO, S., u. A. P. WEST: Philippine J. Sci. **33**, 265 (1927); **35**, 405 (1928). — ³¹ DE SANTOS, J., u. A. P. WEST: Philippine J. Sci. **38**, 293 u. 445 (1929); **40**, 485 (1929); **41**, 373 (1930); **43**, 409 (1930). — ³² SANTILLAN, P., u. A. P. WEST: Philippine J. Sci. **40**, 493 (1929). — ³³ LENDORFF, P.: Inaug.-Diss. Zürich 1931. — ³⁴ FOURNEAU, E., u. P. M. BARANGER: Bull. Soc. chim. France **49**, 1161 (1931). — ³⁵ ANDERSON, H. H., G. A. EMERSON u. C. D. LEAKE: Internat. J. Leprosy **2**, 39 (1934). — ³⁶ HUGHES, A. H.: J. chem. Soc. Lond. **1933**, 338. — ³⁷ HUGHES, A. H., u. E. K. RIDEAL: Proc. roy. Soc. Lond. A **140**, 253 (1933). — ³⁸ BIROSEL, D. M., u. H. L. HUANG: Univ. Philippines Nat. a. Appl. Sci. Bull. **3**, 1 (1933). — ³⁹ NIEDERL, J. B., u. B. WHITMAN: J. amer. chem. Soc. **56**, 1966 (1934).

HÜBSCHMANN¹, BOCKMÜHL und KNOLL², STEFANOVIČ³, WAGNER-JAUREGG und ARNOLD⁴ u. a.; s. auch I.G.-Farbenindustrie AG.⁵, Gesellsch. f. Chem. Industrie, Basel⁶, F. Hoffmann-La Roche u. Co. AG. Basel⁷ und Dr. Georg Henning, chem.-pharm. Werk G. m. b. H., Berlin-Tempelhof⁸) noch zahlreiche weitere einfache und komplizierte Derivate der genannten beiden Cyclosäuren dargestellt. Da diese Substanzen mit wenigen später zu erwähnenden Ausnahmen bisher noch nicht auf ihre biologischen Eigenschaften untersucht und auf ihren Heilwert geprüft worden sind, kann von ihrer Aufzählung und Besprechung hier abgesehen werden.

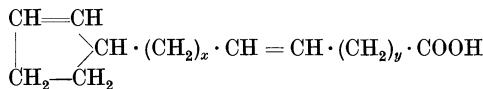
Außer in dem echten Chaulmoograöl (von Taraktogenos kurzii King) sind auch in den Ölen der meisten Hydnocarpusarten Chaulmoogra- und Hydnocarpussäure nachgewiesen worden (vgl. Tab. 3). Die Hydnocarpussäure wird sogar nach den Angaben von TAUB⁹ am besten und reinsten aus dem Öl von Hydnocarpus laurifolia Sleumer (Hydnocarpus wightiana Blume) über die Methylester gewonnen, die aus fast reinem Hydnocarpusester bestehen. Die chemische Zusammensetzung der einzelnen Hydnocarpusöle, insbesondere ihr Gehalt an optisch aktiven Fettsäuren, ist indessen, wie sich insbesondere aus den Verschiedenheiten des spezifischen Gewichts, der optischen Aktivität, des Schmelzpunktes, der Säure-, Verseifungs- und Jodzahl ergibt, nicht gleichartig (vgl. auch DEAN und WRENSHALL¹⁰, ANDRÉ¹¹, PERROT¹², HENRY¹³). Im Öl von Hydnocarpus alcalae und ebenso in manchen Oncobeenölen (Caloncoba echinata, Carpotoche brasiliensis) wurde von einigen Autoren zwar Chaulmoograsäure, aber keine Hydnocarpussäure nachgewiesen (GOULDING und AKERS¹⁴, BRILL¹⁵, ANDRÉ¹¹, HENRY¹⁶, ROTHE und SURERUS¹⁷); DIAS DA SILVA¹⁸, KARIYONE und HASAGAWA¹⁹, PAGET, TREVAN und ATTWOOD²⁰ sowie PAGET²¹ konnten allerdings im Sapucainhaöl auch Hydnocarpussäure feststellen (vgl. S. 38). Auffallend ist die außerordentlich geringe optische Aktivität (+0,7°) des Öls von Hydnocarpus ovoidea (PERKINS, CRUZ und REYES²²; s. S. 29 und Tabelle 3); sollte sich dieser Befund bei Nachprüfungen bestätigen, so würde dadurch einerseits die Annahme von MERRILL²³, daß Hydnocarpus ovoidea mit H. subfalcata identisch ist (s. Tabelle 1), recht unwahrscheinlich, und andererseits könnte das Öl von H. ovoidea nicht mehr zur Gruppe des Chaulmoograöls gerechnet werden.

Bereits POWER und BARROWCLIFF²⁴ haben besonders auf Grund ihrer Unter-

¹ HÜBSCHMANN, K.: Česká Dermat. **15**, 154 (1934). — ² BOCKMÜHL, M., u. R. KNOLL: U. S. Patent 1944 542 vom 23. Jan. 1934 — s. auch I.G. Farbenindustrie AG.: DRP. 596594 vom 7. Mai 1934. — ³ STEFANOVIČ, O.: Jugoslav. Pat. 12 733 vom 27. Febr. 1936 [Chem. Zbl. **108 I**, 2637 (1937)]. — ⁴ WAGNER-JAUREGG, TH., u. H. ARNOLD: Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1459 (1937). — ⁵ I.G. Farbenindustrie AG.: Brit. Pat. 311 236 vom 7. Mai 1928 [Chem. Abstr. **24**, 920 (1930)]; DRP. 529 811 vom 8. Mai 1928 [Chem. Abstr. **25**, 970 (1931)] und 582 390 vom 14. Aug. 1933. — ⁶ Gesellschaft für Chemische Industrie, Basel: Schweizer Pat. 107776, 107777, 107778, 107779, 107780, 107781, 107782 vom 17. Juli 1923 u. 108 846 vom 17. Juli 1923; Zusätze zum Schweizer Pat. 107 202 vom 17. Juli 1923. — ⁷ F. Hoffmann-La Roche u. Co. AG. Basel: Schweizer Pat. 139 326 vom 27. Nov. 1928 [Chem. Abstr. **25**, 775 (1931)]. — ⁸ Dr. Georg Henning, chem.-pharm. Werk G. m. b. H., Berlin-Tempelhof: DRP. 527712 vom 23. Nov. 1929 [Chem. Abstr. **25**, 5284 (1931)]. — ⁹ TAUB, L.: Zit. S. 10. — ¹⁰ DEAN, A. L., u. R. WRENSHALL: Zit. S. 11. — ¹¹ ANDRÉ, E.: Zit. S. 18. — ¹² PERROT, E.: Zit. S. 7. — ¹³ HENRY, T. A.: Kew Bull. **1926**, 17 — Proc. roy. Soc. Med., Sect. trop. Dis. **20**, 995 (1927). — ¹⁴ GOULDING, E., u. N. CH. AKERS: Zit. S. 22. — ¹⁵ BRILL, H. C.: Philippine J. Sci. **12**, 37 (1917). — ¹⁶ HENRY, T. A.: Proc. roy. Soc. Med., Sect. trop. Dis. **20**, 995 (1927). — ¹⁷ ROTHE, O., u. D. SURERUS: Rev. Soc. brasileira Chim. **2**, 358 (1931). — ¹⁸ DIAS DA SILVA, R. A.: Rev. brasileira Med. e Pharm. **2**, 627 (1926). — ¹⁹ KARIYONE, T., u. Y. HASAGAWA: Jagugaku Zasshi **54**, 28 (1934). — ²⁰ PAGET, H., J. W. TREVAN u. A. M. P. ATTWOOD: Zit. S. 22. — ²¹ PAGET, H.: J. chem. Soc. Lond. **1937**, 955. — ²² PERKINS, G. A., A. O. CRUZ u. M. O. REYES: J. Ind. Eng. Chem. **19**, 939 (1927). — ²³ MERRILL, E. D.: Zit. S. 18. — ²⁴ POWER, F. B., u. M. BARROWCLIFF: J. chem. Soc. Lond. **87**, 884 (1905).

suchung des Öls von *Hydnocarpus wightiana* mit der Möglichkeit gerechnet, daß die optische Aktivität des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden Öle anderer Flacourtiaceenarten nicht ausschließlich durch ihren Gehalt an den genannten beiden cyclischen Fettsäuren bedingt ist, daß vielmehr noch niedrigere Homologe der Chaulmoograensäure (z. B. $C_{14}H_{24}O_2$) in den Ölen vorhanden sein können. Wenn auch die Isolierung eines oder mehrerer solcher niederen Homologen bisher noch nicht gelungen ist, so sprechen doch die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren (LENDRICH, KOCH und SCHWARZ¹, WARREN², ANDRÉ³, COLE⁴) dafür, daß die Annahmen von POWER und BARROWCLIFF zu Recht besteht. So zeigte sich in den Versuchen von ANDRÉ bei Anwendung gewisser organischer Lösungsmittel, welche eine Trennung der Öle in flüssige und feste Bestandteile erlauben, daß auch die flüssigen Fraktionen das polarisierte Licht meist in erheblichem Grade zu drehen vermögen, trotzdem die Glyceride der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure ausschließlich in den festen Partien enthalten sind. Nach der Meinung von ANDRÉ deutet diese Beobachtung darauf hin, daß in den betreffenden Ölen neben diesen beiden noch andere Fettsäuren enthalten sind, die wohl ebenfalls Derivate des Cyclopentans darstellen, deren Glyceride aber in die flüssigen Fraktionen übergehen (vgl. auch Tabelle 4).

Eine solche flüssige ungesättigte Cyclofettsäure, die aber anscheinend einer anderen Reihe als die Chaulmoogra- und die Hydnocarpussäure angehört, glauben ANDRÉ und JOUATTE⁵ (s. auch JOUATTE⁶) im Öl von *Caloncoba echinata* („Gorliöl“; s. Tabelle 2), das nach ihren eigenen Befunden 75—80%, und nach den früheren Feststellungen von GOULDING und AKERS⁷ 87,5% Chaulmoograensäure, aber ähnlich wie das Öl von *Hydnocarpus alcalae* (s. Tabelle 3) keine Hydnocarpussäure enthält, nachgewiesen zu haben. Außer etwa 10% erstmals festgestellter Palmitinsäure fanden sich in dem Öl nämlich noch 10—12% einer farblosen, an der Luft schnell bräunenden flüssigen Säure mit nachstehenden Konstanten: Spezifisches Gewicht 0,9364; Brechungsindex 1,4783; $[\alpha]_D = +50,3^\circ$; Sättigungszahl 199,5; Jodzahl 169,6. Auf Grund ihrer Befunde nehmen die beiden Autoren an, daß diese von ihnen als *Gorlisäure* bezeichnete Fettsäure die Bruttoformel $C_{18}H_{30}O_2$ aufweist und vielleicht mit einer schon früher von WRENSHALL und DEAN⁸ aus einer Probe von Chaulmoograöl des Handels isolierten und als *Taraktogenossäure* bezeichneten Fettsäure (Schmelzpunkt 164° ; $[\alpha]_D = +53,1^\circ$; Jodzahl 168,3; vgl. auch PADUA⁹) identisch oder nahe verwandt ist. Vermutlich ist sie auch mit der neuerdings von PAGET (s. S. 39) im Sapucainhöl nachgewiesenen *Dehydrochaulmoograensäure* zu identifizieren. ANDRÉ und JOUATTE sind der Ansicht, daß die Gorlisäure, die sich von der Chaulmoograensäure also nur durch einen Mindergehalt von 2 H-Atomen unterscheidet, einen Ring und wahrscheinlich 2 Doppelbindungen enthält, deren eine wie bei der Chaulmoograensäure im Ringanteil des Moleküls und deren andere in der Seitenkette liegt:

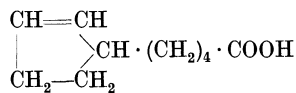


Gorlisäure ($x + y = 10$)

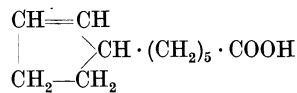
¹ LENDRICH, K., E. KOCH u. L. SCHWARZ: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **22**, 441 (1911). — ² WARREN, L. E.: J. amer. pharmaceut. Assoc. **10**, 510 (1921). — ³ ANDRÉ, E.: Zit. S. 18. — ⁴ COLE, H. J.: Philippine J. Sci. **40**, 499 (1929). — ⁵ ANDRÉ, E., u. D. JOUATTE: Zit. S. 35. — ⁶ JOUATTE, D.: Zit. S. 7. — ⁷ GOULDING, E., u. N. CH. AKERS: Zit. S. 22 — s. auch Bull. Imper. Inst. **11**, 439 (1913). — ⁸ WRENSHALL, R., u. A. L. DEAN: U. S. Publ. Health Bull. **141**, 12 (1924). — ⁹ PADUA, R. G.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **2**, 105 (1922).

Zu erwähnen wäre hier noch, daß ANDRÉ und JOUATTE einige Derivate und Salze der Gorlisäure, nämlich das Amid, das Diäthylamid, das gorlisaure Hydroxylamin, sowie das Lithium-, Barium-, Magnesium- und Kupfersalz dargestellt haben. Nur das Lithiumsalz und das Amid ließen sich in krystallisierter Form gewinnen. Eine Erprobung der reinen Gorlisäure auf ihren Heilwert bei Lepra ist, wie schon hier erwähnt sei, anscheinend noch nicht erfolgt.

In dem südamerikanischen Sapucainhaöl (von *Carpotroche brasiliensis*) wurden schon im Jahre 1866 durch PECKOLT¹ neben zwei optisch nicht aktiven Säuren [der *Carpotrocholeinsäure* (32%) von bisher nicht näher bekannter Konstitution, sowie der *Palmitinsäure* (12%)] zwei optisch aktive ungesättigte Fettsäuren, die er als *Carpotrocha*- (25%) und als *Carpotrochinsäure* (31%) bezeichnete, und ein mit dem Namen *Carpotrochin* belegtes Alkaloid festgestellt. Nach den Angaben von MACHADO² (s. auch PIERINI³) sollen die *Carpotrochasäure* (*Acidum carpotrochicum*) $C_{11}H_{18}O_2$ und die *Carpotrochinsäure* (*Acidum carpotrochonicum*) $C_{10}H_{16}O_2$, die er in reiner Form dargestellt zu haben glaubte, derselben Reihe wie die Chaulmoogra- und die *Hydnocarpussäure* angehören, aber wesentlich kürzere Seitenketten als diese aufweisen (vgl. auch Tabelle 4):



Carpotrochinsäure ?



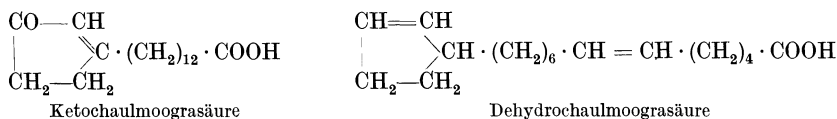
Carpotrochasäure ?

Der Schmelzpunkt der *Carpotrochasäure* liegt nach MACHADO bei 26°; ihr Drehungsindex $([\alpha])_D$ beträgt +54°, ihre Jodzahl 139,2 und ihre Sättigungszahl 128,2, während die *Carpotrochinsäure* schon bei 18° schmelzen, ein Drehungsvermögen $([\alpha])_D = +69,4^\circ$, eine Jodzahl von 150,4 und eine Sättigungszahl von 168,3 aufweisen soll.

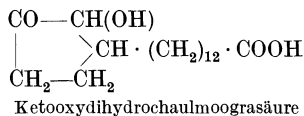
Im Gegensatz zu diesen Angaben von MACHADO steht nun aber DIAS DA SILVA⁴ auf Grund seiner Untersuchungen auf dem Standpunkt, daß es sich bei den von PECKOLT beschriebenen Fettsäuren nicht um einheitliche Substanzen, sondern um Fettsäuregemische von verschiedener Zusammensetzung handelte, in denen vor allem Chaulmoogra- und *Hydnocarpussäure* in wechselnden Mengen enthalten waren. Auf dem Gehalt der Mischungen an diesen beiden Säuren beruht nach DIAS DA SILVA ihre optische Aktivität und ihre von MACHADO festgestellte Wirkung auf säurefeste Bacillen. Die Angabe von DIAS DA SILVA, daß im Sapucainhaöl ebenso wie im Chaulmoograöl Chaulmoogra- und *Hydnocarpussäure* enthalten sind und anscheinend die wirksamen Bestandteile darstellen, wurde in der Folgezeit dann noch von ROTHE und SURERUS⁵, die aus dem Öl von *Carpotroche brasiliensis* beträchtliche Mengen von Chaulmoograisäure isolieren konnten und deren Identität mit der *Carpotrochasäure* von PECKOLT für wahrscheinlich halten, von KARIYONE und HASAGAWA⁶, von PAGET, TREVAN und ATTWOOD⁷, nach deren Befunden nahezu 60% der Gesamtfettsäuren des Sapucainhaöls aus Chaulmoogra- und *Hydnocarpussäure* bestehen, sowie von PAGET⁸ bestätigt (vgl. S. 36).

¹ PECKOLT, T.: Z. österr. Apothekervereins 4, 100, 141 (1866) — Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 9, 43, 73, 162, 222, 326 (1899). — ² MACHADO, A.: Brazil Medico 40 I, 275 (1926) — Ann. Soc. med. e cir. do Rio de Janeiro 40, 189 (1926) — Em torno da terapeutica da lepra. Minas: Leopoldina 1931 — Rev. de Leprol. de S. Paulo 1, 130 (1934). — ³ PIERINI, L. E.: Semana méd. 35, 1122 u. 1183 (1928). — ⁴ DIAS DA SILVA, R. A.: Rev. brasileira Med. e Pharm. 2, 399, 627 (1926). — ⁵ ROTHE, O., u. D. SURERUS: Zit. S. 22. — ⁶ KARIYONE, T., u. Y. HASAGAWA: Zit. S. 22. — ⁷ PAGET, H., J. W. TREVAN u. A. M. P. ATTWOOD: Zit. S. 22. — ⁸ PAGET, H.: Zit. S. 36.

Neuerdings gelang es PAGET¹, im Sapucainhaöl mittels fraktionierter Krystallisation und auf dem Wege über die in Aceton und Äther verschiedenen löslichen Kupfersalze einige flüssige Fettsäuren, nämlich die *Ketochaulmoograsäure* C₁₈H₃₀O₃ (Schmelzpunkt 116°), die *Ketohydnocarpussäure* C₁₆H₂₆O₃ (Schmelzpunkt 108°)

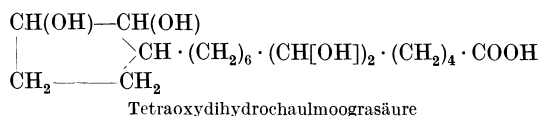


und die *Dehydrochaulmoograsäure* C₁₈H₃₀O₂ nachzuweisen. Die erste der beiden isolierten, optisch nicht aktiven Ketosäuren gab bei katalytischer Hydrogenierung ein Gemisch von Dihydrochaulmoograsäure (s. Formel S. 33) und einer Dihydroketosäure, und bei Oxydation große Mengen der γ -Keto-n-pentadecan- α, α' -dicarbonsäure (s. Formel VI auf S. 32); PAGET nimmt deshalb an, daß die Autooxydation der Chaulmoograsäure über ein bis jetzt noch nicht isoliertes Ketol (s. folgende Formel) und die Ketochaulmoograsäure zur γ -Keto-n-pentadecan-



α, α' -dicarbonsäure erfolgt. Die Dehydrochaulmoograsäure C₁₈H₃₀O₂, deren Isolierung bis jetzt noch nicht gelang, ist allem Anschein nach mit der oben (S. 37) erwähnten Taraktogenossäure, die von WRENSHALL und DEAN aus Chaulmoograöl erhalten wurde, und der von ANDRÉ und JOUATTE aus dem Gorliöl isolierten Gorlisäure identisch.

Die nach Abtrennung der Ketochaulmoograsäure und der Ketohydnocarpussäure aus der flüssigen Fraktion des Sapucainhaöls verbliebenen Fettsäuren ließen sich nach den Befunden von PAGET leicht hydrogenieren und lieferten dabei Dihydrochaulmoograsäure und wegen ihres Ölsäureanteils auch Stearinsäure. Bei der Oxydation der Säuren mittels Kaliumpermanganat entstand außer Dioxystearinsäure (aus Ölsäure) noch eine von PAGET als Tetraoxydihydrochaulmoograsäure angesehene linksdrehende wasserlösliche Säure (Schmelzpunkt 111—113°; $[\alpha]_D = -17,9^\circ$), die offenbar in mehreren stereoisomeren



Formen auftritt und durch das Chromsäuregemisch von BECKMANN rasch zu Adipinsäure [COOH · (CH₂)₄ · COOH] und n-Nonan- α, α', γ -tricarbonsäure [COOH · (CH₂)₂ · CH(COOH) · (CH₂)₆ · COOH] oxydiert wird. Außerdem ist in der Fraktion der flüssigen Fettsäuren des Sapucainhaöls aber offenbar noch eine Dehydroisochaulmoograsäure (vgl. die Formel der Isochaulmoograsäure auf S. 34) enthalten, da in dem Oxydationsgemisch auch noch das Semicarbazon C₁₃H₂₃O₅N₃ einer Ketosäure nachzuweisen war, die wahrscheinlich als δ -Keto-n-decan- α, ω -dicarbonsäure [COOH · (CH₂)₃ · CO · (CH₂)₆ · COOH] anzusehen ist.

Nach den Befunden von PAGET bestehen die Fettsäuren des Sapucainhaöls zu 65—70% aus Chaulmoogra-, Hydnocarpus- und Palmitinsäure, zu 4% aus Ölsäure, zu 9% aus Dehydrochaulmoograsäure, zu 4% aus Ketochaulmoogra- und Ketohydnocarpussäure und zu 9% aus Teersäuren. PAGET nimmt an, daß auch die Hydnocarpusöle ähnlich zusammengesetzt sind.

¹ PAGET, H.: Zit. S. 36.

Außer den optisch aktiven ungesättigten Fettsäuren, die in den verschiedenen Flacourtiaceenölen bis zu 95% der Gesamtfettsäuren ausmachen, finden sich darin noch wechselnde Mengen zahlreicher acyclischer normaler Fettsäuren (Laurin-, Myristin-, Stearin-, Palmitinsäure u. a.). HASHIMOTO¹ konnte im Chaulmoograöl (von Taraktogenos kurzii) ferner unter anderem zwei optisch inaktive Fettsäuren: die Taraktogenossäure² C₃₆H₆₀O₆ (Schmelzpunkt 113,5°; Jodzahl 42,51) und die Isogadoleinsäure C₂₀H₃₈O₂ (Schmelzpunkt 65,5°—66°; Jodzahl 78,13) nachweisen; außerdem glaubt er, in dem genannten Öl neben harzigen Stoffen noch Arachinsäure C₂₀H₄₀O₂, sowie zwei andere feste Säuren und eine lactonähnliche Substanz C₁₈H₃₂O₂ (Schmelzpunkt —11,6°) aufgefunden zu haben.

Nach den Angaben von STÉVENEL³ findet sich in den therapeutisch wirksamen Flacourtiaceenölen (Hydnocarpus anthelmintica, H. laurifolia s. wightiana u. a., doch nicht im Öl von H. saigonensis) eine aus der Samenschale, nicht aus dem eigentlichen Kern stammende, für Eidechsen und Frösche sehr giftige, für Warmblüter dagegen fast unschädliche Substanz, die er zuerst für ein Alkaloid hielt, jetzt aber als ein den Phytosterinen nahestehendes Lipoid ansieht (vgl. S. 79). Nach den Befunden von UCHIDA⁴ enthält das Chaulmoograöl 0,144% Cholesterin (Lebertran enthält 0,7% und Olivenöl 0,115% Cholesterin). Derselbe Autor hat im Chaulmoograöl sodann noch Vitamin A (UCHIDA⁵) und Vitamin B (UCHIDA und KOTSUKA⁶) nachgewiesen. Das Vorkommen von Vitamin B im Chaulmoograöl wurde von OTSUKA und KAWASOME⁷ durch Versuche an Tauben bestätigt, dagegen konnte KOIWA⁸ Vitamin A im Chaulmoograöl nicht feststellen.

Weiter kommen im Chaulmoograöl und in den anderen ihm nahestehenden Flacourtiaceenölen auch noch *lactonähnliche Substanzen* (HASHIMOTO⁹, PAGET, TREVAN und ATTWOOD¹⁰), sowie Glykoside vor, die Blausäure abspalten und dadurch zu Vergiftungen führen können (CHATEL¹¹, DESPREZ¹², HENRY¹³, PERROT¹⁴, PEIRIER¹⁵ u. a.). Derartige Cyanglykoside wurden unter anderem im Öl von Taraktogenos kurzii, von Hydnocarpus anthelmintica und von Hydnocarpus venenata, sowie von Caloncoba glauca nachgewiesen (vgl. S. 79). Daß nach den Befunden von PAGET, TREVAN und ATTWOOD¹⁰ nicht reizend wirkende Äthylester der kristallinen Säurefraktion des Sapucainhaöls (Chaulmoogra-, Hydnocarpus- und Palmitinsäure) durch längere Bestrahlung (Sonnenlicht) sich zum Teil in Lactonkörper umwandeln, wurde bereits oben (s. S. 33) kurz angedeutet. Über das Auftreten eines Dicarbonsäurelactons bei der Oxydation der Chaulmoograensäure (BARROWCLIFF und POWER¹⁶, PERKINS¹⁷) wurde ebenfalls schon oben (s. S. 34) berichtet.

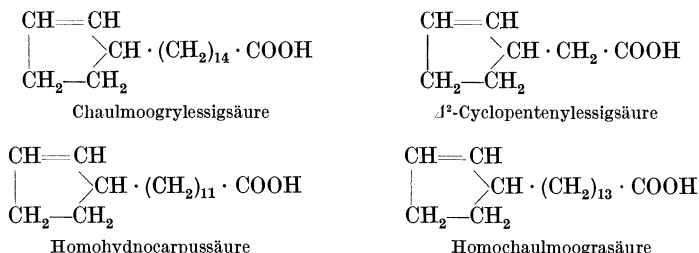
Während man sich früher darauf beschränkt hatte, die in den verschiedenen Flacourtiaceenölen enthaltenen und als Träger der therapeutischen Wirksamkeit angesehenen cyclischen Fettsäuren in Form ihrer Salze oder Ester von den übrigen, vermutlich therapeutisch wertlosen Bestandteilen zu trennen, wird seit einer

¹ HASHIMOTO, T.: J. amer. chem. Soc. **47**, 2325 (1925); **49**, 1119 (1927). — ² Nicht zu verwechseln mit der oben (s. S. 37) erwähnten, von WRENSHALL und DEAN isolierten Taraktogenossäure. — ³ STÉVENEL, L.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **17**, 103 (1924); **22**, 338 (1929). — ⁴ UCHIDA, M.: Hifuka Hinyōka Zasshi **27**, Nr 5 (1927). — ⁵ UCHIDA, M.: Hifuka Hinyōka Zasshi **30**, Nr 5 (1930) — La Lepro **3**, 63 (1932). — ⁶ UCHIDA, M., u. R. KOTSUKA: La Lepro **5**, 54 (1934). — ⁷ OTSUKA, R., u. N. KAWASOME: 8. Tagung der japan. Gesellsch. für Lepraforschung, Osaka, Nov. 1935. — ⁸ KOIWA, N.: 8. Tagung der japan. Gesellsch. für Lepraforschung, Osaka, Nov. 1935. — ⁹ HASHIMOTO, T.: S. Fußnote 1. — ¹⁰ PAGET, H., J. W. TREVAN u. A. M. P. ATTWOOD: Zit. S. 22. — ¹¹ CHATEL, R.: Zit. S. 4. — ¹² DESPREZ, G.: Zit. S. 3. — ¹³ HENRY, T. A.: Kew Bull. **1926**, 17. — ¹⁴ PERROT, E.: Bull. Sci. pharmacol. **35**, 260 (1928) — Quart. J. Pharm. **1**, 233 (1929). — ¹⁵ PEIRIER, J.: Pharmacie [8] **10**, 124 (1929). — ¹⁶ BARROWCLIFF, M., u. F. B. POWER: Zit. S. 10. — ¹⁷ PERKINS, G. A.: Zit. S. 34.

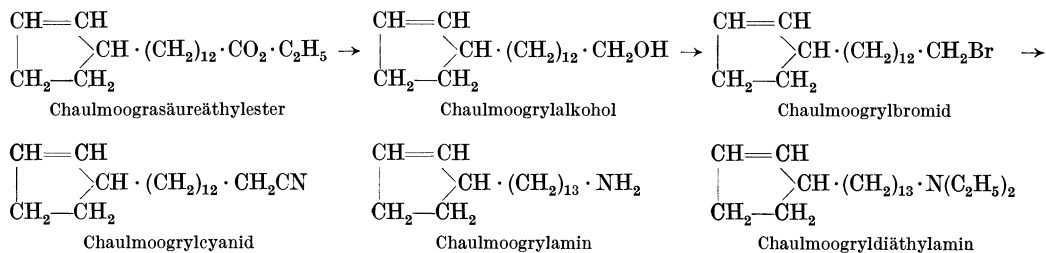
Reihe von Jahren von mehreren Autoren versucht, die Chaulmoogra- und die Hydnocarpussäure sowie deren niedere und höhere Homologen auch auf synthetischem Wege darzustellen und durch chemische Modellierung dieser Substanzen sowie durch Synthese sonstiger ähnlich gebauter Verbindungen zu maximal wirksamen Heilmitteln gegen die Lepra zu gelangen. Daß PERKINS und CRUZ die Synthese der Chaulmoograsäure erfolgreich durchgeführt haben, daß aber die Bemühungen, auch die Hydnocarpussäure synthetisch darzustellen, bis jetzt negativ verlaufen sind, wurde bereits oben (s. S. 32) erwähnt. Dagegen gelang es vor allem ROGER ADAMS und seinen Mitarbeitern, eine Reihe weiterer hierher gehöriger Fettsäuren zu synthetisieren, die hier kurz besprochen werden sollen.

Zunächst wären hier einige niedere und höhere Homologe der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure, nämlich die *Chaulmoogrylessigsäure* (VAN DYKE und ADAMS¹), die *Homochaulmoogra-* und die *Homohydnocarpussäure* (SACKS und ADAMS²) und die *dl-Δ²-Cyclopentenyllessigsäure* (NOLLER und ADAMS³) zu erwähnen (vgl. auch Tabelle 4).

Die Chaulmoogrylessigsäure wurde durch Reduktion des Chaulmoograsäure-äthylesters zu Chaulmoogrylalkohol und daraus über das Bromid durch eine














Malonsäureester-Synthese gewonnen und weist einen Schmelzpunkt von 72—73° und ein Drehungsvermögen $[\alpha]_{\text{D}} = 43,34^\circ$ auf. Bei der Darstellung der Homochaulmoograsäure (Schmelzpunkt 66—67°, $[\alpha]_{\text{D}} = +54^\circ$) und der Homohydnocarpussäure (Schmelzpunkt 56—57°; $[\alpha]_{\text{D}} = +56,7^\circ$) wurde der Chaulmoogryl- bzw. Hydnocarpylalkohol über das Bromid in das Chaulmoogryl- bzw. Hydnocarpylcyamid übergeführt, aus denen dann mittels Natronlauge die gesuchten beiden Säuren erhalten wurden:



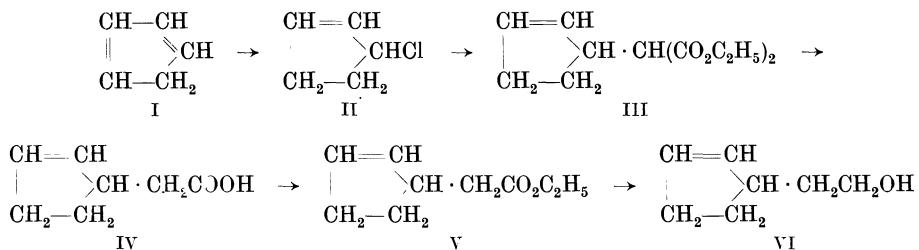
Durch Kondensation des Chaulmoogrylbromids mit Phthalimidkalium und Hydrolyse wurde das Chaulmoogrylaminchlorhydrat (Schmelzpunkt 114°; $[\alpha]_{\text{D}} = +44,2^\circ$) und durch Kondensation des Chaulmoogrylbromids mit Diäthylamin das Chaulmoogryldiäthylamin (Schmelzpunkt 99°; $[\alpha]_{\text{D}} = +34,5^\circ$) dargestellt.

¹ VAN DYKE, R. H., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **48**, 2393 (1926). — ² SACKS, J., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **48**, 2395 (1926). — ³ NOLLER, C. R., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **48**, 2444 (1926).

Tabelle 4. Übersicht über die bisher aus Flacourtiaceenölen isolierten Cyclofettsäuren und ihre synthetisch dargestellten Homologen.

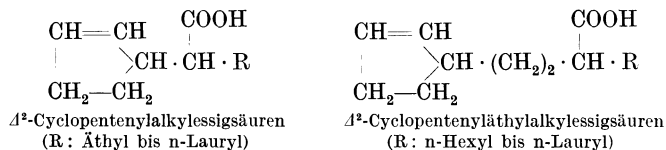
Gruppe	Summenformel	Bezeichnungen der Säuren	Konstitution	Autoren	Beschrieben auf Seite	Sicher- gestellt
$C_nH_{2n-4}O_2$	$C_7H_{10}O_2$	Δ^2 -Cyclopentenyllessigsäure	 $-CH_2 \cdot COOH$	NOLLER u. ADAMS	43	ja
	$C_{10}H_{16}O_2$	Carpotrochinsäure	 $-(CH_2)_4 \cdot COOH$	MACHADO	38	nein
	$C_{11}H_{18}O_2$	Carpotrochasäure	 $-(CH_2)_5 \cdot COOH$	MACHADO	38	nein
	$C_{14}H_{24}O_2$	—	 $-(CH_2)_8 \cdot COOH$	POWER u. BARROWCLIFF	37	nein
	$C_{16}H_{28}O_2$	Hydnocarpussäure	 $-(CH_2)_{10} \cdot COOH$	POWER u. Mitarbeiter	30	ja
	$C_{17}H_{30}O_2$	Homohydnocarpussäure	 $-(CH_2)_{11} \cdot COOH$	SACKS u. ADAMS	41	ja
	$C_{18}H_{32}O_2$	Chaulmoograsäure	 $-(CH_2)_{12} \cdot COOH$	POWER u. Mitarbeiter u. a.	30	ja
	$C_{19}H_{34}O_2$	Homochaulmoograsäure	 $-(CH_2)_{13} \cdot COOH$	SACKS u. ADAMS	41	ja
	$C_{20}H_{36}O_2$	Chaulmoogrylessigsäure	 $-(CH_2)_{14} \cdot COOH$	VAN DYKE u. ADAMS	41	ja
	$C_nH_{2n-6}O_2$	$C_{18}H_{30}O_2$	Gonlisäure	 $-(CH_2)_x \cdot CH = CH \cdot (CH_2)_y \cdot COOH$ ($x + y = 10$)	ANDRÉ u. JOUAUTE	37
		Taraktogenossäure		WRENSHALL u. DEAN		
		Dehydrochaulmoograsäure	 $-(CH_2)_6 \cdot CH = CH \cdot (CH_2)_4 \cdot COOH$	PAGET	39	ja

Die von NOLLER und ADAMS ausgeführte Synthese der dl- Δ^2 -Cyclopentenyl-essigsäure geht vom Cyclopentadien (I) aus, das mit trockenem Chlorwasserstoff das Δ^2 -Cyclopentenylchlorid (II) gibt; dieses läßt sich dann mit Malonsäureester zu Δ^2 -Cyclopentenylmalonsäureester (III) kondensieren, der durch Verseifung

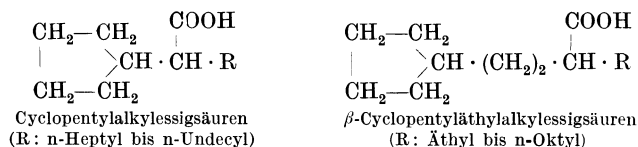


und anschließendes vorsichtiges Erhitzen unter Abspaltung von Kohlendioxyd die dl- Δ^2 -Cyclopentenyl-essigsäure (IV; Siedepunkt 94—95° bei 3 mm) liefert. Der Äthylester dieser Säure (V) läßt sich mittels metallischen Natriums und Alkohol in das Δ^2 -Cyclopentenyläthanol (VI) überführen.

Nachdem, wie bereits erwähnt (s. S. 31), PERKINS und CRUZ¹ eine Anzahl von Δ^2 -Cyclopentenylalkyl-essigsäuren des nachstehenden Typus mit kürzeren Seitenketten (R: Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, Allyl) dargestellt hatten, wurden von ARVIN und ADAMS² die entsprechenden Säuren mit höheren Alkylresten



(R: n-Amyl bis n-Lauryl), sowie zahlreiche Δ^2 -Cyclopentenyläthylalkyl-essigsäuren (R: n-Hexyl bis n-Lauryl) synthetisiert. Ferner haben YOHE und ADAMS³ eine Anzahl von *Cyclopentylalkyl-essigsäuren* (R: n-Heptyl bis n-Undecyl) und von *β -Cyclopentyläthylalkyl-essigsäuren* (R: Äthyl bis n-Oktyl), denen also die

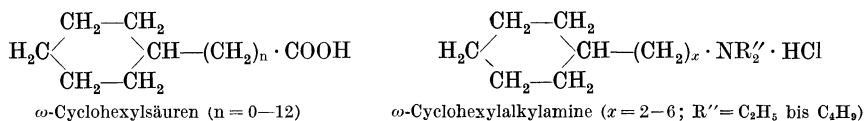


doppelte Bindung in dem Kohlenstoffring fehlt, dargestellt. Außerdem gelang aber dann noch die Synthese zahlreicher Fettsäuren, die an Stelle der Cyclopentenyl- oder Cyclopentylgruppe eine *Cyclohexyl-* (HIERS und ADAMS⁴, ADAMS, STANLEY, FORD und PETERSON⁵, ADAMS, STANLEY und STEARNS⁶, DAVIES und ADAMS⁷, COLEMAN⁸, COLEMAN und ADAMS⁹), eine *Phenyl-* (STANLEY, COLEMAN,

¹ PERKINS, G. A., u. A. O. CRUZ: J. amer. chem. Soc. **49**, 517 (1927). — ² ARVIN, J. A., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **49**, 2940 (1927); **50**, 1790 (1928) — s. auch U. S. Pat. 1677 123 vom 17. Juli 1928 [Chem. Abstr. **22**, 3266 (1928)] u. U. S. Pat. 1678 175 vom 24. Juli 1928 [Chem. Abstr. **22**, 3491 (1928)]. — ³ YOHE, G. R., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **50**, 1503 (1928). — ⁴ HIERS, G. S., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **48**, 1089 u. 2385 (1926). — ⁵ ADAMS, R., W. M. STANLEY, S. G. FORD u. W. R. PETERSON: J. amer. chem. Soc. **49**, 2934 (1927). — ⁶ ADAMS, R., W. M. STANLEY u. H. A. STEARNS: J. amer. chem. Soc. **50**, 1475 (1928). — ⁷ DAVIES, L. A., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **50**, 2297 (1928). — ⁸ COLEMAN, G. H.: Dissert. (Ph. D.), University of Illinois, Urbana Ill. 1928. — ⁹ COLEMAN, G. H., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **54**, 1982 (1932).

GREER, SACKS und ADAMS¹), eine *Cyclobutyl-* (FORD und ADAMS²) oder eine *Cyclopropylgruppe* (ARVIN und ADAMS³) enthalten, sowie zum Vergleich verschiedener Reihen *acyclischer* gesättigter und ungesättigter Fettsäuren (Dodecyl-, Tridecyl-, Tetradecyl-, Pentadecyl-, Hexadecyl-, Heptadecyl-, Oktadecyl- und Nonadecylsäuren, sowie Dialkylelessigsäuren) (STANLEY, JAY und ADAMS⁴, BROWNING, WOODROW und ADAMS⁵, ARMENDT und ADAMS⁶, GREER und ADAMS⁷).

Bei den vom Cyclohexan sich ableitenden Säuren befindet sich die Carboxylgruppe zum Teil in ω -Stellung, d. h. am Ende der Seitenkette. Zum Teil ist aber



eine Alkylelessigsäuregruppe direkt am Kern verankert oder mit diesem durch eine oder mehrere CH_2 -Gruppen verbunden, so daß die Carboxylgruppe am 2., 3., 4., 5. oder 6. Kohlenstoffatom der Seitenkette erscheint. Im einzelnen wurden demgemäß von R. ADAMS und seinen Mitarbeitern neben den ω -Cyclohexylsäuren ($n = 0-12$; HIERS und ADAMS), hydroxylierten ω -Cyclohexylsäuren [$\text{C}_6\text{H}_{11} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{CHOH} \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{COOH}$; $\text{C}_6\text{H}_{11} \cdot \text{CHOH} \cdot (\text{CH}_2)_8 \cdot \text{COOH}$; $\text{C}_6\text{H}_{11} \cdot \text{CHOH} \cdot (\text{CH}_2)_{11} \cdot \text{COOH}$; COLEMAN], ω -Cyclohexylalkylmalonsäuren [$\text{C}_6\text{H}_{11}(\text{CH}_2)_x \cdot \text{CH} \cdot (\text{COOH})_2$; $x = 0-6$; COLEMAN] und ω -Cyclohexylalkylaminen ($x = 2-6$; $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$ bis C_4H_9 ; COLEMAN und ADAMS) noch folgende Typen von Cyclohexylsäuren synthetisiert:

Cyclohexylalkylelessigsäuren $\text{C}_6\text{H}_{11} \cdot \text{CH}(\text{COOH})\text{R}$ (R: Äthyl bis Lauryl) (ADAMS, STANLEY und STEARNS),

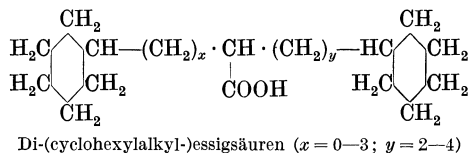
α -Cyclohexylmethylalkylelessigsäuren $\text{C}_6\text{H}_{11} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{COOH})\text{R}$ (R: Äthyl bis n-Octyl) (ADAMS, STANLEY und STEARNS),

β -Cyclohexyläthylalkylelessigsäuren $\text{C}_6\text{H}_{11} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{CH}(\text{COOH})\text{R}$ (R: Äthyl bis n-Octyl) (ADAMS, STANLEY, FORD und PETERSON),

γ -Cyclohexylpropylalkylelessigsäuren $\text{C}_6\text{H}_{11} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}(\text{COOH})\text{R}$ (R: Äthyl bis n-Heptyl) (ADAMS, STANLEY, FORD und PETERSON),

δ -Cyclohexylbutylalkylelessigsäuren $\text{C}_6\text{H}_{11} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{CH}(\text{COOH})\text{R}$ (R: Äthyl bis n-Hexyl) (ADAMS, STANLEY, FORD und PETERSON),

Di-(cyclohexylalkyl-)essigsäuren, die also 2 Cyclohexylringe im Molekül aufweisen (s. nachstehende Formel; $x = 0-3$, $y = 2-4$; DAVIES und ADAMS).



Einen Benzolring enthalten die beiden folgenden, von MARTIN¹ synthetisierten Typen von Säuren:

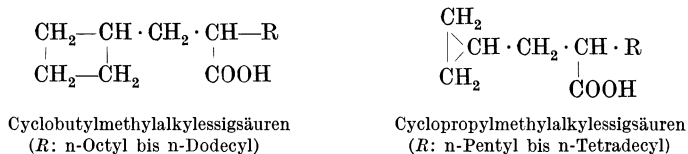
Phenylalkylelessigsäuren $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{COOH})\text{R}$ (R: Pentyl bis Octyl),

Phenyläthylalkylelessigsäuren $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{CH}(\text{COOH})\text{R}$ (R: Äthyl bis Heptyl).

¹ STANLEY, W. M., G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: J. of Pharmacol. **45**, 121 (1932) — s. auch L. F. MARTIN: Dissert. (Ph. D.), University of Illinois, Urbana Ill. 1928. — ² FORD, S. G., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **52**, 1259 (1930). — ³ ARVIN, J. A., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **50**, 1983 (1928). — ⁴ STANLEY, W. M., M. S. JAY u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **51**, 1261 (1929). — ⁵ BROWNING, E., H. W. WOODROW u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **52**, 1281 (1930). — ⁶ ARMENDT, B. F., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **52**, 1289 (1930). — ⁷ GREER, C. M., u. R. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **52**, 2540 (1930).

Ferner wurde von STANLEY, COLEMAN, GREER, SACKS und ADAMS noch eine Anzahl von Säuren, die einen Benzolring und eine Olefinbindung in der Seitenkette aufwiesen [$C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CH_2 \cdot COOH$; $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot (CH_2)_2 \cdot COOH$; $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH = CH \cdot CH_2 \cdot COOH$; $C_6H_5 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH = CH \cdot COOH$; $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CH = CH \cdot COOH$; $C_6H_5 \cdot (CH_2)_4 \cdot COOH$] dargestellt.

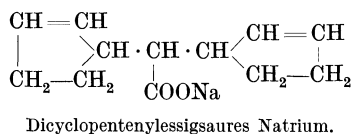
Einen aus 4 bzw. aus 3 Kohlenstoffatomen bestehenden Ring weisen schließlich die Cyclobutylmethylalkylelessigsäuren (R: n-Octyl bis n-Dodecyl; FORD und



ADAMS) und die Cyclopropylmethylalkylelessigsäuren (R: n-Pentyl bis n-Tetradecyl; ARVIN und ADAMS) auf.

Erwähnt sei hier noch, daß neuerdings WAGNER-JAUREGG und ARNOLD¹ eine Reihe von Cycloalkylterpenylelessigsäuren (Cyclopentenyl-geranylessigsäure, Cyclopentyl-geranyl-essigsäure, Cyclopentyl-citronellyl-essigsäure, Cyclohexyl-citronellyl-essigsäure, n-Hexyl-citronellyl-essigsäure) und deren Äthylester, außerdem einige Benzylester solcher disubstituierter Essigsäuren (Cyclopentyl-geranyl-essigsäure-benzylester, Cyclohexyl-citronellyl-essigsäure-benzylester, Cyclopentyl-dihydrocitronellyl-benzylester, Cyclohexyl-n-nonyl-essigsäure-benzylester, Cyclohexyläthyl-n-octyl-essigsäure-benzylester) und Cyclohexylterpenylalkohole dargestellt haben.

Die zahlreichen von PERKINS und CRUZ sowie ADAMS und seinen Mitarbeitern dargestellten Säuren wurden zunächst im Reagensglasversuch auf ihre bactericiden Eigenschaften gegenüber säurefesten Bakterien untersucht (s. S. 69). Bis jetzt wurde eine der dabei als besonders wirksam befundenen synthetischen Fettsäuren, die Di-n-heptylessigsäure $CH_3-(CH_2)_6-CH(COOH)-(CH_2)_6-CH_3$ (vgl. STANLEY, COLEMAN, GREER, SACKS und ADAMS²) in Form des Äthylesters experimentell (bei Rattenlepra; s. S. 93 u. 105) und klinisch (bei menschlicher Lepra; s. S. 117) eingehender erprobt (vgl. auch S. 64 u. 123). An einem kleineren Krankematerial wurde aber außerdem die Δ_2 -Cyclopentenylelessigsäure (s. S. 43; als



Natriumsalz) und das ebenfalls von ADAMS dargestellte dicyclopentenylelessigsäure Natrium auf ihren Heilwert bei Lepra klinisch geprüft (LARA³; s. S. 117 u. 124).

IV. Therapeutische Anwendung des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette.

Schon oben (s. S. 9) wurde darauf hingewiesen, daß eine länger dauernde Behandlung lepröser Patienten durch stomachale oder parenterale Anwendung

¹ WAGNER-JAUREGG, TH., u. H. ARNOLD: Liebigs Ann. **529**, 274 (1937). — ² STANLEY, W. M., G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: Zit. S. 44 — s. auch U. S. Pat. 1873732 vom 23. Aug. 1932 [Chem. Abstr. **26**, 6072 (1932)]. — ³ LARA, C. B.: Answers to some questions in the questionnaire sent by the League of Nations (Health Organization). Culion Leper Colony o. J. (1930?).

des ungereinigten Chaulmoograöls wegen seiner irritierenden Eigenschaften meist undurchführbar ist, und daß man deshalb auf die verschiedenste Weise versucht hat, durch Ausschaltung dieser gewebstreizenden Wirkungen die Einverleibung größerer Mengen der wirksamen Bestandteile zu ermöglichen. Auf Grund dieser Bestrebungen wurde im Laufe der Jahre eine Reihe von Kombinationen und Präparaten des Chaulmoograöls und der anderen therapeutisch in Frage kommenden Flacourtiaceenöle angebeben und erprobt, die teils durch Ausschaltung der für die Behandlung als wertlos angesehenen, aber entzündungserregend wirkenden Ballaststoffe, teils durch geeignete Zusätze und dergleichen die Verträglichkeit und die Heilwirkung der Pflanzenöle zu steigern suchen.

So hat man das Chaulmoograöl beispielsweise zusammen mit Milch [BHAU DAJI (s. bei BOYD¹), VINSON², YOUNG³, MURRELL⁴, HILLIS⁵, DESPREZ⁶, HALLOPEAU⁷, DANLOS⁸, PATRON ESPADA⁹, DYER¹⁰, JEANSELME¹¹, LABERNADIE und LAFFITTE¹² u. a.], Tee oder Pfefferminztee (BROCQ¹³), Chinawein (DESPREZ⁶), Palmwein (LENZ¹⁴), Mango- oder Sarsaparillaabkochungen (MEIER FLÉGEL¹⁵, LOBO¹⁶), auch in Lebertran oder Mandelöl (MURRELL⁴, Editorial im Brit. med. J.¹⁷), in Eigelb mit Kognak oder Rum (DE AZUA¹⁸), ferner in Kombination mit Strychnin (oder Extractum nucis vomicae; PIFFARD¹⁹, HOPKINS²⁰, DYER²¹, UNNA²², MONTEL²³, DIAZ²⁴) oder mit Gerbsäure, die nach DEFILLO²⁵ die Nebenerscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals verhindern soll, peroral, ferner auch in Form von Klysmen (HALLOPEAU⁷, DE PETRINI²⁶, LEVY²⁷; z. B. in Milch) gegeben. Für innerlichen Gebrauch wurde von DE PETRINI²⁶ folgende Zubereitung empfohlen: Ol. Chaulmoograe 1,0, Natr. bicarbon. 2,0, Ol. Menth. pip. gtts V, Aq. Melissae, Tct. Cinnamomi, Tct. Aurantii aa 15,0; zur Hälfte bei jeder Mahlzeit zu nehmen. Zu nennen ist hier auch noch das von LEBOEUF²⁸ angegebene Gemisch, das aus 925 ccm Chaulmoograöl, 60 ccm Oliven- oder Arachisöl und 15 g Sulfur praecip. besteht und in täglichen Dosen von 1—2 Eßlöffeln per os verabreicht wird. Ferner wurde das Chaulmoograöl schon in Form verschiedenartig zusammengesetzter Pillen und Tabletten (MOUAT²⁹, MARÇON³⁰, DESPREZ⁶, TASHIRO³¹, BLACK³², VALENTI³³, LEVY²⁷, SOETOPO³⁴ u. a.), sowie, wie bereits oben (s. S. 9) angedeutet wurde, von manchen Autoren in Gelatine-, Gelodurat- oder Keratinkapseln, die sich erst im Darm auflösen (MURRELL⁴, HILLIS⁵, STARTIN³⁵, BROCQ¹³, SAVILL³⁶,

¹ BOYD, S.: Zit. S. 6. — ² VINSON, A.: Arch. Méd. nav. **30**, 39 (1878). — ³ YOUNG, D.: Zit. S. 8. — ⁴ MURRELL, W.: Brit. med. J. **1880 II**, 844. — ⁵ HILLIS, J. D.: Brit. med. J. **1881 I**, 559. — ⁶ DESPREZ, G.: Zit. S. 3. — ⁷ HALLOPEAU: Lepra (Lpz.) **2**, 103 (1902). — ⁸ DANLOS, M.: Ann. de Dermat. [4] **4**, 422 (1903) — Bull. génér. Théor. **145**, 69 (1903). — ⁹ PATRON ESPADA, J.: Lepra (Lpz.) **3**, 185 (1903). — ¹⁰ DYER, J.: N. Y. med. News **87**, 199 (1905) — Lepra (Lpz.) **6**, 49 (1906). — ¹¹ JEANSELME, E.: Presse méd. **19**, 989 (1911) — Gaz. méd. de Paris **82**, 989 (1911) — Lepra (Lpz.) **12**, 237 (1912). — ¹² LABERNADIE, V., u. N. LAFFITTE: Bull. Soc. Path. exot. Paris **20**, 710 (1927). — ¹³ BROCQ, L.: Zit. S. 10. — ¹⁴ LENZ: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **13**, 365 (1909) — Lepra (Lpz.) **9**, 19 (1910). — ¹⁵ MEIER FLÉGEL, E.: Gac. méd. de Caracas **24**, 94 (1917). — ¹⁶ LOBO, M. N.: Gac. méd. de Caracas **25**, 59 (1918). — ¹⁷ Brit. med. J. **1881 I**, 475. — ¹⁸ DE AZUA, J.: Lepra (Lpz.) **9**, 144 (1910). — ¹⁹ PIFFARD: Brit. med. J. **1887 II**, 843. — ²⁰ HOPKINS, R.: Lepra (Lpz.) **5**, 187 (1905). — ²¹ DYER, J.: N. Y. med. News **87**, 199 (1905) — Lepra (Lpz.) **6**, 49 (1906) — New Orleans med. J. **73**, 57 (1920). — ²² UNNA, P. G.: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **60**, 683 (1920). — ²³ MONTEL, L. R.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **4**, 48 (1911). — ²⁴ DIAZ, J. A.: New Orleans med. J. **73**, 33 (1930). — ²⁵ DEFILLO, F. A.: Presse méd. **34**, 363 (1926). — ²⁶ DE PETRINI: Lepra (Lpz.) **14**, 174 (1914). — ²⁷ LEVY, D. M.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **69 I**, 1422 (1925). — ²⁸ LEBOEUF, A.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **7**, 535 (1914). — ²⁹ MOUAT, F. J.: Zit. S. 7. — ³⁰ MARÇON: Zit. S. 8. — ³¹ TASHIRO, Y.: Lepra (Lpz.) **3**, 65 (1903). — ³² BLACK, R. S.: S. afric. med. Rec. **1903**, 15. Juni — J. trop. Med. **6**, 296 (1903) — Lepra (Lpz.) **4**, 140 (1904). — ³³ VALENTI, A.: Riforma med. **35**, Nr. 46 (1919). — ³⁴ SOETOPO: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **73**, 885 (1933). — ³⁵ STARTIN, J.: Zit. S. 8. — ³⁶ SAVILL, T. D.: Brit. med. J. **1900 I**, 1087.

BLACK¹, DYER², THOMPSON³, DE AZUA⁴, MONTEL⁵, JEANSELME⁶, DE PETRINI⁷, MCCOY und HOLLMANN⁸, VALENTI⁹, DENNEY¹⁰, DE MELLO¹¹ u. a.), innerlich angewandt. Ein gereinigtes Chaulmoograöl (vgl. auch S. 50) wird von der Chemischen Fabrik Dr. Brunnengräber in Rostock in den Verkehr gebracht; es stellt „ein lockeres gelbliches Pulver mit leichtem Fettgeruch und etwas bitterem Geschmack“ dar und wird zur innerlichen Behandlung (teelöffelweise) der Tuberkulose empfohlen (KÜHN¹², BAHN und TOMAŠEVIČ¹³). Viel gebraucht wurde früher das von dem Apotheker BORIES auch in Gelatinekapseln („Globules Bories“) in den Handel gebrachte „Huile de Chaulmoogra gynecardée“, eine Mischung von Chaulmoograöl mit Chaulmoograsäure (s. BORIES und DESPREZ¹⁴, DESPREZ¹⁵, BROUSSE und VIRES¹⁶, SÉE¹⁷ u. a.). Hinsichtlich der keratinierten Pillen aus „Gynocardiaseife“ von UNNA vgl. S. 51.

Zu erwähnen wäre hier weiterhin, daß auch nach älteren *indischen* und *chinesischen* Rezepten verfertigte Zubereitungen der Chaulmoogra- bzw. Hydnocarpuskerne zur innerlichen Behandlung der Lepra heute noch vielfach Verwendung finden. So werden bei der von dem Rev. P. J. Rieu im Rangoon Leper Asylum, Kemendine erprobten Behandlungsmethode Pillen (zu je 0,2 g; 12 bis 15 Pillen täglich) aus pulverisierten Chaulmoograkernen (8 Teile), Pulvis Rhei comp. (1 Teil) und wasserfreiem Kochsalz (2 Teile) benützt (READ¹⁸). Bei der chinesischen Ta-fung-chi- oder Ta-fung-tse-Behandlung (vgl. S. 4) finden Pulver Anwendung, die aus 2 Teilen feinstzerstoßener Samen von *Hydnocarpus anthelmintica* (oder auch von *Taraktogenos kurzii*, nicht aber von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana*, wegen deren reizender Wirkung auf die Magenschleimhaut), 1 Teil feinstpulverisierten Samens der *Zygophyllee Tribulus terrestris* (Pak-chut-lai) und 1 Teil gekochten, getrockneten und dann feinstzerriebenen Hanfsamens (*Cannabis indica*; Toh-mah-jan) bestehen; die tägliche Dose beträgt 2,0—4,0 g, für Kinder entsprechend weniger, kurz nach dem Essen (TRAVERS¹⁹, READ¹⁸, WILSON²⁰, RYRIE²¹). Nach einer anderen, aus der altchinesischen Rezeptsammlung „Po-tsi-fang“ entnommenen und im „Pên-ts'ao-kang-mu“ (s. S. 4) aufgeführten Vorschrift wird 1 Liang (= $\frac{1}{16}$ chinesisches Pfund = etwa 55 g) des nach der chinesischen Methode hergestellten Öls von *Hydnocarpus anthelmintica* („Ta-fung-tse“; s. S. 29) mit 3 Liang pulverisierter Bitterwurzel („Ko-sen“; *Sophora flavescens* Ait. var. *galegoides* Hmsl.) und etwas Reiswein, evtl. unter Zugabe von Calomel, vermenget und das Gemisch zu Pillen von etwa 3 mm Durchmesser verarbeitet; der Kranke soll täglich 50 solcher Pillen in lauwarmem Reiswein vor dem Essen nehmen und Tee von „Ko-sen“ nachtrinken (vgl. auch STUART²², READ¹⁸).

Zur parenteralen Anwendung wurden durch Zusätze zum rohen Chaulmoograöl zahlreiche Zubereitungen gewonnen, von denen die wichtigsten nachstehend aufgeführt seien:

¹ BLACK, R. S.: Zit. S. 46. — ² DYER, J.: Zit. S. 46. — ³ THOMPSON, J. A.: *Lepra* (Lpz.) **7**, 17 (1908). — ⁴ DE AZUA, J.: Zit. S. 46. — ⁵ MONTEL, L. R.: Zit. S. 46. — ⁶ JEANSELME, E.: Zit. S. 46. — ⁷ DE PETRINI: Zit. S. 46. — ⁸ MCCOY, G. W., u. H. T. HOLLMANN: U. S. Publ. Health Bull. **75**, 3 (1916). — ⁹ VALENTI, A.: Zit. S. 46. — ¹⁰ DENNEY, O. E.: Publ. Health Rep. **41**, 2593 (1926). — ¹¹ DE MELLO, J. F.: Verh. 9. internat. Kongr. Dermat. (Budapest 1935) **2**, 570 (1936). — ¹² KÜHN, A.: Fortschr. Ther. **5**, 110 (1929). — ¹³ BAHN, C., u. V. M. TOMAŠEVIČ: Beitr. Klin. Tbk. **76**, 715 (1931). — ¹⁴ BORIES, A., u. G. DESPREZ: Zit. S. 9. — ¹⁵ DESPREZ, G.: Zit. S. 3. — ¹⁶ BROUSSE, A., u. VIRES: *Lepra* (Lpz.) **1**, 155 (1901). — ¹⁷ SÉE, M.: Zit. S. 3. — ¹⁸ READ, B. E.: *Chinese med. J.* **39**, 619 (1925). — ¹⁹ TRAVERS, E. A. O.: Far eastern Assoc. trop. Med., 5. Congr. Singapore **1923**, 352 — Proc. roy. Soc. Med., Sect. trop. Dis. **19**, 1 (1926). — ²⁰ WILSON, C. J.: Ann. Rep. Med. Dept., Federated Malay States for 1928 and 1929. Kuala Lumpur: Government Press 1929 u. 1930. — ²¹ RYRIE, G. A.: *Leprosy Rev.* **4**, 138 (1933). — ²² STUART, G. A.: Zit. S. 5.

Gemisch von DOHI¹: gleiche Teile sterilisierten Chaulmoogra- und Oliven- [oder Kamelien- (vermutlich von *Camellia sasanqua*)] Öls für intramuskuläre Injektion (vgl. auch BLACK², TÔYAMA³).

Gemisch von JEANSELME⁴: 1 Teil mit Alkohol gewaschenes, durch Baumwolle filtriertes und bei 100° sterilisiertes Chaulmoograöl + 1 Teil der nachstehenden Mischung: Guajacol 0,5 g; Campher 0,25 g; filtriertes und sterilisiertes Paraffinöl und Vaseline aa 5,0 g. 1 ccm dieses Gemisches enthält etwa 23 Tropfen Chaulmoograöl; etwa 6 ccm (= 140 Tropfen) pro Injektion (3mal wöchentlich) (vgl. auch McCoy und HOLLMANN⁵, RIBÓN⁶).

Gemisch von BROcq und POMARET⁷: durch Wärme verflüssigtes Chaulmoograöl 70,0; Eucalyptol ad 100,0; die Mischung, die durch Papier filtriert und zu je 2 ccm in Ampullen abgefüllt wird, bleibt flüssig und ist bei Injektion weniger schmerzhaft als reines Chaulmoograöl (vgl. auch JEANSELME⁸). Die im Hôpital St. Louis in Paris neuerdings gebräuchliche Mischung enthält nach LE FORESTIER⁹ außer Chaulmoograöl 70,0 und Eucalyptol 30,0 noch Guajacol 10,0, Campher 10,0 und Cocain. basic. 1,0; das Gemisch wird bei 100° sterilisiert und in Mengen von 1—5 ccm injiziert.

Gemisch von HEISER¹⁰: Sterilisiertes Chaulmoograöl, 10proz. Ol. camphor. aa 60,0, Resorcin 4,0; 1mal wöchentlich 1—6 ccm intramuskulär (vgl. McCoy und HOLLMANN⁵, BERCOVITZ¹¹, COGHILL¹², HALL¹³, CADBURY¹⁴, CONNALL¹⁵, UNNA¹⁶, HARPER¹⁷, FERREIRA¹⁸, WHEATLEY¹⁹, RUTOWITZ²⁰, PIERINI²¹).

Gemisch von MERCADO Y DONATO²²: Sterilisiertes Chaulmoograöl, 10proz. Oleum camphor. aa 60,0, Resorcin 4,0, Äther 2,5; 1mal wöchentlich 1—6 ccm intramuskulär (vgl. RIBÓN⁶, PERKINS²³, TIETZE²⁴, GAVINO und TIETZE²⁵, RODRIGUEZ²⁶, WADE²⁷, DE VERA²⁸, LARA²⁹ u. a.). Das sog. Ketonina-Gemisch (TIETZE²⁴) stellt eine in ihrer Zusammensetzung nicht genau bekannte, der MERCADOSchen Mischung aber anscheinend ähnliche Zubereitung des Chaulmoograöls dar; es unterscheidet sich von dieser wahrscheinlich nur dadurch, daß zu seiner Herstellung gereinigtes Chaulmoograöl verwendet wird.

¹ DOHI, K.: *Hifuka Hinyôka Zasshi* **1**, 1 (1901) — *Chûgai Iji Shimpô* No **511** (1901). — ² BLACK, R. S.: *Zit. S.* 46 — s. auch *Lancet* **170**, 1167 (1906). — ³ TÔYAMA, J.: *Iji Shimbun* No **773** (1909). — ⁴ JEANSELME, E.: *Zit. S.* 46. — ⁵ McCoy, G. W., u. H. T. HOLLMANN: *Zit. S.* 47. — ⁶ RIBÓN, V.: *Gac. méd. de Caracas* **25**, 60 (1918). — ⁷ BROcq, L., u. M. POMARET: *Bull. Soc. franç. Dermat.* **24**, 70 (1913). — ⁸ JEANSELME: *Bull. Soc. franç. Dermat.* **24**, 149 (1913). — ⁹ LE FORESTIER, R.: *Marseille Méd.* **69**, No 21 (1932). — ¹⁰ HEISER, V. G.: *Publ. Health Rep.* **28**, 1855 (1913); **29**, 21, 2763 (1914) — *Amer. J. trop. Dis.* **2**, 300 (1914) — *N. Y. med. J.* **103**, 289 (1916) — *China med. J.* **36**, 264 (1922); **39**, 591 (1925). — ¹¹ BERCOVITZ, N.: *J. amer. med. Assoc.* **68**, 1960 (1917). — ¹² COGHILL, H.: *Ann. trop. Med.* **11**, 205 (1917). — ¹³ HALL, F.: *Treatment of leprosy*. Suva: H. Bach, Government Printer 1918. — ¹⁴ CADBURY, W. W.: *China med. J.* **32**, 226 (1918); **34**, 479 (1920). — ¹⁵ CONNALL, A.: *J. trop. Med.* **22**, 37 (1919). — ¹⁶ UNNA, P. G.: *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **60**, 683 (1920). — ¹⁷ HARPER, B.: *Brit. med. J.* **1922 II**, 39. — ¹⁸ FERREIRA, C.: *Liga Paulista contra a tuberculose. Exercício de 1923*. Sao Paulo: Typ. Cardoso, Irmão y Cia 1924. — ¹⁹ WHEATLEY, A. H.: *Far eastern Assoc. trop. Med.*, 5th Congr., Singapore 1923; *Transact. S.* 359 — *Straits Settlements Med. Rep. for 1926, Appendix B.* — ²⁰ RUTOWITZ, B. L.: *Scienza med. (Rio de Janeiro)* **1**, 173 (1923). — ²¹ PIERINI, L. E.: *Semana méd.* **35**, 1122 u. 1183 (1928). — ²² MERCADO Y DONATO, E.: *Publ. Health Rep.* **28**, 1855 (1913) — *Mem. y Observ. de la Asamblea Regional de Med. y Farm. de Filipinas* **2**, 105 (1914) — *Leprosy in the Philippines and its treatment*. Manila: Tip. Linotype del Col. de Sto. Tomás 1915. — ²³ PERKINS, G. A.: *Philippine J. Sci.* **21**, 1 (1922). — ²⁴ TIETZE, S.: *Monthly Bull. Philippine Health Serv.* **6**, 355 (1926). — ²⁵ GAVINO, C., u. S. TIETZE: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **5**, 50 (1925). — ²⁶ RODRIGUEZ, J.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **5**, 40 (1925). — ²⁷ WADE, W. H.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **3**, 236 (1923) — *Far eastern Assoc. trop. Med.*, 5th Congr., Singapore 1923, *Transact. S.* 363 — *Monthly Bull. Philippine Health Serv.* **4**, 13 (1924). — ²⁸ DE VERA, B.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **7**, 361 (1927). — ²⁹ LARA, C. B.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **8**, 56, 263 (1928); **10**, 469 (1930).

Gemisch von ROBINEAU¹: Chaulmoograöl 150,0, 95proz. Alkohol 30,0, Äther 35,0; zur intramuskulären Injektion (1—2 ccm).

Gemisch von HOOPER²: Chaulmoograöl 750,0, Äther 250,0, Jod 1,0 (oder Carbonsäure 10,0); zur intravenösen Injektion (täglich 0,6—1,2 ccm).

Gemisch von HARPER³: Chaulmoograöl, Äther $\bar{a}\bar{a}$ 29,5, Jod 0,06; zur intravenösen Injektion (Anfangsdose 0,6 ccm, allmählich ansteigend).

Gemisch von HEGGS⁴: Chaulmoograöl 75,0, Äther 24,0, Carbonsäure 1,0; zur intravenösen Injektion in ansteigenden Mengen.

Gemisch von WILSON⁵: steriles Öl von *Hydnocarpus anthelmintica* mit 1% Campher; 1mal wöchentlich 3—8 ccm subcutan.

Gemisch von KESSLER⁶: gleiche Teile Chaulmoogra- und Arachisöl; dauernd völlig klare Lösung zur intramuskulären Injektion. Ein Zusatz von 3% Phenol zur Konservierung ist nicht ratsam, da solche Gemische oberflächliche Hautnekrosen hervorrufen und hier außerdem die Gefahr der Carbonsäurevergiftung besteht. Ein jodiertes Gemisch von Chaulmoogra- und Arachisöl (Chaulmoograöl 100 ccm, Arachisöl 200 ccm, Jod 3,0 g) wurde von VAN BREUSEGHEM⁷ intramuskulär (1mal wöchentlich 2 ccm) angewendet.

Gemische von PERRIER (s. bei VAN BREUSEGHEM⁷): Chaulmoograöl 30 ccm, Antipyrin 26,5 g, Saccharose 48,0 g oder Glucose 25,0 g, Wasser 1000,0 ccm. Diese als „F. P. No. I“ (mit Saccharose) und als „F. P. No. II“ (mit Glucose) bezeichneten Gemische werden in der Weise hergestellt, daß zunächst das Öl durch Zusatz von Normalsodalösung lackmusneutral gemacht wird und daß dann erst die übrigen Bestandteile zugesetzt werden. Anwendung intravenös in Dosen von 5—6 ccm 1mal wöchentlich.

Gemisch von JOHANSEN⁸: 90 Teile Chaulmoograöl + 10 Teile einer 30proz. Lösung von Benzocaine (= Anästhesin, p-Aminbenzoesäureäthylester); 2mal wöchentlich 5—8 ccm (evtl. auch mehr, bis 15 ccm) intramuskulär (s. auch DENNEY⁹, DENNEY, HOPKINS und JOHANSEN¹⁰).

Gemisch von ROGERS und MUIR¹¹: Reines Öl von *Hydnocarpus wightiana* mit einem Zusatz von 4% Kreosot; 2mal wöchentlich 4—10 ccm subcutan oder intramuskulär. Die Heilwirkung dieses Gemisches läßt sich nach LABERNADIE¹² durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht oder durch Zusatz von Ergorone (1:2000), eines Ergosterin- (Vitamin D-) Präparates noch steigern. Zur lokalen Infiltrationsmethode der Leprome benützt MUIR¹³ Öl von *Hydnocarpus wightiana* mit einem Zusatz von 1% Campher; um eine Reizwirkung auf die Leprome

¹ ROBINEAU, M.: Ann. Méd. Pharm. colon. **20**, 22 (1922) — Bull. Soc. Path. exot. Paris **16**, 231 (1923) — Rev. méd. de Angola (Loanda) **3**, 385 (1923). — ² HOOPER, P.: J. trop. Med. **24**, 137 (1921). — ³ HARPER, P.: J. trop. Med. **23**, 285 (1920); **25**, 2 (1922); **26**, 7 (1923) — Brit. med. J. **1922 II**, 39. — ⁴ HEGGS, T. B.: Brit. med. J. **1923 II**, 1253. — ⁵ WILSON, R. M.: China med. J. **36**, 265 (1922); **38**, 743 (1924) — J. amer. med. Assoc. **79**, 440 (1922); **87**, 1211 (1926) — South. med. J. **16**, 507 (1923); **19**, 603 (1926). — ⁶ KESSLER, A.: Klin. Wschr. **4**, 879 (1925). — ⁷ VAN BREUSEGHEM, R.: Ann. Soc. belge Méd. trop. **16**, 537 (1936). — ⁸ JOHANSEN, F. A.: Publ. Health Rep. **42**, 3005 (1927). — ⁹ DENNEY, O. E.: Publ. Health Rep. **44**, 528, 3169 (1929); **46**, 5 (1931); **47**, 601 (1932); **49**, 1359 (1934) — Internat. J. Leprosy **1**, 399 (1933) — Leprosy Rev. **6**, 102 (1935). — ¹⁰ DENNEY, O. E., R. HOPKINS u. F. A. JOHANSEN: Publ. Health Rep. **45**, 667 (1930) — Amer. J. trop. Med. **10**, 83 (1930). — ¹¹ ROGERS, L., u. E. MUIR: Leprosy. Bristol: J. Wright and Sons Ltd. 1925 — MUIR, E.: Indian med. Gaz. **62**, 211 (1927) — Far eastern Assoc. trop. Med., 7th Congr., Calcutta 1927, Transact. **2**, 305 (1929). — ¹² LABERNADIE, V.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **22**, 759 (1929). — ¹³ MUIR, E.: China med. J. **37**, 572 (1923); **39**, 575 (1925) — Brit. med. Assoc., South Indian Branch., Transact. **17**, 105 (1925) — J. roy. Sanitary Inst. **46**, 131 (1925) — Indian med. Gaz. **61**, 215 (1926) — Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **25**, 87 (1931) — Internat. J. Leprosy **1**, 407 (1933) — s. auch E. MUIR, N. K. DE, E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: Indian J. med. Res. **12**, 221 (1924).

auszuüben, werden diese nach dem Vorschlag von MUIR außerdem mit 20—25 proz. Trichloressigsäure alle 10 Tage so lange betupft, bis nach Eintrocknen der Flüssigkeit die betreffende Stelle weiß erscheint (s. auch STRACHAN¹; vgl. S. 103).

Gemisch von REELING KNAP²: Chaulmoograöl, Olivenöl aa 100,0, Jod 2,0, Campher, Thymol aa 10,0, Salol 25,0; zu je 5 cm intramuskulär.

Gemisch von FENG³ (s. auch FENG und CHEN⁴): Chaulmoograöl 800,0, Olivenöl 200,0, Benzylephedrin (als Analgeticum) 1,0 g; für intramuskuläre Injektion.

„Aiouni“-Mischung des Missionspaters DELORD (Neukaledonien): 15 Teile Chaulmoograöl + 100 Teile Olivenöl (Herst.: Alf. Cousin, Chailly-sur-Lausanne). Als „Aiouni-Eucalyptol“ wird ein zur intramuskulären Injektion bestimmtes Gemisch von 60 Teilen des Aiouni mit 40 Teilen Eucalyptusöl bezeichnet (vgl. ROBINEAU⁵, LE FORESTIER⁶).

„Chaulmugrin“ (Hersteller: Bengal Works, Calcutta): Öl von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana* mit einem Zusatz von 4% Kreosot (MUIR⁷, LABERNADIE und LAFFITE⁸, FISCHL⁹).

Auf Grund der Feststellung, daß die gewebstreizenden Eigenschaften des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden sonstigen Flacourtiaceenöle beim Lagern zunehmen (vgl. z. B. MIQUEL¹⁰, sowie PAGET, TREVAN und ATTWOOD¹¹), und daß die rohen Öle stärker irritierend wirken als die gereinigten Produkte, wurde für die Injektionsbehandlung von zahlreichen Autoren raffiniertes Chaulmoograöl verwendet. Eine solche Methode zur *Reinigung der Öle* wurde von PERKINS, CRUZ und REYES¹² angegeben; diese besteht darin, daß das rohe Öl mit Alkali versetzt wird, die Seifen durch wiederholtes Waschen mit heißem Wasser gewaschen, und daß dann nach Abscheidung des Öls die flüchtigen Verunreinigungen durch einstündiges Durchleiten von Dampf entfernt werden. Das gereinigte Öl, welches nicht mehr als 0,3% freie Fettsäure enthalten soll, übt nach Injektion ohne jeden Zusatz keine Reizwirkung auf das Gewebe aus (LARA¹³, MUIR¹⁴, COLE¹⁵, WILSON¹⁶, PORTUGAL¹⁷). Nach MUIR ist es zweckmäßig, derartiges gereinigtes Chaulmoograöl vor der Injektion auf etwa 45° zu erwärmen, damit es möglichst dünnflüssig wird. Von LABERNADIE und ANDRÉ¹⁸ (s. auch LABERNADIE¹⁹) wurde das reine Öl von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana* sogar intravenös (in Dosen bis zu 1 cm) injiziert (s. auch DE MELLO und LOYOLA PEREIRA²⁰). Demgegenüber lehnt STÉVENEL²¹ die therapeutische Verwendung raffinierten Chaulmoograöls ab, da seiner Ansicht nach durch den Reinigungsprozeß auch wirksame Bestandteile aus dem Öl entfernt werden (vgl. S. 79).

¹ STRACHAN, P. D.: S. afric. med. J. **7**, 210 (1933) — Leprosy Rev. **5**, 16 (1934). — ² REELING KNAP, C.: Geneesk. Tijdschr. Nederl-Indië **73**, 866 (1933). — ³ FENG, C. T.: China med. J. **48**, 563 (1934). — ⁴ FENG, C. T., u. C. L. CHEN: Far eastern Assoc. trop. Med., 9th Congr., Nanking; Transact. **1**, 741 (1935). — ⁵ ROBINEAU, M.: Ann. Méd. Pharm. colon. **20**, 22 (1922) — Congrès de la Santé publ., Marseille 1922, Compt. rend., S. 142. — ⁶ LE FORESTIER, R.: Marseille Méd. **69**, No 21 (1932). — ⁷ MUIR, E.: Indian med. Gaz. **62**, 211 (1927). — ⁸ LABERNADIE, V., u. N. LAFFITE: Bull. Soc. Path. exot. Paris **20**, 710 (1927). — ⁹ FISCHL, V.: Z. Immunforsch. **85**, 71 (1935). — ¹⁰ MIQUEL: 13e Congrès de Méd., Sect. de Méd. et de Chir. milit. 1901. — ¹¹ PAGET, H., J. W. TREVAN u. A. M. P. ATTWOOD: Zit. S. 33. — ¹² PERKINS, G. A., A. O. CRUZ u. M. O. REYES: J. Ind. a. Eng. Chem. **19**, 939 (1927). — ¹³ LARA, C. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **8**, 263 (1928). — ¹⁴ MUIR, E.: Indian med. Gaz. **67**, 121 (1932). — ¹⁵ COLE, H. J.: Internat. J. Leprosy **1**, 159 (1933). — COLE, H. J., u. H. CARDOSO: Internat. J. Leprosy **4**, 455 (1936). — ¹⁶ WILSON, R. M.: Leprosy Rev. **5**, 166 (1934). — ¹⁷ PORTUGAL, H.: Arch. de Hyg. (Rio de Janeiro) **6**, 75 (1936). — ¹⁸ LABERNADIE, V., u. Z. ANDRÉ: Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 988 (1933). — ¹⁹ LABERNADIE, V.: Ann. Méd. Pharm. colon. **32**, 328 (1934). — ²⁰ DE MELLO, F., u. O. LOYOLA PEREIRA: Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 700 (1935) — s. auch J. F. DE MELLO: Verh. 9. internat. Kongr. Dermat. (Budapest 1935) **2**, 570 (1936). — ²¹ STÉVENEL, L.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 14 (1935).

Chaulmoograölemulsionen wurden von LAWRIE¹, COTTLE², ALFONSO³, VAHRAM⁴, STÉVENEL⁵, VITTORIO⁶, PERKINS⁷, VAN DRIEL⁸, NOEL⁹, LION¹⁰, BAUJEAN¹¹, FAVA¹², RAGAZZI¹³, SÉZARY und ROUDINESCO¹⁴, FÉRON¹⁵, ANDRÉ und LABERNADIE¹⁶, CARRILLO¹⁷, GOURVIL¹⁸, R. und G. MONTEL¹⁹, SOREL²⁰ u. a. zur intravenösen, intramuskulären und peroralen Behandlung der Lepra empfohlen und werden z. B. von den Laboratoires pharmaceutiques de Dausse, Paris, als „Collobiasis of Chaulmoogra“ (in 1 Liter 0,72 g Chaulmoograöl und 14,4 g Gummi arabicum) in den Handel gebracht. Ähnlich zusammengesetzt ist die Chaulmoograemulsion S des Bureau of Science in Manila P. I., während als „Chausol“ eine mit Nebennierenextrakt versetzte Chaulmoograölemulsion bezeichnet wird (RAGAZZI). Nach den Erfahrungen mancher Autoren ist die Heilwirkung derartiger Zubereitungen indessen nur eine beschränkte (vgl. BEJARANO und MEDINA²¹, COLE²²).

Bereits oben (s. S. 10) wurde erwähnt, daß schon bald nach Auffindung der Chaulmoograsäure („Gynocardiasäure“) durch MOSS die Auffassung, daß es sich hierbei um den therapeutisch wirksamen Bestandteil des Öls handle, ziemlich weit verbreitet war, und daß dementsprechend zahlreiche Ärzte die Fettsäuren des Chaulmoograöls in Form der *Natrium-* oder *Magnesiumsalze* zur Lepra-behandlung benützten. Zu diesem Zweck wurden die Salze vielfach auch als Pillen, z. B. in Kombination mit Gentianaextrakt u. dgl. (COTTLE²³, ROUX²⁴, SÉE²⁵, BLACK²⁶, DYER²⁷) oder in Form keratiniertes Pillen, teilweise unter Zusatz von Anästhesin und Menthol („Pilulae gynocardiae mitigatae“, UNNA²⁸; s. auch GOMEZ²⁹, DE AZUA³⁰, TÔYAMA³¹), ferner subcutan in Paraffinöl (ROUX²⁴) gegeben. Auf das „Huile de chaulmoogra gynocardée“ des Apothekers BORIES wurde schon oben hingewiesen (s. S. 47). Alle diese Präparate scheinen sich aber nicht besonders bewährt zu haben (vgl. DO AMARAL und PARANHOS³² u. a.; vgl. S. 10).

Eine ausgedehntere therapeutische Anwendung haben die Salze der ungesättigten Fettsäuren des Chaulmoograöls im Anschluß an die von L. ROGERS³³ durchgeführte klinische Erprobung der von GHOSH³⁴ isolierten Fettsäurefraktionen der Öle verschiedener Flacourtiaceenarten (*Taraktogenos kurzii*, *Hydnocarpus venenata*, *H. wightiana*, *H. anthelmintica*, *Asteriastigma macrocarpa*) gefunden. Derartige aus dem Chaulmoograöl, aus den Ölen von *Hydnocarpus*arten und dem Sapucainhaöl hergestellte wasserlösliche Natriumsalze einzelner Fettsäurefraktionen und auch der Gesamtfettsäuren (Herstellung s. bei BRILL und WILLI-

¹ LAWRIE, E.: Zit. S. 8. — ² COTTLE, W.: Brit. med. J. **1879 I**, 968. — ³ ALFONSO, M. F.: Rev. méd. Cubana (Habana) **1903**, Juli, S. 18. — ⁴ VAHRAM, M.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **32**, 4 (1916) — Progrès méd. **44**, 19 (1916) — New Orleans med. J. **69**, 230 (1916). — ⁵ STÉVENEL, L.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **10**, 684 (1917); **13**, 490 (1920); **28**, 14 (1935). — ⁶ VITTORIO, P.: Rev. internat. de Méd. et de Chir. **33**, 45 (1922). — ⁷ PERKINS, G. A.: Philippine J. Sci. **21**, 1 (1922). — ⁸ VAN DRIEL, B. M.: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **62**, 149 (1922). — ⁹ NOEL, P.: Ann. de Dermat. [6] **3**, 644 (1922). — ¹⁰ LION, G.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 36 (1925). — ¹¹ BAUJEAN, R.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **18**, 90 (1925) — Ann. Méd. Pharm. colon. **23**, 115 (1925). — ¹² FAVA, A.: Atti Congr. Soc. ital. Oftalm. **1928**, 331. — ¹³ RAGAZZI, C. A.: Il Dermosifilogr. **5**, 320 (1930). — ¹⁴ SÉZARY, A., u. ROUDINESCO: Bull. Soc. franç. Dermat. **1931**, 230. — ¹⁵ FÉRON, J.: Progrès méd. **60**, Nr 19 (1932). — ¹⁶ ANDRÉ, Z., u. V. LABERNADIE: Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 1234 (1933) — s. auch Z. ANDRÉ: Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 991 (1933). — ¹⁷ CARRILLO: Rev. méd. lat.-amer. **20**, 197 (1935). — ¹⁸ GOURVIL, E.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 7 (1935). — ¹⁹ MONTEL, R., u. G. MONTEL: Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, 857 (1936). — ²⁰ SOREL: Bull. Acad. Méd. **117**, 489 (1937). — ²¹ BEJARANO, J., u. R. G. MEDINA: Actas dermo-sifilogr. **19**, 379 (1927). — ²² COLE, H. J.: Internat. J. Leprosy **1**, 159 (1933). — ²³ COTTLE, W.: Brit. med. J. **1881 I**, 999; **1889 II**, 12. — ²⁴ ROUX, L.: Zit. S. 9. — ²⁵ SÉE, M.: Zit. S. 3. — ²⁶ BLACK, R. S.: Zit. S. 10. — ²⁷ DYER, J.: Zit. S. 46. — ²⁸ UNNA, P. G.: Mh. Dermat. **30**, 139 (1900) — Lepra (Lpz.) **6**, 141 (1906). — ²⁹ GOMEZ, A.: Lepra. Bucaramanga: L. Núñez e Hijos 1910. — ³⁰ DE AZUA, J.: Zit. S. 10. — ³¹ TÔYAMA, J.: Zit. S. 10. — ³² DO AMARAL, E., u. U. PARANHOS: Zit. S. 9. — ³³ ROGERS, L.: Zit. S. 10. — ³⁴ GHOSH, S.: Zit. S. 10.

AMS¹, GARDNER², GREENBAUM³, GELARIE und GREENBAUM⁴) sind unter verschiedenen Namen im Handel, wie „*Natriumgynocardat A*“ [„Natriumhydnocarpat“; Natriumsalze der durch Alkohol aus dem Chaulmoograöl und durch Auskrystallisieren gewonnenen Fettsäuren (Schmelzpunkt etwa 37°) nach GHOSH⁵ und ROGERS⁶ (Hersteller: Smith Stanistreet and Co. Ltd., Calcutta, und Bureau of Science, Manila)], „*Natriumgynocardat S*“ [Natriumsalze der Gesamtfettsäuren des Chaulmoograöls, nach GHOSH⁵ und ROGERS⁶ (Hersteller wie bei Natriumgynocardat A)] und „*Natriumgynocardat D*“ [Natriumsalze der durch Destillation im Vakuum gereinigten Gesamtfettsäuren des Chaulmoograöls, nach GHOSH⁵ und ROGERS⁶ (Hersteller wie bei Natriumgynocardat A)] (PEACOCK⁷, BIESENTHAL⁸, CADBURY⁹, DE MELLO und DE SOUZA¹⁰, CONNAL¹¹, MUIR¹², GANGULI¹³, KAMIKAWA¹⁴, MAPLES¹⁵, CARTHEW¹⁶, NEVE¹⁷, LEURET¹⁸, WHEATLEY¹⁹, OGILVIE²⁰, HARPER²¹, AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA und FUKUMACHI²², GAVINO und TIETZE²³, BALBI²⁴, OHARA²⁵, BEJARANO und MEDINA²⁶, LARA, DE VERA und EUBANAS²⁷, HERNÁNDEZ²⁸, ROSE²⁹, NEFF³⁰, NOLASCO³¹, SCHNEIDER³², PHIPSON³³ u. a.), *Alepol* [„Natriumhydnocarpat“ (Natriumsalze der bei 30°–35° schmelzenden ungesättigten Fettsäuren des Öls von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana*) mit Zusatz von 4% Kreosot, peroral, auch als Tabletten, und parenteral (Hersteller: Burroughs Wellcome and Co. Ltd., London)] (AMIES³⁴, MAYER³⁵, WILSON³⁶, MARKIANOS³⁷, COPANARIS³⁸, COCHRANE³⁹, NOLASCO³¹, PALDROCK⁴⁰, LICHTWARDT⁴¹, DAVISON⁴², NEFF³⁰, ROSE⁴³, DIKSHIT⁴⁴, DIKSHIT und

¹ BRILL, H. C., u. R. R. WILLIAMS: *Philippine J. Sci.* **12**, 307 (1917). — ² GARDNER, H. C. T.: *Pharmaceutic. J.* **55**, 154 (1922). — ³ GREENBAUM, F.: *Österr. Chemikerztg* **28**, 109 (1925). — ⁴ GELARIE, A. J., u. F. R. GREENBAUM: *Amer. J. Pharmacy* **98**, 411 (1926). — ⁵ GHOSH, S.: *Zit. S. 10*. — ⁶ ROGERS, L.: *Zit. S. 10*. — ⁷ PEACOCK, P. M. C.: *Indian med. Gaz.* **53**, 95 (1918). — ⁸ BIESENTHAL, M.: *Amer. Rev. Tbc.* **4**, 84 (1920). — ⁹ CADBURY, W. W.: *China med. J.* **32**, 226 (1918); **34**, 479 (1920). — ¹⁰ DE MELLO, F., u. L. DE SOUZA: *Boletim Geral de Med. e Farm. (Nova Goa)* **5**, 263 (1919). — S. auch F. MELLO: *Presse méd.* **29**, 861 (1921). — ¹¹ CONNAL, A.: *Zit. S. 48*. — ¹² MUIR, E.: *Indian med. Gaz.* **55**, 121 u. 139 (1920) — *Handbook on leprosy. Cuttack: R. J. Grundy 1921* — *Indian J. med. Res.* **15**, 501 (1927). — ¹³ GANGULI, P.: *Indian med. Gaz.* **55**, 284 (1920). — ¹⁴ KAMIKAWA, Y.: *Chinzei Ihô No* **194** (1921) — *Nagasaki Igakukai Zasshi* **4**, No 3 (1926). — ¹⁵ MAPLES, E. E.: *Nigeria Ann. Med. a. Sanit. Rep. for the period 1919–1921*, S. 33; desgl. 1922, S. 31. — ¹⁶ CARTHEW, M.: *Indian med. Gaz.* **53**, 407 (1918); **55**, 134 (1920). — ¹⁷ NEVE, E. F.: *Indian med. Gaz.* **55**, 128 (1920). — ¹⁸ LEURET, F.: *J. Méd. Bordeaux* **94**, 789 (1922). — ¹⁹ WHEATLEY, A. H.: *Zit. S. 48*. — ²⁰ OGILVIE, D. C.: *Fiji ann. med. report for the year ending 31st December 1923*, S. 24. — ²¹ HARPER, P.: *J. trop. Med.* **26**, 7 (1923). — ²² AOKI, T., M. KAWAMURA, Y. KAMIKAWA u. T. FUKUMACHI: *Hifuka Hinyōka Zasshi* **24**, 1, 111 u. 364 (1924). — ²³ GAVINO, C., u. S. TIETZE: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **5**, 50 (1925). — ²⁴ BALBI, E.: *Giorn. ital. Dermat.* **67**, 623 (1926). — ²⁵ OHARA, M.: *Jap. med. World* **2**, 1 (1922). — ²⁶ BEJARANO, J., u. R. G. MEDINA: *Zit. S. 51*. — ²⁷ LARA, C. B., B. DE VERA u. F. EUBANAS: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **8**, 261 (1928). — ²⁸ HERNÁNDEZ, J. G.: *Archivos Lepra* **1**, 215 (1929). — ²⁹ ROSE, F. G.: *Brit. med. J.* **1929 I**, 148. — ³⁰ NEFF, M. E. A.: *J. trop. Med.* **32**, 241 (1929) — *Fiji ann. med. a. health rep. for the year 1929*, 48. — ³¹ NOLASCO, J. O.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **10**, 277 (1930). — ³² SCHNEIDER, O.: *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **35**, 145 (1931). — ³³ PHIPSON, E. S.: *Leprosy Rev.* **5**, 4 (1934). — ³⁴ AMIES, C. R.: *Ann. Rep. Federat. Malay States, Med. Dept. for 1928*, S. 166. — ³⁵ MAYER, T. F. G.: *Nigeria Ann. Med. a. Sanit. Rep. 1929, Appendix H*, S. 95. — ³⁶ WILSON, C. J.: *Ann. Rep. of the Med. Dept. of the Federated Malay States for the year 1928. Kuala Lumpur: Federat. Malay States, Government Press 1929* — desgl. for the year 1929. *Ibid.* 1930. — ³⁷ MARKIANOS, J.: *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **22**, 17, 155 (1929). — ³⁸ COPANARIS, PH.: *Bull. Office Internat. d'Hyg. publ.* **22**, 2131 (1930). — ³⁹ COCHRANE, R. G.: *Leprosy Rev.* **1**, 19 (1930); **2**, 94 (1931) — *Brit. J. Dermat.* **42**, 125 (1930) — *J. State Med.* **39**, 583 (1931). — ⁴⁰ PALDROCK, A.: *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **34**, 237 (1930); **35**, 298 (1931). — ⁴¹ LICHTWARDT, H. A.: *Leprosy Rev.* **1**, No 3, 12 (1930). — ⁴² DAVISON, A. R.: *Leprosy Rev.* **2**, 147 (1931). — ⁴³ ROSE, F. G.: *Zit. Fußnote* ²⁹ — s. auch F. G. ROSE: *Brit. Guiana Med. Ann. for 1932*, S. 35 — *Leprosy Rev.* **4**, 4 (1933) — *Internat. J. Leprosy* **1**, 337 (1933). — ⁴⁴ DIKSHIT, B. B.: *Indian J. med. Res.* **19**, 775 (1932) — *Indian med. Gaz.* **67**, 7 (1932).

ROW¹, BHANDARI², BADENOCH und ALFRED³, READ⁴, EMERSON, ANDERSON und LEAKE⁵, MOISER⁶, SHARP⁷, TOMB⁸, FIDANZA⁹, FIDANZA, SCHUJMAN und FERNÁNDEZ¹⁰, HUECK¹¹, SOUZA LIMA¹² u. a.), *Leprol* [nach SHIMOYAMA (Hersteller: Sankyo u. Co., Tokyo), peroral und parenteral] (KINOSHITA¹³, TÓYAMA¹⁴, ASAHI¹⁵, AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA und FUKUMACHI¹⁶, OMICHI¹⁷ u. a.), *Antileptin* (AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA und FUKUMACHI¹⁶), *Savons de Krabao* (Natriumsalze des Öls von *Hydnocarpus anthelmintica*; BOËZ, GUILLERM und MARNEFFE¹⁸, GUILLERM, BANOS und NGUYEN-VAN-LIEN¹⁹, SOUCHARD²⁰, SOUCHARD und RAMIJEAN²¹, SOUCHARD und ROTON²²), *Protocarpol* [„Natriumcarpotrochat“ (aus dem Öl von *Carpotroche brasiliensis*) mit Jodzusatz für intramuskuläre Injektion (Hersteller: Dr. Raul Leite & Co., Rio de Janeiro)] (DE SOUZA-ARAÚJO²³), *Carpol*-Tabletten [„Natriumcarpotrochat“, jodiert, mit Zusatz von Calciumphosphocaseinat für innerlichen Gebrauch (Hersteller: Dr. Raul Leite & Co., Rio de Janeiro)] (DE SOUZA-ARAÚJO²³). Zu nennen wären hier auch die Chaulmoogra-seifenemulsionen von STÉVENEL²⁴ (s. auch LAMOUREUX²⁵), sowie von CARRILLO, SCHUJMAN und FERNÁNDEZ²⁶, die vorwiegend intravenös angewandt werden, ferner das von DE MELLO und DE SOUZA²⁷ angewandte Gemisch von PEACOCK und BAYRNS (Natriumchaulmoograt 3,55 g, Acid. carbol. pur. 0,6 g, Aq. dest. ad 28,4 g; 0,75—8,0 ccm intramuskulär), die von denselben Autoren benützte Kombination des Natriumchaulmoograts (3proz. Lösung) mit Natrium citricum (1%) für intravenöse Injektion (Einzeldosen: 0,5—12,0 ccm) und die mit Antipyrin hergestellten Chaulmoografettsäureemulsionen von CALCAGNO²⁸. Wegen ihrer schädigenden Wirkung auf die Gefäßwände (s. S. 76) und der damit verbundenen Gefahr der obliterierenden Phlebitis, zum Teil auch wegen ihrer geringeren Wirksamkeit im Vergleich mit anderen Chaulmoograpräparaten (DO AMARAL und PARANHOS²⁹, CADBURY³⁰, MARCHOUX³¹, HARPER³², WADE³³, WILSON³⁴,

¹ DIKSHIT, B. B., u. R. S. T. M. Row: Indian med. Gaz. **66**, 317 (1931). — ² BHANDARI, A. D.: Indian med. Gaz. **67**, 244 (1932). — ³ BADENOCH, A. G., u. E. S. R. ALFRED: Leprosy Rev. **3**, 134 (1932). — ⁴ READ, B. E.: Internat. J. Leprosy **1**, 293 (1933). — ⁵ EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. CH. D. LEAKE: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **31**, 18, 272, 274 (1933) — Arch. internat. Pharmacodynamie **48**, 247 (1934). — ⁶ MOISER, B.: Leprosy Rev. **4**, 149 (1933) — Internat. J. Leprosy **2**, 423 (1935). — ⁷ SHARP, L. E. S.: Leprosy Rev. **4**, 151 (1933); **6**, 72 (1935). — ⁸ TOMB, J. W.: J. trop. Med. **36**, 170, 186, 201 (1933). — ⁹ FIDANZA, E. P.: Semana méd. **40**, 1325 (1935). — ¹⁰ FIDANZA, E. P., S. SCHUJMAN u. J. M. FERNÁNDEZ: Rev. argent. Dermato-Sifilol. **16**, 568 (1932) — Rev. méd. lat.-amer. **20**, 205, 206 (1935). — ¹¹ HUECK, O.: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, 464 (1935). — ¹² SOUZA LIMA, L.: Rev. Leprol. de S. Paulo **1**, 81 (1934). ¹³ KINOSHITA, T.: Hifuka Hinyōka Zasshi **7**, No 3 u. 4 (1907). — ¹⁴ TÓYAMA, J.: Zit. S. 48. ¹⁵ ASAHI, K.: Hifuka Hinyōka Zasshi **23**, 11 (1923). — ¹⁶ AOKI, T., M. KAWAMURA, Y. KAMIKAWA u. T. FUKUMACHI: Zit. S. 52. — ¹⁷ OMICHI, N.: Okayama-Igakkai-Zasshi Nr **439** (1926) — Hifuka Hinyōka Zasshi **27**, No 4 (1927). — ¹⁸ BOËZ, L., J. GUILLERM u. H. MARNEFFE: Arch. Inst. Pasteur Indochine **11**, 27 (1930) — Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **8**, No 10/11 (1930). — ¹⁹ GUILLERM, J., M. BANOS u. NGUYEN-VAN-LIEN: Arch. Inst. Pasteur Indochine **18**, 171 (1933). — ²⁰ SOUCHARD, L.: Arch. Inst. Pasteur Indochine **18**, 267 (1933). — ²¹ SOUCHARD u. RAMIJEAN: Arch. Inst. Pasteur Indochine **18**, 187 (1933). — ²² SOUCHARD u. ROTON: Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 769 (1933). — ²³ DE SOUZA-ARAÚJO, H. C.: Tratamento moderno da lepra. Rio de Janeiro: Typ. do Instituto Oswaldo Cruz 1928 — Bruxelles Méd. **11**, 630 (1931) — Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **24**, 599 (1931) — Rev. med. cir. do Brazil **41**, 329 (1933) — Internat. J. Leprosy **3**, 49 (1935). — ²⁴ STÉVENEL, L.: Zit. S. 51. — ²⁵ LAMOUREUX, A.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **16**, 227 (1923). — ²⁶ CARRILLO, F., S. SCHUJMAN u. J. M. FERNÁNDEZ: Rev. argent. Dermato-Sifilol. **16**, 557 (1932). — ²⁷ DE MELLO, F., u. L. DE SOUZA: Zit. S. 52. — ²⁸ CALCAGNO, O.: Semana méd. (Buenos Aires) **43**, 798 (1936). — ²⁹ DO AMARAL, E., u. U. PARANHOS: Zit. S. 9. — ³⁰ CADBURY, W. W.: Zit. S. 52. — ³¹ MARCHOUX, E.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **14**, 520 (1921). — ³² HARPER, P.: J. trop. Med. **26**, 7 (1923). — ³³ WADE, W. H.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 236 (1923). — ³⁴ WILSON, R. M.: South. med. J. (Nashville, Tenn.) **16**, 507 (1923).

MEDINA¹, ASAHI², ROUILLARD³, LARA, DE VERA und EUBANAS⁴, NEFF⁵, PALDROCK⁶, RYRIE⁷ u. a.), ist die Anwendung dieser Natriumsalze der ungesättigten Chaulmoografettsäuren heute eine ziemlich beschränkte. Ein von PEIRIER⁸ dargestelltes Natriumchaulmoograt soll sich von den vorgenannten Präparaten durch seine geringere Alkalität unterscheiden und infolgedessen nach intravenöser Injektion keine unerwünschten Reaktionen und keine Verödung der Venen verursachen; das chaulmoograsaure Natrium wird dabei entweder in Kombination mit Glycerin (Natriumchaulmoograt 10,0, Glycerin 50,0, Aq. dest. ad 1000,0) oder mit Rohrzucker und Antipyrin (Natriumchaulmoograt 10,0, Saccharose 47,0, Antipyrin 25,0, Aq. dest. ad 1000,0) eingespritzt (2 intravenöse, subcutane oder intramuskuläre Injektionen zu je 0,003 g Natriumchaulmoograt; DE RAYMOND⁹). Um die nach subcutaner Injektion der Natriumsalze auftretenden Schmerzen zu vermindern, empfiehlt JACKSON¹⁰, 3proz. Lösungen des Hydno-carpats mit einem Zusatz von 0,5% Carbolsäure und 2,5% doppelt destilliertem Glycerin zu verwenden.

Außer den Natriumsalzen wurden auch schon die *Magnesiumsalze* (SÉE¹¹, DE AZUA¹², COLE¹³, DE SOUZA-ARAÚJO¹⁴) sowie *Barium-, Blei- und Zinnsalze* (COLE¹³, HÜBSCHMANN¹⁵) der Fettsäuren des Chaulmoogra- und des Sapucainhaöls [die Magnesiumsalze z. B. als Tabletten des Magnesiumjodocarpotrochats unter dem Namen Carpidil (Hersteller: Laboratorio Chimico Leopoldinense, Minas Geraes)], sowie weitere Schwermetallverbindungen dieser Fettsäuren therapeutisch verwendet. Zu nennen sind hier das „*α-Kupfergynocardat*“ („*α-Cuprum gyno-cardicum*“) von OSTROMYSSLENSKI und PETROW¹⁶, ferner die von HÜBSCHMANN¹⁵ benutzten Kupfersalze der Chaulmoografettsäuren und das von SUST¹⁷ dargestellte und in Salbenform (10—25proz.) zur Trachombehandlung empfohlene *Chaulmoograto cúprico*, sowie verschiedene, z. B. als „*Karpotran*“ (Hersteller: Instituto Therapeutico Orlando Rangel, Rio de Janeiro), im Handel befindliche Kupferverbindungen der Fettsäuren des Sapucainhaöls (VALVERDE¹⁸, DE AGUIAR PUPO¹⁹, DE MELLO²⁰, SEABRA²¹, RAMOS E SILVA²², RANGEL²³, DE PARREIRAS HORTA²⁴, COELHO²⁵, ROGERS, CUMMINS und WHEATERALL²⁶, PAGET, TREVAN und ATTWOOD²⁷ u. a.). Von Quecksilberverbindungen wären das *chaulmoograsaure Quecksilber* (BENDER und DE WITT²⁸), das *Oxymercuriäthoxychaulmoograanhydrid* (DEAN, WRENSHALL und FUJIMOTO²⁹) und der *Chaulmoograsäureester des Oxymercuri-*

¹ MEDINA, P. G.: Gaz. méd. de Caracas **30**, 56 (1923). — ² ASAHI, K.: Zit. S. 53. — ³ ROUILLARD, J.: Presse méd. **32**, 929 (1924). — ⁴ LARA, C. B., B. DE VERA u. F. EUBANAS: Zit. S. 52. — ⁵ NEFF, M. E. A.: Zit. S. 52. — ⁶ PALDROCK, A.: Zit. S. 52. — ⁷ RYRIE, G. A.: Leprosy Rev. **4**, 138 (1933). — ⁸ PEIRIER, M.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **24**, 772, 778 (1931) — Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **9**, 595, 602 (1931) — J. Pharmacie [8] **14**, 426 (1931) — Ann. Méd. Pharm. colon. **29**, 852 (1931). — ⁹ DE RAYMOND, A.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **24**, 770 u. 780 (1931) — Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **9**, 592 (1931). — ¹⁰ JACKSON, J. T.: Leprosy Rev. **3**, 67 u. 121 (1932) — Quart. J. Pharm. **6**, 288 (1934). — ¹¹ SÉE, M.: Zit. S. 3. — ¹² DE AZUA, J.: Zit. S. 10. — ¹³ COLE, H. J.: Philippine J. Sci. **47**, 351 (1932). — ¹⁴ DE SOUZA-ARAÚJO, H. C.: Zit. S. 53. — ¹⁵ HÜBSCHMANN, K.: Česká Dermat. **15**, 154 (1934). — ¹⁶ OSTROMYSSLENSKI, J., u. D. PETROW: J. russ. phys.-chem. Ges. **47**, 335 (1915). — ¹⁷ SUST, F.: Afinidad (Barcelona) **15**, 248 (1935). — ¹⁸ VALVERDE, B.: Brazil Medico **36 II**, 353 (1922) — Presse méd. **31**, 1105 (1923). — ¹⁹ DE AGUIAR PUPO, J.: Ann. Paulist. Med. e Cir. **16**, 1 (1925) — Brazil Medico **40 II**, 69, 85 (1926) — Sciencia med. (Rio de Janeiro) **4**, 679 (1926). — ²⁰ DE MELLO, F.: Presse méd. **33**, 1348 (1925). — ²¹ SEABRA, P.: Brazil Medico **40 I**, 268 (1926) — J. Pharmacie [8] **5**, 100 (1927). — ²² RAMOS E SILVA, J.: Ann. brasil. Dermat. **2**, 17 (1926). — ²³ RANGEL, M.: Rev. med.-cir. do Brazil **34**, 383 (1926). — ²⁴ DE PARREIRAS HORTA: Bull. Soc. franç. Dermat. **33**, 365 (1926). — ²⁵ COELHO, J. G.: Presse méd. **34**, 1357 (1926). — ²⁶ ROGERS, L., S. L. CUMMINS u. C. WHEATERALL: Zit. S. 11. — ²⁷ PAGET, H., J. W. TREVAN u. A. M. P. ATTWOOD: Zit. S. 33. — ²⁸ BENDER, L., u. L. M. DE WITT: Amer. Rev. Tbc. **9**, 65 (1924). — ²⁹ DEAN, A. L., R. WRENSHALL u. G. FUJIMOTO: J. amer. chem. Soc. **47**, 403 (1925).

oxybenzaldehyds (HENRY, SHARP und BROWN¹) hier anzuführen. Schließlich sind dann noch die Goldverbindungen der Fettsäuren des Chaulmoogra- und des Sapucainhaöls, z. B. das von KLEEBERG², sowie von TISSEUIL³ angewandte *chaulmoogra-saure Gold*, ferner ein von S. HORIBA dargestelltes und als „*Goldorganosol*“ bezeichnetes Goldsalz der Chaulmoografettsäuren (OGASAWARA⁴, MUNEUCHI und TAKAHASHI⁵), das Goldkolloidpräparat von UENO⁶ (Lösung der Goldsalze der Chaulmoografettsäuren in Chaulmoograöl mit Zusatz von Cholesterin, sowie Vitamin A und D; SATANI und SAKURAI⁷, HODA und UCHIYAMA⁸), sowie das *Aurocarpol* [jodiertes Gold-Natriumcarpotrochat (Hersteller: Dr. Raul Leite e Co., Rio de Janeiro)] (DE SOUZA-ARAUJO⁹ u. a.) zu erwähnen. Da Kupfer- und besonders Goldverbindungen der verschiedensten Art eine therapeutische Wirksamkeit bei Lepra und Tuberkulose entfalten (s. bei FISCHL und SCHLOSSBERGER¹⁰), nahm man offenbar an, durch Kombination dieser Metalle mit den Chaulmoografettsäuren einen gesteigerten Heileffekt bei den genannten Erkrankungen erzielen zu können. Die klinischen Befunde haben den gehegten Erwartungen anscheinend nicht entsprochen.

Dagegen haben sich die erstmals von POWER und GORNALL¹¹ gewonnenen und hauptsächlich von ENGEL-BEY¹² in die Leprabehandlung eingeführten *Äthylester der ungesättigten Fettsäuren* des Chaulmoograöls anscheinend recht gut bewährt (vgl. S. 10). Während früher zum Teil Äthylester einzelner Fettsäurefraktionen der therapeutisch wirksamen Öle verwendet wurden (vgl. HOLLMANN¹³, DEAN und WRENSHALL¹⁴, McDONALD¹⁵, McDONALD und DEAN¹⁶, HENRY¹⁷, JEANSELME und MARQUÈS¹⁸, DE MELLO¹⁹, BEASLEY²⁰, DE LANGEN²¹, HAGMAN²², GALLI-VALERIO²³, BINFORD²⁴; s. auch S. 11), stellen die heute unter den verschiedensten Namen im Handel befindlichen Präparate wohl ausnahmslos Äthylester der Gesamtfettsäuren des Chaulmoograöls, eines Hydnocarpusöls oder des Sapucainhaöls dar. Nach den klinischen Befunden von DE VERA und LARA²⁵ sollen allerdings die Äthylester der reinen Chaulmoogra- oder Hydnocarpussäure den Äthylestern der Gesamtfettsäuren der Flacourtiaceenöle hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirksamkeit überlegen sein (vgl. S. 120). Hinsichtlich der Herstellung dieser Produkte sei insbesondere auf die Veröffentlichungen von POWER und GORNALL¹¹, DEAN und WRENSHALL¹⁴, PERKINS²⁶, VALENTI²⁷, WOOD²⁸, KAKU²⁹, ITÔ³⁰, DELVECCHIO³¹, BOULAY³², MUIR, DE, LANDEMAN, ROY und SANTRA³³, READ³⁴, READ

¹ HENRY, T. A., T. M. SHARP u. M. BROWN: *Biochemic. J.* **19**, 518 (1925). — ² KLEEBERG, J.: *Klin. Wschr.* **10**, 509 (1931). — ³ TISSEUIL, J.: *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **26**, 579 (1933). — ⁴ OGASAWARA, N.: *Acta dermat. (Kioto)* **22**, 145 (1933). — ⁵ MUNEUCHI, T., u. T. TAKAHASHI: *Hifuka Hinyōka Zasshi* **38**, 41 (1935) — *Lepro (Osaka)* **6**, Nr 5 (1935). — ⁶ UENO, S.: *J. Soc. chem. Ind. Japan, Suppl.* **39**, 151 B (1936). — ⁷ SATANI, Y., u. H. SAKURAI: 8. Tagg. japan. Ges. f. Lepraforsch., Osaka, Nov. 1935. — ⁸ HODA, K., u. R. UCHIYAMA: 8. Tagg. japan. Ges. f. Lepraforsch., Osaka, Nov. 1935. — ⁹ DE SOUZA-ARAUJO, H. C.: *Zit. S.* 53. — ¹⁰ FISCHL, V., u. H. SCHLOSSBERGER: *Zit. S.* 2. — ¹¹ POWER, F. B., u. F. H. GORNALL: *Zit. S.* 10. — ¹² ENGEL-BEY, F.: *Zit. S.* 10. — ¹³ HOLLMANN, H. T.: *Zit. S.* 11. — ¹⁴ DEAN, A. L., u. R. WRENSHALL: *Zit. S.* 11. — ¹⁵ McDONALD, J. T.: *Zit. S.* 11. — ¹⁶ McDONALD, J. T., u. A. L. DEAN: *Zit. S.* 11. — ¹⁷ HENRY, T. A.: *Zit. S.* 11. — ¹⁸ JEANSELME u. MARQUÈS: *Bull. Acad. Méd. Paris* [3] **85**, 393 (1921). — ¹⁹ DE MELLO, F.: *Presse méd.* **29**, 861 (1921). — ²⁰ BEASLEY, J. T.: *N. Y. med. J.* **114**, 396 (1921). — ²¹ DE LANGEN, C. D.: *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **62**, 212 (1922). — ²² HAGMAN, G. L.: *China med. J.* **37**, 568 (1923). — ²³ GALLI-VALERIO, B.: *Virchows Arch.* **254**, 765 (1925). — ²⁴ BINFORD, C. H.: *Zit. S.* 11. — ²⁵ DE VERA, B., u. C. B. LARA: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **9**, 307 (1929). — ²⁶ PERKINS, G. A.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **1**, 62 (1921); **5**, 369 (1925) — *Philippine J. Sci., Ser. B* **21**, 1 (1922); **24**, 621 (1924). — ²⁷ VALENTI, A.: *Zit. S.* 35. — ²⁸ WOOD, R. A.: *Zit. S.* 11. — ²⁹ KAKU, T.: *Chōsen Igakukai Zasshi* **1922**, No 39. — ³⁰ ITÔ, K.: *Iji Shimibun No 1092* (1922). — ³¹ DELVECCHIO: *Brazil Medico* **37 II**, 294 (1923). — ³² BOULAY, A.: *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **16**, 151 (1923). — ³³ MUIR, E., N. K. DE, E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: *Indian J. med. Res.* **12**, 221 (1924) — s. auch E. MUIR: *China med. J.* **39**, 575 (1925). — ³⁴ READ, B. E.: *China med. J.* **38**, 25 (1924).

und FENG¹, HENRY, MORIN und GOULARD², ALEXIS und MENAUT³, POMARET⁴, HERRERA-BATTEKE und WEST⁵, DE SOUZA-ARAUJO⁶, DELGADO PALACIOS⁷, KONDO und KOBAYASHI⁸, KONDO, INOUE und TANAKA⁹, ZILBERG¹⁰, COLE¹¹, MASUZAWA¹², PAGET, TREVAN und ATTWOOD¹³, ARCOS¹⁴ verwiesen.

Zahlreiche Autoren verwenden zur Leprabehandlung die von ihnen selbst oder nach ihren Anweisungen aus den verschiedenen Flacourtiaceenölen hergestellten Äthylester. Außer dem eigentlichen Chaulmoograöl von *Taraktogenos kurzii* finden hierbei besonders die Öle von *Hydnocarpus anthelmintica* (ALEXIS und MENAUT³, ABBATUCCI¹⁵, O'BRIEN und RUNCHAIYON¹⁶, AUDIBERT¹⁷, MCKEAN¹⁸ u. a.) und von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana* (BANTUG¹⁹, MUIR²⁰, RAO²¹ u. a.; s. auch unten), sowie das Sapucainhaöl von *Carpotroche brasiliensis* (DE AGUIAR PUPO²², DIAS DA SILVA²³, MARTINS²⁴, DE PARREIRAS HORTA²⁵, PIERINI²⁶, SOUZA LIMA²⁷, DE SOUZA-ARAUJO²⁸ u. a.) Verwendung, während sich die Äthylester der Fettsäuren des Gorliöls von *Caloncoba echinata*, das zwar Chaulmoogra-, aber keine Hydnocarpussäure enthält, anscheinend nicht bewährt haben (vgl. HENRY²⁹; s. auch S. 36). Vor allem werden aber in einigen größeren Instituten und Leprosorien Äthylester der Chaulmoografettsäuren in größerem Umfange hergestellt, so z. B. in der Calcutta School of tropical Medicine and Hygiene in Calcutta (s. MUIR, DE, LANDEMAN, ROY und SANTRA³⁰), im Bureau of Science in Manila und in der Culion Leper Colony P. I. (LARA³¹, WADE³², TIETZE³³, BANTUG¹⁹, DE VERA³⁴, DE VERA und LARA³⁵, NOLASCO³⁶, WILSON³⁷,

¹ READ, B. E., u. C. T. FENG: *China med. J.* **39**, 612 (1925). — ² HENRY, M., MORIN u. GOULARD: *Marseille Méd.* **61**, Nr 36 (1924). — ³ ALEXIS, M. L., u. B. MENAUT: *Ann. Méd. Pharm. colon.* **23**, 201 (1925). — ⁴ POMARET, M.: *Progrès méd.* **53**, 567 (1925). — ⁵ HERRERA-BATTEKE, P. P., u. A. P. WEST: *Philippine J. Sci.* **31**, 161 (1926). — ⁶ DE SOUZA-ARAUJO: *Zit. S.* 53. — ⁷ DELGADO PALACIOS, G.: *Rev. Diplomática de Colombia* **1932**, Nr 34. — ⁸ KONDO, T., u. T. KOBAYASHI: *Eiseishikenjo-Iho* **40**, 231 (1932). — ⁹ KONDO, T., Y. INOUE u. Y. TANAKA: *Eiseishikenjo-Iho* **46**, 68 (1935). — ¹⁰ ZILBERG, J. G.: *Khim. Farm. Prom.* **1932**, 419. — ¹¹ COLE, H. J.: *Internat. J. Leprosy* **1**, 159 (1933); **3**, 81 (1935) — COLE, H. J., u. H. CARDOSO: *Internat. J. Leprosy* **4**, 455 (1936). — ¹² MASUZAWA, T.: *Hifuka Hinyōka Zasshi* **34**, 432 (1933). — ¹³ PAGET, H., J. W. TREVAN u. A. M. P. ATTWOOD: *Zit. S.* 33. — ¹⁴ ARCOS, G.: *Anal. Univ. Central (Quito)* **57**, 203 (1936). — ¹⁵ ABBATUCCI, S.: *Presse méd.* **33**, 723 (1925); **34**, 476 (1926). — ¹⁶ O'BRIEN, H. R., u. RUNCHAIYON: *China med. J.* **39**, 600 (1925). — ¹⁷ AUDIBERT: *Ann. Méd. Pharm. colon.* **23**, 227 (1925) — *Bull. Off. internat. Hyg. publ.* **18**, 521 (1926). — ¹⁸ MCKEAN, J. W.: *Technical and Scientific Supplement to the Record*, Nr 7, 16. Ministry of Commerce and Communications of Siam, Bangkok 1930. — ¹⁹ BANTUG, J. P.: *Monthly Bull. Philippine Health Serv.* **4**, 545 (1924). — ²⁰ MUIR, E.: *Transact., South Indian Branch, Brit. med. Assoc.* **17**, 105 (1925) — *J. roy. Sanit. Inst.* **46**, 131 (1925). — ²¹ RAO, G. R.: *Indian J. med. Res.* **19**, 993 (1932) — *Leprosy Rev.* **6**, 120 (1935). — ²² DE AGUIAR PUPO: *Ann. Paulist. Med. e Cir.* **16**, 1 (1925) — *Brazil Medico* **40** **II**, 69 u. 85 (1926). — ²³ DIAS DA SILVA, R. A.: *Rev. brasil. Med. e Pharm.* **2**, 399 (1926). — ²⁴ MARTINS, TH.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 474 (1927). — ²⁵ DE PARREIRAS HORTA: *Bull. Soc. franç. Dermat.* **33**, 365 (1926). — ²⁶ PIERINI, L. E.: *Semana méd.* **35**, 1122 u. 1183 (1928). — ²⁷ SOUZA LIMA, L.: *Zit. S.* 53. — ²⁸ DE SOUZA-ARAUJO, H. C.: *Internat. J. Leprosy* **3**, 49 (1935). — ²⁹ HENRY, T. A.: *Proc. roy. Soc. Med., Sect. trop. Dis.* **20**, 995 (1927). — ³⁰ MUIR, E., N. K. DE, E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: *Zit. S.* 55. — ³¹ LARA, C. B.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **3**, 241 (1923); **8**, 56, 263 (1928); **9**, 336 (1929); **10**, 469 (1930); **12**, 476, 537, 552 (1932). — ³² WADE, H. W.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **3**, 236 (1923) — *Far eastern Assoc. trop. Med.*, 5th Congr., Singapore 1923, *Transact.*, S. 363 — *Philippine J. Sci.* **25**, 693 (1924); **26**, 21 (1925). — S. auch H. W. WADE u. C. B. LARA: *Proc. roy. Soc. Med., Sect. trop. Dis.* **20**, 136 (1927). — WADE, H. W., C. B. LARA u. C. NICOLAS: *Philippine J. Sci.* **25**, 661 (1924). — WADE, H. W., u. F. SOLIS: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **7**, 111 (1927). — WADE, H. W., u. J. N. RODRIGUEZ: *A description of leprosy; its etiology, pathology, diagnosis and treatment.* Manila: Bureau of Printing 1927. — ³³ TIETZE, S.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **3**, 247 (1923) — *Monthly Bull. Philippine Health Serv.* **6**, 355 (1926). — ³⁴ DE VERA, B.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **7**, 361 (1927); **9**, 318 (1929). — ³⁵ DE VERA, B., u. C. B. LARA: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **9**, 307 (1929). — ³⁶ NOLASCO, J. O.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **11**, 219 (1931) — *Far eastern Assoc. trop. Med.*, 8th Congr., Bangkok 1930, *Transact.* **2**, 612 (1932). — ³⁷ WILSON, R. M.: *Leprosy Rev.* **5**, 166 (1934).

LAGROSA und IGNACIO¹), im Peking Union medical College (HUIZENGA²), im Government Laboratory (Ministry of Economic Affairs, früher Ministry of Commerce and Communications) in Bangkok (Siam)³ und im Instituto Oswaldo Cruz in Rio de Janeiro (RANGEL⁴); hierfür wird sowohl in Calcutta wie auch in den Laboratorien auf den Philippinen hauptsächlich das Öl von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana*, in Bangkok das Öl von *Hydnocarpus anthelmintica* benützt.

Besonders ausgedehnte Anwendung bei der Lepratherapie finden ferner die von zahlreichen Firmen fabrikmäßig hergestellten Äthylester der Fettsäuren verschiedener Flacourtiaceenöle. Zu nennen sind hier folgende Präparate:

Antileprol nach ENGEL-BEY⁵ (I.G.-Farbenindustrie AG., Leverkusen); vgl. SERRA⁶, PICCARDI⁷, MERCADO Y DONATO⁸, BLOCH und BOUVELOT⁹, KAMIKAWA¹⁰, CAPUTO¹¹, AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA und FUKUMACHI¹², RODRIGUEZ ARJONA¹³, RANGEL¹⁴, NÄGELSBACH¹⁵, TREUHERZ¹⁶, HOFFMANN¹⁷, FAVA¹⁸, WAYSON¹⁹, SÜLK²⁰, PANETH²¹, MOISER²², LOMHOLT²³, KRIECH²⁴, HUECK²⁵, OPPENHEIM²⁶, SEMON²⁷, v. ORTENBERG²⁸.

Moogrol und *Jodised Moogrol* (mit 0,5% Jodzusatz) (Burroughs Wellcome and Co., London); vgl. FREND²⁹, FOWLER³⁰, HARPER³¹, OGILVIE³², YOUNG³³, NEFF³⁴, DE LANGEN³⁵, HUECK²⁵.

Chaulmestrol (Winthrop Chemical Company, New York³⁶); vgl. MORROW, WALKER und MILLER³⁷, FOWLER³⁰, BRONFIN und MARKEL³⁸, HOLLENBECK³⁹.

¹ LAGROSA, M., u. J. IGNACIO: J. Philippine Isl. med. Assoc. **15**, 220 (1935). — ² HUIZENGA, L. S.: China med. J. **37**, 567 (1923). — ³ Government Laboratory, Bangkok (Siam), Reports, zit. S. 19. — ⁴ RANGEL, M.: Rev. med.-cir. do Brazil **34**, 295, 383 (1926). — ⁵ ENGEL-BEY, F.: Zit. S. 10. — ⁶ SERRA, A.: Giorn. ital. Mal. ven. **53**, 734 (1912) — Lepra (Lpz.) **14**, 63 (1914). — ⁷ PICCARDI, G.: Lepra (Lpz.) **12**, 210 (1912). — ⁸ MERCADO Y DONATO, E.: Zit. S. 48. — ⁹ BLOCH, A., u. M. BOUVELOT: Ann. Méd. Pharm. colon. **19**, 181 (1921). — ¹⁰ KAMIKAWA, Y.: Chinzei Ihô Nr **194** (1921) — Nagasaki Igakukwai Zasshi **4**, Nr 3 (1926). — ¹¹ CAPUTO, V.: Giorn. ital. Mal. ven. **64**, 1126 (1923). — ¹² AOKI, T., M. KAWAMURA, Y. KAMIKAWA u. T. FUKUMACHI: Zit. S. 52. — ¹³ RODRIGUEZ ARJONA, V.: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, 334 (1925). — ¹⁴ RANGEL, M.: Rev. med.-cir. do Brazil **34**, 295, 383 (1926); **35**, 43 (1927). — ¹⁵ NÄGELSBACH, E.: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, 656 (1926). — ¹⁶ TREUHERZ, W.: Dermat. Wschr. **84**, 394 (1927). — ¹⁷ HOFFMANN, W. H.: Dermat. Wschr. **86**, 394 (1928) — J. trop. Med. **32**, 328 (1929). — S. auch W. H. HOFFMANN u. P. RAMOS BÁEZ: J. dos Clinicos (Rio de Janeiro) **11**, 225 (1930). — ¹⁸ FAVA, A.: Atti Congr. Soc. ital. Ophthalm. **1928**, 331. — ¹⁹ WAYSON, N. E.: Publ. Health Rep. **44**, 3095 (1929). — ²⁰ SÜLK, N.: Dermat. Wschr. **88**, 99 (1929). — ²¹ PANETH, O.: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **35**, 467 (1931). — ²² MOISER, B.: Leprosy Rev. **4**, 149 (1933) — Internat. J. Leprosy **2**, 423 (1935). — ²³ LOMHOLT, S.: Hosp.tid. (dän.) **77**, 187 (1934); **78**, 793 (1935) — Bull. Soc. franç. Dermat. **41**, 1354 (1934) — Arch. f. Dermat. **170**, 467 (1934) — Zbl. Hautkrkh. **50**, 103 (1935); **52**, 133, 407, 482 (1936) — Dermat. Z. **70**, 57 (1934) — Dermat. Wschr. **100**, 541 (1935); **101**, 817 (1935). — ²⁴ KRIECH, H.: Med. Klin. **31**, 450 (1935). — ²⁵ HUECK, O.: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, 464 (1935). — ²⁶ OPPENHEIM, M.: Verh. 9. internat. Congr. Dermat. (Budapest 1935) **2**, 574 (1936). — ²⁷ SEMON, H.: Proc. roy. Soc. Med. **29**, 90 (1936). — ²⁸ v. ORTENBERG: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, 503 (1936). — ²⁹ FREND, J. A.: Rep. Surgeon Gen. Brit. Guiana **1922**, 28. Georgetown: Argosy Co. Ltd. 1924. — ³⁰ FOWLER, H.: China med. J. **36**, 115 (1922); **39**, 594 (1925). — ³¹ HARPER, P.: J. trop. Med. **26**, 7 (1923). — ³² OGILVIE, D. C.: Fiji Ann. Med. Rep. **1923**, 24. — ³³ YOUNG, W. A.: Ann. Rep., Med. Res. Inst. Nigeria **1922**, 36. — ³⁴ NEFF, E. A.: J. trop. Med. **29**, 146 (1926); **32**, 241 (1929) — Fiji Ann. Med. a Health Rep. **1929**, 48. — ³⁵ DE LANGEN, C. D.: Acta Leidensia **2**, 143 (1927) — Nederl. Tijdschr. Geneesk. **70 II**, 1948 (1926). — ³⁶ Das Präparat Chaulmestrol entspricht hinsichtlich seiner Herstellung und seiner Zusammensetzung dem Antileprol der I.G. Farbenindustrie AG.; das amerikanische Antileprol-Patent war während des Weltkriegs von der Regierung der Vereinigten Staaten konfisziert und von der Firma Winthrop Chemical Company erworben worden (vgl. MORROW, WALKER u. MILLER³⁷). — ³⁷ MORROW, H., E. L. WALKER u. H. E. MILLER: J. amer. med. Assoc. **79**, 434 (1922). — ³⁸ BRONFIN, J. D., u. C. MARKEL: Amer. Rev. Tbc. **8**, 214 (1923). — ³⁹ HOLLENBECK, H. S.: Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **28**, 655 (1935).

Hydnastryle (Smith Stanisstreet and Co. Ltd., Calcutta); vgl. KAMAT und RANADIVE¹.

Hyrganol (Poulenc Frères und Usines du Rhône, Paris), auch mit Zusatz von 5% Guajacol oder 0,5 oder 2% Jod in Ampullen (für intramuskuläre Injektion) und in Kapseln (für innerliche Anwendung); vgl. DE MELLO², BAUJEAN³, GENEVRAY⁴, SCHWETZ⁵, LE FORESTIER⁶.

Graumanyl-Meurice (Union chimique belge S. A., Bruxelles); vgl. SCHWETZ⁵.

Gynol (Laboratoires pharmaceutiques de Dausse, Paris).

Gynocarín (japanisches Fabrikat); vgl. KAMIKAWA⁷, HOMMA⁸, T. AOKI und Y. AOKI⁹.

Hydnocarín (Nihon Seiyaku Co., Tokyo); vgl. KAMIKAWA⁷, AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA und FUKUMACHI¹⁰, T. AOKI und Y. AOKI⁹.

Hydnol (japanisches Fabrikat); vgl. KAMIKAWA⁷, T. AOKI und Y. AOKI⁹.

Äthylester des Chaulmoograöls nach OKAMURA (japanisches Fabrikat); vgl. KOBAYASHI¹¹.

Periglol (vermutlich russisches Präparat, Äthylester der Fettsäuren des Öls von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana*); vgl. PAWLOW¹².

Eserol (10proz. Emulsion der Äthylester von *Hydnocarpus anthelmintica*; Firma Sankyo, Tokyo); vgl. OTA, SATO, ISHIBASHI und MIURA¹³, OTA, SATO und MATSUZAWA¹⁴.

Hydnocreol, vgl. MOHANTY¹⁵, SHARP¹⁶, WILSON¹⁷.

Carpotrenol L. C. L. (Äthylester der Fettsäuren des Sapucainhöl; Laboratoro Chimico Leopoldinense de A. Machado e Cia, Minas Geraes, Brasilien); vgl. MACHADO¹⁸, DE SOUZA-ARAÚJO¹⁹.

Tarakthyl (Äthylester der Fettsäuren des Sapucainhöl; Rangel Pestana in Sao Paulo, Brasilien); vgl. GOMES²⁰, DE MELLO².

Um die nach intramuskulären Einspritzungen auch der reinen Äthylester auftretenden Schmerzen und Infiltrationen an der Injektionsstelle (MUIR²¹, CORLETT²², ORTIZ²³, READ²⁴, YOUNG²⁵, WILSON²⁶, RODRIGUEZ²⁷, CALLAWAY²⁸ u. a.) zu mildern, gleichzeitig aber die Haltbarkeit, Resorbierbarkeit und auch

¹ KAMAT, D. D., u. V. Y. RANADIVE: Far eastern Assoc. trop. Med., 7th Congr., Brit. India **2**, 329 (1927). — ² DE MELLO, F.: Presse méd. **33**, 1348 (1925). — ³ BAUJEAN, R.: Zit. S. 51. — ⁴ GENEVRAY, J.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **19**, 441 (1926). — ⁵ SCHWETZ, J.: Ann. Soc. belge Méd. trop. **9**, 319 (1929). — ⁶ LE FORESTIER, R.: Zit. S. 50. — ⁷ KAMIKAWA, Y.: Zit. S. 52. — ⁸ HOMMA, T.: Nippon Iji Shimpô Nr **58** (1922). — ⁹ AOKI, T., u. Y. AOKI: Untersuchungen über die Frühdiagnose und Therapie der Lepra unter besonderer Berücksichtigung der Behandlung mit Leprosin. Hifuka Hinyōka Zasshi (Jap. Z. Dermat.) **1930**, Erg.-H. — ¹⁰ AOKI, T., M. KAWAMURA, Y. KAMIKAWA u. T. FUKUMACHI: Zit. S. 52. — ¹¹ KOBAYASHI, W.: Hifuka Hinyōka Zasshi **22**, Nr 5 (1922). — ¹² PAWLOW, N.: Sovet. Vestn. Venerol. i Dermat. **3**, 236 (1936). — ¹³ OTA, M., S. SATO, T. ISHIBASHI u. O. MIURA: Kwansai Iji Nr **135** (1933). — S. auch M. OTA, S. SATO u. T. ISHIBASHI: Far eastern Assoc. trop. Med., 9th Congr., Nanking 1934, **1**, 729 (1935). — ¹⁴ OTA, M., S. SATO u. T. MATSUZAWA: Kwansai Iji Nr **147** (1933) — Lepro (Osaka) **5**, 209 (1934) — Internat. J. Leprosy **3**, 153 (1935). — ¹⁵ MOHANTY, L. N.: Indian med. Gaz. **64**, 694 (1929). — ¹⁶ SHARP, L. E. S.: Leprosy Rev. **6**, 72 (1935). — ¹⁷ WILSON, R. P.: 7th Ann. Rep. of the Giza Mem. Ophthalmic Lab., Cairo 1932. — ¹⁸ MACHADO, A.: Brazil Medico **40** **1**, 275 (1926) — Rev. Leprol. de Sao Paulo **1**, 130 (1934). — ¹⁹ DE SOUZA-ARAÚJO, H. C.: Zit. S. 53. — ²⁰ GOMES, J. M.: Bol. Soc. Med. Cir. Sao Paulo [3] **6**, 140 (1924) — Ann. Paulistas Med. e Cir. **15**, 77 (1924). — ²¹ MUIR, E.: Zit. S. 52. — S. auch E. MUIR: Leprosy in India **6**, 160 (1934). — ²² CORLETT, W. T.: J. amer. med. Assoc. **79**, 440 (1922). — ²³ ORTIZ, P. N.: Bol. Assoc. méd. de Puerto Rico (San Juan) **17**, 27 (1923). — ²⁴ READ, B. E.: J. of Pharmacol. **24**, 221 (1924). — ²⁵ YOUNG, W. A.: Ann. Rep. Med. Res. Inst. Nigeria **1922**, 36. Lagos: Government Printer 1923. — ²⁶ WILSON, R. M.: China med. J. **38**, 743 (1924). — ²⁷ RODRIGUEZ, J.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **5**, 40 (1925); **6**, 42 (1926) — Far eastern Assoc. trop. Med., 6th Congr., Tokyo 1925, **2**, 699 (1926). — ²⁸ CALLAWAY, J. L.: Arch. of Dermat. **35**, 1138 (1937).

die therapeutische Wirksamkeit der Präparate zu erhöhen, hat man die Ester vielfach mit 0,5—2% *Jod* [McDONALD und DEAN¹, KAMIKAWA², WAYSON³, HASSELTINE⁴, WADE⁵, MUIR, DE, LANDEMAN, ROY und SANTRA⁶, McCANTS⁷, RODRIGUEZ⁸, GAVINO und TIETZE⁹, KERR¹⁰, LABERNADIE¹¹, SHIGA¹², NICOLAS und ROXAS-PINEDA¹³, LARA und NICOLAS¹⁴, LARA und DE VERA¹⁵, LARA und LAGROSA¹⁶, LAGROSA¹⁷, POTTIER¹⁸, AMBROGIO¹⁹ („Jodmoogrina J. B. J.“), NOLASCO²⁰, WILSON²¹, RAO²², TAKEDA²³, MOISER²⁴, KEIL²⁵ (Antileprol mit $\frac{1}{2}$ —10% Jod), PORTUGAL²⁶, MOCHTAR und SARDJITO²⁷ (jodiertes „Chaulmoogras aethylicus“) u. a.], mit *Kreosot* (MUIR²⁸, SAMSON und LIMKAKO²⁹, WADE³⁰, FOWLER³¹, GAVINO und TIETZE⁹, KERR¹⁰, COCHRANE³², POTTIER¹⁸, BERNARD³³, TISSEUIL³⁴, PORTUGAL²⁶), mit *Campher* (MUIR²⁸, SAMSON und LIMKAKO²⁹, FOWLER³¹, DE PARREIRAS HORTA³⁵), *Guajacol* (DE PARREIRAS HORTA³⁵), *Eucalyptusöl* (DE VERA³⁶), *Thymol* (MUIR, DE, LANDEMAN, ROY und SANTRA⁶, DE VERA³⁶), *Calciumsalzen* (YOUNG³⁷), *Olivenöl* (MUIR³⁸), *Cholesterin* (OGAWA und HARADA³⁹) versetzt. Nach Ansicht der Mehrzahl der Autoren wird durch diese Beimischungen, vor allem durch die Zugabe von Jod, die therapeutische Wirksamkeit der Ester entgegen der ursprünglichen Annahme nicht gesteigert (WADE⁴⁰, LARA und SAMSON⁴¹), nach manchen Autoren (McDONALD und DEAN¹, ASAHI⁴², McCANTS⁷) sogar vermindert; in neuerer Zeit nimmt nur KEIL²⁵ eine Erhöhung der Heilwirkung der Äthylester (Antileprol) durch Jodzusatz an. Zweifellos werden aber durch den Zusatz von Jod und auch der anderen erwähnten Substanzen die gewebreizenden Eigenschaften der Ester mehr oder weniger herabgesetzt. Hin-

- ¹ McDONALD, J. T., u. A. L. DEAN: Zit. S. 11. — ² KAMIKAWA, Y.: Zit. S. 57. — ³ WAYSON, J. T.: Arch. of Dermat. **3**, 45 (1921). — ⁴ HASSELTINE, H. E.: Publ. Health Bull. **141**, 1 (1924). — ⁵ WADE, H. W.: Zit. S. 56. — ⁶ MUIR, E., N. K. DE, E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: Zit. S. 55. — S. auch E. MUIR: Leprosy in India **6**, 160 (1934). — ⁷ McCANTS, J. M.: U. S. Naval Med. Bull. **20**, 705 (1924). — ⁸ RODRIGUEZ, J.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **5**, 40 (1925); **6**, 42 (1926) — Far eastern Assoc. trop. Med., 6th Congr., Tokyo 1925, Transact. **2**, 699 (1926). — ⁹ GAVINO, C., u. S. TIETZE: J. Philippine Isl. med. Assoc. **5**, 50 (1925). — ¹⁰ KERR, J.: Lancet **209**, 373 (1925). — ¹¹ LABERNADIE, V.: Ann. Méd. Pharm. colon. **23**, 314 (1925) — Bull. Soc. Path. exot. Paris **20**, 623, 771 (1927). — ¹² SHIGA, K.: Chûgai Iji Shimpô Nr **6097** (1926). — ¹³ NICOLAS, C., u. E. ROXAS-PINEDA: J. Philippine Isl. med. Assoc. **8**, 135 u. 314 (1928). — ¹⁴ LARA, C. B., u. C. NICOLAS: J. Philippine Isl. med. Assoc. **9**, 321 (1929). — ¹⁵ LARA, C. B., u. B. DE VERA: Far eastern Assoc. trop. Med., 8th Congr., Bangkok 1930, Transact. **2**, 548 (1932). — ¹⁶ LARA, C. B., u. M. LAGROSA: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 599 (1932). — ¹⁷ LAGROSA, M.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 604 (1932). — S. auch M. LAGROSA, J. M. ALONSO, J. O. TIONG u. A. PARRAS: J. Philippine Isl. med. Assoc. **15**, 87 (1935). — LAGROSA, M., J. O. TIONG u. D. DISINI: J. Philippine Isl. med. Assoc. **15**, 312 (1935). — ¹⁸ POTTIER, R.: Ann. Soc. belge Méd. trop. **12**, 143 (1932). — ¹⁹ AMBROGIO, A.: Arch. Ist. biochim. ital. **5**, 321 (1933). — ²⁰ NOLASCO, J. O.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **13**, 552 (1933); **14**, 421 (1934). — ²¹ WILSON, R. M.: Leprosy Rev. **5**, 166 (1934). — ²² RAO, G. R.: Leprosy Rev. **6**, 120 (1935). — ²³ TAKEDA, M.: Lepro (Osaka) **6**, 57 (1935). — ²⁴ MOISER, B.: Internat. J. Leprosy **2**, 423 (1935). — ²⁵ KEIL, E.: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, 188 (1935). — ²⁶ PORTUGAL, H.: Arch. de Hyg. (Rio de Janeiro) **6**, 75 (1936). — ²⁷ MOCHTAR, A., u. M. SARDJITO: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **7**, 973 (1936). — ²⁸ MUIR, E.: Handbook on Leprosy. Cuttack: R. J. Grundy 1921. — S. auch E. MUIR, E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: Indian J. med. Res. **11**, 543 (1923). — ²⁹ SAMSON, J. G., u. G. LIMKAKO: Philippine J. Sci. **23**, 515 (1923). — ³⁰ WADE, H. W.: Philippine J. Sci. **26**, 21 (1925). — ³¹ FOWLER, H.: China med. J. **39**, 594 (1925). — ³² COCHRANE, R. G.: Lancet **1926 II**, 95. — ³³ BERNARD, P.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 1235 (1933) — Rev. colon. Méd. Chir. **1933**, Nr 43. — ³⁴ TISSEUIL, J.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 579 (1933). — ³⁵ DE PARREIRAS HORTA: Bull. Soc. franç. Dermat. **33**, 365 (1926). — ³⁶ DE VERA, B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **7**, 361 (1927). — ³⁷ YOUNG, W. A.: Zit. S. 58. — ³⁸ MUIR, E.: S. Fußnote 28, sowie Leprosy Rev. **1**, 20 (1930) — Internat. J. Leprosy **1**, 407 (1933). — ³⁹ OGAWA, N., u. A. HARADA: Jap. J. of Dermat. (Hifuka Hinyôka Zasshi) **39**, 96 (1936). — ⁴⁰ WADE, H. W.: Philippine J. Sci. **25**, 693 (1924). — ⁴¹ LARA, C. B., u. J. G. SAMSON: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 485 (1932). — ⁴² ASAHI, K.: Hifuka Hinyôka Zasshi **23**, 11 (1923).

sichtlich der Herstellung der mit Jod und der mit Kreosot versetzten Äthylester vgl. insbesondere PERKINS¹, COLE² sowie COLE und CARDOSO³; bezüglich bromierter und chlorierter Ester vgl. READ⁴. In diesem Zusammenhang wäre noch zu erwähnen, daß manche Autoren (MUIR⁵, HARPER⁶, OGLIVIE⁷, ORTIZ⁸, BEJARANO und MEDINA⁹) angeben, daß sie durch intravenöse Injektion der Ester eine gesteigerte Heilwirkung erzielen konnten. Diese Behandlung führt aber leicht zu sehr unangenehmen Hustenanfällen und wird deshalb nur selten angewendet (KERR¹⁰, DE MELLO¹¹).

Von Äthylestern mit Kreosotzusatz wäre insbesondere das *E.C.C.O.-Gemisch* von MUIR⁵ zu nennen, das aus 1 Teil Äthylester der Fettsäuren von *Hydnocarpus wightiana*, 1 Teil reinem, doppelt destilliertem Kreosot, 1 Teil Campher und 2 $\frac{1}{2}$ Teilen sterilisiertem reinstem Olivenöl besteht (hinsichtlich der Herstellung vgl. auch PERKINS¹, COLE²). Im allgemeinen wird es 2mal wöchentlich in allmählich steigenden Dosen von 1—5 ccm intramuskulär injiziert (betr. der klinischen Anwendung vgl. NICHOLLS¹², DE LANGEN¹³, WHEATLEY¹⁴, PESTONJEE, NICHOLLS und FELIX¹⁵, KERR¹⁰, SCANLON¹⁶, DE MELLO¹⁷, MATARANGAS¹⁸, R. M. WILSON¹⁹, PARRA²⁰, KAMAT und RANADIVE²¹, C. J. WILSON²², ROGERS²³, DUTTA²⁴). Ähnliche Mischungen wurden von SAMSON und LIMKAKO²⁵ erprobt; am besten bewährte sich diesen Autoren ein Zusatz von 10% Kreosot zu den Äthylestern (ohne Campher), während PORTUGAL²⁶ einen Gehalt der Ester von nur 4% Kreosot bevorzugt. In Französisch-Westafrika finden ebenfalls Äthylester mit einem Zusatz von 4% Kreosot, oder Gemische von 30,0 Chaulmoogra-äthylestern, 50,0 neutralem Olivenöl und 4,0 bidestilliertem Kreosot Verwendung (LE FORESTIER²⁷). Äthylester des Chaulmoograöls mit 0,5% Jod sind nach den Befunden von GAVINO und TIETZE²⁸ besser wirksam als die gleichen Äthylester mit 10% Kreosot oder mit 0,5% Jod und 10% Kreosot und als die oben (s. S. 48) erwähnte MERCADO-Mischung. Das Gemisch von FOWLER²⁹ besteht aus 100 Teilen Äthylestern der Gesamtfettsäuren, 95 Teilen 20proz. Campheröl (Pharm. britann.) und 5 Teilen Kreosot. Ein als „*Antilebrina Valenti-Rivolta*“ (auch als „*Antileprin*“ und „*Antileptina*“) bezeichnetes italienisches Präparat besteht nach den

¹ PERKINS, G. A.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **1**, 62 (1921) — Philippine J. Sci. **21**, 1 (1922). — ² COLE, H. J.: Philippine J. Sci. **40**, 503 (1929); **46**, 377 (1931) — Leprosy Rev. **2**, 109 (1931) — Internat. J. Leprosy **1**, 159 (1933). — ³ COLE, H. J., u. H. CARDOSO: Internat. J. Leprosy **4**, 455 (1936). — ⁴ READ, B. E.: Chinese J. Physiol. **1**, 345 (1927). — ⁵ MUIR, E.: Zit. S. 59. — ⁶ HARPER, P.: J. trop. Med. **26**, 7 (1923). — ⁷ OGLIVIE, D. C.: Fiji Ann. Med. Rep. **1923**, 24. — ⁸ ORTIZ, P. N.: Zit. S. 58. — ⁹ BEJARANO, J., u. R. G. MEDINA: Actas dermo-sifilogr. **19**, 379 (1927). — ¹⁰ KERR, J.: Zit. S. 59. — ¹¹ DE MELLO, F.: Bol. Geral de Med. e Farm. (Nova Goa) [10] Nr **3/6**, 62 (1925). — S. auch F. DE MELLO u. O. LOYOLA PEREIRA: Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 700 (1935). — ¹² NICHOLLS, L.: Brit. med. J. **1922** **II**, 892. — ¹³ DE LANGEN, C. D.: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **62**, 212 (1922). — ¹⁴ WHEATLEY, A. H.: Far eastern Assoc. trop. Med., 5th Congr., Singapore 1923, Transact. S. 359 — Straits Settlements Med. Rep. **1926**, Appendix B. — ¹⁵ PESTONJEE, R., L. NICHOLLS u. J. E. FELIX: Ceylon J. Sci., Sect. D **1**, 41 (1924). — ¹⁶ SCANLON, R. W.: Somaliland Protectorate, Ann. Med. a. Sanit. Rep. **1935**, 33. — ¹⁷ DE MELLO, F.: Presse méd. **33**, 1348 (1925) — Rev. españ. Urol. **28**, 513 (1926). — S. auch Fußnote 11. — ¹⁸ MATARANGAS, G.: Bull. Office internat. Hyg. publ. **18**, 57 (1926). — ¹⁹ WILSON, R. M.: South. med. J. (Birmingham, Alab.) **19**, 603 (1926) — J. amer. med. Assoc. **87**, 1211 (1926). — ²⁰ PARRA, R. F.: Rep. de Med. y Cir. (Bogotá) **17**, 260 (1926) — Gac. Med. de Caracas **33**, 156 (1926). — S. auch R. F. PARRA u. J. E. SANTOS: Rep. de Med. y Cir. (Bogotá) **15**, 124 (1923). — ²¹ KAMAT, D. D., u. RANADIVE, V. Y.: Far eastern Assoc. trop. Med., 7th Congress, Brit. India 1927, Transactions **2**, 329. — ²² WILSON, C. J.: Ann. Rep. Med. Dept. Federated Malay States 1928 u. 1929. Kuala Lumpur: Government Press 1929 u. 1930. — ²³ ROGERS, L.: Leprosy Rev. **5**, 54 u. 108 (1934). — ²⁴ DUTTA, N. CH.: Indian med. Gaz. **69**, 688 (1934). — ²⁵ SAMSON, J. G., u. G. LIMKAKO: Zit. S. 59. — ²⁶ PORTUGAL, H.: Zit. S. 50. — ²⁷ LE FORESTIER, R.: Zit. S. 50. — ²⁸ GAVINO, C., u. S. TIETZE: Zit. S. 59. — ²⁹ FOWLER, H.: China med. J. **39**, 594 (1925).

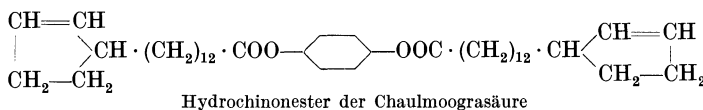
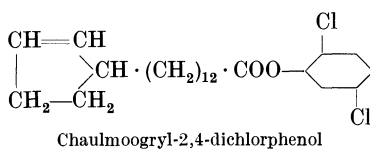
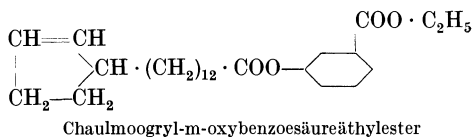
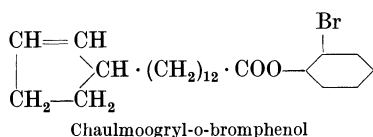
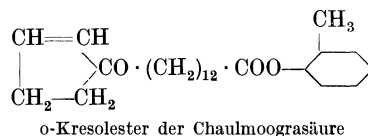
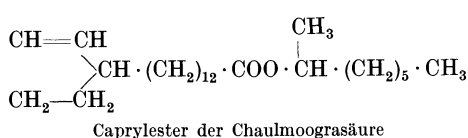
Angaben von RANGEL¹ und DE SOUZA-ARAÚJO² aus 75 Teilen Äthylestern der Chaulmoografettsäuren, 20 Teilen Lebertran und 5 Teilen Thymol und Anæsthetica (hinsichtlich der klinischen Anwendung vgl. auch CARRERA³). Als „*Chaulmusil*“ wird ein aus Chaulmoograestern mit Zusatz einer Siliciumverbindung bestehendes Präparat (vgl. HARPER⁴), und als „*Durotan*“ (nach UNNA; Hersteller: P. Beiersdorf u. Co. AG., Hamburg) eine Mischung von gereinigten Chaulmoograäthylestern (25%: Durotan mite, 50%: Durotan fortius) mit Campheröl und Thymol (hinsichtlich der klinischen Anwendung vgl. LEVY⁵) bezeichnet. Für innerlichen Gebrauch wird von WAYSON und BADGER⁶ ein Gemisch empfohlen, das eine mittels Gummi arabicum und Sirupus simplex bereitete und mit geringen Jodmengen versetzte Emulsion von gleichen Teilen Chaulmoogra-Äthylestern und Lebertran darstellt.

Zur Tuberkulosebehandlung verwendet POMARET⁷ gemischte Äthylester des Chaulmoograöls und des Lebertrans, die als „*Chaulmorrhuate*“ bezeichnet werden. Das Präparat wird in der Weise bereitet, daß eine Mischung gleicher Teile der Gesamtfettsäuren des Chaulmoograöls und des Lebertrans mit Äthylalkohol verestert, und daß dann die so erhaltenen Äthylester in derselben Menge oder in dem doppelten Quantum eines mit 2% Cholesterin versetzten Lebertrans gelöst werden. Das Ganze stellt eine klare, ölige, bräunlich gefärbte und aromatisch riechende Flüssigkeit dar, die sich leicht injizieren läßt (vgl. PERNET, MINVIELLE und POMARET⁸, JUGE⁹). Gemische von Äthylestern des Chaulmoogra- und des Sapucainhaöls wurden von DE PARREIRAS HORTA¹⁰ bei Leprösen angeblich mit Erfolg angewandt.

Außer den Äthylestern wurden noch die Propyl-, Butyl- und Amylester (WALKER, MACARTHUR und SWEENEY¹¹, MORROW, WALKER und MILLER¹², PERKINS¹³), ferner die Capryl-, Allyl-, Phenyl-, o-, m- und p-Kresolester (HERRERA-BATTEKE und WEST¹⁴), Aralkyl- (z. B. Benzyl-, Phenethyl-, p-Methoxyphenethyl-) Ester der Chaulmoografettsäuren (I.G.-Farbenindustrie AG.¹⁵; hinsichtlich der als „*Antileprol-By*“ im Handel befindlichen Benzylester vgl. TAUB¹⁶, KEIL¹⁷, PORTUGAL¹⁸, ALWENS¹⁹), Diäthylaminoäthanolester der Chaulmoografettsäuren (F. Hoffmann-La Roche u. Co. AG.²⁰, LAGOUDAKY²¹), sowie Chaulmoogryl-o- und -p-chlorphenol, Chaulmoogryl-o-bromphenol, Chaulmoogryltribromphenol (SANTILLAN und WEST²²), Chaulmoogryl-2,4-dichlorphenol, Chaulmoogryl-2,4-dibromphenol, der Hydrochinonester der Chaulmoograsäure und der Chaulmoogryl-m-oxybenzoesäureäthylester (DE SANTOS und WEST²³), das Chaulmoogrylresorcin (HINEGARDNER und JOHNSON²⁴) und schließlich noch die Chole-

¹ RANGEL, M.: Rev. med.-cir. do Brazil **34**, 383 (1926). — ² DE SOUZA-ARAÚJO, H. C.: Tratamento moderno da Lepra. Rio de Janeiro: Typ. do Instituto Oswaldo Cruz 1928. — ³ CARRERA, J. L.: Prensa méd. argent. **13**, 802, 839, 954 (1927). — ⁴ HARPER, P.: Brit. med. J. **1922 II**, 39. — ⁵ LEVY, D. M.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **69 I**, 1422 (1925). — ⁶ WAYSON, N. E., u. L. F. BADGER: Publ. Health Rep. **43**, 2883 (1928). — ⁷ POMARET, M.: Progrès méd. **53**, 567 (1925). — ⁸ PERNET, J., M. MINVIELLE u. M. POMARET: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 32 (1925). — La Vie méd. **1926**, Nr 23. — ⁹ JUGE, J.: De l'application de l'huile de chaulmoogra en général et du chaulmorrhuate en particulier au traitement des tuberculoses. Thèse, Paris 1927. — ¹⁰ DE PARREIRAS HORTA: Zit. S. 59. — ¹¹ WALKER, E. L., G. H. MACARTHUR u. M. A. SWEENEY: Trans. 18. ann. meeting Nat. Tbc. Assoc. **1922**, 553. — ¹² MORROW, H., E. L. WALKER u. H. E. MILLER: J. amer. med. Assoc. **79**, 434 (1922). — ¹³ PERKINS, A. G.: Philippine J. Sci. **24**, 621 (1924). — ¹⁴ HERRERA-BATTEKE, P. P., u. A. P. WEST: Philippine J. Sci. **31**, 161 (1926). — ¹⁵ I.G. Farbenindustrie AG.: Brit. Pat. 311236 vom 7. Mai 1928 [Chem. Abstr. **24**, 920 (1930)]. — ¹⁶ TAUB, L.: Zit. S. 10. — ¹⁷ KEIL, E.: Zit. S. 59. — ¹⁸ PORTUGAL, H.: Zit. S. 50. — ¹⁹ ALWENS, W.: Beitr. Klin. Tbk. **89**, 711 (1937). — ²⁰ F. Hoffmann-La Roche u. Co. AG.: Zit. S. 36. — ²¹ LAGOUDAKY, S.: J. trop. Med. **39**, 81 (1936). — ²² SANTILLAN, P., u. A. P. WEST: Philippine J. Sci. **40**, 493 (1929). — ²³ DE SANTOS, J., u. A. P. WEST: Philippine J. Sci. **38**, 293, 445 (1929); **43**, 409 (1930). — ²⁴ HINEGARDNER, W. S., u. T. B. JOHNSON: Zit. S. 35.

sterinester der Chaulmoogra- und Hydnocarpussäure (BOCKMÜHL und KNOLL¹, FLANDIN, BARANGER und RAGU², FLANDIN und RAGU³) dargestellt. Die drei erstgenannten Ester erwiesen sich nach WADE⁴, RODRIGUEZ⁵, HASSELTINE⁶



sowie SHIGA⁷ in therapeutischer Hinsicht nicht als ein Fortschritt, während MILLER⁸ (s. auch MORROW, WALKER und MILLER) angibt, daß die Propyl- und besonders die Butylester zwar nicht wirksamer sind, aber besser vertragen werden, insbesondere weniger Leprareaktionen (s. S. 100) hervorrufen als die Äthylester. Nach den Mitteilungen von FLANDIN, BARANGER und RAGU sollen sich auch die Cholesterinester der Chaulmoografettsäuren durch eine gute Verträglichkeit auszeichnen (intravenöse Dosen von 2—4 ccm); über die Ergebnisse einer klinischen Erprobung der anderen Präparate ist bis jetzt noch nichts bekannt. Eine Mischung von Äthyl- und Benzylestern der Chaulmoografettsäuren wurde nach PERNET, MINVIELLE und POMARET⁹ bei Lungentuberkulose angewandt; ein anderes, aus Äthyl-, Allyl-, Cinnamyl- und Benzylestern der Chaulmoografettsäuren mit einem Zusatz von 2% Jod bestehendes Gemisch ist als „Ginoilo“ im Handel (FIDANZA¹⁰). Während die gewebssreizenden Eigenschaften der Äthylester der Chaulmoografettsäuren durch Jodzusatz eine Verminderung erfahren (s. S. 59), sollen die Benzylester („Antileprol-By“) nach den Angaben von KEIL¹¹ nach Jodzusatz eine erhebliche Steigerung ihrer Giftigkeit aufweisen. Als „Leprapreparat Höchst 4828a“ wird ein von der I.G.-Farbenindustrie hergestellter, in Öl löslicher Chaulmoograester bezeichnet, der von SATANI, TANIMURA und MINAMI¹², sowie von VAN BREUSEGHEM¹³ klinisch erprobt wurde und sich durch eine gute Verträglichkeit auszeichnet.

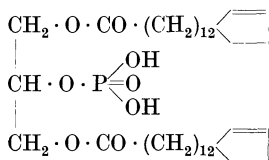
¹ BOCKMÜHL, M., u. R. KNOLL: Zit. S. 36. — ² FLANDIN, CH., P. BARANGER u. J. RAGU: C. r. Acad. Sci. Paris **203**, 502 (1936). — ³ FLANDIN, CH., u. J. RAGU: Bull. Acad. Méd. Paris [3] **117**, 337 (1937). — ⁴ WADE, W. H.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 13 (1924). — ⁵ RODRIGUEZ, J.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **5**, 40 (1925). — ⁶ HASSELTINE, H. E.: Publ. Health Bull. **141**, 1 (1924). — ⁷ SHIGA, K.: Chûgai Iji Shimpô Nr **6097** (1926). — ⁸ MILLER, H. E.: Med. Clin. N. America **6**, 377 (1923). — ⁹ PERNET, J., M. MINVIELLE u. M. POMARET: Zit. S. 61. — ¹⁰ FIDANZA, E. P.: Actos 3. Congr. med. **4**, 766 (1927). — ¹¹ KEIL, E.: Zit. S. 59. — ¹² SATANI, Y., CH. TANIMURA u. H. MINAMI: Lepro (Osaka) **5**, 229 (1934). — ¹³ VAN BREUSEGHEM, R., Ann. Soc. belge Méd. trop. **16**, 115 (1936).

Um eine gesteigerte Beeinflussung der in den Krankheitsherden befindlichen Leprabacillen zu erreichen, wurde von einer durch den Director of Health in Manila (Philippinen) am 3. Mai 1920 eingesetzten Leprosy Investigation Commission¹ unter anderem auch ein zuerst als „subdermal method“, später als *Plancha- oder Infiltrationsmethode* bezeichnetes Behandlungsverfahren in Vorschlag gebracht, das darin besteht, daß gewöhnlich je etwa 5 Tropfen des Chaulmoograpräparates im Bereich der Läsionen unter die Haut gespritzt werden; diese Injektionen werden mehrfach an verschiedenen Stellen wiederholt, so daß die Haut über den Lepromen ein weißliches Aussehen bekommt. Gleichzeitig soll dann noch etwa 1 ccm des Präparates in das Leprom selbst injiziert werden. Schon im Jahre 1917 hatten ROGERS², und im Jahre 1920 McDONALD und DEAN³ in einigen Fällen von Lepra ein ähnliches Verfahren angewandt. Später hat dann MUIR⁴ auch eine subcutane Infiltrationsmethode beschrieben (vgl. auch S. 49). Seit dem Jahre 1925 ist die PLANCHA-Methode in der Culion Leper Colony (Philippinen) offiziell in Gebrauch⁵; im Jahre 1927 hat sie eine Modifikation erfahren, die darin besteht, daß das Chaulmoograpräparat nicht subcutan, sondern intracutan injiziert wird. In dieser Form hat die Methode, bei der hauptsächlich Chaulmoogra-Äthylester (mit und ohne Jodzusatz), neuerdings auch Benzylester (vgl. PORTUGAL⁶) benutzt werden, bei der Leprabehandlung eine ausgedehnte Anwendung gefunden [LARA und NICOLAS⁷, NOLASCO⁸, VELASCO, ALONSO, LIMKAKO, FERNÁNDEZ und DEL ROSARIO⁹, SATO¹⁰, COCHRANE¹¹, LARA und LAGROSA¹², LAGROSA¹³ (s. auch LAGROSA, TIONG und DISINI¹⁴), JACKSON¹⁵, BERNARD¹⁶, BIGNE¹⁷, FERNÁNDEZ und SCHUJMAN¹⁸ (s. auch SCHUJMAN und FERNÁNDEZ¹⁹), ONISHI²⁰, ROY²¹, DE MELLO²², LAGROSA und IGNACIO²³]. Von ROGERS, CUMMINS und WEATHERALL²⁴ wurde das Verfahren auch bei Lupus vulgaris erprobt. Bei leprösen Augenerkrankungen wird von KING²⁵ die subconjunctivale Injektion der Chaulmoograäthylester empfohlen.

¹ DE JÉSUS, V.: Report of the Philippine Health Service for the fiscal year from January 1 to December 31, 1920, S. 41 (vgl. insbesondere S. 44). — ² ROGERS, L.: Indian J. med. Res. **5**, 277 (1917) — Verh. 9. internat. Kongr. f. Dermat. (Budapest, Sept. 1935) **2**, 558 (1936). — ³ McDONALD, J. T., u. A. L. DEAN: Publ. Health Rep. **35**, 1959 (1920). — ⁴ MUIR, E.: Zit. S. 49. — s. außerdem: Ann. Rep. Calcutta School trop. Med. **1923**, 35 — Indian med. Gaz. **59**, 297 (1924); **67**, 121 (1932) — Leprosy. Diagnosis, treatment and prevention. Cuttack: Orissa Mission Press 1924 (2. Aufl. 1925; 5. Aufl. Calcutta: Indian Council of the British Empire Leprosy Relief Assoc. 1930) — Trans. far eastern Assoc. trop. Med., 7th Congr., Calcutta 1927, **2**, 305 (1929). — ⁵ Annual Rep. of the med. Sect., Culion Leper Colony for 1925, Appendix A, S. 11. — ⁶ PORTUGAL, H.: Arch. de Hyg. (Rio de Janeiro) **6**, 75 (1936). — ⁷ LARA, C. B., u. C. NICOLAS: J. Philippine Isl. med. Assoc. **9**, 321 (1929). — S. auch C. B. LARA: J. Philippine Isl. med. Assoc. **8**, 56 (1928); **9**, 336 (1929). — ⁸ NOLASCO, J. O.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **9**, 347 (1929); **10**, 273 u. 277 (1930); **12**, 147 (1932); **14**, 421 (1934) — Trans. Meeting Leprosy Advisory Board, Philippine Health Service, Manila, S. 12 (1932) — Internat. J. Leprosy **2**, 159 (1934). — ⁹ VELASCO, F. J., J. M. ALONSO, G. LIMKAKO, G. FERNÁNDEZ u. F. T. DEL ROSARIO: J. Philippine Isl. med. Assoc. **9**, 327 (1929). — ¹⁰ SATO, T.: Okayama Igakkai Zasshi **42**, Nr 486 (1930). — ¹¹ COCHRANE, R. G.: Leprosy Rev. **2**, 94 (1931). — ¹² LARA, C. B., u. M. LAGROSA: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 599 (1932). — ¹³ LAGROSA, M.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 604 (1932). — ¹⁴ LAGROSA, M., J. O. TIONG u. D. DISINI: J. Philippine Isl. med. Assoc. **15**, 312 (1935). — ¹⁵ JACKSON, J. T.: Leprosy Rev. **3**, 67 u. 121 (1932) — Quart. J. Pharm. **6**, 288 (1934). — ¹⁶ BERNARD, P.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 1235 (1933). — ¹⁷ BIGNE, J.: Actas dermo-sifilogr. **28**, 68 (1935). — ¹⁸ FERNÁNDEZ u. SCHUJMAN: Rev. méd. lat.-amer. **20**, 199 (1935). — ¹⁹ SCHUJMAN, S., u. J. M. M. FERNÁNDEZ: Semana méd. **42**, 790 (1935). — ²⁰ ONISHI, F.: Lepro (Osaka) **6**, 60 (1935). — ²¹ ROY, A. T.: Leprosy India **7**, 124 (1935). — ²² DE MELLO, J. F.: Verh. 9. internat. Kongr. f. Dermat. (Budapest, Sept. 1935) **2**, 570 (1936). — ²³ LAGROSA, M., u. J. IGNACIO: J. Philippine Isl. med. Assoc. **15**, 220 (1935). — ²⁴ ROGERS, L., S. L. CUMMINS u. C. WEATHERALL: Brit. med. J. **1933 I**, 47. — ²⁵ KING, E. F.: Brit. J. Ophthalm. **20**, 561 (1936).

Zu erwähnen wäre ferner, daß die von DEAN und WRENSHALL¹ dargestellten Äthylester der Dihydrochaulmoograsäure (s. S. 33) nach den klinischen Feststellungen von HASSELTINE² den Äthylestern der Gesamtfettsäuren des Chaulmoograöls in therapeutischer Hinsicht unterlegen sind, aber weniger reizend wirken als diese. Die von FOURNEAU und BARANGER dargestellten Äthylester der Phenylidihydrohydnicarbonsäure (Präparat 541) wurden von MARKIANOS³ bei Rattenlepra ohne Erfolg erprobt (s. S. 105). LARA und FERNÁNDEZ⁴ erprobten die Äthylester der von ADAMS und seinen Mitarbeitern dargestellten Di-n-heptylessigsäure bei einer Reihe von Leprakranken; das Präparat wirkt stark gewebstreizend und wurde deshalb in Olivenöl mit einem Zusatz von Benzocaine (= Anästhesin; vgl. S. 49) angewandt (Äthylester der Di-n-heptylessigsäure 50,0 ccm, gereinigtes Olivenöl 50,0 ccm, Benzocaine 2,0 g; 1—6 ccm intracutan oder intramuskulär 1mal wöchentlich), erwies sich aber als therapeutisch ziemlich wirksam (s. S. 45, 75, 93, 105, 117 u. 123, sowie Tabelle 9).

Weiter sind hier noch einige von EMERSON, ANDERSON und LEAKE⁵ experimentell erprobte Chaulmoogradervative zu nennen, nämlich das chaulmoogryl-p-phenetidinsulfosaure Natrium (Präparat 921⁶), das dihydrochaulmoogryl-p-phenetidinsulfosaure Natrium (Präparat 923), das Natriumchaulmoogrylglycinat (Präparat 1141), das dichaulmoogryl- β -glycerinphosphorsäure Natrium („Chaul-



α, γ -Dichaulmoogryl-glycerin- β -phosphorsäure („Chaulphosphate“ = Natriumsalz).
(Nach WAGNER-JAUREGG und ARNOLD.)

phosphate“), das Kaliumjododihydrochaulmoograt (Präparat 661 K), das Natriumchaulmoogryl-o-aminobenzoat (Präparat 1601; hergestellt von S. SANTIAGO und A. P. WEST), das Natriumdiäthyläthanolammoniumchaulmoograt (Präparat 2001), das Cholinchaulmoograt (Präparat 2211) und das Natriumchaulmoogrylglutamat (vgl. Tabelle 9, sowie S. 76 und 105). Die Mehrzahl dieser Substanzen war von R. WRENSHALL (Dept. of Chemistry, University of Hawai) dargestellt worden. Hinsichtlich der Darstellung der α, γ -Dichaulmoogryl-glycerin- β -phosphorsäure („Chaulphosphate“ = Natriumsalz) nach dem Verfahren von GRÜN und MEMMEN⁷ vgl. WAGNER-JAUREGG und ARNOLD⁸.

Schließlich wäre hier dann noch darauf hinzuweisen, daß meist zur Unterstützung einer innerlich oder parenteral durchgeführten Allgemeinbehandlung mit Chaulmoograpräparaten auch durch *äußerliche Anwendung* des Chaulmoograöls in verschiedener Form eine wirksame Beeinflussung der leprösen Krankheitserscheinungen zu erreichen versucht wurde. Zum Teil wurde hierbei das Öl als solches auf die erkrankten Haut- oder Schleimhautpartien aufgetragen oder zu Einreibungen verwendet (YOUNG⁹, VINSON¹⁰, STARTIN¹¹, PIFFARD¹², DE PARREIRAS

¹ DEAN, A. L., u. R. WRENSHALL: Zit. S. 33. — ² HASSELTINE, H. E.: Zit. S. 59. — ³ MARKIANOS, J.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **23**, 268 (1930). — ⁴ LARA, C. B., u. G. FERNÁNDEZ: Far eastern Assoc. trop. Med., 8th Congr., Bangkok 1930, Transact. **2**, 575 (1932). — ⁵ EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. CH. D. LEAKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 274 (1933) — Arch. internat. Pharmacodynamie **48**, 247 (1934). — S. auch H. H. ANDERSON, G. A. EMERSON u. CH. D. LEAKE: Internat. J. Leprosy **2**, 39 (1934). — ⁶ Hinsichtlich des Chaulmoogrylphenetidins vgl. D. M. BIROSEL u. H. L. HUANG: Zit. S. 35. — ⁷ GRÜN, A., u. F. MEMMEN: DRP. 608074 vom 9. Juli 1932 (F. Hoffmann-La Roche u. Co. AG., Basel). — ⁸ WAGNER-JAUREGG, TH., u. H. ARNOLD: Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 1459 (1937). — ⁹ YOUNG, D.: Zit. S. 8. — ¹⁰ VINSON, A.: Zit. S. 8. — ¹¹ STARTIN, J.: Zit. S. 8. — ¹² PIFFARD: Brit. med. J. **1887 II**, 843.

HORTA¹, MOHANTY²). Nach den Angaben von HOBSON³ u. a. scheint diese Art der Applikation des Chaulmoograöls die ursprüngliche Form der Anwendung gewesen zu sein, während die Chaulmoograsamen innerlich verabreicht wurden; erst später wurde das Öl dann auch peroral gegeben. Eine solche kombinierte äußerliche und innerliche Behandlung der Leprakranken mit dem Öl von *Hydnocarpus inebrians* wurde nach den Angaben von BOYD⁴ auch von dem indischen Arzt BHAU DAJI durchgeführt (s. S. 6). An Stelle des reinen Öls wurden dann aber später, um die Reizwirkung herabzusetzen, auch für die äußerliche Behandlung besondere Zubereitungen des Chaulmoograöls verwendet; zu erwähnen wären hier die chaulmoograöhlhaltigen Salben, Linimente, Pflaster und Seifen, die von VIDAL (zit. nach DESPREZ⁵), DESPREZ⁵, BROUSSE und VIRES⁶, MURATA⁷ (Chaulmoograöl-Scharlachrot-Salbe), VALENTI⁸, YOUNG⁹, READ¹⁰, LEVY¹¹ angegeben wurden und zum Teil auch bei tuberkulösen Hauterkrankungen Verwendung fanden (FOUQUET¹²). Auch bei leprösen Nasen- und Augenerkrankungen fand das Chaulmoograöl in geeigneter Form schon lokale Anwendung (DIMITRY¹³, SAMSON¹⁴, SAMSON, LARA und CRUZ¹⁵). Endlich wäre noch zu erwähnen, daß TÔYAMA¹⁶ bei der Leprabehandlung außer innerlicher oder parenteraler Anwendung von Chaulmoograöl auch Schwefelbäder mit einem Zusatz zerkleinerter Chaulmoograkerne (samt Schalen) anscheinend mit Erfolg verordnete.

V. Pharmakologie und Toxikologie des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette.

1. Wirkung auf einzellige Organismen.

In Anbetracht der Heilwirkung des Chaulmoograöls und mancher anderer Flacourtiaceenöle, sowie der in diesen Ölen enthaltenen ungesättigten Fettsäuren bei Lepra und auch bei Tuberkulose ist es verständlich, daß sowohl die Öle und die aus diesen gewonnenen, als auch zahlreiche synthetisch dargestellte Fettsäuren im Reagensglas auf ihre abtötende und entwicklungshemmende Wirksamkeit gegenüber bakteriellen Krankheitserregern, vor allem gegenüber den zur Kategorie der sog. säurefesten Bacillen gehörenden Mikroorganismen geprüft wurden. Wenn es auch in dem vorliegenden Fall wenigstens bis zu einem gewissen Grade wohl berechtigt ist, aus der dabei festgestellten elektiven Wirkung der Chaulmoografettsäuren auf Angehörige der genannten Bakteriengruppe gewisse Rückschlüsse hinsichtlich des Wirkungsmechanismus dieser Substanzen beim leprös erkrankten Organismus zu ziehen, so ist bei der Bewertung der im Reagensglas erhaltenen Resultate doch zu beachten, daß die Wirkung chemischer Substanzen *in vitro* und *in vivo* vielfach nicht parallel geht, und daß infolgedessen Reagensglasversuche für die Beurteilung der Präparate entgegen der Annahme von ADAMS und seinen Mitarbeitern¹⁷ nur einen beschränkten Wert haben (vgl. SCHLOSSBERGER¹⁸). Dies gilt nach den später (s. S. 104) zu besprechenden ex-

¹ DE PARREIRAS HORTA: Zit. S. 59. — ² MOHANTY, L. N.: Zit. S. 58. — ³ HOBSON, B.: Zit. S. 5. — ⁴ BOYD, S.: Zit. S. 6. — ⁵ DESPREZ, G.: Zit. S. 3. — ⁶ BROUSSE, A., u. VIRES: *Lepra (Lpz.)* **1**, 155 (1900). — ⁷ MURATA, M.: *Hifuka Hinyōka Zasshi* **12**, Nr 1 (1912). — ⁸ VALENTI, A.: Zit. S. 46. — ⁹ YOUNG, W. A.: *Ann. Rep. Med. Res. Inst. Nigeria* **1922**, 36. Lagos: Government Press 1923. — ¹⁰ READ, B. E.: *China med. J.* **38**, 25 (1924). — ¹¹ LEVY, D. M.: Zit. S. 61. — ¹² FOUQUET, CH.: *Bull. Soc. franç. Dermat.* **32**, 418 (1925) — *Gaz. Hôp.* **99**, 1061 (1926). — ¹³ DIMITRY, T. J.: *Amer. J. trop. Med.* **11**, 65 (1931). — ¹⁴ SAMSON, J. G.: *Far eastern Assoc. trop. Med.*, 8th Congr. Bangkok 1930. *Transact.* **2**, 602 (1932). — ¹⁵ SAMSON, J. G., C. B. LARA u. M. C. CRUZ: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **10**, 291 (1930). — ¹⁶ TÔYAMA, J.: Zit. S. 48. — ¹⁷ STANLEY, W. M., G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: Zit. S. 44. — ¹⁸ SCHLOSSBERGER, H.: *Arbeitsmethoden der experimentellen Chemotherapie*. In: *Handbuch der mikrobiol. Technik*, herausgeg. von R. KRAUS u. P. UHLENHUTH, **3**, 2225. Berlin u. Wien: Urban & Schwar-

perimentellen und klinischen Befunden zweifellos auch für die hier in Frage stehenden natürlichen und synthetischen Fettsäuren, zumal die Züchtung des Lepraerregers noch nicht mit Sicherheit geglückt ist und die bei einem Teil der hier zu besprechenden Vitroversuche verwendeten sog. „Leprabacillenkulturen“ aller Wahrscheinlichkeit nach als saprophytische Bakterienstämme zu betrachten sind, eine Prüfung der Substanzen gegenüber den in Betracht kommenden Krankheitserregern *in vitro* offenbar also überhaupt nicht möglich ist.

Daß das Chaulmoograöl nach Zusatz von 2% zum Nährboden das Wachstum der Tuberkelbacillen zu verhindern vermag, wurde erstmals von HERNÁNDEZ¹ festgestellt. Hernach haben insbesondere WALKER und SWEENEY², LINDENBERG und RANGEL PESTANA³, CULPEPPER und ABLESON⁴, KOLMER, DAVIS und JAGER⁵, SCHLOSSBERGER und PRIGGE⁶, SCHÖBL⁷ (s. auch SCHÖBL und KUSAMA⁸), TODA⁹, ADAMS und seine Mitarbeiter¹⁰, SEABRA¹¹, ADVIER und PEIRIER¹², PLATONOV¹³, DIKSHIT¹⁴, ROGERS, CUMMINS und WEATHERALL¹⁵, MIURA¹⁶, G. OGAWA¹⁷, LOWE¹⁸, ANDERSON, EMERSON und LEAKE¹⁹, sowie N. OGAWA und HARADA²⁰ eingehende Untersuchungen über die entwicklungshemmende und abtötende Wirkung des Chaulmoograöls und anderer Flacourtiaceenöle, sowie der Salze und Ester der in diesen enthaltenen Fettsäuren gegenüber Tuberkelbacillen der verschiedensten Typen, sog. Leprabacillen und gewöhnlichen saprophytischen säurefesten Bakterien, zum Vergleich auch gegenüber andersartigen Mikroorganismen angestellt. Übereinstimmend geben fast sämtliche Autoren an, daß die genannten Öle, vor allem aber deren ungesättigte Fettsäuren (als Salze oder Ester) im Reagensglasversuch eine außerordentlich starke entwicklungshemmende Wirkung auf die zur Gruppe der säurefesten Bakterien gehörenden Mikroben ausüben, während andersartige Keime kaum beeinflußt werden (vgl. auch DRESEL²¹, GUNDEL und WAGNER²², GASTEIGER und HAUPTMANN²³). Auch das von HINEGARDNER und JOHNSON²⁴ dargestellte Chaulmoogrylresorcin und sein Hydroderivat zeigten gegenüber Typhusbacillen im Reagensglasversuch keine deutliche Wirkung. Abgesehen von den Ölen verschiedener *Hydnocarpus*-arten (*Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana*, *H. anthelmintica*, *H. venenata*, *H. subfalcatata*,

zenberg 1924 — Chemotherapie der Infektionskrankheiten. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von W. KOLLE, R. KRAUS u. P. UHLENHUTH, **3**, 551. Jena, Berlin u. Wien 1930 — *Klin. Wschr.* **16**, 73 (1937).

¹ HERNÁNDEZ, J.: *Rev. Hig. y Tbc. (Valencia)* **11**, Nr 125 (1918). — ² WALKER, E. L., u. M. A. SWEENEY: *J. inf. Dis.* **26**, 238 (1920). — ³ LINDENBERG, A., u. B. RANGEL PESTANA: *Brazil Medico* **34**, 603 (1920) — *J. amer. med. Assoc.* **75**, 1602 (1920) — *Z. Immun.forsch.* **32**, 66 (1921). — S. auch A. LINDENBERG: *Bol. Acad. Nac. Med., Rio de Janeiro* **91**, Nr 22 (1920). — ⁴ CULPEPPER, W. L., u. M. ABLESON: *J. Labor. a. clin. Med.* **6**, 415 (1921). — ⁵ KOLMER, J. A., L. C. DAVIS u. R. JAGER: *J. inf. Dis.* **28**, 265 (1921). — ⁶ SCHLOSSBERGER, H., u. R. PRIGGE: *Z. Hyg.* **99**, 186 (1923). — ⁷ SCHÖBL, O.: *Philippine J. Sci.* **23**, 533 (1923); **24**, 23 (1924); **25**, 123, 135 (1924) — *Far eastern Assoc. trop. Med., 6th Congr., Tokyo 1925, Transact.* **1**, 1011 (1926). — ⁸ SCHÖBL, O., u. H. KUSAMA: *Philippine J. Sci.* **24**, 443 (1924). — ⁹ TODA, T., *J. of Oriental Med.* **7**, 91 (1927). — ¹⁰ ADAMS, R., u. Mitarbeiter: *Zit. S.* 41 ff.; vgl. insbesondere W. M. STANLEY, G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: *J. of Pharmacol.* **45**, 121 (1932). — ¹¹ SEABRA, P.: *J. Pharmacie* [8] **5**, 100 (1927). — ¹² ADVIER u. PEIRIER: *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **23**, 767 (1930). — ¹³ PLATONOV, G.: *Amer. Rev. Tbc.* **21**, 362 (1930). — ¹⁴ DIKSHIT, B. B.: *Indian J. med. Res.* **19**, 775 (1932). — ¹⁵ ROGERS, L., S. L. CUMMINS u. C. WEATHERALL: *Brit. med. J.* **1933 I**, 47. — ¹⁶ MIURA, O.: *Hifuka Hinyōka Zasshi* **33**, 576 (1933). — ¹⁷ OGAWA, G.: *Acta dermat. (Kioto), jap. Ausg.* **24**, 142 (1934). — ¹⁸ LOWE, J.: *Indian J. med. Res.* **22**, 187 (1934) — *Leprosy in India* **6**, 79 (1934). — ¹⁹ ANDERSON, H. H., G. A. EMERSON u. C. D. LEAKE: *Internat. J. Leprosy (Manila)* **2**, 39 (1934). — EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE: *Arch. internat. Pharmacodynamie* **48**, 247 (1934). — ²⁰ OGAWA, N., u. A. HARADA: *Jap. J. of Dermat. (Hifuka Hinyōka Zasshi)* **39**, 96 (1936). — ²¹ DRESEL, E. G.: *Zbl. Bakt., I Orig.* **97**, 178 (1926). — ²² GUNDEL, M., u. W. WAGNER: *Z. Immun.forsch.* **69**, 63 (1931). — ²³ GASTEIGER, H., u. W. HAUPTMANN: *Arch. Augenheilk.* **104**, 405 (1931). — ²⁴ HINEGARDNER, W. S., u. T. B. JOHNSON: *Zit. S.* 35.

Tabelle 5. Entwicklungshemmende Wirkung verschiedener Öle und fettsaurer Salze gegenüber Tuberkelbacillen, Typhusbacillen, Cholera-vibrionen und Staphylokokken (nach SCHÖBL¹).

Substanzen	Entwicklungshemmend wirkende Konzentrationen gegenüber			
	Tuberkelbacillen Typus humanus	Typhusbacillen	Cholera- vibrionen	Staphylokokken
Öl von Taraktogenos kurzii (s. Tabelle 1)	1:2000—1:10000	1:100 o. W.*	1:100 o. W.	1:100 o. W.
„ „ Hydnocarpus wightiana (s. Tabelle 1)	1:10000	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.
„ „ Hydnocarpus venenata (s. Tabelle 1)	1:2000	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.
„ „ Hydnocarpus subfalcata (s. Tabelle 1)	1:2000	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.
„ „ Hydnocarpus alcalae (s. Tabelle 1)	1:2000	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.
„Natriumgynocardat A“ (s. S. 52)	1:30000—1:60000			
„Natriumgynocardat D“ (s. S. 52)	1:30000—1:60000			
„Natriumgynocardat S“ (s. S. 52)	1:30000—1:60000			
Natriumhydnocarpat (s. S. 30)	1:6000—1:30000			
Natriumchaulmoograt (s. S. 30)	1:3000 g. W.**			
Öl von Gynocardia odorata (s. S. 23)	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.
Paraffinum liquidum	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.
Oleum olivarium	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.
Lebertran	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.	1:100 o. W.
Natriummorrhuat (Natriumsalze der Lebertranfettsäuren) . . .	1:3000 g. W.			
Öl von Anacardium occidentale (Akaschuöl)	1:1000	1:200 o. W.	1:200 o. W.	1:200 o. W.
„ „ Citrus microcarpus	1:200	1:200 o. W.	1:200 o. W.	1:200 o. W.
„ „ Citrus aurantium subsp. bergamia	1:1000	1:200	1:200 o. W.	1:200 o. W.
„ „ Pinus silvestris	1:200	1:200 o. W.	1:200 o. W.	1:200 o. W.
„ „ Eucalyptus globulosus	1:200	1:200	1:200 o. W.	1:200 o. W.
„ „ Ricinus communis	wachstumsfördernde Wirkung			
„ „ Andropogon zezanioides	1:1000	1:200 o. W.	1:200 o. W.	1:200 o. W.
„ „ Jambosa caryophyllus (Nelkenöl)	1:200	1:200	1:200	1:200

H. alcalae u. a.), die nach den Befunden von SCHÖBL² (s. Tabelle 5) das echte Chaulmoograöl (von Taraktogenos kurzii) hinsichtlich der Wirkung auf säurefeste Bakterien noch übertreffen, erwiesen sich auch die Öle von Carpotroche brasiliensis (LINDENBERG und RANGEL PESTANA³, SEABRA⁴) und von verschiedenen Caloncobaarten (Caloncoba echinata, C. glauca, C. welwitschii; ADVIER und PEIRIER⁵, vgl. Tabelle 6) und deren Fettsäuren als wirksam. Nach den Angaben von WALKER und SWEENEY⁶, sowie SCHÖBL² (vgl. Tabelle 5) ist in dieser Beziehung das chaulmoograsaure Natrium (C₁₇H₃₁COONa) dem hydnocarpussauren Natrium (C₁₅H₂₇COONa; vgl. S. 30) unterlegen; zum Teil mag dies, entsprechend der Annahme von STANLEY, COLEMAN, GREER, SACKS und ADAMS⁷, damit zusammenhängen, daß in den mit den Salzlösungen versetzten Nährböden die Fettsäuren in verschieden starkem Grade durch

¹ SCHÖBL, O.: Philippine J. Sci. **23**, 533 (1923); **24**, 23 (1924). — ² SCHÖBL, O.: Zit. S. 66. — ³ LINDENBERG, A., u. B. RANGEL PESTANA: Zit. S. 66. — ⁴ SEABRA, P.: Zit. S. 66. — ⁵ ADVIER u. PEIRIER: Zit. S. 66. — ⁶ WALKER, E. L., u. M. A. SWEENEY: Zit. S. 66. — ⁷ STANLEY, W. M., G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: Zit. S. 66.

* o. W. bedeutet: ohne Wirkung. — ** g. W. bedeutet: geringgradige Wachstumsverzögerung.

hydrolytische Spaltung frei werden und ausfallen. Nach den Angaben von OGAWA und HARADA¹ wirken die Chaulmoograäthylester etwas stärker entwicklungshemmend auf sog. Rattenleprabacillen; durch Zusatz von 5% Cholesterin wird die Wirksamkeit der Äthylester weiter verstärkt. Nicht verwunderlich ist die Mitteilung von SEABRA², daß das Kupfersalz der sog. Carpotrochinsäure (vgl. S. 38) eine stärkere Wirkung auf säurefeste Bacillen ausübt als die Äthylester der Chaulmoografettsäuren, da ja gerade Kupferverbindungen auf Bakterien dieser Gruppe an sich schon stark wachstumshemmend und abtötend wirken (Literatur s. bei FISCHL und SCHLOSSBERGER³). Bemerkenswert ist dann noch die Feststellung von SCHÖBL (s. Tabelle 5), daß das bei der Leprabehandlung unwirksame Öl der ebenfalls zu den Flacourtiaceen gehörigen *Gynocardia odorata* (s. S. 23) auch *in vitro* keine entwicklungshemmenden Eigenschaften gegenüber säurefesten Bakterien erkennen ließ. Hinsichtlich der Gewöhnung säurefester Bacillen an die desinfizierende Wirkung der Chaulmoograpräparate vgl. S. 100.

Tabelle 6. Entwicklungshemmende Wirkung verschiedener Öle gegenüber Tuberkelbacillen (*Typus bovinus*) (nach ADVIER u. PEIRIER⁴).

	Auf Tuberkelbacillen (<i>Typ. bovinus</i>) entwicklungshemmend wirkende Konzentration
Öl von <i>Caloncoba echinata</i> (s. Tabelle 2)	1:1000
„ „ <i>Caloncoba glauca</i> (s. Tabelle 2)	1:1000
„ „ <i>Caloncoba welwitschii</i> (s. Tabelle 2)	1:1000
„ „ <i>Taraktogenos kurzii</i> (s. Tabelle 1)	1:2000—1:10000
„ „ <i>Hydnocarpus wightiana</i> (s. Tabelle 1)	1:1000—1:2000
„ „ <i>Hydnocarpus anthelmintica</i> (s. Tabelle 1)	1:1000—1:2000
Olivenöl	1:100 wirkungslos

Recht widerspruchsvoll sind die Angaben der Autoren über die Bedeutung des *Sättigungsgrades* der Chaulmoografettsäuren für ihre Wirksamkeit gegenüber säurefesten Bakterien *in vitro*. Während SCHÖBL⁵ angibt, daß Chaulmoograöl, dessen ungesättigte Fettsäuren durch Einführung von Wasserstoff abgesättigt worden sind, selbst in 1proz. Konzentration das Wachstum der Tuberkelbacillen nicht mehr beeinträchtigt, weisen nach den Befunden von STANLEY, COLEMAN, GREER, SACKS und ADAMS⁶ die Dihydrochaulmoogra- und die Dihydrohydno-*carpussäure*, denen die Doppelbindung im Fünfering fehlt (s. S. 33), trotzdem keine Verminderung ihrer entwicklungshemmenden Eigenschaften gegenüber säurefesten Bakterien auf (hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit der Dihydrochaulmoograsäure bei Lepra s. HASSELTINE⁷; vgl. S. 64). Durch teilweise Jodierung wird die wachstumshemmende Wirkung des Chaulmoograöls nach LINDENBERG und RANGEL PESTANA⁸ sowie SCHÖBL⁵ nicht vermindert, durch vollkommene Jodierung aber aufgehoben. Auch nach den Angaben von ROGERS, CUMMINS und WEATHERALL⁹ hat jodiertes Natriumhydno-*carpat* nur noch eine geringe entwicklungshemmende Wirkung auf Tuberkelbacillen. Demgegenüber gibt MIURA¹⁰ an, daß jodierte Äthylester der Chaulmoografettsäuren das Wachstum mancher säurefester Bakterien (Tuberkelbacillen, Rattenleprabacillen, Smegmabacillen) recht erheblich hemmen.

In Anbetracht der Feststellung, daß im Gegensatz zum Chaulmoograöl und zu

¹ OGAWA, N., u. A. HARADA: Zit. S. 66. — ² SEABRA, P.: Zit. S. 66. — ³ FISCHL, V., u. H. SCHLOSSBERGER: Zit. S. 2. — ⁴ ADVIER u. PEIRIER: Zit. S. 66. — ⁵ SCHÖBL, O.: *Philippine J. Sci.* **25**, 135 (1924). — ⁶ STANLEY, W. M., G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: Zit. S. 66. — ⁷ HASSELTINE, H. E.: *U. S. Publ. Health Bull.* **141**, 1 (1924). — ⁸ LINDENBERG, A., u. B. RANGEL PESTANA: Zit. S. 66. — ⁹ ROGERS, L., S. L. CUMMINS u. C. WEATHERALL: Zit. S. 66. — ¹⁰ MIURA, O.: Zit. S. 66.

den ihm nahestehenden, bei Lepra therapeutisch wirksamen Flacourtiaceenölen andere Öle [Öl von *Gynocardia odorata* (s. S. 23), Leinöl, Cocosnußöl, Maisöl, Kapoköl, Sesamöl, Bagilumbangöl, Lumbangöl, Lebertran, Haifischtran u. a.¹] trotz höherer Jodzahl, d. h. trotz eines höheren Gehalts an ungesättigten Fettsäuren, und auch diese ungesättigten Fettsäuren selbst (in Form der Natriumsalze oder Äthylester) eine bedeutend schwächere Wirkung auf die zur Gruppe der säurefesten Bacillen gehörenden Mikroorganismen *in vitro* entfalten, haben vor allem WALKER und SWEENEY², sowie SCHÖBL³ die Meinung vertreten, daß die konstitutionellen Besonderheiten der Chaulmoografettsäuren als Ursache der elektiven Wirksamkeit anzusehen sind. Daß die spezifische wachstumshemmende Wirkung der von *Taraktogenos kurzii* und gewissen *Hydnocarpus*-arten stammenden Öle nicht etwa auf den in ihnen enthaltenen flüchtigen Stoffen beruht, wurde durch SCHÖBL und KUSAMA⁴ in besonderen Versuchen ausgeschlossen. Auf Grund der Ergebnisse ihrer Reagensglasversuche sind WALKER und SWEENEY sowie SCHÖBL der Meinung, daß einerseits der *fünfgliedrige Kohlenstoffring*, andererseits die in ihm enthaltene *Doppelbindung* für die antibakterielle und damit auch für die therapeutische Wirksamkeit der Chaulmoografettsäuren maßgebend sind.

Einen gegenteiligen Standpunkt nehmen ADAMS und seine Mitarbeiter⁵ ein. Da sowohl die Dihydrochaulmoograsäure (s. S. 33) als auch die von der Chaulmoograsäure sich ableitenden Amine (z. B. Chaulmoogrylamin, Chaulmoogryldiäthylamin; s. S. 41) eine entwicklungshemmende Wirkung auf sog. Leprabacillen *in vitro* erkennen ließen, nehmen die genannten Autoren an, daß weder die Olefinbindung $-\text{CH}=\text{CH}-$, die in der Dihydrochaulmoograsäure fehlt, noch die Carboxylgruppe, welche in den Aminen nicht vorhanden ist, den wesentlichen Bestandteil der Chaulmoografettsäuren hinsichtlich der antibakteriellen bzw. therapeutischen Eigenschaften darstellen. Der Carboxylgruppe soll danach nur ein Einfluß auf die Löslichkeit der Substanzen zukommen. Da weiter die zahlreichen, im Verlauf ihrer Untersuchungen dargestellten Fettsäuren, die zum Teil ebenso wie die Chaulmoogra- und die *Hydnocarpus*-säure die Cyclopentenylgruppe, zum Teil andere Ringe (Cyclohexyl-, Cyclopentyl-, Cyclobutyl-, Cyclopropyl-derivate; s. Tabelle 7), zum Teil aber auch gar keine Ringe in ihrem Molekül enthalten (Dodecyl-, Tridecyl-, Tetradecyl-, Pentadecyl-, Hexadecyl-, Heptadecyl-, Oktadecyl- und Nonadecylsäuren; s. Tabelle 8), bei gleichem Molekulargewicht etwa dieselbe wachstumshemmende Wirkung gegenüber säurefesten Bakterien entfalteten, schließen aber ADAMS und seine Mitarbeiter außerdem, daß diese Eigenschaft nicht, wie sonst allgemein angenommen wird, auf eine besondere Molekularstruktur zu beziehen ist, daß vielmehr alle wirksamen Säuren bestimmte *physikalische Eigenschaften* gemeinsam haben, und daß diese ihrerseits mit dem *Molekulargewicht* zusammenhängen. Nach ihren Befunden wird nämlich bei den einzelnen Reihen von Säuren das Maximum der antibakteriellen Eigenschaften gegenüber säurefesten Bacillen bei denjenigen Verbindungen erreicht, die etwa 16—18 Kohlenstoffatome in ihrem Molekül auf-

¹ Hinsichtlich der entwicklungshemmenden und bactericiden Wirksamkeit derartiger Fette und Öle, insbesondere des Lebertrans und der aus diesen gewonnenen Fettsäuren gegenüber säurefesten Bakterien vgl. WILLIAMS u. FORSYTH [Brit. med. J. **1909** II, 1120], E. L. WALKER u. M. A. SWEENEY (zit. S. 66), A. LINDENBERG u. B. RANGEL PESTANA (Zit. S. 66), H. B. CAMPBELL u. J. KIEFFER [Amer. Rev. Tbc. **6**, 938 (1922)], O. SCHÖBL (Zit. S. 66), M. ISABOLINSKY u. W. GITOWITSCH [Z. Immun.forsch. **40**, 303 (1924); **41**, 497 (1924); **51**, 402 (1927); **54**, 285 (1928); **62**, 415 (1929)], H. E. KIRSCHNER [Amer. Rev. Tbc. **6**, 401 (1922)], W. BLUMENBERG u. W. MÖHRKE [Z. Immun.forsch. **42**, 544 (1925)], G. PLATONOV [Amer. Rev. Tbc. **14**, 549 (1926); **21**, 362 (1930)], L. ROGERS, S. L. CUMMINS u. C. WEATHERALL (Zit. S. 66). — ² WALKER, E. L., u. M. A. SWEENEY: Zit. S. 66. — ³ SCHÖBL, O.: Zit. S. 66. — ⁴ SCHÖBL, O., u. H. KUSAMA: Zit. S. 66. — ⁵ STANLEY, W. M., G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: Zit. S. 66.

Tabelle 7. Entwicklungshemmende Wirkung synthetischer Cyclofettsäuren gegenüber einem sog. Leprabacillenstamm in vitro (nach STANLEY, COLEMAN, GREER, SACKS u. ADAMS¹).

Gruppen von Fettsäuren	R =	Empirische Formel	Eben noch entwicklungs-hemmende Verdünnung
$C_6H_{11} \cdot CH(COOH)R$ (Cyclohexyl; s. S. 44)	n-C ₈ H ₁₇	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1 : 110 000
	n-C ₉ H ₁₉	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	1 : 190 000
	n-C ₁₀ H ₂₁	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	1 : 180 000
	n-C ₁₁ H ₂₃	C ₁₉ H ₃₆ O ₂	1 : 160 000
$C_6H_{11} \cdot CH_2 \cdot CH(COOH)R$ (Cyclohexyl; s. S. 44)	n-C ₇ H ₁₅	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1 : 190 000
	n-C ₈ H ₁₇	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	1 : 190 000
$C_6H_{11} \cdot (CH_2)_2 \cdot CH(COOH)R$ (Cyclohexyl; s. S. 44)	n-C ₆ H ₁₃	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1 : 160 000
	n-C ₇ H ₁₅	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	1 : 220 000
	n-C ₈ H ₁₇	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	1 : 320 000
$C_6H_{11} \cdot (CH_2)_3 \cdot CH(COOH)R$ (Cyclohexyl; s. S. 44)	n-C ₅ H ₁₁	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1 : 170 000
	n-C ₆ H ₁₃	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	1 : 240 000
	n-C ₇ H ₁₅	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	1 : 220 000
$C_6H_{11} \cdot (CH_2)_4 \cdot CH(COOH)R$ (Cyclohexyl; s. S. 44)	n-C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1 : 190 000
	n-C ₅ H ₁₁	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	1 : 220 000
	n-C ₆ H ₁₃	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	1 : 180 000
$C_6H_{11} \cdot (CH_2)_R \cdot COOH$ (Cyclohexyl; s. S. 44)	9	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1 : 20 000
	10	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	1 : 10 000
	11	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	1 : 20 000
$C_5H_9 \cdot CH(COOH)R$ (Cyclopentyl; s. S. 43)	n-C ₉ H ₁₉	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1 : 111 000
	n-C ₁₀ H ₂₁	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	1 : 143 000
	n-C ₁₁ H ₂₃	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	1 : 153 000
$C_5H_9 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH(COOH)R$ (Cyclopentyl; s. S. 43)	n-C ₇ H ₁₅	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1 : 160 000
	n-C ₈ H ₁₇	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	1 : 170 000
$C_5H_7 \cdot CH(COOH)R$ (Cyclopentenyl; s. S. 43)	n-C ₉ H ₁₉	C ₁₆ H ₂₈ O ₂	1 : 150 000
	n-C ₁₀ H ₂₁	C ₁₇ H ₃₀ O ₂	1 : 167 000
	n-C ₁₁ H ₂₃	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	1 : 125 000
$C_5H_7 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH(COOH)R$ (Cyclopentenyl; s. S. 43)	n-C ₇ H ₁₅	C ₁₆ H ₂₈ O ₂	1 : 85 000
	n-C ₈ H ₁₇	C ₁₇ H ₃₀ O ₂	1 : 125 000
	n-C ₉ H ₁₉	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	1 : 147 000
	n-C ₁₀ H ₂₁	C ₁₉ H ₃₄ O ₂	1 : 192 000
$C_4H_7 \cdot CH_2 \cdot CH(COOH)R$ (Cyclobutyl; s. S. 44)	n-C ₉ H ₁₉	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1 : 100 000
	n-C ₁₀ H ₂₁	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	1 : 125 000
	n-C ₁₁ H ₂₃	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	1 : 74 000
$C_3H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(COOH)R$ (Cyclopropyl; s. S. 44)	n-C ₁₀ H ₂₁	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1 : 143 000
	n-C ₁₁ H ₂₃	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	1 : 143 000
	n-C ₁₂ H ₂₅	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	1 : 111 000
$C_6H_5 \cdot CH(COOH)R$ (Phenyl; s. S. 44)	n-C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₆ O ₂	1 : 10 000 ohne Wirkung
	n-C ₆ H ₁₃	C ₁₄ H ₂₀ O ₂	1 : 30 000
	n-C ₇ H ₁₅	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	1 : 50 000
	n-C ₈ H ₁₇	C ₁₆ H ₂₄ O ₂	1 : 60 000
$C_6H_5 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH(COOH)R$ (Phenyl; s. S. 44)	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	1 : 10 000 ohne Wirkung
	n-C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	1 : 10 000 ohne Wirkung
	n-C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₂₀ O ₂	1 : 10 000 ohne Wirkung
	n-C ₅ H ₁₁	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	1 : 10 000 ohne Wirkung
	n-C ₆ H ₁₃	C ₁₆ H ₂₄ O ₂	1 : 40 000
	n-C ₇ H ₁₅	C ₁₇ H ₂₆ O ₂	1 : 60 000
	ω -Phenylcaprylsäure	C ₁₄ H ₂₀ O ₂	1 : 10 000 ohne Wirkung
	ω -Phenylundecylsäure	C ₁₇ H ₂₆ O ₂	1 : 50 000

¹ STANLEY, W. M., G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: Zit. S. 66.

Tabelle 8. Entwicklungshemmende Wirkung synthetischer Dialkyllessigsäuren (s. S. 44) gegenüber einem sog. Leprabacillenstamm in vitro (nach STANLEY, COLEMAN, GREER, SACKS u. ADAMS¹).

Gruppen von Fettsäuren	Formeln	Eben noch entwicklungs- hemmende Verdünnung
Dodecylsäuren	iso-C ₃ H ₇ · CH(COOH)C ₇ H ₁₅ C ₄ H ₉ · CH(COOH)C ₆ H ₁₃ C ₅ H ₁₁ · CH(COOH)C ₅ H ₁₁	1 : 5000 ohne Wirkung 1 : 5000 ohne Wirkung 1 : 5000 ohne Wirkung
Tridecylsäuren	C ₄ H ₉ · CH(COOH)C ₇ H ₁₅ C ₅ H ₁₁ · CH(COOH)C ₆ H ₁₃	1 : 25000 1 : 25000
Tetradecylsäuren	C ₄ H ₉ · CH(COOH)C ₈ H ₁₇ C ₅ H ₁₁ · CH(COOH)C ₇ H ₁₅ C ₆ H ₁₃ · CH(COOH)C ₆ H ₁₃	1 : 62000 1 : 74000 1 : 74000
Pentadecylsäuren	CH ₃ · CH(COOH)C ₁₂ H ₂₅ C ₂ H ₅ · CH(COOH)C ₁₁ H ₂₃ C ₃ H ₇ · CH(COOH)C ₁₀ H ₂₁ C ₄ H ₉ · CH(COOH)C ₉ H ₁₉ C ₅ H ₁₁ · CH(COOH)C ₈ H ₁₇ C ₆ H ₁₃ · CH(COOH)C ₇ H ₁₅	1 : 62000 1 : 85000 1 : 74000 1 : 74000 1 : 74000 1 : 85000
Hexadecylsäuren	C ₁₅ H ₃₁ · COOH CH ₃ · CH(COOH)C ₁₃ H ₂₇ C ₂ H ₅ · CH(COOH)C ₁₂ H ₂₅ C ₃ H ₇ · CH(COOH)C ₁₁ H ₂₃ C ₄ H ₉ · CH(COOH)C ₁₀ H ₂₁ C ₅ H ₁₁ · CH(COOH)C ₉ H ₁₉ C ₆ H ₁₃ · CH(COOH)C ₈ H ₁₇ C ₇ H ₁₅ · CH(COOH)C ₇ H ₁₅ (CH ₃) ₂ CH · CH ₂ · CH(COOH)C ₁₀ H ₂₁ C ₂ H ₅ · CH(CH ₃)CH(COOH)C ₁₀ H ₂₁	1 : 5000 ohne Wirkung 1 : 62000 1 : 125000 1 : 85000 1 : 155000 1 : 100000 1 : 250000 1 : 192000 1 : 192000 1 : 100000
Heptadecylsäuren	CH ₃ · CH(COOH)C ₁₄ H ₂₉ C ₂ H ₅ · CH(COOH)C ₁₃ H ₂₇ C ₃ H ₇ · CH(COOH)C ₁₂ H ₂₅ C ₄ H ₉ · CH(COOH)C ₁₁ H ₂₃ C ₅ H ₁₁ · CH(COOH)C ₁₀ H ₂₁ C ₆ H ₁₃ · CH(COOH)C ₉ H ₁₉ C ₇ H ₁₅ · CH(COOH)C ₈ H ₁₇	1 : 25000 1 : 74000 1 : 50000 1 : 62000 1 : 74000 1 : 50000 1 : 100000
Octadecylsäuren	C ₁₇ H ₃₅ · COOH CH ₃ · CH(COOH)C ₁₅ H ₃₁ C ₂ H ₅ · CH(COOH)C ₁₄ H ₂₉ C ₃ H ₇ · CH(COOH)C ₁₃ H ₂₇ C ₄ H ₉ · CH(COOH)C ₁₂ H ₂₅ C ₅ H ₁₁ · CH(COOH)C ₁₁ H ₂₃ C ₆ H ₁₃ · CH(COOH)C ₁₀ H ₂₁ C ₇ H ₁₅ · CH(COOH)C ₉ H ₁₉ C ₈ H ₁₇ · CH(COOH)C ₈ H ₁₇ (CH ₃) ₂ · CH · CH(COOH)C ₁₃ H ₂₇ (CH ₃) ₂ · CH · CH ₂ · CH(COOH)C ₁₂ H ₂₅ C ₂ H ₅ · CH(CH ₃)CH(COOH)C ₁₂ H ₂₅ C ₃ H ₇ · CH(CH ₃)CH(COOH)C ₁₁ H ₂₃	1 : 5000 ohne Wirkung 1 : 62000 1 : 155000 1 : 5000 ohne Wirkung 1 : 5000 1 : 15000 1 : 62000 1 : 62000 1 : 62000 1 : 62000 1 : 5000 ohne Wirkung 1 : 25000 1 : 74000 1 : 62000
Nonadecylsäuren	C ₃ H ₇ · CH(COOH)C ₁₄ H ₂₉ C ₅ H ₁₁ · CH(COOH)C ₁₂ H ₂₅ C ₇ H ₁₅ · CH(COOH)C ₁₀ H ₂₁	1 : 5000 1 : 5000 1 : 5000

¹ STANLEY, W. M., G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: Zit. S. 66.

weisen, während die mit mehr oder weniger Kohlenstoffatomen ausgestatteten Säuren im allgemeinen eine erheblich geringere Wirksamkeit erkennen ließen. Eine Ausnahme machten nur die in Tabelle 7 aufgeführten Phenylalkyl- $[C_6H_5 \cdot CH(COOH)R]$ und Phenyläthylalkylelessigsäuren $[C_6H_5 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH(COOH)R]$, welche im Vergleich mit den anderen Fettsäuren, die einen nichtaromatischen oder überhaupt keinen Ring in ihrem Molekül besitzen, wesentlich geringere wachstumshemmende Eigenschaften gegenüber säurefesten Bacillen aufwiesen. Immerhin war aber auch hier mit dem Ansteigen des Molekulargewichts eine Zunahme der Wirksamkeit unverkennbar.

Inwieweit die von WALKER und SWEENEY¹, LINDENBERG und RANGEL PESTANA², SCHÖBL³, ADAMS und seinen Mitarbeitern⁴ erhaltenen Resultate Rückschlüsse auf die therapeutische Wirksamkeit der Substanzen besonders bei der Lepra des Menschen zulassen, soll hier nicht näher untersucht werden; auf diese Frage wird später (s. S. 120) zurückzukommen sein. Hier sei nur erwähnt, daß nach den klinischen Ergebnissen, die vor allem mit der Dihydrochaulmoogra-säure (s. S. 64) und mit der von ADAMS und seinen Mitarbeitern dargestellten, in vitro besonders wirksamen Di-n-heptylessigsäure $[C_7H_{15} \cdot CH(COOH)C_7H_{15}]$; s. Tabelle 8 sowie S. 45, 64, 75, 86, 93, 105 und 117] erhalten wurden, ein strenger Parallelismus zwischen der Wirkung der Substanzen in vitro und in vivo nicht zu bestehen scheint. Unrichtig ist es jedoch zweifellos, wenn manche Autoren, wie WALKER und SWEENEY, sowie ADAMS und seine Mitarbeiter von einer „bactericiden“ Wirkung der von ihnen im Reagensglasversuch geprüften Substanzen sprechen; vielmehr handelt es sich — wie dies auch hier betont wurde — bei der von ihnen gewählten Versuchsanordnung lediglich um die Feststellung der *entwicklungshemmenden* Eigenschaften der betreffenden Öle und Fettsäuren. Daß im Gegensatz zu den wachstumshemmenden Eigenschaften dieser Substanzen ihre abtötende Wirkung gegenüber säurefesten Bacillen in Wirklichkeit nur sehr gering ist, ergibt sich aus den Feststellungen von KOLMER, DAVIS und JAGER⁵ mit bovinen Tuberkelbacillen und von LOWE⁶ mit virulenten Erregern der Rattenlepra. KOLMER, DAVIS und JAGER gingen bei ihren Abtötungsversuchen in der Weise vor, daß sie fallende Verdünnungen von Chaulmoograöl (von Taraktogenos kurzii; in Paraffinum liquidum) auf Tuberkelbacillen einwirken ließen und dann die Mischungen auf Meerschweinchen verimpften; selbst das unverdünnte Chaulmoograöl vermochte die Tuberkelbacillen nicht abzutöten. Ebenso negativ verliefen die Versuche von LOWE, der bacillenreiche Aufschwemmungen der Milzen lepröser Ratten mit den Natriumsalzen der Gesamtfettsäuren eines Hydnocarpusöls bzw. mit Alepol (s. S. 52) in fallenden Verdünnungen versetzte, die Gemische nach verschieden langem Stehen zentrifugierte und die mehrfach gewaschenen Bacillen frischen Ratten einverleibte. Dabei ergab sich, daß eine 3—20 Stunden lange Einwirkung einer Hydnocarpatkonzentration 1:20 die Bacillen nicht abzutöten vermochte; die Ratten erkrankten sämtlich, zum Teil vielleicht etwas verzögert, an typischer Rattenlepra. Da derartig hohe Konzentrationen der fettsauren Salze im leprösen Organismus niemals erreicht werden können, ist auf Grund dieser Befunde wohl anzunehmen, daß es sich bei der Heilwirkung der hier zur Besprechung stehenden Öle und Fettsäuren ebenso wie bei der Chemotherapie überhaupt nicht um einen einfachen Desinfektionsprozeß, sondern um einen komplexen Vorgang handelt (vgl. S. 126).

Da bei Leprakranken unter dem Einfluß einer Behandlung mit Chaulmoogra-äthylestern ein massenhaftes Zugrundegehen der in den Lepromen und im Nasen-

¹ WALKER, E. L., u. M. A. SWEENEY: Zit. S. 66. — ² LINDENBERG, A., u. B. RANGEL PESTANA: Zit. S. 66. — ³ SCHÖBL, O.: Zit. S. 66. — ⁴ ADAMS, R., u. Mitarbeiter: Zit. S. 66. — ⁵ KOLMER, J. A., L. C. DAVIS u. R. JAGER: Zit. S. 66. — ⁶ LOWE, J.: Zit. S. 66.

schleim enthaltenen Erreger nachzuweisen war, in vitro eine solche auflösende Wirkung der Ester auf Leprabacillen aber nicht festgestellt werden konnte, nahm GALLI-VALERIO¹ an, daß die Heilwirkung bei Verwendung von Präparaten der genannten Art bei Lepra auf indirektem Wege zustande komme. Diese Schlußfolgerung kann indessen, wie hernach (s. S. 126) auszuführen sein wird, nicht als bewiesen angesehen werden.

2. Wirkung auf wirbellose Tiere.

Bereits oben (s. S. 5) wurde darauf hingewiesen, daß das dem Chaulmoograöl nahestehende Öl aus den Samen von *Hydnocarpus anthelmintica* von den alten chinesischen Ärzten unter anderem auch zur Beseitigung von *Eingeweidewürmern* empfohlen worden ist. Ferner wurde hier schon erwähnt, daß nach den Angaben von DE LANESSAN² auch in Siam und in Cochinchina Teile des Krabao-Baumes (*Hydnocarpus anthelmintica*) als Wurmmittel Verwendung finden; KERR³ hat darüber allerdings keinerlei Angaben in der medizinischen Literatur Siams nachweisen können. Indessen lassen die ebenfalls schon angeführten Mitteilungen von HENRICUS VAN RHEEDE TOT DRAAKENSTEIN⁴ erkennen, daß auch das Öl von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana* von den Eingeborenen der Malabar-küste schon vor Jahrhunderten als Anthelminticum benützt wurde.

Aus neuerer Zeit liegen Angaben über die therapeutische Wirksamkeit von Flacourtiaceenölen bei Wurmerkrankungen nur von DIKSHIT⁵ vor, nach dessen Befunden die als Alepol (s. S. 52) im Handel befindlichen Natriumsalze der ungesättigten Fettsäuren des Kavatelöls (von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana*) eine gewisse Wirkung auf manche tierischen Parasiten, wie z. B. die Mikrofilarien der Krähe und die Bandwürmer der Katze, ausüben (vgl. auch HOEHNE⁶).

3. Örtliche Wirkung auf Wirbeltiere.

Wie schon oben (s. S. 9 und S. 46) erwähnt wurde, besitzt das Chaulmoograöl erhebliche *gewebsreizende Eigenschaften*, die sowohl bei der ursprünglichen innerlichen als auch bei der in neuerer Zeit hauptsächlich gebräuchlichen subcutanen und intramuskulären Anwendung des Pflanzenfetts sich recht unangenehm bemerkbar und dadurch eine ausreichende Behandlung mancher Patienten unmöglich machen können. Wie ebenfalls bereits dargelegt wurde (s. S. 46), lassen sich diese unerwünschten Reizwirkungen des Chaulmoograöls durch geeignete Maßnahmen, z. B. durch Verabreichung in Kapseln, vor allem aber durch Reinigung des Öls bzw. durch Verwendung der als therapeutisch wirksam erkannten Fettsäuren besonders in Esterform, sowie durch geeignete Zusätze, bis zu einem gewissen Grade vermeiden. So soll sich z. B. das MERCADOSCHE Gemisch (s. S. 48) durch eine besonders geringe Reizwirkung auszeichnen (MERCADO Y DONATO⁷, RODRIGUEZ⁸). Andererseits hat sich gezeigt, daß Chaulmoograäthylester (z. B. Antileprol) von manchen Individuen bei innerlicher Darreichung selbst in Kapseln schlecht vertragen werden (MERCADO Y DONATO⁷). Dagegen machen die Benzylester der Chaulmoografettsäuren in Form des „Antileprol-By“ (s. S. 61) nach den klinischen Beobachtungen von ALWENS⁹ bei peroraler, intramuskulärer und intravenöser Anwendung anscheinend keine oder nur geringe Reaktionserscheinungen.

¹ GALLI-VALERIO, B.: Virchows Arch. **254**, 765 (1925). — ² DE LANESSAN, J. L.: Zit. S. 6. — ³ KERR, A.: Zit. S. 18. — ⁴ VAN RHEEDE TOT DRAAKENSTEIN, HENRICUS: Zit. S. 6. — ⁵ DIKSHIT, B. B.: Indian J. med. Res. **19**, 775 (1932). — ⁶ HOEHNE, F. C.: Vegetaes anthelminthicos. Servicio Sanatorio de Sao Paulo, Publ. **11**, 91 (1920). — ⁷ MERCADO Y DONATO, E.: Zit. S. 48. — ⁸ RODRIGUEZ, J.: Zit. S. 48. — ⁹ ALWENS, W.: Zit. S. 61.

In Bestätigung der Angaben zahlreicher klinischer Autoren (Literatur s. S. 9) ergab sich durch die experimentellen Untersuchungen von LINDENBERG und RANGEL PESTANA¹, KOLMER, DAVIS und JAGER², VOEGTLIN, SMITH und JOHNSON³, READ⁴, KLOPSTOCK⁵, KESSLER⁶, EMERSON, ANDERSON und LEAKE⁷ (s. auch ANDERSON, EMERSON und LEAKE⁸), daß das *Chaulmoograöl* auch bei Versuchs-tieren (Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten, Hunde) nach *subcutaner* oder *intramuskulärer* Injektion eine außerordentlich starke Reizwirkung auf die Gewebe ausübt, und z. B. bei Meerschweinchen schon in geringer Dose (1 ccm) zu schmerzhaften lokalen Schwellungen sowie zur Bildung von käsigen Abscessen und Nekrosen führt. Bei mikroskopischer Untersuchung läßt sich nach den Angaben von VOEGTLIN und seinen Mitarbeitern bei Meerschweinchen nach intramuskulärer Einspritzung des Öls im Bereich der Injektionsstelle eine Atrophie und fettige Degeneration der Muskelfibrillen nachweisen; unter Umständen sollen sich diese Veränderungen schon nach Anwendung recht geringer Mengen des Öls (0,01 ccm in Olivenöl) feststellen lassen. Demgegenüber gibt NOLASCO⁹ an, daß er nach mehrfacher subcutaner oder auch intracutaner Einspritzung von je 1 ccm Hydnocarpusöl (von *H. laurifolia* s. *wightiana*) bei Affen keine Reizerscheinungen, sondern nur Verdickungen der Haut, die auf nichtresorbiertes Öl zurückzuführen waren, an den Injektionsstellen konstatieren konnte. Histologisch waren bloß wenige Monocyten, welche gelbe Kügelchen (s. unten) enthielten, nachweisbar. Die zwischen den Angaben der erstgenannten Autoren und den Ergebnissen von NOLASCO bestehenden Unterschiede sind vermutlich auf den verschiedenen Reinheitsgrad der verwendeten Präparate zurückzuführen (s. S. 76).

Die lokalen Reizwirkungen der *Äthylester der Chaulmoografettsäuren* auf das Gewebe sind nach den klinischen Berichten (Literatur s. S. 58) und nach den Experimentalbefunden von VALENTI¹⁰, VOEGTLIN, SMITH und JOHNSON³, WALKER, MACARTHUR und SWEENEY¹¹, READ⁴, NOLASCO¹², EMERSON, ANDERSON und LEAKE⁷ (s. auch ANDERSON, EMERSON und LEAKE⁸) im allgemeinen weniger ausgesprochen. Immerhin sind aber auch hier, nach den Angaben der Autoren, im Anschluß an die parenterale Einverleibung entzündliche Erscheinungen und mikroskopische Veränderungen am Orte der Einspritzung zu beobachten (vgl. S. 58). So geben WALKER, MACARTHUR und SWEENEY an, daß sie bei Kaninchen nach mehrfacher subcutaner Injektion der Chaulmoograäthylester in Dosen über 0,0715 ccm pro Kilogramm schwere und lange bestehen bleibende Infiltrate beobachteten. Nach den Beobachtungen von NOLASCO bewirkt die mehrmals in unregelmäßigen Abständen erfolgende Injektion jodierter Hydnocarpus-äthylester (bereitet mit Öl von *H. laurifolia* s. *wightiana*; Einzeldosen bis 1 ccm) unter die Haut oder auch in die Umgebung eines Nerven (Nervus ulnaris) bei Affen entzündliche Veränderungen mit anschließender Bindegewebsvermehrung. Histologisch ließ sich hier eine Infiltration des Subcutan- bzw. Perineuralgewebes

¹ LINDENBERG, A., u. B. RANGEL PESTANA: *Brazil Medico* **34**, 603 (1920) — *J. amer. med. Assoc.* **75**, 1602 (1920) — *Z. Immun.forsch.* **32**, 66 (1921). — S. auch A. LINDENBERG: *Bol. Acad. Nac. Med., Rio de Janeiro* **91**, Nr 22 (1920). — ² KOLMER, J. A., L. C. DAVIS u. R. JAGER: *Zit. S.* 66. — ³ VOEGTLIN, C., M. J. SMITH u. J. M. JOHNSON: *J. amer. med. Assoc.* **77**, 1017 (1921). — ⁴ READ, B. E.: *J. of Pharmacol.* **24**, 221 (1924). — ⁵ KLOPSTOCK, F.: *Z. Tbk.* **41**, 119 (1924). — ⁶ KESSLER, A.: *Klin. Wschr.* **4**, 879 (1925). — ⁷ EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE: *Arch. internat. Pharmacodynamie* **48**, 247 (1934). — ⁸ ANDERSON, H. H., G. A. EMERSON u. C. D. LEAKE: *Internat. J. Leprosy* **2**, 39 (1934). — ⁹ NOLASCO, J. O.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **12**, 147 (1932). — ¹⁰ VALENTI, A.: *Arch. di Farmacol.* **23**, 65 (1917). — ¹¹ WALKER, E. L., C. G. MACARTHUR u. M. A. SWEENEY: *Transact. 18th annual meeting of the National Tuberculosis Assoc.* **1922**, 553. — ¹² NOLASCO, J. O.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **9**, 347 (1929); **10**, 273 (1930); **12**, 147 (1932); **14**, 421 (1934) — *Far eastern Assoc. trop. Med. 8th Congr., (Bangkok 1930) Transact.* 612 **1932**, — *Internat. J. Leprosy* **2**, 159 (1934).

mit großen mononucleären Zellen, welche mit den erwähnten gelben Kügelchen beladen waren, feststellen.

Auch die bei der sog. PLANCHA-Methode (s. S. 63) gebräuchliche *intracutane Injektion* von Äthylestern (mit oder ohne Jodzusat) führt nach den histologischen Befunden von NOLASCO zu Reizerscheinungen seitens des Gewebes, die nach 24 Stunden durch das Auftreten degenerierter polynucleärer und mononucleärer Zellen, sowie eines fibrinösen Exsudats erkenntlich sind (vgl. insbesondere auch ROY¹). Auch hier sind im Cytoplasma der großen mononucleären Leukocyten und im Bindegewebe lange Zeit (mehr als 9 Monate) hindurch die genannten gelben Kügelchen nachzuweisen, die sich nach den Feststellungen von NOLASCO nur mit Lipoidfarbstoffen färben und durch eine 2proz. alkoholische Natriumhydroxydlösung hydrolysieren lassen. Trotzdem sich die zum Nachweis des Chaulmoograöls bzw. der Chaulmoografettsäuren angegebenen Farbreaktionen [VALENTI², LIFSCHÜTZ³, Pharmacopoea japonica 4. Ausg., S. 289 (1921/1922)] als nicht brauchbar erwiesen haben (vgl. auch WARREN⁴) und infolgedessen der direkte Beweis dafür, daß es sich bei Kügelchen um die intracutan injizierten Äthylester handelt, nicht erbracht wurde, ist aber doch nicht daran zu zweifeln, daß es sich bei diesen Gebilden, die auch bei gesunden Personen nach intracutaner Injektion der Ester auftreten, aber bei unbehandelten Leprösen fehlen, um das injizierte Präparat handelt (vgl. auch S. 88).

Bei *intraperitonealer Injektion* sind die durch die Äthylester der Chaulmoografettsäuren bei Versuchstieren (Meerschweinchen, Kaninchen) hervorgerufenen lokalen Reizerscheinungen anscheinend weniger intensiv als nach subcutaner oder intracutaner Einspritzung. Nach den Angaben von VALENTI² sowie VOEGTLIN, SMITH und JOHNSON⁵ kommt es hier zur Bildung von Ascites, zu Verwachsungen und zu Fibrinausscheidungen.

Nach *intravenöser Injektion* der Äthylester der Chaulmoografettsäuren sind nach den klinischen Beobachtungen von YOUNG⁶, ORTIZ⁷, CALLAWAY⁸ u. a. häufig Schüttelfrost, Wallungen, Bangigkeit, Temperatursteigerung und Husten zu beobachten. Auch kommt es bei dieser Art der Behandlung zu einer Verödung der Venen, so daß sich die Einspritzungen nur beschränkte Zeit fortsetzen lassen. Bei Kaninchen waren nach intravenöser Injektion von Chaulmoogra-äthylestern in größerer Dose (0,2—0,3 ccm pro Kilogramm) Embolien und Lungeninfarkte mit anschließender Absceßbildung festzustellen (FRAZIER und CHEN⁹; vgl. S. 95). Nach den Angaben von ORTIZ⁷ können die nach intravenöser Esterinjektion verursachten Hustenanfälle durch prophylaktische Darreichung von Heroin (0,015 g 10 Minuten vor der Einspritzung) vermieden werden.

Stärkere Gewebsreaktionen als die Äthylester verursachen nach den Befunden von WALKER, MACARTHUR und SWEENEY¹⁰ die Methyl- und die Amylester der Chaulmoografettsäuren, während die Propyl- und die Butylester selbst bei langdauernder Anwendung praktisch so gut wie reaktionslos vertragen werden sollen (s. auch MORROW, WALKER und MILLER¹¹, MILLER¹², KLOPSTOCK¹³; vgl. auch S. 62). Recht erhebliche Reizwirkungen auf die Gewebe entfalten dagegen die von ADAMS und seinen Mitarbeitern synthetisierten Äthylester der Di-

¹ ROY, A. T.: Zit. S. 63. — ² VALENTI, A.: Zit. S. 74. — ³ LIFSCHÜTZ, J.: Chem.-Ztg **45**, 1264 (1921). — ⁴ WARREN, L. E.: J. Assoc. Official Agric. Chem. **11**, 330 (1928) [Chem. Abstr. **22**, 3956 (1928)]. — ⁵ VOEGTLIN, C., M. J. SMITH u. J. M. JOHNSON: Zit. S. 74. — ⁶ YOUNG, W. A.: Zit. S. 58. — ⁷ ORTIZ, P. N.: Zit. S. 58. — ⁸ CALLAWAY, J. L.: Arch. of Dermat. **35**, 1138 (1937). — ⁹ FRAZIER, C. N., u. F. K. CHEN: Philippine J. Sci. **42**, 269 (1930). — ¹⁰ WALKER, E. L., C. G. MACARTHUR u. M. A. SWEENEY: Zit. S. 74. — ¹¹ MORROW, H., E. L. WALKER u. H. E. MILLER: J. amer. med. Assoc. **79**, 434 (1922). — ¹² MILLER, H. E.: Med. Clin. N. America **6**, 377 (1923). — ¹³ KLOPSTOCK, F.: Z. Tbk. **41**, 119 (1924).

heptylessigsäure (s. S. 45 u. 64; LARA und FERNÁNDEZ¹, ANDERSON, EMERSON und LEAKE²).

Die insbesondere von ROGERS zur Leprabehandlung empfohlenen *Natriumsalze der Chaulmoografettsäuren* (s. S. 10 u. 51) bewirken nach subcutaner Einspritzung lokale Reizerscheinungen (Schwellung, Ödem, Absceßbildung; vgl. die an Katzen und Hunden ausgeführten Versuche von THOMS und MÜLLER³) und führen nach *intravenöser* Injektion nicht selten zu einer Schädigung der Gefäßwände und zur Thrombenbildung (Literatur s. S. 53). Solche mit der Gefahr einer obliterierenden Phlebitis und der Embolie verbundenen Einwirkungen auf die größeren Blutgefäße des Subcutangewebes wurden von NOLASCO⁴ bei Hunden bemerkenswerterweise auch nach intracutaner Injektion der Natriumsalze der Chaulmoografettsäuren (3—15proz. Lösungen) beobachtet. Verschiedene Autoren, wie z. B. PEIRIER⁵, nehmen an, daß diese Schädigungen der Gefäße auf der Alkalität der Salzlösungen beruhen und sich durch Verwendung weniger alkalischer Präparate vermeiden lassen (s. S. 54). Demgegenüber weist aber NOLASCO darauf hin, daß sich die Thrombenbildung in den Gefäßen durch Pufferung der zu injizierenden Lösungen nicht vermeiden ließ. Auch nach den klinischen Feststellungen von LARA, DE VERA und EUBANAS⁶, die bei Verwendung eines reinen Natriumhydnocarpats eine viel geringere Gewebsreizung beobachteten, sowie nach den Ergebnissen von JACKSON⁷, hängen diese Erscheinungen nicht ausschließlich oder vorwiegend mit der Alkalität der Lösungen zusammen.

Auch einige der von EMERSON, ANDERSON und LEAKE⁸ experimentell erprobten synthetischen Derivate der Chaulmoograsäure, nämlich das Natriumchaulmoogrylglycinat (Präparat 1141; s. S. 64 u. 105), das Natriumdiäthyläthanolammoniumchaulmoograt (Präparat 2001; s. S. 64), das Natriumchaulmoogryl-o-aminobenzoat (Präparat 1601; s. S. 64) und das Cholinchaulmoograt (Präparat 2211, s. S. 64) bewirkten bei einem Teil der subcutan behandelten Ratten Hautnekrosen. Dagegen waren das als „Chaulphosphate“ bezeichnete dichaulmoogroyl- β -glycerinphosphorsäure Natrium (s. S. 64 u. 105), das Natriumchaulmoogrylglutamat (s. S. 64) und das Kaliumjododihydrochaulmoograt (Präparat 661 K; s. S. 64 u. 105) frei von solchen Reizwirkungen.

PAGET, TREVAN und ATTWOOD⁹ haben die gewebsreizende Wirkung der Chaulmoograpräparate einer chemischen und experimentellen Untersuchung unterzogen und auch eine geeignete Methode zur Prüfung dieser Eigenschaften an Meerschweinchen [Injektion von 0,05—0,1 ccm fallender Verdünnungen (hergestellt mit Paraffinum liquidum oder Ölsäureäthylester) in die mit Hilfe einer Haarschneidemaschine, nicht mittels eines Enthaarungsmittels von Haaren befreite Haut] angegeben. Nach ihren Befunden sind die nach Injektion von Chaulmoograpräparaten auftretenden lokalen entzündlichen Erscheinungen nicht auf die therapeutisch wertvollen ungesättigten Fettsäuren, sondern auf die beigemengten *lactonartigen Verbindungen* (s. S. 33 u. 40) zurückzuführen. Hinsichtlich der Empfindlichkeit der Haut bestehen ebenso wie beim Menschen auch beim Meerschweinchen gewisse individuelle Unterschiede (vgl. auch ROY¹⁰).

Daß das *Chaulmoograöl* und seine Derivate bei *innerlicher* Darreichung vielfach schlecht vertragen werden und zu gastrointestinalen Störungen (Gastritis,

¹ LARA, C. B., u. G. FERNÁNDEZ: Zit. S. 64. — ² ANDERSON, H. H., G. A. EMERSON u. C. D. LEAKE: Zit. S. 74. — ³ THOMS, H., u. F. MÜLLER: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **22**, 226 (1911). — ⁴ NOLASCO, J. O.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **10**, 277 (1930) — Far eastern Assoc. trop. Med. 8th Congr. (Bangkok 1930) Transact. 612 (1932) — Internat. J. Leprosy **2**, 159 (1934). — ⁵ PEIRIER, M.: Zit. S. 54. — ⁶ LARA, C. B., B. DE VERA u. F. EUBANAS: J. Philippine Isl. med. Assoc. **8**, 261 (1928). — ⁷ JACKSON, J. T.: Zit. S. 54. — ⁸ EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE: Zit. S. 64. — ⁹ PAGET, H., J. W. TREVAN u. A. M. P. ATTWOOD: Zit. S. 33. — ¹⁰ ROY, A. T.: Zit. S. 63.

Durchfälle usw.) führen, und daß deshalb zahlreiche Lepröse auf diese Weise nicht ausreichend behandelt werden können, wurde bereits mehrfach erwähnt (vgl. S. 9 u. 45; YOUNG¹, YEO², COTTLE³, DESPREZ⁴, FOX⁵, SÉE⁶, DO AMARAL und PARANHOS⁷, TÔYAMA⁸, KUPFFER⁹, DE AZUA¹⁰, ZIEMANN¹¹, PICCARDI¹², LABERNADIE und LAFFITTE¹³, WAYSON und BADGER¹⁴ und viele andere). Allem Anschein nach weist die Empfindlichkeit der einzelnen Menschen gegenüber innerlich gegebenem Chaulmoograöl außerordentliche Verschiedenheiten auf. So berichteten z. B. HOBSON¹⁵ sowie DESPREZ⁴ von Leprösen, welche mehrere Eßlöffel Chaulmoograöl täglich ohne Schwierigkeit einnehmen konnten¹⁶, während bei anderen schon wenige Tropfen des Öls Intoleranzerscheinungen seitens des Magens hervorrufen.

Eingehende Untersuchungen über das Zustandekommen der nach innerlicher Verabreichung von Chaulmoograöl auftretenden Störungen seitens des Magen-Darmkanals wurden insbesondere im Anschluß an die Ende 1910 erst in Hamburg, dann aber in vielen anderen Teilen Deutschlands zur Beobachtung gelangten, durch bestimmte Margarinesorten (Sorten „Backa“, „Luisa“ und „Frischer Mohr“) der Altonaer Margarinerwerke Mohr u. Co. hervorgerufenen *Vergiftungsfälle* angestellt. Diese Erkrankungen, die sich in Übelkeit und Erbrechen, Koliken und Durchfällen äußerten, jedoch ausnahmslos gutartig verliefen, waren, wie durch die Untersuchungen zahlreicher Autoren festgestellt werden konnte, auf die Verwendung des als Marattifett, fälschlicherweise auch als Cardamomfett bezeichneten Öls von *Hydnocarpus venenata* (s. Tabelle 1) zurückzuführen [HERTKORN¹⁷, VOIGT¹⁸, DUNBAR¹⁹, GRIMME²⁰, LITTERSCHEID²¹ (s. auch LITTERSCHEID und ASCHER²²), REINSCH²³, PLÜCKER²⁴, LUHN²⁵, THOMS und MÜLLER²⁶, LENDRICH, KOCH und SCHWARZ²⁷, KERP²⁸, COLLIN²⁹]; die Sorte „Backa“ enthielt 50—70%, die beiden anderen Marken 6—7% des raffinierten *Hydnocarpusfettes*.

Die von einigen Autoren (DUNBAR¹⁹, LITTERSCHEID²¹, LITTERSCHEID und ASCHER²², PLÜCKER²⁴, LUHN²⁵, THOMS und MÜLLER²⁶, LENDRICH, KOCH und SCHWARZ²⁷) durchgeführten Fütterungsversuche an Hunden und Katzen ergaben, daß das Marattifett und auch andere Flacourtiaceenöle (*Hydnocarpus anthelmintica*, *H. laurifolia* s. *wightiana*, *H. alpina*; s. bei LENDRICH, KOCH und SCHWARZ) in ungereinigtem wie in gereinigtem Zustand eine heftige Entzündung der Magen-Darmschleimhaut hervorrufen, daß also durch die Raffinierung der Öle der wirksame Stoff nicht entfernt wird. Die Vergiftungserscheinungen traten bei den Tieren vielfach schon etwa 1/2 Stunde nach der Verfütterung des Fettes (oder auch der „Backa“-Margarine) auf und bestanden in wiederholtem heftigem Erbrechen, auf das mehr oder weniger ausgeprägte Mattigkeit und

¹ YOUNG, D.: Zit. S. 8. — ² YEO, J. B.: Zit. S. 8. — ³ COTTLE, W.: Zit. S. 9. — ⁴ DESPREZ, G.: Zit. S. 3. — ⁵ FOX, G. H.: Zit. S. 8. — ⁶ SÉE, M.: Zit. S. 3. — ⁷ DO AMARAL, E., u. U. PARANHOS: Zit. S. 9. — ⁸ TÔYAMA, J.: Zit. S. 10. — ⁹ KUPFFER, A.: Zit. S. 9. — ¹⁰ DE AZUA, J.: Zit. S. 10. — ¹¹ ZIEMANN, H.: *Lepra* (Lpz.) **9**, 23 u. 111 (1910). — ¹² PICCARDI, G.: *Lepra* (Lpz.) **12**, 210 (1912). — ¹³ LABERNADIE, V., u. N. LAFFITTE: Zit. S. 46. — ¹⁴ WAYSON, N. E., u. L. F. BADGER: Zit. S. 61. — ¹⁵ HOBSON, B.: Zit. S. 5. — ¹⁶ B. E. READ (Zit. S. 74) nimmt allerdings an, daß es sich in derartigen Fällen um verfälschtes Chaulmoograöl handelte. — ¹⁷ HERTKORN, J.: *Chem.-Ztg* **34**, 1381 (1910). — ¹⁸ VOIGT, A.: *Jber. Vereinig. angew. Bot.* **8**, 171 (1910). — ¹⁹ DUNBAR, W. P.: *Dtsch. med. Wschr.* **37**, 53 (1911). — ²⁰ GRIMME, C.: *Chem. Rev. Fett- u. Harzind.* **18**, 102, 131, 160 (1911). — ²¹ LITTERSCHEID, F.: *Chem.-Ztg* **35**, 9 (1911). — ²² LITTERSCHEID, F., u. L. ASCHER: *Chem.-Ztg* **35**, 10 (1911). — ²³ REINSCH, A.: *Chem.-Ztg* **35**, 77 (1911). — ²⁴ PLÜCKER, W.: *Z. Unters. Nahrungsmitt. usw.* **21**, 257 (1911). — ²⁵ LUHN, AUG., u. Co.: *Seifensiederztg* **38**, 51 (1911). — ²⁶ THOMS, H., u. F. MÜLLER: Zit. S. 76. — ²⁷ LENDRICH, K., E. KOCH u. L. SCHWARZ: *Z. Unters. Nahrungsmitt. usw.* **22**, 441 (1911). — ²⁸ KERP, W.: *Äztzl. Sachverst.ztg* **17**, 261 u. 380 (1911). — ²⁹ COLLIN, E.: *Ann. des Falsifications* **4**, 67 (1911).

Körpergewichtsverlust folgten. Bei Hunden riefen schon Mengen von 0,1 bis 0,25 g (LENDRICH, KOCH und SCHWARZ), bei Katzen Mengen von etwa 1,0 g Marattifett pro Kilogramm (THOMS und MÜLLER) diese Zustände hervor; dagegen reagierten Kaninchen und Meerschweinchen auf die perorale Einverleibung selbst toxischer Dosen des Fettes nicht mit Erbrechen (THOMS und MÜLLER, LITTERSCHEID, LITTERSCHEID und ASCHER). Weiter zeigte sich, daß auch die reinen ungesättigten Fettsäuren des Marattifettes und des Chaulmoograöls (Chaulmoogra- und Hydnocarpussäure; s. S. 30) nach Verfütterung an Hunde und Katzen (nicht an Kaninchen) in Mengen von etwa 0,1—0,2 g/kg Erbrechen verursachen (THOMS und MÜLLER, LENDRICH, KOCH und SCHWARZ). Da die optisch nicht mehr aktiven oxydierten oder bromierten Chaulmoografettsäuren (vgl. S. 33), denen die Äthylenbindung fehlt, bei Hunden in Dosen von 0,24 bis 0,5 ccm/kg keine brechenerregende Wirkung mehr erkennen ließen (s. auch READ¹), sprachen LENDRICH, KOCH und SCHWARZ die Vermutung aus, daß die Reizerscheinungen seitens des Magens auf Sauerstoffentziehung beruhen könnten.

Auf Grund ihres Befundes, daß die Chaulmoografettsäuren bei Hunden nach subcutaner Einspritzung kein Erbrechen hervorriefen, nahmen THOMS und MÜLLER an, daß die durch Chaulmoograöl hervorgerufenen *gastrointestinalen Störungen* ausschließlich dadurch zustande kommen, daß die stark reizend wirkenden ungesättigten Fettsäuren auf reflektorischem Wege als Brechmittel wirken. Auch LENDRICH, KOCH und SCHWARZ, die bei Hunden nach subcutaner oder intraperitonealer Injektion von 10 ccm Marattifett keine Vergiftungserscheinungen seitens des Verdauungskanals beobachteten, lehnten die Möglichkeit einer Reizung nervöser Zentren durch enteral verabreichte Flacourtiaceenöle oder deren Fettsäuren ab. In Anbetracht der außerordentlich langsamen Resorption der parenteral einverleibten Fette und fettsauren Salze (s. S. 87) erscheinen indessen diese Schlußfolgerungen schon an sich nicht überzeugend. Aber abgesehen davon, daß schon in den Versuchen von THOMS und MÜLLER, sowie LENDRICH, KOCH und SCHWARZ bei einigen mit Marattifett gefütterten Hunden außer gastrointestinalen Störungen auch Krämpfe auftraten, konnte sodann VALENTI² an Hunden zeigen, daß auch nach intravenöser Injektion der Chaulmoograäthylester Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfall zu beobachten sind. Ähnliche Erfahrungen wurden hernach auch beim Menschen von LISSNER³ gemacht.

VALENTI² nahm allerdings an, daß die brechenerregende Wirkung der intravenös injizierten Chaulmoograäthylester darauf beruht, daß sie großenteils durch den Verdauungstractus (außerdem durch die Nieren; vgl. S. 90) ausgeschieden werden und dadurch eine lokale Reizung der Schleimhaut von Magen und Darm bewirken. Weiterhin konnte aber READ⁴ an Hunden nachweisen, daß der durch Chaulmoograöl bewirkte Brechreiz durch vorherige Morphininjektion aufgehoben werden kann. Er schloß daraus, daß die nach Einverleibung von Chaulmoograöl auftretende Nausea in erster Linie zentralen Ursprungs sei; später hat er sich zwar in dieser Beziehung etwas zurückhaltender geäußert (READ⁵). Dagegen führt neuerdings EMERSON⁶ verschiedene weitere Beobachtungen (unter anderem Aufhebung der Verzögerung der brechenerregenden Wirkung der Chaulmoograäthylester nicht nur durch Morphin, sondern auch durch Atropin, Nicotin und Cannabis indica; vgl. die chinesische Ta-fung-tse-Behandlung, S. 47) an, die eine

¹ READ, B. E.: Chin. J. Physiol. **1**, 345 (1927). — ² VALENTI, A.: Zit. S. 74. — ³ LISSNER, H. H.: Amer. Rev. Tbc. **7**, 257 (1923). — ⁴ READ, B. E.: Zit. S. 74. — ⁵ READ, B. E.: Internat. J. Leprosy **1**, 193 (1933). — ⁶ EMERSON, G. A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 238 (1934).

zentrale brechenenerregende Wirkung des Chaulmoograöls und seiner Derivate neben einer lokalen Reizung der Magenschleimhaut wahrscheinlich machen.

Nach den Angaben verschiedener Autoren (READ, EMERSON; s. auch Pharmacopoea japonica, 4. Aufl., S. 822) kann durch allmähliche Erhöhung der peroral zugeführten Einzeldosen von Chaulmoograöl eine gewisse Steigerung der Verträglichkeit erreicht werden. Auch wurde schon behauptet, daß bei solchen Patienten, die das Chaulmoograöl innerlich zunächst nicht vertragen und die infolgedessen mit intramuskulären Injektionen des Öls behandelt werden, sich dadurch der Magen mit der Zeit an das Fett gewöhne, so daß es hernach auch innerlich gegeben werden kann (DE AZUA¹).

4. Tödliche Dosen für Wirbeltiere.

Bereits HERMANN² weist in seinem Musaeum zeylanicum darauf hin, daß die Früchte des später von JOS. GAERTNER³ als *Hydnocarpus venenata* bezeichneten Baumes für *Fische* giftig sind, und daß dann das Fleisch dieser Fische für menschlichen Genuß nicht mehr brauchbar ist. Diese Angabe, die hernach von BURMAN⁴ sowie GAERTNER⁵ übernommen wurde, wird in neuerer Zeit auch von WATT⁶, LEWIN⁷ sowie KERR⁸ bestätigt. Die letztgenannten Autoren geben außerdem an, daß in gleicher Weise auch die Früchte von *Hydnocarpus heterophylla* und *H. anthelmintica* für Fische giftig sind.

Was weiterhin die Giftigkeit des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden anderen Flacourtiaceenöle für Amphibien und Reptilien anlangt, so ist dieselbe nach den spärlichen darüber vorliegenden Angaben anscheinend nur gering (s. Tabelle 9). STÉVENEL⁹ glaubt, ein von ihm im Chaulmoograöl nachgewiesenes unstabiles, phytosterinartiges Lipoid, welches *Eidechsen* und *Frösche* unter curareähnlichen Erscheinungen tötet, aber für Warmblüter (Ratten) weniger toxisch ist, als den wirksamen Bestandteil des Pflanzenöls ansprechen zu sollen (vgl. S. 40). Da ein Öl, welches durch Benzolextraktion aus peinlichst geschälten Kernen von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana* gewonnen worden war, sowie gereinigtes Chaulmoograöl für Frösche und Eidechsen ungiftig waren, da sich andererseits Alkohol-, Äther- und Chloroformextrakte aus den pulverisierten Schalen von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana* und *H. anthelmintica* (nicht aber von *H. saigonensis*) für die genannten beiden Tierarten als toxisch (Dos. tox. für Eidechsen von 30 g Gewicht: 2 ccm einer 10proz. Aufschwemmung der Substanz in Öl), aber auch beim leprösen Menschen als therapeutisch wirksam erwiesen, nimmt er an, daß der bei Lepra therapeutisch wertvolle Anteil des Chaulmoograöls aus der Schale der Kerne stammt, und daß jede Reinigung des Öls seinen Heilwert herabsetzt. Von anderen Autoren ist diese Auffassung von STÉVENEL bisher nicht bestätigt worden. Indessen hat sich gezeigt, daß in den verschiedenen Flacourtiaceenölen Glykoside enthalten sind, welche Blausäure abspalten (vgl. S. 40); diese Glykoside besitzen eine erhebliche Giftigkeit für Eidechsen (PERROT¹⁰) und sind vermutlich für die im Jahre 1910 in Deutschland beobachteten Margarinevergiftungen (s. S. 77) wenigstens zum Teil verantwortlich zu machen (vgl. HENRY¹¹).

¹ DE AZUA, J.: *Lepra* (Lpz.) **9**, 144 (1910). — ² HERMANN, PAUL: *Zit.* S. 7. — ³ GAERTNER, JOSEPHUS: *Zit.* S. 7. — ⁴ BURMAN, JOH.: *Zit.* S. 7. — ⁵ GAERTNER, JOSEPHUS (*Zit.* S. 7): S. 288/289: *Hydnocarpus venenata* (Makulu et Makulu-ghaha arbor): „Fructus comesti ebrietatem inducunt et avide devorantur a piscibus Lellu et Pethijo, alias satis delicatis; eo vero tempore, quo fructus Makulu maturescunt, tales pisces nequaquam comeduntur ob vomitus aliaque symptomata, quae ab esu horum piscium causantur.“ — ⁶ WATT, G.: *Zit.* S. 2. — ⁷ LEWIN, L.: *Gifte und Vergiftungen*. Berlin: G. Stilke 1929 (s. S. 647). — ⁸ KERR, A.: *Zit.* S. 6. — ⁹ STÉVENEL, L.: *Zit.* S. 40 — vgl. auch *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **28**, 14 (1935). — ¹⁰ PERROT, E.: *Zit.* S. 40. — ¹¹ HENRY, T. A.: *Zit.* S. 40.

Tabelle 9. Toxische bzw. erträgliche Dosen des Chaulmoograöls und anderer Flacourtiaceenöle, sowie einiger daraus dargestellter Präparate für verschiedene Tierarten.

Substanzen	Tierart	Applikation und Verträglichkeit der Substanz			Autoren
		Art der Anwendung*	Häufigkeit der Anwendung	Dosis tolerata	
Öl von Taraktogenos kurzii (Chaulmoograöl)	Kaninchen	iv	1 mal 3 mal in 1 Woche	0,15 ccm pro kg 1,0 ccm pro kg	KAMIKAWA ¹ KAMIKAWA ² KLOPSTOCK ³ VOEGTLIN, SMITH u. JOHNSON ⁴
	Meerschweinchen	sc	1 mal wöchentlich	0,1 ccm pro Tier	
	„	im	1 mal wöchentlich	1,0 ccm pro kg	KOLMER, DAVIS u. JAGER ⁵ FISCHL ⁶ KAMIKAWA ² STÉVENEL ⁷
	„	„	1 mal wöchentlich	2,0 ccm pro kg	
	Maus	sc	1 mal wöchentlich	0,05 ccm pro Tier	
Huhn	per os	täglich	5 ccm pro kg	0,5 ccm pro Tier	
Eidechse	sc	1 mal		0,5 ccm pro Tier	
Frosch	„	1 mal			
Öl von Hydnocarpus anthelemintica (Lukraboöl)	Kaninchen	per os	1 mal	5 ccm pro kg	READ ⁸
	„	„	1 mal	3—4 ccm pro Tier	
	Meerschweinchen	per os	1 mal	8 ccm pro Tier	BOËZ, GUILLERM u. MARNEFFE ⁹
	„	„	1 mal	8 ccm pro Tier	
	Maus	sc	1 mal wöchentlich	0,05 ccm pro Tier	FISCHL ⁶ LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ¹⁰
Hund	per os	1 mal	0,2 ccm pro kg (Erbrechen)		
Öl von Hydnocarpus laurifolia s. wightiana (Kavatelöl)	Affe	im, sc oder ic	mehrmals in Abständen von 1—2 Wochen, 5—6 Monate lang	1 ccm pro Tier	NOLASCO ¹¹
	Hund	per os	1 mal	0,15 ccm pro kg (kein Erbrechen)	
	Maus	sc	1 mal wöchentlich	0,05 ccm pro Tier	LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ¹⁰ FISCHL ⁶
	Hund	per os	1 mal	0,26 ccm pro kg (Erbrechen)	
	Öl von Hydnocarpus inebrians	Kaninchen	per os	1 mal	5,7 g pro kg
„		ip	15—18 mal in 5—8 täg. Abständen	2,0 g pro Tier	
Meerschweinchen		per os	1 mal wöchentlich	5 ccm pro Tier	LITTELSCHIED u. ASCHER ¹³ FISCHL ⁶ DUNBAR ¹⁴ , Luhn & Co. ¹⁵ , PLÜCKER ¹⁶
Maus		sc	1 mal	0,05 ccm pro Tier (Erbrechen)	
Hund		per os	1 mal	1,5 g pro Tier (Erbrechen)	0,26—2,0 ccm pro kg (Erbrechen)
„	„	1 mal		4 ccm pro kg (Erbrechen)	
Katze	„	1 mal			LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ¹⁰ , THOMS u. MÜLLER ¹² THOMS u. MÜLLER ¹²

	Maus	sc	1 mal wöchentlich	0,05 ccm pro Tier		FISCHL ⁶
Öl von <i>Carpotroche brasiliensis</i> (Sépucaimhäöl)	Kaninchen	sc	mehrfach in 3—5 täg. Abständen	$\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{75}$ ccm pro kg		WALKER ¹⁷
Gemisch von HEISER (s. S. 48)	„	„	mehrfach in 4—7 täg. Abständen	$\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{25}$ ccm pro kg		
Chaulmugrin (s. S. 50)	Maus	sc	1 mal wöchentlich	0,05 ccm pro Tier		FISCHL ⁶
Chaulmoograöl-Emulsion (s. S. 51)	Kaninchen	iv	1 mal in 22 mal in 4—7 täg. Abständen	0,0013-0,01 g pro kg		VAHRAM ¹⁸ WALKER ¹⁷
	Hund	„	1 mal	0,004 g pro kg		VAHRAM ¹⁸
Chaulmoograsäure (s. S. 30)	Hund	per os	1 mal	0,1 g pro kg (Erbrechen)		THOMS u. MÜLLER ¹² , LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ¹⁰
	Katze	„	1 mal	1,0 g pro kg (Erbrechen)		THOMS u. MÜLLER ¹²
Hydnocarpussäure (s. S. 30)	Hund	per os	1 mal	0,08 g pro kg (Erbrechen)		LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ¹⁰
Oxydierte Gesamtfettsäuren des Chaulmoograöls (s. S. 33)	Hund	per os	1 mal	0,4 g pro kg (kein Erbrechen)		LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ¹⁰
Bromierte Gesamtfettsäuren des Chaulmoograöls (s. S. 33)	Hund	per os	1 mal	0,5 g pro kg (kein Erbrechen)		LENDRICH, KOCH u. SCHWARZ ¹⁰
Natriumchaulmoograat (s. S. 52)	Kaninchen	per os	1 mal	0,15—0,16 g pro kg		THOMS u. MÜLLER ¹² , WALKER, MACARTHUR u. SWEENEY ¹⁹
	„	iv	1 mal	0,036 g pro kg		AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA u. FUKUMACHI ²⁰
	„	„	1 mal	0,075 g pro kg		ROGERS ²¹ , WALKER, MACARTHUR u. SWEENEY ¹⁹
	„	„	1 mal in 6 mal in 4—5 täg. Abständen	0,02 g pro kg		PEIRIER ²²
	„	„	22—32 mal in 2—7 täg. Abständen	0,003-0,01 g pro kg		
	Meerschweinchen	„	1 mal	0,0013-0,01 g pro kg		WALKER ¹⁷
		„	1 mal	0,036-0,08 g pro kg		VOEGTLIN, SMITH u. JOHNSON ⁴ , AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA u. FUKUMACHI ²⁰
	Ratte	„	1 mal	0,2 g pro kg		ANDERSON, EMERSON u. LEAKE ²³
	Hund	per os	1 mal	0,067—0,1 g pro kg (Erbrechen)		THOMS u. MÜLLER ¹² , EMERSON ²⁴
	Katze	„	1 mal	0,14 g pro kg (Erbrechen)		THOMS u. MÜLLER ¹²

Tabelle 9 (Fortsetzung).

Substanzen	Tierart	Applikation und Verträglichkeit der Substanz			Autoren	
		Art. der Anwendung*	Häufigkeit der Anwendung	Dosis tolerata		Dosis toxica
Natriumhydriocarpat (s. S. 52)	Maus	sc	1 mal wöchentlich	0,05 g pro Tier	FISCHL ⁶	
Alepol (s. S. 52)	Kaninchen	iv	1 mal	0,027-0,065 g pro kg	DIKSHIT ²⁵ , READ ²⁷ DIKSHIT u. ROW ²⁶ DIKSHIT ²⁵ EMERSON, ANDERSON u. LEAKE ²⁸ , ANDERSON, EMERSON u. LEAKE ²³ DIKSHIT ²⁵ , DIKSHIT u. ROW ²⁶ AOKI, KAWAMURA, KAMI- KAWA u. FUKUMACHI ²⁰ AOKI, KAWAMURA, KAMI- KAWA u. FUKUMACHI ²⁰ VALENTI ²⁹ , FRAZIER u. CHEN ³⁰ VALENTI ²⁹ , WALKER, MACARTHUR u. SWEENEY ¹⁹ VALENTI ²⁹ WALKER, MACARTHUR u. SWEENEY ¹⁹ OHLSSON u. GLIMSTEDT ³¹ VOEGTLIN, SMITH u. JOHN- SON ⁴ VALENTI ²⁹ EMERSON u. ANDERSON ³² , ANDERSON, EMERSON u. LEAKE ²³ EMERSON ²⁴ VALENTI ²⁹	0,5—1,0 g pro kg 0,1—0,125 g pro kg 2,0 g pro kg 1,0 g pro kg 1/100 g pro 20 g 1/70 g pro 20 g
	„ Meerschweinchen	sc	1 mal	0,025 g pro kg		
	„ Ratte	ip	1 mal	0,45 g pro kg		
	„	iv	1 mal	0,06—0,1 g pro kg		
	„ Maus	sc	1 mal	1,8 g pro kg		
	„ Hund	ip	1 mal	0,3 g pro kg		
	„ Katze	iv	1 mal	0,3 g pro kg		
	„	sc	1 mal	0,15 g pro kg		
	„ Frosch	sc	1 mal	0,02 g pro 50 g		
	Leprol (s. S. 53)	Kaninchen Meerschweinchen	iv „	1 mal 1 mal		0,025 ccm pro kg 0,025 ccm pro kg
Antileptin (s. S. 53)	Kaninchen Meerschweinchen	iv „	1 mal 1 mal	2,0 ccm pro kg 2,0 ccm pro kg		
	Kaninchen	iv	1 mal	0,4 ccm pro kg		
Chaulmoogra-Äthylester (s. S. 55)	„	ip	1 mal	4 ccm pro kg		
	„	sc	1 mal	3 ccm pro kg		
	„	per os	10 mal in 24stünd. Abständen	5 ccm pro Tier		
	Meerschweinchen	sc u. im im u. ip	1 mal wöchentlich 3 mal wöchentlich	0,3 ccm pro Tier 0,25 ccm pro kg		
	„ Ratte	sc „	1 mal 1 mal	4 ccm pro kg 30—35 ccm pro kg		
	Hund	per os	1 mal	0,1 ccm pro kg (Erbrechen)		
	„	iv	1 mal	0,5 ccm pro kg		
	„	sc	1 mal	3,5 ccm pro kg		

Katze	per os	1 mal	0,1—0,2 cem pro kg (z. T. Erbrechen) <1,0 cem pro Tier	1,0 cem pro Tier (25 g) 0,25 cem pro 50 g 0,5 cem pro kg 1/3 cem pro 20 g	EMERSON ²⁴ VALENTI ²⁹ OHARA ³³ READ ⁸ KOCH ³⁴ SCHLOSSBERGER (s. bei FISCHL u. SCHLOSS- BERGER ³⁵) NOLASCO ¹¹ MARTINS ³⁶ EMERSON u. ANDERSON ³² OHARA ³³ KOCH ³⁴ SCHLOSSBERGER (uned.) NOLASCO ³⁷ EMERSON u. ANDERSON ³² READ ³⁸ READ ³⁹ AOKI, KAWAMURA, KAMI- KAWA u. FUKUMACHI ²⁰ AOKI, KAWAMURA, KAMI- KAWA u. FUKUMACHI ²⁰ EMERSON u. ANDERSON ³² WALKER, MACARTHUR u. SWEENEY ¹⁹ WALKER, MACARTHUR u. SWEENEY ¹⁹ KLOPSTOCK ³
Äthylester der Fettsäuren von Hydnocarpus antheilmintica	sc	1 mal	0,1—0,2 cem pro kg (z. T. Erbrechen) <1,0 cem pro Tier	1,0 cem pro Tier (25 g) 0,25 cem pro 50 g 0,5 cem pro kg 1/3 cem pro 20 g	EMERSON ²⁴ VALENTI ²⁹ OHARA ³³ READ ⁸ KOCH ³⁴ SCHLOSSBERGER (s. bei FISCHL u. SCHLOSS- BERGER ³⁵) NOLASCO ¹¹ MARTINS ³⁶ EMERSON u. ANDERSON ³² OHARA ³³ KOCH ³⁴ SCHLOSSBERGER (uned.) NOLASCO ³⁷ EMERSON u. ANDERSON ³² READ ³⁸ READ ³⁹ AOKI, KAWAMURA, KAMI- KAWA u. FUKUMACHI ²⁰ AOKI, KAWAMURA, KAMI- KAWA u. FUKUMACHI ²⁰ EMERSON u. ANDERSON ³² WALKER, MACARTHUR u. SWEENEY ¹⁹ WALKER, MACARTHUR u. SWEENEY ¹⁹ KLOPSTOCK ³
Äthylester der Fettsäuren von Hydnocarpus laurifolia s. wightiana	iv	1 mal	20 cem pro kg 1/10—1/20 cem pro 20 g	0,5 cem pro kg 1/3 cem pro 20 g	EMERSON u. ANDERSON ³²
Äthylester der Fettsäuren von Carpotroche brasiliensis	sc	1 mal	2 cem pro Tier	2 cem pro 50 g	MARTINS ³⁶
Chaulmoogra-Äthylester mit 0,5% Jod (s. S. 59)	sc	1 mal	35 cem pro kg	40—50 cem pro kg 0,15 g pro 50 g	EMERSON u. ANDERSON ³² OHARA ³³
Äthylester der Fettsäuren von H. antheilmintica mit 0,5% Jod	sc	1 mal wöchentl 1 mal	20 cem pro kg 1/10—1/20 cem pro 20 g	1/3 cem pro 20 g	KOCH ³⁴ SCHLOSSBERGER (uned.)
Äthylester der Fettsäuren von H. wightiana mit 0,5% Jod	im, sc oder ic	mehrfach in Abständen von 7—28 Tagen, 6 Monate lang	0,5—1,0 cem pro Tier		NOLASCO ³⁷
Chaulmoogra-Äthylester mit 4% Kreosot (s. S. 59)	sc	1 mal	30 cem pro kg	35—40 cem pro kg	EMERSON u. ANDERSON ³²
Dichlor-, Dibrom- u. Dijodchaulmoogra-Äthylester (s. S. 60)	per os iv per os iv	1 mal 1 mal 1 mal 1 mal		5 cem pro kg 0,5 cem pro kg 5 cem pro kg 0,5 cem pro kg	READ ³⁸
E. C. C. O.-Gemisch (s. S. 60)	iv	1 mal		1 cem pro kg	READ ³⁹
Antileprol (s. S. 57)	iv	1 mal	0,02 cem pro kg 0,02 cem pro kg		AOKI, KAWAMURA, KAMI- KAWA u. FUKUMACHI ²⁰
Hydnocarin (s. S. 58)	iv	1 mal	0,02 cem pro kg 0,02 cem pro kg		AOKI, KAWAMURA, KAMI- KAWA u. FUKUMACHI ²⁰
Chaulmestrol (s. S. 57)	sc	1 mal	30 cem pro kg	35—40 cem pro kg	EMERSON u. ANDERSON ³²
Chaulmoogra-Methyl-, Propyl-, Butyl-, Amyl- u. Benzylester (s. S. 61)	per os ip	10 mal in 24stünd. Abständen 1 mal	5 cem pro Tier		WALKER, MACARTHUR u. SWEENEY ¹⁹
Chaulmoogra-Propylester (s. S. 61)	iv	1 mal	0,2 cem pro kg	0,4 cem pro kg 0,2 cem pro kg	WALKER, MACARTHUR u. SWEENEY ¹⁹
Meerschweinchen	sc	1 mal wöchentl	0,1 cem pro Tier		KLOPSTOCK ³

⊛*

Tabelle 9 (Fortsetzung).

Substanzen	Tierart	Applikation und Verträglichkeit der Substanz				Autoren
		Art der Anwendung*	Häufigkeit der Anwendung	Dosis tolerata	Dosis toxica	
Chaulmoogra-Butylester (s. S. 61)	Kaninchen	per os	3 mal in 24stünd. Abständen		4 cem pro kg	WALKER, McARTHUR u. SWEENEY ¹⁹
Dichaulmoogryl- β -glycero- phosphorsaures Natrium („Chaulphosphate“) (s. S. 64)	Kaninchen	iv	1 mal		1,25 g pro kg	EMERSON, ANDERSON u. LEAKE ²⁸
	Meerschweinchen	sc	1 mal		2,0 g pro kg	
	„	ip	1 mal		1,5—2,0 g pro kg	
	„	ip	1 mal		1,25 g pro kg	
	„	sc	1 mal		2,0 g pro kg	
	Maus	ip	1 mal		2,0 g pro kg	
	„	ip	1 mal		2,0 g pro kg	
	Hund	sc	1 mal		0,04 g pro 20 g	
	Katze	iv	1 mal		0,05 g pro 20 g	
	Frosch	iv	1 mal		1,5 g pro kg	
Natriumchaulmoogryl- glutamat (s. S. 64)	Ratte	sc	1 mal		2,0 g pro kg	EMERSON, ANDERSON u. LEAKE ²⁸
	„	iv	1 mal		0,15—0,25 g pro kg	
Natriumchaulmoogryl- glycinat (s. S. 64)	Ratte	sc	1 mal		1,0 g pro kg	EMERSON, ANDERSON u. LEAKE ²⁸
	„	iv	1 mal		0,15—0,2 g pro kg	
Kaliumjodidhydrochaul- moograt (s. S. 64)	Ratte	sc	1 mal		0,25 g pro kg	EMERSON, ANDERSON u. LEAKE ²⁸
	„	sc	1 mal		0,5 g pro kg	
Natriumchaulmoogryl-o- aminobenzoat (s. S. 64)	Ratte	sc	1 mal		1,5 g pro kg	EMERSON, ANDERSON u. LEAKE ²⁸
	„	sc	1 mal		0,5 g pro kg	
Diäthyläthanolammonium- chaulmoograt (s. S. 64)	Ratte	sc	1 mal		1,5 g pro kg	EMERSON, ANDERSON u. LEAKE ²⁸
	„	sc	1 mal		0,5 g pro kg	
Cholinchaulmoograt (s. S. 64)	Ratte	sc	1 mal		0,5 g pro kg	MARKIANOS ⁴⁰
	„	sc	1 mal		0,5 g pro kg	
Äthylester der Phenyl- hydrohydriocarpussäure (s. S. 64)	Ratte	sc	mehrfach in etwa 4tägig. Abständen	0,25-0,5cem proTier		ANDERSON, EMERSON u. LEAKE ²³
	„	iv	1 mal	0,3—0,6 g pro kg 0,2 g pro kg	0,5—0,7 g pro kg 0,2—0,3 g pro kg	
Dihydrochaulmoogryl-p- phenetidsulfosaures Natrium (s. S. 64)	Ratte	sc	1 mal		0,4—0,6 g pro kg	ANDERSON, EMERSON u. LEAKE ²³
	„	iv	1 mal	0,3—0,4 g pro kg 0,05-0,075 g pro kg	0,075—0,1 g pro kg	
Äthylester der Di-n-heptyl- essigsäure (s. S. 64)	Ratte	sc	1 mal	15 cem pro kg	20 cem pro kg	ANDERSON, EMERSON u. LEAKE ²³

Hinsichtlich der Giftigkeit des Chaulmoograöls und einiger Hydnocarpusöle, der aus den Ölen gewonnenen ungesättigten Fettsäuren, ihrer Natriumsalze und Ester, sowie verschiedener weiterer Derivate und auch der Äthylester der von ADAMS und seinen Mitarbeitern synthetisch dargestellten Di-n-heptylessigsäure (s. S. 45 u. 64) für *Warmblüter* bei verschiedener Art der Anwendung sei auf die Tabelle 9 verwiesen. Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung, daß die Chaulmoograpräparate im allgemeinen, besonders bei subcutaner, intramuskulärer und auch peroraler Zufuhr eine verhältnismäßig geringe Toxizität aufweisen; bei intravenöser Einverleibung können dagegen vor allem infolge der hämolytischen Wirkung der Substanzen nur wesentlich geringere Dosen verabfolgt werden (vgl. VALENTI¹, ROGERS², DIKSHIT³, EMERSON, ANDERSON und LEAKE⁴ u. a.). Zum Vergleich sei hier angegeben, daß die tödliche Mindestdosis Olivenöl für Kaninchen bei intravenöser Injektion nach den Befunden von OGASAWARA⁵ etwa 1 ccm/kg beträgt.

Von Wichtigkeit ist die Feststellung, daß die Toxizität der Chaulmoogra-äthylester durch Zusatz von 0,5% Jod (vgl. S. 59) nicht wesentlich vermindert wird, und daß ein Zusatz von 4% Kreosot zu den Estern (vgl. S. 60) sogar eher eine Steigerung der Giftigkeit bedingt. Bemerkenswerterweise ist nach den in Tabelle 9 aufgeführten Befunden die Toxizität der Äthylester der synthetischen

¹ VALENTI, A.: Arch. Farmacol. sper. **23**, 65 (1917). — ² ROGERS, L.: Brit. med. J. **1916 II**, 550. — ³ DIKSHIT, B. B.: Indian J. med. Res. **19**, 775 (1932). — ⁴ EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 274 (1933). — ⁵ OGASAWARA, K.: Kinki Fujinkwa Gakkwai Zasshi **8**, 18 (1925).

Fußnoten zu vorstehender Tabelle 9.

¹ KAMIKAWA, Y.: Kumamoto Igakkai Zasshi **5**, 16 (1929). — ² KAMIKAWA, Y.: Kumamoto Igakkai Zasshi **4**, 69 (1928). — ³ KLOPSTOCK, F.: Z. Tbk. **41**, 119 (1924). — ⁴ VOEGTLIN, C., M. J. SMITH u. J. M. JOHNSON: J. amer. med. Assoc. **77**, 1017 (1921). — ⁵ KOLMER, J. A., L. C. DAVIS u. R. JAGER: J. inf. Dis. **28**, 265 (1921). — ⁶ FISCHL, V.: Z. Immun.forsch. **85**, 71 (1935). — ⁷ STÉVENEL, L.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **22**, 338 (1929). — ⁸ READ, B. E.: J. of Pharmacol. **24**, 221 (1924). — ⁹ BOËZ, L., J. GUILLERM u. H. MARNEFFE: Arch. Inst. Pasteur Indochine **11**, 27 (1930). — ¹⁰ LENDRICH, K., E. KOCH u. L. SCHWARZ: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **22**, 441 (1911). — ¹¹ NOLASCO, J. O.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 147 (1932); **14**, 421 (1934) — Internat. J. Leprosy **2**, 159 (1934). — ¹² THOMS, H., u. F. MÜLLER: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **22**, 226 (1911). — ¹³ LITTELSCHIED, F., u. L. ASCHER: Chem.-Ztg **35**, 10 (1911). — ¹⁴ DUNBAR, W. P.: Dtsch. med. Wschr. **37**, 53 (1911). — ¹⁵ LUHN, AUG. & Co.: Seifensiederztg **38**, 51 (1911). — ¹⁶ PLÜCKER, W.: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **21**, 257 (1911). — ¹⁷ WALKER, E. L.: Transact. 17th Ann. Meet. Nat. Tbc. Assoc. **1921**, 392. — ¹⁸ VAHRAM, M.: Progrès méd. **44**, 19 (1916) — New Orleans med. J. **69**, 230 (1916). — ¹⁹ WALKER, E. L., C. G. MACARTHUR u. M. A. SWEENEY: Transact. 18th Ann. Meet. Nat. Tbc. Assoc. **1922**, 553. — ²⁰ AOIKI, T., M. KAWAMURA, Y. KAMIKAWA u. T. FUKUMACHI: Hifuka Hinyōka Zasshi **24**, 1, 111 u. 364 (1924). — ²¹ ROGERS, L.: Brit. med. J. **1916 II**, 550. — ²² PEIRIER, M.: J. Pharmacie [8] **14**, 426 (1931) — Ann. Méd. Pharm. colon. **29**, 852 (1931). — ²³ ANDERSON, H. H., G. A. EMERSON u. C. D. LEAKE: Internat. J. Leprosy **2**, 39 (1934). — ²⁴ EMERSON, G. A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 238 (1934). — ²⁵ DIKSHIT, B. B.: Indian J. med. Res. **19**, 775 (1932). — Indian med. Gaz. **67**, 7 (1932). — ²⁶ DIKSHIT, B. B., u. R. S. T. M. ROW: Indian med. Gaz. **66**, 317 (1931). — ²⁷ READ, B. E.: Internat. J. Leprosy **1**, 293 (1933). — ²⁸ EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE: Zit. S. 64. — ²⁹ VALENTI, A.: Arch. Farmacol. sper. **23**, 65 (1917). — ³⁰ FRAZIER, CH. N., u. F. K. CHEN: Philippine J. Sci. **42**, 269 (1930). — ³¹ OHLSSON, E., u. E. G. GLIMSTEDT: Acta path. scand. (Köbenh.), Suppl. **16**, 280 (1933). — ³² EMERSON, G. A., u. H. H. ANDERSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 289 (1934). — ³³ OHARA, M.: Jap. med. World **2**, 1 (1922). — ³⁴ KOCH, F.: Zbl. Hautkrkh. **40**, 433 (1932). — ³⁵ FISCHL, V., u. H. SCHLOSSBERGER: Zit. S. 2. — ³⁶ MARTINS, TH.: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 474 (1927). — ³⁷ NOLASCO, J. O.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 147 (1932); **13**, 552 (1933). — ³⁸ READ, B. E.: Chin. J. Physiol. **1**, 345 (1927). — ³⁹ READ, B. E.: China med. J. **39**, 605 (1925). — ⁴⁰ MARKIANOS, J.: Zit. S. 64.

* Bedeutung der Abkürzungen: iv = intravenös, sc = subcutan, im = intramuskulär, ic = intracutan, ip = intraperitoneal.

Di-n-heptylessigsäure doppelt so stark als diejenige der Äthylester der Chaulmoografettsäuren (ANDERSON, EMERSON und LEAKE¹).

Was die *chronischen Vergiftungserscheinungen* bei länger dauernder Behandlung mit Chaulmoograpräparaten anlangt, so wurde diese Frage vor allem durch FRAZIER² studiert, der an Kaninchen die bei vielfacher Anwendung kleiner Dosen von Natriumchaulmoograt (während eines Jahres insgesamt 101 intravenöse Injektionen zu je 0,0166 g, d. h. insgesamt 1,8 g/kg) auftretenden pathologischen Veränderungen genau untersuchte. Von den 6 Tieren, die zunächst keine klinisch erkennbaren Veränderungen oder Erscheinungen aufwiesen, starben zwei nach Abschluß der Behandlung, während die übrigen vier getötet wurden; dabei konnten vor allem in den Epithelien der Nierentubuli nichtentzündliche Degenerationserscheinungen mit fettiger Infiltration, ferner Leberveränderungen mit beginnender Nekrose der Parenchymzellen und verschiedene Grade von Fettinfiltration festgestellt werden. Diese nach länger fortgesetztem Gebrauch von Natriumchaulmoograt feststellbaren Nieren- und Leberschädigungen entsprechen, wie READ³ auf Grund von Versuchen an Hunden und Kaninchen angibt, den nach einmaligen großen Dosen derartiger Präparate (z. B. Alepol) zu beobachtenden Veränderungen und sind durch Kumulationswirkung bedingt. Ähnliche Erscheinungen lassen sich nach READ auch bei Verwendung der Chaulmoograäthylester konstatieren. ANDERSON, EMERSON und LEAKE¹, welche gesunde und lepröse Ratten längere Zeit (3 Kuren zu je 5 wöchentlichen Injektionen; nach jeder Kur 1 Monat Pause) mit verschiedenen Chaulmoograpräparaten [Chaulmoograäthylester (Einzeldosen 4—11 ccm/kg), Alepol (s. S. 52; Einzeldosen 0,2—0,4 g/kg), chaulmoogryl-p-phenetidinsulfosaures Natrium (s. S. 64; Einzeldosen 0,2—0,5 g/kg), dihydrochaulmoogryl-p-phenetidinsulfosaures Natrium (s. S. 64; Einzeldosen 0,1—0,3 g/kg)], sowie auch mit den Äthylestern der Di-n-heptylessigsäure (s. S. 64; Einzeldosen 2—8 ccm/kg) behandelten, stellten fest, daß die mit dem chaulmoogryl-p-phenetidinsäuren Natrium und den Äthylestern der Di-n-heptylessigsäure behandelten Tiere die größte Körpergewichtszunahme aufwiesen. Die Äthylester der Chaulmoografettsäuren wurden indessen am besten vertragen; von 12 damit behandelten Ratten starb im Laufe der monatelangen Behandlung nur eine, während von den mit dem Alepol und den beiden anderen wasserlöslichen Natriumsalzen behandelten Tieren im gleichen Zeitraum 25—30% eingingen. Es lassen sich demnach in Form der Äthylester dem Organismus größere Mengen der ungesättigten Chaulmoografettsäuren zuführen als in Form der Natriumsalze. Von den mit den Äthylestern der Di-n-heptylessigsäure behandelten 11 Ratten starben 6 während der Behandlung.

THOMS und MÜLLER⁴ geben an, daß Mäuse, Ratten und Meerschweinchen nach subcutaner Injektion der Chaulmoografettsäuren unter allgemeinen Lähmungserscheinungen, nach peroraler Darreichung infolge der dadurch bedingten Magenreizung akut oder später an Inanition zugrunde gehen. Nach READ⁵ beruhen die toxischen Wirkungen des Chaulmoograöls und der Hydnocarpusöle hauptsächlich auf ihrem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren, deren Verbindungen im Warmblüterorganismus Hämolyse, Nierenreizung mit Hämoglobinurie und fettige Infiltration der Leber hervorrufen. Auch nach den Angaben von VALENTI⁶ sowie READ⁵ bewirken letale Dosen der Flacourtiaceenöle Lähmungserscheinungen. Nach der Ansicht dieser beiden Autoren, der sich auch ANDERSON,

¹ ANDERSON, H. H., G. A. EMERSON u. C. D. LEAKE: Internat. J. Leprosy (Manila) **2**, 39 (1934). — ² FRAZIER, C. N.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 44 (1931). — ³ READ, B. E.: Internat. J. Leprosy (Manila) **1**, 293 (1933). — ⁴ THOMS, H., u. F. MÜLLER: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **22**, 226 (1911). — ⁵ READ, B. E.: J. of Pharmacol. **24**, 221 (1924). — ⁶ VALENTI, A.: Zit. S. 85.

EMERSON und LEAKE¹ (s. auch EMERSON und ANDERSON²) angeschlossen haben, erfolgt der Tod bei den Tieren in erster Linie durch Atmungsstillstand infolge zentraler Wirkung des Chaulmoograöls und weniger infolge multipler Emboli in den Lungen, wie WALKER, MACARTHUR und SWEENEY³, sowie VOEGTLIN, SMITH und JOHNSON⁴ (vgl. auch NAKATANI⁵) angenommen haben. Auch die Angaben von BOËZ, GUILLERM und MARNEFFE⁶, die bei Kaninchen nach peroraler Zufuhr toxischer Dosen des Öls von *Hydnocarpus anthelmintica* Krämpfe, gesteigerte Reflexe, beschleunigte Atmung und Pupillenerweiterung beobachteten, sprechen in diesem Sinne. Dagegen besteht bei der Behandlung lepröser Patienten mit Injektionen von Chaulmoograpräparaten doch eine gewisse Emboliegefahr (LIE⁷, CADBURY⁸, WAYSON und BADGER⁹ u. a.; vgl. S. 95). EMERSON und ANDERSON² weisen darauf hin, daß es bei leprösen Patienten unter dem Einfluß einer intensiven Behandlung mit Chaulmoograpräparaten in seltenen Fällen auch zu Krämpfen kommen kann, wie sie bei Ratten nach Einspritzung einer letalen Dose solcher Substanzen zu beobachten sind. Diese Krämpfe („steriler Tetanus“) sollen nach den genannten Autoren auf einer durch Bildung von Calciumdichaulmoograt bedingten Verminderung der im Blute vorhandenen Menge von diffusilem Calcium beruhen (vgl. S. 94).

Zu erwähnen wäre hier noch, daß die beim leprösen Menschen nach Einspritzung größerer Mengen von Chaulmoograpräparaten auftretenden *Lepreaktionen* (s. S. 100) bei bestimmter Lokalisation und zu starker Intensität zum Tode führen können. So berichtet McDANIEL¹⁰ über einen vorgeschrittenen Fall von *Lepra nervosa* mit Affektionen im Kehlkopf, bei dem es nach Injektion mäßiger Dosen (1—2 ccm) der Chaulmoograäthylester zu schweren Reaktionserscheinungen kam; im Laufe einer solchen Reaktion trat durch Larynxödem der Tod ein (vgl. auch S. 102).

5. Resorption, Verteilung, Umwandlung, Ausscheidung im Wirbeltierkörper.

Die in dem Abschnitt 3 über die örtliche Wirkung der Flacourtiaceenöle und ihrer Derivate (s. S. 73) gemachten Ausführungen lassen bereits erkennen, daß ebenso wie andere Fette (vgl. BINET¹¹, OGASAWARA¹² u. a.) auch das Chaulmoograöl und die ihm nahestehenden Öle, sowie die aus ihnen hergestellten Fettsäureester besonders nach subcutaner und intracutaner Einspritzung lange Zeit an der Injektionsstelle liegen bleiben und nur allmählich resorbiert werden. Experimentell wurde diese Tatsache erstmals von VALENTI¹³ erkannt, der bei seinen Tierversuchen zwischen Anwendung der Chaulmoograäthylester und dem Auftreten der durch sie hervorgerufenen Allgemeinwirkungen ein ziemlich langes Intervall feststellen konnte. Seiner Ansicht nach beruht diese langsame Resorption nicht nur auf der Unlöslichkeit der Substanzen in Wasser, ist vielmehr auch noch dadurch bedingt, daß sie bei subcutaner oder auch intramuskulärer Einspritzung eine lokale Gefäßkontraktion am Orte der Injektion hervorrufen (vgl. auch OHARA¹⁴).

¹ ANDERSON, H. H., G. A. EMERSON u. C. D. LEAKE: Zit. S. 86. — ² EMERSON, G. A., u. H. H. ANDERSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 289 (1934). — ³ WALKER, E. L., C. G. MACARTHUR u. M. A. SWEENEY: Trans. 18th annual Meeting Nat. Tbc. Assoc. **1922**, 553. — ⁴ VOEGTLIN, C., M. J. SMITH u. J. M. JOHNSON: J. amer. med. Assoc. **77**, 1017 (1921). — ⁵ NAKATANI, M.: Juzenkai Zasshi **39**, 954 (1934). — ⁶ BOËZ, L., J. GUILLERM u. H. MARNEFFE: Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **8**, Nr 10/11 (1930). — ⁷ LIE, H. P.: Dtsch. med. Wschr. **30**, 1381 (1904). — ⁸ CADBURY, W. W.: China med. J. **32**, 226 (1918); **34**, 479 (1920). — ⁹ WAYSON, N. E., u. L. F. BADGER: Publ. Health Rep. **43**, 2883 (1928). — ¹⁰ McDANIEL, F. L.: U. S. Nav. Med. Bull. **20**, 594 (1924). — ¹¹ BINET, L.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 1458 (1925). — ¹² OGASAWARA, K.: Zit. S. 85. — ¹³ VALENTI, A.: Zit. S. 85. — ¹⁴ OHARA, M.: Jap. med. World **2**, 1 (1922).

Ferner konnte NOLASCO¹ bei einem mit Äthylestern nach der PLANCHAMethode (s. S. 63) einmalig behandelten Nichtlepräsen an der Einspritzstelle noch nach 280 Tagen die bereits oben (s. S. 75) erwähnten gelben Kügelchen im Gewebe demonstrieren. Bei Affen, die teils intracutan, teils subcutan mit Öl von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana* bzw. mit jodierten Äthylestern behandelt worden waren, ließ sich durch den Nachweis der genannten Kügelchen ferner zeigen, daß die Resorption des Öls und der Ester auf dem Lymphwege erfolgt (NOLASCO²). Mit Kügelchen beladene große Monocyten und Riesenzellen waren bei den subcutan und intracutan vorbehandelten Tieren auch in den Lungen festzustellen (vgl. auch READ³; hinsichtlich des Verhaltens anderer Öle vgl. PINKERTON⁴), während die Untersuchung von Leber und Nieren stets ein negatives Resultat hatte; dagegen konnten bei denjenigen Affen, die 5 Monate lang mehrfach in unregelmäßigen Abständen mit *Hydnocarpus*öl oder mit Estern behandelt und 21 Tage nach der letzten Injektion getötet worden waren, vereinzelt Kügelchen in der Milz nachgewiesen werden. NOLASCO schließt aus diesen Befunden, daß die Chaulmoograölpräparate auf diese Weise in konzentrierter Form an die in den Lymphbahnen enthaltenen Leprabacillen hergebracht werden.

Nach den Befunden von WALKER, MACARTHUR und SWEENEY⁵ erfolgt die Resorption des Chaulmoograöls und seiner Derivate nach intramuskulärer Einverleibung etwas rascher als vom subcutanen Gewebe oder von den serösen Höhlen aus; immerhin bilden sich bei allen diesen Anwendungsarten an den Injektionsstellen Exsudate, die nur langsam resorbiert werden. Bemerkenswert ist die Angabe der genannten Autoren, daß beim Kaninchen (intramuskuläre Injektion) die Resorption von Gemischen des Chaulmoograöls mit leichtflüssigen Ölen (z. B. Gemisch von HEISER; s. S. 48) oder der Chaulmoograäthylester nicht viel rascher erfolgt als die Aufnahme des nativen Chaulmoograöls. Die Resorptionsgeschwindigkeit geht naturgemäß der einverleibten Menge ziemlich parallel. Rascher und vollständiger (95—98% der einverleibten Fettsäuren) geht die Resorption der Chaulmoograpräparate nach den Befunden von WALKER, MACARTHUR und SWEENEY bei peroraler Anwendung vor sich. Da nach vorausgegangener intramuskulärer Injektion von Dehydrocholsäure („Decholin“; bei Ratten 0,1 g/kg) eine erhöhte Toxizität peroral verabreichter Chaulmoograpräparate nachzuweisen war, nimmt EMERSON⁶ an, daß durch die genannte Vorbehandlung eine gesteigerte Resorptionsfähigkeit des Darms bewirkt wird. Werden die Chaulmoograderivate direkt in die Blutbahn eingebracht, so verschwinden sie sehr rasch (innerhalb von 15 Minuten) aus dem Kreislauf.

Mit Hilfe des Polarisationsverfahrens hatten bereits LENDRICH, KOCH und SCHWARZ⁷ zeigen können, daß bei Kaninchen, welche mehrfach mit je 5 ccm Marattifett (Öl von *Hydnocarpus venenata*; vgl. Tabelle I und S. 77; 15- und 18mal in 5—8tägigen Abständen) intraperitoneal behandelt worden waren, noch nach 12 Tagen bzw. 7 Wochen optisch aktives Fett im Mesenterialfett enthalten war, daß also die Flacourtiaceenöle bei der genannten Art der Anwendung offenbar wenigstens teilweise in unveränderter Form zur Resorption gelangen und im Organismus abgelagert werden. Auch WALKER, MACARTHUR

¹ NOLASCO, J. O.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **11**, 219 (1931) — Trans. far east. Assoc. trop. Med. (8th Congr., Bangkok 1930) **2**, 612 (1932). — ² NOLASCO, J. O.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 147 (1932); **13**, 552 (1933) — Trans. Meeting Leprosy Advisory Board, Philippine Health Serv., Manila **1932**, 12. — ³ READ, B. E.: China med. J. **39**, 605 (1925). — ⁴ PINKERTON, H.: Arch. of Path. **5**, 380 (1928). — ⁵ WALKER, E. L., C. G. MACARTHUR u. M. A. SWEENEY: Trans. 18th annual Meeting Nat. Tbc. Assoc. **1922**, 553. — S. auch E. L. WALKER u. M. A. SWEENEY: Univ. California Rep. **7**, 553 (1923). — ⁶ EMERSON, G. A.: Internat. J. Leprosy **5**, 159 (1937). — ⁷ LENDRICH, K., E. KOCH u. L. SCHWARZ: Zit. S. 77.

und SWEENEY¹ fanden bei Kaninchen (von 2 kg Körpergewicht), denen sie täglich große Mengen Butylester der Chaulmoografettsäuren intraperitoneal (2 ccm pro dosi) oder stomachal (4 ccm pro dosi) einverleibten (Gesamtdose 40 ccm pro Tier), in der Leber, zum Teil auch im Blut und im Körperfett, optisch aktive Substanzen in gebundenem (an Glycerin als Fett oder auch in Form von Phospholipoid, d. h. gebunden an Glycerinphosphorsäure-Cholin) oder auch in freiem Zustand.

Dagegen konnten diese Autoren sowie READ² bei Kaninchen, denen sie kleine (therapeutische) Mengen von Chaulmoograpräparaten auch längere Zeit hindurch verabreichten, in Körperflüssigkeiten und Körpergeweben auf polarimetrischem Wege keine optisch aktiven Fettsäuren nachweisen; immerhin fand READ bei den behandelten Kaninchen aber einen wesentlich vermehrten Fettgehalt der Leber. Da ferner bei Mäusen, denen Chaulmoograöl sowie Butyl-, Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Amyl- und Benzylester der Chaulmoografettsäuren (vgl. S. 61) in Dosen von je 0,1 ccm intraperitoneal injiziert worden waren, schon nach 48 Stunden nur noch verhältnismäßig geringe Mengen optisch aktiver Substanzen in den Geweben festzustellen waren, schließen WALKER, MACARTHUR und SWEENEY, daß das Chaulmoograöl und seine Derivate auch nach häufiger Anwendung der gebräuchlichen gut verträglichen Heildosen durch das Blut im ganzen Körper verbreitet, aber von den Geweben rasch oxydiert und nirgends in unverändertem Zustand gespeichert werden; eine solche Speicherung, vor allem in der Leber und im Körperfett, findet nach ihren Feststellungen nur nach Applikation sehr hoher Dosen statt. Bemerkenswerterweise ließen sich bei tuberkulösen Kaninchen, die mit Chaulmoograderivaten behandelt wurden, in den Krankheitsherden keine optisch aktiven Substanzen nachweisen. WALKER, MACARTHUR und SWEENEY schlossen daraus, daß die wirksamen Substanzen der Flacourtiaceenöle nur eine geringe Diffusionsfähigkeit besitzen und im Organismus rasch zu unwirksamen Verbindungen abgebaut werden.

Auch nach der Ansicht von READ besteht zwar die Wahrscheinlichkeit, daß der Körper die ihm einverleibten Chaulmoograpräparate hydrolysiert und die dadurch freiwerdenden ungesättigten Fettsäuren durch Absättigung zu entgiften sucht, und daß diese dadurch polarimetrisch nicht mehr nachzuweisen sind (vgl. S. 100). Im Gegensatz zu der Annahme von WALKER und seinen Mitarbeitern besteht indessen nach der Meinung von READ kein Anlaß, diese abgesättigten Chaulmoografettsäuren als pharmakologisch oder therapeutisch inaktiv zu betrachten. So sei nur daran erinnert, daß im Gegensatz zu der besonders von WALKER und SWEENEY³, SCHÖBL⁴, NORD und SCHWEITZER⁵ vertretenen Annahme auch die optisch nicht aktive Dihydrochaulmoograsäure (s. S. 33) nicht nur in vitro eine entwicklungshemmende Wirkung gegenüber säurefesten Bacillen entfaltet (s. S. 69), sondern auch noch eine deutliche Heilwirkung bei Lepra erkennen läßt (HASSELTINE⁶; vgl. auch S. 122). Dasselbe gilt auch für die jodierten Chaulmoograpräparate, vor allem für die zur Lepra-behandlung heute viel verwendeten jodierten Äthylester der Chaulmoografettsäuren (s. S. 59), die durch den Jodzusatz ja auch teilweise abgesättigt werden, aber trotzdem hinsichtlich ihrer pharmakologischen (OHARA⁷ u. a.) und therapeutischen Wirksamkeit (klinische Literatur s. S. 59) den ungesättigten Estern kaum nachstehen.

¹ WALKER, E. L., C. G. MACARTHUR u. M. A. SWEENEY: Zit. S. 88. — ² READ, B. E.: Zit. S. 86. — S. auch B. E. READ: J. of biol. Chem. **62**, 515 (1924). — ³ WALKER, E. L., u. M. A. SWEENEY: Zit. S. 66. — ⁴ SCHÖBL, O.: Zit. S. 68. — ⁵ NORD, F. F., u. G. G. SCHWEITZER: Zit. S. 35. — ⁶ HASSELTINE, H. E.: Zit. S. 59. — ⁷ OHARA, M.: Zit. S. 87.

Erwähnt sei hier noch, daß die Untersuchungen über die Verteilung der Chaulmoograderivate im Organismus und ihre Ausscheidung infolge Fehlens spezifischer chemischer Nachweismethoden (vgl. S. 75) naturgemäß sehr erschwert sind. Hinsichtlich der Annahme von VALENTI¹, daß parenteral einverleibte Chaulmoografettsäureester größtenteils durch den Verdauungstractus, außerdem durch die Nieren ausgeschieden werden, vgl. S. 78 u. 97.

6. Wirkung auf das Blut und die blutbildenden Organe.

Über die Beeinflussung des Blutbildes durch Chaulmoograölpräparate liegen Untersuchungsergebnisse von einer Reihe von Autoren vor.

Was zunächst die *roten Blutkörperchen* anlangt, so ist nach den Befunden von READ² bei Kaninchen nach Einverleibung toxischer Dosen von Chaulmoograöl (5—10 ccm per os oder 5 ccm intraperitoneal) oder des E.C.C.O.-Gemisches (s. S. 60; 1,0 ccm intravenös) ein Erythrocytenzerfall und Hämoglobinurie, verbunden mit Nierenreizung und fettiger Degeneration der Leber zu beobachten (vgl. auch FRAZIER³). Durch kleinere Dosen (0,1 ccm Chaulmoograöl mit Äther intravenös, 0,05 ccm E.C.C.O. subcutan, 0,2 ccm E.C.C.O. intravenös, 0,06 g Natriumgynocardat intravenös) wurde indessen auch bei mehrfacher Darreichung (in 8tägigen Abständen) die Zahl der roten Blutkörperchen nicht vermindert.

Nach den klinischen Feststellungen von TALWIK⁴, KUPFFER⁵, MERCADO Y DONATO⁶, HARPER⁷, YOUNG⁸ u. a. bewirken therapeutische Mengen der Chaulmoograderivate eine beträchtliche, lang anhaltende Vermehrung der *Leukocyten*, besonders der *großen Monocyten* (s. auch READ²; vgl. S. 88). Bei Kaninchen konnte READ² nach Anwendung toxischer Dosen verschiedener Chaulmoograpräparate eine rasche Verminderung der Leukocytenwerte nachweisen, während gut verträgliche Mengen (s. oben) eine lange Zeit bestehende Zunahme der weißen Blutkörperchen, speziell der Monocyten, im Gefolge hatten. Auch BRANDBERG⁹ stellte bei Kaninchen nach subcutaner Injektion von 0,1—1,6 ccm der Chaulmoograäthylester pro Kilogramm ein Ansteigen der Lymphocyten auf etwa das Doppelte fest; das Maximum wurde am 12. Tag nach der Einspritzung erreicht. Nach BRANDBERG geht der Lymphocytenzunahme, die nach seiner Meinung auf einer Funktionssteigerung der Lymphdrüsen und bestimmter Teile des Knochenmarks beruhen soll, eine Abnahme der polymorphkernigen Leukocyten voraus, so daß die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen unter dem Einfluß der Chaulmoograäthylester nur unwesentlich ansteigt. Die Verminderung der gelapptkernigen Leukocyten ist nach BRANDBERG durch negative Chemotaxis bedingt.

Nach Injektion der Äthylester der Fettsäuren des Olivenöls, des Sojabohnenöls und anderer Öle konnten NAGAI¹⁰ sowie READ² keine derartige Veränderung des Blutbildes beobachten. Demgegenüber gibt KAMIKAWA¹¹ an, daß er bei Kaninchen nicht nur nach intravenöser Injektion von Chaulmoograöl (0,15 ccm/kg), sondern auch nach intravenöser Einspritzung derselben Menge Olivenöl zuerst (innerhalb der ersten Stunde) eine Leukopenie mit Lymphocytose und Zunahme der *Eosinophilen*, dann (nach 1—8 Stunden) eine Leukocytose, und später (am 4. Tage) wieder eine Lymphocytose gefunden habe; bei länger fortgesetzter

¹ VALENTI, A.: Zit. S. 85. — ² READ, B. E.: Zit. S. 86 — China med. J. **39**, 605 (1925). — ³ FRAZIER, C. N.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 44 (1931). — ⁴ TALWIK, S.: St. Petersburg med. Wschr. **28**, 463 u. 478 (1903). — ⁵ KUPFFER, A.: Lepra (Lpz.) **8**, 144 (1909). — ⁶ MERCADO Y DONATO, E.: Zit. S. 48. — ⁷ HARPER, P.: J. trop. Med. **23**, 285 (1920); **25**, 2 (1922); **26**, 7 (1923) — Brit. med. J. **1922II**, 39. — ⁸ YOUNG, W. A.: Zit. S. 57. — ⁹ BRANDBERG, O.: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1637 (1927). — ¹⁰ NAGAI, S.: J. Japon. microbiol. Soc. **18**, 5 (1924). — ¹¹ KAMIKAWA, Y.: Kumamoto Igakkai Zasshi **5**, 16 (1929).

Behandlung war bei den mit Chaulmoograöl behandelten Kaninchen allerdings eine geringe Zunahme der Lymphocyten und der carminspeichernden Monocyten nachzuweisen, die bei den mit Olivenöl behandelten Tieren fehlte. Nach PARMAS¹ ist die Zahl der Eosinophilen bei aktiven Fällen von unbehandelter Lepra vermindert, läßt sich aber durch Behandlung mit Chaulmoograpräparaten steigern. LOMHOLT und ENGELBRETH-HOLM² geben an, daß das Antileprol (Chaulmoograäthylester; s. S. 57) auch im Tierversuch nur bei intravenöser, dagegen im allgemeinen nicht bei intramuskulärer Einverleibung eine solche Zunahme der Eosinophilen bewirkt; dagegen sollen nach den Befunden der letztgenannten Autoren aber auch entsprechende Derivate anderer Fette (Paraffinöl, Lebertran) dieselbe Wirkung haben. ALWENS³ konnte bei Tuberkulösen im Anschluß an die Injektion von Chaulmoograabenzylestern häufig eine mittlere bis starke Eosinophilie feststellen.

Was die *Blutplättchen* anlangt, so wird deren Zahl nach den an Kaninchen erhobenen Befunden von BRANDBERG⁴ durch Chaulmoograäthylester (0,04 bis 1,6 ccm/kg subcutan) nur unwesentlich beeinflußt; zunächst tritt eine Verminderung, vom nächsten Tage ab ein Anstieg (Maximum am 18. Tage) und später wieder ein Absinken zur Norm ein.

Bei Kaninchen, die mit Chaulmoograderivaten behandelt worden waren, konnte READ⁵ eine Beschleunigung der *Gerinnungszeit des Blutes* feststellen. Er nimmt an, daß diese Erscheinung auf die durch die Chaulmoograpräparate bewirkten Änderungen des Kalkstoffwechsels (s. S. 93 u. 98) zurückzuführen sind.

Nach den Befunden von NEILL und DEWAR⁶, WOOLEY und ROSS⁷ sowie RAO⁸ ist bei Fällen von fortschreitender Lepra und ebenso auch bei Patienten, die an progredienter Tuberkulose leiden, der *Fibringehalt des Blutplasmas* etwa doppelt so hoch als der Norm entspricht. Auch weisen derartige Kranke im Vergleich mit gesunden Personen ein niedriges Albumin-Globulin-Verhältnis auf. Wirksame Behandlung mit Chaulmoograölderivaten führt nach den genannten Autoren bei der Lepra zu einer Zunahme des Albumin- und einer Verminderung des Globulingehalts des Serums, so daß bei klinisch geheilten Leprösen nahezu normale Werte gefunden werden (vgl. auch FRAZIER und WU⁹).

Bei Leprösen ist nach den Angaben von TAKASHIMA¹⁰ die im Blut vorhandene *Glutathionmenge* geringer als bei gesunden Personen. Das reduzierte Blut-Glutathion zeigt nach den Befunden des genannten Autors vor und nach subcutanen Injektionen von Chaulmoograöl keine Schwankungen, dagegen besteht bei den Leprapatienten bei kontinuierlicher Behandlung mit Chaulmoograpräparaten eine Neigung zum Anstieg des Glutathiongehalts im Blute.

Der *Cholesteringehalt des Blutes* zeigt nach den Angaben von BOULAY und LEGER¹¹, BALBI¹², PARAS, LAGROSA und IGNACIO¹³ (s. auch PARAS¹⁴), H. H. ANDERSON und J. VAN D. ANDERSON¹⁵, ADELHEIM¹⁶ u. a. besonders bei älteren Fällen

¹ PARMAS, P.: Dermat. Wschr. **100**, 285 (1935). — ² LOMHOLT, S., u. J. ENGELBRETH-HOLM: Dermat. Wschr. **100**, 541 (1935). — ³ ALWENS, W.: Beitr. Klin. Tbk. **89**, 711 (1937). — ⁴ BRANDBERG, O.: Zit. S. 90. — ⁵ READ, B. E.: Zit. S. 90. — ⁶ NEILL, M. H., u. M. M. DEWAR: U. S. Publ. Health Bull. **168**, 1 (1927). — ⁷ WOOLEY, J. G., u. H. ROSS: Publ. Health Rep. **47**, 380 (1932). — ⁸ RAO, G. R.: Indian J. med. Res. **19**, 993 (1932). — ⁹ FRAZIER, C. N., u. H. WU: Amer. J. trop. Med. **5**, 4 (1925). — ¹⁰ TAKASHIMA, S.: Lepro (Osaka) **6**, 31 (1935). — ¹¹ BOULAY, A., u. M. LEGER: Bull. Soc. Path. exot. Paris **16**, 57 (1923). — ¹² BALBI, E.: Giorn. ital. Dermat. **66**, 427 (1925). — ¹³ PARAS, E. M., M. LAGROSA u. J. IGNACIO: Trans. far east. Assoc. trop. Med. (8th Congr., Bangkok 1930) **2**, 631 (1932). — ¹⁴ PARAS, E. M.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **11**, 1 (1931). — ¹⁵ ANDERSON, H. H., u. J. VAN D. ANDERSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1470 (1935). — S. auch H. H. ANDERSON, P. CERQUEIRA, J. VAN D. ANDERSON u. H. PORTUGAL: Amer. J. trop. Med. **16**, 689 (1936). — ¹⁶ ADELHEIM, R.: Verh. 9. internat. Kongr. f. Dermat. (Budapest, Sept. 1935) **2**, 590 (1936).

von aktiver Lepra eine Verminderung, während bei frischen Erkrankungen im allgemeinen anscheinend noch keine Veränderung, gelegentlich sogar eher eine Steigerung des Cholesterinspiegels festzustellen ist. BOULAY und LEGER stellten bei frischen Fällen von Lepra unter dem Einfluß einer intramuskulären Behandlung mit Chaulmoograäthylestern eine Zunahme des Blutcholesterins fest, während bei älteren Fällen keine derartige Steigerung erzielt wurde. Demgegenüber geben BALBI, sowie PARAS und seine Mitarbeiter an, daß sie auch bei Kranken mit vermindertem Gehalt des Blutes an Cholesterin, also bei vorgeschrittenen Fällen, durch Anwendung von Chaulmoograpräparaten ein Ansteigen der Cholesterinwerte bewirken konnten. Bei Leprafällen, welche sich unter dem Einfluß der Therapie nicht besserten, blieb auch der Cholesteringehalt des Blutes niedrig. H. H. ANDERSON und J. VAN D. ANDERSON¹, sowie VILLELA, CASTRO und J. VAN D. ANDERSON² fanden indessen keinen nennenswerten Unterschied zwischen unbehandelten und den mit Chaulmoograpräparaten behandelten Leprapatienten. Nach ihren Befunden ist bei allen Fällen von Nerven- und Knotenlepra die Gesamtmenge der Lipide im Blute vermehrt, während der Cholesteringehalt vermindert ist und die Jodwerte etwas oberhalb, die Fettsäurewerte etwas unterhalb der Grenze des Normalen liegen. (Hinsichtlich des Lipoidgehalts im Blut bei Tuberkulose vgl. LEVINSON und PETERSEN³; daselbst weitere Literatur.)

Von zahlreichen Forschern (FIESSINGER und MARIE⁴, KOTSCHNEFF⁵, SHAW-MACKENZIE⁶, LEVINSON und PETERSEN³, ROGERS⁷, WOOLLEY⁸, BOSSAN und BORIN⁹, POMARET¹⁰, RÄNGEL¹¹, KAMIKAWA¹², AOKI¹³, POOMAN¹⁴ u. a.) konnte besonders bei schweren und fortschreitenden Erkrankungsfällen an Lepra und Tuberkulose eine mehr oder weniger ausgesprochene Verminderung der *Blutlipase* (Esterase) festgestellt werden. Manche der Autoren haben aus diesem Befund den Schluß gezogen, daß dem genannten Ferment eine bedeutsame Rolle im Kampf des Organismus gegen die Lepra- und Tuberkelbacillen zukomme, und versucht, auf medikamentösem Wege eine Steigerung der Lipase zu bewirken. Man stellte sich dabei vor, daß durch das genannte Ferment die noch ziemlich problematische Wachshülle der Lepra- und Tuberkuloseerreger leichter aufgelöst und dadurch die Bacillenleiber der abtötenden Wirkung der Antikörper zugänglich gemacht werden sollen.

Diese Annahme (vgl. auch S. 121) ruht indessen auf recht schwachen Füßen, da irgendwelche Beweise dafür bis jetzt noch nicht vorliegen, daß die durch ihre Wirkung auf einfache Ester, wie Äthylbutyrat, Monobutyryn, Tributyrin, Salicylsäureamylester u. a. nachweisbare Lipase oder auch die im Blut vorhandene Lecithinase tatsächlich instande sind, auch Öle und Neutralfette zu hydrolysieren und dadurch auf säurefeste Bakterien einzuwirken (vgl. auch QUINON¹⁵, AOKI¹³).

¹ ANDERSON, H. H., u. J. VAN D. ANDERSON: Zit. S. 91. — ² VILLELA, G. G., A. CASTRO u. J. VAN D. ANDERSON: J. trop. Med., **39**, 126 (1936). — ³ LEVINSON, S. A., u. W. F. PETERSEN: Amer. Rev. Tbc. **7**, 278 (1923). — ⁴ FIESSINGER, N., u. P. L. MARIE: C. r. Soc. Biol. Paris **67**, 107, 177 (1909). — FIESSINGER, N.: Revue de la Tbc. **1910**, Nr 3. — ⁵ KOTSCHNEFF, N.: Biochem. Z. **55**, 481 (1913). — ⁶ SHAW-MACKENZIE, J. A.: Med. Press **2**, 122 (1920) — J. trop. Med. **24**, 161 (1921) — Lancet **205**, 97 (1923); **206**, 517 (1924); **207**, 92 (1924) — J. of Physiol. **42** (1911). — ⁷ ROGERS, L.: Brit. med. J. **1923** **11**, 11 — 3. Confér. internat. de la lèpre, Straßburg 1923, Verhandl. S. 281 — Lancet **206**, 1207, 1297, 1321 (1924) — Bristol med.-chir. J. **41**, 19 (1924) — Glasgow med. J. **101**, 109 (1924) — Brit. J. Tbc. **19**, 69 (1925) — Proc. roy. Soc. Med. **20**, 1021 (1927). — ⁸ WOOLLEY, J. S.: Amer. Rev. Tbc. **8**, 32 (1924). — ⁹ BOSSAN, E., u. P. BORIN: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **6**, 181 (1924). — BOSSAN, E.: Bull. Soc. Thé. **1925**, 14. Jan. — ¹⁰ POMARET, M.: Progrès méd. **53**, 567 (1925). — ¹¹ RÄNGEL, A.: Eesti Arst **6**, 305 (1927). — ¹² KAMIKAWA, Y.: Hifuka Hinyōka Zasshi **27**, Nr 5 (1927) — Kumamoto Igakkai Zasshi **4**, 69 (1928). — ¹³ AOKI, Y.: Lepro (Osaka) **1**, 29 (1930). — ¹⁴ POOMAN, A.: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, 70 (1935). — ¹⁵ QUINON, C.: J. med. Res. **32**, 45 (1915).

Die Angaben der Autoren über die Beeinflussung der Blutlipase lauten nicht einheitlich. Verschiedene Autoren geben zum Teil auf Grund tatsächlicher Untersuchungen, zum Teil lediglich vermutungsweise an, daß beim Menschen (SHAW-MACKENZIE¹, ROGERS², PERNET, MINVIELLE und POMARET³, GALLI-VALERIO⁴, DE AGUIAR PUPO⁵, TUXEN⁶, KÜHN⁷, POOMAN⁸) und auch im Tierversuch (METALLNIKOFF⁹, TOKUNOYAMA¹⁰) nach Injektionen nicht nur von Chaulmoograöl, sondern auch von anderen Fetten eine Vermehrung der im Blut vorhandenen Lipase eintrete; andere Forscher hatten indessen mit Chaulmoograöl (NEILL und DEWAR¹¹, KAMIKAWA¹², AOKI¹³) und auch anderen Fetten (CALMETTE und GUÉRIN¹⁴) vollkommen negative Resultate. EUBANAS¹⁵ gibt an, daß er mit dem von TUXEN⁶ erprobten „Javanin“, einem hormonhaltigen Pankreasextrakt, bei Leprakranken zwar eine Steigerung der Blutlipase (Esterase), aber keinerlei Beeinflussung des Krankheitsprozesses beobachtet habe (s. auch LARA¹⁶).

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß nach den Befunden von EMERSON, ANDERSON und LEAKE¹⁷ bei Rattenlepra die lipolytische Wirksamkeit leprösen Gewebes (gegenüber Äthylbutyrat) im Vergleich mit gesundem Gewebe normaler oder auch infizierter Ratten deutlich vermindert ist. Selbst durch mehr als 6 Monate lange Behandlung lepröser Ratten mit verschiedenen Chaulmoograpräparaten [Chaulmoograäthylester (s. S. 55), Alepol (s. S. 52), Äthylester der Di-n-heptylessigsäure (s. S. 45, 64 u. 72), chaulmoogryl-p-phenetidinsulfosaures Natrium (s. S. 64) und dihydrochaulmoogryl-p-phenetidinsulfosaures Natrium (s. S. 64)] konnte indessen eine Steigerung der lipolytischen Eigenschaften der Gewebe nicht erreicht werden (EMERSON, ANDERSON und LEAKE¹⁸). Auch die Angabe von SHAW-MACKENZIE¹, daß die Pankreaslipase durch Natriumchaulmoograt in vitro aktiviert werde, ließ sich nicht bestätigen (EMERSON, ANDERSON und LEAKE¹⁹).

Hinsichtlich des *Kalkgehalts des Blutes* bei Lepra und auch bei Tuberkulose besteht zwischen den Angaben der Autoren keine völlige Übereinstimmung. Während die einen von Calciumretention bei Lepra sprechen (UNDERHILL, HONEIJ und BOGERT²⁰, HERRERA REYES²¹), haben andere vielfach, besonders bei vorgeschrittenen Fällen, eine vermehrte Calciumausscheidung (BOULAY und LEGER²², LICHTFIELD²³, BADENOCH und BYRON²⁴), wieder andere (CONCEPCION und SALCEDO²⁵, LEMANN, LILES und JOHANSEN²⁶, CRUZ, LARA und PARAS²⁷, WOOLEY

¹ SHAW-MACKENZIE, J. A.: Zit. S. 92. — ² ROGERS, L.: Zit. S. 92. — ³ PERNET, J., M. MINVIELLE u. M. POMARET: Zit. S. 61. — ⁴ GALLI-VALERIO, B.: Virchows Arch. **254**, 765 (1925). — ⁵ DE AGUIAR PUPO: Ann. Fac. Med. Sao Paulo **1**, 331 (1926) — Brazil Medico **40**II, 69, 85 (1926). — ⁶ TUXEN, G. E.: Acta tbc. scand. (Københ.) **4**, 52 (1928). — ⁷ KÜHN, A.: Fortschr. Ther. **5**, 110 (1929). — ⁸ POOMAN, A.: Zit. S. 92. — ⁹ METALLNIKOFF, S. J.: Arch. Sci. biol. St. Pétersbourg **12**, 300 (1907); **13**, 169 (1908). — ¹⁰ TOKUNOYAMA, Y.: Tohoku J. exper. Med. **22**, 252, 263 (1933). — ¹¹ NEILL, M. H., u. M. M. DEWAR: U. S. Publ. Health Bull. **168**, 21 (1927). — ¹² KAMIKAWA, Y.: Zit. S. 92. — ¹³ AOKI, Y.: Zit. S. 92. — ¹⁴ CALMETTE, A., u. C. GUÉRIN: Ann. Inst. Pasteur **28**, 329 (1914). — ¹⁵ EUBANAS, F.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **7**, 407 (1927). — ¹⁶ LARA, C. B.: Zit. S. 45. — ¹⁷ EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 150 (1932). — ¹⁸ EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 18 (1933). — ¹⁹ EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 272 (1933). — ²⁰ UNDERHILL, F. P., J. A. HONEIJ u. L. J. BOGERT: J. of exper. Med. **32**, 41 (1920). — S. auch J. A. HONEIJ: Amer. J. Roentgenol. **4**, 494 (1917). — ²¹ HERRERA REYES: Ecos españ. Dermat. **11**, 691 (1935). — ²² BOULAY, A., u. M. LEGER: Bull. Soc. Path. exot. Paris **15**, 865 u. 1002 (1922). — ²³ LICHTFIELD, H. R.: Arch. of Pediatr. **44**, 99 (1927). — ²⁴ BADENOCH, A. G., u. F. E. BYRON: Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **26**, 253 (1932). — ²⁵ CONCEPCION, J., u. J. SALCEDO: J. Philippine Isl. med. Assoc. **6**, 154 (1926). — ²⁶ LEMANN, J. J., R. T. LILES u. F. A. JOHANSEN: Amer. J. trop. Med. **7**, 61 (1927). — ²⁷ CRUZ, M. C., C. B. LARA u. E. M. PARAS: J. Philippine Isl. med. Assoc. **8**, 216 (1928).

und ROSS¹⁾ grobenteils normale Werte für das Gesamtcalcium gefunden. Immerhin scheint nach den Befunden von WOOLEY und ROSS die Lepra doch zu einer Störung des Calciumstoffwechsels und damit auch zu Verschiebungen hinsichtlich des Calciumgehaltes des Blutes, nämlich zu einer Verminderung des diffusiblen und einer Steigerung des nicht diffusiblen Calciums zu führen (vgl. S. 87). Bei wirksamer Behandlung der Lepra mit Chaulmoograpräparaten ist nach den Beobachtungen dieser Autoren eine Zunahme des diffusiblen und eine Abnahme des nicht diffusiblen Calciums festzustellen. Dagegen hat sich die Behandlung der Lepra mit Calciumchloridinjektionen (HASLÉ²⁾) anscheinend nicht bewährt (VAN BREUSEGHEM³⁾).

Nach den klinischen Befunden von BADENOCH und BYRON⁴⁾ sowie HERRERA REYES⁵⁾ (an Leprösen) und den experimentellen Feststellungen (an gesunden Hunden) von READ⁶⁾, bewirkt eine sachgemäße Behandlung mit Chaulmoograöl ein Ansteigen des Gesamtcalciums im Blute (vgl. auch S. 99). Bei Kaninchen war nach Injektion tödlicher Dosen von Chaulmoograöl ein Absinken des Blutcalciums und das Auftreten tetanischer Erscheinungen (Überempfindlichkeit, unkoordinierte Bewegungen, krampfartiges Würgen) zu beobachten (READ). Ein ziemlich plötzlicher temporärer Rückgang des Calciums im Blut, verbunden mit einer vorübergehenden Abnahme der Alkalireserve und des Kohlendioxidbindungsvermögens des Blutes ist nach den Angaben von NICOLAS und DELGADO⁷⁾, PARAS⁸⁾, ROXAS-PINEDA, NICOLAS und LARA⁹⁾, CRUZ, LARA und PARAS¹⁰⁾, sowie HERRERA¹¹⁾ bei den vielfach durch Anwendung zu hoher Dosen von Chaulmoograpräparaten hervorgerufenen, gelegentlich aber auch bei unbehandelten Leprakranken auftretenden sog. Leprareaktionen, insbesondere soweit sie mit Fieber einhergehen, nachzuweisen (hinsichtlich der Leprareaktionen vgl. S. 100).

7. Wirkung auf das Zentralnervensystem und auf die Sinnesorgane.

Es wurde bereits oben darauf hingewiesen, daß nach Ansicht mancher Autoren die nach peroraler Anwendung von Chaulmoograpräparaten vielfach zu beobachtenden gastrointestinalen Störungen durch eine Reizung nervöser Zentren zustande kommen (s. S. 78 u. 96). Auch wurde schon erwähnt, daß toxische Dosen der Flacourtiaceenöle und ihrer Derivate gesteigerte Reflexe, Pupillenerweiterung, Krämpfe und Lähmungserscheinungen hervorrufen und der Tod in erster Linie vermutlich durch zentral bedingten Atmungsstillstand bewirkt wird (s. S. 86; außer den dort genannten Autoren vgl. auch noch OHARA¹²⁾). Bei der heutzutage üblichen Behandlung der Leprösen mit Injektionen geeigneter Zubereitungen von Chaulmoograöl und Hydnocarpusölen scheinen auch bei Überdosierungen schädigende Wirkungen auf das Zentralnervensystem nicht vorzukommen, da in den Berichten der klinischen Autoren von derartigen Befunden nie die Rede ist. Hinsichtlich des Vorkommens von Augenstörungen vgl. S. 108.

Noch kurz hingewiesen sei hier auf die Angabe von WADE¹³⁾ sowie WADE, LARA und NICOLAS¹⁴⁾, daß bei etwa 7% der mit Chaulmoograäthylestern behandelten

¹⁾ WOOLEY, J. G., u. H. ROSS: Publ. Health Rep. **46**, 641 (1931); **47**, 380 (1932). — ²⁾ HASLÉ, G.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **22**, 11 (1929). — ³⁾ VAN BREUSEGHEM, R.: Ann. Soc. belge Méd. trop. **16**, 537 (1936). — ⁴⁾ BADENOCH, A. G., u. F. E. BYRON: Zit. S. 93. — ⁵⁾ HERRERA REYES: Zit. S. 93. — ⁶⁾ READ, B. E.: J. of biol. Chem. **62**, 515 (1924) — J. of Pharmacol. **24**, 221 (1924). — ⁷⁾ NICOLAS, C., u. L. B. DELGADO: J. Philippine Isl. med. Assoc. **6**, 373 (1926). — ⁸⁾ PARAS, E. M.: Philippine J. Sci. **33**, 155 (1927). — ⁹⁾ ROXAS-PINEDA, E., C. NICOLAS u. C. B. LARA: J. Philippine Isl. med. Assoc. **8**, 207 (1928). — ¹⁰⁾ CRUZ, M. C., C. B. LARA u. E. M. PARAS: Zit. S. 93. — ¹¹⁾ HERRERA, M.: Actas dermo-sifilogr. **26**, 582 (1934). — ¹²⁾ OHARA, M.: Jap. med. World **2**, 1 (1922). — ¹³⁾ WADE, H. W.: Philippine J. Sci. **25**, 693 (1924); **26**, 21 (1925). — ¹⁴⁾ WADE, H. W., C. B. LARA u. C. NICOLAS: Philippine J. Sci. **25**, 661 (1924).

Leprakranken schon während oder unmittelbar nach der Injektion vasomotorische Störungen (Bangigkeit, Schwindel u. dgl.) auftreten.

8. Wirkung auf den Kreislauf.

Hinsichtlich der Wirkung der Chaulmoograpräparate auf den Kreislauf, speziell auf den Blutdruck, lauten die Angaben der Autoren nicht einheitlich. Während VALENTI¹ an Hunden nach intravenöser Injektion erträglicher Dosen der Äthylester eine Blutdrucksteigerung registrierte, stellten OHARA² sowie BUSQUET³ an Kaninchen bzw. an Hunden eine Herabsetzung des Blutdrucks fest. Auch DIKSHIT und ROW⁴ geben an, daß sie bei leprösen Patienten nach intravenöser Injektion von Alepol (s. S. 52) eine Blutdrucksenkung beobachteten. Am isolierten Froschherz fand MARTINS⁵ unter der Einwirkung der Ester der Fettsäuren des Sapucainhais eine Pulsverlangsamung und Tonussteigerung, nach größeren Dosen eine Tonusverminderung.

Die Beobachtung von VALENTI¹ sowie von OHARA², daß die Chaulmoogradervative nach intramuskulärer oder subcutaner Einverleibung auf die Blutgefäße kontrahierend wirken, macht es verständlich, daß bei dieser Art der Anwendung infolge der verzögerten Resorption die pharmakologischen Wirkungen erst nach einiger Zeit in Erscheinung treten (vgl. S. 87). Andererseits gibt READ⁶ an, daß beim Hunde eine gut erträgliche Dose der Chaulmoograäthylester (0,1 ccm/kg intravenös) eine erhebliche Verstärkung des Lymphstroms (Ductus thoracicus) zur Folge hatte; da die Verteilung der Chaulmoogradervative im Organismus anscheinend hauptsächlich auf dem Lymphwege erfolgt (s. S. 88), ist diese Beobachtung von Wichtigkeit.

Betreffs der schädigenden Wirkung besonders intravenös injizierter Chaulmoogradervative auf die Gefäßwände (obliterierende Phlebitis, Thrombenbildung usw.) vgl. S. 11, 53, 75 u. 76.

9. Wirkung auf die Atmungsorgane.

Die insbesondere von NOLASCO⁷ durchgeführten histologischen Untersuchungen über die Verteilung der Chaulmoogradervative, vor allem der Äthylester, im Organismus ließen erkennen, daß die Substanzen auch nach subcutaner oder intracutaner Anwendung in innere Organe, u. a. in die Lungen, gelangen (s. S. 88). Zum Teil erfolgt dieser Transport der Chaulmoogradervative nach den Lungen wohl auf dem Lymphwege, außerdem vermutlich aber auch durch den Blutkreislauf. In diesem Sinne sprechen hauptsächlich die klinischen Erfahrungen. So weisen z. B. PARRA und SANTOS⁸, WADE, LARA und NICOLAS⁹ (vgl. auch WADE¹⁰) darauf hin, daß bei einem erheblichen Prozentsatz (41%) der mit Chaulmoograäthylestern behandelten Leprakranken Symptome seitens des Respirationstractus, insbesondere Dyspnoe, Larynxspasmus, Schmerzen und Druckgefühl auf der Brust, sowie Husten auftreten. Allem Anschein nach beruhen diese Erscheinungen, die bei direkter Einführung der Präparate in die Blutbahn besonders ausgesprochen sind (vgl. S. 75; s. auch AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA und FUKUMACHI¹¹), auf kleinen Fettembolien. Aber auch bei subcutaner und intramuskulärer Einspritzung der Chaulmoograpräparate ist die Gefahr der

¹ VALENTI, A.: Zit. S. 85. — ² OHARA, M.: Zit. S. 94. — ³ BUSQUET, H.: C. r. Acad. Sci. Paris **162**, 654 (1916). — ⁴ DIKSHIT, B. B., u. R. S. T. M. ROW: Indian med. Gaz. **66**, 317 (1931). — ⁵ MARTINS, TH.: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 474 (1927). — ⁶ READ, B. E.: Zit. S. 86. — ⁷ NOLASCO, J. O.: Zit. S. 88. — ⁸ PARRA, R. F., u. J. E. SANTOS: Repert. de Med. y Cir. (Bogotá) **15**, 124 (1923). — ⁹ WADE, H. W., C. B. LARA u. C. NICOLAS: Zit. S. 94. — ¹⁰ WADE, H. W.: Zit. S. 94. — ¹¹ AOKI, T., M. KAWAMURA, Y. KAMIKAWA u. T. FUKUMACHI: Zit. S. 52.

Lungenembolie gegeben (LIE¹, CADBURY², WAYSON und BADGER³, NAKATANI⁴; s. insbesondere auch S. 9). Die Angaben von AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA und FUKUMACHI, daß bei intravenöser Anwendung der wasserlöslichen Natriumsalze der Chaulmoografettsäuren keine Emboliegefahr bestehe, ist nach den Befunden von NOLASCO⁵ nicht zutreffend.

Zu erwähnen wäre noch, daß im Tierversuch (Kaninchen und Meerschweinchen) größere Dosen der Chaulmoograpräparate nach intravenöser Injektion Unruhe, beschleunigte Atmung, Lungeninfarkte und Embolien hervorrufen (VOEGLIN, SMITH und JOHNSON⁶, WALKER, MACARTHUR und SWEENEY⁷, AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA und FUKUMACHI⁸, FRAZIER und CHEN⁹, PEIRIER¹⁰; vgl. S. 75 u. 87).

10. Wirkung auf den Magen-Darmkanal und auf die Leber.

Schon mehrfach wurde auf die irritierende Wirkung, welche die Chaulmoograpräparate nach innerlicher Darreichung auf die Magenschleimhaut ausüben, hingewiesen (s. S. 9, 46, 76 u. 86). Ebenso wurde bereits angeführt, daß nach Ansicht von VALENTI¹¹ auch parenteral applizierte Chaulmoogradervative teilweise durch den Verdauungskanal ausgeschieden werden und auf diese Weise Reizwirkungen auf diesen ausüben können (s. S. 78).

Was das Zustandekommen der brechenenerregenden Wirkung der Chaulmoograpräparate anlangt, so sei auf die früheren Ausführungen (s. S. 78) hingewiesen. Die Feststellung von READ¹², daß nach Anwendung mehrfacher kleiner, an sich gut verträglicher Mengen der Chaulmoograpräparate Erscheinungen von seiten des Magens auftreten, spricht nach Ansicht des genannten Autors dafür, daß eine längere Retention der Einzeldosen und eine dadurch bedingte *Kumulationswirkung* auf das Zentralnervensystem eintritt (vgl. S. 94).

Hinsichtlich der Speicherung der parenteral einverleibten Chaulmoogradervative in der Leber vgl. S. 88ff. NOLASCO¹³ konnte bei seinen histochemischen Untersuchungen über die Resorption dieser Präparate und ihre Verteilung im Organismus Fettkügelchen zwar in den Lungen und auch in der Milz, nicht aber in der Leber und in den Nieren der behandelten Tiere nachweisen. Nach den polarimetrischen und chemischen Untersuchungsbefunden von WALKER, MACARTHUR und SWEENEY¹⁴ sowie READ¹² dürfte aber wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß die einverleibten Chaulmoograpräparate teilweise in der Leber zur Ablagerung gelangen. In diesem Sinne spricht auch die Angabe von FRAZIER¹⁵, daß bei seinen lange Zeit hindurch mit zahlreichen Natriumchaulmoogratdosen behandelten Kaninchen pathologische Veränderungen in der Leber nachzuweisen waren (s. S. 86).

Aus der Feststellung, daß im Tierversuch (Kaninchen) zwar nach Einverleibung der ungesättigten Chaulmoograäthylester, nicht aber nach Anwendung der halogenierten (gesättigten) Äthylester eine Zunahme der Ätherschwefelsäuren im Urin eintritt (vgl. S. 99), daß aber bei Tieren nach vorausgegangener Behandlung mit großen Dosen halogenierter Äthylester im Anschluß an eine hernach

¹ LIE, H. P.: Dtsch. med. Wschr. **30**, 1381 (1904). — ² CADBURY, W. W.: China med. J. **34**, 479 (1920). — ³ WAYSON, N. E., u. L. F. BADGER: Publ. Health Rep. **43**, 2883 (1928). — ⁴ NAKATANI, M.: Zit. S. 87. — ⁵ NOLASCO, J. O.: Zit. S. 76. — ⁶ VOEGLIN, C., M. J. SMITH u. J. M. JOHNSON: Zit. S. 74. — ⁷ WALKER, E. L., C. G. MACARTHUR u. M. A. SWEENEY: Zit. S. 74. — ⁸ AOKI, T., M. KAWAMURA, Y. KAMIKAWA u. T. FUKUMACHI: Zit. S. 52. — ⁹ FRAZIER, C. N., u. F. K. CHEN: Zit. S. 75. — ¹⁰ PEIRIER, M.: J. Pharmacie [8] **14**, 426 (1931) — Ann. Méd. Pharm. colon. **29**, 852 (1931) — ¹¹ VALENTI, A.: Zit. S. 85. — ¹² READ, B. E.: Zit. S. 86. — ¹³ NOLASCO, J. O.: Zit. S. 88. — ¹⁴ WALKER, E. L., C. G. MACARTHUR u. M. A. SWEENEY: Zit. S. 88. — ¹⁵ FRAZIER, C. N.: Zit. S. 86.

erfolgte Einverleibung ungesättigter Äthylester diese Steigerung der Ätherschwefelsäuren im Urin nicht mehr erfolgt, schließt READ¹, daß die halogenierten Ester, wenn sie dem Organismus in größerer Menge zugeführt werden, wahrscheinlich eine Schädigung der Leber bewirken.

11. Wirkungen auf das Urogenitalsystem.

Wenn auch unsere Kenntnisse über die Ausscheidung des Chaulmoograöls und der anderen ihm nahestehenden Flacourtiaceenöle, sowie der daraus hergestellten Präparate noch recht dürftig sind (vgl. S. 78 u. 90), so ist doch auf Grund der bisher vorliegenden klinischen und experimentellen Befunde anzunehmen, daß die genannten Substanzen bzw. die im Organismus aus ihnen entstehenden Umwandlungsprodukte teils durch den Darm und teils durch die Nieren aus dem Körper wieder entfernt werden. In diesem Sinne sprechen hauptsächlich die Beobachtungen, welche auf eine Schädigung dieser Ausscheidungsorgane besonders bei dem zur Abheilung lepröser Veränderungen erforderlichen langdauernden Gebrauch der Chaulmoograderivate (vgl. S. 9) hinweisen und darauf hindeuten, daß an sich gut verträgliche Einzeldosen durch *Kumulation* zu Gewebsschädigungen führen können (vgl. auch S. 96, 98 u. 100). So geben verschiedene Autoren (BRAULT², PATRON ESPADA³, WADE⁴, PINEDA⁵, WADE, LARA und NICOLAS⁶, LARA, DE VERA, SAMSON und EUBANAS⁷ u. a.) an, daß bei den mit Chaulmoograöl behandelten Leprösen Erkrankungs- und Todesfälle an Nephritis (Glomerulonephritis) verhältnismäßig häufig sind. Nach den Befunden von WADE⁴ sowie PINEDA⁵ waren z. B. bei nicht besonders ausgesuchten behandelten Leprösen der Leprakolonie Culion (Philippinen) im Oktober 1923 in 95% Eiweiß, zum Teil allerdings nur in Spuren, und in 88% Zylinder im Urin nachzuweisen.

Im Tierversuch (an Kaninchen) konnte FRAZIER⁸ diese nephrotischen Veränderungen dadurch reproduzieren, daß er die Tiere ein Jahr lang mit kleinen Dosen Natriumchaulmoograt (s. S. 52) behandelte (vgl. S. 86). Bei den nach Abschluß der Behandlung getöteten Kaninchen waren vor allem Erscheinungen von Desquamation und fettiger Degeneration der Tubularepithelien, stellenweises Fehlen der Zellstruktur, sowie Erweiterungen der Lumina festzustellen; die Tubuli contorti waren mit hyalinen Zylindern, Epithelien und Detritus angefüllt. In der Rindensubstanz waren dagegen keine Anzeichen einer Entzündung nachzuweisen; die Gefäße zeigten hier ein vollkommen normales Aussehen. Über die Nierenschädigungen durch größere Dosen Chaulmoograöl wurden von READ⁹ experimentelle Untersuchungen an Kaninchen angestellt. Nach seinen Befunden waren bei Kaninchen, die toxische Mengen des Öls (2mal in 10tägigem Abstand je 2 ccm pro Tier per os) oder der Äthylester (2mal in 16tägigem Abstand je 1 ccm pro Tier intravenös) erhielten, erhebliche Mengen Eiweiß und Aceton im Urin, häufig auch Hämoglobinurie, zu konstatieren. Der Dijodchaulmoogra-äthylester ließ in den Tierversuchen von READ¹ eine besonders starke nieren-schädigende Wirkung erkennen.

Soweit sich bei den nur spärlich vorliegenden Untersuchungsergebnissen über das Zustandekommen der Nierenschädigungen durch Chaulmoograpräparate etwas

¹ READ, B. C.: Zit. S. 78. — ² BRAULT, J.: Ann. de Dermat. [4] **4**, 811 (1903) — Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **12**, 205 (1908) — Lepra (Lpz.) **8**, 91 (1909) — Bull. Soc. franç. Dermat. **21**, 207 (1910). — ³ PATRON ESPADA, J.: Lepra (Lpz.) **3**, 185 (1903). — ⁴ WADE, H. W.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 13 (1924). — S. auch S. 94. — ⁵ PINEDA, E. V.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 205 (1924). — ⁶ WADE, H. W., C. B. LARA u. C. NICOLAS: Zit. S. 94. — ⁷ LARA, C. B., B. DE VERA, J. G. SAMSON u. F. C. EUBANAS: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **6**, 410 (1926). — ⁸ FRAZIER, C. N.: Zit. S. 86. — ⁹ READ, B. E.: Zit. S. 86.

aussagen läßt, ist die Reizwirkung der einzelnen Zubereitungen auf die Harnwege offenbar ziemlich verschieden stark. So gibt TRAVERS¹ an, daß die altchinesische Ta-fung-tse-Behandlung (s. S. 47) in dieser Beziehung recht gut vertragen wird; der genannte Autor konnte nur bei 2% der von ihm nach diesem Verfahren behandelten Leprösen Nierenreizungen beobachten. Da weiter nach den Angaben von PORTUGAL² gereinigtes Hydnocarpusöl auch von Patienten mit Nierenaffektionen, sowie solchen Kranken, welche schon Nierenreizungen aufgewiesen haben, anscheinend vertragen wird, ist wohl anzunehmen, daß diese nephrotischen Erscheinungen weniger durch die therapeutisch wirksamen ungesättigten Fettsäuren des Chaulmoograöls verursacht werden, sondern ebenso wie auch die sonstigen Reizwirkungen der Chaulmoograpräparate auf die Gewebe, auf ihrem Gehalt an lactonartigen Verbindungen beruhen (vgl. S. 76).

In Anbetracht des Umstandes, daß es bei länger fortgesetztem Gebrauch von Chaulmoograpräparaten offenbar zu einer *Kumulation* (vgl. S. 100) und dadurch zu Nieren- und Leberschädigungen kommt, wie man sie auch nach einmaligen großen Dosen beobachten kann, dürfte es sich bei der Leprabehandlung jedenfalls empfehlen, auf die Dosierung und auch auf die Konzentration der Mittel zu achten; große Dosen stark konzentrierter Präparate sind sicher schädlich.

Zu erwähnen wäre noch, daß READ³ bei einigen Kaninchen nach Einverleibung toxischer Dosen des Chaulmoograöls (10—15 ccm per os) oder der Äthylester (mehrfach 0,5—1,0 ccm in 8tägigen Abständen intravenös) Hodenschwellungen beobachtete.

12. Wirkungen auf die Muskulatur.

Untersuchungen über die Wirkung des Chaulmoograöls und seiner Derivate auf die quergestreifte und glatte Muskulatur wurden nur von VALENTI⁴ mit Chaulmoograäthylestern durchgeführt. Nach seinen Befunden am Gastrocnemius des Frosches bewirken schon kleine, in den dorsalen Lymphsack eingeführte Dosen (0,5 ccm) eine Steigerung des Tonus der quergestreiften Muskeln; etwas größere Mengen bedingen außerdem eine verzögerte Erschlaffung der Muskeln. Höhere Dosen (2—4 ccm) steigern indessen die Reizschwelle und setzen den Tonus herab. Nach den am Meerschweinchen- und Kaninchenuterus erhobenen Feststellungen wird schon durch 5—7 Minuten lange Einwirkung einer Äthylesteremulsion 1:1000 (in physiologischer Gummilösung) auch der Tonus der glatten Muskulatur erheblich gesteigert und eine erhebliche Verlangsamung der Erschlaffung bewirkt. Etwas stärkere Konzentrationen (1:800) bewirken hier eine Verminderung der Muskelkontraktion, während noch stärkere Konzentrationen (1:150—1:200) jede Kontraktion aufheben.

13. Wirkungen auf den Stoffwechsel; Gewöhnung.

Systematische Untersuchungen über die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Chaulmoograderivate wurden nur von READ ausgeführt.

Was zunächst den *Kalkstoffwechsel* (vgl. auch S. 87 u. 93) anlangt, so erfährt nach den an Kaninchen erhaltenen Befunden des genannten Verf. (READ⁵) die Kalkausscheidung durch die Nieren nach parenteraler oder peroraler Zufuhr einmaliger größerer Dosen des Chaulmoograöls (10 ccm per os oder 1 ccm subcutan oder 5 ccm intraperitoneal) und der daraus gewonnenen Äthylester (0,25 ccm intravenös oder 0,5 ccm subcutan) eine vorübergehende beträchtliche Zunahme.

¹ TRAVERS, E. A. O.: Proc. roy. Soc. Med., Sect. trop. Dis. **19**, 1 (1926). — ² PORTUGAL, H.: Zit. S. 63. — ³ READ, B. E.: Zit. S. 86. — ⁴ VALENTI, A.: Zit. S. 85. — ⁵ READ, B. E.: J. of biol. Chem. **62**, 515 (1924) — Trans. far east. Assoc. trop. Med. (6th Congr., Tokyo 1925) **1**, 1015 (1926).

So stieg z. B. bei einem Kaninchen nach intraperitonealer Injektion von 5 ccm Chaulmoograöl die Calciummenge im Urin von etwa 4,2 mg auf 62,1 mg pro Tag. Im Gegensatz hierzu war bei Kaninchen nach Einverleibung von Olivenöl (5 ccm intraperitoneal) oder der daraus hergestellten Fettsäureäthylester (mehrfache Dosen zu je 0,5 ccm intramuskulär) kaum eine Veränderung, zum Teil sogar eine geringe Verminderung der Calciumausscheidung durch die Nieren nachweisbar. Ebenso gibt SJOLLEMA¹ an, daß er bei Kaninchen durch Zugabe von Lebertran zur Nahrung eine Kalkanreicherung im Organismus beobachtet habe. Bei Hunden war in den Versuchen von READ schon nach kleinen Mengen von Chaulmoograöl (0,06—0,2 ccm in emulgierter Form per os in 24stündigen bis mehrtägigen Abständen) oder Chaulmoograäthylestern (0,5 ccm 1mal wöchentlich subcutan) zunächst auch ein erhebliches Ansteigen des Calciumgehalts des Urins und auch der Faeces zu konstatieren; fortgesetzte Applikation dieser Dosen führte indessen zu einer Verminderung der Calciumausscheidung, d. h. zu einer Kalkretention im Organismus.

Die unter dem Einfluß einer Behandlung mit Chaulmoograpräparaten eintretenden Änderungen des Kalkstoffwechsels lassen, wie READ durch fortlaufende Analysen bei seinen Versuchstieren feststellte, keine Beziehungen mit dem Phosphorgehalt des Urins oder dem Phosphor- und dem Fettgehalt der Faeces erkennen; READ schließt aus dem Fehlen des normalerweise vorhandenen Parallelismus, daß besonders durch größere Dosen der Chaulmoogradervative die Kalkausscheidung erhebliche Störungen erfährt (vgl. auch WOOLEY und ROSS²). Die Beobachtung, daß im Tierversuch zwar die Behandlung mit kleinen Dosen von Chaulmoograöl und seinen Derivaten zu einer Anreicherung von Calcium im Organismus führt, daß aber durch große Dosen eine gesteigerte Calciumausscheidung bewirkt wird, bringt READ mit der Erfahrungstatsache in Zusammenhang, daß bei der Chaulmoograölbehandlung lepröser Patienten eine allmähliche Steigerung der Einzeldosen vorgenommen werden kann, daß aber die Anwendung großer Quantitäten gleich zu Beginn der Kur schädigend wirkt (vgl. besonders MUIR³).

Weiter hat sich durch die Untersuchungen von READ⁴ an Hunden und Kaninchen ergeben, daß nach Anwendung von Chaulmoograpräparaten (Chaulmoograöl per os oder intraperitoneal, Äthylester subcutan) die Ausscheidung von *Stickstoff* (Ammoniak, Kreatinin, Gesamtstickstoff) infolge vermehrter Einschmelzung von Körperzellen ansteigt. Die fortgesetzte Applikation kleiner Chaulmoograöl- oder Äthylestermengen führte indessen zu einer mit Acidose einhergehenden Verminderung der Gesamtstickstoff- und Kreatininwerte, aber einer ziemlichen Zunahme der Ammoniakausscheidung.

Auch die *Schwefelausscheidung* durch den Urin erfährt durch einmalige, parenteral oder peroral verabreichte große Mengen von Chaulmoograpräparaten nach den an Kaninchen (5 ccm Chaulmoograöl per os oder 0,5 ccm Äthylester intravenös) und Hunden (9 ccm Chaulmoograöl subcutan) erhobenen Befunden von READ⁵ eine temporäre starke Zunahme. Bei einer etwa 10 Tage später vorgenommenen Wiederholung der betreffenden Dose war indessen keine solche Steigerung, sondern eine Verminderung der Schwefelausscheidung festzustellen. Die halogenierten Äthylester bewirken nach READ zwar eine vermehrte Aus-

¹ SJOLLEMA, B.: Arch. néerl. Physiol. **7**, 384 (1922) — Versl. Afd. Natuurk., Kon. Akad. Wetensch. Amsterd. **31**, 507 (1923) — J. of biol. Chem. **57**, 255 (1923). — ² WOOLEY, J. G., u. H. ROSS: Zit. S. 94. — ³ MUIR, E.: Zit. S. 12. — ⁴ READ, B. E.: Zit. S. 98 — s. insbesondere auch J. of biol. Chem. **62**, 541 (1924). — ⁵ READ, B. E.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 248 (1925) — Trans. far-east. Assoc. trop. Med. (6th Congr., Tokyo 1925) **1**, 1015 (1926) — Chin. J. Physiol. **1**, 345 (1927).

scheidung von neutralem Schwefel, nicht aber von Ätherschwefelsäuren (vgl. S. 96).

Aus seinen Untersuchungsergebnissen, die eine mit Gewebseinschmelzung und Acidose verbundene Steigerung der Calcium-, Stickstoff- und Schwefelausscheidung nach der erstmaligen Applikation eines Chaulmoograpräparates, aber eine Verminderung der Werte nach mehrfacher Anwendung ergeben haben, schließt READ, daß hier offenbar eine gewisse Gewöhnung des Körpers eintritt. Seiner Ansicht nach versucht der mit Chaulmoogradderivaten behandelte Organismus die Chaulmoografettsäuren dadurch zu entgiften, daß er sie oxydiert und den cyclischen Anteil (vgl. S. 30) nach Art des Phenols in Form von Ätherschwefelsäuren, die zunächst in erheblich vermehrter Menge im Urin auftreten, ausscheidet. Da indessen im Laufe weiterer Behandlung die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren abnimmt und auch die übrigen Stoffwechsel- (Oxydations-) Vorgänge eine Verminderung aufweisen, glaubt READ, daß der Körper diese schnelle Entgiftung der Chaulmoografettsäuren nicht mehr zu bewerkstelligen vermag. Zutreffendenfalls würde diese Annahme zusammen mit den von READ festgestellten Kumulationserscheinungen (s. S. 96, 97, u. 98) eine Erklärung für die besonders nach mehrfachen hohen Dosen von Chaulmoogradderivaten eintretenden Intoxikationserscheinungen bilden. Hinsichtlich der Gewöhnung der Magenschleimhaut an die reizende Wirkung der Chaulmoograpräparate vgl. S. 79.

Anhangsweise sei hier noch darauf hingewiesen, daß sich nach den Befunden von SCHÖBL¹ säurefeste Bakterien durch Züchtung auf Nährböden mit einem steigenden Gehalt an Natriumchaulmoograt (s. S. 30 u. 67) an die entwicklungs-hemmende Wirkung des Salzes *gewöhnen* können. SCHÖBL gibt an, daß es ihm auf diese Weise gelungen sei, einen säurefesten Stamm noch in einem Nährboden, der das 10fache Multiplum der sonst hemmend wirkenden Konzentration des Natriumchaulmoogrates enthielt, zum Wachstum zu bringen. Der genannte Autor nimmt dementsprechend an, daß die bei manchen zunächst mit Erfolg behandelten Leprösen zu beobachtenden Rückfälle (vgl. z. B. HEGGS², LAMOUREUX³) vielleicht zum Teil auf die Ausbildung einer solchen Arzneifestigkeit seitens der Erreger zurückzuführen sind (vgl. auch S. 115).

14. Herd- und Allgemeinreaktionen.

Wie bereits oben (s. S. 62, 87 u. 94) angedeutet wurde, werden bei Leprakranken besonders unter dem Einfluß zu starker parenteraler Dosen von Chaulmoograpräparaten oder auch anderen Arzneimitteln sog. „*Leprareaktionen*“ beobachtet; gelegentlich können diese Erscheinungen, wie ebenfalls schon betont wurde, auch ohne erkennbare Ursache, d. h. ohne jegliche Behandlung plötzlich und beliebig oft auftreten. Sie bestehen einerseits in Herdreaktionen, die zu einer Verstärkung der krankhaften Schwellungen, zu entzündlichen Vorgängen und Geschwürsbildung im Bereich der Krankheitsherde, sowie zum Auftreten neuer Läsionen führen, und gehen andererseits mit Allgemeinsymptomen (Muskel- und Gelenkschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Ödeme, beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen usw.), meist auch mit mehr oder weniger lang anhaltender Temperatursteigerung einher (MUIR⁴,

¹ SCHÖBL, O.: Philippine J. Sci. **25**, 135 (1924). — ² HEGGS, T. B.: Brit. med. J. **1923 II**, 1253. — ³ LAMOUREUX, A.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **16**, 227 (1923). — ⁴ MUIR, E.: Zit. S. 12 — Ann. Rep. Calcutta School trop. Med. **1923**, 35 — Lancet **206**, 277 (1924) — Trans. South Indian Branch, Brit. med. Assoc. **17**, 105 (1925) — J. roy. sanit. Inst. **46**, 131 (1925) — Indian med. Gaz. **61**, 215 (1926) — Trans. far-east. Assoc. trop. Med. (7th Congr., Calcutta 1927) **2**, 305 (1929) — Trans. roy. Soc. trop. Med. **25**, 87 (1931) — Internat. J. Leprosy **1**, 407 (1933).

HORTA¹, WADE², LARA³, WADE, LARA und NICOLAS⁴, LARA und DE VERA⁵, TIETZE⁶, GALLI-VALERIO⁷, LEVY⁸, COCHRANE⁹, PARDO-CASTELLÓ¹⁰, HOFFMANN¹¹, HOFFMANN und RAMOS BÁEZ¹², ALEXIS und MENAUT¹³ u. a.). Dieses plötzliche, sich unter Umständen häufiger wiederholende An- und Anschwellen der leprösen Krankheitsprodukte ist, wie MUIR und CHATTERJI¹⁴ (im Gegensatz zu HOFFMANN, sowie HOFFMANN und RAMOS BÁEZ) hervorheben, nicht mit einer entsprechenden Zu- und Abnahme der in den Läsionen enthaltenen Leprabacillen verbunden.

Von manchen Autoren (McCANTS¹⁵, HOFFMANN und RAMOS BÁEZ¹⁶ u. a.) wurde schon die Ansicht vertreten, daß die vor allem nach parenteraler Einverleibung von Chaulmoograderivaten vielfach auftretenden Herd- und Allgemeinerscheinungen auf ein massenhaftes Zugrundegehen von Leprabacillen und die dadurch bedingte Ausschwemmung großer Endotoxinmengen zurückzuführen seien. Schon die Tatsache, daß die Reaktionen auch durch sicherlich nicht bactericid wirkende Substanzen, wie z. B. Arsenpräparate (HASSON¹⁷, GOUGEROT¹⁸), Jodkalium (MUIR¹⁹, OLPP²⁰), Fibrolysin (HENDERSON und CHATTERJI²¹), Hirudin und die Quecksilberverbindung Mercurochrome (DENNEY²²), Brechweinstein (OGILVIE²³), kolloidalen Antimon (HEGGS²⁴), Anilinfarbstoffe (SCHUJMAN²⁵) u. a., aufgelöst werden, ja sogar spontan auftreten können, ist indessen mit einer solchen Auffassung nicht vereinbar. Auch die eben erwähnte Feststellung von MUIR und CHATTERJI, daß die Leprareaktionen nicht zu einer Verminderung der in den Krankheitsprodukten enthaltenen Erreger führen, spricht gegen eine derartige Erklärung. Vielmehr ist auch nach den bei Tuberkulose (vgl. SCHLOSSBERGER²⁶) und anderen Krankheiten gemachten Erfahrungen anzunehmen, daß für die Reaktionserscheinungen der vermehrte Zerfall von leprösem Granulationsgewebe und der Übertritt der dabei freiwerdenden Abbaustoffe körpereigener Zellen in die Blutbahn verantwortlich gemacht werden müssen (MUIR²⁷ und a.). Mit dieser Betrachtungsweise steht auch die Feststellung von READ²⁸, daß schon der gesunde Organismus auf die Applikation von Chaulmoograpräparaten mit einer wohl durch vermehrte Einschmelzung von Körpergewebe bedingten Steigerung der Stickstoffausscheidung antwortet (s. S. 99), in Einklang, denn man kann sich sehr wohl vorstellen, daß das lepröse ebenso wie auch das tuberkulöse

¹ HORTA, P.: Rev. med.-cir. do Brazil **29**, 67 (1921). — ² WADE, H. W.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 236 (1923) — Philippine J. Sci. **25**, 693 (1924); **26**, 21 (1925). — ³ LARA, C. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 241 (1923); **7**, 263 (1928); **10**, 469 (1930). — ⁴ WADE, H. W., C. B. LARA u. C. NICOLAS: Philippine J. Sci. **25**, 661 (1924). — ⁵ LARA, C. B., u. B. DE VERA: Trans. far-east. Assoc. trop. Med. (8th Congr., Bangkok 1930) **2**, 548 (1932). — ⁶ TIETZE, S.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 247 (1923) — Monthly Bull. Philippine Health Serv. **6**, 355 (1926). — ⁷ GALLI-VALERIO, B.: Virchows Arch. **254**, 765 (1925). — ⁸ LEVY, D. M.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **691**, 1422 (1925). — ⁹ COCHRANE, R. G.: Leprosy Rev. **1**, 19 (1930). — ¹⁰ PARDO-CASTELLÓ, V.: Rev. Dermat. **11**, 101 (1926) — Arch. of Dermat. **33**, 12 (1936). — ¹¹ HOFFMANN, W. H.: Münch. med. Wschr. **73**, 1269 (1926). — ¹² HOFFMANN, W. H., u. P. RAMOS BÁEZ: Med. Argentina **5**, 52 (1926) — Internat. J. Leprosy **3**, 23 (1935). — ¹³ ALEXIS, M. L., u. B. MENAUT: Ann. Méd. Pharm. colon. **23**, 201 (1925). — ¹⁴ MUIR, E., u. S. N. CHATTERJI: Indian J. med. Res. **24**, 119 (1936). — ¹⁵ McCANTS, J. M.: U. S. Naval med. Bull. **20**, 705 (1924). — ¹⁶ HOFFMANN, W. H., u. RAMOS BÁEZ: Internat. J. Leprosy **3**, 23 (1935). — S. auch Fußnote 12. — ¹⁷ HASSON, J.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris [3] **38**, 1356 (1922). — ¹⁸ GOUGEROT: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris [3] **38**, 1379 (1922). — ¹⁹ MUIR, E.: Ann. Rep. Calcutta School trop. Med. **1923**, 35. — ²⁰ OLPP: Münch. med. Wschr. **76**, 13 u. 486 (1929). — ²¹ HENDERSON, J. M., u. S. P. CHATTERJI: Indian med. Gaz. **63**, 620 (1928). — ²² DENNEY, O. E.: Publ. Health Rep. **44**, 528 u. 3169 (1929); **46**, 5 (1931). — ²³ OGILVIE, D. C.: Fiji ann. med. Rep. **1923**, 24. — ²⁴ HEGGS, T. B.: Brit. med. J. **1923** **II**, 1253. — ²⁵ SCHUJMAN, S.: Internat. J. Leprosy **5**, 77 (1937). — ²⁶ SCHLOSSBERGER, H.: Chemotherapie der Tuberkulose. Handb. d. Tuberkulose, herausg. von L. BRAUER, G. SCHRÖDER u. F. BLUMENFELD, 3. Aufl. **2**, 337. Leipzig: J. A. Barth 1923. — ²⁷ MUIR, E.: Zit. S. 100 — s. außerdem Indian med. Gaz. **62**, 211 (1927) u. **67**, 121 (1932). — ²⁸ READ, B. E.: J. of biol. Chem. **62**, 541 (1924).

oder ein anderes Granulationsgewebe für die durch die Chaulmoograderivate bedingte Reizwirkung besonders empfindlich ist. Immerhin zeigt der lepröse Organismus im Gegensatz zum tuberkulösen Körper, der vielfach schon nach Zufuhr kleiner Mengen der Chaulmoograpräparate mit schwersten Herd- und Allgemeinerscheinungen antwortet, im allgemeinen eine wesentlich geringere Reaktionsfähigkeit. Nach ROGERS¹ ist dieser Unterschied einmal durch die geringere Toxizität der Leprabacillen, vor allem aber dadurch bedingt, daß die Tuberkulose im Gegensatz zur Lepra meist in lebenswichtigen Organen lokalisiert ist. Immerhin kommen aber auch bei Lepra im Anschluß an die Einspritzung üblicher Dosen von Chaulmoograpräparaten gelegentlich stärkere und länger anhaltende Reaktionserscheinungen vor, die unter Umständen den Tod der Patienten zur Folge haben können (MCDANIEL², LARA, DE VERA, SAMSON und EUBANAS³, PARDO-CASTELLÓ⁴; vgl. auch S. 87 u. 108).

Nach MUIR⁵ ist die Empfindlichkeit des leprösen Organismus gegenüber parenteral einverleibten Arzneistoffen während des durch eine außerordentliche Bacillenvermehrung charakterisierten 2. Stadiums der Erkrankung am stärksten ausgeprägt. Um Verschlimmerungen zu vermeiden, ist daher bei der Behandlung mit Chaulmoograderivaten während dieser Zeit besondere Vorsicht bei der Dosierung erforderlich. Demgegenüber ist die Reaktionsfähigkeit des lepra-infizierten Körpers in der Frühperiode, d. h. solange die Zahl der Erreger noch klein ist (s. auch WADE⁶), und auch im 3. Stadium, welches durch das Einsetzen von Immunitätsvorgängen und eine dadurch bedingte Verminderung der Leprabacillen gekennzeichnet ist, gering. Bei der Behandlung von Frühfällen ist deshalb im allgemeinen ein rascheres Ansteigen der Dosierung möglich.

MUIR und seine Mitarbeiter⁷ sowie ROGERS⁸, WHEATLEY⁹, ROUILLARD¹⁰, TIETZE¹¹, STEIN¹² u. a. stehen auf dem Standpunkt, daß bei der Behandlung der Lepra mit Chaulmoograpräparaten die Auslösung von häufigen, nicht zu starken Herdreaktionen absolute Vorbedingung für die Erzielung eines Heileffektes ist. Die genannten Autoren nehmen an, daß durch eine solche geringgradige Steigerung der Entzündungserscheinungen in den Lepromen eine Mobilisierung der im Gewebe liegenden Erreger stattfindet und daß dadurch die bei Lepra während der ersten beiden Stadien fehlenden oder nur geringgradigen Immunitätsvorgänge angeregt werden. Um auch bei den vielfach gar nicht reagierenden vorgeschrittenen Fällen des 3. Stadiums (s. auch HEGGS¹³) eine Auslösung der nach seiner Ansicht notwendigen Reaktionserscheinungen durch die Chaulmoograpräparate zu erzielen, empfiehlt MUIR die gleichzeitige innerliche Verabreichung von Jodkalium, das nach seinen Erfahrungen die Reaktionsfähigkeit des Körpers steigert. Derselbe Effekt läßt sich nach seinen Angaben auch durch die zur lokalen Behandlung der Leprome dienende Infiltrations- oder Planchamethode (s. S. 63), nach CORREA NETTO¹⁴ durch Einspritzung von Terpentinöl in die Läsionen er-

¹ ROGERS, L.: *Lancet* **200**, 1178 (1921); **206**, 1207, 1297, 1321 (1924) — *Practitioner* **107**, 77 (1921) — *Brit. J. Tbc.* **16**, 110 (1922) — *Brit. med. J.* **1923 II**, 1253 — *Bristol med.-chir. J.* **41**, 19 (1924) — *Glasgow med. J.* **101**, 109 (1924). — ² MCDANIEL, F. L.: *Zit. S.* 87. — ³ LARA, C. B., B. DE VERA, J. G. SAMSON u. F. C. EUBANAS: *Monthly Bull. Philippine Health Serv.* **6**, 410 (1926). — ⁴ PARDO-CASTELLÓ, V.: *Arch. of Dermat.* **33**, 12 (1936). — ⁵ MUIR, E.: *Lancet* **206**, 277 (1924). — ⁶ WADE, H. W.: *Philippine J. Sci.* **25**, 661 (1924). — ⁷ MUIR, E., E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: *Indian J. med. Res.* **11**, 543 (1923). — S. auch E. MUIR: *Indian med. Gaz.* **67**, 121 (1932). — ⁸ ROGERS, L.: *Verh. 9. internat. Kongr. f. Dermat.* (Budapest, Sept. 1935) **2**, 558 (1936). — S. auch L. ROGERS u. E. MUIR: *Zit. S.* 11. — ⁹ WHEATLEY, A. H.: *Zit. S.* 60. — ¹⁰ ROUILLARD, J.: *Presse méd.* **32**, 929 (1924). — ¹¹ TIETZE, S.: *Monthly Bull. Philippine Health Serv.* **6**, 355 (1926). — ¹² STEIN, A. A.: *Dermat. Z.* **63**, 393 (1932). — ¹³ HEGGS, T. B.: *Brit. med. J.* **1923 II**, 1253. — ¹⁴ CORREA NETTO, O.: *Z. ärztl. Fortbild.* **20**, 703 (1923) — *Brazil Medico* **37 I**, 315 (1923).

zielen. Nach MUIR¹, STRACHAN² u. a. ist auch das Betupfen der Leprome mit Trichloressigsäure sehr förderlich. Im Gegensatz zu MUIR vertreten WADE³, LARA⁴ (s. auch LARA und DE VERA⁵) u. a. die Auffassung, daß bei der Chaulmoogra-behandlung das Auftreten der Leprareaktionen zur Erzielung einer Heilwirkung keinesfalls notwendig ist; nach ihren Feststellungen ist der Prozentsatz der klinischen Heilungen sogar bei denjenigen Leprakranken, die auf die Behandlung nicht reagieren, größer als bei denjenigen Patienten, die derartige Reaktions-erscheinungen aufweisen.

Nach OGILVIE⁶ lassen sich die starken Reaktionen durch Verabreichung von Urotropin abkürzen, das auch zur Linderung der Schmerzen bei Nervenlepra gute Dienste leisten soll. Gegen Fieber verwendet RODRIGUEZ⁷ das von MITSUDA empfohlene Calciumchlorid oder Natriumcarbonat (vgl. auch HASLÉ⁸); der Husten kann nach VAN HEUTSZ⁹ mit Calciumlactat bekämpft werden.

In diesem Zusammenhang wäre dann noch darauf hinzuweisen, daß durch Chaulmoograderivate latente Infektionen der verschiedensten Art, vor allem ruhende *tuberkulöse* Erkrankungen, aktiviert werden können (OGILVIE⁶, LARA¹⁰, LARA, DE VERA, SAMSON und EUBANAS¹¹, WADE¹², WADE, LARA und NICOLAS¹³, PINEDA¹⁴ u. a.). Hier ist bei der Behandlung naturgemäß größte Vorsicht notwendig, da sonst Verschlimmerungen zu befürchten sind. In Anbetracht der starken Herd- und Allgemeinreaktionen, welche die Chaulmoogräpräparate bei latent oder manifest tuberkulös Erkrankten hervorrufen können, wurde von ROGERS¹⁵ u. a. für die Behandlung Lepröser, die gleichzeitig an Tuberkulose leiden, sowie auch für die Therapie tuberkulöser Patienten überhaupt, die Verwendung der milder wirkenden Derivate der Lebertranfettsäuren (Natrium-morrhuat, Äthylmorrhuat u. a.; vgl. auch S. 61) empfohlen (s. auch OGILVIE⁶, LARA⁴, sowie S. 119). Hinsichtlich der Aktivierung von Herpes zoster durch Chaulmoogra-behandlung vgl. LABERNADIE¹⁶.

15. Antigene Eigenschaften der Chaulmoogräpräparate.

Von MURATA und TAMIYA¹⁷ (s. auch TAMIYA¹⁸), sowie TAKESU¹⁹ wird angegeben, daß die Sera lepröser Patienten mit Chaulmoograöl als Antigen eine spezifische *Komplementbindungsreaktion* geben. Eine Bestätigung dieser Befunde von anderer Seite liegt bis jetzt noch nicht vor.

Zu erwähnen wäre hier dann noch, daß die nach Anwendung von Chaulmoogräpräparaten häufig auftretenden Reaktionserscheinungen (vor allem Schwellung an der Injektionsstelle, Temperatursteigerung usw.) von SINCLAIR²⁰ auf anaphylaktische Vorgänge bezogen wurden (vgl. auch MUIR, DE, LANDEMAN, ROY und SANTRA²¹). Hinsichtlich der aktiven Immunisierung des Organismus mit kleinen Mengen Chaulmoograöls gegen starke Dosen des Fetts vgl. BUSQUET²².

¹ MUIR, E.: Zit. S. 102. — ² STRACHAN, P. D.: S. afric. med. J. **7**, 210 (1933) — Leprosy Rev. **5**, 16 (1934). — ³ WADE, H. W.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 236 (1923). — ⁴ LARA, C. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **8**, 263 (1928). — ⁵ LARA, C. B., u. B. DE VERA: Zit. S. 101. — ⁶ OGILVIE, D. C.: Zit. S. 57. — ⁷ RODRIGUEZ, J.: Trans. far-east. Assoc. trop. Med. (6th Congr., Tokyo 1925) **2**, 699 (1926). — ⁸ HASLÉ, G.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **22**, 11 (1929). — ⁹ VAN HEUTSZ, J. B.: Ann. Soc. belge Méd. trop. **12**, 385 (1932). — ¹⁰ LARA, C. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 241 (1923). — ¹¹ LARA, C. B., B. DE VERA, J. G. SAMSON u. F. C. EUBANAS: Zit. S. 102. — ¹² WADE, H. W.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 13 (1924). — ¹³ WADE, H. W., C. B. LARA u. C. NICOLAS: Zit. S. 101. — ¹⁴ PINEDA, E. V.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 205 (1924). — ¹⁵ ROGERS, L.: Brit. med. J. **1919 I**, 147; **1919 II**, 426 — Indian J. med. Res. **7**, 236 (1919) — Indian med. Gaz. **54**, 165 u. 218 (1919). — S. auch S. 102. — ¹⁶ LABERNADIE, V.: Bull. Soc. franç. Dermat. **34**, 762 (1927). — ¹⁷ MURATA, M., u. T. TAMIYA: Hifuka Kiyo **10**, Nr 5 (1927); **11**, Nr 5 (1928). — ¹⁸ TAMIYA, T.: Therapie (japan.) **10**, 135 (1933). — ¹⁹ TAKESU, K.: Lepro (Osaka) **4**, 195 (1933). — ²⁰ SINCLAIR, A. N.: Trans. med. Soc. Hawaii **1919**. — ²¹ MUIR, E., N. K. DE, E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: Indian J. med. Res. **12**, 221 (1924). — ²² BUSQUET, H.: Zit. S. 95.

VI. Chemotherapeutische Wirksamkeit des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette bei Infektionskrankheiten.

1. Experimentelle Feststellungen.

Da die menschliche Lepra überhaupt nicht, oder wenigstens nicht mit der erforderlichen Regelmäßigkeit, auf Versuchstiere übertragen werden kann, haben verschiedene Autoren eine experimentelle Erprobung des Chaulmoograöls und anderer Flacourtiaceenöle, sowie einiger der aus ihnen hergestellten Derivate im Heil- und Schutzversuch an *tuberkuloseinfizierten* Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen durchzuführen versucht. Hierbei wurde teils das native Chaulmoograöl (LINDENBERG¹, LINDENBERG und RANGEL PESTANA², KOLMER, DAVIS und JAGER³, VOEGTLIN, SMITH und JOHNSON⁴, KLOPSTOCK⁵), teils das HEISERsche Gemisch (s. S. 48; WALKER⁶), das kreosothaltige „Chaulmugrin“ (s. S. 50; FISCHL⁷) oder emulgiertes Chaulmoograöl (WALKER⁶), teils die Äthyl- bzw. Propylester der Gesamtfettsäuren verschiedener Flacourtiaceenöle (Taraktogenos kurzii, Hydnocarpus anthelmintica, Hydnocarpus laurifolia s. wightiana, Hydnocarpus venenata, Carpotroche brasiliensis; vgl. Tabelle 1 und 2) ohne und mit Jodzusatz (WALKER⁶, VOEGTLIN, SMITH und JOHNSON⁴, KLOPSTOCK⁵, OHLSSON und GLIMSTEDT⁸, FISCHL⁷), teils Natriumsalze der Chaulmoografettsäuren (ROGERS⁹, LINDENBERG und RANGEL PESTANA², BIESENTHAL¹⁰, VOEGTLIN, SMITH und JOHNSON⁴, WALKER⁶, CULPEPPER und ABLESON¹¹, LEURET¹², ROGERS, CUMMINS und WEATHERALL¹³, FISCHL⁷), letztere auch in Kombination mit Calciumlactat (VOEGTLIN, SMITH und JOHNSON⁴), teils die Goldsalze (KLEEBERG¹⁴), teils schließlich die Kupfersalze (OSTROMYSSLENSKI und PETROW¹⁵) verwendet. Im allgemeinen bestand die Behandlung der Tiere in einer Reihe von Einspritzungen, mit denen meist schon kurze Zeit nach der experimentellen Tuberkuloseinfektion begonnen wurde.

Die Mehrzahl der Autoren (ROGERS, BIESENTHAL, LINDENBERG und PESTANA, KOLMER, DAVIS und JAGER, VOEGTLIN, SMITH und JOHNSON, LEURET, KLOPSTOCK, ROGERS, CUMMINS und WEATHERALL, FISCHL) konnte im Heilversuch keinerlei Wirkung der geprüften Chaulmoograpräparate auf die Erkrankung feststellen. Demgegenüber glauben OSTROMYSSLENSKI und PETROW¹⁵, WALKER⁶ (s. auch WALKER, MACARTHUR und SWEENEY¹⁶), KLEEBERG¹⁴ sowie OHLSSON und GLIMSTEDT⁸ einen langsameren Verlauf oder eine geringere Ausdehnung der experimentellen Tuberkulose bei den behandelten Versuchstieren festgestellt zu haben; CULPEPPER und ABLESON¹¹ berichten sogar, daß sie bei einigen der mit den Natriumsalzen der Chaulmoografettsäuren behandelten Meerschweinchen eine völlige Ausheilung der Tuberkulose nachweisen konnten. Bei prophylaktischer Anwendung der Chaulmoogradervative beobachteten KOLMER, DAVIS und

¹ LINDENBERG, A.: Bol. Acad. Nac. Med. Rio de Janeiro **91**, Nr 22 (1920). — ² LINDENBERG, A., u. B. RANGEL PESTANA: Brazil Medico **34**, 603 (1920) — J. amer. med. Assoc. **75**, 1602 (1920) — Z. Immun.forsch. **32**, 66 (1921). — ³ KOLMER, J. A., L. C. DAVIS u. R. JAGER: J. inf. Dis. **28**, 265 (1921). — ⁴ VOEGTLIN, C., M. J. SMITH u. J. M. JOHNSON: J. amer. med. Assoc. **77**, 1017 (1921). — ⁵ KLOPSTOCK, F.: Z. Tbk. **41**, 119 (1924). — ⁶ WALKER, E. L.: Trans. 17. ann. meeting Nat. Tbc. Assoc. **1921**, 392. — ⁷ FISCHL, V.: Z. Immun.forsch. **85**, 71 (1935). — ⁸ OHLSSON, E., u. E. G. GLIMSTEDT: Acta path. scand. (Københ.), Suppl. **16**, 280 (1933). — ⁹ ROGERS, L.: Brit. med. J. **1919I**, 147 — Lancet **200**, 1178 (1921) — Brit. J. Tbk. **16**, 110 (1922). — ¹⁰ BIESENTHAL, M.: Amer. Rev. Tbk. **4**, 84 u. 781 (1921). — ¹¹ CULPEPPER, W. L., u. M. ABLESON: J. Labor. a. clin. Med. **6**, 415 (1921). — ¹² LEURET, F.: J. Méd. Bordeaux **94**, 789 (1922). — ¹³ ROGERS, L., S. L. CUMMINS u. C. WEATHERALL: Brit. med. J. **1933I**, 47. — ¹⁴ KLEEBERG, J.: Klin. Wschr. **10**, 509 (1931). — ¹⁵ OSTROMYSSLENSKI, J., u. D. PETROW: J. russ. phys.-chem. Ges. **47**, 335 (1915). — ¹⁶ WALKER, E. L., C. G. MACARTHUR u. M. A. SWEENEY: Trans. 18. ann. meet. Nat. Tbc. Assoc. **1922**, 553.

JAGER eine Lokalisierung der Tuberkulose in den regionären Lymphdrüsen (an Meerschweinchen), während VOEGTLIN, SMITH und JOHNSON auch im Schutzversuch (an Meerschweinchen) keinerlei Wirkung der Präparate nachweisen konnten.

Neuerdings wurden von MARKIANOS¹, WALKER und SWEENEY², SCHLOSSBERGER und KOCH³ (vgl. auch KOCH⁴, SCHLOSSBERGER⁵), TISSEUIL⁶ sowie EMERSON, ANDERSON und LEAKE⁷ (s. auch ANDERSON, EMERSON und LEAKE⁸) Heilversuche mit Chaulmoograderivaten an Ratten, die mit *Rattenlepra* infiziert waren, ausgeführt. Ebenso wie MARKIANOS mit Alepol (Natriumsalze der Chaulmoografettsäuren; s. S. 52), konnten auch SCHLOSSBERGER und KOCH durch mehrfache Behandlung mit den Äthylestern der Gesamtfettsäuren von *Hydnocarpus anthelmintica* ohne und mit Jodzusatz (Government Laboratory, Bangkok, Siam) bei leprainfizierten Ratten mehrfach eine rasche Erweichung und Entleerung der Leprome, allerdings keine vollkommene Ausheilung, beobachten. Über ähnliche günstige Ergebnisse mit den Äthylestern des Chaulmoograöls und mit Alepol berichten auch WALKER und SWEENEY sowie EMERSON, ANDERSON und LEAKE (s. auch ANDERSON, EMERSON und LEAKE). Die beschleunigte Einschmelzung des leprösen Gewebes und die Eliminierung der bacillenreichen nekrotischen Massen stellt zweifellos eine deutliche Beeinflussung des Krankheitsprozesses dar, die mit der Wirkung der Chaulmoograpräparate auf die menschliche Lepra wohl in Parallele gesetzt werden kann. Demgegenüber konnte jedoch TISSEUIL mit Chaulmoograäthylestern bei leprösen Ratten zwar eine günstige Beeinflussung des Allgemeinzustandes, aber eher ein beschleunigtes Wachstum der Leprome feststellen. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß es sich hierbei um die Wirkung einer Unterdosierung handelt.

Als unwirksam erwiesen sich in den Versuchen von MARKIANOS die Äthylester der Phenylidihydrohydnocarpussäure (Präparat 541 von FOURNEAU und BARANGER⁹; s. S. 64), der Methoxyphenylidihydrohydnocarpussäure, der Phenylundecylensäure und ihres Methoxyderivats. Nach den Ergebnissen von ANDERSON, EMERSON und LEAKE⁸ haben die Äthylester der von ADAMS und seinen Mitarbeitern synthetisch dargestellten Di-n-heptylessigsäure (s. S. 45, 64 u. 93), ferner zwei weitere synthetische Präparate, das chaulmoogryl-p-phenetidinsulfosaure Natrium (Präparat 921; s. S. 64) und das dihydrochaulmoogryl-p-phenetidinsulfosaure Natrium (Präparat 923; s. S. 64) bei *Rattenlepra* nur eine verhältnismäßig geringe Heilwirkung erkennen lassen. Dagegen erwiesen sich in den Versuchen von EMERSON, ANDERSON und LEAKE⁷ einige andere, von R. WRENSHALL in Honolulu hergestellte Präparate, nämlich das Kaliumjododihydrochaulmoograt (Präparat 661 K; s. S. 64 u. 76) und das Natriumchaulmoogrylglycinat (Präparat 1141; s. S. 64 u. 76), dem Alepol etwa gleichwertig; eine noch stärkere Wirksamkeit zeigte das als „Chaulphosphate“ bezeichnete dihydrochaulmoogryl- β -glycerinphosphorsaure Natrium (s. S. 64 u. 76).

Auch bei einer Reihe weiterer Infektionskrankheiten wurden schon Chaulmoograpräparate experimentell auf eine etwaige Heilwirkung geprüft; die Resultate dieser Untersuchungen waren aber bisher größtenteils vollkommen

¹ MARKIANOS, J.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **22**, 17 (1929); **23**, 268 (1930). — ² WALKER, E. L., u. M. A. SWEENEY: J. prevent. Med. **3**, 325 (1929). — ³ SCHLOSSBERGER, H., u. F. KOCH: Zbl. Bakter. I Ref. **106**, 382 (1932) — Gedenkschr. f. Prof. JOANNOVIĆ, Srpski Arch. Lekarst. (Belgrad) **34**, 364 (1932). — ⁴ KOCH, F.: Zbl. Hautkrkh. **40**, 433 (1932). — ⁵ SCHLOSSBERGER, H.: Zbl. Tbk.forsch. **42**, 545 (1935). — ⁶ TISSEUIL, J.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **25**, 969 (1932); **26**, 579 (1933). — ⁷ EMERSON, G. A., H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 274 (1933) — Arch. internat. Pharmacodynamie **48**, 247 (1934). — ⁸ ANDERSON, H. H., G. A. EMERSON u. C. D. LEAKE: Internat. J. Leprosy **2**, 39 (1934). — ⁹ FOURNEAU, E., u. P. M. BARANGER: Zit. S. 35.

negativ. So hat nach den Befunden von SMYLY¹ Äthylhydnocarpat keinen Einfluß auf die experimentelle *Kala azar*-Infektion des chinesischen Hamsters, und Natriumchaulmoograt ist nach den Feststellungen von SCHLOSSBERGER² ohne Wirkung bei der Infektion der Mäuse mit den Spirillen des *Rattenbißfiebers* (*Soduku*). Beim experimentellen *Fleckfieber* des Meerschweinchens soll dieses Natriumsalz der Chaulmoograsäure ebenso wie auch andere kolloidale Substanzen (Tusche, Trypanblau, Kollargol) nach den Angaben von REIMANN³ infolge Blockierung oder Stimulierung des Reticuloendothels eine schwache prophylaktische Wirkung entfalten. JUNGBLUT⁴ (s. auch JUNGBLUT und THOMPSON⁵), der vier mit *Poliomyelitis* experimentell infizierte Affen während der Inkubationszeit mehrfach mit Chaulmoograäthylestern („Chaulmestrol“; s. S. 57) behandelte, konnte bei 2 Tieren ein völliges Ausbleiben der Krankheitserscheinungen, bei den beiden anderen Affen eine nur teilweise Lähmung feststellen, während die Kontrollen in typischer Weise erkrankten. Bei der Infektion der Mäuse mit dem *Herpesvirus* (vgl. GILDEMEISTER und AHLFELD⁶) ließen die nicht jodierten und die jodierten Äthylester der Gesamtfettsäuren des Öls von *Hydnocarpus anthelmintica* (Government Laboratory, Bangkok) keine therapeutische Wirksamkeit erkennen (GILDEMEISTER und SCHLOSSBERGER uned.).

2. Klinische Erfahrungen mit Chaulmoograöl und den ihm nahestehenden vegetabilischen Fetten, sowie deren Derivaten bei Lepra, Tuberkulose und anderen Erkrankungen.

a) Lepra.

Über die mit den verschiedenen Flacourtiaceenölen und deren Derivaten bei der Behandlung der menschlichen Lepra erzielten klinischen Ergebnisse hat sich im Laufe der Jahre ein außerordentlich großes Schrifttum angesammelt. Betreffs Einzelheiten sei insbesondere auf die zusammenfassenden Darstellungen von DESPREZ⁷, SÉE⁸, JEANSELME⁹, MERCADO Y DONATO¹⁰, MCCOY und HOLLMANN¹¹, ROGERS¹², ROGERS und MUIR¹³, MUIR¹⁴, MUIR und LOWE¹⁵, BLOCH und BOUVELOT¹⁶ (s. auch BLOCH¹⁷), WARREN¹⁸, OLPP¹⁹, PRINGAULT und VIGNE²⁰, PADUA²¹, NOEL²², FOWLER²³, NOC²⁴, WADE²⁵, WADE und RODRIGUEZ²⁶, SCHLOSSBERGER²⁷, ROUIL-

¹ SMYLY, H. J.: Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **20**, 104 (1926). — ² SCHLOSSBERGER, H.: Z. Hyg. **108**, 627 (1928). — ³ REIMANN, H. A.: J. of Immun. **18**, 153 (1930). — ⁴ JUNGBLUT, C. W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 176 (1930). — ⁵ JUNGBLUT, C. W., u. R. THOMPSON: Immunität usw. **3**, 1 (1931). — ⁶ GILDEMEISTER, E., u. J. AHLFELD: Zbl. Bakter. I Orig. **137**, 241 (1936); **139**, 325 (1937). — ⁷ DESPREZ, G.: Zit. S. 3. — ⁸ SÉE, M.: Zit. S. 3. — ⁹ JEANSELME, E.: Zit. S. 9. — S. auch E. JEANSELME: La lèpre. Paris: G. Doin et Cie. 1934 — Rev. Hyg. et Méd. prévent. **56**, 321 (1934). — ¹⁰ MERCADO Y DONATO, E.: Mem. y Com. de la 2. Asamblea Region. Med. y Farm. de Filipinas (Manila) **2**, 105 (1914). — S. auch S. 12. — ¹¹ MCCOY, G. W., u. H. T. HOLLMANN: U. S. Publ. Health Bull. **75**, 3 (1916). — ¹² ROGERS, L.: Zit. S. 10. — ¹³ ROGERS, L., u. E. MUIR: Leprosy. Bristol: J. Wright and Sons Ltd. 1925. — ¹⁴ MUIR, E.: Zit. S. 101. — S. auch Trans. South Indian Branch, Brit. med. Assoc. **17**, 105 (1925) — J. roy. Sanit. Inst. **46**, 131 (1925) — Indian J. med. Res. **14**, 125 (1926) — Indian med. Gaz. **62**, 211 (1927) — Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **25**, 87 (1931) — Internat. J. Leprosy **1**, 407 (1933). — ¹⁵ MUIR, E., u. J. LOWE: Indian med. Gaz. **68**, 88 (1933). — ¹⁶ BLOCH, A., u. M. BOUVELOT: Ann. Méd. Pharm. colon. **19**, 181 (1921). — ¹⁷ BLOCH, A.: Rev. colon. Méd. Chir. **1933**, Nr 44 u. 45. — ¹⁸ WARREN, L. E.: J. amer. pharmaceut. Assoc. **10**, 510 (1921). — ¹⁹ OLPP: Klin. Wschr. **1**, 2336 (1922); **7**, 1869 (1928) — Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **26**, 322 (1922) — Rev. méd. germ.-ibero-amer. **1**, 170 (1928). — ²⁰ PRINGAULT, E., u. P. VIGNE: Congrès de la Santé publ. et de la Prévoyance sociale, Marseille 1922, Verhandlungen, S. 130. — ²¹ PADUA, R. G.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **2**, 105 (1922). — ²² NOEL, P.: Ann. de Dermat. [6] **3**, 644 (1922). — ²³ FOWLER, H.: China med. J. **36**, 115 (1922); **39**, 594 (1925). — ²⁴ NOC, F.: Rev. d'Hyg. **44**, 955 (1922). — ²⁵ WADE, H. W.: Trans. far-east. Assoc. trop. Med. (5th Congr., Singapore 1923) S. 363. — ²⁶ WADE, H. W., u. J. N. RODRIGUEZ: Zit. S. 12. — ²⁷ SCHLOSSBERGER, H.: Z. angew. Chem. **37**, 4 (1924) — Umschau **28**, 176 (1924) — Zbl. Tbk.forsch. **42**, 545 (1935).

LARD¹, BANTUG², VURPILLAT³, DE MELLO⁴, GAVINO und TIETZE⁵, CALLENDER und BITTERMANN⁶ (s. auch CALLENDER⁷), RAMOS E SILVA⁸, HOFFMANN⁹, DEYCKE¹⁰, DE SOUZA-ARAÚJO¹¹, UNNA¹², E. V. PINEDA, E. R. PINEDA und DAYRIT¹³, MARRAS¹⁴, CUERVO¹⁵, GONZALEZ MEDINA¹⁶, BRAY¹⁷, MAXWELL¹⁸, KLINGMÜLLER¹⁹, EUBANAS²⁰, WATSON²¹, LOWE²², LULL²³, COCHRANE²⁴, BENCHETRIT²⁵, TAMIYA²⁶, NAGAYO²⁷, POTTIER²⁸, FIDANZA²⁹, BERNARD³⁰, ORLANDINI³¹, TOMB³², BOUILLAT³³, WELCH³⁴, VAN CAMPENHOUT³⁵, CALCAGNO³⁶, GAY³⁷, ARCOS³⁸ und die dort angeführte Literatur verwiesen (vgl. auch Editorial im Brit. med. J.³⁹ und Report of the Leonard Wood Memorial Conference on leprosy in Manila, 1931⁴⁰).

Im allgemeinen wird die Leprabehandlung mit den Chaulmoograpräparaten in der Weise durchgeführt, daß in gewissen Zeitabständen zunächst allmählich ansteigende Dosen der betreffenden Zubereitung appliziert werden, und daß dann, sobald die auf Grund empirischer Erfahrung für eine wirksame Dauerbehandlung als ausreichend betrachtete, gut verträgliche Höchstmenge erreicht ist, diese längere Zeit hindurch weiter verabfolgt wird. Die Dosierung richtet sich im Einzelfalle nach der Intensität der im Anschluß an die erstmaligen Dar-

¹ ROUILLARD, J.: Presse méd. **32**, 929 (1924). — ² BANTUG, J. P.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 545 (1924). — ³ VURPILLAT, F. J.: U. S. nav. med. Bull. **22**, 587 (1925). — ⁴ DE MELLO, F.: Presse méd. **29**, 861 (1921); **33**, 1348 (1925) — Bol. Geral de Med. e Farm. (Nova Goa) [10] Nr **3—6**, 62 (1925) — Rev. españ. Urol. **28**, 513 (1926). — ⁵ GAVINO, C., u. S. TIETZE: J. Philippine Isl. med. Assoc. **5**, 50 (1925). — ⁶ CALLENDER, G. R., u. TH. BITTERMANN: Philippine J. Sci. **27**, 9 (1925). — ⁷ CALLENDER, G. R.: Amer. J. trop. Med. **5**, 351 (1925). — ⁸ RAMOS E SILVA, J.: Ann. brasil. Dermat. **2**, 17 (1926). — ⁹ HOFFMANN, W. H.: Rev. Med. y Cir. (Habana) **31**, 119 (1926); **40**, 310 (1935) — Leprosy Rev. **1**, 15 (1930) — Arch. ital. Sci. med. colon. **11**, 670 (1930) — O tratamento precoce da lepra. Distribuição da Soc. de Assistencia aos lazarus e Defesa contra a lepra, São Paulo 1931 — Bol. Soc. de Defesa contra a lepra São Paulo **4**, 27 (1932) — Jb. Missionsärztl. Inst. Würzburg **9**, 39 (1932) — Africa, J. of internat. Inst. of African languages a. cultures **5**, 455 (1932). — ¹⁰ DEYCKE, G.: Rev. médica Hamb. **8**, 42 (1927). — ¹¹ DE SOUZA-ARAÚJO, H. C.: Rev. médica Hamb. **8**, Nr 5 u. 6 (1927) — Tratamento moderno da lepra. Rio de Janeiro: Typ. do Instituto Oswaldo Cruz 1928 — Brux. méd. **11**, 630 (1931) — Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **24**, 599 (1931) — Rev. med.-cir. do Brazil **41**, 329 (1933). — ¹² UNNA, P.: Dermat. Wschr. **86**, 383 (1928). — ¹³ PINEDA, E. V., E. R. PINEDA u. A. DAYRIT: J. Philippine Isl. med. Assoc. **9**, 443 (1929). — ¹⁴ MARRAS, A.: La terapia della lepra ed i risultati ottenuti coi moderni trattamenti. Terapia fisica, Chaulmoograti, Vaccinoterapia. Sassari: Libreria italiana e straniera 1929. — ¹⁵ CUERVO, L. H.: Arch. de Lepra (Bogotá) **1**, 269 (1929). — ¹⁶ GONZALEZ MEDINA, R.: Actas dermo-sifilogr. **22**, 132 u. 202 (1929). — ¹⁷ BRAY, G. W.: Proc. roy. Soc. Med. **23**, 1370 (1930). — ¹⁸ MAXWELL, J. L.: China med. J. **44**, 37 (1930). — ¹⁹ KLINGMÜLLER, V.: Die Lepra. Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten, herausg. von J. JADASSOHN **10 II**. Berlin: Julius Springer 1930. — ²⁰ EUBANAS, F.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **10**, 300 (1930). — ²¹ WATSON, A. J.: China med. J. **44**, 803 (1930). — ²² LOWE, J.: Indian med. Gaz. **67**, 208 (1932). — ²³ LULL, G. F.: Mil. Surgeon **70**, 138 (1932). — ²⁴ COCHRANE, R. G.: Brit. J. Dermat. **42**, 125 (1930); **44**, 132 (1932) — J. State Med. **39**, 583 (1931). — ²⁵ BENCHETRIT, A.: Informe que el Dr. Benchetrit rinde al gobernador de Valle del Cauca (República de Colombia) en relación con los enfermos de lepra vallecaucanos confiados a sus cuidados y reclusos en el lazareto de Agua de Dios. Bogotá: Edit. Minerva 1931 — El primer centenar de enfermos de lepra curados. Bogotá: Edit. Minerva 1933 — Disertaciones acerca de la lepra. Primera serie. Caracas: Tipografía Vargas 1922. — ²⁶ TAMIYA, T.: Jap. J. exper. Med. **9**, 483 (1931). — ²⁷ NAGAYO, M.: Jap. J. exper. Med. **9**, 403 (1931). — ²⁸ POTTIER, R.: Ann. Soc. belge Méd. trop. **12**, 143 (1932). — ²⁹ FIDANZA, E. P.: Semana méd. **40**, 1325 (1933). — ³⁰ BERNARD, P. N.: Rev. colon. de Méd. et Chir. **1933**, Nr 43. — ³¹ ORLANDINI, P.: Marseille-Méd. **70**, 232 (1933). — ³² TOMB, J. W.: J. trop. Med. **36**, 170, 186, 201 (1933). — ³³ BOUILLAT: Ann. Méd. Pharm. colon. **32**, 17 (1934). — ³⁴ WELCH, T. B.: East African med. J. **11**, 76 (1934). — ³⁵ VAN CAMPENHOUT, E.: Bull. Office internat. Hyg. publ. **26**, 497 (1934). — ³⁶ CALCAGNO, O.: Rev. méd. lat.-amer. **20**, 201 (1935). — ³⁷ GAY, F. P.: Science (N. Y.) **81**, 283 (1935). — ³⁸ ARCOS, G.: An. Univ. Central (Quito) **57**, 203 (1936). — ³⁹ Brit. med. J. **1921 II**, 851. — ⁴⁰ Philippine J. Sci. **44**, 449 (1931).

reichungen eintretenden Herd- und Allgemeinreaktionen (s. S. 100). Sind diese Erscheinungen zu stark, so muß die nächstfolgende Dose entsprechend herabgesetzt, evtl. die Behandlung für kürzere Zeit unterbrochen werden. Unter Umständen ist in solchen Fällen auch ein Wechsel des verwendeten Präparats angezeigt. Behandlungsversuche von BARTMAN¹ haben gezeigt, daß durch eine forcierte Therapie mit starken Dosen die Heilerfolge nicht verbessert werden können.

Bei Überdosierung, besonders der Äthylester, wurden Dyspnoe, Husten, Larynxspasmus, Brennen auf der Brust (s. S. 95), sowie Nierenschädigungen (s. S. 97), bei längerem Gebrauch der Ester außerdem Trockenheit der Haut, Augenstörungen mit Beeinträchtigung des Sehvermögens, allgemeine Schwäche, Kopf- und Muskelschmerzen beobachtet (MUIR², WILSON³, WADE, LARA und NICOLAS⁴, ORTIZ⁵, AOKI, KAWAMURA, KAMIKAWA und FUKUMACHI⁶, PARRA und SANTOS⁷, PINEDA⁸, LISSNER⁹, TRAVERS¹⁰ u. a.). Auf Grund der vorliegenden Erfahrungen hat die Therapie der Lepra mit Chaulmoograpräparaten nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn sie die größtmögliche Rücksicht auf die Widerstandsfähigkeit der Patienten nimmt (vgl. insbesondere MUIR¹¹, sowie HOFFMANN¹²). Bei zu intensiver Behandlung kann es, abgesehen von den teils schon genannten Organschädigungen, zu einem Fortschreiten des Krankheitsprozesses kommen (LARA, DE VERA, SAMSON und EUBANAS¹³, PARDO-CASTELLÓ¹⁴, KERR¹⁵; vgl. auch S. 87 u. 102); diese letztere Gefahr besteht in erster Linie bei akuter Knotenlepra, weshalb hier die Dosierung der Präparate sehr vorsichtig erfolgen muß. Besonderes Augenmerk ist außerdem auf die Möglichkeit einer gleichzeitig bestehenden Tuberkulose zu richten, da tuberkulöse Prozesse, welche die häufigste Komplikation der Lepra darstellen (ENGEL¹⁶, ROGERS¹⁷, TIETZE¹⁸, PINEDA¹⁹, AUSTIN²⁰; vgl. auch S. 103), durch die Behandlung mit Chaulmoograderivaten leicht zum Aufflackern gebracht werden. Nach ROGERS¹⁷ (s. auch S. 103) sollen sich für diese Erkrankungsfälle die milder wirkenden Natriumsalze oder Äthylester der Lebertranfettsäuren besser eignen; diese üben indessen nach RODRIGUEZ²¹ bei Lepra starke Reizwirkungen aus. Hinsichtlich des Zustandekommens der Herdreaktionen und ihrer Bedeutung in therapeutischer Beziehung vgl. S. 101 und 102.

Bei der Behandlung der Lepra finden von den zahlreichen im Abschnitt IV (S. 45) angeführten Zubereitungen und Derivaten des Chaulmoograöls und der anderen ihm nahestehenden Flacourtiaceenöle heutzutage hauptsächlich die Äthylester, sowie die rohen Öle mit verschiedenen Zusätzen, ausgiebige Verwendung. Um eine Steigerung der Wirkung zu erzielen, wird von manchen Autoren eine kombinierte Behandlung der Leprakranken in der Weise durchgeführt, daß neben Chaulmoograpräparaten noch andere Substanzen, wie *Ar-*

¹ BARTMAN, J.: Ann. Soc. belge Méd. trop. **14**, 7 (1934). — ² MUIR, E.: Zit. S. 100. — ³ WILSON, R. M.: Leprosy Rev. **5**, 166 (1934). — ⁴ WADE, H. W., C. B. LARA u. C. NICOLAS: Zit. S. 101. — ⁵ ORTIZ, P. N.: Zit. S. 58. — ⁶ AOKI, T., M. KAWAMURA, Y. KAMIKAWA u. T. FUKUMACHI: Zit. S. 52. — ⁷ PARRA, R. F., u. J. E. SANTOS: Zit. S. 95. — ⁸ PINEDA, E. V.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 205 (1924). — ⁹ LISSNER, H. H.: Amer. Rev. Tbc. **7**, 257 (1923). — ¹⁰ TRAVERS, E. A. O.: Proc. roy. Soc. Med., Sect. trop. Dis. **19**, 1 (1926). — ¹¹ MUIR, E.: Lancet **206**, 277 (1924). — ¹² HOFFMANN, W. H.: Bull. méd. Katanga **6**, 7 (1929). — ¹³ LARA, C. B., B. DE VERA, J. G. SAMSON u. F. C. EUBANAS: Zit. S. 102. — ¹⁴ PARDO-CASTELLÓ, V.: Zit. S. 102. — ¹⁵ KERR, J.: Lancet **209**, 373 (1925). — ¹⁶ ENGEL-BEY, F.: Zit. S. 10. — ¹⁷ ROGERS, L.: Zit. S. 103. — ¹⁸ TIETZE, S.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **6**, 355 (1926). — ¹⁹ PINEDA, E. V.: S. Fußnote 8. — ²⁰ AUSTIN, C. J.: Fiji ann. med. a. Health Rep. **1930**, 58 u. 63; **1931**, 36 — J. trop. Med. **35**, 113 (1932). — ²¹ RODRIGUEZ, J. N.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **6**, 42 (1926). — S. auch S. 103.

senikalien [Arrhenal und Atoxyl (MONTEL¹, ROBINEAU²), Neosalvarsan (DELANOË³, DE VERA⁴), Eparséno (GOUGEROT⁵, GENEVRAY⁶)], *Antimonverbindungen* [Brechweinstein (TREUHERZ⁷, STEIN⁸), Antimosan, StibenyI, Stibosan (DE MELLO⁹, HOFFMANN und RAMOS BÁEZ¹⁰)], *Goldpräparate* [Krysolgan, Solganal (HOFFMANN¹¹, HOFFMANN und RAMOS BÁEZ¹², SÜLK¹³, VAN BREUSEGHEM¹⁴), Solganal B (WOILAS und DIAMANTOPOULOS¹⁵), Goldsalvarsan (v. ORTENBERG¹⁶), sonstige Goldsalze (CURTI¹⁷) und *andere Metallverbindungen* [Kupferpräparate (CURTI¹⁷), Silber-salvarsan (v. ORTENBERG¹⁶), Mercurochrome (DE MELLO¹⁸)], *Calciumchlorid* (RODRIGUEZ¹⁹, VAN BREUSEGHEM²⁰), *Jod* (BARTMAN²¹) oder *Jodkalium* (MUIR²², MOHANTY²³, MAXWELL²⁴, FIDANZA, SCHUJMAN und FERNANDEZ²⁵), *Thymol* (GUER-RERO²⁶, KAISER²⁷, SOETOPO²⁸), neuerdings insbesondere *Farbstoffe* [Trypaflavin (LEGER²⁹), Methylenblau (MONTEL³⁰, MONTEL und Mitarbeiter³¹, DOROLLE und Mitarbeiter³², LÉPINE und MARKIANOS³³, GOUGEROT und BLUM³⁴) oder Eosin (ALFRED³⁵)], zur Anwendung gelangen. Die Urteile über den Wert einer solchen kombinierten Therapie lauten indessen zum Teil recht widersprechend. Zu er-wähnen wäre hier noch, daß nach der Angabe mancher Autoren (MUIR³⁶, BANTUG³⁷ u. a.) bei solchen Leprösen, deren Erkrankung nach anfänglicher günstiger Beeinflussung durch fortgesetzte Behandlung mit demselben Chaulmoogra-derivat keine weitere Besserung erfährt, vielfach ein Wechsel des Präparats zum Ziele führt (vgl. S. 108).

Neben der Anwendung der Chaulmoograpräparate haben bei der Lepra-behandlung noch geeignete *hygienisch-diätetische Maßnahmen* zwecks Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der Erkrankten einherzugehen. Vor allen Dingen ist

¹ MONTEL, L. R.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **4**, 48 (1911). — ² ROBINEAU, M.: Zit. S. 49 u. 50. — ³ DELANOË, E.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **20**, 953 (1927). — ⁴ DE VERA, B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **9**, 318 (1929). — ⁵ GOUGEROT, H.: Rev. prat. Mald. Pays chads **7**, 501 (1927). — ⁶ GENEVRAY, J.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **19**, 441 (1926). — ⁷ TREUHERZ, W.: Dermat. Wschr. **84**, 394 (1927). — ⁸ STEIN, A. A.: Trop. Med. i Vet. (Moskau) **9**, 442 (1931). — S. auch S. 102. — ⁹ DE MELLO, F.: Zit. S. 107. — ¹⁰ HOFFMANN, W. H., u. P. RAMOS BÁEZ: Med. Argentina **5**, 52 (1926). — ¹¹ HOFFMANN, W. H.: Dermat. Wschr. **86**, 394 (1928) — J. trop. Med. **32**, 328 (1929) — Bull. méd. Katanga **6**, 7 (1929) — Arch. ital. Sci. med. colon. **11**, 670 (1930) — Leprosy Rev. **2**, 43 (1931) — Bol. Soc. de defesa contra a lepra, São Paulo **4**, 27 (1932) — Jb. Missionsärztl. Inst. Würzburg **9**, 39 (1932) — Rev. Med. y Cir. (Habana) **40**, 310 (1935). — ¹² HOFFMANN, W. H., u. P. RAMOS BÁEZ: J. Clin. (Rio de Janeiro) **11**, 225 (1930). — ¹³ SÜLK, N.: Dermat. Wschr. **88**, 99 (1929). — ¹⁴ VAN BREUSEGHEM, R.: Ann. Soc. belge Méd. trop. **16**, 379 (1936). — ¹⁵ WOILAS u. DIAMANTOPOULOS: Iatrika Chronika **1930**, Nr 3. — ¹⁶ v. ORTENBERG, H.: Zit. S. 57. — ¹⁷ CURTI, O. P.: Riv. Hig. y Tbc. **18**, 71 (1925) — Gaz. méd.-farmaceut. (Buenos Aires), **1925**, Febr. — ¹⁸ DE MELLO, J. F.: Verh. 9. internat. Kongr. f. Dermat. (Budapest, Sept. 1935) **2**, 570 (1936). — ¹⁹ RODRIGUEZ, J.: Zit. S. 103. — ²⁰ VAN BREUSEGHEM, R.: Zit. S. 94. — ²¹ BARTMAN, J.: Zit. S. 108. — ²² MUIR, E.: Ann. Rep. Calcutta School trop. Med. **1923**, 35 — Lancet **206**, 277 (1924) — Indian med. Gaz. **59**, 297 (1924). — S. auch S. 101. — ²³ MOHANTY, L. N.: Zit. S. 58. — ²⁴ MAXWELL, J. L.: Zit. S. 107. — ²⁵ FIDANZA, E. P., S. SCHUJMAN u. J. M. FERNANDEZ: Rev. argent. Dermat.-Sifilol. **16**, 568 (1932) — Rev. méd. lat.-amer. (Buenos Aires) **20**, 205 u. 206 (1935). — ²⁶ GUERRERO, G. L.: Rep. Med. y Cir. (Bogotá) **17**, 194 (1926). — ²⁷ KAISER, L.: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **70**, 712 (1930). — ²⁸ SOETOPO: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **73**, 885 (1933). — ²⁹ LEGER, M.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **23**, 1009 (1930). — ³⁰ MONTEL, L. R.: Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **12**, 559, 622, 623 (1934) — Bull. Acad. Méd. Paris **112**, 208 (1934) — Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 616 (1935); **29**, 243, 361 (1936). — ³¹ MONTEL, L. R., J. BABLET, NGUYEN NGOG NHUAN u. DO VAN HOANH: Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, 560 (1936). — MONTEL, R., u. LE-VAN-PHUNG: Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, 23 (1936). — MONTEL, R., u. G. MONTEL: Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, 857 (1936). — MONTEL, M. L. R., u. TRUONG-VAN-QUE: Bull. Soc. méd.-chir. Indochine **12**, 566 (1934). — ³² DOROLLE, P., NGO-QUANG-LY, HUYNH-VAN-HUY u. TRAN-VAN-TAM: Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 839 (1935). — ³³ LÉPINE, P., u. J. MARKIANOS: Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, 28 (1936). — ³⁴ GOUGEROT, H., u. P. BLUM: Bull. Soc. franç. Dermat. **43**, 1459 (1936). — ³⁵ ALFRED, E. S. R.: Leprosy Rev. **6**, 179 (1935). — ³⁶ MUIR, E.: Zit. S. 12. — ³⁷ BANTUG, J. P.: Zit. S. 107.

für eine ausreichende Ernährung Sorge zu tragen, da nur bei kräftigen Patienten die außerordentlich anstrengende Chaulmoograölbehandlung genügend lange durchgeführt werden kann (EMBREY¹, DAVISON², KEIL³ u. a.; vgl. auch Société des Nations⁴). Manche Autoren empfehlen besonders bei unterernährten und anämischen Kranken die Verordnung tonischer Medikamente, z. B. Kreosot oder Kombinationen von Eisen, arseniger Säure und Strychnin, oder von Eisen, Chinin und Strychnin zur Unterstützung der spezifischen Behandlung (MONTEL⁵, McCANTS⁶, WADE⁷; vgl. auch S. 46). Besondere Beachtung ist auch etwaigen akzidentellen Erkrankungen zu schenken, so besonders der in den tropischen und subtropischen Gegenden häufigen Ankylostomiasis, die am besten mit Tetrachlorkohlenstoff behandelt wird (OGILVIE⁸, AUSTIN⁹), ferner der Syphilis, der Malaria und, wie bereits hervorgehoben wurde, der Tuberkulose.

Auf Grund der aus sämtlichen Ländern mit endemischer Lepra vorliegenden günstigen Berichte zahlreicher Autoren kann an der therapeutischen Wirksamkeit der Chaulmoograpräparate bei Lepra heute wohl kaum noch gezweifelt werden. Fast sämtliche Autoren erzielten bei einem mehr oder weniger hohen Prozentsatz der von ihnen behandelten Patienten Besserungen; die zwischen den Angaben der einzelnen Autoren bestehenden Unterschiede dürften wohl durch die Verschiedenheiten des Krankenmaterials, der benützten Präparate und ihrer Anwendung zu erklären sein (vgl. CALCAGNO¹⁰). Nach den ziemlich übereinstimmenden Mitteilungen der Mehrzahl der Autoren hat es insbesondere den Anschein, daß es bei genügend langer Behandlung mit Chaulmoograpräparaten gelingt, die für die Verbreitung der Lepra in erster Linie in Betracht kommenden nodösen Fälle grobenteils ihrer Infektiosität zu berauben.

Die *Beeinflussung des Krankheitsprozesses* besteht in einem Verschwinden der Maculae, einem anfänglichen Anschwellen, dann Weicherwerden und einer Zusammenziehung, schließlich in einer vollständigen Vernarbung der Knoten, einem erneuten Haarwuchs, einem Nachlassen oder gänzlichen Aufhören des Nasenblutens, in einer Besserung der Gefühlsempfindungen, in einer Verminderung oder einem Verschwinden der Nervenverdickungen, in einer Abheilung der Geschwüre, einem Verschwinden der Bacillen aus dem Nasenschleim und aus dem Blute der Maculae, und einer Besserung des Allgemeinbefindens. Die Blutkörperchengeschwindigkeit, die bei manchen Formen der Lepra und besonders bei den Lepraaktionen (s. S. 100) eine Beschleunigung aufweist, kann im Laufe der Behandlung wieder normal werden (MAURANO¹¹, DE MOURA COSTA¹²); nach den Angaben von RIBEIRO¹³, der bei Lepra eine Änderung der Papillarleisten der Haut nachweisen konnte, soll sich unter dem Einfluß einer wirksamen Chaulmoograbehandlung wieder der alte Zustand herstellen lassen.

Der Erfolg der Chaulmoograbehandlung ist, wie fast alle Autoren hervorheben, vor allem von der Dauer der Erkrankung und von der Dauer der Behandlung abhängig. Für die Therapie ganz besonders geeignet sind nach der

¹ EMBREY, H.: Philippine J. Sci. **22**, 365 (1923). — ² DAVISON, A. R.: Leprosy Rev. **2**, 147 (1931). — ³ KEIL, E. C.: Internat. J. Leprosy **1**, 393 (1933). — ⁴ Société des Nations: Principes de la prophylaxie de la lèpre. Premier rapport général de la Commission de la lèpre. C. H. 970. Genf 1931. — ⁵ MONTEL, L. R.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **4**, 48 (1911). — ⁶ McCANTS, J. M.: Zit. S. 101. — ⁷ WADE, H. W.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 13 (1924). — ⁸ OGILVIE, D. C.: Zit. S. 101. — ⁹ AUSTIN, C. J.: Zit. S. 108. — ¹⁰ CALCAGNO, O.: Semana méd. **32**, 1435 (1925). — ¹¹ MAURANO, F.: Rev. Leprologia São Paulo **1**, 84 (1934). — ¹² DE MOURA COSTA, H.: Rev. brasil. Leprologia **5**, 67 (1937). — ¹³ RIBEIRO, L.: Bull. Acad. Méd. Paris **112**, 821 (1934) — Arch. Méd. leg. **5**, 291 (1936).

Meinung der meisten Autoren (PATRON ESPADA¹, ROGERS², MUIR³, HASSELTINE⁴, WILSON⁵, FOWLER⁶, VAN GAASBEEK⁷, DUBREUILH⁸, LARA⁹, PAGÉ¹⁰, MCCANTS¹¹, SARRAUT¹², DE MELLO¹³ u. a.) die frühen Fälle. So gibt z. B. LARA an, daß bei Frühfällen die Krankheitserscheinungen unter dem Einfluß einer wirksamen Behandlung vielfach schon nach 3 Monaten vollständig verschwinden, während dies bei mäßig vorgeschrittenen Fällen erst nach 3—6 Monaten der Fall ist, und bei vorgeschrittenen Fällen (besonders von Lepra nodosa oder Lepra mixta) selbst nach 6 Monate langer Kur meist noch keine Änderung, manchmal sogar eine Verschlimmerung, eintritt. Die Frühdiagnose der Erkrankung muß daher als notwendige Vorbedingung einer wirksamen Leprabekämpfung angesehen werden. Vor allem bei den Frühfällen tritt unter dem Einfluß der Chaulmoograbehandlung ein Ansteigen des besonders bei Knotenlepra vielfach verminderten Lipoid- (s. S. 91) und auch des Calciumgehalts (s. S. 93), vielleicht auch der Alkalireserve des Blutes ein (s. S. 94); außerdem soll der bei Lepra erhöhte Globulingehalt des Serums durch die Therapie eine Abnahme erfahren (s. S. 91).

In einem gewissen Gegensatz zu den eben genannten Autoren steht RODRIGUEZ¹⁴ auf Grund seiner klinischen Erfahrungen auf dem Standpunkt, daß die Chaulmoograpräparate im ganz frühen Stadium der Lepraerkrankung, d. h. zu einer Zeit, in der noch keine Bacillen in den Maculae nachzuweisen sind, nur eine geringe Wirksamkeit besitzen, daß sie dagegen nach Auftreten der Bacillen eine gute therapeutische Wirkung entfalten. Damit hängt es wohl auch zusammen, daß bei anfänglich bakteriologisch negativen Kindern die dauernde Behandlung mit Chaulmoograpräparaten keinen vorbeugenden Einfluß auf das spätere Auftreten der säurefesten Bacillen ausübt (RODRIGUEZ und PLANTILLA¹⁵, MUIR¹⁶).

Wenn daher auch vielleicht das Vorhandensein von leprösem Granulationsgewebe eine Vorbedingung für die therapeutische Wirksamkeit der Derivate des Chaulmoograöls darstellt, so dürfte aber doch kein Zweifel darüber bestehen, daß die Frühbehandlung für eine Heilung der Erkrankung die größeren Chancen bietet. So wurden in Honolulu nach einer von ROGERS¹⁷ mitgeteilten Aufstellung von den Frühfällen, bei denen die Krankheit noch nicht länger als 6 Monate bestanden hatte, 44%, andererseits von vorgeschrittenen Kranken, die erst nach mehr als 10 jähriger Erkrankungsdauer der Behandlung zugeführt wurden, nur 9,5% durch die Äthylestertherapie klinisch geheilt. Immerhin geben aber WADE und LARA¹⁸ (vgl. auch DE VERA¹⁹) an, daß selbst von den vorgeschrittenen 6000 Leprakranken, die in der Culsion Leper Colony (Philippinen) behandelt werden, jährlich etwa 10,5% als klinisch und bakteriologisch geheilt auf Widerruf („auf Parole“)

¹ PATRON ESPADA, J.: Lepra (Lpz.) **3**, 185 (1903). — ² ROGERS, L.: Zit. S. 10. — S. insbesondere Verh. 9. internat. Kongr. f. Dermat. (Budapest 1935) **2**, 558 (1936). — ³ MUIR, E.: Zit. S. 100. — S. insbesondere auch Indian med. Gaz. **59**, 297 (1924). — ⁴ HASSELTINE, H. E.: U. S. Publ. Health Bull. **130**, 1 u. 12 (1922). — ⁵ WILSON, R. M.: South. med. J. **16**, 507 (1923). — ⁶ FOWLER, H.: China med. J. **36**, 115 (1922); **39**, 594 (1925). — ⁷ VAN GAASBEEK, C. B.: U. S. Naval Med. Bull. **18**, 50 (1923). — ⁸ DUBREUILH, W.: J. méd. Bordeaux **95**, 151 (1923). — ⁹ LARA, C. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 241 (1923); **10**, 469 (1930). — ¹⁰ PAGÉ, J. D.: Canad. med. Assoc. J. **14**, 824 (1924). — ¹¹ MCCANTS, J. M.: Zit. S. 101. — ¹² SARRAUT, A.: Ann. Méd. Pharm. colon. **22**, 121 (1924). — ¹³ DE MELLO, J. F.: Verh. 9. internat. Kongr. f. Dermat. (Budapest 1935) **2**, 570 (1936). — ¹⁴ RODRIGUEZ, J.: Leprosy Rev. **5**, 102 (1934) — Rev. Leprologia São Paulo **1**, 260 (1934) — Leprosy India **7**, 67 (1935). — ¹⁵ RODRIGUEZ, J., u. F. C. PLANTILLA: Internat. J. Leprosy **3**, 453 (1935) — Monthly Bull. Bur. Health (Manila) **15**, 97 (1935). — ¹⁶ MUIR, E.: Internat. J. Leprosy **4**, 45 (1936). — ¹⁷ ROGERS, L.: Ann. trop. Med. **18**, 267 (1924). — ¹⁸ WADE, H. W., u. C. B. LARA: Proc. roy. Soc. Med. **20**, 136 (1927). — ¹⁹ DE VERA, B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **7**, 361 (1927).

zur Entlassung kommen. Über ähnliche günstige Resultate wird von zahlreichen anderen Autoren berichtet [vgl. S. 7, 12, 106 u. 111, sowie Abschnitt IV; s. ferner ORO¹, PERNET², GOMEZ³, HOPKINS⁴ (s. auch HOPKINS und DENNEY⁵), SAKURANE⁶, HUTCHINSON⁷, ROGERS⁸, WAYSON⁹, ROBINEAU¹⁰, SASPORTAS¹¹, PARRA und SANTOS¹², RUTOWITZ¹³, YONEDA¹⁴, WILSON¹⁵, GALLI-VALERIO¹⁶, BAUJEAN¹⁷, MALCOMSON¹⁸, DÖRNER¹⁹, DE LANGEN²⁰, SHIGA²¹, PARDO-CASTELLÓ²², DENNEY²³ (s. auch DENNEY, HOPKINS und JOHANSEN²⁴), WADE und LARA²⁵, LARA²⁶, MARNEFFE²⁷, ROSE²⁸, EUBANAS²⁹, LAMPE und SIMONS³⁰, MOHANTY³¹, E. V. PINEDA, E. R. PINEDA und DAYRIT³², AUSTIN³³, BALIÑA³⁴, CANAAN³⁵, DIXEY³⁶, CHIYUTO und VELASCO³⁷, DAVISON³⁸, FIDANZA, SCHUJMAN und FERNÁNDEZ³⁹ (s. auch FERNÁNDEZ⁴⁰, MONTEL⁴¹, RYRIE⁴², SMART⁴³, STRACHAN⁴⁴, WELCH⁴⁵, JUNIOR und PORTUGAL⁴⁶, LAGROSA, ALONSO, TIONG und PARRAS⁴⁷, LEHMANN und PIPKIN⁴⁸, OPPENHEIM⁴⁹, TOLENTINO⁵⁰, MACKENZIE⁵¹, LAGOUDAKY⁵², EBERT und BEESON⁵³ und zahlreiche andere Autoren]. Angaben über ein völliges Versagen der Chaulmoograthherapie der Lepra liegen nur in spärlicher Anzahl vor (MORROW, WALKER

- ¹ ORO, M.: *Gaz. Cliniche* **1892**, Nr 13. — ² PERNET, G.: *Lepra (Lpz.)* **11**, 239 (1910). — ³ GOMEZ, A.: *Lepra. Bucaramanga (Columbien)* 1910. — ⁴ HOPKINS, R.: *Lepra (Lpz.)* **5**, 187 (1905) — *New Orleans med. J.* **69**, 223 (1916). — ⁵ HOPKINS, R., u. O. E. DENNEY: *Publ. Health Rep.* **44**, 695 (1929). — ⁶ SAKURANE, K.: *Lepra (Lpz.)* **5**, 134 (1905) — *Med. Klin.* **4**, 265 (1908). — ⁷ HUTCHINSON, J.: 2. Internat. Leprakonferenz Bergen 1909, *Verh.* **3**, 304 (1910) — *Lancet* **1909 I**, 217. — ⁸ ROGERS, L.: *Indian med. Gaz.* **55**, 125 (1920). — ⁹ WAYSON, J. T.: *Arch. of Dermat.* **3**, 45 (1921). — ¹⁰ ROBINEAU, M.: *Zit. S.* 49 u. 50. — ¹¹ SASPORTAS: *Biologie méd.* **13**, 295 (1923). — ¹² PARRA, R. F., u. J. E. SANTOS: *Zit. S.* 95. — S. auch R. F. PARRA: *Repert. Med. y Cir. (Bogotá)* **17**, 260 (1926) — *Gac. med. Caracas* **33**, 156 (1926). — ¹³ RUTOWITZ, B. L.: *Sci. med. (Rio de Janeiro)* **1**, 173 (1923). — ¹⁴ YONEDA, T.: *Hifuka Hinyōka Zasshi* **23**, 473 (1923). — ¹⁵ WILSON, R. M.: *Zit. S.* 49 — s. auch *Leprosy Rev.* **5**, 166 (1934). — ¹⁶ GALLI-VALERIO, B.: *Zit. S.* 101. — ¹⁷ BAUJEAN, R.: *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **18**, 90 (1925) — *Ann. Méd. Pharm. colon.* **23**, 115 (1925). — ¹⁸ MALCOMSON, J. E.: *U. S. Naval med. Bull.* **22**, 594 (1925). — ¹⁹ DÖRNER, H.: *Inaug.-Diss. Tübingen* 1925. — ²⁰ DE LANGEN, C. D.: *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **62**, 212 (1922) — *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **70 II**, 1948 (1926) — *Acta Leidensia* **2**, 143 (1927). — ²¹ SHIGA, K.: *Trans. far-east. Assoc. trop. Med. (6th Congr., Tokyo 1925)* **2**, 691 (1926) — *Chūgai Iji Shimpō* **1926**, Nr 6097. — ²² PARDO-CASTELLÓ, V.: *Zit. S.* 101. — ²³ DENNEY, O. E.: *Publ. Health Rep.* **41**, 2593 (1926); **44**, 528 u. 3169 (1929); **46**, 5 (1931); **47**, 601 (1932); **49**, 1359 (1934) — *Internat. J. Leprosy* **1**, 399 (1933) — *Leprosy Rev.* **6**, 102 (1935). — ²⁴ DENNEY, O. E., R. HOPKINS u. F. A. JOHANSEN: *Publ. Health Rep.* **45**, 667 (1930) — *Amer. J. trop. Med.* **10**, 83 (1930). — ²⁵ WADE, H. W., u. C. B. LARA: *Proc. roy. Soc. Med.* **20**, 136 (1927). — ²⁶ LARA, C. B.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **8**, 56 u. 263 (1928). — ²⁷ MARNEFFE, H.: *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **21**, 831 (1928). — ²⁸ ROSE, F. G.: *Brit. med. J.* **1929 I**, 148 — *Brit. Guiana med. Ann.* **1932**, 35 — *Leprosy Rev.* **4**, 4 (1933); **7**, 11 (1936) — *Internat. J. Leprosy* **1**, 337 (1933). — ²⁹ EUBANAS, F.: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **9**, 452 (1929); **10**, 300 (1930) — *Monthly Bull. Philippine Health Serv.* **8**, 689 (1930). — ³⁰ LAMPE, P. H. J., u. CH. SIMONS: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **73 II**, 4903 (1929). — ³¹ MOHANTY, L. N.: *Zit. S.* 58. — ³² PINEDA, E. V., E. R. PINEDA u. A. DAYRIT: *Zit. S.* 107. — ³³ AUSTIN, C. J.: *Zit. S.* 108. — ³⁴ BALIÑA, P. L.: *Semana méd.* **37**, 777 (1930). — ³⁵ CANAAN, T.: *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **35**, 643 (1931). — ³⁶ DIXEY, M. B. D., *West African med. J. (Lagos)* **5**, 3 (1931). — ³⁷ CHIYUTO, S., u. F. VELASCO: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **11**, 457 (1931). — ³⁸ DAVISON, A. R.: *Zit. S.* 110. — ³⁹ FIDANZA, E. P., S. SCHUJMAN u. J. M. FERNÁNDEZ: *Zit. S.* 109. — ⁴⁰ FERNÁNDEZ, J. M. M.: *Rev. méd. lat.-amer.* **20**, 199 (1935). — ⁴¹ MONTEL, M. L. R.: *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **25**, 404 (1932). — S. auch S. 109. — ⁴² RYRIE, G. A.: *Leprosy Rev.* **4**, 138 (1933). — ⁴³ SMART, A. G. H.: *Malayan med. J.* **8**, 211 (1933). — ⁴⁴ STRACHAN, P. D.: *Zit. S.* 103. — ⁴⁵ WELCH, T. B.: *East African med. J.* **11**, 76 (1934). — ⁴⁶ JUNIOR, R., u. H. PORTUGAL: *Ann. brasil. Dermat.* **10**, 71 (1935). — ⁴⁷ LAGROSA, M., J. M. ALONSO, J. O. TIONG u. A. PARRAS: *J. Philippine Isl. med. Assoc.* **15**, 87 (1935). — ⁴⁸ LEHMANN, C. F., u. J. L. PIPKIN: *Arch. of Dermat.* **31**, 584 (1935). — ⁴⁹ OPPENHEIM, M.: *Verh. 9. internat. Kongr. f. Dermat. (Budapest 1935)* **2**, 574 (1936). — ⁵⁰ TOLENTINO, J. G.: *Philippine J. Sci.* **59**, 163 (1936). — ⁵¹ MACKENZIE, J. N.: *Internat. J. Leprosy* **4**, 215 (1936). — ⁵² LAGOUDAKY, S.: *J. trop. Med.* **39**, 81 (1936); **40**, 77 (1937). — ⁵³ EBERT, M. H., u. B. B. BEESON: *Arch. of Dermat.* **36**, 213 (1937).

und MILLER¹, NICHOLLS², R. M. ROGERS³, WAYSON⁴, SERGEEV⁵, SCHWETZ⁶, EASMON⁷, PALDROCK⁸, VAN HEUTSZ⁹, CHARAMIS¹⁰, LIE¹¹ u. a.); vielfach handelte es sich hierbei um lepröse Augenerkrankungen. Daß auch nach den Angaben der anderen Autoren nur ein Teil der Leprakranken, insbesondere die Frühfälle, auf die Chaulmoograbehandlung günstig reagieren, daß dagegen bei den Späterkrankungen vielfach keine Heilwirkungen zu erzielen sind, wurde bereits erwähnt (vgl. insbesondere noch OHMANN-DUMESNIL¹², SANDES¹³, MCCOY und HOLLMANN¹⁴, FOWLER¹⁵, HASSELTINE¹⁶, DE LANGEN¹⁷, WADE¹⁸, WADE und LARA¹⁹, HEGGS²⁰, MUIR²¹, RODRIGUEZ²², SHIGA²³, AUDIBERT²⁴, DE VERA²⁵, NICOLAS und ROXAS-PINEDA²⁶, KAISER²⁷, SHARP²⁸, COCHRANE²⁹, LOWE³⁰, TOLENTINO³¹).

Wenn auch bei der Lepra besonders in den Frühstadien (CURRIE, CLEGG und HOLLMANN³², NICHOLLS², DUBREUILH³³, SHAW-MACKENZIE³⁴, WAYSON⁴, COCHRANE²⁹, ROSE³⁵, WOODMAN³⁶ u. a.) oder unter der Wirkung akzidenteller fieberhafter Erkrankungen, wie Pocken (CORREA NETTO³⁷) oder Kala azar (MUIR, LANDEMAN, ROY und SANTRA³⁸), auch ohne jede medikamentöse Behandlung Remissionen oder gar Spontanheilungen vorkommen, so handelt es sich hierbei doch wohl nur um Ausnahmen. Die bei Leprösen nach sachgemäßer und genügend lange fortgesetzter Anwendung der Chaulmoograpräparate zu beobachtenden Besserungen und Heilungen müssen deshalb auf die Wirkung dieser Substanzen bezogen werden; allerdings kann diese Wirkung der Mittel durch interkurrente fieberhafte Krankheiten (z. B. Pneumonie) vielleicht gesteigert werden (BALIÑA³⁹; hinsichtlich des noch unstrittenen therapeutischen Wertes der Herd- und Allgemeinreaktionen vgl. S. 102).

Bezüglich der *Dauerhaftigkeit* der durch das Chaulmoograöl und seine Derivate bewirkten Heilerfolge äußert sich die Mehrzahl der Autoren zurückhaltend (vgl. ROGERS⁴⁰, MUIR⁴¹, DE LANGEN⁴², FRENDO⁴³, FOWLER⁴⁴, VAN DRIEL⁴⁵,

¹ MORROW, H., E. L. WALKER u. H. E. MILLER: J. amer. med. Assoc. **79**, 434 (1922). — ² NICHOLLS, L.: Brit. med. J. **1922 II**, 892. — ³ ROGERS, R. M.: Amer. J. Ophthalm. **10**, 503 (1927). — ⁴ WAYSON, N. E.: Publ. Health Rep. **44**, 3095 (1929) — Ann. Rep. Surgeon Gen. U. S. Publ. Health Serv. **1934**, 19. — ⁵ SERGEEV, J.: Russk. Ž. trop. Med. **7**, 412, 490 u. 566 (1929). — ⁶ SCHWETZ, J.: Ann. Soc. belge Méd. trop. **9**, 319 (1929). — ⁷ EASMON, M. C. F.: Sierra Leone Ann. Rep. Med. a. Sanit. Dept. **1930**, 38. — ⁸ PALDROCK, A.: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **34**, 237 (1930); **35**, 298 (1931). — ⁹ VAN HEUTSZ, J. B.: Zit. S. 103. — ¹⁰ CHARAMIS, J. S.: Bull. Soc. Ophtalm. Paris **1934**, 418. — ¹¹ LIE, H. P.: Internat. J. Leprosy **3**, 1 (1935). — ¹² OHMANN-DUMESNIL, A. H.: J. amer. med. Assoc. **40**, 1351 (1903). — ¹³ SANDES, T. L.: J. trop. Med. **15**, 65 (1912) — Lepra (Lpz.) **12**, 246 (1912). — ¹⁴ MCCOY, G. W., u. H. T. HOLLMANN: U. S. Publ. Health Bull. **75**, 3 (1916). — ¹⁵ FOWLER, H.: Zit. S. 111. — ¹⁶ HASSELTINE, H. E.: Zit. S. 111. — ¹⁷ DE LANGEN, C. D.: Zit. S. 112. — ¹⁸ WADE, H. W.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 236 (1923) — Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 13 (1924). — ¹⁹ WADE, H. W., u. C. B. LARA: Zit. S. 111. — ²⁰ HEGGS, T. B.: Zit. S. 101. — ²¹ MUIR, E.: Indian med. Gaz. **59**, 297 (1924). — ²² RODRIGUEZ, J.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **5**, 40 (1925). — ²³ SHIGA, K.: Zit. S. 112. — ²⁴ AUDIBERT: Bull. Off. internat. Hyg. publ. **18**, 521 (1926). — ²⁵ DE VERA, B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **7**, 361 (1927). — ²⁶ NICOLAS, C., u. E. ROXAS-PINEDA: J. Philippine Isl. med. Assoc. **8**, 135, 314 (1928). — ²⁷ KAISER, L.: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **70**, 712 (1930). — ²⁸ SHARP, L. E. S.: Leprosy Rev. **4**, 151 (1933); **6**, 72 (1935). — ²⁹ COCHRANE, R. G.: Leprosy Rev. **5**, 28 (1934). — ³⁰ LOWE, J.: Leprosy Rev. **5**, 40 (1934). — ³¹ TOLENTINO, J. G.: Monthly Bull. Bur. Health (Manila) **16**, 48 (1936). — ³² CURRIE, D. H., M. T. CLEGG u. H. T. HOLLMANN: U. S. Publ. Health Bull. **47**, 23 (1911). — ³³ DUBREUILH, W.: Zit. S. 111. — ³⁴ SHAW-MACKENZIE, J. A.: Lancet **206**, 517 (1924). — ³⁵ ROSE, F. G.: Leprosy Rev. **7**, 11 (1936). — ³⁶ WOODMAN, H. M.: Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **30**, 631 (1937). — ³⁷ CORREA NETTO, O.: Brazil Medico **371**, 315 (1923). — ³⁸ MUIR, E., E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: Indian J. med. Res. **11**, 543 (1923). — Vgl. auch E. MUIR: Lancet **206**, 277 (1924). — ³⁹ BALIÑA, P. L.: Zit. S. 112. — ⁴⁰ ROGERS, L.: Zit. S. 10. — ⁴¹ MUIR, E.: Zit. S. 100. — ⁴² DE LANGEN, C. D.: Zit. S. 112. — ⁴³ FRENDO, J. A.: Rep. Surgeon Gen., British Guiana **1922**, 28. — ⁴⁴ FOWLER, H.: Zit. S. 111. — ⁴⁵ VAN DRIEL, B. M.: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **62**, 149 (1922).

DUBREUILH¹, WADE und LARA² und viele andere), wenn auch zahlreiche Fälle von klinischer und bakteriologischer Heilung, besonders in der Frühperiode, festgestellt und mitgeteilt worden sind und die Möglichkeit von Dauerheilungen wahrscheinlich machen (vgl. die zusammenfassenden Darstellungen, zit. S. 106, sowie GOMES³, HAGMAN⁴, VAN GAASBEEK⁵, LARA⁶, WADE⁷, WADE und LARA², WADE und SOLIS⁸, MCCANTS⁹, MAPLES¹⁰, MUIR¹¹, ORTIZ¹², PAGÉ¹³, WILSON¹⁴, ROBINEAU¹⁵, TRAVERS¹⁶, KERR¹⁷, DE MELLO¹⁸, PARDO-CASTELLÓ¹⁹, LEVY²⁰, O'BRIEN und RUNCHAIYON²¹, DE AGUIAR PUPO²², RODRIGUEZ²³, GENEVRAY²⁴, NICOLAS und ROXAS-PINEDA²⁵, DAVISON²⁶, OPPENHEIM²⁷ u. a.). Es zeigte sich nämlich, daß bei manchen Fällen, die unter dem Einfluß der Therapie zunächst einen erheblichen oder vollständigen Rückgang der Krankheitserscheinungen aufwiesen, oft erst längere Zeit nach Beendigung selbst einer mehrjährigen Behandlung mit Chaulmoograpräparaten wieder Rezidive und progrediente Prozesse auftraten (HEGGS²⁸, WADE²⁹, WADE und SOLIS⁸, WADE und LARA³⁰, LAMOUREUX³¹, MCCANTS⁹, SAMSON und LARA³², HOPKINS und DENNEY³³, DENNEY, HOPKINS und JOHANSEN³⁴, GOMEZ³⁵, CHIYUTO³⁶, CHIYUTO und VELASCO³⁷, EUBANAS³⁸, HASSELMANN³⁹, RODRIGUEZ⁴⁰, RODRIGUEZ, MABALAG und TOLENTINO⁴¹, RODRIGUEZ und PLANTILLA⁴², ROSE⁴³, LARA⁴⁴, LARA und DE VERA⁴⁵, SAMSON⁴⁶ u. a.; s. auch Report der Philippine leprosy commission 1935⁴⁷). Nach den Angaben der

¹ DUBREUILH, W.: Zit. S. 111. — ² WADE, H. W., u. C. B. LARA: Zit. S. 111. — ³ GOMES, J. M.: Bol. Soc. Med. e Cir. São Paulo [3] **6**, 140 (1924) — Ann. Paulistas Med. e Cir. (São Paulo) **15**, 77 (1924). — ⁴ HAGMAN, G. L.: China med. J. **37**, 568 (1923). — ⁵ VAN GAASBEEK, C. B.: Zit. S. 111. — ⁶ LARA, C. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 241 (1923); **8**, 56 u. 263 (1928). — ⁷ WADE, H. W.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 236 (1923) — Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 13 (1924). — ⁸ WADE, H. W., u. F. SOLIS: J. Philippine Isl. med. Assoc. **7**, 111 (1927). — ⁹ MCCANTS, J. M.: Zit. S. 101. — ¹⁰ MAPLES, E. E.: Nigeria Ann. Med. a. Sanit. Rep. **1919—1921**, 33; **1922**, 31. — ¹¹ MUIR, E.: Zit. S. 106. — ¹² ORTIZ, P. N.: Bol. Assoc. méd. Puerto Rico (San Juan) **17**, 27 (1923). — ¹³ PAGÉ, J. D.: Zit. S. 111. — ¹⁴ WILSON, R. M.: China med. J. **38**, 743 (1924) — South. med. J. (Birmingham, Alab.) **19**, 603 (1926) — J. amer. med. Assoc. **87**, 1211 (1926). — ¹⁵ ROBINEAU, M.: Zit. S. 49 u. 50. — ¹⁶ TRAVERS, E. A. O.: Zit. S. 47. — ¹⁷ KERR, J.: Lancet **209**, 373 (1925). — ¹⁸ DE MELLO, F.: Zit. S. 107 u. 109. — ¹⁹ PARDO-CASTELLÓ, V.: Rev. Dermat. **11**, 101 (1926). — ²⁰ LEVY, D. M.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **69I**, 1422 (1925). — ²¹ O'BRIEN, H. R., u. RUNCHAIYON: China med. J. **39**, 600 (1925). — ²² DE AGUIAR PUPO, J.: Ann. Paulist. Med. e Cir. **16**, 1 (1925) — Sci. med. (Rio de Janeiro) **4**, 679 (1926) — Ann. Fac. Med. São Paulo **1**, 331 (1926) — Brazil Medico **40II**, 69, 85 (1926). — ²³ RODRIGUEZ, J.: Leprosy India **7**, 67 (1935). — ²⁴ GENEVRAY, J.: Zit. S. 109. — ²⁵ NICOLAS, C., u. E. ROXAS-PINEDA: Zit. S. 113. — ²⁶ DAVISON, A. R.: Zit. S. 110. — ²⁷ OPPENHEIM, M.: Zit. S. 112. — ²⁸ HEGGS, T. B.: Zit. S. 101. — ²⁹ WADE, H. W.: Trans. far east. Assoc. trop. Med. (5th Congr., Singapore 1923) **1924**, 363 — Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 13 (1924). — ³⁰ WADE, H. W., u. C. B. LARA: Zit. S. 111. — S. auch H. W. WADE u. C. B. LARA: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **6**, 568 (1926) — J. Philippine Isl. med. Assoc. **7**, 115 (1927). — ³¹ LAMOUREUX, A.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **16**, 227 (1923). — ³² SAMSON, J. G., u. C. B. LARA: J. Philippine Isl. med. Assoc. **9**, 201 (1929). — ³³ HOPKINS, R., u. O. E. DENNEY: Zit. S. 112. — ³⁴ DENNEY, O. E., R. HOPKINS u. F. A. JOHANSEN: Zit. S. 112. — ³⁵ GOMEZ, L. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **10**, 322 (1930). — ³⁶ CHIYUTO, S.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **10**, 321 (1930). — ³⁷ CHIYUTO, S., u. F. VELASCO: Zit. S. 112. — ³⁸ EUBANAS, F.: Monthly Bull. Bur. Health (Manila) **15**, 57 (1935). — ³⁹ HASSELMANN, C. M.: Chin. med. J. **47**, 270 (1933). — ⁴⁰ RODRIGUEZ, J. N.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **6**, 42 (1926) — Philippine J. Sci. **47**, 245 (1932) — Leprosy Rev. **6**, 143 (1935) — Internat. J. Leprosy **3**, 333 (1935) — Leprosy India **7**, 67 (1935). — ⁴¹ RODRIGUEZ, J., E. MABALAG u. J. G. TOLENTINO: Monthly Bull. Bur. Health (Manila) **15**, 400 (1935). — ⁴² RODRIGUEZ, J., u. F. C. PLANTILLA: Monthly Bull. Bur. Health (Manila) **15**, 97 (1935). — ⁴³ ROSE, F. G.: Leprosy Rev. **7**, 11 (1936). — ⁴⁴ LARA, C. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 476 (1932) — Monthly Bull. Bur. Health (Manila) **16**, 39 (1936). — ⁴⁵ LARA, C. B., u. B. DE VERA: Trans. far-east. Assoc. trop. Med. (8th Congr., Bangkok 1930) **2**, 548 (1932). — ⁴⁶ SAMSON, J. G.: Monthly Bull. Bur. Health (Manila) **16**, 180 (1936). — ⁴⁷ Report of the Philippine leprosy commission presented to the Governor-general, September 1935. Internat. J. Leprosy **3**, 389 (1935).

Autoren schwankt die Häufigkeit solcher Rückfälle bei klinisch Geheilten zwischen 2 und 75%; nach den Angaben von RODRIGUEZ¹ wurde gelegentlich noch 10¹/₂ Jahre nach erfolgreichem Abschluß der Behandlung ein Wiederaufflackern des Prozesses beobachtet.

Diese *Rezidive* beruhen offenbar darauf, daß bei klinisch und anscheinend auch bakteriologisch geheilten Leprösen in tiefergelegenen Geweben, z. B. in Nerven, Lymphknoten, Hoden, Milz, Leber, Tonsillen, vor allem aber in scheinbar ganz gesunden Hautpartien (Fußsohlen, hinter den Ohren und Inguinalgegend) doch noch Leprabacillen, zum Teil sogar histopathologische Veränderungen, nachzuweisen sind (PINEDA², NOLASCO³, MANALANG⁴). Nach LARA⁵ sind für das Wiederauftreten der leprösen Manifestationen wohl dieselben Momente, welche nach ROGERS und MUIR⁶ sowie MERCADO Y DONATO⁷ den Ausbruch einer Lepra begünstigen, vor allem akzidentelle andersartige Erkrankungen und sonstige resistenzvermindernde Faktoren (Syphilis, Malaria, Tuberkulose, Influenza, Krankheiten des Verdauungskanals, Unterernährung, ungünstige klimatische Verhältnisse, Übermüdung u. dgl.), verantwortlich zu machen; vielleicht spielt dabei, entsprechend einer von SCHÖBL⁸ geäußerten Annahme, auch die Ausbildung einer Arzneifestigkeit seitens der Erreger (s. S. 100) eine Rolle. Um Rückfälle möglichst zu vermeiden, hält es daher die Mehrzahl der Autoren (ROGERS⁹, MUIR, LANDEMAN, ROY und SANTRA¹⁰, LAMOUREUX¹¹, McCANTS¹² u. a.) für notwendig, die spezifische Behandlung auch nach anscheinend vollständigem Verschwinden der Bacillen noch längere Zeit hindurch fortzusetzen.

In diesem Zusammenhang wäre kurz darauf hinzuweisen, daß bei der Behandlung der Lepra außer den verschiedenen Flacourtiaceenölen und ihren Derivaten auch schon zahlreiche andere vegetabilische und vor allem tierische Öle und Fette therapeutische Anwendung gefunden haben (Literatur s. bei FISCHL und SCHLOSSBERGER¹³, CHOPRA¹⁴). So erwähnt schon der bekannte spanische Forschungsreisende ALVAR NÚÑEZ CABEZA DE VACA¹⁵ in der Beschreibung seiner im Jahre 1527 nach Südamerika unternommenen Expedition, daß die Lepra von den dortigen Eingeborenen mit Fleischbrühe von Goldbrassen behandelt wurde; CALCAGNO¹⁶ nimmt an, daß es die fettigen Bestandteile dieser Fischabkochenungen waren, welche eine Heilwirkung bei Lepra auszuüben vermögen. In neuerer Zeit war es vor allem ROGERS¹⁷, der in der Annahme, daß lediglich der geringe Sättigungsgrad der Chaulmoografettsäuren als Ursache ihrer therapeutischen Wirksamkeit bei Lepra und auch bei Tuberkulose anzusehen ist (vgl. S. 121), auch die Natriumsalze und Ester der ungesättigten Fettsäuren anderer Öle, vor allem des *Lebertrans* („Natriummorrhuat“, „Äthylmorrhuat“), des *Leinsamen-* („Natriumlinat“) und des *Sojabohnenöls* („Natriumsojat“) zur

¹ RODRIGUEZ, J.: Zit. S. 114. — ² PINEDA, E. V.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **7**, 109 (1927). — ³ NOLASCO, J. O.: Trans. Meeting Leprosy Advisory Board, Philippine Health Serv. Manila **1932**, 12 — Trans. far-east. Assoc. trop. Med. (9th Congr., Nanking 1934) **1**, 705 (1935) — Monthly Bull. Bur. Health (Manila) **14**, 213 (1934) — Internat. J. Leprosy **3**, 345 (1935). — ⁴ MANALANG, C.: Monthly Bull. Bur. Health (Manila) **15**, 361, 391 (1935). — ⁵ LARA, C. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 476 (1932). — ⁶ ROGERS, L., u. E. MUIR: Zit. S. 11. — ⁷ MERCADO Y DONATO, E.: Zit. S. 106. — ⁸ SCHÖBL, O.: Zit. S. 100. — ⁹ ROGERS, L.: Zit. S. 10. — ¹⁰ MUIR, E., E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: Zit. S. 113. — ¹¹ LAMOUREUX, A.: Zit. S. 114. — ¹² McCANTS: Zit. S. 101. — ¹³ FISCHL, V., u. H. SCHLOSSBERGER: Zit. S. 2. — ¹⁴ CHOPRA, R. N.: Zit. S. 2. — ¹⁵ NÚÑEZ CABEZA DE VACA, ALVAR: Relación de los naufragios y comentarios. I. Ausgabe Valladolid 1555. — ¹⁶ CALCAGNO, O.: Rev. argent. Dermato-Sifilol. **19**, 256 (1935) — Semana méd. **42**, 557 (1935). — ¹⁷ ROGERS, L.: Brit. med. J. **1919 I**, 147; **1923 II**, 11 — Indian J. med. Res. **7**, 236 (1919) — Indian med. Gaz. **54**, 218 (1919); **55**, 125 (1920) — Lancet **200**, 1178 (1921); **206**, 1207, 1297, 1321 (1924) — Practitioner **107**, 77 (1921) — 3. Confér. internat. de la lèpre, Straßburg **1923**, 281 — Ann. trop. Med. **18**, 267 (1924). — S. auch S. 10.

Behandlung der genannten beiden Erkrankungen mit Erfolg verwendet und daraufhin zu weiterer Erprobung empfohlen hat (s. auch ROGERS und MUCKERJEE¹).

In Übereinstimmung mit ROGERS konnte eine Reihe von Autoren tatsächlich eine Heilwirkung derartiger Natriumsalze und Ester der Fettsäuren des Lebertrans (hinsichtlich der Herstellung des Natriummorrhuaus vgl. ROGERS², SLOVITZOV und ASTANIN³), des Sojabohnenöls und des Cocosnußöls bei Lepra feststellen (MUIR⁴, NEVE⁵, GANGULI⁶, DAVIES⁷, MARCHOUX⁸, HARPER⁹, OGILVIE¹⁰, LARA¹¹, WADE¹², ROUILLARD¹³, CALCAGNO¹⁴, PERKINS¹⁵, VURPILLAT¹⁶, DE VERA¹⁷, DE MELLO¹⁸, PARRA¹⁹, HERNÁNDEZ²⁰). Ebenso ließen auch entsprechende Zubereitungen des *Baumwollsamensöls* (WAYSON²¹), des durch seine hohe Jodzahl ausgezeichneten, von *Perilla ocygoides* gewonnenen *Perillöls* („Perigrol“ = Äthyl-ester; ŽDAN-PUŠKIN und KUZNECOV²²), des *Öls von Pongamia glabra* (RAO²³), des von *Melia azadirachta* stammenden *Margosa- oder Nimöls* (CHATTERJEE²⁴, CHATTERJI und SEN²⁵, MUIR, LANDEMAN, ROY und SANTRA²⁶), des aus den Früchten von *Calophyllum bigator* hergestellten *Dilöls* (NEFF²⁷), sowie des von verschiedenen indischen Dipterocarpusarten gewonnenen *Gurjumbalsams* („Balsamum Gurjun“; MUIR, LANDEMAN, ROY und SANTRA²⁶) eine gewisse therapeutische Wirksamkeit bei Lepra erkennen. Dagegen erwiesen sich die mit Leinöl, Olivenöl, Kakaoöl und Stearinsäure hergestellten Präparate, die nur wenig oder keine ungesättigten Fettsäuren enthalten, bei Lepra nur als wenig wirksam oder als völlig wertlos, trotzdem sie bei lokaler Anwendung („Plancha-Methode“; s. S. 63) zum Teil sehr starke Entzündungsreaktionen hervorriefen (MUIR, LANDEMAN, ROY und SANTRA²⁶, DE VERA¹⁷, KERR²⁸, KAMAT und RANADIVE²⁹, LARA³⁰, LARA und LAGROSA³¹, LARA und SAMSON³², LAGROSA und IGNACIO³³). Nach den vergleichenden Heilversuchen von MUIR⁴, MUIR, LANDEMAN, ROY und SANTRA²⁶, WADE³⁴, DE VERA¹⁷, LARA¹¹, LAGROSA und IGNACIO³³ sowie RAO³⁵ (s. auch PERKINS¹⁵) ist aber auch die Heilwirkung der von Lebertran usw. gewonnenen Präparate zweifellos wesentlich geringer als diejenige der Chaulmoogra-derivate. Hinsichtlich des lipoidhaltigen Pankreasextraktes Javanin, der sich bei Lepra als therapeutisch wirkungslos erwiesen hat, vgl. S. 93.

¹ ROGERS, L., u. J. CH. MUKERJEE: Indian med. Gaz. **54**, 165 (1919). — ² ROGERS, L.: Brit. med. J. **1919II**, 426. — ³ SLOVITZOV, B. J., u. P. P. ASTANIN: Arch. biol. Nauk. (Leningrad) **24**, 73 (1925). — ⁴ MUIR, E.: Indian med. Gaz. **55**, 121, 139 (1920). — S. auch S. 12 u. 109. — ⁵ NEVE, E. F.: Indian med. Gaz. **55**, 128 (1920). — ⁶ GANGULI, P.: Indian med. Gaz. **55**, 131, 284 (1920). — ⁷ DAVIES, C.: Indian med. Gaz. **56**, 283 (1921). — ⁸ MARCHOUX, E.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **14**, 520 (1921). — ⁹ HARPER, P.: J. trop. Med. **26**, 7 (1923). — ¹⁰ OGILVIE, D. C.: Zit. S. 57. — ¹¹ LARA, C. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 241 (1923). — S. auch S. 45. — ¹² WADE, H. W.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 236 (1923). — ¹³ ROUILLARD, J.: Zit. S. 102. — ¹⁴ CALCAGNO, O.: Semana méd. **32**, 1435 (1925). — ¹⁵ PERKINS, G. A.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **5**, 369 (1925). — ¹⁶ VURPILLAT, F. J.: U. S. Nav. med. Bull. **22**, 587 (1925). — ¹⁷ DE VERA, B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **5**, 374 (1925). — ¹⁸ DE MELLO, F.: Presse méd. **33**, 1348 (1925). — ¹⁹ PARRA, R. F.: Zit. S. 112. — ²⁰ HERNÁNDEZ, J. G.: Archivos Lepra **1**, 215 (1929). — ²¹ WAYSON, N. E.: Ann. Rep. Surgeon Gen., U. S. Publ. Health Serv. **1934**, 19. — ²² ŽDAN-PUŠKIN, M., u. V. KUZNECOV: Zit. S. 3. — ²³ RAO, G. R.: Leprosy Rev. **5**, 127 (1934). — ²⁴ CHATTERJEE, K. K.: Indian med. Gaz. **54**, 171 (1919) — Calcutta med. J. **14**, Nr 8 (1920) — Indian J. Med. **1**, Nr 2 u. Nr 3 (1920). — ²⁵ CHATTERJI, K. K., u. R. N. SEN: Indian J. med. Res. **8**, 356 (1920). — ²⁶ MUIR, E., E. LANDEMAN, T. N. ROY u. J. SANTRA: Zit. S. 113. — ²⁷ NEFF, M. E. A.: J. trop. Med. **32**, 241 (1929). — ²⁸ KERR, J.: Lancet **209**, 373 (1925). — ²⁹ KAMAT, D. D., u. V. Y. RANADIVE: Trans. far east. Assoc. trop. Med. (7th Congr. in Brit. India 1927) **2**, 329 (1928). — ³⁰ LARA, C. B.: Zit. S. 45. — ³¹ LARA, C. B., u. M. LAGROSA: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 599 (1932). — ³² LARA, C. B., u. J. G. SAMSON: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 485 (1932). — ³³ LAGROSA, M., u. J. IGNACIO: J. Philippine Isl. med. Assoc. **15**, 220 (1935). — ³⁴ WADE, H. W.: Monthly Bull. Philippine Health Serv. **4**, 13 (1924). — ³⁵ RAO, G.: Leprosy Rev. **6**, 120 (1935).

Weiter wäre hier auch noch die von LARA und FERNÁNDEZ¹ durchgeführte klinische Erprobung des Äthylesters der von ADAMS und seinen Mitarbeitern synthetisch dargestellten und bei der Prüfung auf bactericide Eigenschaften gegenüber säurefesten Bacillen in vitro als besonders wirksam erkannten *Di-n-heptylessigsäure* [$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{CH}(\text{COOH}) \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{CH}_3$; vgl. S. 45, 64, 72, 75, 86, 93 u. 105] zu erwähnen. Wegen ihrer entzündungserregenden Eigenschaften (s. S. 75) konnte die Substanz nicht in reiner Form, sondern nur gemischt mit der gleichen Menge Olivenöl und mit einem Zusatz von 2% Benzocain (= Anästhesin) lokal-intracutan und intramuskulär injiziert werden (Anfangsdosis 1 ccm); trotzdem wurde das Präparat aber anscheinend vielfach nicht gut vertragen. Daher kommt es nach der Ansicht von LARA und FERNÁNDEZ, daß die mit diesen Äthylestern erhaltenen therapeutischen Resultate den mit Hydnocarpusestern erzielten Heilerfolgen nicht gleichwertig waren. Immerhin konnten aber 6 von 29 Leprösen durch 15 Monate lang fortgesetzte Behandlung mit den Äthylestern der Di-n-heptylessigsäure klinisch und bakteriologisch geheilt werden; bei 7 war keine Veränderung und bei 16 eine Verschlimmerung des Leidens festzustellen. Demgegenüber wurden von 52 mit Hydnocarpusestern behandelten Leprakranken 39 gebessert (davon 7 bakteriologisch negativ); 7 blieben unverändert und bei 6 trat eine Verschlechterung des Zustandes ein. LARA und FERNÁNDEZ sind auf Grund ihrer Beobachtungen der Ansicht, daß die Di-n-heptylessigsäure in einer weniger irritierend wirkenden Form weiter erprobt werden sollte.

Was schließlich noch die klinische Erprobung der Natriumsalze der Δ_2 -Cyclopentenyllessigsäure (s. S. 41, 45 u. 124) und der Dicyclopentenyllessigsäure (s. S. 45 u. 124), zweier ebenfalls von ADAMS und seinen Mitarbeitern synthetisierter Cyclofettsäuren anlangt, so waren die an einem kleinen Krankenmaterial erhaltenen Resultate nach den Angaben von LARA² nicht besonders günstig; von 6 bzw. 5 Kranken, die mit 2proz. Lösungen dieser Salze 10 Monate lang behandelt worden waren, zeigten 4 bzw. 3 nur geringgradige Besserung.

b) Tuberkulose.

In Anbetracht der nahen Verwandtschaft der Lepra- mit den Tuberkelbacillen wurden Chaulmoograöl und andere Flacourtiaceenöle, sowie die aus diesen Fetten bereiteten Präparate auch schon häufig bei der Tuberkulose-therapie verwendet (hinsichtlich der experimentellen Erprobung der Chaulmoograderivate bei Tuberkulose vgl. S. 104). Diese schon vor 50—60 Jahren von MURRELL³, LION⁴ u. a. (weitere Literatur bei DESPREZ⁵), später von zahlreichen anderen Autoren versuchte Behandlung tuberkulöser Erkrankungen mit Chaulmoograderivaten hat jedoch bis heute keine ganz eindeutigen, im allgemeinen noch wenig befriedigende Resultate ergeben. Dies beruht vermutlich darauf, daß schon recht kleine, parenteral einverleibte Dosen dieser Präparate im tuberkulösen Organismus *starke Herdreaktionen*, wie sie nach hohen Tuberkulingaben aufzutreten pflegen, auslösen und dadurch zu einer Verschlimmerung des Krankheitsprozesses Veranlassung geben können (vgl. S. 102; s. auch ROGERS⁶, LINDENBERG und PESTANA⁷, BEASLEY⁸, LISSNER⁹, LARA¹⁰, ROUILLARD¹¹, PERNET, MINVIELLE und POMARET¹² u. a.).

¹ LARA, C. B., u. G. FERNÁNDEZ: Zit. S. 64. — ² LARA, C. B.: Zit. S. 45. — ³ MURRELL, W.: Zit. S. 8. — ⁴ LION, G.: Zit. S. 8. — ⁵ DESPREZ, G.: Zit. S. 3. — ⁶ ROGERS, L.: Brit. med. J. **1921**, 640 — Lancet **200**, 1178 (1921); **206**, 1207, 1297, 1321 (1924) — Practitioner **107**, 77 (1921) — Brit. J. Tbc. **16**, 110 (1922); **19**, 69 (1925). — ⁷ LINDENBERG, A., u. B. RANGEL PESTANA: Zit. S. 66. — ⁸ BEASLEY, T. J.: N. Y. med. J. **114**, 396 (1921). — ⁹ LISSNER, H. H.: Amer. Rev. Tbc. **7**, 257 (1923). — ¹⁰ LARA, C. B.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **3**, 241 (1923). — ¹¹ ROUILLARD, J.: Zit. S. 102. — ¹² PERNET, J., M. MINVIELLE u. M. POMARET: Zit. S. 61.

Während LUKENS¹ bei *Kehlkopftuberkulose* durch intratracheale Injektionen einer 10—20proz. Lösung von Chaulmoograöl in Olivenöl gute Heilerfolge erzielte, berichten PEERS und SHIPMAN² sowie BRONFIN und MARKEL³ über ziemlich negative Resultate dieser lokalen Therapie. BRONFIN und MARKEL, die zu ihren Behandlungsversuchen teils Chaulmoograöl, teils Chaulmestrol (s. S. 57) in verschiedenen, allmählich ansteigenden Konzentrationen (5—100% ; reines Paraffin als Verdünnungsflüssigkeit) verwendeten, konnten trotz der 4 Monate lang fortgeführten Behandlung in keinem Falle eine Heilwirkung, bei einer Reihe von Patienten infolge der gewebsreizenden Wirkung der Präparate sogar ein Fortschreiten der Ulcerationen feststellen. Dagegen haben dann wieder ALLOWAY und LEBENSOHN⁴, LISSNER⁵, LARUE⁶ sowie SNAPP⁷ bei leichten und schweren Fällen von tuberkulöser Laryngitis nach lokaler Anwendung von Chaulmoograöl oder Chaulmoograäthylestern gute Wirkungen, vor allem Reinigung, häufig völlige Vernarbung der Geschwüre, sowie regelmäßig Linderung der Beschwerden beobachten können. Eine durch die Chaulmoograbehandlung bedingte Besserung der Schluckbeschwerden haben übrigens auch PEERS und SHIPMAN² festgestellt, die, wie bereits erwähnt, sonst keine Wirkung dieser Lokalthherapie nachweisen konnten.

Auch bei *Lungentuberkulose* wurden mit der Chaulmoograbehandlung [Chaulmoograöl, Äthyl- und Benzylester, Natriumsalze, HEISERSCHES Gemisch (s. S. 48) u. a.] von einigen Autoren [HERNÁNDEZ⁸, COWEN⁹, LISSNER⁵, FERREIRA¹⁰, MILNE¹¹, CURTI¹² (in Kombination mit Gold- und Kupfersalzen), GENNARI¹³, KÜHN¹⁴, BAHN und TOMAŠEVIČ¹⁵, RIGNANI¹⁶, ALWENS¹⁷ u. a.; vgl. auch VURPILLAT¹⁸) gewisse Heilerfolge erzielt. LISSNER gab die Äthylester zunächst zwecks Feststellung der Toleranz der Patienten innerlich, hierauf intramuskulär, schließlich jedoch wegen der großen Schmerzhaftigkeit der hierbei entstehenden lokalen Infiltrate intravenös und konnte anfänglich eine Steigerung der Symptome (vermehrten Husten und Auswurf), dann aber ein Nachlassen der Krankheitserscheinungen, unter anderem auch eine Verminderung der Bacillenmenge im Sputum, beobachten. Mit den Benzylestern, die peroral, intramuskulär und intravenös sehr gut vertragen werden, konnte ALWENS bei einigen Fällen von Lungentuberkulose ähnliche günstige Heilwirkungen erzielen. ANDRÉ¹⁹, ANDRÉ und LABERNADIE²⁰ sowie RIGNANI¹⁶ beobachteten bei derartigen Kranken nach intravenöser Injektion von reinem oder in Gummilösung emulgiertem Öl von *Hydnocarpus laurifolia* s. *wightiana* vor allem eine Besserung des Allgemeinbefindens. Dagegen hatten BIESENTHAL²¹, BEASLEY²², LEURET²³ sowie KRIECH²⁴ bei der Behandlung von Lungentuberkulose mit Natriumchaulmoograt, Chaulmoograöl und Antileprol (s. S. 57) fast vollkommen negative Ergebnisse, zum Teil sogar Verschlimmerungen

¹ LUKENS, R. M.: J. amer. med. Assoc. **78**, 274 (1922). — ² PEERS, R. A., u. S. J. SHIPMAN: J. amer. med. Assoc. **79**, 461 (1922). — ³ BRONFIN, J. D., u. C. MARKEL: Amer. Rev. Tbc. **8**, 214 (1923). — ⁴ ALLOWAY, F. L., u. J. E. LEBENSOHN: J. amer. med. Assoc. **79**, 462 (1922). — ⁵ LISSNER, H. H.: Zit. S. 117. — ⁶ LARUE, C. L.: Ann. of Otol. **34**, 122 (1925). — ⁷ SNAPP, C. F.: J. Michigan State med. Soc. **26**, 719 (1927). — ⁸ HERNÁNDEZ, J.: Rev. Hig. y Tbc. **11**, Nr 125 (1918). — ⁹ COWEN, R. L.: Urologic Rev. **26**, 768 (1922). — ¹⁰ FERREIRA, C.: Liga Paulista contra a tuberculose. Exercício de 1921, 1923. — ¹¹ MILNE, C.: Tubercle **8**, 360 (1927). — ¹² CURTI, P. O., Rev. Hig. y Tbc. **18**, 71 (1925). — ¹³ GENNARI, C.: Boll. Special. med.-chir. **2**, 187 (1928). — ¹⁴ KÜHN, A.: Fortschr. Ther. **5**, 110 (1929). — ¹⁵ BAHN, C., u. V. M. TOMAŠEVIČ: Beitr. Klin. Tbc. **76**, 715 (1931). — ¹⁶ RIGNANI, M.: Giorn. Clin. med. **17**, 52 (1936). — ¹⁷ ALWENS, W.: Beitr. Klin. Tbk. **89**, 711 (1937). — ¹⁸ VURPILLAT, F. J.: Zit. S. 116. — ¹⁹ ANDRÉ, Z.: Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 991 (1933). — ²⁰ ANDRÉ, Z., u. V. LABERNADIE: Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 1234 (1933). — ²¹ BIESENTHAL, M.: Amer. Rev. Tbc. **4**, 84 (1920). — ²² BEASLEY, T. J.: Zit. S. 117. — ²³ LEURET, F.: J. Méd. Bordeaux **94**, 789 (1922). — ²⁴ KRIECH, H.: Med. Klin. **31**, 450 (1935).

durch Aktivierung des Prozesses zu verzeichnen. Nach den Angaben von PERNET, MINVIELLE und POMARET¹ sowie JUGE² verursacht die Injektion von Natriumsalzen der Fettsäuren des Chaulmoograöls und auch des Lebertrans bei Lungentuberkulösen starke Lokal- und Allgemeinreaktionen; nach ihren Angaben werden indessen die ungereinigten und die durch Destillation gereinigten Äthylester sowie Gemische der Äthyl- und Benzylester der Chaulmoogra- und der Lebertranfettsäuren, sowie das von POMARET³ dargestellte Chaulmoograöl-Lebertranpräparat (s. S. 61) gut vertragen. Nach der Mitteilung einer Reihe von Autoren sollen sich, wie hier der Vollständigkeit halber erwähnt sei, die bereits oben (S. 116) erwähnten Natriumsalze (Natriummorrhuat) und Äthylester der Lebertranfettsäuren (Äthylmorrhuat) für die Behandlung tuberkulöser Erkrankungen gut eignen (ROGERS⁴, MUIR⁵, GANGULI⁶, CHATTERJI⁷, DAVIES⁸, LEBER⁹, TEWKSBURY¹⁰, FINE¹¹, BOELKE¹², HUME¹³, GRIGAUT und TARDIEU¹⁴, CAUSSADE, TARDIEU und GRIGAUT¹⁵, RENAULT¹⁶, RENAULT und RICHARD¹⁷, BURGESS¹⁸ u. a.); diese Angaben sind indessen auch nicht unwidersprochen geblieben (BIESENTHAL¹⁹, JESSEL²⁰, FERREIRA²¹ u. a.; weitere Literatur s. bei ROUILLARD²²).

Bei *Lupus vulgaris* erzielten ROGERS, CUMMINS und WEATHERALL²³ mit den Estern der Fettsäuren des Lebertrans („Ester morrhuate“) und besonders mit kreosothaltigem Moogrol (s. S. 57; Zusatz von 4% Kreosot) gute Heilwirkungen. Auch ARONSTAM²⁴ berichtet über Erfolge mit den Äthylestern der Chaulmoografettsäuren bei tuberkulösen Hautaffektionen. Wie sodann noch FOUQUET²⁵ angibt, konnte er bei Fällen von *Lupus vulgaris* durch lokale Behandlung mit einer Chaulmoograölsalbe („Chaulmoogra lipolé“; Gemenge von Chaulmoograöl mit der gut resorbierbaren, nicht reizend wirkenden Elaidinsäure; s. auch S. 65) einen raschen Rückgang der Entzündungserscheinungen und eine damit einhergehende Vernarbung der Herde feststellen. Seiner Ansicht nach übertrifft die Paste an therapeutischer Wirksamkeit sämtliche sonst empfohlenen Lupusheilmittel.

Neuerdings wurde das Antileprol (s. S. 57) von LOMHOLT²⁶ bei *Lupus erythematoses*, *Boeckschem Sarkoid*, *Mycosis fungoides* und einigen anderen Dermatosen mit gutem therapeutischem Resultat zur Anwendung gebracht. Von SEMON²⁷ u. a. wurden diese Angaben bestätigt.

¹ PERNET, J., M. MINVIELLE u. M. POMARET: Zit. S. 61. — ² JUGE, J.: Zit. S. 61. — ³ POMARET, M.: Zit. S. 61. — ⁴ ROGERS, L.: Brit. med. J. **1919 I**, 147; **1919 II**, 426; **1923 II**, 11 u. 1253 — Indian J. med. Res. **7**, 236 (1919) — Lancet **200**, 1178 (1921); **206**, 1207, 1297, 1321 (1924) — Practitioner **107**, 77 (1921) — Brit. J. Tbc. **16**, 110 (1922); **19**, 69 (1925) — Bristol med.-chir. J. **41**, 19 (1924) — Glasgow med. J. **101**, 109 (1924). — ⁵ MUIR, E.: Indian med. Gaz. **55**, 121 (1920). — ⁶ GANGULI, P.: Indian med. Gaz. **55**, 131 (1920). — ⁷ CHATTERJI, K. K.: Zit. S. 116. — ⁸ DAVIES, C.: Zit. S. 116. — ⁹ LEBER, A.: Trans. far east. Assoc. trop. Med. (4th Congr.) **2**, 211 (1921). — ¹⁰ TEWKSBURY, W. D.: Amer. Rev. Tbc. **6**, 929 (1922). — ¹¹ FINE, M. J.: Amer. Rev. Tbc. **6**, 934 (1922). — ¹² BOELKE, P. W. R.: Brit. med. J. **1923 II**, 1249. — ¹³ HUME, J.: Lancet **207**, 162 (1924). — ¹⁴ GRIGAUT, A., u. A. TARDIEU: Bull. Soc. Thé. **1924** — Paris méd. **16**, 612 (1924). — ¹⁵ CAUSSADE, G., A. TARDIEU u. A. GRIGAUT: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **41**, 28 (1925) — Progrès méd. **53**, 1519 (1925). — ¹⁶ RENAULT, P.: Progrès méd. **53**, 1911 (1925). — ¹⁷ RENAULT, P., u. J. RICHARD: J. Méd. Paris **1925**, Nr 36. — ¹⁸ BURGESS, J. F.: Canad. med. Assoc. J. **20**, 392 (1929). — ¹⁹ BIESENTHAL, M.: Amer. Rev. Tbc. **4**, 781 (1921). — ²⁰ JESSEL, G.: Tubercle **6**, 223 (1925). — ²¹ FERREIRA, C.: Bol. Acad. Nac. Med. (Rio de Janeiro) **91**, 802 (1920) — Brazil Medico **36**, 1 (1922) — Liga Paulista contra a tuberculose. Exercício de 1921, 1922, 1923, 1924. — ²² ROUILLARD, J.: Zit. S. 102. — ²³ ROGERS, L., S. L. CUMMINS u. C. WEATHERALL: Brit. med. J. **1933 I**, 47. — ²⁴ ARONSTAM, N.: Urologic Rev. **26**, 770 (1922). — ²⁵ FOUQUET, CH.: Zit. S. 65. — ²⁶ LOMHOLT, S.: Hosp.tid. (dän.) **77**, 187 (1934); **78**, 793 (1935) — Bull. Soc. franç. Dermat. **41**, 1354 (1934) — Arch. f. Dermat. **170**, 467 (1934) — Zbl. Hautkrkh. **50**, 103 (1935); **52**, 133, 407, 482 (1936) — Dermat. Z. **70**, 57 (1934) — Dermat. Wschr. **101**, 817 (1935). — ²⁷ SEMON, H.: Proc. roy. Soc. Med. **29**, 90 (1936).

c) Sonstige Erkrankungen.

Abgesehen von Lepra und Tuberkulose wurden auch schon verschiedene sonstige Erkrankungen mit Chaulmoograöl behandelt. Von besonderem Interesse ist hier die Angabe von WILLIAMS¹, daß die ebenfalls durch säurefeste Bacillen hervorgerufene *Enteritis hypertrophica specifica* der Rinder, die sog. JOHNESche Krankheit, durch perorale Behandlung mit Chaulmoograöl klinisch geheilt werden kann.

Daß das Chaulmoograöl früher auch schon bei *Syphilis* angeblich mit Erfolg verwendet wurde, und daß es auch verschiedene *Hautaffektionen*, wie Psoriasis, Pruritus u. dgl., günstig beeinflussen soll, wurde bereits oben (s. S. 8) erwähnt.

Bei *Trachom* wurde Chaulmoograöl (zum Teil auch Hydnoceol; s. S. 58) von ORLOV², GABRIELIDÈS³, WILSON⁴ (zum Teil in Kombination mit Kupfersulfat), LABERNADIE⁵, DOMINGUEZ⁶ (in Kombination mit Quecksilbercyanid), MILEWSKA⁷, PAGÈS⁸, TIONG⁹, DELANOÉ¹⁰ mit mehr oder weniger deutlichem Heilerfolg lokal angewandt. Da indessen auch Olivenöl, Borvaseline und Essigsäure einen ähnlichen Einfluß auf den Krankheitsprozeß ausüben, handelt es sich zweifellos nicht um eine spezifische Wirkung des Chaulmoograöls (s. auch MACKENZIE¹¹).

3. Mechanismus der Heilwirkung des Chaulmoograöls und seiner Derivate.

Die Frage, wie die therapeutische Wirkung des Chaulmoograöls und der anderen Flacourtiaceenöle, sowie der aus diesen Fetten hergestellten Präparate besonders bei der Lepra zustande kommt, ist noch nicht restlos geklärt. Nach einer erstmals von TALWIK¹² ausgesprochenen, später besonders von MERCADO¹³ vertretenen Annahme soll der Heileffekt der Öle und ihrer Derivate darauf beruhen, daß sie den erkrankten Organismus zu einer gesteigerten Bildung von weißen Blutkörperchen und zu einer Verstärkung auch seiner sonstigen Abwehrmaßnahmen anregen; auf diese Weise soll eine intensivere Phagocytose und Bakteriolyse und damit ein vermehrtes Zugrundegehen der Krankheitserreger bewirkt werden. Im Hinblick darauf, daß Lepraerkrankungen besonders unter dem Einfluß interkurrierender Misch- und Sekundärinfektionen gelegentlich zur spontanen Abheilung kommen (s. S. 113), ist die Möglichkeit einer ähnlichen Anregung der spezifischen Immunitätsvorgänge durch die Chaulmoograpräparate, besonders auch in Anbetracht ihrer Einwirkung auf die Stoffwechselprozesse (s. S. 98), zwar nicht ohne weiteres abzulehnen. Irgendwelche klinischen oder experimentellen Anhaltspunkte für die Richtigkeit dieser Vorstellungen liegen jedoch bisher nicht vor; auch ist diese Hypothese nicht imstande, die *Spezifität* der Wirkung des Chaulmoograöls auch nur einigermaßen zu erklären.

Heutzutage steht wohl die Mehrzahl der Autoren auf dem Standpunkt, daß die im Chaulmoograöl und in den anderen Flacourtiaceenölen enthaltenen *cyclischen Fettsäuren* das eigentliche therapeutisch wirksame Prinzip darstellen. Diese Annahme entspricht der von zahlreichen Autoren gemachten Feststellung, daß bei Lepra mit den rein dargestellten Säuren in Form der Natriumsalze oder der Ester fast dieselben oder sogar noch günstigere therapeutische Ergebnisse

¹ WILLIAMS, W. W.: J. amer. vet. med. Assoc. **72**, 1070 (1928). — ² ORLOV: Russk. oftalm. **6**, 694 (1927). — ³ GABRIELIDÈS, C.: Soc. méd. d'Athènes 1927. — ⁴ WILSON, R. P.: Bull. ophthalm. Soc. Egypt **21**, 27 (1928) — 7th Ann. Rep. of the Giza Memorial Ophthalmic Labor., Cairo 1932. — ⁵ LABERNADIE, V., u. GOVINDARADJASSAMY: Ann. Méd. Pharm. colon. **28**, 69 (1930). — ⁶ DOMINGUEZ, D. D.: Rev. cub. Oftalm. **1930**, 441. — ⁷ MILEWSKA: Klin. oczna (poln.) **9**, 98 (1931). — ⁸ PAGÈS, R.: Rev. internat. Trachome **9**, 167 (1932). — ⁹ TIONG, J. O.: J. Philippine Isl. med. Assoc. **12**, 502 (1932). — ¹⁰ DELANOÉ, E.: Rev. internat. Trachome **10**, 87 (1933); **13**, 142 (1936). — ¹¹ MACKENZIE, M. D.: Société des Nations, Rapport épidémiol. **14**, 41 (1935). — ¹² TALWIK, S.: St. Petersburger med. Wschr. **28**, 463 u. 478 (1903). — ¹³ MERCADO y DONATO, E.: Zit. S. 48.

erzielt werden wie mit den rohen oder gereinigten Ölen. Hinsichtlich der Wirkungsweise der Cyclosäuren im leprösen Körper besteht jedoch noch keine Übereinstimmung zwischen den Ansichten der verschiedenen Autoren.

In Anbetracht der Feststellung, daß die therapeutisch wirksamen Flacourtiaceenöle bzw. deren Derivate im Reagensglasversuch noch in starker Verdünnung das Wachstum säurefester Bakterien, vor allem der Tuberkelbacillen, nicht aber die Entwicklung anderer Bakterienarten unterdrücken (s. S. 66), während das bei Lepra unwirksame Öl von *Gynocardia odorata* (s. S. 23), dem die ungesättigten cyclischen Fettsäuren fehlen, und andere Öle auch in vitro selbst in hoher Konzentration vollkommen wirkungslos sind (s. S. 69 sowie Tabelle 5), wird heutzutage, entsprechend der erstmals von WALKER und SWEENEY¹ ausgesprochenen Vermutung, vielfach angenommen, daß die Heilwirkung der zur Leprabehandlung geeigneten Pflanzenöle auf einer *direkten Beeinflussung der spezifischen Erreger* durch die Cyclofettsäuren beruht. Die beiden eben genannten Autoren sind der Ansicht, daß die durch einen erheblichen Fett- und Wachsgehalt ihres Protoplasmas ausgezeichneten säurefesten Bacillen die dem kranken Organismus mit dem Öl oder in anderer Form zugeführten Fettsäuren auf Grund besonderer Affinitäten an sich reißen und zum Aufbau ihrer Leibessubstanz in sich speichern, dann aber durch die spezifische toxische Wirkung der Cyclosäuren abgetötet werden.

Im Gegensatz hierzu steht ROGERS² auf dem Standpunkt, daß die therapeutische Wirksamkeit der Chaulmoograpräparate besonders bei der Lepra nicht auf einer spezifischen Affinität der Chaulmoografettsäuren zu den Erregern beruht. Er nimmt zwar auch an, daß die ungesättigten Fettsäuren das wirksame Prinzip der Flacourtiaceenöle darstellen. Da jedoch nach seinen Befunden auch nach Anwendung der Natriumsalze und Ester der ungesättigten Fettsäuren anderer Öle, vor allem des Lebertrans, des Leinsamen- und des Sojabohnenöls, eine günstige Wirkung auf lepröse und tuberkulöse Krankheitsprozesse festzustellen war (s. S. 115 u. 119), ist er der Auffassung, daß *ungesättigte* Fettsäuren ganz allgemein bei Lepra und Tuberkulose therapeutisch wirksam sind, daß also den durch ihre cyclische Molekularstruktur gekennzeichneten ungesättigten Fettsäuren des Chaulmoograöls keine spezifische Wirkung bei den genannten Erkrankungen innewohnt. Eine direkte Abtötung der säurefesten Erreger lehnt er vor allem deshalb ab, weil nach seinen Beobachtungen der durch Chaulmoograpräparate bei Lepra und Tuberkulose bewirkte Heileffekt nicht momentan, sondern meist erst im Anschluß an eine Fieberreaktion von längerer Dauer manifest wird. ROGERS stellt sich die Wirkungsweise der Chaulmoograpräparate und auch entsprechender Zubereitungen anderer Fette bei Lepra und Tuberkulose in der Art vor, daß die ungesättigten Fettsäuren mit den Wachsstoffen der Erreger irgendwie in Reaktion treten, und daß dadurch die Bacillen für die Abwehrkräfte des infizierten Organismus zugänglicher werden; die Leibessubstanz der auf diese Weise abgetöteten zahlreichen Bacillen soll dann als antigener Reiz wirken und eine Steigerung der spezifischen Immunitätsvorgänge veranlassen. Außerdem nimmt ROGERS aber dann noch an, daß die dem kranken Menschen zugeführten ungesättigten Fettsäuren eine Vermehrung bzw. Stimulierung der Blutlipase im Sinne von SHAW-MACKENZIE³ (vgl. S. 92) bedingen, wodurch ebenfalls eine vermehrte Abtötung und Auflösung von Krankheitserregern bewirkt werden soll.

Demgegenüber konnten aber einerseits verschiedene Autoren durch vergleichende Behandlung lepröser Patienten mit Estern von Lebertran, Leinsamen-,

¹ WALKER, E. L., u. M. A. SWEENEY: Zit. S. 66. — ² ROGERS, L.: Zit. S. 115 u. 117. — S. auch S. 10. — ³ SHAW-MACKENZIE, J. A.: Zit. S. 92.

Cocosnuß- und anderen Ölen sowie mit entsprechenden Zubereitungen aus Flacourtiaceenölen zeigen, daß zwischen den beiden Gruppen von Präparaten hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirksamkeit recht erhebliche Unterschiede bestehen, und daß die durch ihren Gehalt an cyclischen Fettsäuren gekennzeichneten Chaulmoograderivate doch eine ausgesprochene *Überlegenheit* aufweisen (s. S. 116). Andererseits sind, wie ebenfalls bereits erwähnt wurde (s. S. 92), die bisherigen Untersuchungsergebnisse über die Wirkung der ungesättigten Fettsäuren auf den Lipasegehalt des Blutes noch recht unsicher und wenig beweisend. Insbesondere fehlen Anhaltspunkte dafür, daß die in der üblichen Weise nachgewiesene Blutlipase irgendeine schädigende Wirkung auf säurefeste Bacillen auszuüben vermag.

Dafür, daß der *Molekularstruktur*, d. h. dem aus 5 Kohlenstoffatomen bestehenden Ring der Chaulmoografettsäuren (vgl. die Formeln auf S. 30) in therapeutischer Hinsicht eine besondere Bedeutung zukommt, hat sich vor allem auch SCHÖBL¹ eingesetzt (s. S. 69). Nach seiner Meinung ist neben dem fünfgliedrigen Kohlenstoffring die in ihm enthaltene Doppelbindung für den Heilwert der Cyclofettsäuren maßgebend. Er konnte nämlich feststellen, daß die entwicklungshemmende Wirkung der therapeutisch brauchbaren Flacourtiaceenöle in vitro ziemlich verlorengelht, wenn durch Einwirkung von Wasserstoff die im Molekül der cyclischen Fettsäuren vorhandene Olefinbindung (—C=C—) aufgehoben wird (vgl. auch LINDENBERG und RANGEL PESTANA²). In ähnlicher Weise haben dann auch McDONALD und DEAN³, NORD und SCHWEITZER⁴, AGUIAR PUPO⁵, HOFFMANN⁶ u. a. bei den hierhergehörigen Ölen einen Zusammenhang zwischen optischer Aktivität und ihrem Heilwert bei Lepra angenommen. Mit einer solchen Auffassung ist jedoch die Angabe von HASSELTINE⁷ nicht vereinbar, daß die Äthylester der durch Oxydation der Chaulmoograsäure gewonnenen Dihydrochaulmoograsäure (s. Formel S. 33), welcher die Doppelbindung fehlt, noch eine deutliche Heilwirkung bei Lepra entfalten (s. S. 64); auch die Tatsache, daß die mit Jod versetzten und dadurch auch mehr oder weniger abgesättigten Ester therapeutisch sehr wirksam sind, spricht in demselben Sinne. Ferner hat sich noch gezeigt, daß das brasilianische Sapucainhaöl (s. S. 38) und das westafrikanische Gorliöl (s. S. 37 u. 124) trotz ihres stärkeren Drehungsvermögens einen geringeren Heilwert bei Lepra aufweisen als das Öl von Taraktogenos kurzii und manche Hydnocarpusöle (vgl. HENRY⁸).

Allerdings nur auf Grund von Entwicklungshemmungs- und Abtötungsversuchen im Reagensglas, denen, wie bereits hervorgehoben wurde (s. S. 65), für die Beurteilung des Wirkungsmechanismus chemotherapeutischer Substanzen im allgemeinen nur eine sehr bedingte Bedeutung zukommt, sind ADAMS und seine Mitarbeiter (vgl. insbesondere STANLEY, COLEMAN, GREER, SACKS und ADAMS⁹) der Ansicht, daß die Wirkung der Chaulmoografettsäuren auf säurefeste Bacillen weder von der Doppelbindung noch auch von dem Vorhandensein des Fünferings, sondern in erster Linie oder ausschließlich von den mit dem Molekulargewicht zusammenhängenden *physikalischen Eigenschaften* abhängig ist. Die genannten amerikanischen Autoren konnten nämlich, wie oben (s. S. 69) ausführlich dargelegt wurde, feststellen, daß sowohl in der Reihe der Cyclo-

¹ SCHÖBL, O.: Zit. S. 68. — ² LINDENBERG, A., u. B. RANGEL PESTANA: Zit. S. 66. — ³ McDONALD, J. T., u. A. L. DEAN: J. amer. med. Assoc. **76**, 1470 (1921). — ⁴ NORD, F. F., u. G. G. SCHWEITZER: Zit. S. 35. — ⁵ DE AGUIAR PUPO, J.: Sci. med. (Rio de Janeiro) **4**, 679 (1926). — ⁶ HOFFMANN, W. H.: Sci. med. (Rio de Janeiro) **5**, Nr 7 (1927). — ⁷ HASSELTINE, H. E.: Zit. S. 59. — ⁸ HENRY, T. A.: Zit. S. 36. — ⁹ STANLEY, W. M., G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: Zit. S. 66.

pentenylsäuren, der die Chaulmoogra- und die Hydnocarpussäure angehören, als auch bei den Cyclopentylsäuren, denen die Olefinbindung im Ring fehlt (vgl. Formeln S. 43), ferner bei den anderen Reihen der von ihnen synthetisch dargestellten cyclischen (Cyclohexyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutylsäuren) und acyclischen Fettsäuren (Dodecyl-, Tridecyl-, Tetradecyl-, Pentadecyl-, Hexadecyl-, Heptadecyl-, Octadecyl- und Nonadecylsäuren sowie Dialkyllessigsäuren) sowie deren Aminin das Maximum der bactericiden Eigenschaften gegenüber säurefesten Bakterien bei denjenigen Verbindungen erreicht ist, die 16—18 Kohlenstoffatome in ihrem Molekül enthalten, und daß von einer ausgesprochenen Überlegenheit der einen oder anderen Reihe nicht gesprochen werden kann. Nach den Ergebnissen der klinischen (LARA und FERNÁNDEZ¹, LARA²; s. S. 117) und der experimentellen Erprobung (ANDERSON, EMERSON und LEAKE³; s. S. 105) der von ADAMS und seinen Mitarbeitern im Vitroversuch als besonders wirksam erkannten Di-n-heptylessigsäure (s. S. 45) hat es indessen den Anschein, daß auch hier, wie auf anderen Gebieten der Chemotherapie, die Wirkungen der Substanzen in vitro und in vivo nicht parallel gehen, und daß bei der Lepra-behandlung, entgegen der Hypothese von ADAMS und seinen Mitarbeitern, doch eine Überlegenheit der Chaulmoogradervative, d. h. der Cyclofettsäuren, über die acyclischen Verbindungen besteht.

Wenn man versucht, an Hand des vorliegenden experimentellen und klinischen Tatsachenmaterials unter Berücksichtigung der eben dargelegten Hypothesen und der beim Studium anderer Chemotherapeutica gemachten Erfahrungen und Feststellungen (vgl. SCHLOSSBERGER⁴) sich ein eigenes Bild von dem therapeutischen Wirkungsmechanismus des Chaulmoograöls und der sonstigen in Betracht kommenden Flacourtiaceenöle sowie ihrer Derivate zu machen, so wird man zunächst, in Übereinstimmung mit der von der Mehrzahl der Autoren vertretenen Annahme, daran festhalten müssen, daß die Heilwirkung der genannten Substanzen bei Lepra zweifellos auf ihrem Gehalt an *bestimmten* Fettsäuren beruht. Weiterhin weisen aber die vorliegenden Beobachtungen zahlreicher Forscher darauf hin, daß diese therapeutische Wirkung anscheinend nicht einheitlich ist, sondern sich aus *zwei Faktoren* zusammensetzt, nämlich einer mehr *unspezifischen*, auch bei anderen ungesättigten Fettsäuren vorhandenen Quote, und einem mehr *spezifischen* Moment, das offenbar eine Eigentümlichkeit der cyclischen Chaulmoografettsäuren darstellt. In diesem Sinne spricht einerseits die oben erwähnte Feststellung, daß die Chaulmoograpräparate hinsichtlich ihres Heilwertes den aus andersartigen Ölen hergestellten Zubereitungen erheblich überlegen sind, trotzdem diese zum Teil eine höhere Jodzahl aufweisen (s. S. 116; vgl. auch S. 69), und andererseits die oben (s. S. 122) betonte Tatsache, daß die Chaulmoografettsäuren auch nach Absättigung (als Dihydrochaulmoograsäure oder in jodierter Form) noch eine ausgesprochene therapeutische Wirksamkeit bei Lepra ausüben (s. auch S. 64 sowie S. 68). Daß zwischen der therapeutischen Wirkung der Fettsäuren des Chaulmoograöls und gewisser anderer Fette tatsächlich nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Unterschiede bestehen, wurde übrigens schon von ROGERS⁵, der sich ja sonst für die Gleichartigkeit des Wirkungsmechanismus ausgesprochen hat (s. S. 121), wohl unbeabsichtigt anerkannt, wenn er sagte, daß sich die Chaulmoografettsäuren wegen ihrer intensiveren Wirkung für die Behandlung der Tuberkulose nicht eignen, daß hierfür vielmehr besser

¹ LARA, C. B., u. G. FERNÁNDEZ: Zit. S. 64. — ² LARA, C. B.: Zit. S. 45. — ³ ANDERSON, H. H., G. A. EMERSON u. C. D. LEAKE: Zit. S. 105. — ⁴ SCHLOSSBERGER, H.: 2. Internat. Kongr. f. Mikrobiol., London 1936, Report of Proc. **1937**, 287 — Klin. Wschr. **16**, 73 (1937) — Beitr. Klin. Tbk. **89**, 614 (1937) — Angew. Chem. **50**, 407 (1937) — Orv. Hetil. **1937**. — ⁵ ROGERS, L.: Zit. S. 103.

die milder wirkenden Lebertranfettsäuren verwendet werden (vgl. S. 103). Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse sprechen also dafür, daß, auch im Gegensatz zu der Annahme von ADAMS und seinen Mitarbeitern (s. S. 122), die eigenartige Molekularstruktur der Chaulmoografettsäuren für die therapeutische Wirksamkeit der Chaulmoograpräparate von wesentlicher Bedeutung ist, daß dagegen das Vorhandensein der Olefinbindung im Ring für das Zustandekommen des Heileffektes allem Anschein nach kein unbedingtes Erfordernis darstellt.

Weiterhin läßt sich auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials sagen, daß der den Chaulmoografettsäuren eigentümliche *Fünfering* zwar vermutlich der Träger ihrer therapeutischen Wirksamkeit ist, aber allein einen Heileffekt bei Lepra offenbar nicht zu bewirken vermag. Vielmehr wird man ADAMS darin zustimmen dürfen, daß hierfür eine gewisse *Molekulargröße*, d. h. also eine entsprechend lange, aber doch nicht zu große *Seitenkette* Vorbedingung ist. So hat es sich gezeigt, daß die synthetisch dargestellte Δ_2 -Cyclopentenyllessigsäure (s. S. 41, 45 u. 117), welche nur eine ganz kurze Seitenkette aufweist, sowie die Dicyclopentenyllessigsäure (s. S. 45 u. 117), die aus zwei durch ein kurzes Zwischenstück verbundenen Fünferingen besteht, bei Lepra nur eine geringe Heilwirkung entfalten (LARA¹; s. S. 117). Andererseits besitzt nach den Angaben verschiedener Autoren (MCDONALD und DEAN², ROGERS³, MUIR⁴, READ⁵, ROUILLARD⁶, HENRY⁷ u. a.) die mit einer aus 10 CH₂-Gruppen bestehenden Seitenkette ausgestattete Hydnocarpussäure in Form des Natriumsalzes oder des Äthylesters bei Lepra eine stärkere therapeutische Wirksamkeit als die Chaulmoograensäure, die in ihrer Seitenkette 2 CH₂-Gruppen mehr aufweist (vgl. die Formeln auf S. 30). Darauf beruht nach der Annahme von HENRY⁷ die im Vergleich mit den Ölen von Taraktogenos kurzii und manchen Hydnocarpusarten, vor allem mit dem fast nur Hydnocarpussäure enthaltenden Öl von Hydnocarpus laurifolia s. wightiana, geringe therapeutische Wirksamkeit des westafrikanischen Gorliöls (von Calocoba echinata), da dieses nur Chaulmoograensäure, aber keine Hydnocarpussäure aufweist (s. S. 36). Auch SCHÖBL⁸ fand bei der Prüfung der beiden Säuren auf ihre entwicklungshemmenden Eigenschaften gegenüber Tuberkelbacillen in vitro ähnliche Unterschiede (s. S. 67). Wenn daher auch DE VERA und LARA⁹ auf Grund ihrer Behandlungsversuche an Leprösen die Ansicht vertreten, daß die beiden Fettsäuren hinsichtlich ihrer Heilwirkung einander ungefähr gleichwertig sind, so deuten aber doch die Befunde der oben genannten Autoren darauf hin, daß in der Reihe der Chaulmoografettsäuren hinsichtlich der Länge der Seitenkette auch eine obere Grenze im Sinne von ADAMS und seinen Mitarbeitern (s. STANLEY, COLEMAN, GREER, SACKS und ADAMS¹⁰) besteht, jenseits welcher die therapeutische Wirksamkeit abnimmt und schließlich völlig verschwindet. Entsprechend der Auffassung von ADAMS handelt es sich bei diesem Einfluß der Molekülgröße wohl in erster Linie um physikalische Faktoren, die ihrerseits vermutlich für die Verteilung der Substanzen im Organismus, vielleicht für ihre von READ¹¹ sowie NOLASCO¹² nachgewiesene Aufnahme durch die großen Monocyten und ihren dadurch ermöglichten Transport nach den Krankheitsherden (s. S. 88 u. 90), eventuell auch für die Aufnahme und Verwertung der Fettsäuren durch die Krankheitserreger maßgebend sind. Darüber, ob die therapeutisch

¹ LARA, C. B.: Zit. S. 45. — ² MCDONALD, J. T., u. A. L. DEAN: J. amer. med. Assoc. **76**, 1470 (1921). — ³ ROGERS, L.: Brit. J. Tbc. **16**, 110 (1922). — ⁴ MUIR, E.: Zit. S. 12 u. 106. — S. auch E. MUIR: Indian J. med. Res. **15**, 501 (1927). — ⁵ READ, B. E.: Pharmaceut. J. **57**, 412 (1923) — China med. J. **38**, 25 (1924). — ⁶ ROUILLARD, J.: Zit. S. 102. — ⁷ HENRY, T. A.: Kew Bull. **1926**, 17 — Proc. roy. Soc. Med. **20**, 995 (1927). — ⁸ SCHÖBL, O.: Philippine J. Sci. **23**, 533 (1923). — ⁹ DE VERA, B., u. C. B. LARA: J. Philippine Isl. med. Assoc. **9**, 307 (1929). — ¹⁰ STANLEY, W. M., G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS: Zit. S. 66. — ¹¹ READ, B. E.: Zit. S. 88. — ¹² NOLASCO, J. O.: Zit. S. 88.

wirksamen Fettsäuren im Organismus in unveränderter Form ihre Wirkung entfalten oder zuvor eine Umwandlung erfahren, liegen bis jetzt noch keine Untersuchungen vor.

Für das Verständnis des Wirkungsmechanismus der Chaulmoograpräparate ist ferner die Angabe von RODRIGUEZ¹ von Wichtigkeit, daß die Chaulmoograbehandlung im ganz frühen Stadium der Lepra, d. h. noch vor dem nachweisbaren Auftreten der Leprabacillen in den Maculae, wenig wirksam ist (s. S. 111). Diese Feststellung, daß also die Chaulmoograpräparate die Erkrankung nicht zu verhüten mögen, deutet darauf hin, daß eine Einwirkung der Substanzen auf die Erreger vorzugsweise oder ausschließlich *im krankhaft veränderten Gewebe*, d. h. in den Lepromen, erfolgt. Man hätte sich dementsprechend und auf Grund der Befunde von READ sowie NOLASCO (s. S. 88) vorzustellen, daß die dem Organismus enteral oder parenteral zugeführten wirksamen Fettsäuren durch Zellen des Reticuloendothels an den Ort des pathologischen Geschehens gebracht werden und dort zur Wirkung gelangen. Daß tatsächlich eine solche Anreicherung der wirksamen Substanzen im entzündlichen Gewebe stattfindet, wird auch durch die Untersuchungen von MAGAT², der bei tuberkulösen Meer-schweinchen nach Injektion einer Lecithinemulsion eine vermehrte perifokale Lipoidspeicherung nachweisen konnte, wahrscheinlich gemacht.

Was nun die Wirkung selbst anlangt, so hat man in dem gelungenen Nachweis von Leprabacillen bei scheinbar vollkommen geheilten Leprakranken (s. S. 115) schon einen Beweis gegen die direkte Beeinflussung der Leprabacillen durch die Chaulmoograpräparate, ja gegen deren Heilwert bei Lepra überhaupt erblicken wollen. Wenn es auch zweifellos stets das Ziel chemotherapeutischer Forschung sein muß, für jede infektiöse Erkrankung Substanzen aufzufinden, welche auf Grund spezifischer Affinitäten eine Vernichtung sämtlicher im erkrankten Organismus vorhandener Erreger zu bewirken vermögen, so ist aber damit doch keineswegs gesagt, daß eine chemotherapeutische Wirkung nur in einer solchen Abtötung der pathogenen Mikroorganismen zu bestehen braucht. Vielmehr ist es, besonders wenn es sich um chronische Infektionskrankheiten, wie gerade Lepra, handelt, sehr wohl denkbar, daß schon eine *geringgradige Schädigung* der Mikroben und eine dadurch bedingte Einschränkung ihrer Vermehrung einen therapeutischen Nutzen bedeuten und durch Ausbildung eines Gleichgewichtszustandes zwischen Erreger und Wirtsorganismus (vgl. SCHLOSSBERGER³) zum Rückgang und zur Abheilung der Krankheitsprodukte führen kann. Solange man bei einer bestimmten Infektionskrankheit über ein sterilisierend wirkendes Heilmittel nicht verfügt, wird man sich daher auch mit einer auf die betreffenden pathogenen Keime nur *entwicklungshemmend* wirkenden Substanz begnügen.

Ein solcher Mechanismus liegt z. B. aller Wahrscheinlichkeit nach der Heilwirkung des Quecksilbers, vielleicht auch des Wismuts, bei der Syphilis zugrunde, während die Salvarsanpräparate besonders bei frühzeitiger Anwendung infolge ihrer ausgesprochenen spirochätociden Eigenschaften tatsächlich eine Sterilisation des syphilitischen Organismus herbeizuführen vermögen (vgl. FISCHL und SCHLOSSBERGER⁴). Im Gegensatz zu derartigen stark parasiticid wirkenden Chemotherapeutica ist der durch die vorzugsweise nur entwicklungshemmend, nicht sterilisierend wirkenden Substanzen erreichbare Heileffekt dadurch charakterisiert, daß er einerseits nur bei lange Zeit fortgesetzten Kuren in die Erscheinung tritt, und daß andererseits nach Aufhören der Behandlung Rückfälle zu befürchten sind.

¹ RODRIGUEZ, J.: Zit. S. 111. — ² MAGAT, J.: Virchows Arch. **267**, 477 (1928). — ³ SCHLOSSBERGER, H.: Zit. S. 123. — ⁴ FISCHL, V., u. H. SCHLOSSBERGER: Zit. S. 2.

Beides trifft nun aber für die *Wirkungsweise der Chaulmoograpräparate* unbedingt zu. Ebenso wie der lange Zeit hindurch nur mit Quecksilber behandelte und dadurch erscheinungsfrei gewordene Luetiker im allgemeinen noch Spirochäten beherbergt, die eines Tages zum Wiederaufflackern des Prozesses führen können, kommt es nach den vorliegenden klinischen Beobachtungen auch beim Leprakranken durch eine Jahre lang fortgesetzte Zufuhr von Chaulmoograpräparaten in der Mehrzahl der Fälle offenbar nur zu einer Unterdrückung, nicht zu einer völligen Ausmerzung der Infektion (s. S. 114). Diese Unterbindung der Mikrobenvermehrung durch das Chemikale kann aber, wenn sie genügend lange aufrechterhalten wird, *sekundär* zu einer stärkeren Entfaltung der Abwehrkräfte, d. h. der natürlichen Heilungsvorgänge, und dadurch zu einer Rückbildung der Läsionen, eventuell auch zu einer Abkapselung der Erreger führen.

Daß bei klinisch geheilten Leprösen unter Umständen noch Leprabacillen, besonders in anscheinend gesunden Gewebspartien, nachzuweisen sind (s. S. 115), ist bei dieser Betrachtungsweise und unter Berücksichtigung der vorhin erwähnten Befunde von READ und NOLASCO, nach denen die Chaulmoograderivate durch Histiocyten nach den entzündlich veränderten Gewebspartien gebracht werden, nicht verwunderlich. Auch die Tatsache, daß für die Behandlung der Lepra mit Chaulmoograpräparaten ebenso wie für die Chemotherapie der Syphilis die Heilungsaussichten in der Frühperiode, solange die Zahl der Erreger noch gering ist und größere Läsionen noch fehlen, am günstigsten sind (s. S. 111 u. 113), steht mit dieser Interpretation in vollkommener Übereinstimmung.

Schließlich sprechen auch noch die Ergebnisse der mit Chaulmoograpräparaten angestellten Reagensglasversuche im Sinne dieser Auffassung. Wie nämlich bereits eingehend dargelegt wurde (s. S. 66), üben die Chaulmoograpräparate *in vitro* eine stark hemmende Wirkung auf das Wachstum säurefester Bacillen aus, während ihre abtötende Wirkung auf derartige Bakterien anscheinend außerordentlich gering ist (s. S. 72). Man kann sich daher sehr wohl vorstellen, daß durch die Chaulmoograderivate bei den Angehörigen der säurefesten Bakteriengruppe auch *in vivo* eine Beeinträchtigung der Stoffwechselfvorgänge und dadurch eine Verminderung oder gar ein vollständiges Aufhören der Proliferationsvorgänge bewirkt wird.

Entsprechend den hier entwickelten Gedankengängen würde die Heilwirkung der Chaulmoograpräparate bei Lepra und ebenso auch bei anderen, durch säurefeste Bakterien hervorgerufenen Erkrankungen (Tuberkulose, s. S. 117; JOHNESche Krankheit (s. S. 120) also darin bestehen, daß sie vermutlich durch zellige Elemente auf dem Blut- oder Lymphwege nach den Krankheitsprodukten gebracht werden und dort durch *direkte Einwirkung* auf die hier befindlichen Erreger deren *Vermehrung hemmen*; diese *primäre* Beeinflussung der krankmachenden Bakterien hätte dann *sekundär* eine *vermehrte Aktivität der Abwehrmaßnahmen* des erkrankten Organismus zur Folge, wodurch es dann zu einer Einschmelzung und Resorption des Granulationsgewebes kommt. Nach diesen Vorstellungen würde also der kranke Körper durch die Schwächung der Erreger unter Umständen in die Lage versetzt, mit der Infektion ebenso fertig zu werden, wie dies bei der Spontanheilung ohne Unterstützung der Fall ist.

Zutreffendenfalls wäre der besonders von WADE¹, LARA² sowie LARA und DE VERA³ vertretene Standpunkt ohne weiteres verständlich, daß bei der Lepra-behandlung mit Chaulmoograderivaten das Auftreten von Herdreaktionen zum Zustandekommen des Heileffektes nicht erforderlich ist (s. S. 103). Es soll damit die Möglichkeit, daß derartige entzündliche Vorgänge in den Krankheitsprodukten

¹ WADE, H. W.: Zit. S. 103. — ² LARA, C. B.: Zit. S. 103. — ³ LARA, C. B., u. B. DE VERA: Zit. S. 103.

nach Art der Tuberkulinreaktionen unter Umständen einen therapeutischen Nutzen haben und etwa die Abbau- und Vernarbungsvorgänge in den Läsionen in Gang bringen oder fördern können (vgl. MUIR¹), keineswegs abgelehnt werden, obwohl durch derartige Reaktionen, wie dies bereits dargelegt wurde (s. S. 87, 102 u. 108), mitunter auch das gerade Gegenteil, nämlich ein Fortschreiten des Prozesses bewirkt werden kann. Nach den vorliegenden Forschungsergebnissen hat es indessen den Anschein, daß die eigentliche spezifische Wirkung des Chaulmoograöls mit diesen Reaktionen nichts zu tun hat, daß diese vielmehr als Ausdruck des oben (S. 123) erwähnten unspezifischen Anteils der Wirkung der Chaulmoograpräparate anzusehen sind, aber auch durch andere ungesättigte Fettsäuren hervorgerufen werden können und in der Hauptsache auf einer Reizung des reizempfindlichen Granulationsgewebes beruhen. Außerdem besteht dann natürlich auch noch die Möglichkeit, daß die ungesättigten Fettsäuren sonst noch gewisse Wirkungen auf den behandelten Organismus ausüben. So hat z. B. McCARRISON² bei seinen experimentellen Untersuchungen eine ziemlich starke Beeinflussung der endokrinen Drüsen und des Stoffwechsels nachweisen können; bei dem engen Zusammenhang zwischen Immunitäts- und Stoffwechselprozessen erscheint es daher nicht ausgeschlossen, daß bei der Chaulmoograbehandlung neben der spezifischen Wirkung auf bestimmte Krankheitserreger auch eine solche unspezifische Förderung der Abwehrvorgänge seitens des erkrankten Körpers erfolgt.

Inwieweit die hier dargelegten Überlegungen zutreffen, wird das weitere Studium des Wirkungsmechanismus der Chaulmoogra-derivate ergeben. Zusammenfassend läßt sich wohl sagen, daß das Chaulmoograöl und die ihm nahestehenden Öle anderer Flacourtiaceenarten als wirksame Mittel zur Therapie der Lepra angesehen werden müssen, und daß es sich hierbei offenbar um eine *spezifische* Beeinflussung des Krankheitsprozesses handelt. Wenn auch die Behandlungsergebnisse bisher nur zum Teil befriedigen, so hat es doch den Anschein, daß sich durch enge Zusammenarbeit von Klinik und Laboratorium weitere Verbesserungen auf diesem Gebiete erzielen lassen. Ob und inwieweit daraus auch Anhaltspunkte für eine wirksame Chemotherapie der Tuberkulose gewonnen werden können, muß indessen vorderhand dahingestellt bleiben.

¹ MUIR, E.: Lancet **206**, 277 (1924). — ² McCARRISON, R.: Indian J. med. Res. **11**, 1 (1923).

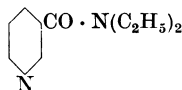
Pyridin- β -carbonsäurediäthylamid (Coramin)¹.

Von

F. HILDEBRANDT-Gießen.

Mit 3 Abbildungen.

Die Grundsubstanz, von der sich das Coramin herleitet, ist die Pyridin- β -carbonsäure oder Nicotinsäure. Es gibt bekanntlich 3 Pyridincarbonsäuren^{2, 3}: 1. die Pyridin- α -carbonsäure oder Picolinsäure, 2. die Pyridin- β -carbonsäure oder Nicotinsäure, 3. die Pyridin- γ -carbonsäure oder Isonicotinsäure. Sie sind recht wenig giftig und haben am Kaninchen nur eine schwache narkotische Wirkung. Am Frosch wirken sie lähmend. Eine Verstärkung der Wirkung tritt bei den Alkylestern der Pyridincarbonsäuren auf. Die Amide der Pyridincarbonsäuren zeigen ebenfalls eine leicht narkotische Wirkung, ohne Atmung und Kreislauf stärker zu beeinflussen; ihre Giftigkeit ist gering. Durch Eintritt von Alkylgruppen in die Amidogruppe wird nicht etwa die narkotische Grundwirkung verstärkt, sondern vielmehr die narkotische in eine hauptsächlich erregende Wirkung umgewandelt^{2, 3}. Das Monoäthylamid hat dabei noch stark narkotische Eigenschaften, während das Diäthylamid stärker erregend wirkt. Nach UHLMANN³ nimmt das Pyridin- β -carbonsäurediäthylamid (Coramin) innerhalb der ganzen Gruppe eine dominierende Stellung ein, indem es eine dem Campher fast identische Wirkung besitzt.



Es ist ein helles, dickflüssiges, fast geruchloses Öl, das bei 150° und 2 mm Druck unzersetzt destilliert; in Wasser wie in organischen Lösungsmitteln ist es leicht löslich, mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar. Der Teilungskoeffizient beträgt nach SCHÜBEL und GEHLEN⁴ 1:40.

Chemische Reaktionen. Nach SCHÜBEL⁵ gibt eine Coraminlösung mit Gerbsäurelösung einen flockigen Niederschlag. Beim Versetzen einer Coraminlösung mit gesättigter Natronlauge scheidet sich das Coramin als blaßgelbe ölige Flüssigkeit ab. BUZZO und CARRATALA⁶ geben eine Reihe von Farbreaktionen an: Coramin gibt mit 10% Silbernitrat- und darauf mit 10% Pikrinsäurelösung versetzt einen orangeroten Niederschlag (Empfindlichkeitsgrenze 1:150). Weniger empfindlich ist die Blaufärbung mit 10% Kupfersulfatlösung. Mit 10% Tanninlösung gibt Coramin bis zu einer Verdünnung 1:250 einen weißen Niederschlag, mit Platinchlorid einen gelblichen und mit Jod in 0,25proz. Lösung einen kastanienbraunen Niederschlag. Die empfindlichste Reaktion ist die folgende: Eine Coraminlösung wird in der Kälte mit 10 Tropfen $\frac{n}{10}$ Jodlösung und 5 Tropfen 10proz. Platinchloridlösung versetzt.

¹ Abgeschlossen am 1. VIII. 1937.

² FAUST, E. ST.: Schweiz. med. Wschr. **1924**, 229.

³ UHLMANN, FR.: Z. exper. Med. **43**, 556 (1924).

⁴ SCHÜBEL, K., u. W. GEHLEN: Arch. f. exper. Path. **133**, 295 (1928).

⁵ SCHÜBEL, K.: Z. exper. Med. **48**, 593 (1926).

⁶ BUZZO, A., u. R. E. CARRATALA: Rev. Asoc. méd. argent. **48**, 615 (1934) (Spanisch) — Ber. Physiol. **83**, 235 (1935).

Es entsteht sofort ein schokoladenbrauner Niederschlag, der allmählich, besonders bei starken Verdünnungen, in violett übergeht. Diese Reaktion wird von Coraminlösungen bis zu einer Verdünnung von 1:1000000 gegeben.

Akute Allgemeinwirkung.

Seiner pharmakologischen Wirkung nach, die in erster Linie das Zentralnervensystem betrifft, weist das Coramin Verwandtschaft mit dem Campher, aber auch mit dem Nicotin auf. Seine Wirkung ist erregend und lähmend.

Frosch. Injiziert man einem Frosch die Dosis von 0,3—0,4 mg/g in den Brustlymphsack, so zeigen sich bereits nach einigen Minuten die ersten Anzeichen der Wirkung. Nach kurzdauernder Erregung wird das Tier ruhiger und zieht beim Sprung seine Hinterbeine anfänglich nur unvollkommen, später gar nicht mehr nach. Spontanbewegungen fehlen, der Frosch reagiert aber noch prompt auf Kneifen und Lageveränderungen. Nach einiger Zeit wird die Haltung des Tieres eigenartig; der Kopf ist stark gesenkt und die Brustwirbelsäule geknickt. Die Vorderbeine sind krampfartig auf die Brust geschlagen, sie werden nicht bewegt, während die Hinterbeine schlaff sind. Aus der Rückenlage wendet sich der Frosch noch um, später wird sie dauernd getragen. In diesem Stadium treten bei stärkeren Reizen oder Lageveränderungen klonisch-tonische Krämpfe des ganzen Körpers auf, die aber nur kurz andauern und niemals zu einem dauernden Tetanus, wie nach Strychnin, führen. Nach großen Dosen sind die Krämpfe nur von kurzer Dauer, es besteht schlaffe Lähmung; nur die Vorderbeine bleiben

Tabelle 1. Krampfdosen: Coramin in mg/kg.

Tierart	Intra-venös	Intra-muskulär	Sub-cutan	Per os	Intra-peritoneal	Bemerkungen	Literaturangabe	
Katze dekapit.	50						BLUME ¹	
Kaninchen	125	250	350	650			KOHLHOFF ²	
	50		200			SCHÜBEL u. GEHLEN ³		
	über 125		350		600	SCHOEN ⁴		
	135		296			Mittelwert aus größ. Versuchsreihen	HILDEBRANDT u. MÜGGE ⁵	
Meerschwein- chen Ratte		310			150		AXMACHER ⁶	
					200		SCHWAB u. JUNG ⁷	
					250	450-500	minim. Krampfdosis sichere Krampfdosis	HAAS ⁸
	95			300-350			KOHN u. JACOBI ⁹ KOHN u. JACOBI ⁹ TARTLER ¹⁰	
Tauben			360				ZIPF, WINDSCHUS u. KOKOSCHKA ¹¹	
		200					ALBUS ¹² WINNIWARTER ¹³	

¹ BLUME, W.: Arch. f. exper. Path. **116**, 234 (1926).

² KOHLHOFF, H.: Arch. f. exper. Path. **136**, 331 (1928).

³ SCHÜBEL, K., u. W. GEHLEN: Arch. f. exper. Path. **133**, 295 (1928).

⁴ SCHOEN, R.: IX. Fortbild.-Lehrgang Bad-Nauheim 1932.

⁵ HILDEBRANDT, F., u. H. MÜGGE: Schmerz usw. **9**, 95 (1936).

⁶ AXMACHER, FR.: Arch. f. exper. Path. **183**, 478 (1936).

⁷ SCHWAB, R., u. J. JUNG: Z. exper. Med. **99**, 749 (1936).

⁸ HAAS, H. T. A.: Arch. f. exper. Path. **184**, 468 (1937).

⁹ KOHN, R., u. M. JACOBI: Arch. f. exper. Path. **179**, 448 (1935).

¹⁰ TARTLER, O. P.: Diss. Gießen 1929.

¹¹ ZIPF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).

¹² ALBUS, G.: Arch. f. exper. Path. **182**, 471 (1936).

¹³ WINNIWARTER, FR.: Arch. f. exper. Path. **185**, 95 (1937).

Tabelle 2. Tödliche Dosen: Coramin in mg/kg.

Tierart	Intra-venös	Intra-muskulär	Sub-cutan	Per os	Intra-peritoneal	Bemerkungen	Literaturangabe
Hund	150—200	150-200					MASSART ¹
Kaninchen	über 200		400 300-400	650			SCHOEN ² BEHRENS u. REICHELT ³ MALONEY ⁴
Meerschweinchen			300		225	mittlere let. Dosis	
Ratte			500 470		250	minim. let. Dosis	SCHWAB u. JUNG ⁵ HAAS ⁶ ALBUS ⁷
					450 450	sichere let. Dosis	HAAS ⁶ KOHN u. JACOBI ⁸ ZIPF, WINDSCHUS u. KOKOSCHKA ⁹
Maus			300		300	mittlere let. Dosis	MALONEY ⁴ BEHRENS u. REICHELT ³ ZOPF, WINDSCHUS u. KOKOSCHKA ⁹
Frosch			1000				ZIPF, WINDSCHUS u. KOKOSCHKA ⁹

steif. Tötet man das Tier in diesem Stadium, so findet man die Muskulatur des Thorax und der Vorderbeine tetanisch kontrahiert, während die andere Muskulatur schlaff ist. Beim Kaltblüter steht demnach die Lähmung im Vordergrund, das Coramin wirkt bei diesem Tier ähnlich wie Campher. Die eigenartige Haltung der Vorderbeine erinnert andererseits an die durch Nicotin hervorgerufene Vergiftung¹⁰.

Warmblüter. Am Kaninchen hat UHLMANN¹¹ als erster die Wirkung des Coramins eingehend beschrieben. Injiziert man einem Kaninchen intravenös etwa 50 mg Coramin, so beobachtet man als erstes Symptom nach der Einspritzung eine starke Beschleunigung und Vertiefung der Atmung. Gleichzeitig wird das Tier erregt, springt umher, stellt sich auf die Hinterbeine, schrickt zurück. Bisweilen klopft es mit den Hinterläufen auf den Boden. Berühren der Schnauze oder der Tasthaare löst lebhaft Abwehrbewegungen mit Beißen und Schlagen der Vorderextremitäten aus. Die Reflexe sind deutlich gesteigert und oft tritt allgemeines Zittern auf. Nach 15—20 Minuten ist der Höhepunkt der Wirkung erreicht, dann beruhigt sich das Tier wieder, die Atmung wird wieder langsamer und das Zittern hört auf. Nach 1—2 Stunden sind alle Symptome verschwunden. Werden die Dosen gesteigert, so treten nach 10 bis 15 Minuten Krämpfe auf, die sich zunächst in Trismus und Opisthotonus äußern. Nach einiger Zeit folgen klonisch-tonische Krämpfe, die einige Minuten dauern und dann etwas nachlassen oder zum Tode führen. Die Krämpfe können sich nach einer kurzen Pause wiederholen. Die höchst ertragenen Dosen betragen nach UHLMANN¹¹ für das Kaninchen 0,2 g/kg intravenös, subcutan 0,5, per os 1,2. Hunde, Meerschweinchen und Ratten zeigen prinzipiell das gleiche Bild.

¹ MASSART, J.: Arch. internat. Pharmacodynamie **37**, 34 (1930).

² SCHOEN, R.: IX. Fortbild.-Lehrgang Bad-Nauheim 1932.

³ BEHRENS, B.: u. E. REICHELT, Klin. Wschr. **1933**, 1860.

⁴ MALONEY, A. H.: Quart. J. exper. Physiol. **25**, 155 (1935).

⁵ SCHWAB, R., u. J. JUNG: Z. exper. Med. **99**, 749 (1936).

⁶ HAAS, H.: Arch. f. exper. Path. **184**, 468 (1937).

⁷ ALBUS, G.: Arch. f. exper. Path. **182**, 471 (1936).

⁸ KOHN, R., u. M. JACOBI: Arch. f. exper. Path. **179**, 448 (1935).

⁹ ZIPF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).

¹⁰ DIXON, W.: Dies. Handb. **2II**, 660.

¹¹ UHLMANN, FR.: Z. exper. Med. **43**, 556 (1924).

Resorption und Entgiftung.

Die Resorption des Coramins aus dem Muskel- oder subcutanen Bindegewebe erfolgt sehr schnell. Dies ergibt sich schon aus dem geringen Abstand der subcutanen Krampfdosis von der intravenösen, die nur gut das Doppelte beträgt¹. Auch aus dem Magen-Darmkanal wird es gut resorbiert, denn die perorale Krampfdosis ist nur rund 5mal höher als die intravenöse. Nach KOHLHOFF² wird es bereits von der Magenschleimhaut aufgenommen, denn auch nach Abbinden des Pylorus treten bei Kaninchen nach entsprechend hoher Dosis typische Krämpfe auf.

Genau messende Untersuchungen liegen von HILDEBRANDT und MÜGGE³ für das Kaninchen vor, bei dem die mittlere subcutane Krampfdosis in 84 Einzelversuchen mit verschiedenen, nahe beieinanderliegenden Dosen ermittelt wurde. Es ergab sich ein Wert von 296 mg/kg gegenüber einer mittleren intravenösen Krampfdosis von 135 mg/kg. Der Mittelwert bis zum Auftreten der Krämpfe bei den subcutanen Krampfdosen betrug 31 Minuten.

Von den gleichen Autoren³ wurde auch die Entgiftungsgeschwindigkeit des Coramins für das Kaninchen ermittelt: Unter Variierung der Zeit ließen sie bestimmte Coraminmengen durch Dauerinfusion intravenös einfließen bis zum Auftreten des ersten Krampfanfalls. Zu diesem Zeitpunkt ist der Wert der intravenösen Krampfdosis von 135 mg Coramin im Blut erreicht. Zieht man diesen Wert von der Gesamtmenge des eingelaufenen Coramins ab, so kann man die pro Minute und Kilogramm entgiftete Coraminmenge berechnen. Es ergibt sich eine Entgiftungsgeschwindigkeit von 2 mg/kg/Min. in guter Übereinstimmung mit den in Tierversuchen erhobenen Befunden über die Dauer der Coraminwirkung.

Über die Entgiftung selbst ist praktisch nichts bekannt, wahrscheinlich wird das Coramin durch die Niere, aber nicht als solches, ausgeschieden⁴.

Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Die Wirkung des Coramins auf das Zentralnervensystem ist sehr von der Dosierung abhängig. Kleine Dosen wirken praktisch rein erregend, mit steigender Dosierung schlägt aber diese Erregung allmählich in eine Lähmung um.

Die Prüfung der Körperstell- und Labyrinthstellreflexe nach MAGNUS⁵ durch KOHLHOFF² ergab, daß kleine Dosen (25—100 mg intravenös, bis zu 300 mg/kg subcutan) rein erregend wirken. Die Reflexe der Lage der Bewegung (Progressivreaktionen, tonische Labyrinth- und Halsreflexe auf Extremitäten, Halsstellreflexe und Körperstellreflexe auf den Körper) sind gesteigert; bei höheren Dosen (125 mg/kg intravenös, 250 mg/kg intramuskulär oder ab 350 mg/kg subcutan) treten heftige Krämpfe in Seitenlage auf, wobei der Streckkrampf überwiegt und das Tier in völliger Seitenlage mit Opisthotonus daliegt. Die Körperstellreflexe sind dabei gelähmt, sie kehren nach Abklingen der Krämpfe wieder langsam zurück. Je nach der Höhe der angewandten Krampfdosis erholen sich die Tiere allmählich innerhalb 1—2 Stunden oder gehen während eines Anfalls in einem maximalen Streckkrampf zugrunde.

Die folgende, aus der Arbeit KOHLHOFFs entnommene Tabelle gibt näheren Aufschluß über die erregenden und lähmenden Dosen bei den verschiedenen Applikationsarten, und weiter über den Eintritt und die Dauer der Wirkung.

¹ SCHOEN, R.: IX. Fortbild.-Lehrgang Bad-Nauheim 1932, 76.

² KOHLHOFF, H.: Arch. f. exper. Path. 136, 331 (1928).

³ HILDEBRANDT, F., u. H. MÜGGE: Schmerz usw. 1936, H. 3.

⁴ SCHÜBEL, K., u. W. GEHLEN: Arch. f. exper. Path. 133, 295 (1928).

⁵ MAGNUS: Körperstellung. Berlin 1924.

Applikationsart	Wirkungseintritt nach Minuten	Rein erregende Wirkung (Dosis in mg/kg)		Wirkungsdauer in Minuten	Krampfdosis in mg/kg Lähmung der Stellreflexe
		untere Grenze	obere Grenze		
Intravenös . . .	sofort	25	100	18—30	125
Intramuskulär .	6—10	100	200	12—90	225
Subcutan . . .	2—3	200	300	10—45	350*
Per os	10	200	600	15—120	650*

* Zugleich tödliche Dosis. Die auffallende Raschheit des Todes — sie wurde auch am doppelseitig vagotomierten Tier beobachtet — läßt sich nicht durch reflektorischen Herzstillstand erklären.

Bis zur Krampfdosis ist allen Arten der Applikation eine rein erregende Wirkung gemeinsam. Bei subcutaner und peroraler Zufuhr fallen Krampf- und Toddosen zusammen.

Weiter hat KOHLHOFF¹ durch Abtragung einzelner Hirnpartien beim Kaninchen den Angriffspunkt näher festzulegen versucht. Dabei ergab sich, daß nach Entfernung des Großhirns vor den Thalami die Coraminwirkung keinerlei Änderung erfährt. Auch die Decerebrierung zwischen den Vierhügeln ist ohne Einfluß, die Krampfdosis bleibt die gleiche.

Daß das Coramin auch am Rückenmark angreift, geht aus weiteren Versuchen von KOHLHOFF¹ am Kaninchen hervor, bei denen das Rückenmark unterhalb der Membrana atlanto-occipitalis durchtrennt war. Die Krämpfe treten auch in diesem Falle bei der Dosis, die beim normalen Tier Krämpfe hervorruft, auf, allerdings ist ihr Charakter mehr tonisch. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von BLUME² an der dekapitierten Katze, denn dieser beobachtete nach intravenöser Injektion von 40—50 mg Coramin pro Kilogramm eine Reflexsteigerung bei Auslösung des homolateralen Beugereflexes durch Reizung des zentralen Stumpfes des Nervus peroneus. An der Taube glaubt WINNIWARTER³ nach Großhirnentfernung eine Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Coramin feststellen zu sollen, doch ist die Heraufsetzung der Krampfdosis gegenüber dem normalen Tier (70 mg gegen 60 mg/kg) so gering, daß sie noch in die Streuung der Krampfdosen fällt.

Nach den bisher angeführten Versuchen kann man von einer besonderen Prädilektionsstelle der Coraminwirkung am Zentralnervensystem kaum sprechen. Alle Abschnitte des Gehirns wie Rückenmarks scheinen ungefähr gleich empfindlich zu sein.

Den Angriffspunkt des Coramins am Rückenmark verlegt BLUME² in den sensiblen Teil des Reflexbogens, und zwar deswegen, weil am durch Querschnitt nach oben und unten isolierten Rückenmarksschnitt nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln des Plexus brachialis die Vorderextremitäten der dekapitierten Katze sich nicht mehr an den Coraminkrämpfen beteiligen. Mit der gleichen Versuchsanordnung, mit welcher KOLL⁴ den Angriffspunkt des Cardiazols am Rückenmark näher zu lokalisieren versucht hat (vgl. dieses Handbuch, „Cardiazol“ von F. HILDEBRANDT), versucht KOLL auch den für Coramin festzulegen. Allerdings liegt für das Coramin noch keine ausführliche Mitteilung vor, so daß als Unterlage für diese Ausführungen nur der kurze Auszug aus dem Vortrage KOLLs⁵ zur Verfügung steht. Nach diesem und einer brieflichen Mitteilung des

¹ KOHLHOFF, H.: Arch. f. exper. Path. **136**, 331 (1928).

² BLUME, W.: Arch. f. exper. Path. **116**, 234 (1926).

³ WINNIWARTER, FR.: Arch. f. exper. Path. **185**, 95 (1937).

⁴ KOLL, W.: Arch. f. exper. Path. **184**, 365 (1937).

⁵ KOLL, W.: Arch. f. exper. Path. **181**, 166 (1936).

Autors liegen für das Coramin ähnliche Verhältnisse wie für das Cardiazol vor, doch ist der Synergismus mit Strychnin schwächer. Auch das Coramin hat aber eine starke Wirkung auf die motorischen Reflexapparate. Der Angriffspunkt von Cardiazol und Coramin ist aber nicht identisch, denn es läßt sich für die beiden Substanzen ein deutlicher, wenn auch nicht sehr starker Synergismus nachweisen. Andere Angriffspunkte im Rückenmark werden von KOLL noch daraus gefolgert, daß durch das Coramin (auch nach Querschnitt im unteren Thorakalmark) tonische Muskelverkürzungen ausgelöst werden.

Sehr wahrscheinlich ist auch nach UHLMANN¹ eine selektive Reizung des Rückenmarks, auf die dieser Autor die Steigerung des Sexualtriebes bei kräftigen männlichen Kaninchen zurückführt.

Antagonismus gegen Narkotica („Weckwirkung“).

Die erregende Wirkung des Coramins auf das Zentralnervensystem muß besonders deutlich dann in Erscheinung treten, wenn dessen Erregbarkeit durch Narkotica herabgesetzt ist. Da aber andererseits dem Coramin in höherer Dosierung auch lähmende Wirkungen auf das Zentralnervensystem eigen sind, so muß bei höheren Dosen Coramin sich seine lähmende Wirkung zur lähmenden Wirkung der Narkotica hinzuaddieren.

Der Antagonismus Coramin-Narkotica ist von einer großen Anzahl Autoren und mit den verschiedensten Narkoticis untersucht worden². Die ersten Untersuchungen in dieser Richtung wurden unter SCHOENS Leitung durch KOHLHOFF³ am Kaninchen durchgeführt. Als Narkotica wurden Paraldehyd (1 g/kg per os) und Chloralhydrat (0,6—0,8 g/kg) verwandt. Gegenüber Paraldehyd bei mittlerer Narkosetiefe (Stadium II—III) gelang es KOHLHOFF, mit kleinen Coramindosen von 50 mg/kg intravenös die Narkose für kürzere Zeit, etwa 10 Minuten, zu unterbrechen. Die Tiere setzen sich sofort nach der Injektion auf, machen Laufversuche; die Halsstellreflexe, die Körperstellreflexe und der vertikale Augennystagmus kehren vorübergehend zurück. Durch Steigerung der Dosen oder mehrfache Injektionen in kurzen Intervallen ist es nicht möglich, die Wirkung zu verstärken. Bei tiefer Narkose ist der Erfolg auch bei Steigerung der Coraminmenge sehr gering.

Die antagonistische Wirkung gegenüber Chloralhydrat war in KOHLHOFFS Versuchen sehr gering. Nur die Atmung war deutlich erregt. Auch durch mehrfache Injektionen in kurzen Abständen gelang es nicht, die Narkose auf kurze Zeit zu unterbrechen.

Systematische Untersuchungen wurden weiter von einer Reihe von Autoren an Ratten durchgeführt, die sich schon wegen ihrer Billigkeit zu Serienversuchen besonders gut eignen.

Barbitursäurederivate. Es seien hier zunächst einmal die Versuche über den Antagonismus Coramin-Barbitursäure-Derivate besprochen. Nach TARTLER⁴ ist der Antagonismus Coramin-Medinal nur schwach. Ein flüchtiges Aufwachen der Tiere tritt erst bei Dosen von 20 mg/100 g Ratte subcutan auf, doch zeigen sich bei diesen kleinsten wirksamen Dosen bereits leichte Krampferscheinungen. Höhere Dosen von 30 mg wirken negativ; die Tiere bleiben in voller Narkose, als Zeichen der durch das Coramin gesetzten Erregung treten klonische

¹ UHLMANN, FR.: Z. exper. Med. **43**, 556 (1924).

² An niederen Tieren (Salamanderlarven) lassen sich Vergiftungen mit Chloralhydrat, Äthylalkohol, Avertin und Medinal durch Coramin antagonistisch beeinflussen. Günstigste Konzentration 1:250 (O. GESSNER u. A. BEHREND: Klin. Wschr. **1933**, 1450).

³ KOHLHOFF, H.: Arch. f. exper. Path. **136**, 331 (1928).

⁴ TARTLER, O. P.: Diss. Gießen 1929.

Krämpfe auf. Es wird also auch die Krampfdosis nicht erhöht, woraus ebenfalls hervorgeht, daß dieser Antagonismus nur einen äußerst geringen Grad besitzt.

Etwas günstigere Resultate gibt MALONEY¹ an. Die von ihm verwandte Medinaldosis von 20 mg/100 g ist die gleiche wie die TARTLERS. Bis 15 mg pro 100 g ist Coramin ohne Wirkung; 20 mg wecken im Durchschnitt für eine Stunde auf, ohne daß Krämpfe auftreten würden. Die Tiere verfallen aber wieder in Narkose und die Erholung aus der Medinalvergiftung ist gegenüber den Kontrollen deutlich verzögert. Bei 30 mg erwachen die Tiere vorübergehend aus der Narkose, es treten aber auch bereits Krämpfe auf. Die Lähmung wird durch das Coramin noch verstärkt und über 60% der Tiere sterben. Da bei 40 mg keine Weckwirkung, sondern nur Krämpfe mit anschließender tiefer Lähmung auftreten, ergibt sich in den Versuchen von MALONEY ein Optimum für die weckende Dosis zwischen 20 und 30 mg/100 g.

In größeren Versuchsreihen haben weiter KOHN und JACOBI² sowie ZIFF und Mitarbeiter^{3, 4} die Wirkung des Coramins bei der Medinalvergiftung der Ratte und Maus geprüft. Erstere konnten (die Medinaldosis war die gleiche wie die in den oben zitierten Arbeiten, nämlich 20 mg/100 g) die Versuche von MALONEY bestätigen. Auch sie sahen unter 15 mg Coramin pro 100 g keine Wirkung, zwischen 15 und 20 mg eine gewisse Weckwirkung, bei 40 mg kein wirkliches Erwachen, aber meistens Krämpfe. Auch nach ihren Angaben erfolgt die Erholung aus dem Medinalschlaf mit Coramin langsamer als ohne Coramin. Nach ZIFF und Mitarbeitern^{3, 4} entfaltet das Coramin an der Maus in Medinalvergiftung keine Weckwirkung, sondern beschleunigt den Tod der Versuchstiere.

Aus diesen Angaben ergibt sich somit, daß an Ratte und Maus der Antagonismus Coramin-Medinal nur in einem bestimmten Dosierungsbereich des Coramins schwach ausgeprägt ist, und weiter, daß sich die lähmende Wirkung des Coramins in hohen Dosen deutlich zu der des Medinals hinzuaddiert.

Ebenso wie an der Ratte ist auch am Kaninchen die antagonistische Wirkung des Coramins gegenüber Medinal nur gering. So gibt MALONEY¹ an, daß Kaninchen, die durch intraperitoneale Injektion von 150—200 mg/kg in Medinalnarkose versetzt sind, durch 80 mg Coramin intravenös oder subcutan nur vorübergehend aufgeweckt werden können, daß kurz darauf aber der Tod durch Lähmung eintritt. Es gelang auch nicht, mit fraktionierten Coramindosen oder durch Krampfdosen die Tiere dauernd aus der Medinalnarkose zu erwecken. Die lähmende Komponente des Coramins spricht sich auch in diesen Kaninchenversuchen in einer deutlichen Verlängerung der Erholung gegenüber Medinal allein aus.

Völlig negative Resultate erhielt auch AXMACHER⁵, denn er gibt an, daß Kaninchen in Veronalnarkose von 0,118 g/kg unter Coramininjektionen von im Mittel 344 mg/kg sich so verhielten, als ob sie unbehandelt geblieben wären. MORITSCH⁶ gibt sogar eine deutliche Narkosevertiefung der Veronalnarkose durch intravenöse Injektion von 40 mg Coramin an.

Auch gegenüber anderen Barbitursäurederivaten ist die antagonistische Wirkung des Coramins schwach, bei höheren Dosen macht sich seine lähmende Komponente ungünstig bemerkbar. So gibt MORITSCH⁶ an, daß die Luminalnarkose des Kaninchens ebenso wie die Somnifenvergiftung durch Coramin in

¹ MALONEY, H.: *Quart. J. exper. Physiol.* **25**, 155 (1935) — *Arch. internat. Pharmacodynamie* **52**, 373 (1936) — *J. of Pharmacol.* **54**, 155 (1935).

² KOHN, R., u. M. JACOBI: *Arch. f. exper. Path.* **179**, 448 (1935).

³ ZIFF, K.: *Arch. f. exper. Path.* **181**, 156, 160 (1936).

⁴ ZIFF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: *Arch. f. exper. Path.* **185**, 113 (1937).

⁵ AXMACHER, FR.: *Arch. f. exper. Path.* **183**, 478 (1936).

⁶ MORITSCH, P.: *Arch. f. exper. Path.* **168**, 249 (1932).

der Dosierung von 30—40 mg intravenös auffallend, und zwar unmittelbar nach der Coramininjektion, deutlich vertieft wird. Nur bei Chloreton ist eine deutliche Weckwirkung nachweisbar. Auch nach LENDLE¹ wird die Pernoctonnarkose der Ratte durch Coramin nicht verkürzt, sondern meistens verlängert. Nach BARLOW² ist die Luminalnarkose (40 mg/kg beim Kaninchen) nur schwach durch Coramin beeinflussbar; MALONEY, FITCH und TATUM³ finden überhaupt Coramin als Antidot bei Barbitursäurevergiftungen unwirksam. Eine Verlängerung der Narkosedauer bei Pernocton, Rectidon und Eunarcon durch Coramin in höheren Dosen ergibt sich auch aus der Arbeit von ZIPF und Mitarbeitern⁴. Durch kleine Coramingaben von 3 mg intravenös pro 100 g Ratte wurde nur die Rectidonnarkose verkürzt, höhere Dosen brachten auch wieder Verlängerung.

Tabelle 3. Narkosedauer in Minuten nach Coramin.

Coramin mg	Evipan		Pernocton	Rectidon	Eunarcon	Chloralhydrat	
	5 mg	10 mg	5 mg	5 mg	5 mg	20 mg	30 mg
pro 100 g Ratte intravenös							
—	50	85	120—180	98	120—180*	120	180
3	—	195	—	60	240*	105	180
5	65	—	190	140	100*	83	240
10	60*	70*	155	150	195*	78	>240
15	40*	80*	320*	—	—	—	—
20	80*	80*	—	†	340*	125	>240†
30	70*†	80*	>320*†	†	>360*	>240	>240†
40	—	—	—	—	—	—	>240†
50	—	—	—	—	—	>240†	>240†
60	—	—	—	—	—	>240†	>240†

* Krämpfe; † Tod.

In der Literatur findet sich sonst nur die eine günstige Angabe von CARRIÈRE, HURIEZ und WILLOQUET⁵, die allerdings nicht allzu beweiskräftig ist, da sie nur ein sehr geringes Tiermaterial (1 Hund, 4 Kaninchen) umfaßt. Nach ihr wird die Luminalschlafdauer durch stündliche Injektionen von 1/2 ccm Coraminlösung stark abgekürzt. Auch eine kurze Angabe von SCHWOERER⁶, daß mit höheren Coramindosen der durch Pernoctondauerinfusion negativgewordene Cornealreflex wieder erweckt werden könne, läßt keine sicheren Schlüsse auf eine ausgesprochene Weckwirkung zu, ganz abgesehen davon, daß diese Arbeit als nicht ganz zuverlässig bezeichnet werden muß, worüber bei der Besprechung des Antagonismus Avertin-Coramin nähere Angaben folgen werden. Gegenüber Amytal hat auch SCHWOERER keine Einwirkung durch Coramin in hohen Dosen gesehen.

Gegenüber dem Evipan ist die antagonistische Wirkung des Coramins nur schwach. Die Evipannarkose von Ratten (s. Tabelle 3) wird nach ZIPF, WINDSCHUS und KOKOSCHKA⁷ nur durch Krampfdosen von Coramin (10—15 mg pro 100 g bei der Ratte) abgekürzt. Schwächere Dosen von 3—5 mg verlängern die Narkosedauer. Die Versuche dieser Autoren über funktionelle Entgiftung des Evipans durch Coramin ergeben, daß 150 mg Coramin die Giftigkeit des Evipans um 9% steigern, während in Analogie zu den Rattenversuchen höhere Coraminmengen eine Schutzwirkung ausüben, indem 250 mg/kg die tödliche

¹ LENDLE, L.: Arch. f. exper. Path. **181**, 408 (1936).² BARLOW, O. W.: J. of Pharmacol. **55**, 1 (1935).³ MALONEY, A. H., R. H. FITCH u. L. TATUM: J. of Pharmacol. **41**, 465 (1931).⁴ ZIPF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).⁵ CARRIÈRE, G., C. L. HURIEZ u. P. WILLOQUET: C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 185 (1934).⁶ SCHWOERER, G.: Arch. f. exper. Path. **176**, 262 (1934).⁷ ZIPF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).

Evipanmenge um 41% und 300 mg/kg um 24% steigern. In der gleichen Richtung liegen die Ergebnisse von SCHWAB und JUNG¹ am Meerschweinchen: die durch 50 mg/kg intraperitoneal hervorgerufene Narkose wird durch Coramin in der Dosierung von 100 bis gegen 400 mg/kg abgeschwächt. Darüberliegende Dosen (400—700 mg/kg) üben keine Weckwirkung mehr aus, die Tiere bekommen lediglich Krämpfe und bleiben in Seitenlage. Die lähmende Komponente der Coraminwirkung zeigt sich in einer sehr starken Verlängerung der Erholung aus der Evipannarkose, die 20 Stunden gegenüber 2—3 Stunden beträgt.

Avertin. Die Beeinflussung der Avertinnarkose durch Coramin ist in einer ganzen Reihe von Arbeiten geprüft worden. Es seien zuerst die Versuche an Ratten besprochen. Bei der verhältnismäßig schnellen Zerstörbarkeit dieses Alkohols sind Versuche mit einmaliger Infundierung nicht voll geeignet, um als Gradmesser der Coraminwirkung zu dienen. Die Weckwirkung wird ganz verschieden ausfallen, je nachdem man sich auf dem aufsteigenden oder absteigenden Schenkel, oder auf dem verhältnismäßig kurzen Plateau der Avertinwirkung befindet. Nur dieses letztere ist natürlich einwandfrei verwendbar, da man hier eine Narkose von annähernd gleichmäßiger Tiefe hat. Voll beweiskräftig sind an und für sich nur solche Versuche, bei denen durch Avertindauerinfusion eine gleichmäßige tiefe Narkose für längere Zeit aufrechterhalten wird. Indessen läßt sich dies aus technischen Gründen praktisch nur an höheren Versuchstieren durchführen. Bei geeigneter Dosierung und richtiger Wahl des Zeitpunktes (für die Injektion des Analeptics) ist aber das Avertin in Rattenversuchen doch bis zu einem gewissen Grade geeignet, um als Test für eine Weckwirkung Verwendung zu finden.

Die ersten Versuche stammen von JÄGER², nach dessen Angaben durch Avertin in der Dosierung von 36 mg/100 g subcutan für 1—2 Stunden (Mittelwert 84 Minuten) eine Narkose in Seitenlage hervorgerufen werden kann. Ähnlich wie bei Medinal findet sich auch gegenüber dem Avertin ein Optimum der aufweckenden Wirkung für das Coramin bei einer Dosierung zwischen 20 und 25 mg pro 100 g. Höhere Dosen Coramin verlängern den Schlaf deutlich; die lähmende Komponente des Coramins in höherer Dosierung tritt also auch bei Avertin in Erscheinung. Auch fraktionierte Gabe des Coramins verbessert die Resultate nicht, auch hier ist wieder die Schlafverlängerung deutlich. Weiter stellt LENDLE³ fest, daß Avertinnarkosen von 30 mg/100 g Ratte durch Coramin keine Abkürzung erfahren, sondern meistens verlängert werden. Auch die 3fache Krampfdosis des Coramins ruft nach seinen Versuchen keine Unterbrechung der Narkose hervor, sondern eher eine Verlängerung. Auch KOHN und JACOBI⁴ sahen nur selten eine echte Weckwirkung (in 2 von 21 Fällen bei hohen Dosen von 40—70 mg/100 g Ratte); auch sie bestätigen die verzögerte Erholung der Tiere. Nach ALBUS⁵ tritt eine Verkürzung der Narkosedauer nur bei solchen Coraminmengen ein, die entweder für ein völliges Munterwerden zu gering sind oder im späteren Verlauf bereits toxische Wirkung entfalten. Die Krampfschwelle wird durch das Narkoticum nicht beeinflußt. Auch dieser Autor stellt durch Coramin eine Verlängerung der Narkosedauer fest und gibt weiter an, daß noch erheblich unter der Krampfdosis liegende Coraminmengen bereits lähmend wirken. Weiter haben ZIPF und MERTINS⁶ trotz Anwendung der ver-

¹ SCHWAB, R., u. J. JUNG: Z. exper. Med. **99**, 749 (1936).

² JÄGER, K.: Diss. Gießen 1932.

³ LENDLE, L.: Arch. f. exper. Path. **181**, 408 (1936).

⁴ KOHN, R., u. M. JACOBI: Arch. f. exper. Path. **179**, 448 (1935).

⁵ ALBUS, G.: Arch. f. exper. Path. **182**, 471 (1936).

⁶ ZIPF, K., u. H. MERTINS: Arch. f. exper. Path. **184**, 702 (1937).

schiedensten Dosierungen (zwischen 0,1 und 100 mg/100 g) nie eine Verkürzung, aber regelmäßig eine Verlängerung der Narkosedauer beobachtet. Die Narkosetiefe wurde nicht wesentlich beeinflusst, in vielen Fällen sogar verstärkt. Der Synergismus der lähmenden Teilwirkung des Coramins mit der des Avertins geht aus der Tatsache deutlich hervor, daß in Kombination mit 40 mg Avertin pro 100 g die letale intravenöse Coramindosis auf 2 mg (!) heruntergedrückt wird, während sie sonst 30 mg beträgt. Die Giftigkeit des Coramins wird also durch die hohe Avertingabe auf das 15fache gesteigert. Andererseits besteht nach HAAS¹ doch wenigstens ein beschränkter Antagonismus für kleine Avertingaben, denn 10 mg Avertin schützen Ratten gegenüber tödlichen Dosen von Coramin.

Diesen praktisch völlig negativen Ergebnissen an der Ratte stehen am Kaninchen etwas günstigere Resultate gegenüber. Als erster berichtete KILLIAN^{2, 3} über die Möglichkeit, die Avertinnarkose mittels Coramin zu durchbrechen. An diesen Versuchen ist mancherlei Kritik geübt worden⁴. Es hat sich nämlich bei Nachprüfung herausgestellt, daß die von KILLIAN angewandten Avertindosen von 0,15—0,2 g/kg nicht genügen, um eine zur Prüfung eines Weckmittels ausreichende Narkose hervorzurufen. Bei der ersten Dosierung von 0,15 kommt es, wie VEALS, PHILLIPS und BROOKS⁵ in größeren Versuchsreihen festgestellt haben, nur zu einem kurzen Schlaf, bei 0,2 g/kg besteht nur geringe Narkose von knapp $\frac{3}{4}$ Stunden. Weiter haben BECK und LENDLE⁶ das Avertinentgiftungsvermögen des Kaninchens zu 0,2 g Avertin pro Kilogramm und Stunde bestimmt. Auch BRAAMS⁷ gibt an, daß die Dosis von 0,2 g Avertin pro Kilogramm nur unsicher narkotisch wirkt, und daß erst 0,3 g für eine $1\frac{1}{2}$ —3stündige Narkose ausreichen. Somit sind die Versuche KILLIANS auf einer falschen Basis aufgebaut, da man ein Aufwachen der Tiere aus einer so unsicheren Narkose nicht mit Sicherheit als Coraminwirkung deuten kann. Bei der Nachprüfung der KILLIANschen Versuche hat sich denn auch herausgestellt, daß die antagonistische Wirkung des Coramins nicht so stark ist, als KILLIAN es angegeben hat. So fand BRAAMS⁷, daß 250 mg/kg Coramin eine durch 0,3 g/kg hervorgerufene Avertinnarkose weder zu reduzieren noch abzukürzen vermögen. Die Atmung wird allerdings deutlich günstig beeinflusst, sie geht nach diesem Autor nach 0,3 g Coramin in fraktionierter Dosierung zur Norm zurück, allerdings unter starken Krampferscheinungen. Unterhalb der Krampfgrenze soll nach BRAAMS die Coraminwirkung nicht stark genug sein, um die Atmung wieder zur Norm zurückzubringen. Auch BARLOW⁸ gibt auf Grund seines sehr umfangreichen Versuchsmaterials an, daß es mit Coramin nicht möglich sei, die Wirkung einer Avertindosis von 0,3 g/kg zu durchbrechen. Andererseits gibt MORITSCH⁹ eine deutliche, wenn auch nicht allzu lange dauernde Weckwirkung von 125 mg Coramin intravenös bei der durch 0,3—0,4 g Avertin subcutan hervorgerufenen Narkose an.

Die verschiedenen Resultate der einzelnen Autoren sind wohl mit Sicherheit dadurch bedingt, daß die Prüfung auf Weckwirkung in verschiedenen Abschnitten der Avertinnarkose und damit auch verschiedenen tiefen Graden derselben durchgeführt wurde.

¹ HAAS, H.: Arch. f. exper. Path. **184**, 468 (1937).

² KILLIAN, H.: Klin. Wschr. **1931**, 1446.

³ UHLMANN, F.: Arch. f. exper. Path. **163**, 122 (1932).

⁴ Vgl. darüber F. HILDEBRANDT: Verh. dtsh. pharmaz. Ges., 12. Tagung 1935 s. Arch. f. exper. Path. **181**, 89 (1936).

⁵ VEALS, PHILLIPS u. BROOKS: J. of Pharmacol. **43**, 637 (1931).

⁶ LENDLE, L., u. A. BECK: Arch. f. exper. Path. **164**, 188 (1932).

⁷ BRAAMS, G.: Klin. Wschr. **1933**, 68.

⁸ BARLOW, O. W.: J. of Pharmacol. **55**, 1 (1935).

⁹ MORITSCH, P.: Arch. f. exper. Path. **168**, 249 (1932).

Wie oben erwähnt, sind Dauerinfusionsversuche mit Avertin als beweiskräftiger anzuführen. Bei derartigen Dauerinfusionsversuchen gibt nun KILLIANS Schüler SCHWOERER¹ eine Verbesserung der Atmung und einen deutlichen Blutdruckanstieg an. Nach wiederholten Injektionen sollen die Tiere auch Spontانبewegungen ausgeführt haben. Eine Beurteilung der Versuche ist leider nicht möglich, da auf den beigegebenen Kurven nicht verzeichnet ist, welches Schlafmittel dabei verwandt wurde. (Auch fehlt die Eichung des Blutdrucks, so daß man nicht erkennen kann, ob wirklich eine erhebliche Beeinflussung des Blutdrucks vorliegt.) Immerhin ist die von allen Seiten festgestellte Anregung der Atmung auf den Kurven deutlich erkennbar. Diese letztere haben auch BECK und LENDLE² bei Dauerinfusionsversuchen mit 0,3 g Avertin pro Kilogramm und Stunde (nachdem zuvor durch eine Vordosierung ein übernarkotischer Zustand erreicht war) beobachtet. Gleichzeitig wurde der vorher erloschene Cornealreflex wieder positiv. Um diese Wirkung zu erzielen, waren Dosen von etwa 250 mg/kg intravenös notwendig, schwächere Dosen waren offenbar ohne deutliche Wirkung, wie aus den beigegeführten Tabellen zu ersehen ist. Die Avertinblutkonzentration wurde nicht beeinflußt, es ergab sich somit keine Beschleunigung des Entgiftungsprozesses, was auch nicht anzunehmen war.

In sehr ausgedehnten Versuchsreihen (etwa 1000 Versuche an 135 Tieren) haben neuerlich EICHLER und KLEIN³ die Weckwirkung des Coramins am Kaninchen in Avertinnarkose überprüft, wobei als Kriterium für die Wirksamkeit des Coramins die Atmung der Tiere diente. In kleinerer Dosierung (etwa 100 mg/kg intravenös) wurde die durch Avertin geschädigte Atmung gebessert, also das durch Avertin annarkotisierte Atemzentrum geweckt. Wurde die Dosis aber höher gewählt (über 120 mg/kg), so wurde die Narkose des Atemzentrums verstärkt, es addiert sich also die lähmende Komponente des Coramins zu der des Avertins hinzu.

Auch aus Versuchen von ZIPF und MERTINS⁴ geht deutlich hervor, daß die antagonistische Wirkung des Coramins gegenüber Avertin keine allzu große ist. Ihre Versuche sind so aufgebaut, daß sie eine Avertinlösung von 100 mg/kg/Stunde ohne und mit Zusatz von Coramin mit konstanter Geschwindigkeit bis zum Tod des Versuchstieres einlaufen lassen. Aus der Differenz der tödlichen Narkoticummenge mit und ohne Coraminzusatz wird auf den Grad der Schutzwirkung geschlossen, der als „funktionelle Entgiftung“ bezeichnet wird. Die tödliche Dosis von Avertin allein beträgt im Durchschnitt 310 mg/kg. Durch Zusatz von 200 mg Coramin ergibt sich nur eine geringe Steigerung um 5%; bei 300 mg Coraminzusatz wird das Optimum von 37% Steigerung erreicht, denn bei Erhöhung der Coraminkonzentration auf 400 mg fällt die Steigerung bereits wieder auf 6% ab. Somit findet sich nach diesen Autoren die geringe analeptische Wirkung des Coramins auch in diesen Entgiftungsversuchen wieder, die weiter auch noch die lähmende Teilwirkung des Coramins bei höherer Dosierung veranschaulichen.

Paraldehyd. Gegenüber Paraldehyd ist die Weckwirkung des Coramins nach GROS⁵ ebenfalls recht schwach. Er beobachtete an Ratten in Paraldehydnarkose unter Coraminwirkung kein Wachwerden, vielmehr nur ein öfteres Durchbrechen der Narkose durch eine krampfartige Zuckung. Das Auftreten der Coraminkrämpfe läßt sich ebenfalls nur durch Paraldehyd in größeren Gaben verhindern,

¹ SCHWOERER, G.: Arch. f. exper. Path. **176**, 262 (1934).

² BECK, A., u. L. LENDLE: Arch. f. exper. Path. **167**, 599 (1932).

³ EICHLER, O., u. H. W. KLEIN: Z. exper. Med. **99**, 28 (1936).

⁴ ZIPF, K., u. H. MERTINS: Arch. f. exper. Path. **184**, 702 (1937).

⁵ GROS, O.: Arch. f. exper. Path. **180**, 258 (1936).

doch kann die Wirkung tödlicher Coramindosen durch kleine Mengen von Paraldehyd (bis 50% seiner letalen Dosis) aufgehoben werden. Am Kaninchen dagegen beschreibt MORITSCH¹ eine deutliche Weckwirkung bei einer intravenösen Injektion von 40 mg Coramin. Da der Paraldehydschlaf ebenso wie der Avertinschlaf nach Großhirnexstirpation durch Coramin nicht mehr beeinflußt wird, schließt der Verfasser auf einen Angriffspunkt im Großhirn.

Urethan. Auch die Urethannarkose des Kaninchens wird durch Coramin nicht sehr erheblich abgeschwächt¹. AXMACHER² gibt weiter an, daß die Narkose von Kaninchen (1 g Urethan pro Kilogramm subcutan) durch Coramin in der durchschnittlichen Dosierung von 310 mg/kg, was etwa der krampfmachenden Dosis beim nichtnarkotisierten Tier entspricht, aus dem Stadium III—IV auf Stadium II—III herabgesetzt wird. Die starke und lang anhaltende Steigerung der Atmung durch Coramin wird auch von diesem Autor hervorgehoben.

Chloralhydrat. Eingehendere Untersuchungen liegen über die Beeinflussung der Chloralhydratnarkose sowohl an Ratten wie an Kaninchen vor. Bei Ratten fand WAGNER³ in Serienversuchen eine Verringerung der Schlaftiefe durch Coramin, wenn keine zu hohen Chloralhydratdosen angewandt waren. Bei tiefer Narkose wurde dagegen die Schlafdauer verlängert. Ein Optimum der Coraminwirkung auf die Mortalitätskurve ergab sich bei einer Coramindosierung von 17,5 mg/100 g Ratte. ZIPF, WINDSCHUS und KOKOSCHKA⁴ geben ebenfalls an, daß der durch 20 mg/100 g an der Ratte hervorgerufene Chloralhydratschlaf durch kleine Coramindosen (3—10 mg) etwas verkürzt wird, daß aber größere Coramindosen ihn verlängern. Die tiefe Chloralhydratnarkose (30 mg pro 100 g) wird durch Coramin regelmäßig verstärkt. Andererseits lassen sich nach GROS⁵ sowie nach HAAS⁶ Coraminkrämpfe durch Chloralhydrat antagonistisch beeinflussen. Auch kann die Wirkung letaler Coramindosen durch kleine Mengen von Chloralhydrat, bis 50% ihrer letalen Dosis, aufgehoben werden. Steigerung der tödlichen Chloralhydratgaben (90% der tödlichen Dosis) vermögen wohl die Coraminkrämpfe zu unterdrücken, aber die Mehrzahl der Tiere geht zugrunde. Danach steht die Tatsache, daß bei Kombination der 90proz. Chloralhydratgabe mit der tödlichen Coramingabe mehr Tiere sterben, als bei Kombination dieser Coramingabe mit der 50proz. letalen Schlafmittelgabe im Einklang mit der geringen oder fehlenden antagonistischen Wirkung des Coramins bei letalen und überletalen Schlafmitteldosen.

Am Kaninchen gibt BARLOW⁷ für das Coramin nur eine wenig ausgesprochene Weckwirkung gegenüber der Schlafdosis von 0,5 g/kg Chloralhydrat rectal an.

Überblickt man das gesamte Versuchsmaterial über den Antagonismus zwischen Coramin und narkotischen Substanzen, so ergibt sich, daß das Coramin zweifellos imstande ist, den lähmenden Effekt von einzelnen Narkoticis abzuschwächen. Ein vollkommenes Erwachen aus der Narkose ist aber nie zu verzeichnen. Diese Weckwirkung, die allerdings nur gewisse Grade erreicht, ist ebenso wie bei anderen Analepticis dann am stärksten, wenn der Angriffspunkt des Coramins mit dem des Narkoticums identisch ist. Der Antagonismus gilt aber nur für niedrige Coramindosen, er schlägt bei höheren in einen Synergismus um, weil das Coramin in dieser Dosierung nicht mehr erregende, sondern vielmehr lähmende Eigenschaften aufweist.

¹ MORITSCH, P.: Arch. f. exper. Path. **168**, 249 (1932).

² AXMACHER, FR.: Arch. f. exper. Path. **183**, 478 (1936).

³ WAGNER, K.: Diss. Gießen 1931.

⁴ ZIPF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).

⁵ GROS, O.: Arch. f. exper. Path. **180**, 258 (1936).

⁶ HAAS, H.: Arch. f. exper. Path. **184**, 468 (1937).

⁷ BARLOW, O. W.: J. of Pharmacol. **55**, 1 (1935).

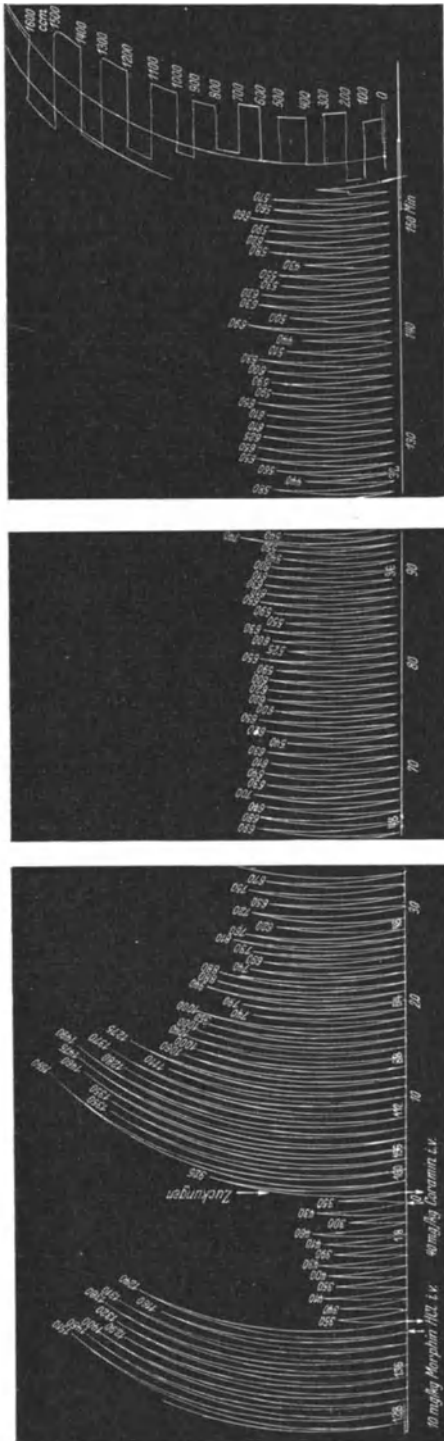


Abb. 1. (Erklärung im Text.)

Peripheres Nervensystem.

Das periphere Nervensystem (sensible Nervenendigungen) wird nach UHLMANN¹ nur durch verhältnismäßig hohe Coramindosen beeinflusst: So wird der Säurereiz am Rückenmarksfrosch durch 2proz. Coraminlösung abgeschwächt bzw. aufgehoben, ebenso tritt an der Kaninchencornea nach Instillation von 0,1—1proz. Coraminlösungen eine leichte Anästhesie auf.

Wirkung auf die Atmung.

Die erregende Wirkung des Coramins am Atemzentrum ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Als erster hat UHLMANN¹ eine solche bei Dosen von 50 mg intravenös oder 100 mg subcutan beschrieben. Die eben wirksame Dosis liegt nach HELAERS² für das Kaninchen bei 10 mg/kg, sie erhöht das Minutenvolumen um etwa 30%, die Frequenz um 13. Höhere Dosen von 25 mg steigern das Minutenvolumen um 100, die Frequenz um 16%. Die Wirkung der intravenösen Injektion klingt nach 10—15 Minuten ab. 50 mg wirken toxisch: Sofort nach der Injektion ist die Atmung leicht beschleunigt, es folgt eine Apnoe für etwa 20 Sekunden, gleichzeitig treten Krämpfe auf, während ihrer Dauer ist die Atmung oberflächlich, unregelmäßig und sehr beschleunigt. Eine Periode mit erheblich verstärkter Atmung von 20—30 Minuten Dauer löst dieses Krampfstadium ab, nach 1—2 Stunden ist die Atmung wieder normal. Noch höhere Dosen (100 mg/kg) können die Tiere durch Atmungslähmung töten.

Ist die Erregbarkeit des Atemzentrums durch Morphin oder Somnifen herabgesetzt, so kann durch intravenöse Injektion von Dosen zwischen 25 und 100 mg das Minutenvolumen

¹ UHLMANN, Fr.: Z. exper. Med. **43**, 556 (1924).

² HELAERS, E.: Arch. internat. Pharmacodynamie **35**, 221 (1929).

ansteigen. Bei Morphinvergiftung liegt das Optimum bei 40—50 mg/kg, wobei allerdings schon Krämpfe auftreten können¹.

In der hier wiedergegebenen Kurve ist die Atmungswirkung einer mittleren Dosis von 40 mg/kg Coramin intravenös wiedergegeben. Die Atmung ist nach einer in meinem Institut gebräuchlichen modifizierten Atemvolumenschreibung nach REIN² über einen längeren Zeitraum verfolgt. Die einzelnen Ausschläge sind jeweils das Gesamtvolumen der Atmung pro Minute. Die Zahlen an der Spitze bedeuten das Gesamtvolumen in Kubikzentimetern, die an der Basis geben die Frequenz an. Die Wirkung der intravenösen Coramininjektion setzt sofort ein, die Atmung wird stärker als die normale Atmung vor Morphin. Die Wirkung klingt dann langsam ab, die Morphinwirkung kommt aber nicht mehr voll zum Durchbruch. (Zwischen den Kurvenabschnitten liegt jeweils eine Pause von 30 Minuten.)

Das Atmungsvolumen wird dabei nach HELAERS³ auf die Norm oder auf das Doppelte der Norm gebracht. Bei Somnifenvergiftung wird durch 100 mg die normale Atmung wieder hergestellt, ohne daß Krämpfe auftreten, entsprechend der Heraufsetzung der Krampfschwelle des Coramins durch Somnifen.

Auch MALONEY⁴ hebt die zuverlässige Wirkung des Coramins auf die durch Morphin, Urethan, Chloralhydrat oder Avertin geschädigte Atmung hervor. Ebenso haben SCHÜBEL und GEHLEN⁵ eingehende Untersuchungen über die atmungserregende Wirkung am morphinvergifteten Kaninchen angestellt. Intravenös wirken 10 mg, gelegentlich auch schon 5 mg/kg steigernd auf Volumen und Frequenz. Bei 25 mg wird das Atemvolumen um fast 100% erhöht, dabei tritt manchmal ein geringer Erregungszustand auf. Die Wirkung hält gut 20 Minuten an. Nach 50 mg ist die Atmung sehr angestrengt und tief, nur mäßig beschleunigt, sie wird dann sehr frequent und oberflächlich, entsprechend der hohen Dosis (s. Anm. 1) treten schwere klonische Krämpfe auf. Bei der subcutanen Dosis von 100 mg ist das Minutenvolumen bedeutend erhöht, wobei entsprechend der schnellen Resorption das Maximum schon sehr schnell, nach etwa 10 Minuten, erreicht wird. Die Wirkung hält ziemlich lange an, sie ist noch nach 1 Stunde beträchtlich, und es dauert über 2 Stunden, bis sie abgeklungen ist. 200 mg erhöhen das Minutenvolumen auf rund das Dreifache, doch treten dabei auch schwere Krämpfe auf. REGNIERS und VLEESCHHOUWER⁶ haben etwa die gleichen Befunde am Hund in Chloralosenarkose erhoben, bei dem durch Morphin noch eine weitere akute Schädigung des Atemzentrums gesetzt wurde. Die intravenöse Injektion von 15—20 mg/kg bedingt nach vorübergehender Apnoe von einer Dauer von etwa 20 Sekunden eine Vertiefung und Beschleunigung der Atmung für etwa 1 Stunde. Peroral sind etwa 50 mg/kg wirksam. Die verhältnismäßig lange Dauer der Wirkung der subcutanen Injektion heben auch BEHRENS und REICHELT hervor⁷.

Die Dosiswirkungskurve nach LENDLE⁸, die das Verhältnis des Wirkungszuwachses im Bereich der Wirkungsbreite zur Steigerung der Dosierung angibt, zeigt bei intravenöser Injektion am Kaninchen nach Morphinschädigung folgende Werte: 10 mg mittlere Atmungssteigerung 34,2%, 15 mg 44,4%, 20 mg 70,9%, 30 mg 123%, 40 mg 213%. Nach subcutaner Injektion betragen die Werte nach 100 mg Coramin 184%, nach 120 mg (Krämpfe!) 241%.

¹ Die Krampfdosis des Coramins wird durch Morphin deutlich herabgesetzt (unter Umständen bis unter die Hälfte der normalen).

² REIN, H.: Arch. f. exper. Path. **171**, 363 (1933).

³ HELAERS, E.: Zit. S. 140.

⁴ MALONEY, A. H.: J. of Pharmacol. **39**, 264 (1930).

⁵ SCHÜBEL, K., u. W. GEHLEN: Arch. f. exper. Path. **133**, 295 (1928).

⁶ REGNIERS, P., u. G. DE VLEESCHHOUWER: Arch. internat. Pharmacodynamie **50**, 65 (1935).

⁷ BEHRENS, B., u. E. REICHELT: Klin. Wschr. **1933**, 1860.

⁸ LENDLE, L.: Arch. f. exper. Path. **181**, 408 (1936).

Der Antagonismus des Coramins am Atemzentrum erstreckt sich nach MALONEY und TATUM¹ auch auf Urethan, Chloralhydrat, Avertin und Äther, gegen Barbitursäurederivate soll er nach diesen Autoren fehlen. Auch die Atmungsschädigung durch Chloroform kann nach GUNS² weder durch kleine noch durch große Dosen beeinflusst werden, es wird eher noch eine Verminderung des Atmungsvolumens erzielt. Nur bei sehr leichter Narkose mit noch normalem Atmungsvolumen tritt nach Coramin eine Steigerung auf.

In großen Versuchsreihen haben neuerdings EICHLER und KLEIN³ den Typ der Atemwirkung des Coramins dadurch festgelegt, daß sie nicht nur Atemvolumen und Frequenz messend verfolgen, sondern auch gleichzeitig die Bewegung des Zwerchfells und des Brustkorbs registrieren. Hierbei finden sie eine Beeinflussung der Atemmechanik durch Coramin meistens im Sinne der Expiration. Bei größeren Coramindosen (oberhalb 120 mg/kg innerhalb weniger Sekunden injiziert) beobachten sie eine Lähmung des Atemzentrums, so daß sie nur den niedrigeren Dosen eine erregende Wirkung zuerkennen.

Auch am Menschen wird die durch Morphin gesetzte Atmungslähmung (0,02 g/M.) durch intravenöse oder subcutane Coramininjektionen günstig beeinflusst^{4, 5}.

Die Wirkung auf das Atemzentrum verläuft bei kleinen Coramindosen (unter 50 mg) über den Sinus caroticus, denn nach seiner Denervierung werden sie unwirksam⁶. Erst die höheren Dosen (60—80 mg/kg) wirken direkt auf das Atmungszentrum. In dieser Richtung bestehen verwandtschaftliche Beziehungen des Coramins zum Nicotin, das ebenfalls reflektorisch über den Sinus caroticus das Atmungszentrum reizt⁷.

Atmungslähmungen durch Cocain oder Novocain lassen sich nicht so leicht durch Coramin beeinflussen. Eine günstige Wirkung tritt nur vorübergehend im Anfangsstadium der Atmungslähmung auf, im fortgeschrittenen Stadium versagt das Coramin^{8, 9}. Auch schwere Asphyxien, hervorgerufen durch 5- bis 60minütige Einatmung von Kohlensäure in einer Konzentration von 40—60%, lassen sich durch Coramin nicht beheben¹⁰. Dagegen erfolgt die Erholung von Katzen, die bis zum Erlöschen des Lidrandreflexes einer Kohlenoxydkonzentration von 0,5 Vol.-% CO im strömenden Luftgemisch ausgesetzt waren, unter dem Einfluß von Coramin (intravenös 20—30 mg oder 80—120 mg/kg subcutan) erheblich schneller, als wenn die Tiere unbehandelt bleiben¹¹.

Atmungsstillstände, hervorgerufen durch intrazisternale Injektion von Amytalnatrium (2,6—11,3 mg/kg Hund), lassen sich nach RICE und ISENBERGER¹² durch intrazisternale Injektion von Coramin (18,3—28 mg/kg) nicht beheben.

¹ MALONEY, A. H., u. A. L. TATUM: Arch. internat. Pharmacodynamie **42**, 200 (1932).

² GUNS, P.: Arch. internat. Pharmacodynamie **32**, 373 (1926).

³ EICHLER, O., u. H. W. KLEIN: Z. exper. Med. **99**, 28 (1936).

⁴ STEININGER, H., u. E. GAUBATZ: Klin. Wschr. **1935**, 159, 827.

⁵ STANTON HICKS, C.: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **13**, 261 (1935).

⁶ ZUNZ, E., u. P. TREMONTI: Arch. internat. Pharmacodynamie **41**, 1 (1931).

⁷ HEYMANS, C., J. J. BOUCKAERT u. L. DAUTREBANDE: Arch. internat. Pharmacodynamie **40**, 54 (1931).

⁸ YEN-LANG HUANG: Fol. pharmacol. jap. **16**, 1 (1933); **17**, 12 (1934); **18**, 69 (1934).

⁹ ORESTANO: Arch. internat. Pharmacodynamie **35**, 351 (1929).

¹⁰ LENDLE, L., u. F. H. LÜ: Klin. Wschr. **1936**, 775.

¹¹ MÜLLER, W.: Veröff. Heeressan.wes. **2**, 37 (1936) — Arch. f. exper. Path. **181**, 167 (1936).

¹² RICE, J. C., u. R. M. ISENBERGER: J. of Pharmacol. **59**, 43 (1937).

Wirkung auf den Kreislauf.

Vasomotorenzentrum. Bei den innigen Beziehungen, die zwischen Atem- und Vasomotorenzentrum bestehen, ist es natürlich, daß eine Substanz, die erregend auf das Atemzentrum einwirkt, auch das Gefäßnervenzentrum beeinflussen muß. So kommt auch beim Coramin die Kreislaufwirkung in erster Linie über das Vasomotorenzentrum zustande. Nimmt man als Test für eine Einwirkung auf dieses die Steigerung des Blutdruckes, so ist zunächst zu berücksichtigen, ob durch Nervendurchschneidung gegenregulatorische Einflüsse gegen eine Änderung des Blutdruckes ausgeschaltet sind. Von größter Bedeutung ist weiter noch, ob und in welchem Grade durch Narkotica der Erregbarkeitszustand des Vasomotorenzentrums herabgesetzt ist. Je nach der Tiefe der Narkose wird das Vasomotorenzentrum leichter oder weniger leicht auf ein Erregungsmittel ansprechen. Aber nicht nur die Narkosetiefe ist von Bedeutung, sondern vielmehr noch der Umstand, ob zwischen Narkosemittel einerseits und dem Analepticum andererseits ein ausgesprochener Antagonismus besteht, denn dieser wird sich nicht nur bezüglich der Weckwirkung äußern, sondern auch in der leichteren oder schwereren Beeinflußbarkeit der durch das Narkoticum gesetzten Kreislaufschädigung. Bei ausgeprägtem Antagonismus wird man daher eine deutliche Beeinflussung des Blutdruckes sehen; ist derselbe aber nur schwach, so wird die Wirkung nur gering sein oder ganz ausbleiben. Aus diesem Grunde hat ja auch VAN ESVELD¹ die Forderung aufgestellt, decerebrierte Tiere bei derartigen Versuchen zu verwenden. Diese Überlegungen machen es erklärlich, daß die Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Autoren über die Wirkung des Coramins auf das Vasomotorenzentrum und den Blutdruck nicht unerheblich auseinanderweichen, da die Bedingungen, unter denen die Versuche unternommen sind, nicht gleichmäßig sind.

Als erster hat UHLMANN² die Wirkung des Coramins auf den Blutdruck beschrieben: der normale Blutdruck wird durch kleine Coramindosen (beim Kaninchen 5—50 mg/kg) kaum beeinflusst. Nur dann, wenn er aus irgendeinem Grunde erniedrigt ist, rufen diese Dosen eine deutliche Steigerung hervor, die längere Zeit anhält. Große Dosen (50 mg/kg intravenös) steigern auch den anfänglich hohen Blutdruck, wobei man gelegentlich eine primäre kurze Blutdrucksenkung auftreten sieht. Von MASSART³ sowie REGNIERS und VLEESCHHOUWER⁴ wird dies bestätigt. MASSART gibt für den Hund als niedrigste kreislaufwirkende Dosis 25 mg/kg intravenös an; häufig treten bei dieser Dosis schon Krämpfe auf. Sofort nach der intravenösen Injektion folgt eine flüchtige Senkung mit gleichzeitiger Pulsverlangsamung, die von ihm teils auf Vagusreizung, teils aber auch auf eine negativ inotrope und chronotrope Wirkung auf das Herz zurückgeführt wird. Die Bradykardie verschwindet nach Vagusdurchschneidung, doch bleibt der Blutdruckabfall bestehen. Diese kurzdauernde Senkung wird dann von einer mehrere Minuten anhaltenden Steigerung des Blutdruckes abgelöst, die aber am Hunde nicht regelmäßig zu beobachten ist. Da die Drucksteigerung auch bei curaresierten Hunden auftritt, hängt sie nicht mit den Krämpfen zusammen. REGNIERS und VLEESCHHOUWER⁴ schreiben andererseits dem Coramin nur in Krampfdosen eine Blutsteigerung zu.

Im ganzen sind die durch Coramin hervorgerufenen Blutdrucksteigerungen

¹ VAN ESVELD, L. W.: Arch. f. exper. Path. **147**, 297, 317 (1930).

² UHLMANN, Fr.: Z. exper. Med. **43**, 556 (1924).

³ MASSART, J.: Arch. internat. Pharmacodynamie **37**, 34 (1930).

⁴ REGNIERS, P., u. G. DE VLEESCHHOUWER: Arch. internat. Pharmacodynamie **50**, 65 (1935).

nicht sehr erheblich, dafür aber von verhältnismäßig langer Dauer^{1,2}. Am Kaninchen in Urethannarkose gibt STROSS¹ an, daß in vier Versuchen fünf intravenöse Injektionen (5—30 mg) Drucksteigerungen um durchschnittlich 5 mm, sieben um durchschnittlich 20 mm zur Folge hatten. Der Verlauf der Kurve auf dem erhöhten Niveau war dabei für lange Zeit völlig horizontal, die Wirkung also sehr protrahiert. Beim dekapitierten Kaninchen bleibt nach STROSS¹ die Wirkung aus, was auf den rein zentralen Angriffspunkt bezüglich der Blutdrucksteigerung schließen läßt.

Auch an decerebrierten Katzen ist nach VAN ESVELD³ die Blutdrucksteigerung verhältnismäßig gering. In seinen Versuchen zeigten vier Tiere nach intravenöser Injektion von 5—10 mg eine Erhöhung um 3—36 mm, drei weitere bei der Dosis von 15—20 mg Druckzunahmen von 30—80 mm Hg. Bei den letzteren Dosen traten anfangs kurzdauernde Zuckungen oder leichte Krämpfe auf. Die Wirkung hielt auch in diesen Versuchen lange, in einem Fall 35 Minuten an. Eine Steigerung der Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums für den Kohlensäurereiz konnte niemals beobachtet werden.

Die Wirkung des Coramins auf das Vasomotorenzentrum ist somit sichergestellt, und seine Wirkung auf den Kreislauf ist hauptsächlich unter dem Gesichtspunkt der zentralen Vasomotorenreizung zu verstehen. Vor der Besprechung der Gesamtkreislaufwirkung ist aber noch die Frage zu klären, welche Wirkung dem Coramin am Herzen zukommt. Auch hier gelten wieder die gleichen Bedenken gegen Versuche am isolierten Herzen, wie sie im nachfolgenden Kapitel (Cardiazol) ausgeführt sind.

Wirkung auf das Herz.

Isoliertes Froschherz. Hier hat UHLMANN in seiner ersten Arbeit⁴ angegeben, daß Konzentrationen von 1:20000 bis 1:10000 Vergrößerung der Hubhöhen unter Anstieg der Frequenz bewirken sollen. Bei höheren Konzentrationen verstärkt sich nach seinen Angaben zunächst die Systole, das Herz beginnt aber dann zu erschlaffen und bleibt diastolisch stehen. Schädigungen durch Chloralhydrat oder Chloroform oder Hemmung durch Cholin werden nach seinen Angaben prompt aufgehoben.

Nach STROSS¹ ist aber am isolierten Froschherzen kein günstiger Einfluß erkennbar. Unter 1:50000 wird weder Leistung noch Frequenz beeinflusst, im Bereich höherer Konzentrationen überwiegen nach seinen Angaben weitaus die Fälle von Leistungsminderung bzw. Herzstillstand. Da die Leistungsminderung hauptsächlich auf Absinken der Frequenz beruht, sieht STROSS den Angriffspunkt der Schädigung vorwiegend in der Reizbildung und in viel geringerem Maße an der Muskulatur. Dafür spricht auch, daß das Herz im Coraminstillstand gut reizbar bleibt. Die Schädigung hat große Tendenz zur spontanen Zurückbildung trotz dauernder Anwendung des Giftes. Eine durch gradweise Steigerung der Anfangsspannung oder durch Überlastung bedingte Herzschwäche mit Abnahme der Leistung wird nach STROSS¹ nicht oder nicht nennenswert gebessert. Chloralhydrat- oder Calciummangelschäden werden nach seinen Angaben durch Coramin in verschiedensten Konzentrationen nicht beeinflusst, nur chiningeschädigte Herzen lassen auf Coramin 1:8000 eine Leistungssteigerung erkennen. Die Untersuchung der isometrischen Spannungsmaxima und der absoluten Herzkraft geben keinen Anhaltspunkt für eine günstige Wirkung auf das Herz. Diese im ganzen negativen Resultate von STROSS sind neuerdings von DIRNER⁵ und HENDRYCH⁶ bestätigt worden. DIRNER erkennt dem Coramin auf Grund der Untersuchungen der isometrischen, isotonischen und auxotonischen Kontraktionen nur eine negativ inotrope Wirkung zu, HENDRYCH gibt an, daß er weder am normalen noch am geschädigten Herzen eine erregende Wirkung des Coramins gesehen habe. In schwachen Konzentrationen sei es unwirksam, in höheren Konzentrationen habe es nur eine lähmende Wirkung. Bei Durch-

¹ STROSS, W.: Arch. f. exper. Path. **130**, 326 (1928).

² JUNKMANN, K., u. W. STROSS: Arch. exper. f. Path. **131**, 1 (1928).

³ VAN ESVELD, L. W.: Arch. f. exper. Path. **149**, 348 (1930).

⁴ UHLMANN, FR.: Z. exper. Med. **43**, 556 (1924).

⁵ DIRNER, Z.: Arch. f. exper. Path. **180**, 581 (1936).

⁶ HENDRYCH, FRZ.: Arch. f. exper. Path. **182**, 738 (1936).

strömungsversuchen von Esculentenherzen *in situ*, wobei zur Feststellung der Leistungsfähigkeit des Herzens das Minutenvolumen bei Steigerung des Flüssigkeitsangebotes an das Herz beobachtet wurde, fand BÜLBRING¹ bei Schädigungen des Herzens durch Calciummangel eine geringgradige und kurz dauernde Besserung durch Coramin 1 : 10000 bis 1 : 5000. Auch nach seinen Angaben wird die Chloralhydratvergiftung durch Coramin nicht beeinflusst. Nach FAHRENKAMP² werden unterschwellige Digitalis- oder Strophanthindosen durch Coramin stark wirksam. Wenn diese Befunde auch durch BÜRGI und GORDONOFF³ bestätigt wurden, so sind sie doch von nur sehr untergeordneter Bedeutung, weil die Coraminkonzentrationen von 1 : 200 bis 1 : 20 (!) so hoch sind, daß außer spezifischen Wirkungen auch noch alle möglichen unspezifischen eingewirkt haben können.

Isoliertes Warmblüterherz. Am isolierten Herz nach LANGENDORFF (Kaninchen) wird nach UHLMANN⁴ durch Coraminlösungen von 1:50000 eine Vergrößerung der Hubhöhen ausgelöst. Die herzscheidende Wirkung des Coramins ist verhältnismäßig gering, denn bei nicht zu langer Einwirkung werden auch Konzentrationen von 1:5000 ohne sichtbare Schädigungen ertragen. Am isolierten Hundeherz sind andererseits nach MASSART⁵ schwache Konzentrationen (2 ccm Coramin 1:1000 bis 2 ccm 1:100 der Nährlösung zugesetzt) ohne Wirkung. Da auch mit hohen Dosen keine Verstärkung sondern nur Abschwächung der Kontraktionen zu erreichen ist, schließt MASSART auf eine vorübergehende Lähmung der Herzaktion und erklärt damit auch den anfänglichen Blutdruckabsturz, der weiter auch noch auf Vagusreizung zurückzuführen sei. Chloralhydratschädigungen sind nach UHLMANN⁴ aufhebbar, ebenso soll der Avertinstillstand nach KILLIAN und UHLMANN⁶ durch Coramin beseitigt werden können.

Nach Versuchen von FISCHER⁷ an den falschen Sehnenfäden aus der rechten Kammer des Schafherzens wird durch Coramin deren Reizbarkeit vermindert, so daß FISCHER das Coramin als ein ausgesprochen lähmendes Mittel bezeichnen zu müssen glaubt.

Überleitungszeit und refraktäre Periode des Herzens gibt VAN DONGEN⁸ als unbeeinflussbar an, im Gegensatz zu früheren elektrokardiographischen Versuchen von FROMMEL⁹, der am Frosch wie Warmblüter eine Steigerung der Reizleitung und Reizbildung beschreibt. Nach VAN DONGEN ist weiter experimentell erzeugtes Vorhofflimmern bei Katze oder Kaninchen durch Coramin in der Dosierung von 2½—40 mg/kg nicht unterdrückbar.

Herz-Lungen-Präparat. Nach Versuchen am Herz-Lungen-Präparat hat das Coramin keinen fördernden Einfluß auf die Tätigkeit des Herzens. So haben TRENDELENBURG¹⁰ und GREMELS¹¹ in zahlreichen Versuchen niemals eine deutliche Beeinflussung des insuffizient gewordenen Herzens (spontan oder durch Barbitursäurederivate) beobachtet. Schädigende Wirkung sahen sie allerdings auch nicht.

Auch LEYKO¹² gibt für das Herz-Lungen-Präparat (Tierart ist leider nicht angegeben) an, daß Coraminkonzentrationen zwischen 1:5000000 und 1:50000 wirkungslos sind, höhere Konzentrationen von 1:25000 bis 1:10000 das Herz

¹ BÜLBRING, E.: Arch. f. exper. Path. **152**, 257 (1930).

² FAHRENKAMP, K.: Arch. f. exper. Path. **129**, 52 (1928) — Med. Klin. **1927**, Nr 10.

³ BÜRGI, E., u. T. GORDONOFF: Klin. Wschr. **1928**, 2098.

⁴ UHLMANN, FR.: Z. exper. Med. **43**, 556 (1924).

⁵ MASSART, J.: Arch. internat. Pharmacodynamie **37**, 34 (1930).

⁶ KILLIAN, H., u. FR. UHLMANN: Arch. f. exper. Path. **163**, 122 (1932).

⁷ FISCHER, M. H.: Klin. Wschr. **1937**, 357.

⁸ VAN DONGEN, K.: Arch. internat. Pharmacodynamie **54**, 252 (1936).

⁹ FROMMEL, ED.: Schweiz. med. Wschr. **1927**, 62.

¹⁰ TRENDELENBURG, P.: Med. Klin. **1929**, 41.

¹¹ GREMELS, H.: Arch. f. exper. Path. **153**, 36 (1930).

¹² LEYKO, E.: J. of Pharmacol. **38**, 31 (1930).

erheblich erweitern. Da Atropin diese Erweiterung nicht verhindert, schreibt er sie einer lähmenden Wirkung des Coramins auf den Herzmuskel zu. Auch GOLLWITZER-MEIER¹ hat am Herz-Lungen-Präparat des Hundes bei Messung des Herzvolumens, Systemminutenvolumens und der Drucke in beiden Vorhöfen weder am spontan insuffizienten noch am histamin- oder numalgeschädigten Herzen eine Besserung durch Coramin gesehen, wenigstens soweit kleine, therapeutisch übliche Dosen angewandt wurden. Sehr große Coramindosen (0,5 g) führen nach ihren Angaben zu einer ausgesprochenen Schädigung des Herzens mit Verminderung des Auswurfs und Ansteigen des rechten Vorhofdruckes; die Schädigung bildet sich aber nach kurzer Zeit zurück. Noch größere Dosen bewirken anhaltende Herzerweiterung und Vorhofdrucksteigerung (nach Angabe der Autorin beim Hund Dosen von etwa 0,025 g Coramin pro Kilogramm). Die Energetik des Herzens wird durch kleine Coramindosen ebensowenig beeinflusst wie seine Dynamik. Durch große Dosen (0,2 g), dem Herz-Lungen-Präparat zugesetzt, wird indessen die mechanische Arbeit des Herzens deutlich herabgesetzt und der Wirkungsgrad sinkt ab.

Zum gleichen Ergebnis kommen PETERS, HOWARD und VISCHER², die ebenfalls unter Coramin eine Dilatation mit unveränderten oder herabgesetzten Schlagvolumen und vermindertem Wirkungsgrad beobachteten. Diesen negativen Ergebnissen steht außer der ursprünglichen Angabe von UHLMANN³ nur noch die Behauptung von MEZEY⁴ entgegen, daß am Herz-Lungen-Präparat der Katze doch eine günstige Wirkung des Coramins nachweisbar sei. Er beschreibt am suffizienten Herzen bei Anwendung von Coraminkonzentrationen zwischen 1:30000 und 1:3000 in der Mehrzahl der Fälle eine Vergrößerung der Amplituden, bedingt durch eine verstärkte diastolische Füllung. Das Minutenvolumen gibt er in diesem Coraminkonzentrationsbereich als unverändert an, da die Herzfrequenz etwas absinkt. Höhere Coramindosen von 1:1000 setzen dagegen das Minutenvolumen herab. Spontan oder durch Pernoctonschädigung insuffiziente Herzen sollen nach seinen weiteren Angaben durch Coramin in ihrer Funktion gebessert werden. Alkohol- oder Chloroformschädigung gibt auch er als nicht beeinflussbar an. Die der Arbeit beigegebenen Kurven sind allerdings nicht so überzeugend, daß sie den Gegenbeweis gegen die sonstigen negativen Versuche erbringen könnten.

Coronargefäße.

Ob sich die Coronargefäße unter dem Einfluß des Coramins aktiv erweitern, erscheint zweifelhaft. Einige Autoren, wie HOCHREIN⁵ und weiter GREENE⁶, glauben an eine aktive Wirkung. Ersterer beobachtete bei Versuchen am Hund mit Messung der Coronardurchblutung mittels der Stromuhr in einigen Fällen einen mäßigen, über 100 Sekunden anhaltenden Anstieg. GREENE⁶ sah sogar eine Mehrdurchblutung von über 60%, trotz gleichzeitigen Abfalls des arteriellen Druckes. Andere Autoren, wie GOLLWITZER-MEIER¹, LEYKO⁷ und WOLFER⁸, halten die Änderung der Gefäßweite der Coronararterien entweder für druckpassiv oder sie nehmen an, daß die herzdilatierende Wirkung des Coramins den Einstrom des Blutes in die Coronargefäße erleichtere. Diese letztere Auffassung vertritt WOLFER⁸, weiter auch LEYKO⁷, der die Abnahme des Minutenvolumens

¹ GOLLWITZER-MEIER, KL.: *Klin. Wschr.* **1936**, 508.

² PETERS, C., HOWARD u. M. B. VISCHER: *Amer. Heart J.* **11**, 273 (1936).

³ UHLMANN, FR.: *Z. exper. Med.* **43**, 556 (1924).

⁴ MEZEY, R.: *Arch. f. exper. Path.* **177**, 235 (1935).

⁵ HOCHREIN, M.: *Der Coronarkreislauf*. S. 85. Berlin: Julius Springer 1932.

⁶ GREENE, CH. W.: *J. of Pharmacol.* **57**, 98 (1936).

⁷ LEYKO, E.: *J. of Pharmacol.* **38**, 31 (1930).

⁸ WOLFER, P.: *Arch. f. exper. Path.* **164**, 40 (1932).

um 10—17% damit erklärt, daß dieses Blut durch die Kranzgefäße ströme. GOLLWITZER-MEIER¹ vertritt die Ansicht des druckpassiven Verhaltens, denn sie beobachtete am ganzen Tier bei Versuchen mit der Thermostromuhr bald eine Mehr-, bald eine Minderdurchblutung in Parallele zu der durch das Coramin ausgelösten Veränderung des Blutdruckes.

Gesamtkreislauf.

Wie bereits hervorgehoben, kommt die Wirkung des Coramins auf den Kreislauf über eine Erregung des Vasomotorenzentrums zustande. Eine periphere Herzwirkung besitzt es nicht, wie sich aus den diesbezüglichen Erörterungen ergeben hat. Ebensowenig ist ihm eine periphere Gefäßwirkung eigen — sie ist nur in ganz hohen Konzentrationen nachweisbar, die im Tierkörper bei Kreislaufuntersuchungen niemals auch nur entfernt erreicht werden.

Die Beeinflussung des Vasomotorenzentrums und des Blutdruckes muß sich notwendigerweise bei Kreislaufuntersuchungen in einer Steigerung des Minutenvolumens des Herzens äußern. Eine solche ist auch sowohl am Menschen wie auch am Tier nachgewiesen. So haben HOEN und NEUTHARD^{2,3} mittels der KROLLMANNschen Acetylenmethode im Selbstversuch beobachtet, daß nach subcutaner Injektion von 1 ccm oder peroraler Einnahme von 6 ccm Coraminlösung ein Anstieg des Minutenvolumens eintritt, der nach 20 Minuten mit 127% sein Maximum erreicht, um im Lauf einer Stunde allmählich abzuklingen. Der Hauptteil der Wirkung geht dabei zugunsten des Schlagvolumens, da die Pulsfrequenz nur um einige Schläge ansteigt. Weiter geben BANSI und Mitarbeiter⁴ an, daß bei Patienten mit Abnahme des venösen Blutsauerstoffs — was als Zeichen einer peripheren Strömungsminderung gedeutet wird — entweder durch Steigerung des Minutenvolumens oder auch durch Beschleunigung der Blutumlaufzeit die venösen Blutsauerstoffwerte ansteigen. Die verstärkte Lungendurchlüftung durch die atmungserregende Wirkung des Coramins hilft dabei natürlich auch mit. Die Wirkung tritt nach ihren Angaben allerdings nicht regelmäßig ein.

Bei den am gesamten Tier durchgeführten Kreislaufversuchen spielt die Wahl des dabei angewandten Narkoticums eine wichtige Rolle, und zwar nach zwei Richtungen hin: Erstens ist der Grad, der mit der Narkose verbundenen Kreislaufschädigung bei den einzelnen Narkoticis sehr verschieden, wobei noch hinzukommt, daß einige mehr über das Vasomotorenzentrum, andere mehr über das Herz ungünstig auf den Kreislauf einwirken. Zweitens ist aber noch die Stärke der Wechselwirkung zwischen dem Narkoticum einerseits und dem Coramin andererseits von Bedeutung. Wie aus dem Abschnitt Weckwirkung hervorgeht, ist dieser Antagonismus verschieden stark ausgebildet, und so wird, da sich der Antagonismus nicht nur auf die Weckwirkung, sondern auch auf die mit der Narkose verbundene Kreislaufschädigung erstreckt, die Wirkung des Coramins je nach den Versuchsbedingungen mehr oder weniger günstig ausfallen. So sah GREMELS⁵ eine deutliche Abhängigkeit vom Narkosemittel, als er an der Katze mit Registrierung der Vorhofdrucke die Wirkung intravenöser Injektionen von 10—15 mg Coramin untersuchte. Er gibt die Wirkung der Injektionen als ungleichmäßig und unsicher an, nur die Chloralosenarkose machte eine Ausnahme, da bei ihr eine ziemlich starke Blutdrucksteigerung zu beobachten war. An der

¹ GOLLWITZER-MEIER, KL.: Klin. Wschr. **1936**, 508.

² HOEN, E.: Verh. dtsh. pharmak. Ges. **1936**, 67.

³ HOEN, E., u. A. NEUTHARD: Arch. f. exper. Path. **185**, 302 (1937).

⁴ BANSI, H. W., M. KALINKE u. M. ROHRlich: Z. exper. Med. **97**, 440 (1935) — Arch. f. exper. Path. **181**, 164 (1936) — Med. Welt **1936**, Nr 12.

⁵ GREMELS, H.: Arch. f. exper. Path. **153**, 36 (1930).

Katze in Dialnarkose sah GOLLWITZER-MEIER¹ eine Erhöhung des Schlagvolumens eintreten, mit gleichzeitiger Zunahme der Frequenz, so daß sich eine beträchtliche Zunahme des Minutenvolumens unter gleichzeitigem Anstieg des offenbar durch das Dial erheblich herabgesetzten Blutdruckes ergab. Die Steigerung der Auswurfleistung des Herzens sowohl beim suffizienten als auch spontan insuffizient gewordenen Kreislauf ist nach dieser Autorin dadurch bedingt, daß das Coramin durch Erregung des Vasomotorenzentrums das venöse Blutangebot an das Herz steigert.

Künstlich gesetzte Kreislaufschädigungen sind von verschiedenen Autoren herangezogen worden, um aus ihrer Beeinflußbarkeit oder Nichtbeeinflußbarkeit

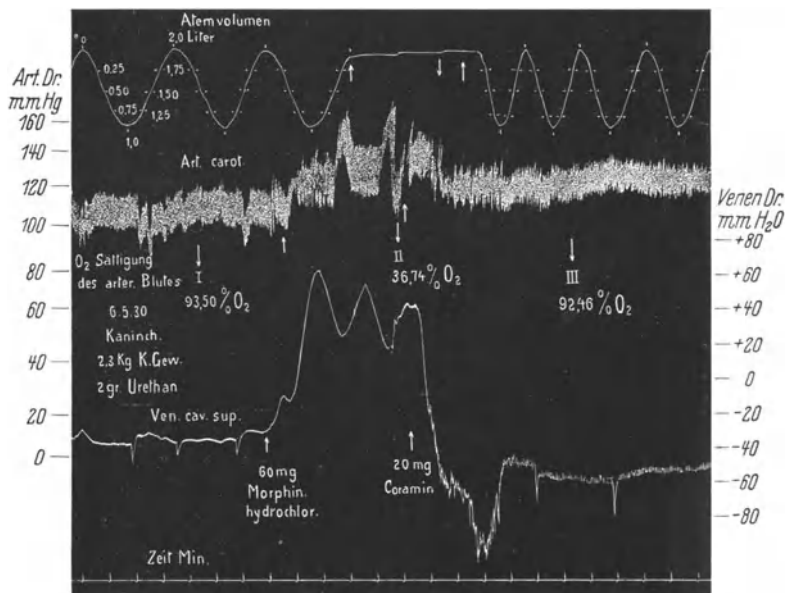


Abb. 2. 6. III. 1930. Kaninchen, 2,3 kg Gewicht, 2,0 g Urethan. Morphinatämähmung, Herzinsuffizienz und deren Aufhebung durch Coramin. Bestimmung der Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut. (Nach H. GREMELS.)

den Angriffspunkt des Coramins zu bestimmen. Da das Coramin praktisch nur über das Vasomotorenzentrum den Kreislauf beeinflußt, ist es selbstverständlich, daß es nur in den Fällen eine günstige Wirkung entfalten kann, wo auch der Sitz der Schädigung ein zentraler ist. Sekundär kann dann auch das Herz, wenn durch Blutdruckabfall seine Sauerstoffversorgung gelitten hatte, durch Besserung der Strömungsverhältnisse in seiner Funktion gebessert werden. So können vor allem Herzinsuffizienzen, die durch Atmungslähmung mittels Morphin am Kaninchen erzeugt sind, voll und ganz durch Coramin beseitigt werden (TRENDELENBURG, GREMELS^{2,3}). Die obige, der Arbeit GREMELS entnommene Kurve zeigt dies in eklatanter Weise.

Die durch Kohlensäureüberladung und Sauerstoffverarmung des Blutes bedingte Herzinsuffizienz mit ungemein starker Stauung des Blutes vor dem Herzen (Anstieg des Venendruckes) wird durch Coramin restlos beseitigt, und zwar dadurch, daß die still gestandene Atmung wieder in Gang gebracht wird.

¹ GOLLWITZER-MEIER, KL.: *Klin. Wschr.* **1936**, 508.

² TRENDELENBURG, P.: *Med. Klin.* **1929**, 41.

³ GREMELS, H.: *Arch. f. exper. Path.* **162**, 29 (1931).

Nach GREMELS¹ tritt die Wirkung sogar dann noch ein, wenn die Atmung mehrere Minuten stillgestanden hat.

Bei Gefäßinsuffizienz mit Lähmung des Vasomotorenzentrums durch Einspritzung von Novocain ist nach TRENDELENBURG² Coramin ganz oder nahezu unwirksam, ebenso gegenüber der kombinierten Herz- und Gefäßinsuffizienz, die durch Histamin oder Chloralhydrat hervorgerufen ist.

Schwere Kreislaufschäden durch Chloroform an der Katze lassen sich nach v. ISSEKUTZ³ durch Coramin nicht bessern. Nach seinen Angaben hat die intravenöse Injektion von Coramin stets eine vorübergehende Blutdrucksenkung und Herzdilatation zur Folge. Dagegen geben RUSSU und SPÁRCHÉZ⁴ an, daß der Adrenalin-Chloroform-Kollaps meistens durch Coramin (250 mg pro Hund) gebessert werden könne. Experimentelle Shockzustände (postoperativ oder nach Schädeltrauma) werden nach WAHREN⁵ durch Coramin nicht sicher beeinflußt.

Nach ZINNITZ und v. BERGMANN⁶ kann man am Kaninchen in Urethannarkose durch regelmäßige kleine Dosen von 30 mg Coramin pro Kilogramm für etwa 6—7 Stunden den Blutdruck auf einer gleichbleibenden Höhe halten, die 15—20 mm Hg über dem Ausgangswert liegt. Der Tod des Versuchstieres tritt dabei erst nach der 26. Injektion ein. Höhere Dosen von 50, 100 und 150 mg steigern den Blutdruck noch um wenig mehr; der Tod tritt nach der 11., 7. bzw. 3. Injektion ein.

Es gelingt also, mit Coramin für eine gewisse Zeit durch einen Dauerreiz auf das Vasomotorenzentrum den Blutdruck auf ein gewisses höheres Niveau einzustellen. Doch geben die Autoren an, daß das Coramin nicht ganz exakt dosierbar sei. Weitere Versuche an der DALESchen Spinalkatze zeigten, daß nach Abtrennung des Gefäßzentrums Coramininjektionen eine vorübergehende Blutdrucksenkung hervorrufen, und daß das Coramin demnach einen peripheren Angriffspunkt hat (Herz?), der zur tödlichen Vergiftung mit großen Dosen beiträgt.

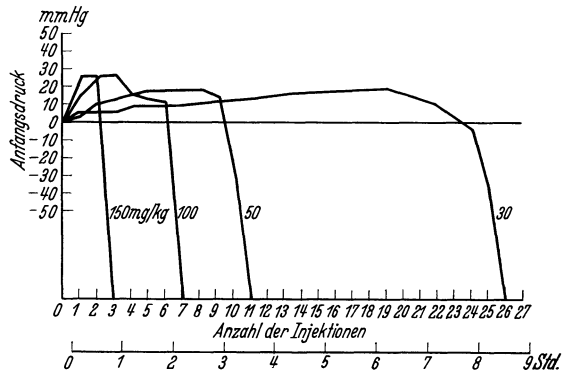


Abb. 3. Art der Blutdrucksteigerung durch regelmäßige Gaben gleicher Coraminmengen. (Nach ZINNITZ und v. BERGMANN.)

Wirkung auf die Gefäße und glatte Muskulatur.

Während nach UHLMANN⁷ die quergestreifte Muskulatur durch Coramin nicht beeinflußt wird, ruft es an der Gefäßmuskulatur des Kaninchenohres nach dem gleichen Autor in einer Konzentration von 1:10000 bis 1:1000 eine leichte Kontraktion hervor, während die hohe Dosis von 1:100 die Gefäße zum Erschlaffen bringt. MASSART⁸ dagegen gibt an, daß die Injektion von 125 mg Coramin in die Arteria cruralis eine periphere Gefäßerweiterung bewirke.

¹ GREMELS, H.: Arch. f. exper. Path. **162**, 29 (1931).

² TRENDELENBURG, P.: Med. Klin. **1929**, 41.

³ ISSEKUTZ, B. v.: Arch. f. exper. Path. **177**, 415 (1935).

⁴ RUSSU, G., u. T. SPÁRCHÉZ: Z. exper. Med. **98**, 772 (1936).

⁵ WAHREN, H.: Z. exper. Med. **99**, 306 (1936).

⁶ ZINNITZ, F., u. F. v. BERGMANN: Arch. f. exper. Path. **181**, 335 (1936).

⁷ UHLMANN, FR.: Z. exper. Med. **43**, 556 (1924).

⁸ MASSART, J.: Arch. internat. Pharmacodynamie **37**, 34 (1930).

Der isolierte Darm oder Uterus von Katze und Meerschweinchen reagiert nach UHLMANN¹ auf Konzentrationen von 1:10000 an aufwärts mit Verstärkung der Pendelbewegungen und des mittleren Tonus.

Wirkung auf den Stoffwechsel.

Eine stärkere Beeinflussung des Stoffwechsels durch Coramin, die bei der Flüchtigkeit seiner Wirkung auch unwahrscheinlich ist, liegt nicht vor. Nach intravenöser Injektion von 250 mg Coramin steigt nach SCHOEN und KAUBISCH² der Grundumsatz vorübergehend um etwa 14% an. Nach Morphinverabreichung ist die Wirkung doppelt so stark. Da trotz der durch Coramin bedingten Ventilationssteigerung der respiratorische Quotient absinkt, nehmen die Autoren an, daß die Stoffwechselsteigerung durch Fett und Eiweiß bestritten wird.

Gewöhnung. Irgendwelche Anzeichen von Gewöhnung lassen sich nach SCHÜBEL³ durch tägliche, über einen längeren Zeitraum fortgesetzte subcutane Injektionen an keiner Tierart nachweisen.

¹ UHLMANN, FR.: Z. exper. Med. **43**, 556 (1924).

² SCHOEN, R., u. N. KAUBISCH: Arch. klin. Med. **150**, 251 (1926).

³ SCHÜBEL, K.: Z. exper. Med. **48**, 593 (1926).

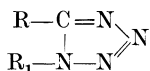
Pentamethylentetrazol (Cardiazol)¹.

Von

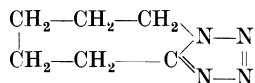
F. HILDEBRANDT-Gießen.

Mit 7 Abbildungen.

Durch K. F. SCHMIDT wurde im Jahre 1924 die katalytische Aufspaltung der Stickstoffwasserstoffsäure (N₃H) in Stickstoff (N₂) und den Iminrest (NH) entdeckt. Die Einwirkung dieses in unverändertem Zustand nicht faßbaren NH-Restes des „Iminradikals“ auf Ketone führt zu einer Durchbrechung der Kohlenstoffkette, wobei sich das Imin neben die Carbonylgruppe schiebt. Diese Hauptreaktion ist je nach den Arbeitsbedingungen begleitet von einer zweiten, bei welcher außer dem Iminrest ein ganzes Molekül Stickstoffwasserstoff unter Wasserabspaltung auf das Keton einwirkt, so daß insgesamt 4 Stickstoffatome eingeführt werden^{2, 3}. Auf diese Weise entstehen aus verschiedenen Ketonen Tetrazole, ringförmige Verbindungen vom Typus



Diese Reaktion liegt auch der Synthese des Pentamethylentetrazols (Cardiazol) zugrunde, das durch Einwirkung von 2 Molekülen Stickstoffwasserstoffsäure auf Cyclohexanon unter Stickstoff- und Wasserabspaltung gewonnen wird⁴. Der 6gliedrige Cyclohexanonring wird dabei durch ein Stickstoffatom zu einem 7gliedrigen erweitert, unter gleichzeitiger Ausbildung des 5gliedrigen Tetrazolringes.



Nach Destillation im Vakuum und Krystallisation aus Äther findet man monoklin prismatische 6seitig begrenzte Tafeln, die bei 59—60° schmelzen⁵.

Das Cardiazol ist ungewöhnlich beständig und widerstandsfähig gegen chemische Eingriffe, eine Spaltung gelingt erst bei mehrstündigem Erhitzen mit starker Salzsäure im Einschlußrohr auf wenigstens 250°, wobei Stickstoff, Kohlendioxyd und Pentamethylen-diamin entstehen.

Das Cardiazol löst sich in fast allen organischen Lösungsmitteln ebenso leicht wie in Wasser; die Lösungen reagieren neutral. Eine relativ schlecht wasserlösliche Verbindung des Cardiazols ist das Additionsprodukt mit einem Molekül Sublimat an die Partialvalenzen des Tetrazolringes, die bei Zusatz von kalt gesättigter Quecksilberchloridlösung sofort krystallinisch ausfällt. Sie ist in kaltem Wasser etwa 1:800 löslich und schmilzt bei 175°.

Der Teilungskoeffizient wird von SCHÜBEL und GEHLEN⁶ mit 1:10 angegeben.

¹ Abgeschlossen am 1. 8. 1937.

² SCHMIDT, K. F.: Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 706 (1924).

³ SCHMIDT, K. F.: Münch. med. Wschr. **1935**, 1489.

⁴ SCHMIDT, K. F.: Klin. Wschr. **1925**, 35.

⁵ STEINMETZ, H.: Z. Kristallogr. **67**, 434 (1928).

⁶ SCHÜBEL, K., u. W. GEHLEN: Arch. f. exper. Path. **133**, 295 (1928).

Akute Allgemeinwirkung.

Seinem pharmakologischen Wirkungsbild nach gehört das Cardiazol in die Gruppe der zentralen Krampfgifte. Es steht in dieser Beziehung dem Pikrotoxin nahe, mit dem es die Eigenschaften, fast rein erregende Wirkungen auszulösen, teilt. Seine Verwandtschaft mit dem Campher ist gering, denn es fehlen ihm die für den Campher charakteristischen lähmenden Eigenschaften sowohl an den zentralen wie peripheren Angriffspunkten. Die klinische Bezeichnung Campherersatzpräparat ist somit vom pharmakologischen Standpunkte aus nicht haltbar.

Frosch. Injiziert man einem Frosch eine krampfmachende Dosis (etwa 0,15 mg/g) in den Bauchlymphsack, so tritt nach 1—2 Minuten eine Verstärkung der Atembewegungen auf, kurze Zeit darauf setzt eine deutliche Krampfbereitschaft ein. Das Tier sitzt mit lordotisch gekrümmter Wirbelsäule und angezogenen Hinterbeinen da, die Schwimmhäute sind dabei gespreizt, der Kopf nach oben gereckt. Spontanbewegungen werden kaum ausgeführt. Einige Minuten nachher kommt es plötzlich zu einem klonischen Krampfanfall mit lebhaften Ruderbewegungen, der das Tier direkt herumschleudert. Dieser Krampfanfall wird meistens von einem Schrei eingeleitet, wie er auch bei Pikrotoxin als „Pikrotoxinschrei“ beschrieben ist. Starke Schleimabsonderung ist in diesem Stadium ebenfalls zu verzeichnen. Der Krampfanfall dauert bis zu $\frac{1}{2}$ Minute, dann liegt das Tier flach auf dem Bauch, nur der Kopf ist immer nach oben gereckt. Die Krämpfe wiederholen sich in kürzeren oder längeren Intervallen, bis sie langsam abklingen. Sie tragen epileptiformen Charakter und sind durch äußere Reize nicht auslösbar. Ihr Hauptangriffspunkt beim Frosch sind die höheren Abschnitte des Zentralnervensystems, doch werden auch die tieferen in einen Zustand gesteigerter Erregbarkeit versetzt, denn auch am Rückenmarksfrosch treten Krämpfe auf, sie sind allerdings mehr tonischer Art. Offenbar sind die höheren Hirnabschnitte empfindlicher gegenüber der Giftwirkung, so daß die Erregbarkeitssteigerung des Rückenmarks durch die der höheren Zentren verdeckt wird.

Warmblüter. Das Vergiftungsbild ist bei den verschiedenen Tierarten (Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen, Katze, Hund) prinzipiell immer das gleiche und besteht wie beim Kaltblüter in einer zentralen Erregbarkeitssteigerung, die sich bei entsprechend hoher Dosis in Krämpfen äußert.

Injiziert man z. B. einem Kaninchen subcutan etwa 50 mg/kg, so zeigt sich bereits nach Ablauf von etwa 1 Minute eine leichte Unruhe des Tieres, verbunden mit Steigerung der Atmung. Das Tier spitzt die Ohren, bewegt die Lippen, stellt sich auf die Hinterbeine und ist etwas schreckhaft. Kurz darauf führt es Schleuderbewegungen mit dem Kopf und den vorderen Extremitäten aus, die Atmung wird immer frequenter und tiefer. Etwa 5 Minuten nach der Injektion tritt plötzlich ein typischer epileptiformer Krampfanfall auf, bei dem das Tier auf der Seite liegt und äußerst lebhaft Laufbewegungen ausführt. Durch äußere Reize können die Krämpfe nicht ausgelöst werden. Der Krampfanfall kann bis zu $\frac{1}{2}$ Minute dauern, dann liegt das Tier erschöpft auf der Seite, bis der nächste Anfall auftritt. Je nach der Höhe der verwandten Dosis kann es bei diesem einen Anfall bleiben, oder die Krämpfe können sich in kurzem Abstand wiederholen und an Intensität weiter zunehmen. Bei schweren, durch hohe Dosen hervorgerufenen Krampfanfällen wird das Tier oft meterweit fortgeschleudert. Oft sieht man auch — ebenfalls bei Verwendung hoher Krampfdosen — am Schluß des Krampfes einen Streckkrampf mit Opisthotonus. Je nach der angewandten Dosierung klingen die Krämpfe langsam innerhalb von $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ab, und die Tiere verhalten sich nach dieser Zeit wieder normal oder das Tier geht am Ende des Anfalls in einem Streckkrampf zugrunde.

Tabelle 1. Krampfdosen: Cardiazol in mg/kg.

Tierart	Intra-venös	Intra-muskulär	Sub-cutan	Per os	Intra-peritoneal	Bemerkungen	Literaturangabe
Hund	7						REGNIERS u. DE VLEESCHHOUWER ¹
Katze	2 $\frac{1}{2}$ —10		42,5			mittl. Krampfdosis	SMITH ² WATT ³ BLUME ⁴
dekapit.	20						SCHOEN ⁵ SCHOEN ⁶ SCHOEN ⁶
Kaninchen	10—15		50	150-200			BIEHLER ⁷
	20						HILDEBRANDT u. MÜGGE ⁸
	60—80					Mittelwert aus größ. Versuchsreihen	HILDEBRANDT u. VOSS ⁹ WATT ¹⁰
	14—15		35				SCHÜBEL u. GEHLEN ¹¹ CAMP ¹² LENDLE ¹³ AXMACHER ¹⁴
	11,9			140			SCHOEN ⁶
			40				
			45				
	10		40				
		43	50				
Thalamus-kaninchen decerebr.	20						SCHOEN ⁶
Kaninchen	60—80						SCHOEN ⁶
Meerschweinchen			50	110-120			HILDEBRANDT u. VOSS ¹⁵ SCHWAB u. JUNG ¹⁶
Ratte			50	170-180	60		HILDEBRANDT u. VOSS ¹⁵ KOHN u. JACOBI ¹⁷
			50		50	minim. Krampfdosis	TARTLER ¹⁸
			100			sichere Krampfdosis	v. NYARI ¹⁹
			40			mittlere Krampfdos.	WATT ¹⁰
			55			minim. Krampfdosis	ALBUS ²⁰
	20						ZIFF, WINDSCHUS u. KOKOSCHKA ²¹
Maus			45				ZIFF, WINDSCHUS u. KOKOSCHKA ²¹
Taube		40					WINNIWARTER ²²
Frosch			130				RIDDER ²³
			20/Tier				CAMP ¹²
			80				ZIFF, WINDSCHUS u. KOKOSCHKA ²¹

¹ REGNIERS, R., u. G. DE VLEESCHHOUWER: Arch. internat. Pharmacodynamie **50**, 65 (1935).² SMITH, R. G.: J. of Pharmacol. **33**, 147 (1928).³ WATT, J. M.: Arch. internat. Pharmacodynamie **36**, 225 (1929).⁴ BLUME, W.: Arch. f. exper. Path. **116**, 234 (1926).⁵ SCHOEN, R.: Arch. f. exper. Path. **113**, 257 (1926) — IX. Fortbild.-Lehrgang, Bad Nauheim 1932.⁶ SCHOEN, R.: Arch. f. exper. Path. **113**, 257 (1926).⁷ BIEHLER, W.: Arch. f. exper. Path. **178**, 696 (1935).⁸ HILDEBRANDT, F., u. H. MÜGGE: Schmerz usw. **9**, 95 (1936).⁹ HILDEBRANDT, F., u. J. VOSS: Münch. med. Wschr. **1926**, 862.¹⁰ WATT, J. M.: Arch. internat. Pharmacodynamie **36**, 225 (1929).¹¹ SCHÜBEL, K., u. W. GEHLEN: Arch. f. exper. Path. **133**, 295 (1928).¹² CAMP, W. J. R.: J. of Pharmacol. **33**, 81 (1928).¹³ LENDLE, L.: Arch. of exper. Path. **181**, 408 (1936).¹⁴ AXMACHER, FR.: Arch. f. exper. Path. **183**, 478 (1936).¹⁵ HILDEBRANDT, F., u. J. VOSS: Münch. med. Wschr. **1926**, 862.¹⁶ SCHWAB, R., u. J. JUNG: Z. exper. Med. **99**, 749 (1936).¹⁷ KOHN, R., u. M. JACOBI: Arch. f. exper. Path. **179**, 448 (1935).¹⁸ TARTLER, O. P.: Diss. Gießen 1929.¹⁹ v. NYARI, A.: Arch. f. exper. Path. **165**, 504 (1932).

Tabelle 2. Tödliche Dosen: Cardiazol in mg/kg.

Tierart	Intra-venös	Intra-muskulär	Sub-cutan	Per os	Intra-peritoneal	Bemerkungen	Literaturangabe
Katze			75				WATT ¹
Kaninchen	80		100				BARKER u. LEVINE ²
			75				BEHRENS u. REICHEL ³ CAMP ⁴ SCHOEN ⁵
Meerschweinchen	über 100		80—90		90		SCHWAB u. JUNG ⁶
Ratte			100			mittlere let. Dosis	GROS u. HAAS ⁷
			150			sichere let. Dosis	GROS u. HAAS ⁷ KOHN u. JACOBI ⁸
			150		70—80	mittlere let. Dosis	v. NYARI ⁹
			200			sichere let. Dosis	v. NYARI ⁹
			150				TARTLER ¹⁰
			75			mittlere let. Dosis	WATT ¹
			130				ALBUS ¹¹
	50					ZIPF, MERTINS ¹²	
	50					ZIPF, WINDSCHUS u. KOKOSCHKA ¹³	
Maus			143	170			ESSER u. KÜHN ¹⁴
			80				BEHRENS u. REICHEL ³
			80				ZIPF, WINDSCHUS u. KOKOSCHKA ¹³
Frosch			75—90				ESSER u. KÜHN ¹⁴
			250				ZIPF, WINDSCHUS u. KOKOSCHKA ¹³

Resorption und Entgiftung.

Die Resorption des Cardiazols aus dem Unterhautzellgewebe und Magen-Darmkanal erfolgt sehr schnell. Dies geht schon aus dem verhältnismäßig geringen Abstand hervor, der zwischen intravenöser und subcutaner oder peroraler Krampfdosis besteht¹⁵⁻¹⁷. Bei peroraler Applikation erfolgt die Resorption bereits durch die Magenschleimhaut, wie Versuche von SCHOEN¹⁸ mit Abbindung des Pylorus ergeben.

¹ WATT, J. M.: Arch. internat. Pharmacodynamie **36**, 225 (1929).

² BARKER, M. H., u. S. A. LEVINE: Arch.int. Med. **42**, 14 (1928).

³ BEHRENS, B., u. E. REICHEL: Klin. Wschr. **1933**, 1860.

⁴ CAMP, W. J. R.: J. of Pharmacol. **33**, 81 (1928).

⁵ SCHOEN, R.: IX. Fortbild.-Lehrgang, Bad Nauheim 1932.

⁶ SCHWAB, R., u. J. JUNG: Z. exper. Med. **99**, 749 (1936).

⁷ GROS, O., u. H. HAAS: Arch. f. exper. Path. **182**, 348 (1936).

⁸ KOHN, R., u. M. JACOBI: Arch. f. exper. Path. **179**, 448 (1935).

⁹ v. NYARI, A.: Arch. f. exper. Path. **165**, 504 (1932).

¹⁰ TARTLER, O. P.: Diss. Gießen 1929.

¹¹ ALBUS, G.: Arch. f. exper. Path. **182**, 471 (1936).

¹² ZIPF, K., u. H. MERTINS: Arch. f. exper. Path. **184**, 702 (1937).

¹³ ZIPF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).

¹⁴ ESSER, A., u. A. KÜHN: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **21**, 474 (1933).

¹⁵ HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. **116**, 100 (1926).

¹⁶ SCHOEN, R.: IX. Fortbild.-Lehrgang Bad Nauheim **1932**, 76.

¹⁷ HILDEBRANDT, F., u. J. VOSS: Münch. med. Wschr. **1926**, 21. — Voss, J.: Arch. f. exper. Path. **118**, 259 (1926).

¹⁸ SCHOEN, R.: Arch. f. exper. Path. **113**, 257 (1926).

Fortsetzung von Seite 153.

²⁰ ALBUS, G.: Arch. f. exper. Path. **182**, 471 (1936).

²¹ ZIPF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).

²² WINNIWARTER, FR.: Arch. f. exper. Path. **185**, 95 (1937).

²³ RIDDER, C.: Arch. f. exper. Path. **120**, 126 (1927).

Genauere messende Untersuchungen über die Resorptionsgeschwindigkeit haben HILDEBRANDT und MÜGGE¹ am Kaninchen angestellt. Als Test dienten dabei die durch das Cardiazol hervorgerufenen Krämpfe. Der Mittelwert der Krampfdosis bei intravenöser Injektion lag bei 11,9 mg/kg. In 84 Einzelversuchen mit verschiedenen, nahe beieinander liegenden Dosen ergab sich für die subcutane Krampfdosis ein Mittelwert von 35 mg/kg, also rund das Dreifache. Die Zeit bis zum Auftreten der Krämpfe nach subcutaner Injektion schwankte zwischen 3 und 15 Minuten, als Mittelwert wurden 8 Minuten 7 Sekunden gefunden. Ähnliche Zahlen werden von Voss² auch für das Meerschweinchen angegeben.

Auch die Entgiftungsgeschwindigkeit ist eine schnelle. HILDEBRANDT und Voss² versuchten sie dadurch zu bestimmen, daß sie die halbe subcutane oder perorale Krampfdosis unter Variierung des Zeitintervalls zwischen den jeweiligen Injektionen Ratten verabfolgten. War das Intervall nur 20 Minuten, so genügten zwei halbe Krampfdosen, um Krämpfe hervorzurufen; bei einem Intervall von $\frac{1}{2}$ —1 Stunde waren drei notwendig; bei einem Intervall von 2 Stunden verlief die Entgiftung schneller als die Resorption, so daß keine Krämpfe ausgelöst werden konnten. Nähere Einzelheiten, auch die Entgiftung und Resorption bei peroraler Zufuhr betreffend, sind aus den angefügten Tabellen aus der Arbeit von Voss zu ersehen.

Quantitative Versuche über die Entgiftungsgeschwindigkeit haben HILDEBRANDT und MÜGGE¹ am Kaninchen angestellt. Sie ließen mittels Dauerinfusion

Tabelle 3. Subcutane Verabreichung der halben Krampfdosis.

Zeitlicher Abstand der Einzeldosis	Ratte = 2,5 mg pro 100 g			Meerschweinchen = 3,5 mg pro 100 g			Kaninchen = 20 mg/kg		
	Zahl der verwandten Tiere	Krämpfe bei x Tieren	nach n-Verabreichung	Zahl der verwandten Tiere	Krämpfe bei x Tieren	nach n-Verabreichung	Zahl der verwandten Tiere	Krämpfe bei x Tieren	nach n-Verabreichung
15 Min.	1	1	2	4	1 3	2 3	1	1	2
20 Min.	2	2	2	—	—	—	—	—	—
25 Min.	2	1 1	2 3	—	—	—	—	—	—
30 Min.	3	3	3	1	1	3	1	1	3
1 Std.	3	3	3	2	1 1	2 3	—	—	—
2 Std.	3	1 ∅	4 5	3	∅	5	1	∅	5

Tabelle 4. Perorale Verabreichung der halben Krampfdosis.

Zeitlicher Abstand der Einzeldosis	Ratte = 9 mg pro 100 g			Meerschweinchen = 5,5 mg pro 100 g			Kaninchen = 70 mg/kg		
	Zahl der verwandten Tiere	Krämpfe bei x Tieren	nach n-Verabreichung	Zahl der verwandten Tiere	Krämpfe bei x Tieren	nach n-Verabreichung	Zahl der verwandten Tiere	Krämpfe bei x Tieren	nach n-Verabreichung
30 Min.	1	1	2	—	—	—	—	—	—
1 Std.	1	1	2	—	—	—	—	—	—
$1\frac{1}{2}$ Std.	—	—	—	1	1	2	1	1	2
2 Std.	3	2 1	2 3	1	1	2 3	—	—	—
3 Std.	3	2 1	3 4	3	1 2	2 3	1	1	4

¹ HILDEBRANDT, F., u. H. MÜGGE: Schmerz usw. 1936, 95.² HILDEBRANDT, F., u. J. VOSS: Münch. med. Wschr. 1926, 21 — Arch. f. exper. Path. 118, 259 (1926).

bestimmte Mengen unter Variation der Zeit einfließen, und zwar bis zu dem Zeitpunkt, an dem die ersten Krämpfe auftraten. Zu diesem Zeitpunkt ist der Wert der intravenösen Krampfdosis von 11,9 mg Cardiazol im Blut erreicht. Zieht man von der in dieser Zeit eingelaufenen Menge den Wert der erreichten Schwellenkonzentration von 11,9 mg Cardiazol ab, so kann man die pro Minute und Kilogramm entgiftete Substanzmenge rechnerisch erfassen. Die Entgiftungsgeschwindigkeit für Cardiazol beträgt nach diesen Versuchen 0,85 mg/kg/Minute, ist also verhältnismäßig schnell, was mit der Flüchtigkeit der Cardiazolwirkung in Einklang steht.

Über den Entgiftungsvorgang selbst sind wir nicht näher unterrichtet. Bei der hohen chemischen Resistenz des Cardiazols ist eine Zerstörung des Moleküls sehr unwahrscheinlich. Eine unveränderte Ausscheidung im Harn erfolgt nach Versuchen von LEPPERT¹ weder am Hund noch am Menschen, was auch von SANTESSON² bestätigt wird. Es ist daher mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß es in Form eines Paarlings, der die schwer lösliche Sublimat-Cardiazol-Verbindung nicht gibt, ausgeschieden wird.

In den Leichenteilen eines Suicidfalles — der Patient hatte 10 g Cardiazol zu sich genommen und war etwa 1 Stunde nachher unter Cardiazolkrämpfen zugrunde gegangen — konnten ESSER und KÜHN³ folgende Cardiazolmengen nachweisen:

Material	Gesamtmenge g	Verarbeitet g	Darin gefunden Cardiazol g	Berechnet auf Gesamtmenge g	Berechnet auf 100 g Leichenteile g
Magenspülflüssigkeit . . .	550	500	1,7860	1,9646	0,3572
Magen + Inhalt	240	100	0,2655	0,6372	0,2655
Dünndarm + Inhalt	475	200	Spuren	—	—
Dickdarm + Inhalt	690	200	0,0026	0,0089	0,0013
Leber	1500	250	0,0474	0,2844	0,0190
Milz	150	100	0,0060	0,0090	0,0060
Nieren	220	100	0,0088	0,0194	0,0088
Herz	185	100	0,0022	0,0041	0,0022
Gehirn	1350	300	0,0079	0,0356	0,0026
Blut	etwa 2500*	200	0,0151	0,1888	0,0076
Urin	30	30	0,0165	0,0165	0,0550
Summe	7890	2080	2,1580	3,1685	0,7252

* Nur annähernder Wert; Blutgehalt der Organe nicht berücksichtigt.

Abgesehen von der Magenspülflüssigkeit (kurz vor dem Tode war eine Magenspülung noch vorgenommen worden), finden sich die größten Mengen im Mageninhalt, in der Leber und im Blut. Das von ESSER und KÜHN angewandte Extraktionsverfahren ist kurz folgendes:

Die fein zerkleinerten Organe werden zunächst einer mehrmaligen erschöpfenden Extraktion mit Alkohol bei schwach schwefelsaurer Reaktion unterzogen, die gesammelten Filtrate abgepreßt und vom Alkohol durch mäßiges Erwärmen auf dem Wasserbade befreit. Der zur Sirupdicke eingedickte Extrakt wird mit Wasser aufgenommen, filtriert, eingedampft und diese abwechselnde Behandlung mit Alkohol und Wasser noch 1—2mal wiederholt. Die gereinigte wässrige Organlösung von schwach saurer Reaktion und hellgelber Farbe wird nötigenfalls auf etwa 10 ccm eingedickt und 3mal mit Chloroform während je 10 Minuten ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden mit Natriumsulfat siccum getrocknet und das Chloroform bei mäßiger Wärme verdunstet. Der Rückstand wird mit

¹ LEPPERT, H.: Arch. f. exper. Path. **122**, 362 (1927).

² SANTESSON, C. G., u. D. GRANÉR: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **52**, 253 (1927).

³ ESSER, A., u. A. KÜHN: Slg. Vergiftungsfälle **4**, 193 (1933) — Arch. f. exper. Path. **171**, 284 (1933) — Dtsch. Z. gerichtl. Med. **21**, 474 (1933).

angesäuertem Wasser aufgenommen, filtriert und die Ausschüttelungen mit Chloroform nach Alkalisieren wiederholt. Schließlich werden die farblosen Rückstände nochmals in Wasser gelöst, durch Eindampfen zur Trockne von etwa anhaftenden Spuren Chloroform befreit und nach Trocknen bis zur Gewichtskonstanz zur Wägung gebracht.

Ob der Leber eine wesentliche Rolle bei der Entgiftung des Cardiazols zukommt, ist fraglich. Die überlebende Kalt- wie Warmblüterleber zerstört es jedenfalls nicht, denn durchgeleitete Cardiazollösungen sind physiologisch am Frosch mit der Krampfwirkung austestiert, voll wirksam¹.

Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Das Vergiftungsbild beim Kalt- wie beim Warmblüter weist darauf hin, daß die Wirkung des Cardiazols in erster Linie auf die höheren Abschnitte des Zentralnervensystems gerichtet ist. Bei den minimal toxischen Dosen ist nach SCHOEN² die Erregung allein ausgeprägt; sie erstreckt sich auf Nystagmus und Nachnystagmus, Progressivreaktionen und Halsstellreflexe. Mit steigenden Gaben treten auch Lähmungserscheinungen hervor.

Durch Abtragung einzelner Hirnpartien am Kaninchen hat R. SCHOEN den Angriffspunkt näher zu lokalisieren versucht: Entfernung des Großhirns vor den Thalami beeinflußt das Vergiftungsbild in keiner Weise, Art und Stärke der Wirkung des Cardiazols bleibt unverändert; je nach der injizierten Giftmenge lassen sich überwiegend Erregung ohne Krämpfe (10 mg intravenös), Krämpfe ohne Lähmung (20 mg) und mit Lähmung der Stellreflexe hervorrufen (30 mg).

Dasselbe gilt nach WINNIWARTER³ für die Taube, bei der das Vergiftungsbild durch Großhirnexstirpation ebenfalls nicht verändert wird. WINNIWARTER glaubt nur feststellen zu müssen, daß die Empfindlichkeit der Taube etwas geringer würde, da die normale krampfauslösende Dosis von 12 mg pro Tier bei großhirnlosen Tauben nur leichte Vergiftungserscheinungen auslöse und erst 15 mg zu typischen Cardiazolkrämpfen führen. Die Heraufsetzung der Krampfschwelle ist aber so gering, daß sie noch in das Gebiet der Streuung hineinfällt.

Bei decerebrierten Kaninchen mit Entfernung des Großhirns, der Stammganglien, der Thalami und vorderen Vierhügel treten ebenfalls typische Krämpfe auf, die durchaus denen beim intakten Tier gleichen. Der Unterschied gegenüber dem normalen Kaninchen besteht nur darin, daß die Krampfdosis auf etwa das Dreifache erhöht ist, denn schwere Krämpfe beobachtet man erst nach Injektion von 60—80 mg².

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß das Cardiazol hauptsächlich an den subcorticalen Zentren angreift. Zu dieser Auffassung gelangt auch BERTHA⁴, der die nach Großhirnexstirpation auftretenden Krämpfe als rhythmische Normalbewegungen, die in subcorticalen Bezirken des Zentralnervensystems ständig vorgebildet sind, auffaßt.

Daß aber auch die höheren Funktionen des Zentralnervensystems nicht unbeeinflusst bleiben, hat neuerdings MEYER⁵ nachgewiesen. In KRAEPELINSchen Arbeitsversuchen am Menschen fand er unter Cardiazolwirkung eine Steigerung der durch Dicodid herabgesetzten Leistungen sogar über die Normalleistung der unbeeinflussten Versuchsperson hinaus.

Auch am Rückenmark greift das Cardiazol an, denn beim Rückenmarkskaninchen — Decerebrierung und anschließend quere Durchtrennung des Rücken-

¹ RIDDER, C.: Arch. f. exper. Path. **120**, 126 (1927).

² SCHOEN, R.: Arch. f. exper. Path. **113**, 257 (1926).

³ WINNIWARTER, FR.: Arch. f. exper. Path. **185**, 95 (1937).

⁴ BERTHA: 10. Tagung d. Dtsch. Physiol. Ges. Frankfurt 1927. Ber. Physiol. **42**, 576 (1928).

⁵ MEYER, F.: Arch. f. exper. Path. **185**, 655 (1937).

marks am unteren Rande der Membrana atlanto-occipitalis — ergibt die Untersuchung der Beuge- und gekreuzten Streckreflexe der Extremitäten eine deutliche Verstärkung dieser Reflexe nach 40—100 mg/kg Cardiazol¹. Die Verstärkung hält längere Zeit an. Das typische Bild der schweren Krämpfe ist aber — auch mit sehr hohen Dosen — beim Kaninchen nicht zu erzielen.

CAMP² dagegen findet keine Erregbarkeitssteigerung des Rückenmarks weder am Kaninchen noch an der Ratte. Nach Entfernung des Großhirns treten nach seinen Angaben zwar noch typische Krämpfe auf, wird aber das Rückenmark unterhalb des Abganges der Nerven für die vorderen Extremitäten durchschnitten, so treten nur Krämpfe im Kopf und den oberen Extremitäten auf, während der sonstige Körper freibleibt. Der Widerspruch mit den Angaben SCHOENS und den weiter unten zu besprechenden Feststellungen KOLLS³ ist vielleicht dadurch zu erklären, daß CAMP zu niedrige Dosen angewandt hat. (Eine Dosierung ist aus seiner Arbeit nicht zu ersehen.)

Bei der Katze dagegen scheint die Empfindlichkeit des Rückenmarks nicht wesentlich geringer zu sein als die der höheren Zentren, denn nach BLUME⁴ tritt an der dekapitierten Katze bereits bei einer intravenösen Dosis von 20 mg/kg nach einer anfänglichen Reflexsteigerung ein ausgesprochenes Krampfstadium mit heftigen Strampelbewegungen auf. Nach sehr großen Dosen wird dieses durch ein Stadium der Lähmung abgelöst.

BLUME⁴ hat weiter versucht, den Angriffspunkt des Cardiazols im Rückenmark näher zu lokalisieren. Zu diesem Zweck durchtrennte er am durch Querschnitt nach oben und unten isolierten Rückenmarksabschnitt der dekapitierten Katze die hinteren Wurzeln des Plexus brachialis und prüfte, wie sich die Vorderextremitäten dann im Krampfanfall verhielten. Da sie an den Krämpfen nicht teilnahmen, schließt BLUME, daß das Auftreten der Cardiazolkrämpfe an das Eintreffen afferenter Impulse geknüpft sei, und verlegt somit den Angriffspunkt des Cardiazols in den sensiblen Teil des Reflexbogens.

Sehr eingehende und gründliche Untersuchungen hat weiter KOLL³ am isolierten Rückenmark und an der decerebrierten Katze durchgeführt. Als Testfunktion diente ihm dabei der homolaterale Beugereflex, weiter der kontralaterale Streckreflex des Hinterbeins, in einzelnen Versuchen auch andere, am isolierten Rückenmark oder decerebrierten Präparat zu beobachtende Reflexphänomene. Die Reflexpräparate wurden durch Chloroform, Äthylurethan, Veronal-Natrium, Pernocton oder Avertin bis zu einer gewissen Tiefe narkotisiert, um den antagonistischen Einfluß des Cardiazols auf die verschiedenen Narkosegrade untersuchen zu können. KOLL unterscheidet „leichte“ Narkose, bei der der Reflex auf die Reizstärke der Vorperiode beinahe oder vollständig erloschen ist, „mittlere“ Narkose, bei der der Reflex auf maximalen Reiz nahezu oder vollständig erloschen ist, und „tiefe“ Narkose, bei welcher nach Erlöschen des Reflexes auf maximalen Reiz die Narkose noch weiter vertieft wurde.

Bei sehr leichter Narkose, bei der die Reflexe auf die Reizstärke der Vorperiode mehr oder weniger vermindert, aber noch nicht erloschen sind, kann Cardiazol in kleinen Dosen (10 mg/kg intravenös) die Reflexhöhe wieder erheblich steigern, gelegentlich sogar über die normale Höhe hinaus. Unter den Bedingungen der leichten Narkose braucht man aber schon beträchtlich größere Dosen (50 bis 100 mg/kg), um den beinahe oder ganz erloschenen Reflex wieder in Gang zu bringen. Die durch sie erreichten Reflexhöhen betragen etwa 40—50 % des

¹ SCHOEN, R.: Arch. f. exper. Path. **113**, 257 (1926).

² CAMP, W. J. R.: J. of Pharmacol. **33**, 81 (1928).

³ KOLL, W.: Arch. f. exper. Path. **184**, 365 (1937).

⁴ BLUME, W.: Arch. f. exper. Path. **116**, 234 (1926).

Ausgangswertes. Das Maximum der Wirkung wird nach 1—3 Minuten erreicht, um dann nach etwa 10 Minuten wieder abzuklingen. Ein gewisser Rest der Wirkung bleibt aber ziemlich lange erhalten. Analog den später zu beschreibenden Weckversuchen wird die Veronalnarkose auffallend leicht beeinflusst, während die Chloroformnarkose des Reflexes schwerer zu durchbrechen ist.

Der in mittlerer Narkosetiefe auch auf maximalen Reiz nur noch andeutungsweise oder überhaupt nicht mehr auslösbare Beugereflex kann durch hohe Cardiazolgaben (200—400 mg/kg) wieder auf sehr beträchtliche Höhen gesteigert werden. Wird die Vertiefung der Narkose noch über das Stadium der völligen Unerreg-

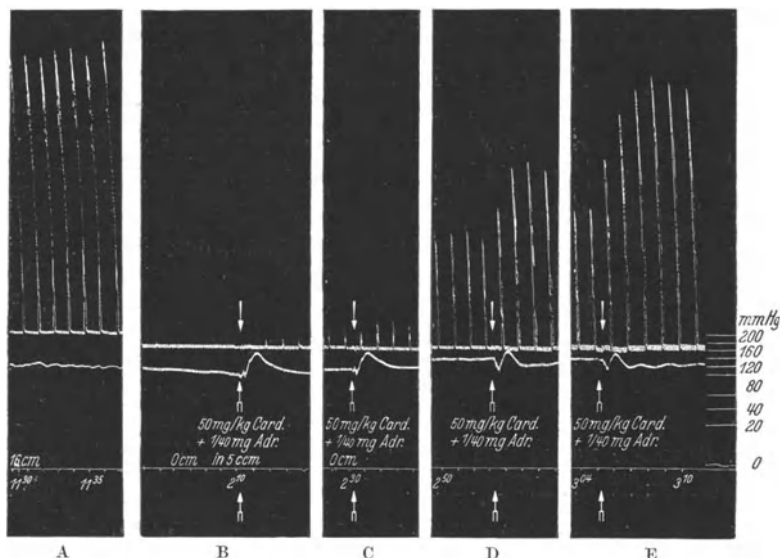


Abb. 1. Versuch vom 28. IV. 1933. Katze, 3,0 kg Decerebrierung. Rückenmarksdurchschneidung. Oben: Beugereflex des linken Hinterbeines, Hebelübertragung vergrößert 2:3, Belastung des Beines 100 g. Mitte: Blutdruck. Unten: Markierung der Reize am linken N. peroneus. Intervall: 1 Minute, Reizdauer 3 Sekunden. RA: in der Vorperiode (A) 16 cm, im Weckversuch (B—E) 0 cm. A: Vorperiode. Zwischen A und B: 1,15 g/kg Äthylurethan. B: Beginn des Weckversuchs. Zwischen B und C: Um 2³⁰ 50 mg/kg Cardiazol. Zwischen C und D: Um 2⁴⁰ 50 mg/kg Cardiazol. (Lineare Verkleinerung: $\frac{1}{10}$ des Originals.) (Nach W. KOLL.)

barkeit hinaus („tiefe“ Narkose) ausgedehnt, so tritt nur noch geringe Reaktion auch bei Verwendung sehr hoher Dosen ein. KOLL schließt daraus auf eine durch Steigerung der Dosis nicht überschreitbare Wirkungsgrenze des Cardiazols.

Die gleichen Ergebnisse erzielte KOLL am Semitendinosus-Vastocruceus-Präparat nach SHERRINGTON^{1,2}, wobei im Gegensatz zu Strychnin die reziproke Innervation antagonistischer Muskeln intakt blieb.

Ist man an der oben beschriebenen Wirkungsgrenze des Cardiazols angelangt, so läßt sich durch Strychnin noch eine erhebliche Besserung des Reflexvorganges erzielen, und ebenso umgekehrt durch zusätzliche Gaben von Cardiazol der Strychnineffekt wesentlich verbessern. Man wird KOLL in seiner Auffassung recht geben dürfen, wenn er die Wirkungsgrenze dadurch bedingt ansieht, daß das Cardiazol ebenso wie das Strychnin nur bestimmte Zellelemente des Reflexbogens aus der Narkose zu erwecken imstande ist. Die zusätzliche Erweckung noch weiterer Teile des Reflexbogens durch Strychnin oder Cardiazol kann dann die erhöhte Leistungsverbesserung hervorrufen.

¹ SHERRINGTON, C. S.: J. of Physiol. **36**, 185 (1907); **43**, 232 (1911).

² GIRNDT, O.: Pflügers Arch. **213**, 432 (1926).

In weiteren Versuchen sucht KOLL den Angriffspunkt des Cardiazols im Rückenmark noch näher festzulegen. BLUME¹ hat in einer früheren Arbeit die Ansicht vertreten, daß das Cardiazol im sensiblen Teil des Reflexbogens angreife (s. S. 158). Nach KOLL trifft dies aber nicht zu, denn in seinen weiteren Versuchen, in welchen er die Pyramidenbahn bei intakter Großhirnrinde reizte, fand er, daß unter Cardiazol die Beugereaktion des Beines früher und stärker erweckt werden konnte als bei Reizung vom sensiblen Nerven aus. Das Cardiazol verhält sich hier grundsätzlich anders als das gleichzeitig untersuchte Strychnin, denn dieses bringt den Reflex auf mittelstarke Reizung vom sensiblen Nerven aus viel stärker zum Erwachen als starke Reize von der Pyramidenbahn aus. Somit liegt nach KOLL der Angriffspunkt des Cardiazols im Rückenmark ventral von der Einmündungsstelle der Pyramidenbahn in den motorischen Apparaten. In der Aufhebung der Narkose des Neurons durch Cardiazol erblickt KOLL einen echten Antagonismus zwischen Narcoticum und Analepticum.

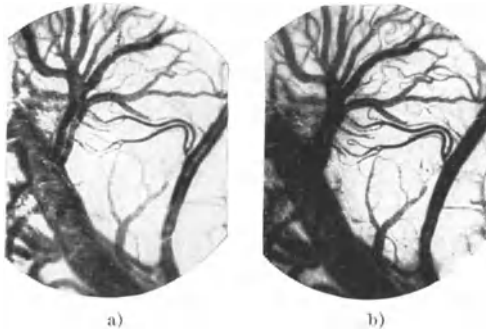


Abb. 2a u. b. Gefäße der Hirnoberfläche der Katze. Momentphotographien $\frac{1}{25}$ Sekunde. Nähere Erklärung im Text. (Aus Klin. Wschr. 13. Jahrg. Nr. 39.)

Die erregende Wirkung des Cardiazols gibt sich in einer Verstärkung der von der Hirnrinde abgeleiteten Aktionsströme kund². Gleichzeitig tritt eine Verstärkung der Gehirndurchblutung auf (FISCHER³). Unter dem Einfluß des Cardiazols füllen sich die sichtbaren Arterien und Venen praller, kleinere Gefäße sprossen neu auf. Diese Mehrdurchblutung ist unabhängig von der durch Cardiazol hervorgerufenen Blutdrucksteigerung, denn sie kommt auch bei gleichbleibendem, ja sogar bei gleichzeitig absinkendem Blutdruck zustande. Die Beobachtung des Blutstroms ergibt eine Beschleunigung der Blutbewegung.

Antagonismus gegen Narkotica („Weckwirkung“).

Die eben besprochene Arbeit KOLLS⁴ beschäftigte sich bereits mit dem Antagonismus des Cardiazols gegen lähmende Gifte am Rückenmark. Ein solcher Antagonismus läßt sich aber auch an anderen Abschnitten des Zentralnervensystems nachweisen, wie eine große Anzahl von Arbeiten gezeigt hat.

Die ersten Versuche in dieser Richtung stammen von SCHOEN⁵, der die Weckwirkung intravenöser Cardiazolinjektionen gegenüber Urethan (1,0 g), Alkohol (6,0 g), Paraldehyd (1,0 g) untersuchte. Als Beurteilung des Narkosegrades galten folgende 4 Stadien:

- I. Normaler Sitz, geringe Ataxie beim Laufen.
- II. Beim Sitzen Vorderkörper in Normalstellung, Hinterkörper in Seitenlage; auf Reiz läuft das Tier stark ataktisch.
- III. Nur Kopf in Normalstellung, Vorder- und Hinterkörper in Seitenlage; Laufen auch auf Reiz unmöglich.
- IV. Völlige Seitenlage und Reaktionslosigkeit auf Schmerzreize.

¹ BLUME, W.: Arch. f. exper. Path. **116**, 234 (1926).

² FISCHER, M. H., u. H. LÖWENBACH: Arch. f. exper. Path. **174**, 502 (1934).

³ FISCHER, M. H., u. H. LÖWENBACH: Klin. Wschr. **1934**, 1401 — Knolls Mitt. f. Ärzte Jubil.-Ausg. 1936.

⁴ KOLL, W.: Arch. f. exper. Path. **184**, 365 (1937).

⁵ SCHOEN, R.: Arch. f. exper. Path. **113**, 275 (1926).

In allen Fällen gelang es SCHOEN, unabhängig von dem Ausgangsstadium der Narkose (II—IV) die Tiere durch eine oder mehrere Injektionen von 5—20 mg Cardiazol intravenös so weit zu erwecken, daß sie normal saßen und nur beim Laufen infolge mangelhafter oder abgestellter Halsstellreflexe auf den Hinterkörper geringe Ataxie zeigten. Die Narkose wird somit bis auf Stadium I reduziert, gegenüber Paraldehyd, bei dem der Antagonismus am stärksten ausgebildet war, sogar nahezu vollständig. Die sichtbare Wirkung hält mindestens 5, höchstens 25 Minuten bei der einzelnen Injektion an. An großhirnlosen Kaninchen tritt der Antagonismus in gleicher Weise wie beim normalen Tier auf.

Diesen ersten Feststellungen am Kaninchen folgten später eine große Anzahl von Untersuchungen verschiedener Autoren an Ratten, die sich schon wegen der Billigkeit zu großen serienmäßigen Untersuchungen gut eignen. Zum Teil beschäftigen sich die Arbeiten mit dem Antagonismus Cardiazol-Narkoticum, also der Weckwirkung, oder mit der Frage, ob und in welchem Grade letale Dosen von Narkoticis durch Cardiazol beeinflusst werden, zum Teil auch mit der umgekehrten Frage, ob und inwieweit Narkotica vor tödlichen Cardiazoldosen schützen können.

Wichtig ist bei derartigen Untersuchungen die Abstimmung der zeitlichen Verhältnisse. Um eine Weckwirkung beurteilen zu können, muß eine bestimmte Narkosetiefe zu einer bestimmten Zeit vorliegen. Bei Schlafmitteln mit langem Plateau der Wirkung ist diese Vorbedingung leicht zu erreichen. Anders bei den Narkoticis mit schnell abklingender Wirkung. Bei diesen letzteren wird die antagonistische Wirkung eines Analepticums verschieden ausfallen, je nachdem man dasselbe während der Anflutung, dem Plateau oder der Abebbung der Wirkung prüft. Für diese letzteren Narkotica sind aus diesen Gründen mehrere Autoren dazu übergegangen, mit Hilfe von Dauerinfusionen eine gleichmäßige Narkosetiefe herzustellen, um eine sichere gleichmäßige Basis zur Prüfung der analeptischen Wirkung einer Substanz zu haben.

Es seien anschließend die verschiedenen Versuche über den Antagonismus Cardiazol-Narkotica besprochen. Zunächst die Weckversuche gegenüber Barbitursäurederivaten.

Barbitursäurederivate. Die ersten derartigen Versuche wurden von TARTLER¹ angestellt. Er stellte fest, daß der durch 20 mg Medinal auf 100 g Körpergewicht bei der Ratte hervorgerufene Medinalschlaf schon durch die halbe normale Krampfdosis von 2 mg/100 g Ratte prompt für einige Zeit aufgehoben werden kann, während Dosen von 3 mg aufwärts zu einem dauernden Erwachen der Tiere führen. Der Antagonismus ist somit gegenüber Medinal fast vollständig. Umgekehrt ergab sich auch ein Heraufrücken der Krampfdosis auf etwa das 4fache der normalen durch das Medinal. Eine lähmende Wirkung war auch bei hohen Cardiazoldosen nicht festzustellen.

In Fortführung dieser Untersuchungen prüfte MEHL² die schützende Wirkung des Medinals gegenüber tödlichen Cardiazoldosen und fand dabei eine Erhöhung der tödlichen Cardiazolmenge bis auf das 5 fache, wenn das Medinal in der Dosierung von 20 mg/100 g Ratte vor Cardiazol gegeben war.

Die Versuche TARTLERS und MEHLS über den Antagonismus Cardiazol-Medinal an Ratten sind von vielen Seiten bestätigt worden; so von MALONEY³, KOHN und JACOBI⁴, die im Medinalschlaf ebenfalls die Krampfdosis stark erhöht fanden

¹ TARTLER, O. P.: Diss. Gießen 1929.

² MEHL, W.: Arch. f. exper. Path. **151**, 41 (1930).

³ MALONEY, A. H., u. A. H. MALONEY u. HAMILTON: Quart. J. exper. Physiol. **25**, 155 (1935) — Arch. internat. Pharmacodynamie **52**, 373 (1936).

⁴ KOHN, R., u. M. JACOBI: Arch. f. exper. Path. **179**, 448 (1935).

(das 15fache der geringstweckenden Menge) und ebenso die tödliche Dosis stark gesteigert fanden (23fache der geringstweckenden). Die Krampfdosis selbst geben diese Autoren als auf das 9—11fache gesteigert im Medinalschlaf an. Nach BIEHLER¹ kommt es sehr auf die Tiefe der Narkose an, in welchem Grade dieselbe krampfhemmend wirkt. So ist in der Veronalnarkose (Kaninchen) das 9fache der normalen Krampfdosis notwendig, um das Narkosestadium I auszugleichen, bei Stadium IV das 16fache und bei Stadium V sogar das 37fache.

Nach GROS und HOFMANN² können auch die Spättodesfälle bei Medinalvergiftung — darunter sind die Todesfälle verstanden, bei denen der Tod nicht an Atmungs- oder Vasomotorenlähmung innerhalb weniger Stunden, sondern erst nach 8 Stunden, nach einem Intervall relativen Wohlbefindens, eintritt — durch Cardiazol antagonistisch beeinflusst werden, sofern dasselbe frühzeitig gegeben wird. Werden z. B. 40 mg Cardiazol/100 g Ratte 30 Minuten nach der tödlichen Veronaldosis von 40 mg/100 g gegeben, so überleben alle Tiere. Erfolgt die Darreichung später (60, 120, 180 Minuten nach Veronal), so wird die schützende Wirkung um so geringer, je später die Cardiazoldarreichung erfolgt (20, 60 und 80% Mortalität). Durch Zusatz von Ephedrin in der Dosierung von 1,5 mg auf 16,5 mg Cardiazol pro 100 g Ratte wird auch noch bei diesen verzögerten Injektionen ein verbesserter Schutz erreicht, indem alle Tiere gerettet werden können.

Nach ZIFF und Mitarbeitern^{3,4} wird an der Ratte und Maus nicht nur der durch Medinal, sondern auch der durch Pernocton, Rectidon oder Eunarcon hervorgerufene Schlaf wesentlich abgekürzt (s. Tabelle 5).

Tabelle 5. Narkosedauer in Minuten nach Cardiazol (nach ZIFF).

Cardiazol mg	Evipan		Pernocton	Rectidon	Eunarcon	Chloralhydrat	
	5 mg	10 mg	5 mg	5 mg	5 mg	20 mg	30 mg
pro 100 g Ratte intravenös							
—	50	85	120—180	98	120—180 *	120	180
2	—	75	—	—	62*	—	—
3	15	33	100	66	40*	0	160
4	—	—	75	—	—	—	—
5	12	24	60	50	40*	0	100
8	5*	18	60*	—	20*	—	—
10	—	15*	70*	40*	—	0	0—30
15	—	15*	—	30*	—	—	—
20	—	10*	—	—	—	0*	0—30
30	—	*†	—	—	—	—	40*

* Krämpfe; † Tod.

Die Weckwirkung aus der Medinalnarkose läßt sich nicht nur an der Ratte, sondern auch an Kaninchen und Hunden eindeutig demonstrieren. Es besteht nur insofern ein Unterschied, als bei der Ratte durch hohe Cardiazoldosierung die Narkose dauernd unterbrochen wird, während bei Kaninchen und Hunden nur eine vorübergehende Weckwirkung erzielt wird. So gibt z. B. MALONEY⁵ an, daß Kaninchen, die mittels einer Dosis von 150—200 mg Medinal pro Kilogramm intraperitoneal gegeben narkotisiert sind, durch intravenöse Injektion

¹ BIEHLER, W.: Arch. f. exper. Path. **178**, 693 (1935).

² GROS, O., u. H. HOFMANN: Klin. Wschr. **1936**, 1340 — Arch. f. exper. Path. **183**, 138 (1936).

³ ZIFF, K.: Arch. f. exper. Path. **181**, 156, 160 (1936).

⁴ ZIFF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).

⁵ MALONEY, H.: Quart. J. Physiol. **25**, 155 (1935) — Arch. internat. Pharmacodynamie **52**, 373 (1936).

von 25 mg Metrazol¹ sofort erweckt werden können, doch hält die Wirkung nicht lange an, denn nach einigen Minuten verfallen die Tiere wieder in Narkose. Bei fraktionierten Dosen konnte MALONEY die Weckwirkung immer erneut wieder hervorrufen. Am darauffolgenden Tag ging ein Teil der Tiere an nachfolgender Lähmung zugrunde.

Auch beim Kaninchen ist der Antagonismus Veronal-Cardiazol reziprok, denn nach AXMACHER² wird durch das Veronal die Krampfschwelle des Cardiazols heraufgesetzt. Durch eine durchschnittliche Cardiazolmenge von 105 mg/kg kann nach seinen Angaben die Veronalnarkose von 180 mg/kg aus dem Stadium III—IV auf das Stadium I—II reduziert werden. Weiter findet sich in den großen Serienversuchen von BARLOW³ die Angabe, daß die durch Luminal (40 mg/kg) hervorgerufene Narkose durch Cardiazol sehr stark verkürzt wird, und daß tödliche Dosen wirksam bekämpft werden können. Beim Vergleich mit anderen Analeptics erwies sich Cardiazol neben Pikrotoxin als am stärksten wirksam. Nach SILVER⁴ kann die durch kleine Pernoctongaben (0,02 g/kg intravenös), die etwa die Hälfte der schlafmachenden Dosis betragen, hervorgerufene Überempfindlichkeit des Kaninchens gegen Schmerzreize durch Cardiazol aufgehoben werden. Diese Pernoctonüberempfindlichkeit wird von dem Autor als Steigerung der Reizbarkeit des Pseudoschmerzentrums im Subthalamus erklärt. Cardiazol soll durch Erregung einer corticalen Hemmung die Reaktion des Pseudoschmerzentrums auf Schmerzreize aufheben.

Auch beim Hund wirkt das Cardiazol ebenso wie Pikrotoxin schützend gegen tödliche Schlafmitteldosen von Medinal oder Luminal⁵. So konnte KOPPANYI⁵ durch fraktionierte Cardiazolinjektionen in Einzeldosen von 50—100 mg/kg Hunde am Leben erhalten, die das 2—3fache der tödlichen Medinaldosis erhalten hatten. Dabei wird die atmungslähmende Wirkung der Barbitursäurederivate durch das Cardiazol prompt antagonistisch beeinflußt. Umgekehrt setzt Luminal ebenso wie Medinal die Krampfwirkung des Cardiazols sehr stark herab.

Nach SCHWARTZ⁶ wird das durch Medinal gelähmte Brechzentrum (tiefe Medinalnarkose mit erloschenem Cornealreflex durch 0,2 g Medinal pro Kilogramm durch Cardiazolinjektionen (2mal 40 mg/kg) wieder erregbar, so daß Apomorphin den Brechakt wieder auslöst.

Auch gegenüber dem Kurznarkoticum Evipan ist die antagonistische Wirkung des Cardiazols deutlich ausgeprägt. So verkürzen nach ALBUS⁷ bereits geringe weit unterhalb der Krampfschwelle liegende Cardiazoldosen in hohem Maße die Tiefe der Evipannarkose bei der Ratte. Auch bei maximaler Dosierung des Cardiazols findet er keinerlei Anzeichen von Lähmung. Die Krampfschwelle des Cardiazols wird durch Evipan ebenfalls erhöht.

Zu gleichen Ergebnissen kommt ZIFF^{8,9}. Eine sichere Wirkung bezüglich Abkürzung der Schlafdauer tritt nach seinen Versuchen bereits bei einer Dosierung von 2 mg/100 g Ratte ein, wobei die Schlafdauer um 70% abgekürzt wird. Weitere Einzelheiten sind aus der oben angegebenen Tabelle zu ersehen (S. 162).

¹ In USA. wird das Cardiazol als „Metrazol“ bezeichnet.

² AXMACHER, FR.: Arch. f. exper. Path. **183**, 478 (1936).

³ BARLOW, O. W.: J. of Pharmacol. **55**, 1 (1935).

⁴ SILVER, S.: Arch. f. exper. Path. **158**, 219 (1930).

⁵ KOPPANYI, TH., CH. R. LINEGAR u. J. M. DILLE: J. of Pharmacol. **58**, 199 (1936).

⁶ SCHWARTZ, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **99II**, 222 (1928).

⁷ ALBUS, G.: Arch. f. exper. Path. **182**, 471 (1936).

⁸ ZIFF, K.: Arch. f. exper. Path. **181**, 156, 160 (1936).

⁹ ZIFF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).

Auch am Meerschweinchen zeigt nach SCHWAB und JUNG¹ das Cardiazol dem Evipan gegenüber einen deutlichen Antagonismus; die Autoren geben die Erholungszeit aus der Narkose (50 mg Evipan-Natrium pro Kilogramm intraperitoneal) auf etwa die Hälfte der Zeit herabgesetzt an, wenn Cardiazol 6 bis 35 mg/100 g intraperitoneal gegeben wird. Krampf- und tödliche Dosis werden durch Evipan auf das $2\frac{1}{2}$ —3fache erhöht. Die Entgiftung des Evipans oder des Pernoctons kommt dabei nach ZIFF und Mitarbeitern² nicht auf chemischem Wege oder durch Speicherung an indifferenten Orten oder durch Beschleunigung der Ausscheidung zustande, sie ist vielmehr bedingt durch zentrale Erregung und wird von ZIFF als „funktionelle Entgiftung“ bezeichnet. Zu ihrer näheren Bestimmung erhielten Katzen nach einer Numalvordosis von 0,7 ccm pro Kilogramm intraperitoneal eine Dauerinfusion von Evipan-Natrium oder Pernocton (je 100 mg/kg/Stunde) ohne und mit Zusatz von Cardiazol. Die Differenz der in den Infusionsversuchen mit und ohne Cardiazolzusatz festgestellten tödlichen Narkoticummengen diente als Maß dieser funktionellen Entgiftung. Ohne Cardiazol betragen die tödlichen Evipan- bzw. Pernoctonmengen 150 mg bzw. 90 mg/kg. Durch Zusatz von Cardiazol in der Dosierung von 100—250 mg/kg/Stunde wurden die tödlichen Dosen des Narkoticums erheblich erhöht. So steigerten 100 mg Cardiazol die letale Pernoctondosis um 30%, 150—250 mg um 62—64%. Bei Evipan erhöhte die gleichzeitige Zufuhr von 50 mg Cardiazol die tödliche Evipandosis um 103%, Zusatz von 150 mg Cardiazol steigerte sie um 225%. Die funktionelle Entgiftung des Evipans und auch des Pernoctons erreicht somit recht erhebliche Grade.

Avertin. Eindeutige Ergebnisse bezüglich einer starken Weckwirkung des Cardiazols liegen weiter dem Avertin gegenüber vor. Da die Avertinwirkung ebenso wie die Evipanwirkung schnell abklingt, treten natürlich bei Anwendung hoher Cardiazolkonzentrationen besonders an der Ratte, bei der die Wirkung verhältnismäßig lange anhält, bei hohen Dosen leicht die Zeichen der Überdosierung des Cardiazols auf. Nach den ersten Angaben von JÄGER³ liegen die narkoseabschwächenden Dosen von Cardiazol gegenüber der Avertinnarkose (Dosierung 36 mg/100 g, Seitenlage für 1—2 Stunden) oberhalb 5 mg Cardiazol pro 100 g. Sie verkürzen die Schlafdauer um 20%, 10 mg Cardiazol um 59%, doch erfolgen anschließend Krämpfe. Noch höhere Dosen von 15—30 mg Cardiazol erwecken die Tiere sofort, doch treten dabei Krämpfe auf, die sich in ihrer Heftigkeit immer weiter steigern. Die letale Cardiazoldosis wird durch Avertin nur um etwa das Doppelte erhöht. Nach KOHN und JACOBI⁴ haben bereits 2 mg Cardiazol/100 g Ratte eine prompte Weckwirkung. 20—25 mg rufen schwere Krämpfe mit tödlichem Ausgang hervor; krampfbereitende und tödliche Cardiazoldosis liegen nach diesen Autoren im Avertinschlaf zusammen.

Auch LENDLE⁵ bestätigt die starke Weckwirkung des Cardiazols bei Avertinnarkose (0,3 g/kg subcutan), denn er gibt an, daß Ratten aus dem Zustand der völligen motorischen Lähmung aufstehen und weglafen, wenn sie eine Dosis von 8 mg/100 g subcutan erhalten haben. Ebenso hat ALBUS⁶ die obigen Angaben bestätigen können. Bei noch höheren Avertindosen, wie sie ZIFF und MERTINS⁷ angewandt haben, nämlich 0,4 g Avertin pro Kilogramm, kann Cardiazol

¹ SCHWAB, R., u. J. JUNG: Z. exper. Med. **99**, 749 (1936).

² ZIFF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).

³ JÄGER, K.: Diss. Gießen 1932.

⁴ KOHN, R., u. M. JACOBI: Arch. f. exper. Path. **179**, 448 (1935).

⁵ LENDLE, L.: Arch. f. exper. Path. **181**, 408 (1936).

⁶ ALBUS, G.: Arch. f. exper. Path. **182**, 471 (1936).

⁷ ZIFF, K., u. H. MERTINS: Arch. f. exper. Path. **184**, 702 (1937).

keine sofortige Weckwirkung mehr erzielen, es kommt aber doch bei intravenöser Zufuhr von 2,5—10 mg/kg zu einer mehr oder minder starken Verminderung der Narkosetiefe und Verkürzung der Narkosedauer. Die tödliche Dosis Cardiazol von 50 mg/kg Ratte wird durch das Avertin auf etwa 120 mg, also das 2,4fache, hinaufgesetzt, der Antagonismus ist also nicht so stark als gegenüber den Barbitursäurederivaten. Dies geht auch aus den Arbeiten von HAAS¹ sowie HAAS und GROS² hervor.

Auch am Kaninchen und an der Katze tritt der Antagonismus Cardiazol-Avertin deutlich zutage. So wird von BRAAMS³ angegeben, daß die rectale Avertinnarkose (0,3 g/kg) durch 60—70 mg Cardiazol intravenös sich deutlich abkürzen läßt. Noch höhere Dosen von 120—130 mg/kg rufen Krämpfe hervor. Die atmungsanregende Wirkung des Cardiazols am avertingeschädigten Atemzentrum wird dabei als unsicher angegeben. LENDLE⁴ gibt dagegen bei Dosen von 75 und 90 mg Cardiazol pro Kilogramm eine Atmungssteigerung von 66,5 bzw. 297 % im Mittel an, allerdings hat er eine etwas geringere Avertindosis von 0,25 g/kg rectal verwandt. Auch nach BARLOW⁵ ist der Antagonismus zwischen Metrazol und Avertin (0,3 g/kg rectal) deutlich ausgeprägt. Bei absolut tödlichen Avertindosen von 0,5—0,6 g/kg kann durch Cardiazol das Leben der Tiere (Kaninchen) um das 4—10fache gegenüber den Kontrollen verlängert werden. Die besten Resultate wurden erzielt, wenn das Cardiazol mit Ephedrin kombiniert wurde.

Die schnelle Zerstörbarkeit des Avertins bietet natürlich gewisse Schwierigkeiten für die Beurteilung der Weckwirkung eines Analepticums, da sie ganz verschieden stark ausfällt, je nachdem man sich in der Anflutungsperiode, dem Plateau der Wirkung oder der Abebbungsperiode der Avertinwirkung befindet. Um konstante Wirkungsbedingungen zu schaffen, haben daher BECK und LENDLE⁶ und neuerdings ZIPF und MERTINS⁷ Dauerinfusionen mit Avertin durchgeführt. Nach ersteren⁶ läßt sich bei Dauerzufuhr von 0,3 g/kg/Stunde — nachdem zuvor durch eine Vordosierung ein übernarkotischer Zustand erreicht ist — ein vollnarkotischer Zustand mit einer Avertinkonzentration im Blut von 15—21 mg % erhalten. Durch Cardiazolinjektionen von 40—60 mg intramuskulär oder intravenös kann der erloschene Cornealreflex wieder zum Erscheinen gebracht werden. Die Avertin-Blutkonzentration wird dabei nicht beeinflußt. Die Reduktion der Narkose beruht also nicht auf einer Beschleunigung des Entgiftungsprozesses für das Avertin.

ZIPF und MERTINS haben den Antagonismus Cardiazol-Avertin dadurch näher zu erfassen versucht, daß sie bei Katzen eine Avertinlösung von 100 mg/kg/Stunde mit konstanter Geschwindigkeit ohne und mit Zusatz von Cardiazol infundieren. Aus der Differenz der tödlichen Narkoticummengen mit und ohne Cardiazolzusatz schließen sie auf die Größe des Entgiftungsprozesses, die „funktionelle Entgiftung“. Für Avertin allein liegt nach ihren Angaben die tödliche Dosis im Durchschnitt bei 310 mg/kg; 15 mg Cardiazol pro Kilogramm und Stunde verbessern die Avertinverträglichkeit um 15 %, 100 mg um 31 %, 150 mg um 73 %. Das Optimum ist bei 300 mg mit 104 %; 350 mg verbessern um 91 %, bei 400 mg ergibt sich ein starkes Absinken auf 21 %.

¹ HAAS, H. T. A.: Arch. f. exper. Path. **184**, 468 (1937).

² GROS, O., u. H. T. A. HAAS: Arch. f. exper. Path. **182**, 348 (1936).

³ BRAAMS, G.: Klin. Wschr. **1933**, 68.

⁴ LENDLE, L.: Arch. f. exper. Path. **181**, 408 (1936).

⁵ BARLOW, O. W.: J. of Pharmacol. **55**, 1 (1935).

⁶ BECK, A., u. L. LENDLE: Arch. f. exper. Path. **167**, 599 (1932).

⁷ ZIPF, K., u. H. MERTINS: Arch. f. exper. Path. **184**, 702 (1937).

Paraldehyd. Gegenüber Paraldehyd hat schon SCHOEN¹ einen stark ausgesprochenen Antagonismus für das Cardiazol beim Kaninchen festgestellt. Nach GROS² ist die Weckwirkung des Cardiazols auch bei Ratten stark ausgeprägt, denn auch mit letalen Dosen von Paraldehyd vorbehandelte Tiere erwachen in der Regel aus der Narkose, wenn sie Cardiazol erhalten. Die Stärke des gegenseitigen Antagonismus geht aus folgendem deutlich hervor: 33—90% der tödlichen Paraldehydgabe schützen die Tiere vor der doppelt tödlichen Cardiazoldosis. 10—30 mg Cardiazol pro 100 g schützen andererseits gegen überletale Paraldehydgaben bis 125% der tödlichen Dosis. Die lebensrettende Wirkung des Cardiazols zeigt sich auch in Versuchen von HOFMANN³, der mit photoelektrischer Zelle den Blutdruck an der Ratte in Paraldehydnarkose beobachtete und ihn unter der Wirkung des Cardiazols in der Dosierung von 5 mg/100 g deutlich für etwa 1 Stunde ansteigen sah.

Am Kaninchen werden Cardiazolkrämpfe nach GROS² durch Paraldehyd zum Verschwinden gebracht, und auch hier gelingt es durch geeignete Dosen von Paraldehyd Tiere, die mit der doppelten tödlichen Dosis von Cardiazol vergiftet sind, zu retten, und zwar auch dann noch, wenn die Krämpfe bereits aufgetreten sind.

Chloralhydrat. Prinzipiell das gleiche wie für Paraldehyd hat GROS² und sein Schüler HOFMANN³ auch für das Chloralhydrat festgestellt, wenn auch der Antagonismus nicht so stark ausgeprägt ist wie gegen Paraldehyd. Zu einem vollen Wachwerden können chloralhydratvergiftete Ratten durch Cardiazol nicht gebracht werden, doch ist der Schutz des Cardiazols gegenüber tödlichen Chloralhydratgaben oder umgekehrt der Schutz des Chloralhydrats gegen tödliche Cardiazolgaben deutlich vorhanden. Der durch Chloralhydrat abgesunkene Blutdruck der Ratte wird durch Cardiazol (4 mg/100 g) bis zum Normaldruck gehoben und bleibt auf dieser Höhe³. Weiter hat BARLOW⁴ am Kaninchen ein schnelleres Aufwachen unter Cardiazol bei der Schlafdosis von 0,5 g/kg Chloralhydrat rectal gesehen, auch wird die Überlebensdauer gegen sicher tödliche Chloralhydratdosen durch Cardiazol erheblich heraufgesetzt. Sehr günstige Ergebnisse berichtet weiter ZIPF⁵: der durch 20 mg/100 g erzeugte Chloralchlaf wird nach seinen Angaben schon durch kleinste Cardiazolgaben (3 mg pro 100 g Ratte) prompt und dauernd aufgehoben. Auch die tiefere Chloralhydratnarkose (30 mg/100 g) wird durch 5 mg Cardiazol um 24%, durch 10—20 mg um 83—100% abgekürzt. Die rein erregende Wirkung des Cardiazols zeigt sich darin, daß in keinem Fall Schlaf oder Narkosedauer durch Cardiazol verlängert werden. Die zeitlichen Verhältnisse gehen aus einer weiteren Arbeit von ADAM⁶ hervor, der den Antagonismus Cardiazol-Chloralhydrat näher untersuchte. Er fand, daß unter der Einwirkung des Cardiazols sicher tödliche Dosen von Chloralhydrat überstanden werden, und zwar am besten bei fraktionierten Injektionen jeweils bei Versagen der Atmung. Da aber die Cardiazolwirkung länger anhält als die des Chloralhydrats, gehen die Ratten nach Abklingen der Chloralhydratwirkung unter typischen Cardiazolkrämpfen zugrunde.

Urethan. Auffallend geringe antagonistische Wirkung besitzt das Cardiazol gegenüber dem Urethan. Nach AXMACHER⁷ wird die durch 1 g/kg subcutan

¹ SCHOEN, R.: Arch. f. exper. Path. **113**, 275 (1926).

² GROS, O.: Arch. f. exper. Path. **180**, 253 (1936).

³ HOFMANN, H.: Arch. f. exper. Path. **183**, 146 (1936).

⁴ BARLOW, O. W.: J. of Pharmacol. **55**, 1 (1935).

⁵ ZIPF, K., W. A. WINDSCHUS u. F. KOKOSCHKA: Arch. f. exper. Path. **185**, 113 (1937).

⁶ ADAM, D.: Arch. f. exper. Path. **168**, 171 (1932).

⁷ AXMACHER, FR.: Arch. f. exper. Path. **183**, 478 (1936).

beim Kaninchen hervorgerufene Narkose durch Gaben von 43 oder auch 84 mg/kg praktisch weder abgeschwächt noch verkürzt. Nur die Atmung wird für 1 bis 1 $\frac{1}{2}$ Stunden nicht unbeträchtlich gesteigert. Eine Weckwirkung ist also hier nicht deutlich, mit Ausnahme einer solchen auf das Atemzentrum. Trotzdem wird nach den Angaben von AXMACHER der Ausbruch der Krämpfe durch Urethan verhindert.

Antagonismus gegen Lokalanaesthetica. Eine „funktionelle Entgiftung“ läßt sich nach ZIFF und HOPPE¹ auch gegenüber Lokalanaestheticis (Novocain, Larocain) sowohl an der Maus wie an der Katze nachweisen. Die einfache sicher tödliche Dosis dieser Lokalanaesthetica bei der Maus wird durch Cardiazol in der Dosierung von 0,0001—0,0004 mg/g deutlich entgiftet, wobei das Optimum bei 0,0002 mg liegt. An der Katze bewirkt die gleichzeitige Zufuhr von Cardiazol in der Dosierung von 25—400 mg/kg/Stunde ebenfalls ein Hinaufrücken der tödlichen Menge des Lokalanaestheticums. Sie kann über 100% betragen.

Aus all den geschilderten Versuchen über den wechselseitigen Antagonismus zwischen Narkoticum und Cardiazol ergibt sich, daß dieser Antagonismus verschieden stark ausgeprägt sein kann. Er kann je nach dem angewandten Narkoticum ganz außerordentlich hohe Grade erreichen, wie es vor allem bei Medinal der Fall ist; er kann aber auch nur sehr gering sein, wie bei Urethan. Man darf wohl annehmen, daß der Antagonismus dann am stärksten ausgeprägt ist, wenn das Narkoticum den gleichen Angriffspunkt wie das Cardiazol besitzt. Was diesem Antagonismus eigentlich zugrunde liegt, ist unbekannt. Steigerung der Ausscheidung, Entgiftung auf chemischem Weg oder Speicherung an indifferenten Orten ist jedenfalls nicht die Ursache. Der Vorgang muß sich also an den Ganglienzellen des Zentralnervensystems abspielen. Ich² hatte an eine adsorptive Verdrängung des Narkoticums im Sinne der WIELANDSchen Theorie der Campherwirkung gedacht und Versuche darüber angestellt, ob sich unter dem Einfluß des Cardiazols eine Verminderung des Barbitursäuregehaltes im Gehirn nachweisen ließe. Dies war aber nicht der Fall. Es müssen demnach andere Prozesse, wie Permeabilitätsänderungen oder auch bessere Sauerstoffversorgung des Gehirns, eine Rolle spielen. Anhaltspunkte in dieser Richtung liegen tatsächlich vor, denn FISCHER und LÖWENBACH³ konnten unter Cardiazol (s. S. 160) eine Vermehrung der Gehirndurchblutung feststellen, womit selbstverständlich eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung verbunden ist. Es gelang ihm aber weiter auch noch eine gleichzeitige Durchlässigkeitssteigerung nachzuweisen⁴. Kleinhirn und verlängertes Mark wurden mit Tyrodelösung umströmt, der Fluorescin zugesetzt war. Je nach der Permeabilität der Gefäße erscheint der Farbstoff in geringerer oder stärkerer Konzentration in der ausströmenden Flüssigkeit. Er fand nun unter Cardiazol ein beträchtliches Ansteigen der Farbstoffkonzentration im Ausfluß, so daß man wohl annehmen darf, daß Permeabilitätsänderungen auch von einer gewissen Bedeutung sind.

Wirkung auf die Atmung.

Die erregende Wirkung des Cardiazols, die sich auf das Zentralnervensystem erstreckt, prägt sich auch sehr deutlich in seiner Wirkung auf das Atemzentrum aus. Beim normalen Tier, bei dem die physiologischen Regulationsmechanismen intakt sind, ist die Wirkung nicht so stark, weil gegen eine zu starke Hyperventilation Gegenregulationen eingesetzt werden. Ist dagegen die Erregbarkeit

¹ ZIFF, K., u. H. HOPPE: Arch. f. exper. Path. **183**, 67 (1936).

² Unveröffentlichte Versuche.

³ FISCHER, M. H., u. H. LÖWENBACH: Klin. Wschr. **1934**, 1401.

⁴ FISCHER, M. H.: Knolls Mitt. f. Ärzte, Jubil.-Ausg. 1936.



Abb. 3. Kurve über die Atmungswirkung einer mittleren intravenösen Cardiazoldosis.

des Atemzentrums durch Atmungsgifte wie Morphin herabgesetzt, so ist die Wirkung sehr ausgesprochen¹. Das Atmungsvolumen kann je nach der Stärke der Herabsetzung durch Cardiazol um das Doppelte bis Vielfache gesteigert werden. Die Steigerung betrifft sowohl die Frequenz als auch vor allem die Tiefe des einzelnen Atemzugs.

Eine typische Kurve über die Atmungswirkung einer mittleren intravenösen Cardiazoldosis folgt hier (Abb. 3). Die Atmung ist nach einer in meinem Institut gebräuchlichen modifizierten Atemvolumenschreibung nach REIN² über einen längeren Zeitraum verfolgt. Die einzelnen Ausschläge sind jeweils das Gesamtvolumen der Atmung pro Minute. Die Zahlen an der Spitze bedeuten das Gesamtvolumen in Kubikzentimeter, die an der Basis geben die Frequenz an. Die Wirkung der intravenösen Cardiazolinjektion ist während der ersten 8 Minuten sehr stark und überschreitet die normale Atmung vor Morphin. Die Wirkung klingt dann langsam ab, ein gewisser Rest bleibt aber noch längere Zeit erhalten, denn die tiefen Werte nach Morphin werden nicht mehr erreicht.

Die meisten Versuche sind an Kaninchen durchgeführt, bei denen die Atmung durch Morphin auf etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ des Normalen herabgesetzt ist. Etwa die Hälfte der normalen intravenösen Krampfdosis genügt, um eine ausgesprochene Vertiefung und Beschleunigung der Atmung hervorzurufen^{1, 3, 4}. Bei höheren Dosen (10—15 mg) tritt sehr häufig für einige Sekunden Apnoe auf, der dann die starke Erhöhung des Atemvolumens nachfolgt. Gleichzeitig zeigt das Tier heftige Krämpfe⁵. Die Dosiswirkungskurve — unter der LENDLE⁶ das Verhältnis des Wirkungszuwachses im Bereich der Wirkungsbreite zur Steigerung der Dosis versteht — steigt nach diesem Autor unter Cardiazol sehr steil an. So beträgt die mittlere Atmungssteigerung nach 5 mg 12,8%, 6 mg 27,3%, 7 mg 47,2%, 8,5 mg 163% und 10 mg 287%. Die Wirkung der intravenösen Dosis ist im ganzen flüchtig, sie hält bei den niedrigen Dosen mehrere Minuten an, bei den höheren etwa 10 Minuten.

Subcutan liegen die atmungserregenden Dosen etwas höher, sie betragen das 2—3fache der intravenösen. Selbstverständlich ist die Wirkung von

¹ HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. **116**, 1 (1926).

² REIN, H.: Arch. f. exper. Path. **171**, 363 (1933).

³ ZUNZ, E., u. P. TREMONTI: Arch. internat. Pharmacodynamie **41**, 1 (1931).

⁴ SCHÜBEL, K., u. W. GEHLEN: Arch. f. exper. Path. **133**, 295 (1928).

⁵ HELAEIRS, E.: Arch. internat. Pharmacodynamie **35**, 221 (1929).

⁶ LENDLE, L.: Arch. f. exper. Path. **181**, 408 (1936).

entsprechend längerer Dauer. Bei der schnellen Resorption des Cardiazols (s. Abschn. Resorption und Ausscheidung) wird nach subcutaner Injektion das Maximum der Wirkung nach kurzer Zeit erreicht^{1,2}. Vom Magen aus wirkt das Cardiazol verhältnismäßig schnell und ausgiebig, die ersten Anzeichen der Atmungserregung beobachtet man nach etwa 15 Minuten, die Dauer beträgt je nach der Dosis 1—2 Stunden.

Auch die Wirkung anderer atmungsschädigender Stoffe — verschiedene Schlafmittel — läßt sich durch Cardiazol am Kaninchen wie an anderen Tieren weitgehend antagonistisch beeinflussen. So haben EICHLER und KLEIN³ den Antagonismus des Cardiazols gegenüber Avertin am Kaninchen untersucht. Durch Dauerinfusion von Avertin in der Dosierung von 0,2 g/kg/Stunde wurde eine gleichmäßige Narkose erzielt mit Herabsetzung des Atemvolumens von etwa 1000 auf 400 ccm und der Frequenz von 90 in der Norm auf 40. Um näheren Einblick in die Beeinflussung der Atemmechanik zu gewinnen, registrierten die Autoren gleichzeitig die Bewegung des Zwerchfells und des Brustkorbs. Als Kriterium der Wirkungsstärke wurde nicht die Höhe des jeweils erreichten Gipfels gewählt, da diese Höhe außerordentlich unkontrollierbaren Schwankungen unterliegt, sondern die unter der Wirkung des Analepticums gegenüber vorher mehr geförderte Atemluft. Es ergab sich nach intravenöser Injektion von Cardiazol ein sofortiges Hinaufschnellen der Atmung auf größte Volumina, gleich darauf Abfall auf mittlere und anschließend allmählicher Abfall bis zur Norm. Wiederholte Injektionen führten immer zu dem gleichen Effekt. Die Beobachtung der Zwerchfell- und Thoraxbewegungen ergab, daß die Atemmechanik durch das Cardiazol im Sinne der Inspiration beeinflußt wird. Diese letztere Beobachtung deckt sich auch mit den Untersuchungen von MALONEY und TATUM⁴.

Gegenüber Chloralhydrat und Urethan ist der Antagonismus des Cardiazols — ebenso wie bei den früher beschriebenen Weckversuchen — nicht so deutlich ausgesprochen⁴.

Beim Hunde lassen sich im ganzen dieselben Befunde wie beim Kaninchen erheben. So haben ZUNZ und TREMONTI⁵ Atmungsschädigungen durch Chloralose durch Cardiazoldosen von 5—15 mg/kg günstig beeinflussen können. Weiter haben REGNIERS und VLEESCHHOUWER⁶ an Hunden in Chloralosenarkose, bei denen durch Injektion von Morphin ein akuter Shock auf das Atemzentrum ausgeübt wurde, durch Injektion von Cardiazol — allerdings unter gleichzeitigem Auftreten von Krämpfen — eine deutliche Anregung der Atmung erzielt. Bei peroraler Darreichung ließ sich durch die Dosis von 20 mg/kg eine deutliche Besserung der Atmung erreichen. Den Antagonismus am Atemzentrum zwischen Schlafmitteln wie Avertin, Amytal, Nembutal und Evipan konnte JACKSON⁷ auch am Hund bestätigen, dagegen besteht er dem Äther gegenüber nach diesem Autor nur in beschränktem Umfange: eine Atmungserregung tritt nur bei leichter Äthernarkose und nur in geringem Umfange auf, während bei tiefer Narkose nur Krämpfe ausgelöst werden, ohne daß die Atmung eindeutig beeinflußt wird.

¹ SCHÜBEL, K., u. W. GEHLEN: Zit. S. 168.

² BEHRENS, B., u. E. REICHEL: Klin. Wschr. **1933**, 1860.

³ EICHLER, O., u. W. KLEIN: Z. exper. Med. **99**, 28 (1936).

⁴ MALONEY, A. H., u. A. L. TATUM: Arch. internat. Pharmacodynamie **42**, 200 (1936).

⁵ ZUNZ, E., u. P. TREMONTI: Arch. internat. Pharmacodynamie **41**, 1 (1931).

⁶ REGNIERS, P., u. G. DE VLEESCHHOUWER: Arch. internat. Pharmacodynamie **50**, 65 (1935).

⁷ JACKSON, E.: J. Labor. a. clin. Med. **20**, 1 (1934).

Erstickungen von Tieren durch Drosselung der O₂-Zufuhr oder durch Einatmen von Kohlensäurekonzentrationen zwischen 40 und 60 Vol.-% für die Dauer von 5 Minuten bis etwa 1 Stunde werden nach LENDLE¹ durch Cardiazol nicht behoben, dagegen erfolgt die Erholung aus Kohlenoxydvergiftungen (Katzen 0,5 Vol.-% CO im strömenden Luftgemisch) nach W. MÜLLER² unter dem Einfluß von Cardiazol in der Dosierung von 5—7,5 mg/kg intravenös oder 20—30 mg/kg subcutan schneller als ohne Analepticum.

Ebenso wie am Tier läßt sich auch am Menschen eine durch Morphin gesetzte Atmungshemmung günstig beeinflussen^{3, 4}.

Atmungsschädigungen durch Cocain oder Novocain können nach HUANG⁵ durch Cardiazol, wenigstens im Anfangsstadium, vorübergehend gebessert werden. Im fortgeschrittenen Stadium dagegen nicht, was mit den Befunden von ORESTANO⁶ in Einklang steht, der die periodische Atmung bei Cocainschädigung durch Cardiazol nicht bessern konnte.

Die Wirkung des Cardiazols ist direkt auf das Atemzentrum gerichtet, sie verläuft nicht über den Sinus caroticus, denn auch nach seiner Denervierung bleibt sie in vollem Umfange erhalten⁷. Dies geht auch aus Versuchen von CAMP⁸ hervor, der die stillstehende Atmung durch Injektion von Cardiazol in den 4. Ventrikel wieder in Gang bringen konnte. Die Wirkung einer intrazister-nalen Injektion von Amytalnatrium dagegen läßt sich nach RICE⁹ durch intra-zisternale Injektion von Cardiazol (0,9—8,1 mg/kg am Hund) nicht aufheben.

Nach LIPSCHITZ¹⁰ sollen zwischen äußerer Atmung und Entzündungsvorgängen Beziehungen bestehen: so wird nach seinen Angaben die artifizielle Senfö-entzündung der Kaninchenhaut durch Herabsetzung der Atmung mittels Urethan gehemmt. Aufhebung dieses Urethaneffekts durch Cardiazol (0,1 mg/kg per-oral) soll nach GUGGENHEIM¹¹ die Senfö-entzündung in vollem Umfange auf-kommen lassen, Cardiazol allein soll in Parallele zu einer atmungserregenden Wirkung die Entzündung steigern.

Wirkung auf den Kreislauf.

Die Kreislaufwirkung des Cardiazols ist in zahlreichen Arbeiten analysiert worden. Die Untersuchungen stimmen in den wesentlichsten Punkten überein und ergeben, daß das Cardiazol entsprechend seinem Charakter als zentrales Erregungsmittel in erster Linie über eine Erregung des Vasomotorenzentrums den Kreislauf beeinflußt. Eine periphere Wirkung auf das Herz ist fraglich. Am isolierten Kalt- und Warmblüterherzen wird von manchen Autoren eine günstige Wirkung beschrieben, andere stehen auf einem ablehnenden Stand-punkt. Ein endgültiges Urteil über diese Frage ist vorläufig noch nicht zu treffen. Wie dem auch sei, mittelbar kann die Leistung des Herzens doch unter dem Einfluß des Cardiazols gebessert werden, und zwar dadurch, daß die verbesserten Strömungs- und Druckverhältnisse zu einer besseren Durchblutung und Ernäh-rung des Herzmuskels führen.

¹ LENDLE, L., u. F. H. LÜ: Klin. Wschr. **1936**, 775.

² MÜLLER, W.: Veröff. Heeressan.wes. **2**, 37 (1936) — Arch. f. exper. Path. **181**, 176 (1936).

³ STEININGER, H., u. E. GAUBATZ: Klin. Wschr. **1935**, 159, 827.

⁴ HICKS, C. STANTON: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **13**, 261 (1935).

⁵ YEN-LANG HUANG: Fol. pharmacol. jap. **16**, 1 (1933); **17**, 12 (1934); **18**, 69 (1934).

⁶ ORESTANO: Arch. internat. Pharmacodynamie **35**, 351 (1929).

⁷ ZUNZ, E., u. P. TREMONTI: Arch. internat. Pharmacodynamie **41**, 1 (1931).

⁸ CAMP, W. J. R.: J. of Pharmacol. **33**, 81, 262 (1928).

⁹ RICE, J., u. R. ISENBERGER: J. of Pharmacol. **59**, 43 (1937).

¹⁰ LIPSCHITZ, W.: Z. exper. Med. **56**, 433 (1927).

¹¹ GUGGENHEIM, K.: Arch. f. exper. Path. **151**, 279 (1930).

Als Test für eine Wirkung des Cardiazols auf den Kreislauf wird besonders in Arbeiten aus den ersten Untersuchungsjahren die Beeinflussung des Blutdruckes herangezogen. Nach unseren neueren Anschauungen ist dieser Test aber nur unter bestimmten Versuchsbedingungen eindeutig nach einer bestimmten Richtung hin auslegbar, denn die Höhe des Blutdrucks ist von so vielen Faktoren abhängig, daß es schwer, unter Umständen sogar unmöglich ist, Folgerungen auf einen bestimmten Erfolg aus ihr zu ziehen. Bei der Beurteilung der Versuche muß von vornherein der Umstand in Betracht gezogen werden, ob und inwieweit durch Nervendurchschneidung die physiologischen Gegenregulationen gegen eine Änderung der Blutdruckhöhe ausgeschaltet sind.

Es sei zunächst die Wirkung auf den Hauptangriffspunkt, das Vasomotorenzentrum besprochen.

Vasomotorenzentrum. Den quantitativ überragenden Anteil im Dienste der Kreislaufregulierung haben nach HESS¹ die in der Medulla oblongata gelegenen zentralen Abschnitte, die in inniger nervöser Verflechtung mit den als Atemzentrum bezeichneten reflexogenen, ebenfalls in der Medulla oblongata liegenden Elementen stehen. Die im Bereich des Rückenmarks liegenden Zentren (LANGLEY²) stehen an Bedeutung hinter diesen Zentren zurück. Die Reizung dieser Zentren drückt sich in einer Blutdrucksteigerung aus, deren Höhe davon abhängig ist, ob und inwieweit die gegenregulatorischen Mechanismen — N. depressor und N. vagus — intakt sind. Es kommt aber noch ein zweiter nicht minder wichtiger Faktor hinzu, und zwar der, daß das Vasomotorenzentrum seine normale Erregbarkeit verliert, wenn im Tierexperiment irgendwelche Narcotica angewandt werden. Chloroform, Äther, Chloralhydrat, Urethan und auch die hauptsächlich als Rindennittel angesprochene Chloralose schwächen die Ansprechbarkeit des Vasomotorenzentrums ab oder heben sie ganz auf. Das Zentrum ist also mehr oder minder stark ebenfalls narkotisiert, und es kommt in diesem Falle weniger auf eine Prüfung der normalen Erregbarkeit durch das Analepticum heraus als auf die Frage, ob und inwieweit die durch das Narcoticum gesetzte Erregbarkeitsverminderung durch das Analepticum kompensiert werden kann. Um diese unübersichtlichen Verhältnisse zu vermeiden, hat VAN ESVELD³ seine Versuche an decerebrierten Tieren angestellt, da an diesen die physiologische Reaktion des Vasomotorenzentrums erhalten ist. Bei diesen sah er nach intravenöser Injektion von 2—14 mg Cardiazol Drucksteigerungen auftreten, die 22—122 mm Hg betragen. Daraus geht hervor, daß das normal erregbare Vasomotorenzentrum durch Cardiazol stark gereizt wird. Daß es aber auch in narkotisiertem Zustand anspricht und mit einer Gefäßkonstriktion reagiert, ergibt sich aus einer Reihe von älteren Arbeiten, in denen die Tiere nicht decerebriert, sondern mit irgendeinem Narkosemittel narkotisiert waren. So beobachteten EICHLER und HILDEBRANDT⁴ an der Katze in Urethannarkose nach intravenöser Injektion von 1—10 mg Cardiazol pro Kilogramm in der Regel leichte Blutdrucksteigerungen, die längere Zeit anhielten. Waren die Vagi intakt, so trat häufig eine initiale Blutdrucksenkung auf, die aber in den meisten Fällen nur wenige Sekunden anhielt. Bei Durchschneidung der Vagi verschwand diese Erscheinung ebenso wie auch eine geringe Pulsverlangsamung sofort, womit bewiesen ist, daß beide Symptome auf einer zentralen Vagusreizung beruhen. Gleichzeitig durchgeführte plethysmographische Untersuchungen ließen eine starke Vasokonstriktion im Splanchnicusgebiet mit kompensatorischer Erweite-

¹ HESS, W. R.: Die Regulierung des Blutkreislaufs. 1930.

² LANGLEY: J. of Physiol. **58**, 70 (1923).

³ VAN ESVELD, L. W.: Arch. f. exper. Path. **147**, 297, 317 (1930).

⁴ EICHLER, O., u. F. HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **116**, 110 (1926).

ring der Hautmuskelgefäße erkennen, sofern kleine Dosen bis zu 5 mg/kg intravenös gegeben waren. Bei den hohen Dosen von 20 mg wurden auch die Hautmuskelgefäße verengt. Da nach Halsmarkdurchschneidung die Blutdrucksteigerung ausblieb, ist ihr zentraler Ursprung sichergestellt. Am Kaninchen in Urethannarkose tritt nach STROSS¹ nach intravenöser Injektion von 45 mg pro Tier eine etwa 10 Minuten lang anhaltende sehr starke Blutdrucksteigerung auf, und zwar ohne Zusammenhang mit den Krämpfen, die durch hohe Cardiazolgaben hervorgerufen werden. (Daß es in diesem Falle bei der verhältnismäßig hohen Cardiazoldosis von etwa 20 mg/kg intravenös nicht zu Krämpfen kam, liegt an der durch das Urethan bedingten Heraufsetzung der Krampfschwelle.) Auch STROSS sieht die rein zentrale Wirkung des Cardiazols als bewiesen an, da sie am dekapitierten Tier fehlt. In späteren Versuchen haben JUNKMANN und STROSS² bei vagotomierten Kaninchen in Urethannarkose ebenfalls wieder

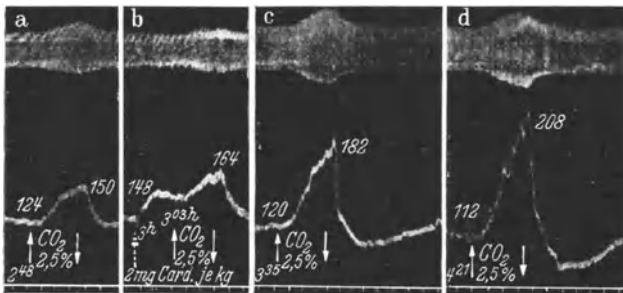


Abb. 4. Decerebrierte Katze. Vagi durchschnitten, spontane Atmung. Kein Narkoticum. 2 mg Cardiazol bewirkt Blutdrucksteigerung um 22 mm und Steigerung der Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums für CO₂ 2,5%. Vor der Injektion Drucksteigerung um 26 mm, 35 und 81 Minuten nach der Injektion um 62 und 96 mm. Von oben nach unten: Atmung, Blutdruck, Zeit in Minuten. (Nach L. W. v. ESVELD.)

zu 30 mm Hg betrug. Wenn CAMP⁴ und weiter noch WATT⁵ nach Cardiazol fast immer nur einen Abfall um 10—15 mm Hg gesehen haben, so scheint dieser Widerspruch gegenüber den anderen Autoren darauf zu beruhen, daß sie bei intakten Vagis die Untersuchungen durchführten. Vielleicht ist auf diesen Umstand auch weiter die mit den anderen Untersuchern in Widerspruch stehende Behauptung CAMPS zurückzuführen, daß die Volumregistrierung von Niere und Milz eine Zunahme dieser Organe anzeigen sollen.

In weiteren Versuchen hat VAN ESVELD⁶ den Erregbarkeitszustand des Vasomotorenzentrums dadurch geprüft, daß er vor und nach Cardiazol bestimmte Kohlensäurekonzentrationen auf dieses Zentrum einwirken ließ. Die Einatmung von etwa 3—6 Vol.-% Kohlensäure mehrmals hintereinander geprüft ruft konstante Blutdrucksteigerungen hervor, die jeweils nur um wenige Millimeter differieren. Er beobachtete nun⁷ zwar nicht regelmäßig, aber doch in einem erheblichen Teil der Fälle (unter 7 Versuchen dreimal nach Dosen von 2, 2¹/₂, 5 und 14 mg) eine deutliche Steigerung der Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums auf den Kohlensäurereiz.

¹ STROSS, W.: Arch. f. exper. Path. **114**, 177 (1926).

² JUNKMANN, K., u. W. STROSS: Arch. f. exper. Path. **131**, 1 (1928).

³ SMITH, R. G.: J. of Pharmacol. **33**, 147 (1928).

⁴ CAMP, W. J. R.: J. of Pharmacol. **33**, 81, 262 (1928).

⁵ WATT, J. M.: Arch. internat. Pharmacodynamie **36**, 225 (1929).

⁶ VAN ESVELD, L. W.: Arch. f. exper. Path. **147**, 297, 317 (1930).

⁷ VAN ESVELD, L. W.: Arch. f. exper. Path. **149**, 348 (1930).

fast regelmäßig erhebliche Blutdrucksteigerungen beobachtet; sie waren besonders stark dann, wenn das Cardiazol intravertebral injiziert wurde. Am Hund fand SMITH³ nach Dosen von 0,5 bis 10 mg intravenös oder 10—20 mg/kg subcutan ebenfalls in den meisten Fällen eine Blutdrucksteigerung, die aber im Grad verschieden war und bis

War das Vasomotorenzentrum durch Chloralhydrat narkotisiert, so steigerten 2 mg Cardiazol intravenös zwar den Blutdruck nur um einige Millimeter, erweckten aber andererseits die fast erloschene Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums für den Kohlensäurereiz. Die Erregbarkeitssteigerung tritt dabei nicht während der durch dieses ausgelösten Blutdrucksteigerung in Erscheinung, sondern erst nachdem der Blutdruck sich wieder ungefähr auf seine ursprüngliche Höhe eingestellt hat. Dann bleibt sie jedoch lange nachweisbar.

Am Menschen konnte RAAB^{1,2} keine Steigerung der Erregbarkeit für den Kohlensäurereiz nachweisen. Auch eine Blutdrucksteigerung war nach subcutaner Injektion von 300 mg nicht festzustellen; in den meisten Versuchen trat sogar eine leichte Senkung, allerdings nur von 6 mm Hg im Gesamtdurchschnitt, auf.

Nach PALME³ ist das Carotissinus-Präparat des Hundes sehr geeignet zum Nachweis der erregenden Wirkung des Cardiazols auf das Vasomotorenzentrum. Bei maximaler Reizung der Pressoreceptoren durch endosinuale Druckerhöhung auf 250 mm Hg tritt nach KOCH⁴ eine reflektorische Blutdrucksenkung auf 60—70% des Ausgangsblutdruckes ein. Wird nun die reflektorische und medikamentöse Beeinflussung des Herzens über die extrakardialen Nerven durch Vagusdurchschneidung ausgeschaltet, so kann man aus dem Effekt der Druckerhöhung im Carotissinus auf den Erregbarkeitszustand des Vasomotorenzentrums schließen. Bei ausgeschalteten Pressoreceptoren — also ohne Eigenregulation des Kreislaufs — steigt der Blutdruck nach Cardiazolinjektion mächtig an und gleichzeitig nimmt der Effekt der Depressorreizung ab. Dies deutet auf eine starke Erregung des Vasoconstrictorenzentrums hin, das sich, wie aus dem geringeren Senkungserfolg hervorgeht, entsprechend weniger hemmen läßt. Wird die Cardiazoldosierung so hoch gewählt, daß Krämpfe auftreten, so bleibt der Senkungserfolg überhaupt aus, weil die Vasoconstrictoren von den Pressoreceptoren aus reflektorisch nicht mehr hemmbar sind. Die beste Wirkung erzielte PALME durch eine Cardiazol-Dauertropfinfusion in der Dosierung von 0,3—5,4 mg/kg pro Minute.

Die starke Erregung des Vasomotorenzentrums unter dem Einfluß des Cardiazols ist somit eindeutig sichergestellt. Da eine periphere Gefäßwirkung ihm nicht zukommt, ist es durchaus erklärlich, wenn nur solche experimentelle Kreislaufschädigungen durch Cardiazol antagonistisch beeinflußt werden können, die wenigstens im wesentlichen ebenfalls am Vasomotorenzentrum angreifen.

Vor Besprechung des dieses Thema berührenden Untersuchungsmaterials erscheint es aber wünschenswert, die Frage zu erörtern, ob das Cardiazol auch eine Wirkung auf den zentralen Motor, das Herz, ausübt.

Isoliertes Herz.

Trotz einer verhältnismäßig großen Anzahl von Untersuchungen ist die Frage der Herzwirkung des Cardiazols nicht restlos geklärt. Die Angaben sowohl über die Beeinflussung des normalen wie auch durch die verschiedensten Gifte geschädigten Froschherzens, sind wechselnd. An und für sich darf man ein aus dem Zusammenhang des Körpers losgelöstes Herz überhaupt nicht mehr als normal ansprechen, zumal es bei der Präparation verschieden stark geschädigt wird. Gerade dieser letztere Umstand scheint für seine Beeinflußbarkeit durch Cardiazol von Bedeutung zu sein, denn wie sich aus dem Nachstehenden ergeben

¹ RAAB, W.: Klin. Wschr. **1936**, 851.

² RAAB, W., u. R. FRIEDMANN: Z. klin. Med. **1936**, 468.

³ PALME, F.: Klin. Wschr. **1936**, 1842 — Arch. f. exper. Path. **183**, 170 (1936).

⁴ KOCH, EB.: Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs. Dresden 1931.

wird, wird von den meisten Autoren angegeben, daß gerade solche Herzen, die bei ihrer Isolierung gelitten haben, eine günstige Wirkung erkennen lassen. Anschließend seien die einzelnen Untersuchungsergebnisse kurz mitgeteilt.

Nach HILDEBRANDT¹ werden Hubhöhe und Frequenz gesteigert, wenn das an der STRAUBschen Kanüle schlagende Herz mit einer Cardiazol-Ringerlösung 1:5000 bis 1:1000 beschickt wird. Schädigend wirken erst die hohen Konzentrationen von 1:200 bis 1:100. Künstlich gesetzte Schädigungen durch Chloroform oder Chloralhydrat oder Hemmungen durch Cholin können nach seinen Angaben durch Cardiazolzusatz gebessert oder aufgehoben werden. CAMP² sowie WATT³ leugnen im Gegensatz hierzu irgendeine Beeinflussung des Froschherzens bei Anwendung von Cardiazolkonzentrationen zwischen 1:500000 und 1:500. Nach den Angaben des letzteren sollen auch weder Chloralhydrat- noch Chloroformschädigungen durch Cardiazol gebessert werden können.

Auch STROSS⁴ findet am normalen Froschherzen mit künstlichem Kreislauf keine sicher nachweisbare Wirkung. Nur dann, wenn die Herzen durch Präparationsschädigung oder Ermüdung in einem hypodynamen Zustand arbeiten, ist nach seinen Angaben eine unbedeutende, höchstens zur Norm führende Leistungssteigerung bei Anwendung mittlerer Cardiazolkonzentrationen zu beobachten. Dagegen wird eine durch allmähliche Steigerung der Anfangsspannung über die optimale Höhe hinaus bedingte Herzschwäche durch Cardiazol etwa 1:1000 gebessert, und zwar hauptsächlich durch Erhöhung des Schlagvolumens. Der Muscarinstillstand läßt sich auch nach den Angaben dieses Autors durch Cardiazol prompt aufheben, während der Kaliumstillstand kaum beeinflusst wird. Auch Chloralhydratschädigungen sowie Muskelschädigungen durch Calciummangel, Chinin oder Campher lassen sich nach seinen Angaben bessern. Weiter gibt v. ISSEKUTZ⁵ an, daß Schädigungen durch Amylurethan oder Chinin durch Cardiazol (allerdings in hohen Konzentrationen) gebessert werden können; Schädigungen durch Verringerung des Calciumgehaltes oder Octylalkohol dagegen kaum; andererseits fand er, daß Hemmungsstillstände durch Acetylcholin schon durch sehr geringe Cardiazolkonzentrationen vollkommen beseitigt werden können. Auch nach den Angaben von HENDRYCH⁶ muß man sehr hohe Cardiazolkonzentrationen (1:200 bis 1:100) anwenden, um den Kaliumstillstand des Herzens bis zu einem gewissen Grade aufzuheben. Über inkonstante Wirkungen berichtet weiter BÜLBRING⁷ bei Versuchen an Esculentenherzen, die in situ durchströmt wurden, und deren Leistungsfähigkeit durch Beobachtung des Minutenvolumens bei Steigerung des Flüssigkeitsangebotes an das Herz geprüft wurde. Herabsetzung der Förderleistung durch Calciummangel oder Chloralhydratvergiftung konnten durch Cardiazol 1:5000 nur in der Minderzahl der Fälle in geringem Grade und kurzdauernd gebessert werden. Unsichere Resultate erhielt auch VOGT⁸ an Herzstreifen von Temporarien und Esculenten, die durch *Natr. arsenicosum* 1:10000 geschädigt waren. Mit hohen Cardiazoldosen 1:300 wurde an Temporarien gute Wirkung erzielt, bei Esculenten waren die Resultate zwar oft deutlich, aber nicht regelmäßig reproduzierbar. Ähnliches hatte auch STROSS bei Schädigungen durch arsenige Säure bereits früher beobachtet⁴.

Ältere Untersuchungen von SANDERS⁹ über den Einfluß des Cardiazols auf isotonische und isometrische Zuckungen des Temporarienherzens zeigen eine Verbesserung des systolischen Auswurfes sowie der isometrischen Maxima bei Anwendung von Cardiazollösungen 1:1000 bis 1:2000. Die Diastole blieb im allgemeinen unverändert, so daß sich infolge der verbesserten Systole ein vermehrtes Schlagvolumen ergab. Nach neueren Untersuchungen von DIRNER¹⁰, der außer isometrischen und isotonischen auch noch die auxotonischen Kontraktionen am Esculentenherz prüfte, werden die dynamischen Verhältnisse des durch Calciummangel, Chinin, Chloralhydrat oder Cocain vergifteten Herzens durch Cardiazol 1:500 bis 1:200 deutlich gebessert. Früher hatte schon EISMAYER und QUINCKE¹¹ unter Cardiazol 1:1000 bis 1:500 eine bedeutende Zunahme der Ruheelastizität ähnlich wie bei Strophanthin gefunden.

¹ HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. **116**, 1 (1926).

² CAMP, W. J. R.: J. of Pharmacol. **33**, 81, 262 (1928).

³ WATT, J. M.: Arch. internat. Pharmacodynamie **36**, 225 (1929).

⁴ STROSS, W.: Arch. f. exper. Path. **114**, 177 (1926).

⁵ v. ISSEKUTZ, B., M. LEINZINGER u. E. NOVÁK: Arch. f. exper. Path. **177**, 398 (1935).

⁶ HENDRYCH, FRZ.: Arch. f. exper. Path. **182**, 738 (1936).

⁷ BÜLBRING, E.: Arch. f. exper. Path. **152**, 257 (1930).

⁸ VOGT, H.: Arch. f. exper. Path. **156**, 176 (1930).

⁹ SANDERS, R.: Arch. f. exper. Path. **125**, 358 (1927).

¹⁰ DIRNER, Z.: Arch. f. exper. Path. **180**, 581 (1936).

¹¹ EISMAYER, G., u. H. QUINCKE: Arch. f. exper. Path. **137**, 362 (1928).

Die Refraktärphase des Herzens erfährt nach STRUBE¹ eine leichte Verkürzung, ebenso kann die Überleitungszeit durch Cardiazol 1:1000 nicht unerheblich, unter Umständen bis zu 40% verkürzt werden.

Eine Verstärkung der Digitaliswirkung durch Cardiazol, die FAHRENKAMP² gefunden hatte und die von BÜRGI und GORDONOFF³ bestätigt wurde, läßt sich nur durch hohe Cardiazoldosen auslösen, so daß den Versuchen keine allzu große Beweiskraft zukommt. Bei der Nachprüfung stellte NYARI⁴ fest, daß nur eine zeitliche Verschiebung im Auftreten der Vergiftungserscheinungen zu gunsten der Kombination der Digitoxin-Cardiazol-Lösung zu finden ist.

Ein Überblick über die hier geschilderten vielfachen Untersuchungen am normalen oder auch durch die verschiedensten Gifte geschädigten Froschherzen läßt erkennen, daß je nach dem Funktionszustand dieses isolierten Organs die Wirkung des Cardiazols verschieden ausfällt. Das wirklich gut arbeitende Herz wird offenbar wenig oder gar nicht beeinflusst, das geschädigte Herz zeigt Leistungsbesserungen, aber nicht gegenüber jedem Gift. Auf jeden Fall sind Leistungsbesserungen nur durch verhältnismäßig hohe Cardiazolkonzentrationen zu erreichen. Weiter geht eindeutig aus allen Untersuchungen hervor, daß eine Herzschädigung durch Cardiazol erst durch außerordentlich hohe Konzentrationen hervorgerufen wird.

Isoliertes Warmblüterherz. Auch am Warmblüterherzen liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Voll zu bewerten sind aber nach den heutigen Anschauungen wohl nur solche Ergebnisse, die am Herz-Lungen-Präparat gewonnen sind.

Die sog. falschen Sehnenfäden aus der rechten Kammer des Schafherzens lassen nach STEIN⁵ eine ausgesprochen positive Wirkung auf die Kontraktionshöhe unter Cardiazol 1:2500 bis 1:1250 erkennen, die allerdings nur von kurzer Dauer ist. FISCHER⁶ hat dies neuerdings bestätigt, die fördernde Wirkung ist dabei an einen großen Konzentrationsbereich (0,00025 bis 0,20%) geknüpft. Die Reizbildung wird nach beiden Autoren nicht beeinflusst, wenn nicht ungewöhnlich hohe Konzentrationen angewandt werden. Am isolierten Warmblüterherzen in der LANGENDORFFSchen Anordnung (Ratten oder Meerschweinchen) gibt HILDEBRANDT in seiner ersten Arbeit⁷ eine günstige Wirkung bei Anwendung von Konzentrationen 1:100000 bis 1:10000 an. Eine Schädigung tritt erst bei den hohen Konzentrationen oberhalb 1:1000 ein. Chloroformschädigungen können nach seinen Angaben durch Zusatz von Cardiazol (1:10000) aufgehoben werden; Strophanthinschädigungen werden ebenfalls beseitigt. Dagegen beschreibt WATT⁸ am Katzen- und Kaninchenherz bei Anwendung von Cardiazolkonzentrationen 1:100000 bis 1:50000 nur Abnahme der Kontraktionshöhen; Chloroformschädigungen werden nach seinen Angaben nicht beeinflusst. Andererseits hat SCHÜTZ⁹ bei Injektion von 0,1 g Cardiazol in das Schlauchverbindungsstück der Langendorff-Apparatur nach anfänglicher Herabsetzung der Hubhöhe und Frequenz eine starke Vergrößerung der Hubhöhe und Steigerung der Frequenz gesehen. Ebenso wie am Froschherzen soll diese Wirkung besonders dann auftreten, wenn die Herzen bei der Präparation gelitten haben.

Vorhofflimmern, experimentell durch faradische Reize bei der Katze oder bei Kaninchen ausgelöst, läßt sich nach VAN DONGEN¹⁰ durch Cardiazol in der

¹ STRUBE, H.: Arch. f. exper. Path. **121**, 94 (1927).

² FAHRENKAMP, K.: Med. Klin. **1927**, Nr 10 — Arch. f. exper. Path. **129**, 52 (1928).

³ BÜRGI, E., u. T. GORDONOFF: Klin. Wschr. **1928**, 2098.

⁴ v. NYARI, A.: Arch. f. exper. Path. **146**, 249 (1929).

⁵ STEIN, W. H.: Z. Biol. **90**, 97 (1930).

⁶ FISCHER, M. H.: Klin. Wschr. **1937**, 357.

⁷ HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. **116**, 1 (1926).

⁸ WATT, J. M.: Arch. internat. Pharmacodynamie **36**, 225 (1929).

⁹ SCHÜTZ, E.: Z. exper. Med. **65**, 147 (1929).

¹⁰ VAN DONGEN, K.: Arch. internat. Pharmacodynamie **54**, 252 (1936).

verschiedensten Dosierung nicht beeinflussen, die Widerstandsfähigkeit der Herzen wird in dieser Richtung nicht gesteigert, ebensowenig wie Überleitungszeit oder Refraktärperiode eine Änderung erfahren.

Am Herz-Lungen-Präparat ist keine sichere Herzwirkung des Cardiazols nachweisbar. Dies wird übereinstimmend von TRENDELENBURG¹, GREMELS²,

LEYKO³, MÜLLER⁴, GOLLWITZER-MEIER⁵ hervorgehoben, ebenso wie auf der anderen Seite die geringe Herzgiftigkeit des Cardiazols.

Wirkung auf Coronardurchblutung.

Der Einfluß des Cardiazols auf die Weite der Coronargefäße ist teils am Herz-Lungen-Präparat, teils am ganzen Tier mit der REINSCHEN Thermoströmuhr untersucht. Mit der ersteren Methode findet LEYKO³ keine Wirkung. GOLLWITZER-MEIER⁵, die bald eine Mehr-, bald eine Minderdurchblutung auf 0,1 g Cardiazol feststellte (in der der Arbeit beigefügten Tabelle steigt die Durchblutung einmal von 78 ccm/Min. auf 86 und 88, in dem zweiten mitgeteilten Versuch fällt sie einmal von 130 auf 125 bzw. steigt auf 141), ist der Ansicht, daß sich die Wirkung am denervierten Herzen nicht zuverlässig beurteilen läßt und hat deshalb ergänzende Versuche am inner-vierten Herzen des Ganztieres angestellt. Die Durchblutungsmessung der Coronararterie mit Hilfe der Stromuhr am Hund in Chloralosenarkose ergab nur dann einen Anstieg der Durchblutung, wenn gleichzeitig der arterielle Druck in die Höhe ging. Ähnliches gibt HOCHREIN⁶ an, der bei intravenöser Injektion von Dosen bis zu 100 mg bei einem 30 kg schweren Hund keine nennenswerte Mehrdurchblutung des Herzens beobachten konnte. GOLLWITZER-MEIER⁵ hält auf Grund ihrer Versuche die Durchblutungsänderung für druckpassiv und spricht dem Cardiazol eine aktiv erwei-

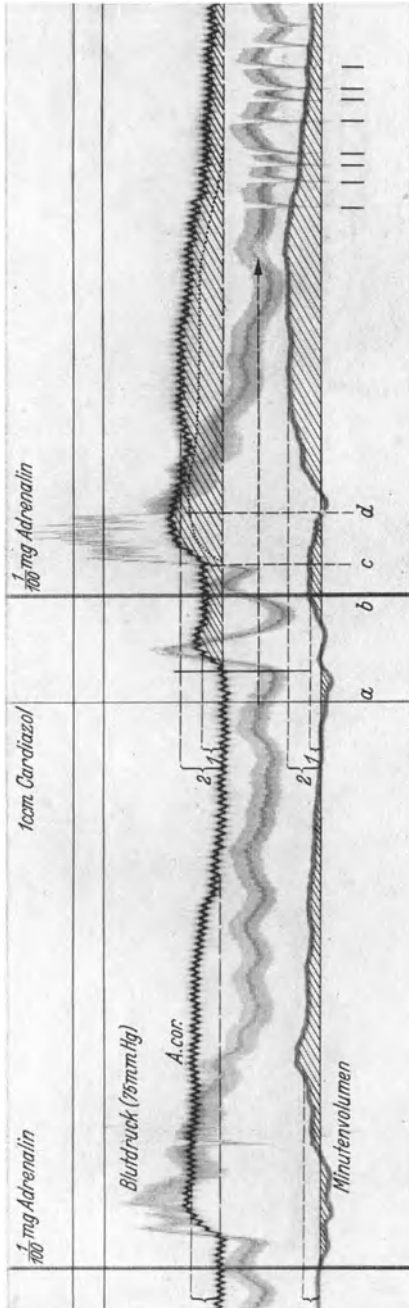


Abb. 5. (Erklärung im Text.)

¹ TRENDELENBURG, P.: Med. Klin. **1929**, 41.

² GREMELS, H.: Arch. f. exper. Path. **153**, 36 (1930).

³ LEYKO, E.: J. of Pharmacol. **38**, 31 (1930).

⁴ MÜLLER, E. A.: Klin. Wschr. **1936**, 233.

⁵ GOLLWITZER-MEIER, KL.: Klin. Wschr. **1936**, 508.

⁶ HOCHREIN, M.: Der Coronarkreislauf. Berlin: Julius Springer 1932.

ternde Wirkung auf die Kranzgefäße ab. Auf der anderen Seite vertritt MÜLLER¹ auf Grund von Versuchen am Herz-Lungen-Präparat doch die Ansicht, daß das Cardiazol die Coronargefäße spezifisch erweitere. Er sah nach Cardiazoldosen zwischen 10 und 100 mg eine Zunahme der Coronardurchblutung zwischen 1 und 22%, was etwa den oben angeführten Ergebnissen von GOLLWITZER-MEIER am Herz-Lungen-Präparat entspricht. Nach REIN ist aber die Mehrdurchblutung doch nicht rein druckpassiv aufzufassen, wie die beifolgende Kurve (S. 176), die er mir freundlicherweise zur Verfügung stellte, erkennen läßt.

Man sieht deutlich nach 100 mg Cardiazol die Erweiterung der Coronararterie, die auch nach Abfall des Blutdrucks erhöht bleibt. Durch Injektion von 0,01 mg Adrenalin erfolgt noch eine zusätzliche Erweiterung. Die auf der Kurve punktiert gezogene Linie gibt die durch Adrenalin allein in einem Vorversuch festgelegte Erweiterung der Coronargefäße an. Was über die Linie hinausgeht, ist der Anteil des Cardiazols an der Mehrdurchblutung, der auch nach Abklingen der Adrenalinwirkung und trotzdem der Blutdruck den Ausgangswert schon längere Zeit erreicht hat, bestehen bleibt.

Wirkung auf den Gesamtkreislauf.

Die Änderungen der Kreislaufverhältnisse unter Cardiazol sind sowohl am normalen Tier wie auch an Tieren, deren Kreislauf auf verschiedenste Art und Weise geschädigt ist, untersucht. Daß eine Blutdrucksteigerung über das Normale hinaus nicht als Maß für eine Kreislaufwirkung angesehen werden kann, wurde früher schon besprochen. Solange die gegenregulatorischen Mechanismen intakt sind, wird der Blutdruck nur vorübergehend und nicht regelmäßig, besonders bei Mitteln mit zentralem Angriffspunkt, über diese Norm ansteigen. Die reflektorische Reizung des Vaguszentrums kann die pressorische Wirkung verdecken^{2,3}. Anders beim gesunkenen Blutdruck, wobei allerdings die Ursache für den Abfall von großer oder sogar ausschlaggebender Bedeutung für die antagonistische Wirkung des Cardiazols ist. Da dasselbe in erster Linie am Vasomotorenzentrum angreift, ist es natürlich, daß zentral bedingte Kreislaufschädigungen am stärksten beeinflußt werden können, während periphere Gefäßinsuffizienzen nicht oder nur wenig ansprechen. Bei Herzinsuffizienz wird es darauf ankommen, ob dieselbe primär durch ein Versagen des Herzens bedingt oder auf sekundäre Einflüsse zurückzuführen ist. Bei reiner primärer Herzinsuffizienz darf man wohl kaum eine Wirkung des Cardiazols erwarten. Bei sekundärer Herzinsuffizienz hängt der Erfolg davon ab, ob die Schädigung durch Prozesse hervorgerufen ist, die der Cardiazolwirkung zugänglich sind. Ist dies der Fall, so kann mittelbar durch Besserung der gesamten Strömungs- und Druckverhältnisse und damit Besserung der Sauerstoffzufuhr und Ernährung des Herzmuskels auch die Leistung des Herzens günstig beeinflußt werden.

Die Ergebnisse über die Wirkung des Cardiazols auf den Gesamtkreislauf des Tieres hängen weiter stark davon ab, welches Narkosemittel in den Versuchen verwandt wurde und in welcher Dosis. Wie in dem Abschnitt Weckwirkung dargelegt wurde, ist die antagonistische Wirkung des Cardiazols keineswegs gleich gegenüber allen Narkosemitteln, vielmehr ist der Antagonismus manchen gegenüber stark ausgebildet, gegen andere dagegen schwächer. Es ist anzunehmen, daß dies auch für den Antagonismus bezüglich der kreislaufscheidenden Wirkung der einzelnen Narkotica gilt.

Zur Beurteilung der Wirkung dient vor allem das Minutenvolumen des Herzens. Gleichzeitige Registrierung von Blutdruck, Venendruck und der Vorhofdrucke

¹ MÜLLER, E. A.: *Klin. Wschr.* **1936**, 233.

² EICHLER, O., u. F. HILDEBRANDT: *Arch. f. exper. Path.* **116**, 110 (1926).

³ GOWOROW, N., u. E. SPERANSKAJA-STEPANOWA: *Z. exper. Med.* **79**, 517 (1931).

gibt Aufschluß darüber, ob das Herz einer eventuellen Mehrbelastung durch Erhöhung des venösen Blutangebotes gewachsen ist.

In derartigen Versuchen hat MÜLLER¹ am Hunde festgestellt, daß unter Cardiazol das Minutenvolumen um 22—30% ansteigt für die Dauer von 18 bis 106 Minuten. Gelegentlich finden sich auch noch höhere Werte. Das Ausmaß der Steigerung ist dabei von der Ausgangshöhe des Blutdrucks abhängig: je tiefer der Blutdruck durch die Wirkung der Narkotica abgesunken ist, um so höher steigt er an. Da die Pulsfrequenz keine Änderung erfährt, beruht die Steigerung des Minutenvolumens auf einer Vergrößerung des Schlagvolumens. Zum gleichen Resultat kommt GOLLWITZER-MEIER² an der Katze, deren Blutdruck durch Dialnarkose ziemlich stark abgesunken ist. Auch die auf S. 176 wiedergegebene Kurve eines Versuchs von REIN läßt einen deutlichen Anstieg des Minutenvolumens nach intravenöser Injektion von 0,1 g Cardiazol deutlich erkennen.

Die auf S. 176 dargestellten Veränderungen an der Coronargefäßweite spiegeln sich auch im Verhalten des Minutenvolumens wieder. Nach der Cardiazol-injektion ist das Minutenvolumen (Abschnitt *b, c* der Kurve) deutlich erhöht. Eine darauf gesetzte Adrenalininjektion von 0,01 mg, die den Blutdruck stärker als vor Cardiazol ansteigen läßt, läßt durch Intonierung des Vagus (die Vagus-pulse sind auf der Kurve sehr schön zu erkennen) das Minutenvolumen zunächst absinken (Abschnitt *c, d* der Kurve), im Anschluß daran kommt es aber zu einer außerordentlich starken Steigerung des Minutenvolumens, trotzdem der Blutdruck seine normale Höhe wieder erreicht hat. Nebenbei geht aus diesem Versuch noch hervor, daß die normalen Kreislaufreflexe unter Cardiazol erhalten bleiben.

Auch am Menschen liegen einige Untersuchungen über die Beeinflussung des Minutenvolumens durch Cardiazol vor. So haben GROSCURTH und BANSI³ bei schwerer körperlicher Arbeit am Fahrradergometer festgestellt, daß die intravenöse Injektion kleiner Dosen von Cardiazol (bis 100 mg) das Minutenvolumen vorübergehend ansteigen lassen, während hohe von 200 mg es deutlich herabsetzen. Nach subcutaner Injektion von 100 mg geben HOEN und NEUTHARD⁴ einen Anstieg des Minutenvolumens mit einer durchschnittlichen Höchstzunahme von 50,5% (13 Injektionen), die nach einer halben Stunde abgeklungen ist. Da die Pulsfrequenz sich nicht ändert, ist die Steigerung des Minutenvolumens durch Erhöhung der Förderleistung des Herzens bedingt, dessen Schlagvolumens bis über 60% zunehmen kann. Auch BANSI und Mitarbeiter⁵ fanden in Versuchen am Menschen teils eine Steigerung des Minutenvolumens, teils eine Beschleunigung der Blutumlaufzeit. Bei Kranken mit herabgesetztem venösen Blutsauerstoff wird nach ihrer Angabe durch Cardiazol der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes erhöht, was einmal durch verstärkte Durchlüftung der Lunge, weiter aber noch durch verbesserte Strömungsverhältnisse erklärt wird.

In einer Reihe von weiteren Untersuchungen ist die Wirkung des Cardiazols auf den durch die verschiedensten Gifte geschädigten Kreislauf geprüft. Aus der Beeinflussbarkeit oder Nichtbeeinflussbarkeit der Störung wird auf Wirkungsart und Angriffspunkt des Cardiazols geschlossen. Seit den Untersuchungen TRENDLENBURGS und seiner Schule werden Herz- und Gefäßinsuffizienz von-

¹ MÜLLER, E. A.: *Klin. Wschr.* **1936**, 233.

² GOLLWITZER-MEIER, KL.: *Klin. Wschr.* **1936**, 508.

³ GROSCURTH, G., u. H. W. BANSI: *Arch. f. exper. Path.* **169**, 313 (1933).

⁴ HOEN, E., u. A. NEUTHARD: *Verh. dtsch. pharmak. Ges.* **1936**, 67 — *Arch. f. exper. Path.* **185**, 302 (1937).

⁵ BANSI, H. W., M. KALINKE u. M. ROHRLICH: *Med. Welt* **1936**, 12 — *Z. exper. Med.* **97**, 440 (1935) — *Arch. f. exper. Path.* **181**, 164 (1936).

einander geschieden. Nach TRENDELENBURG¹ und weiter GREMELS² ist nur die reine Gefäßinsuffizienz durch Cardiazol beeinflussbar. Ist infolge dieser Gefäßinsuffizienz das Herz durch schlechte Coronardurchblutung durch den niedrigen Blutdruck sekundär geschädigt, so kann durch die Blutdrucksteigerung die Herzleistung mittelbar gefördert werden. Besonders gut sind Kreislaufschädigungen, die durch Lähmung des Atmungszentrums bedingt sind, zu beeinflussen, und zwar auch dann, wenn durch diese

Atmungsschädigungen, z. B. durch hohe Morphindosen, eine reine Herzinsuffizienz erzeugt ist.

Aus der hier wiedergegebenen Kurve ist zu ersehen, daß die durch die starke Kohlensäureüberladung und durch die Sauerstoffverarmung des Blutes erzeugte hochgradige Insuffizienz durch intravenöse Injektion von 30 mg Cardiazol prompt beseitigt wird. Die Wirkung tritt nach GREMELS² auch dann noch ein, wenn die Atmung mehrere Minuten still gestanden hat.

Gefäßinsuffizienz nach Ausschaltung des Vasomotorenzentrums ist durch Cardiazol nicht zu beeinflussen^{1,2}, was auch natürlich ist, da der Angriffspunkt für das Cardiazol fehlt.

Der Einfluß des Cardiazols auf den durch Chloroform- oder Chloralhydratüberdosierung geschädigten Kreislauf wird

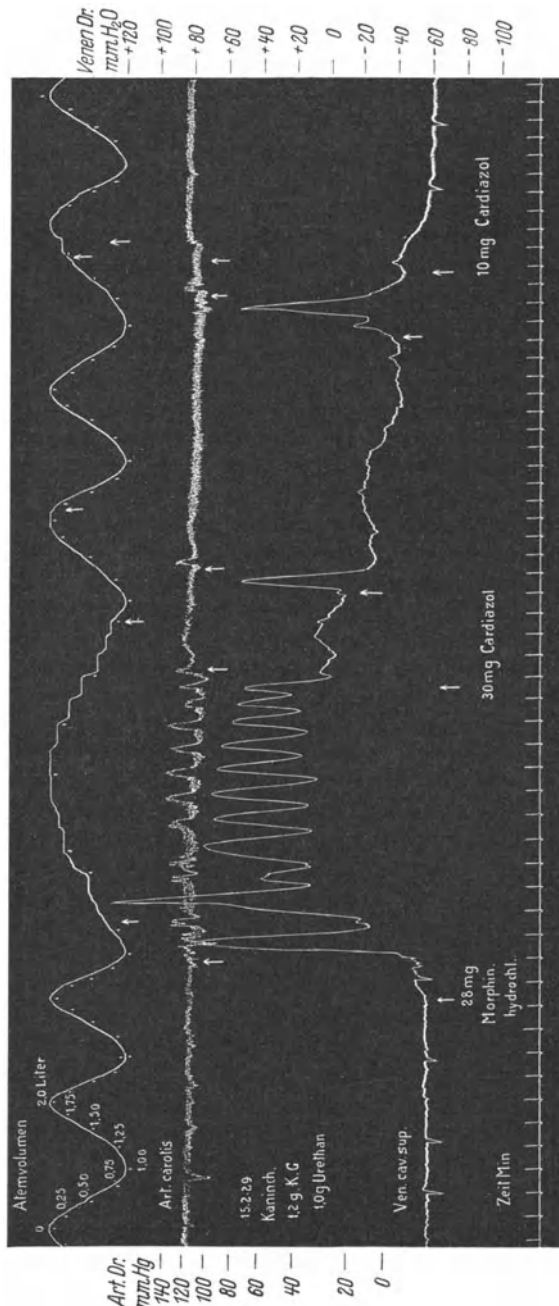


Abb. 6. 15. II. 1929. Kaninchen, 1,2 kg Gewicht. 1,0 g Urethan. Morphinatämähmung, Herzinsuffizienz und Aufhebung durch Cardiazol. (Nach H. GREMELS.)

¹ TRENDELENBURG, P.: Med. Klin. 1929, 1573.

² GREMELS, H.: Arch. f. exper. Path. 153, 36 (1930); 162, 29 (1931).

verschieden angegeben. EICHLER und HILDEBRANDT¹ sahen den gesenkten Blutdruck nach Cardiazolinjektion wieder schnell ansteigen; auch RUSSU und SPÁRCHÉZ² geben eine günstige Wirkung von Cardiazol (intravenös 170 mg pro Hund) bei Chloroformkollaps an. Nach v. ISSEKUTZ³ läßt sich dagegen eine Chloroformschädigung an der Katze durch Cardiazol nicht beeinflussen. Zuzunehmen der erstzitierten Arbeiten spricht die Beobachtung von LEFFKOWITZ⁴, der bei Betrachtung der Splanchnicusgefäße mit der binokularen Lupe feststellte, daß die bei dem Blutdruckabfall in der Chloroformnarkose erweiterten Gefäße sich auf eine Cardiazolinjektion von 50 mg/kg Kaninchen wieder bis zur Norm verengten, und daß das Gefäßbild und die Blutströmung wieder so wurde wie vor der Chloroformschädigung.

Bei Kollapszuständen an der Katze, hervorgerufen durch Chinin oder auch durch Blutentzug oder Injektionen von Säuren, konnten BARKER und LEVINE⁵ keinen günstigen Einfluß von Cardiazol feststellen. Dagegen gelingt es nach FLAUM⁶, am Kaninchen in Urethannarkose den durch wiederholte kleinere Aderlässe auf 40 mm Hg gesenkten Blutdruck durch intravenöse Injektion von 10 mg Cardiazol wieder auf 80 mm zu steigern. Auch Blutdrucksenkungen durch Schädigungen des Vasomotorenzentrums mittels Somnifen konnten, falls die Vergiftung nicht allzu weit betrieben war, weitgehend kompensiert werden. Merkwürdigerweise wird nach seinen Angaben auch eine periphere Gefäßdilatation durch Papaverin in steigenden Dosen von 2—16 mg/kg durch Injektion von 20 mg Cardiazol prompt und anhaltend ausgeglichen.

Kreislaufschädigungen durch Histamin wurden bisher als praktisch nicht beeinflussbar angesehen^{1,7-9}. Neuerdings gibt aber PALME¹⁰ an, daß Histamin-kollapse, die durch eine Dauertropfinfusion von ganz geringen Histaminmengen (2—4,6 γ /kg/Min.) für längere Zeit aufrechterhalten werden, schon durch geringe Cardiazoldosen (0,3 und 1,4 mg/kg/Min.) nicht nur ausgeglichen werden können, sondern daß der Blutdruck sogar über die ursprüngliche Höhe hinausgeht. Wird das Histamin in einmaliger Dosis intravenös verabfolgt, so ist mit Cardiazol kein sicherer Erfolg zu erreichen, ebensowenig bei gleichzeitiger Injektion von Cardiazol und Histamin. PALME gibt weiter an, daß auch bei Kollapsen, die durch Splanchnicusdurchschneidung allein oder mit Nebennierenexstirpation herbeigeführt sind, ungemein geringe Cardiazoldosen ausreichen, um eine sehr starke Blutdrucksteigerung auszulösen.

Experimentelle Shockzustände (postoperativ oder nach Schädeltrauma) werden nach WAHREN¹¹ nicht sicher beeinflusst, dagegen hat auch er beim Histaminshock eine günstige Wirkung des Cardiazols gesehen.

Weiter können nach OETTEL¹² Blutdrucksenkungen durch Acetylcholin (der Blutdruck ist dabei mittels einer Dauerinfusion auf ein bestimmtes Niveau gesenkt) mittels einer Cardiazolinjektion beseitigt werden.

¹ EICHLER, O., u. F. HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **116**, 110 (1926).

² RUSSU, G., u. T. SPÁRCHÉZ: Z. exper. Med. **98**, 772 (1936).

³ v. ISSEKUTZ, B.: Arch. f. exper. Path. **177**, 415 (1935).

⁴ LEFFKOWITZ, M.: Ther. Gegenw. **1929**, 577.

⁵ BARKER, M. H., u. S. A. LEVINE: Arch. int. Med. **42**, 14 (1928).

⁶ FLAUM, B.: Klin. Wschr. **1935**, 1543.

⁷ TRENDELENBURG, P.: Med. Klin. **1929**, 1573.

⁸ GREMELS, H.: Arch. f. exper. Path. **153**, 36 (1930); **162**, 29 (1931).

⁹ GOWOROW, N., u. E. SPERANSKAJA-STEPANOWA: Z. exper. Med. **79**, 517 (1931).

¹⁰ PALME, F.: Arch. f. exper. Path. **183**, 170 (1936).

¹¹ WAHREN, H.: Z. exper. Med. **99**, 306 (1936).

¹² OETTEL, H.: Cardiazol-Film, demonstriert auf der 13. Tag. d. Dtsch. pharmak. Ges. 1936.

Nach ZINNITZ und v. BERGMANN¹, die Versuche zur Frage der Kumulation von Cardiazol anstellten, gelingt es, am Kaninchen in Urethannarkose durch regelmäßige kleine Dosen (5 mg/kg) Cardiazol den Blutdruck 10 Stunden lang auf einer gleichbleibenden Höhe zu halten, die 10—15 mm über dem Ausgangswert liegt. Erhöht man die Dosen auf 10 mg, so ist der Blutdruckanstieg etwas höher, etwa 30 mm Hg über dem Anfangswert; nach der 28. Injektion geht aber das Tier an Cardiazolvergiftung zugrunde, weil die Entgiftung nicht mit

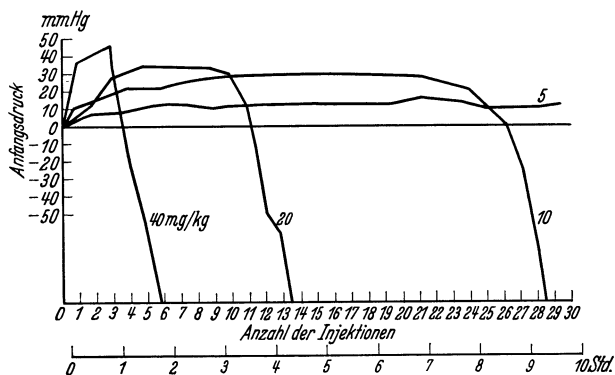


Abb. 7. Art der Blutdrucksteigerung am Kaninchen durch regelmäßige Gaben gleicher Cardiazolmengen. Die jeweilige Einzelmenge ist am Ende jeder Kurve verzeichnet. (Nach ZINNITZ und v. BERGMANN.)

der Zufuhr Schritt halten kann. Bei 20 und 40 mg sind die Blutdrucksteigerungen noch etwas stärker, der Tod tritt aber bereits nach der 13. bzw. 5. Injektion ein.

An der Spinalkatze mit dem durch Wegfall des Vasomotorenzentrums auf 20—40 mm Hg gesenkten Blutdruck bewirkt Cardiazol kein Ansteigen, ein erneuter Beweis für das Fehlen eines peripheren Angriffspunktes.

Wirkung auf Gefäße und glatte Muskulatur.

Die glatte Muskulatur wird durch Cardiazol kaum beeinflusst². Injektionen von Cardiazol in den verschiedensten Konzentrationen bis zu 1:2000 ändern die Gefäßweite nicht. Auch Tonus- und Pendelbewegungen des isolierten Katzendarms zeigen nach Cardiazol auch bei Anwendung hoher Konzentrationen keine deutliche Änderung. Ebenso wenig ist der isolierte Meerschweinchenuterus zu beeinflussen, selbst wenn man hohe Konzentrationen bis 1:5000 anwendet. Auch CAMP³ gibt an, daß die Motilität des Magens durch Cardiazol unbeeinflusst bleibt. Nur die Muskulatur der Harnblase zeigt nach diesem Autor eine starke Kontraktion nach Cardiazolinjektionen.

Die nervenfreie glatte Muskulatur (Amnion von Huhn oder Gans) wird dagegen nach BAUR⁴ durch Cardiazol 1:10000 deutlich zur Erschlaffung gebracht. Auch wird der durch intravenöse Injektion von 0,08 mg Histamin beim Meerschweinchen hervorgerufene Bronchialkrampf durch gleichzeitige Cardiazolinjektion abgeschwächt. SZAKÁLL⁵ glaubt allerdings, daß dieser Antagonismus im wesentlichen auf die zentral erregende Wirkung des Cardiazols, die die periphere Lungenstarre überwinde, zurückzuführen sei. Doch ist andererseits nach

¹ ZINNITZ, F., u. F. v. BERGMANN: Arch. f. exper. Path. **181**, 335 (1936).

² HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. **116**, 100 (1926).

³ CAMP, W. J. R.: J. of Pharmacol. **33**, 81, 262 (1928).

⁴ BAUR, M.: Arch. f. exper. Path. **134**, 49 (1928).

⁵ SZAKÁLL, A.: Arch. f. exper. Path. **148**, 218 (1930).

WARNANT¹ auch an der isolierten Lunge ein Antagonismus von Cardiazol gegenüber dem anaphylaktischen Bronchospasmus nachweisbar.

Quergestreifte Muskulatur.

Der quergestreifte Muskel (isolierter Gastrocnemius von *Rana fusca*) zeigt nach STROSS² keinerlei Erscheinungen oder Veränderungen seiner Erregbarkeit, wenn er in cardiazolhaltigen Ringer (1:1000 bis 1:170) gebracht wird.

Ermüdungserscheinungen der Muskulatur am ganzen Frosch werden nach FISCHER³ durch Cardiazolinjektionen prompt aufgehoben. FISCHER reizte den Ischiadicus in regelmäßigen Zwischenräumen von 13 Sekunden, wobei die Kontraktionshöhen anfangs mehr oder weniger stark abfallen, sich aber dann lange Zeit bis zu vielen Stunden auf der gleichen Höhe halten. 3—5 mg Cardiazol in den Lymphsack oder peroral gegeben bewirken eine sehr starke Erhöhung der Kontraktionen. Schädigungen durch kleine Strychnin- oder Coramindosen werden vollkommen aufgehoben. Die Ursache der Cardiazolwirkung liegt nach der Anschauung FISCHERS weniger in der Muskulatur selbst als vielmehr in der Besserung des Kreislaufs mit Erhöhung der Durchflußgröße; doch ist sie nicht zentral, da ja der Ischiadicus durchschnitten ist. Zu denken wäre an Änderungen der Permeabilität im Sinne einer Verbesserung der Sauerstoffaufnahme, vielleicht auch an eine Steigerung der Erregbarkeit des Endplattenapparates. Am Warmblüter sollen sich nach FISCHER grundsätzlich ähnliche Ergebnisse nachweisen lassen.

Wirkung auf den Stoffwechsel.

Bei der Flüchtigkeit der Cardiazolwirkung ist eine tiefergehende Beeinflussung des Stoffwechsels unwahrscheinlich. So wird auch tatsächlich in der Literatur nur über verhältnismäßig geringe Steigerung des Sauerstoffverbrauches im Anschluß an Cardiazolinjektionen berichtet. Nach SCHOEN und KAUBISCH⁴ steigert eine intravenöse Injektion von 100 mg Cardiazol den Grundumsatz des Menschen vorübergehend mit einem Maximum von 14%. Nach Morphinverabreichung ist die Wirkung verdoppelt. Das Absinken des respiratorischen Quotienten (trotz der gesteigerten Atmung) weist nach den Autoren darauf hin, daß diese Stoffwechselsteigerung durch Fett und Eiweiß bestritten wird. Nach intramuskulärer Injektion von 0,2 g Cardiazol fand TSUNGMIN⁵ nur eine geringe Steigerung des Sauerstoffverbrauches um 3—5%, die nach seiner Ansicht auf die Schmerzhaftigkeit der Injektion zurückzuführen ist. Neuerdings hat MÜLLER⁶ beim Hund in Pernoctonnarkose nachgewiesen, daß subcutane Cardiazolinjektionen zwischen 400 und 1000 mg Atmung und Kreislauf relativ zum Energiebedarf des Körpers wesentlich verbessern können. Die durch länger dauernde und vertiefte Pernoctonnarkose bedingte Asphyxie der Gewebe geht unter der Cardiazolwirkung zurück, indem z. B. ein Hund nach 1 g Cardiazol innerhalb von 40 Minuten wenigstens 150 ccm mehr Kohlensäure abgibt, als gleichzeitig im Körper gebildet werden.

Blutzucker wie Blutmilchsäure beim Kaninchen steigen nach BÖMER⁷ nicht unerheblich an (der erstere auf etwa 220—230 mg%, letztere von 5—10 auf

¹ WARNANT: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 491 (1929).

² STROSS, W.: Arch. f. exper. Path. **114**, 177 (1926).

³ FISCHER, M. H.: Med. Klin. **1936**, Nr 1 — Arch. f. exper. Path. **181**, 170 (1936).

⁴ SCHOEN, R., u. N. KAUBISCH: Arch. klin. Med. **150**, 251 (1926).

⁵ TU TSUNGMIN: Arch. f. exper. Path. **125**, 1 (1926).

⁶ MÜLLER, E. A.: Med. Klin. **1936**, Nr 15.

⁷ BÖMER, M.: Arch. f. exper. Path. **140**, 247 (1930).

30—100 mg %). Da nach Splanchnicusdurchschneidung die Wirkung ausbleibt, ist sie zentral bedingt. Ob eine Adrenalinausschüttung die Ursache ist, ist nicht untersucht. Die von BÖMER verwandten Dosen von 35—40 mg/kg sind allerdings schon mittlere Krampfdosen, so daß der Anstieg der Werte mit der Krampfwirkung zusammenhängen kann.

Wirkung auf das Blut.

Der Hämoglobingehalt des Blutes wird nach CAMP¹ nicht verändert. Im Blutbild ergibt sich nach dem gleichen Autor ein deutlicher Abfall der Leukocyten von 12%, und zu gleicher Zeit ein Ansteigen der polymorphkernigen Zellen um annähernd 12%, während die Lymphocyten um etwa 10% abnehmen.

Gewöhnung.

Eine Gewöhnung im Sinne der Toleranzsteigerung gegen Cardiazol tritt nicht ein. Dies steht in Einklang mit der Tatsache, daß bei erregenden Giften eine solche Erscheinung fehlt². Bei täglicher Prüfung der krampfmachenden Dosis beim Kaninchen findet BIEHLER³ nur ein geringes Ansteigen derselben, um 3 mg/kg, im Laufe eines Monats.

¹ CAMP, W. J. R.: J. of Pharmacol. **33**, 81, 262 (1928).

² HILDEBRANDT, F.: Gewöhnung und Gifte. Handb. d. norm. u. pathol. Physiologie **13** (1929).

³ BIEHLER, W.: Arch. f. exper. Path. **178**, 693 (1935).

The Harmine Group of Alkaloids.

By

J. A. GUNN-Oxford.

With 5 figures.

Harmine and harmaline are alkaloids found in the seeds of *Peganum harmala* and the pharmacological actions of these alkaloids, as well as of many artificially prepared derivatives of them, have now been investigated in considerable detail. The seeds of the plant have been used therapeutically for centuries and a brief reference to this earlier history may be of some value, as several of the characteristic actions of the alkaloids were empirically discovered from this early use of the seeds in man.

Historical. The plant, *Peganum harmala*, included by the older botanists among the Rutaceae, is now ascribed to the family of Zygophyllaceae. It is widely distributed in the steppes and waste places in the old world, in S. Russia, the Balkans, along the shores of the Mediterranean, in Arabia, Persia and India, and as far as Tibet. The plant grows to the height of 1 to 3 feet, and has much-divided leaves and rather large flowers. It is the *Πήγανον ἄγριον* of Dioscorides, and was known to the Arabians as Harmal, to the Indians as 'Hurmāl' and to the Tartars as 'Zysserlik'. The seeds were used for a variety of purposes; by the Greeks for eye diseases and later as a diaphoretic, emmenagogue, anthelmintic and, like *Cannabis Indica*, as a soporific and intoxicant. In India they are still used as emmenagogue, abortifacient and narcotic. Wounds are fumigated by burning the seeds, the smoke being reputed to have antiseptic properties. The plant is used as a remedy for syphilis and for "fever" in N. Africa, where it is also recognised that the seeds may intoxicate like alcohol. As will be shown there is pharmacological evidence for the emmenagogue, anthelmintic and intoxicant, and possibly also for the antipyretic, properties of the seeds.

Under the name *Semen Rutae Sylvestris*, the seeds are mentioned among the simples of some of the early London Pharmacopoeias.

The seeds are of a dark brown colour and contain a red colouring matter. Large quantities of the seeds are imported into India from Persia to be used as a dye, and they were at one time imported into England from the Crimea for this purpose.

Harmine has also been isolated from *Banisteria Caapi*, extracts or decoctions of which have been used by the native of S. America as a kind of intoxicant. The actions of *Banisteria* in man and animals were described by LEWIN¹. From the plant an alkaloid, *banisterine*, was isolated which was later shown by WOLFERS and RUMPF² to be identical with harmine. Some apparent pharmacological differences between banisterine and harmine were later explained^{3,4}.

¹ LEWIN: Arch. f. exper. Path. **129**, 133 (1928). — LEWIN and SCHUSTER: Dtsch. med. Wschr. **1928**, 419.

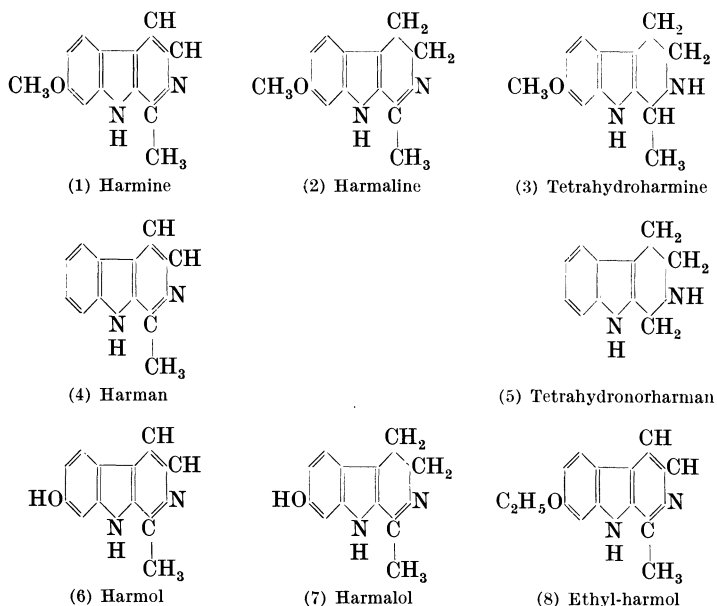
² WOLFERS and RUMPF: Arch. Pharmaz. **3** (1918).

³ BERINGER and WILMANN: Dtsch. med. Wschr. **55**, 2081 (1929).

⁴ GUNN: Lancet **1929 I**, 114; **1929 II**, 769.

Chemical. The seeds contain about 4 per cent of alkaloids, consisting of harmaline ($C_{13}H_{14}ON_2$), isolated in 1837 by GOBEL, harmine ($C_{13}H_{12}ON_2$), isolated in 1847 by FRITZSCHE, and harmalol, ($C_{12}H_{12}ON_2$), isolated by O. FISCHER. Harmaline comprises about two-thirds of the total alkaloids. Harmalol is phenolic and harmaline is its methyl ether; separation of harmalol is, therefore, possible by taking advantage of its solubility in aqueous alkalis. Harmaline and harmine can be separated by fractional precipitation of acid solutions with ammonia, the harmaline crystallises from alcohol as large colourless prisms, m. p. 250—1, and harmine usually as needles, m. p. 264—5. The bases are mono-acid forming characteristic salts which are fluorescent in solution. Our knowledge of the constitution of these bases is due to O. FISCHER¹ and to PERKIN and ROBINSON. The synthesis of the bases was accomplished by PERKIN, MARSKE and ROBINSON (1927), and the structure of the alkaloids is that proposed by PERKIN and ROBINSON² (1919). The structures of harmine and of some of its most important derivatives are given in Table 1.

Table 1.



Pharmacology of Harmine³.

Action on Protozoa.

In 1899 RAAB⁴ found that several substances which form fluorescent solutions are much more toxic to *Paramoecium caudatum* in light than in darkness, those light-rays which most excite fluorescence being especially powerful in increasing the toxicity. In 1903⁴ he extended those observations to include harmaline and found that, though the presence or absence of light had

¹ FISCHER: Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 2482 (1897); **45**, 1934 (1912); **47**, 90 (1914).

² PERKIN and ROBINSON: J. chem. Soc. (Lond.) **101**, 1775 (1912); **103**, 1973 (1913); **115**, 933 (1919); **119**, 1602 (1921); **121**, 2182 (1922); **125**, 626 (1924).

³ A review of the pharmacology and therapeutics of harmine harmaline and many derivatives of them has been made by GUNN: Arch. internat. Pharmacodynamie **50**, 379 (1935).

⁴ RAAB: Z. Biol. **39**, 524 (1899); **44**, 16 (1903).

no effect on the toxicity of strong solutions, in a solution of 1 in 200,000 paramoecia remained quite healthy in the dark for 20 hours, while in the light they died in 1 to 3 hours. JACOBSON¹ showed that, in regard to their toxic effect on ciliated epithelium, solutions of harmaline hydrochloride (among other fluorescent substances) act independently of light in stronger concentrations, while in weaker concentrations, they are more poisonous in light than in darkness. GUNN later found that this toxic action on protozoa was possessed also by harmine and by all the nearly related members of this group.

Anthelmintic Action.

Harmal seeds have been used for centuries in the East for their anthelmintic action. FLURY² tested this effect experimentally on *Ascarides* from the pig. The worms were kept in a saline solution in an incubator at 37° C. In solutions of harmaline, 1 in 25,000, the worms showed at first increased movements and were dead within 12 hours. In solutions of 1 in 50,000 they showed a long-lasting increase in activity but survived for over 48 hours. *Ascarides* show an extraordinary resistance to most alkaloids, and this effect of harmaline, therefore, affords the more convincing evidence of a genuine anthelmintic action, resembling that of santonin.

SETO³ found that harmine and harmaline had a stimulant action on the muscles of the earthworm, similar to that produced by santonin and that harmine was 4—10 times as toxic as santonin to the muscle of the earthworm. KADOYAMA⁴ found harman > harmine > harmaline in toxic action on the muscle of the earthworm (v. Addendum p. 196).

Symptomatology.

Frogs. After hypodermic injection of about the M. L. D. the chief symptoms in order of onset are: slowing and irregularity of respiration, interference with locomotion, and gradual abolition of righting and spinal reflexes. When complete motor paralysis ensues, the peripheral neuromuscular mechanism is still excitable, but local contractures of muscles, due to contact with the injected solution, take place. The heart beats become progressively slower and weaker with final arrest in diastole, in about 4 to 6 hours.

Respiratory failure occurs much earlier in 1—3 hours. No convulsions occur at any time.

Mammals. In all mammals which have been investigated, the symptoms are initially those of excitement of the central nervous system, characterised by marked tremors especially of the head and fore part of the body, and, with larger doses, clonic convulsions of epileptiform type. The convulsions are usually intermittent, with intervals of quiescence. If the dose is not lethal, the convulsions are usually entirely recovered from within one or two hours. With lethal doses, tremors and convulsions gradually give place to motor paralysis, the animal often lying for long periods on its side executing "running" movements. Respirations gradually fail, and the heart still beats slowly and feebly for some minutes after respiratory arrest. Some rigidity of the muscles at the site of injection may occur, but the general voluntary muscles are still easily excited by stimulation of their motor nerves when motor paralysis is complete. Temperature falls markedly in the later stages of poisoning, but there may be a

¹ JACOBSON: *Z. Biol.* **41**, 445 (1901).

² FLURY: *Arch. f. exper. Path.* **64**, 105 (1911).

³ SETO: *Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol.* **5**, 16 (1930).

⁴ KADOYAMA: *Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol.* **6**, 82 (1932).

slight initial rise. The symptoms of poisoning in pigeons are similar to those seen in mammals.

Lethal Dosage.

TAPPEINER made a very rough estimate of the lethal dose of harmine in the frog, rabbit and guinea-pig but the dosage was subsequently more accurately determined. GUNN¹ found the minimum lethal dose of harmine hydrochloride in grammes per kilogramme by subcutaneous injection to be—frog, 0.6; guinea-pig, 0.12; rabbit, 0.23; rat, 0.2; pigeon, 0.15. HARA and MORI² found corresponding dosage as follows:—frog, 0.5; rabbit, 0.1; mouse, 0.3; cat, 0.02; ape, 0.03; and LEWIN: rabbit, 0.2 and guineapig, 0.1.

According to FLURY³ rabbits and dogs can acquire tolerance to both harmine and harmaline. For example, a dog as the result of repeated daily injections for a month could tolerate a minimum lethal dose without even exhibiting convulsions, an effect he ascribes to increased destruction of the alkaloids in the body. KREITMAIR⁴ confirmed this, and found that in the dog three times the M. L. D. could be tolerated by repeated subcutaneous injection of gradually increasing doses.

Action on the Central Nervous System.

In frogs the chief symptoms referable to an action on the central nervous system are loss of coordination of muscles and of the power of jumping, arrest of respiration and paralysis of reflex excitability. Since these effects come on at a time when they cannot be explained by paralysis of the peripheral neuromuscular mechanisms, they indicate that harmine paralyses the functions of the mid-brain, medulla oblongata and spinal cord.

In warm-blooded animals, the occurrence of tremors and clonic convulsions, with symptoms suggesting the presence of hallucinations and with the absence of any marked increase in spinal reflex excitability, points to an exciting action on the cerebral cortex, an assumption which is supported by the absence of these symptoms in frogs¹. In dogs the aggressive behaviour and prolonged barking produced by harmine are symptoms characteristic of cortical stimulation.

The therapeutic use of harmine for the relief of PARKINSONIAN symptoms has led to attempts to analyse more closely the site of action of harmine on the central nervous system⁵⁻⁸. HARA and MORI² found that in rabbits, cats and dogs, harmine applied in solution to one cerebral hemisphere caused spasms and convulsions in the opposite side of the body; when applied to both hemispheres, it produced those effects in the whole body. After removal of the cerebrum, optic thalamus and corpora quadrigemina, no tremors or convulsions were obtained either by hypodermic injection of harmine or by its application to the cerebellum or medulla.

From these and other experiments they also concluded that the convulsions are due to stimulation of the cerebral motor centres which are paralysed by large doses.

LEWIN⁹ described in man, following harmine administration, various subjective sensations, e.g. colour visions and hallucinations of sight rather like

¹ GUNN: Trans. roy. Soc. Edinburgh **49**, 83 (1911).

² HARA and MORI: Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. **7**, 78—79 (1933).

³ FLURY: Arch. f. exper. Path. **64**, 105 (1911).

⁴ KREITMAIR: Verh. dtsh. pharmakol. Ges. **69** (1929).

⁵ HALPERN: Dtsch. med. Wschr. **56**, 651 and 1252 (1930).

⁶ MARINESCO, KREINDLER and SCHEIM: Arch. f. exper. Path. **154**, 301 (1930).

⁷ RUSTIGE: Dtsch. med. Wschr. **55**, 613 (1929).

⁸ HIGASI: Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. **9**, 47 (1934).

⁹ LEWIN: Arch. f. exper. Path. **129**, 133 (1928).

those produced by Anhalonium LEWINII, and also a feeling of dual personality. Tremor and twitching of certain muscles also occurred.

In post-encephalitic Parkinsonism LEWIN found, and this has been confirmed by BERINGER¹ and others, that harmine markedly reduces the rigidity of the muscles, leading to more rapid and fluent movements and a feeling of lightness of the limbs. It has, however, little or no effect on the tremor, and does not produce the euphoria that results from administration of the hyoscine group. How harmine produces these effects is still uncertain. It seems doubtful whether they can be explained solely by stimulation of the cerebral cortex for COOPER and GUNN² found that harmalol, which seems devoid of the cortical stimulant action (at least in laboratory mammals) nevertheless produces the same improvement in motility as harmine.

Voluntary Muscle.

Among the symptoms of poisoning by hypodermic injection of harmaline in frogs, TAPPEINER³ and FLURY⁴ both observed a certain rigidity of certain groups of muscles especially of the limbs. FLURY found that harmine produced paralysis

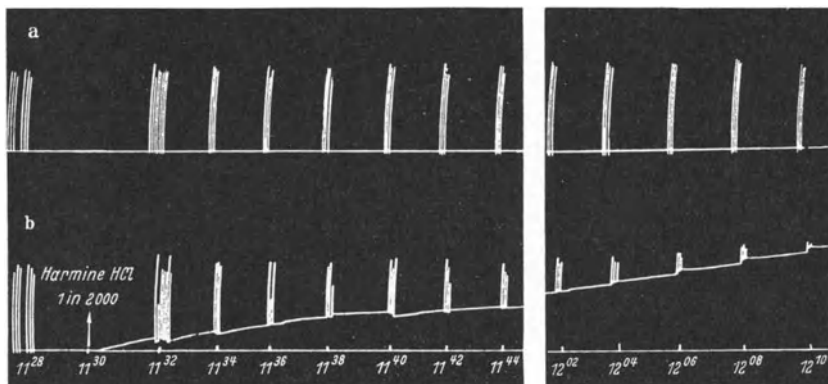


Fig. 1. Isolated gastrocnemius muscles of frog; the same electric stimulus passes through both muscles. A control muscle; B showing contracture and diminished height of twitch produced by harmine.

of the isolated striped muscle of the frog, but no change in the contraction curve which could explain the stiffness of the extremities seen in the intact animal. GUNN⁵ found that solutions of harmine when not less dilute than 1 in 5000 invariably produce a contracture of isolated striped muscle with loss of excitability (v. fig. 1). This effect on muscle is characteristic also of harmaline⁶ and of most of the members of this group of alkaloids.

Action on the Respiration.

Lethal doses of harmine paralyse the respiration in frogs some time before actual cessation of the heart beats but at a time when the circulation is impaired, as is shown by examination of the circulation in the web of the foot. In unanaesthetised mammals there is a primary stimulation of respiration, most

¹ BERINGER: Dtsch. med. Wschr. **54**, 908 (1928).

² COOPER and GUNN: Lancet **1931**, 901.

³ TAPPEINER: Arch. f. exper. Path. **35**, 69 (1895).

⁴ FLURY: Arch. f. exper. Path. **64**, 105 (1911).

⁵ GUNN: Trans. roy. Soc. Edinburgh **48**, 83 (1911).

⁶ GUNN: Trans. roy. Soc. Edinburgh **47**, 245 (1909).

pronounced, as is to be expected, when the dose is sufficient to cause excitement and increased movements. Stimulation of the respiration is rarely seen in animals anaesthetised with chloroform or ether. In any case the primary stimulation is slight and not apparently of much significance in man. Larger doses depress the respiration. At the time of death from lethal doses the diaphragm reacts to weak stimulation of the phrenic nerve, so that respiratory failure is due to a direct depressant action on the respiratory centre, similar to that displayed by large doses of harmine on the central nervous system generally. Especially with larger lethal doses enfeeblement of the circulation is probably a contributory factor in the causation of respiratory failure; with rapidly lethal doses injected intravenously, the heart beats and respiration may cease simultaneously¹.

Action on the Heart and Circulation.

Heart. Solutions of harmine, if not less concentrated than 1 in 50,000, produce slowing and weakening of the contractions of the perfused heart of the *frog*. Solutions of 1 in 10,000 or more concentrated arrest the heart in a position of almost complete diastole. Harmine acts similarly on the perfused hearts of *rabbits* and *cats* and also produces in them a pronounced increase in the flow through the coronary vessels. Coronary dilatation is, however, produced to a greater extent by some of the other derivatives of harmol (p. 194).

Blood-pressure. Small doses of harmine usually produce a slight rise of blood-pressure, large doses a fall. The former effect is probably due to slight stimulation of the vaso-motor centre. When one-third of the intravenous minimum lethal dose is injected into a vein, the fall of blood-pressure may last about ten minutes, and is accompanied by slowing of the heart which is not prevented by previous administration of atropine. With larger doses the force as well as the rate of the heart beats is reduced. The main cause of the fall of pressure is diminished cardiac output due to a depressant action on cardiac muscle, but a dilatation of arterioles is a contributory factor.

Action on Involuntary Muscle.

Solutions of harmine depress isolated intestinal muscle, when tested by the MAGNUS method. This is shown by reduction in force of individual segmentation

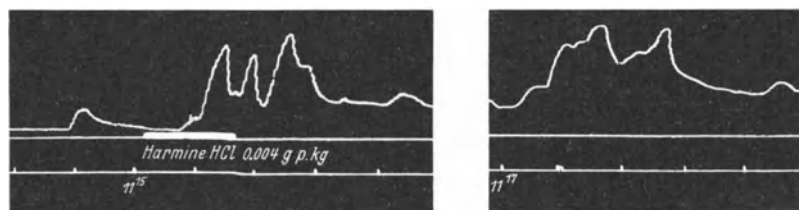


Fig. 2. Rabbit, anaesthetised by urethane, and partially submerged in saline bath. Record of uterine movements, showing increased contractions by intravenous injection of harmine.

movements or by a lowering of tone of the muscle. Rarely can a slight initial stimulation be detected. In the intact anaesthetised animal, the contractions of the intestine are more regularly stimulated by small intravenous doses of harmine. Such other forms of smooth muscle as have been tested react similarly, with the partial exception of the uterus.

¹ GUNN: Trans. roy. Soc. Edinburgh 48, 83 (1911).

GUNN^{1,2} first described the stimulating action on the uterus of the intact anaesthetised rabbit produced by harmine, harmaline and other members of this group (fig. 2), and this action has been confirmed by KREITMAIR and others. KREITMAIR³ however, obtained only relaxation of the isolated uterus, and failed also to obtain contraction of the uterus in the decerebrate cat, from which he concluded that the stimulant action on the uterus was due to some action on the brain. GUNN, however, could demonstrate contraction of the uterus both in the decerebrate cat and in the exsected organ, though on the latter the response depends partly upon the existent tone of the muscle⁴. The main effect is a direct stimulant action on the uterine muscle itself.

Blood. Some observations on changes in the blood produced by harmine and harmaline have been made, especially by Japanese workers. HARA and MORI⁵ describe a hypoglycaemia in rabbits with both harmine and harmaline; and state that the latter alkaloid may prevent the hyperglycaemia following diabetic puncture. On the other hand TACHIBANA⁶ states that in rabbits harmine causes a slight hyperglycaemia, lasting 4—5 hours, prevented by section of the splanchnic nerves or by ergotamine, and increased by atropine.

UCHIHASHI⁷ states that harmine causes a decrease of blood calcium and of p_H of the plasma of normal rabbits. This is prevented by section of the splanchnics or by yohimbine, which suggests that these effects are due to a central sympathetic stimulation. INABA⁸ gives a similar explanation for the acceleration of blood-clotting found in rabbits *in vivo* but not in drawn blood.

Harmaline.

The pharmacological actions of harmaline so far as they have been investigated are qualitatively identical with those of harmine^{1,9,10}. Harmaline is, however, distinctly the more active. GUNN found the minimum lethal dose by subcutaneous injection, in grammes per kilogramme, to be—frog, 0.25; guinea-pig, 0.1; rabbit, 0.1; rat, 0.12; cat, 0.1. FLURY¹¹ found for the dog, 0.03. Harmine is, therefore, approximately half as toxic for most species as harmaline. With harmine the primary stimulant action on the central nervous system less readily gives place to paralysis, and respiratory paralysis plays a less important part in the production of its lethal effects than is the case with harmaline (v. Addendum p. 196).

Derivatives of Harmine.

Many derivatives of harmine and harmaline have been prepared and investigated pharmacologically, so that it is possible to consider in some detail the relations between chemical constitution and pharmacological action in numerous alkaloids of this group.

Effects of Reduction.

As has already been shown, the reduction of harmine to *dihydroharmine* (harmaline) does not greatly alter the pharmacological actions qualitatively.

¹ GUNN: Trans. roy. Soc. Edinburgh **47**, 245 (1909).

² GUNN: Trans. roy. Soc. Edinburgh **48**, 83 (1911).

³ KREITMAIR: Mercks Jahresbericht **1928**.

⁴ GUNN: Arch. internat. Pharmacodynamie **38**, 507 (1930).

⁵ HARA and MORI: Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. **7**, 78—79 (1933).

⁶ TACHIBANA: Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. **9**, 87 (1935).

⁷ UCHIHASHI: Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. **9**, 97 (1935).

⁸ INABA: Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. **9**, 47 (1936).

⁹ SETO: Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. **4**, 4 (1929).

¹⁰ HARA and TSUCHIYA: Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. **8**, 58 (1934).

¹¹ FLURY: Arch. f. exper. Path. **64**, 105 (1911).

The symptoms in the intact animal and the effects on isolated tissues are similar. For most laboratory animals harmaline is about twice as toxic as harmine. All subsequent investigators agree with Tappeiner on this point. The only material difference produced by this reduction is, therefore, a quantitative one.

Further reduction to *tetrahydroharmine* still leaves the action qualitatively unchanged but reduces the activity to below that even of harmine. FLURY¹ noted that this compound was less active than harmine or harmaline and GUNN² found for the rabbit the ratio of the M. L. D. to be approximately — harmine — 2; dihydroharmine — 1; tetrahydroharmine — 3.

Effects of Removal of Methoxy- and Methyl-Groups.

Harman is identical in structure with harmine apart from the loss of the CH₃O-group. KADOYAMA³ found that it produces motor paralysis in frogs and clonic convulsions followed by motor paralysis in mice and rabbits. In this, and also in its action on blood pressure and respiration, it acts similarly to harmine but is a stronger poison. Similarly *Harmalan* acts like harmaline but is more toxic, and is also more toxic than harman. Both in harmaline and harmalan, the hydrogenation in the 5:6 position increases physiological activity. Introduction of CH₃O-group increases the convulsive effect but diminishes the toxicity⁴.

As to the influence of the methyl group, the only compound which has been investigated is *tetrahydronorharman*, which differs from tetrahydroharmine in the absence of both CH₃O- and CH₃-group. ALLAN and GUNN⁵ found that this compound produces all the actions characteristic of harmine but is slightly less active than tetrahydroharmine, the ratio of the M. L. D. being roughly tetrahydroharmine — 3, tetrahydronorharman — 4. From these findings it is apparent that the characteristic actions of harmine are independent of the presence of either the methoxy- or methyl-group.

Effects of Substitution of Methoxy- by Hydroxy-Groups.

The simple conversion of a phenolic-OH group into the corresponding methyl ether produces marked changes in pharmacological actions of many compounds and this is true also of the harmine group. In order to determine the effects of this change in structure the actions of *harmol* and *harmalol* were investigated^{6, 7}. They differ from harmine and harmaline respectively only in the change of —OH for —OCH₃.

This alteration in structure produces some important changes in pharmacological action. Neither harmol nor harmalol produce the primary clonic convulsions which are such a conspicuous feature of poisoning by harmine and harmaline. They cause only a progressive paralysis of the central nervous system, without any previous stimulation. As has been shown with harman and harmalan the mere change from CH₃O— to H— does not remove the convulsant effect, though it may weaken it slightly. Conversion of CH₃O— to HO— however suppresses the convulsive effect. It would appear, therefore, that the HO-group has a positive effect in suppressing the primary stimulation of the brain.

¹ FLURY: Arch. f. exper. Path. **64**, 105 (1911).

² GUNN: Quart. J. Pharmacy **3**, 1 (1930).

³ KADOYAMA: Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. **6**, 81 (1931); **6**, 82 (1932).

⁴ TAKASE, KADOYAMA and OBARA: Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. **6**, 81 (1931).

⁵ ALLAN and GUNN: Quart. J. Pharmacy **2**, 525 (1929).

⁶ GUNN and R. C. MACKEITH: Quart. J. Pharmacy **4**, 33 (1931).

⁷ GUNN and SIMONART: Quart. J. Pharmacy **3**, 218 (1930).

GUNN found that for the guinea-pig, rabbit and rat, the M. L. D. of harmine was about twice as great as that of harmol. Similarly the M. L. D. of harmaline was $2\frac{1}{2}$ —3 times greater than harmalol for laboratory mammals. On the other hand harmalol was as toxic for frogs as harmaline, and harmol actually more toxic than harmine. In other respects, e. g. on the heart, respiration and voluntary and involuntary muscle, harmol and harmalol qualitatively resemble harmine and harmaline. The substitution of HO— for CH₃O— has, however, one other interesting effect, viz; it markedly reduces the toxicity of the compound for protozoa. For example, harmine is from 3 to 16 times (depending on the species of protozoa) as toxic for protozoa as harmol, and harmaline 30—60 times as

toxic as harmalol. These ratios are out of all proportion to their relative toxicities for mammalia. As the toxic action on protozoa is not reduced in tetrahydronor-harman as compared with tetrahydroharmine¹ it would seem justifiable to conclude that the HO-group diminishes the toxic action on protozoa.

Effects of Ethers other than Methyl-Ether.

Harmine is the methyl-ether of harmol. In order to determine the effects of lengthening the side chain, the actions of ethyl-², O-n-propyl-³, n-butyl-⁴, O-n-amyl-⁵, and O-nonyl-⁶ harmols were investigated. In these compounds the general range of pharmacological actions exhibited by harmine is re-

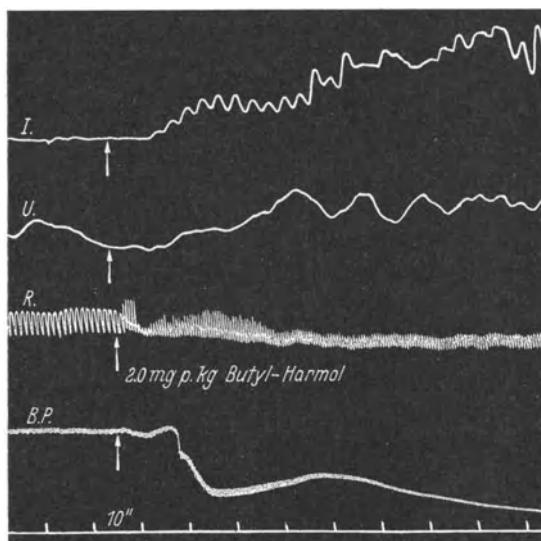


Fig. 3. (reduced). Record of intestinal movements (I), uterine movements (U), respiratory movements (R), and blood-pressure (B.P.), in a rabbit anaesthetised by urethane. Showing stimulation of the movements of intestine and uterus, acceleration of respiration and fall of blood-pressure by butyl-harmol 2 mgm. per kgm.

tained (v. fig. 3), but a few of the more important quantitative changes may be mentioned.

In regard to toxicity, the M. L. D. for frogs does not run parallel with the M. L. D. for mammals in the series, nor does the toxicities for one species of mammal run strictly parallel with that for another. The approximate M. L. D. by the subcutaneous injection for the guinea-pig in grammes per kilogramme is as follows: methyl (harmine) 0.12; ethyl, 0.2; propyl, 0.1; butyl, 0.15; amyl, 0.4; nonyl, 0.6. The stimulant action on the central nervous system gradually diminishes with lengthening of the side chain. Ethyl-harmol is still powerfully convulsant like harmine, whereas nonyl harmol is purely depressant.

The stimulant action on the uterus, which is pronounced with harmine diminishes definitely in intensity with lengthening of the side-chain. The action

¹ GUNN: Quart. J. Pharmacy **3**, 1 (1930).

² GUNN and HEATHCOTE: Quart. J. Pharmacy **4**, 545 (1931).

³ ELPHICK and GUNN: Quart. J. Pharmacy **5**, 37 (1932).

⁴ GUNN and H. M. MACKEITH: Quart. J. Pharmacy **5**, 48 (1932).

⁵ ELPHICK and GUNN: Quart. J. Pharmacy **5**, 56 (1932).

⁶ ELPHICK and GUNN: Quart. J. Pharmacy **5**, 63 (1932).

of relaxing other forms of smooth muscle is most pronounced with butyl- and amyl-harmol.

On protozoal organisms, if the end point be taken as death of the organisms, in one hour, ethyl-harmol is about four times as toxic as harmine. Propyl-, butyl-, and amyl-harmol have about the same activity as ethyl-harmol. Nonyl-harmol, which has only a feeble action on protozoa in one hour, is the most toxic of all if allowed 24 hours to act.

In the foregoing account, a description has been given of the general pharmacological actions of harmine and of such of its derivatives as have been investigated. Some of these actions suggested the possibility of therapeutic application and these actions have naturally been more intensively studied with a view to discovering which derivatives offered most promise for specific therapeutic purposes. As it would have involved much repetition to discuss these actions in detail with each compound *seriatim*, a brief reconsideration of some of the pharmacological actions may now be given, so as to emphasise by which compounds they are particularly displayed.

Comparative Actions on Protozoa.

RAAB¹ showed that harmaline hydrochloride possessed a high toxicity for *paramoecia*, as compared with most alkaloids. GUNN² found that harmaline had only a relatively feeble action on trypanosomes *in vitro* and no curative action in rats infected with *Trypanosoma Evansi*. On the grounds that there was a general resemblance between the pharmacological actions of harmaline and quinine, he suggested the possibility that harmaline might have some curative action in malaria. In preliminary tests it was reported to have some curative effect in acute malaria, though much inferior to quinine. Harmine was found to have no effect in acute malaria but seemed, in a few cases tried, to prevent

Table 2. Table to show relative toxicity of ethyl-harmol, amyl-harmol and nonyl-harmol for protozoa. + = Dead. Nonyl-harmol is less toxic in one hour, but more toxic in twenty-four hours, than ethyl-harmol or amyl-harmol.

	$\frac{1}{8,000}$	$\frac{1}{16,000}$	$\frac{1}{32,000}$	$\frac{1}{64,000}$	$\frac{1}{128,000}$	$\frac{1}{256,000}$	$\frac{1}{512,000}$	$\frac{1}{1,000,000}$	$\frac{1}{2,000,000}$	$\frac{1}{4,000,000}$
<i>Paramoecium caudatum</i>										
<i>Ethyl-harmol</i>										
1 hour	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
24 hours	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>Amyl-harmol</i>										
1 hour	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
24 hours	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
<i>Nonyl-harmol</i>										
1 hour	+	+								
24 hours	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>Amoeba proteus</i>										
<i>Ethyl-harmol</i>										
1 hour	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
24 hours	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>Amyl-harmol</i>										
1 hour	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
24 hours	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>Nonyl-harmol</i>										
1 hour	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24 hours	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

¹ RAAB: Z. Biol. **39**, 524 (1899).

² GUNN and MARSHALL: Proc. roy. Soc. Edinburgh **40**, 140 (1920).

relapses in acute malaria. Subsequent trials by Chopra failed to establish any remedial effect of harmaline in acute or chronic malaria.

In view of the possibility that some of the derivatives of harmine might prove of value in the treatment of protozoal diseases, comparative estimates have been made of the toxicities of many compounds for protozoa. Ethyl-harmol, though less toxic for mammalia than harmine, was found to be about four times as toxic as harmine for *Amoeba proteus* and two to eight times as toxic for *Paramoecium caudatum* according to the time allowed for its action. Ethyl-harmol has, however, not yet been tried in malaria. Nonyl-harmol was found to have a very high toxicity for protozoa if allowed a sufficient time to act (v. Table 2, p. 193). If the end point for death of the organisms be taken in 24 hours, nonyl-harmol is 500 times as toxic as quinine for amoeba. COULTHARD¹ investigated a long series of O-alkyl derivatives of harmol in regard to their amoebicidal action *in vitro* for *Entamoeba histolytica* and found the nonyl-harmol most active.

Comparative Bactericidal Actions.

COULTHARD, LEVINE and PYMAN² investigated the bactericidal activity of a long series of O-alkyl and substituted O-alkyl ethers of harmol and found that in the n-alkyl series the peak of bactericidal activity for *B. Typhosis* at n-butyl-, and for *S. aureus* at n-amyl-harmol. In the ω -diethylaminoalkyl series, the peak of bactericidal activity for *B. typhosus* was at ω -diethylaminononylharmol. The general pharmacological properties of these compounds were not investigated.

Comparative Actions on the Coronary Vessels.

GUNN found that tetrahydroharmine³ produced a dilating action on the coronary vessels of the perfused mammalian heart. This action was subsequently

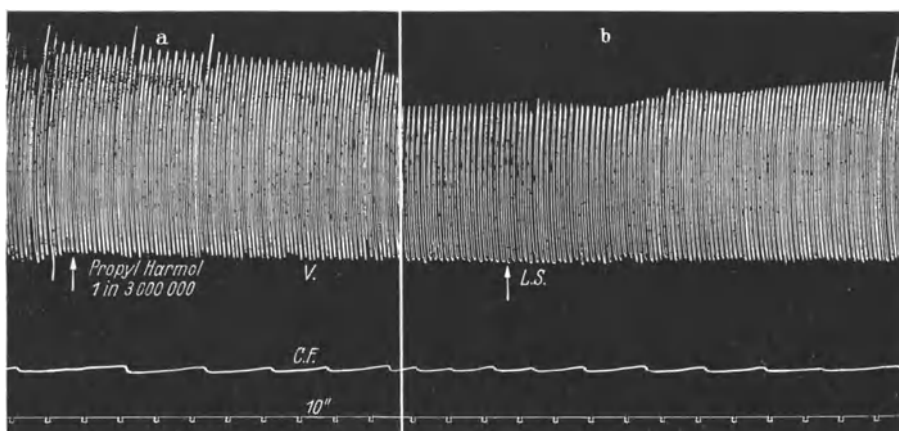


Fig. 4 (reduced). Perfused isolated cat's heart, contractions of ventricle; C.I., coronary flow, each notch recording 2 cc. Strength of solution 1 in 3,000,000. Showing (a) increase in coronary flow by about 200 per cent. and (b, 10 minutes later), further dilatation of the coronaries with depression of the heart, and partial recovery on reperfusion with Locke's solution (L.S.).

shown to occur also with harmol and with most of its alkyl derivatives, the most powerful compounds in this respect being propyl- and amyl-harmol (v. fig. 4). Propylharmol in a concentration of 1 in 9,000,000 produced a 50 per cent increase

¹ COULTHARD: *Biochem. J.* **28**, 264 (1934).

² COULTHARD, LEVINE and PYMAN: *Biochem. J.* **27**, 727 (1933).

³ GUNN: *Quart. J. Pharmacy* **3**, 1 (1930).

in the coronary flow of the perfused cat's heart. KREITMAIR confirmed this action by a different method. Using heart-lung preparation in dogs with a MORAWITZ coronary canula, he found that harmol (10 mgm. per Kilo) produced a remarkable increase in the coronary flow. BRAMWELL, CAMPBELL and EVANS¹ treated 20 patients suffering from *angina pectoris* with propylharmol by mouth and found benefit from the drug in four early cases but no improvement in the more severe types. Seven out of 41 cases of angina, treated by harmol hydrochloride by mouth, appeared to be improved.

Comparative Actions on the Uterus.

The stimulant action on the uterus, first observed with harmaline, was investigated subsequently with other compounds with a view to determining

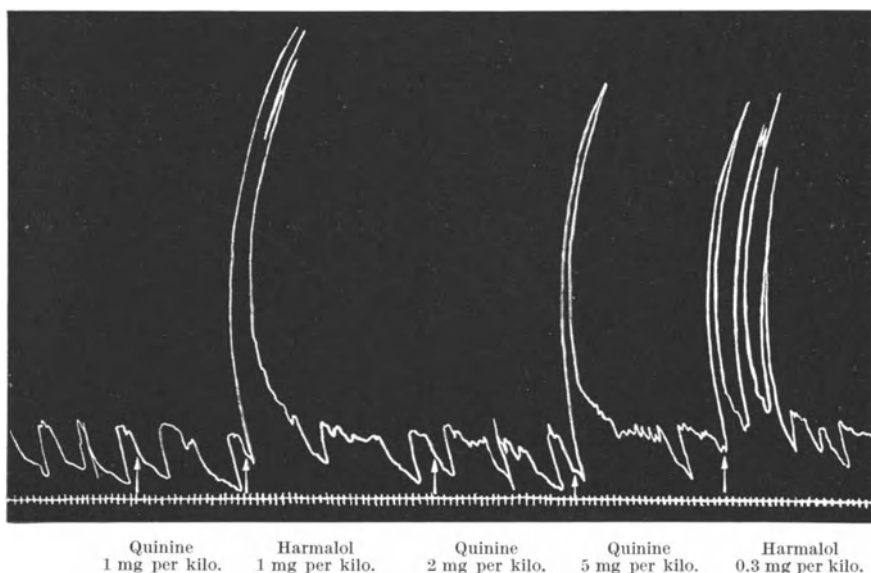


Fig. 5. Rabbit, non-pregnant, anaesthetised by urethane; contractions of uterus recorded *in situ*; varying doses of harmalol and quinine intravenously. Showing that 0.3 mgm. per kgm, harmalol in about equal, in activity on the uterus, to 5.0 mgm. quinine.

whether any of them might be suitable for therapeutic use. From the general resemblance between the actions of the harmine and quinine group of alkaloids, it was possible that some member of the former group would be suitable for use as an ecbolic under the same conditions as quinine. One of the most promising alkaloids from this point of view was harmalol, which was found to have in rabbits about 17 times the ecbolic activity of quinine and about twice its toxicity (v. fig. 5). The ratio of therapeutic to toxic action of harmalol compared, therefore, very favourably with that of quinine. Using harmalol as a substitute for quinine in the induction of labour, GUNN failed to find any conspicuous effect on the uterus produced by the former, but the possibility of using one of the harmine alkaloids as an ecbolic has perhaps not yet been sufficiently explored.

Summary.

The following are the most characteristic actions of harmine. It stimulates the cerebral cortex in mammals, producing hallucinations, tremors and clonic

¹ BRAMWELL, CAMPBELL and EVANS: *Lancet* **69** (1933).

convulsions in large doses. Lethal doses cause a subsequent depression of the central nervous system. In frogs no primary stimulation of the central nervous system or convulsive effects occur. High concentrations cause contracture with loss of excitability of voluntary muscle. On involuntary muscle, the chief effect is a depressant one, except in the case of the uterus which is stimulated. Small doses may produce a slight rise of blood pressure but otherwise harmine causes a fall of blood pressure, due mainly to a depressant action on the heart muscle with also some relaxation of the arterioles. The coronary vessels seem to be specially sensitive to the vasodilator action. Lethal doses paralyse the respiratory centre; small doses produce a stimulation of respiration in unanaesthetised animals. Harmine has a toxic action on protozoa and on ascarides.

Qualitatively similar actions are produced by dihydroharmine (harmaline) and by many other derivatives of harmine.

Addendum.

Harmaline was studied by GOMES DA COSTA and RAYMOND-HAMET¹ on preparations of muscles of *Ascaris lumbricoides*, *Taenia serrata* and *Taenia saginata*: concentrations as high as 1 in 1000 to 750 accelerated and intensified the movements.

¹ GOMES DA COSTA and RAYMOND-HAMET: Arch. internat. Pharmacodynamie **56**, 314 (1937).

Insulin.

By

E. M. K. GEILING-Chicago, H. JENSEN-Baltimore
and **G. E. FARRAR JR.-Philadelphia.**

With 8 figures.

I. History.

The clinical usefulness of insulin probably accounts for its present position as the most widely known of the hormones. Its history, in the popular mind, begins with the successful preparation by BANTING and BEST¹ of potent hypoglycemic extracts from the islands of LANGERHANS, suitable for clinical and experimental use. From the purely historical viewpoint, however, this epoch-making discovery is but a milestone in a 250-year old study concerned with the abnormal physiology of diabetes mellitus.

As far back as 1675, THOMAS WILLIS², an English physician, noted that the urine of diabetic patients was sweet; but it was not until 1776 that DOBSON³ showed excess sugar to be present in the urine of diabetics. CHEVREUL⁴, in 1815, proved this urinary sugar to be glucose. In 1835, AMBROSIANI found more glucose in diabetic than in normal blood. In 1875, PETERS⁵ detected acetone in diabetic urine; and in 1884, KUELZ and MINKOWSKI identified β -hydroxybutyric acid in diabetic urine⁶.

As early as 1682 von BRUNNER⁷ and, several years later, HALLER (cited from BOUCHARDAT⁸) studied the effect of removing the pancreas from dogs, but could observe no ill effect, the animals continuing to live for some time. BÉRARD and COLIN⁹ and KLEBS and MUNK¹⁰ observed similar results. CLAUDE BERNARD¹¹ and later SCHIFF¹² claimed that blocking of the pancreatic ducts with paraffin did not affect the health of the animals.

In 1890, VON MEHRING and MINKOWSKI¹³ discovered that complete removal of the pancreas in dogs is followed by symptoms which resemble those observed

¹ BANTING, F. G., and C. H. BEST: *J. Lab. a. clin. Med.* **7**, 464 (1922).

² WILLIS, T.: *Pharmaceutice rationalis*. Oxford 1674.

³ DOBSON, M.: *Med. Observ. and Inquiries* **5**, 259. London 1776.

⁴ CHEVREUL, M. E.: *Ann. Chimie* **95**, 319 (1815).

⁵ PETERS, W.: Quoted by HILL and HOWITT.

⁶ KUELZ, E., and O. MINKOWSKI: Quoted by HILL and HOWITT.

⁷ BRUNNER, J. C. VON: *Amsteloedami*, apud H. Wetstenin. 1683.

⁸ BOUCHARDAT, A.: *De la glycosuria ou diabète sucre*. Paris: Germer-Baillière 1883.

⁹ BÉRARD and COLIN: *Gaz. med. et chir.* **5**, 59 (1858).

¹⁰ KLEBS, E., and P. MUNK: *Tageblatt der 43. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Innsbruck* 1869.

¹¹ BERNARD, C.: *Leçons de physiologie*. **II**, 274 (1856).

¹² SCHIFF, M.: *Med. Zbl.* **1872**, 790.

¹³ MEHRING, J. VON, and O. MINKOWSKI: *Arch. f. exper. Path.* **26**, 371 (1890).

in diabetes mellitus, whereas those effects are not obtained from mere ligation of the duct. These clinicians concluded that these experimental diabetic symptoms were caused by the removal of a specific function of the pancreas. It had long been suspected that diabetes mellitus was associated in some way with the pancreas, but this was the first practical demonstration of such a relationship. DE DOMINICIS¹ independently made the same observation, which was later substantiated by LÉPINE², who advanced the theory that the pancreas elaborated an internal secretion controlling carbohydrate metabolism.

ALLEN³⁻⁶ published a series of papers on the partial removal of the pancreas and the effect of various conditions on partially depancreatized animals. He studied the changes in the islet tissue of the pancreatic remnants when glucose was given and concluded that these changes were the result of exhaustion of the islet tissue. His findings were confirmed by HOMANS^{7,8}.

Transplantation experiments were performed in 1892 by MINKOWSKI^{9,10} and by HÉDON¹¹. Portions of the pancreas were removed, grafted under the skin of dogs, and allowed to remain there until the circulation had been reestablished, after which time the rest of the gland was removed. In this way diabetic symptoms could be prevented, or at least greatly delayed, although on removal of the grafted part of the gland they immediately appeared. GLEY^{12,13} observed that diabetic symptoms followed the tying of the pancreatic veins.

PFLÜGER'S^{14,15} theory that the antidiabetic function of the pancreas was controlled by a nerve plexus in the duodenum was conclusively disproved by MINKOWSKI¹⁶.

KNOWLTON and STARLING¹⁷, using heart-lung preparations, found that pancreatic extract, when added to the perfusing blood, caused an increased sugar consumption by the heart. MACLEAN and SMEDLEY¹⁸ confirmed these results when they worked on isolated hearts of rabbits and dogs; but MACLEOD and PEARCE^{19,20} could not substantiate these observations. STARLING and PATTERSON²¹ were also unable to repeat the earlier work of STARLING and concluded that any increased sugar consumption was due to an acceleration of the heart. CLARKE²²⁻²⁴ found that when LOCKE'S solution perfused through the pancreas and then through the heart of a dog, sugar utilization became more rapid than

¹ DOMINICIS, N. DE: Münch. med. Wschr. **38**, 817 (1891).

² LÉPINE, R.: Lyon méd. **74**, 415 (1893).

³ ALLEN, F. M.: J. of exper. Med. **31**, 363, 381, 555, 576, 587 (1920).

⁴ ALLEN, F. M.: Amer. J. Physiol. **54**, 375, 425, 439, 451 (1920/21).

⁵ ALLEN, F. M.: J. metabol. Res. **1**, 619 (1922).

⁶ ALLEN, F. M.: J. metabol. Res. **1**, 5, 53, 75, 89 (1922).

⁷ HOMANS, J.: J. med. Res. **30**, 49 (1914).

⁸ HOMANS, J.: Proc. roy. Soc. Lond. **85**, 73 (1913).

⁹ MINKOWSKI, O.: Arch. f. exper. Path. **31**, 85 (1892).

¹⁰ MINKOWSKI, O.: Berl. klin. Wschr. **190**, 90 (1892).

¹¹ HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **44**, 307 (1892).

¹² GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **43**, 752 (1891).

¹³ GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **53**, 194 (1901).

¹⁴ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **118**, 265 (1907).

¹⁵ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **119**, 227 (1907).

¹⁶ MINKOWSKI, O.: Arch. f. exper. Path. **58**, 271 (1908).

¹⁷ KNOWLTON, F. P., and E. H. STARLING: J. of Physiol. **45**, 146 (1912).

¹⁸ MACLEAN, H., and I. SMEDLEY: J. of Physiol. **45**, 470 (1912).

¹⁹ MACLEOD, J. J. R., and R. G. PEARCE: Amer. J. Physiol. **32**, 184 (1913).

²⁰ MACLEOD, J. J. R., and R. G. PEARCE: Amer. J. Physiol. **33**, 378 (1914).

²¹ STARLING, E. H., and S. W. PATTERSON: J. of Physiol. **47**, 137 (1913/14).

²² CLARKE, A. H.: J. of exper. Med. **24**, 621 (1916).

²³ CLARKE, A. H.: J. of exper. Med. **26**, 721 (1917).

²⁴ CLARKE, A. H.: Hopkins Hosp. Rep. **18**, 229 (1919).

when only LOCKE's solution was perfused. From this, he came to the conclusion that the pancreas supplied to the LOCKE's solution a substance which accelerates the heart's utilization of sugar. Similar experiments were carried out by various other investigators¹⁻⁴.

From the foregoing investigations it can readily be realized that carbohydrate metabolism is in some way connected with an active substance which is liberated by the pancreas. Many attempts have been made, therefore, to prepare an extract of the pancreas which would alleviate the symptoms of diabetes mellitus; but most earlier trials were unsuccessful⁵⁻¹⁴. GLEY¹⁵ evidently obtained an active extract, which he had prepared from a degenerated gland; however, he did not publish his results until after the discovery of insulin. DIAMARE¹⁶ and RENNIE and FRASER¹⁷ tried to procure an active extract from the islet tissue of certain fish, but found it ineffective when administered orally and toxic when injected subcutaneously.

ZUELZER and his collaborators¹⁸⁻²⁰ prepared from the ligated pancreas of calves an alcoholic extract which caused a decrease in glycosuria and in the secretion of acetone bodies in diabetic patients. However, ZUELZER and also FORSCHBACH²¹ noticed undesirable effects and therefore discontinued the use of such an extract. There can be no doubt that ZUELZER obtained a potent extract.

SCOTT²² employed alcohol as an extraction medium and noticed a temporary decrease in the sugar excretion when the extract was injected intravenously. He did not, however, consider the effects resulting specifically from an active principle present in the extract.

MURLIN and KRAMER²³⁻²⁵ noticed a reduction in glycosuria subsequent to injections of saline or of alkaline extracts of ox pancreas into depancreatized dogs. They also found, however, that the administration of alkaline RINGER's solution and of alkali alone exerted a similar effect. Later, MURLIN²⁶ and his associates, by perfusing the pancreas of dogs and cats through the pancreaticoduodenal artery with 0.2 per cent hydrochloric acid, obtained extracts which,

¹ DRENNAN, F. M.: Amer. J. Physiol. **28**, 396 (1911).

² HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **66**, 621 (1909).

³ HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **66**, 699 (1909).

⁴ HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **67**, 729 (1909).

⁵ MINKOWSKI, O.: Arch. f. exper. Path. **31**, 85 (1892).

⁶ MINKOWSKI, O.: Berl. klin. Wschr. **190**, 90 (1892).

⁷ AUSSET: Semaine méd. **1895**, 377.

⁸ BATTISTINI, F.: Ther. Mh. **1893**, Okt., 494.

⁹ CAPPARELLI, A.: Biol. Zbl. **13**, 495 (1893).

¹⁰ HÉDON, E.: Arch. Physiol. norm. et Path. **4**, 245 (1892).

¹¹ LISSER: Ther. Mh. **1896**, Febr.

¹² MACKENZIE, H. W. G.: Brit. med. J. **1**, 63 (1893).

¹³ SIBLEY, W. K.: Brit. med. J. **1**, 579 (1893).

¹⁴ WOOD, N.: Brit. med. J. **1**, 64 (1893).

¹⁵ GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 1322 (1922).

¹⁶ DIAMARE, V., and A. KULIALKO: Zbl. Physiol. **18**, 432 (1904).

¹⁷ RENNIE, J., and T. FRASER: Biochemic. J. **2**, 7 (1907).

¹⁸ ZUELZER, G.: Berl. klin. Wschr. **44**, 474 (1907).

¹⁹ ZUELZER, G.: Z. exper. Path. u. Ther. **5**, 307 (1908/09).

²⁰ ZUELZER, G., M. DÖHR and A. MARKER: Dtsch. med. Wschr. **34**, 1380 (1908).

²¹ FORSCHBACH, J.: Dtsch. med. Wschr. **35**, 2053 (1909).

²² SCOTT, E. L.: Amer. J. Physiol. **29**, 306 (1912).

²³ MURLIN, J. R., and B. KRAMER: J. of biol. Chem. **15**, 365 (1913).

²⁴ MURLIN, J. R., and B. KRAMER: J. of biol. Chem. **27**, 481 (1916).

²⁵ MURLIN, J. R., and B. KRAMER: J. of biol. Chem. **27**, 517 (1916).

²⁶ MURLIN, J. R.: Endocrinology **7**, 519 (1923).

when injected into depancreatized dogs, reduced the blood sugar, raised the R. Q., and stopped the excretion of sugar in the urine.

KLEINER and MELTZER^{1,2} observed a temporary lowering of blood and urinary sugars after the intravenous injection of pancreatic emulsions in weak saline. They considered their findings as supporting evidence of the endocrine theory of experimental diabetes.

PAULESCO^{3,4} extracted fresh glands with ice-cold water and found after an intravenous injection of the extract that there was an improvement in the symptoms observed in depancreatized dogs and also a lowering of blood sugar in normal animals. For the active principle of the pancreas, he proposed the name *pancrein*.

In many cases of the earlier work, failure was no doubt due to faulty administration (oral) and also to a misinterpretation of the toxic symptoms observed, which might conceivably have been caused by an overdose of the hormone itself rather than by impurities.

Further instances and more detailed accounts of the earlier work will be found in the several monographs and pamphlets dealing with the historical aspects of the subject⁵⁻¹⁷.

It is not detracting at all from the merit of the researches of the Toronto group of workers when it is said that the time was ripe for the discovery of insulin. Knowledge of carbohydrate metabolism had been considerably advanced; numerous physiological experiments pointed to the existence of the hormone; important contributions to the histology of the pancreas had been made; and, lastly, the methods for estimating blood sugar had been much improved. STARLING¹⁸ aptly says: „Every discovery, however important and apparently epoch-making, is but the natural and inevitable outcome of a vast mass of work, involving many failures, by a host of different observers.“

II. The Islands of LANGERHANS.

In 1869, LANGERHANS¹⁹ described the presence of an epithelial tissue in the pancreas, different from the alveoli. He did not, however, express any opinion as to its significance. Although BOUCHARDAT²⁰ noted a few years later that

¹ KLEINER, I. S.: J. of biol. Chem. **40**, 153 (1919).

² KLEINER, I. S., and S. J. MELTZER: Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **1**, 338 (1915).

³ PAULESCO, N. C.: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 555 (1921).

⁴ PAULESCO, N. C.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 714 (1924).

⁵ MURLIN, J. R.: Endocrinology **7**, 519 (1923).

⁶ MACLEOD, J. J. R.: Carbohydrate Metabolism and Insulin. New York: Longmans, Green and Co., Ltd., 1926.

⁷ MACLEOD, J. J. R.: Physiologic. Rev. **4**, 21 (1924).

⁸ SORDELLI and LEWIS: Insulina. Buenos Aires: Pedro Garcia 1924.

⁹ SCHAFER, E. S.: The Endocrine Organs. **2**. New York: Longmans, Green and Co., Ltd., 1926.

¹⁰ CHOAY: La Sécretion Interne du Pancreas et l'Insuline. Paris: Maison and Cie. 1926.

¹¹ STAUB, H.: Insulin. 2nd ed. Berlin: Julius Springer 1925.

¹² STAUB, H.: Pancreas. Handb. d. norm. path. Physiol. **16**, I (1930).

¹³ LAQUEUR: Hormone und innere Sekretion. Leipzig: Theo. Steinkopff 1928.

¹⁴ NOORDEN, C. VON: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin: Julius Springer 1927.

¹⁵ GREVENSTUK and LAQUEUR: Insulin. München: Bergmann 1925.

¹⁶ BANTING, F. G.: Edinburgh med. J. **1**, 18 (1929).

¹⁷ COLLIP, J. B.: Northwest Med. **22**, 267 (1923).

¹⁸ STARLING: Nature (Lond.) **112**, 606 (1924).

¹⁹ LANGERHANS, P.: Inaug.-Diss. Berlin: G. Lange 1869.

²⁰ BOUCHARDAT, A.: De la glycosuria ou diabète sucre. Paris: Bermer-Baillièrre 1883.

the cells of the islands of LANGERHANS, as they were called, underwent certain changes in diabetes mellitus, it was not until the end of the nineteenth century that several workers¹⁻³ suggested the possibility of a relationship between diabetes and certain pathological changes in the islands of LANGERHANS. LAGUESSE¹ and DIAMARE² were the first investigators to suggest that the islet tissue is concerned in the production of an internal secretion regulating carbohydrate metabolism. This hypothesis was substantiated by the observations of several investigators⁴⁻¹⁰ that although the pancreas atrophied after the ducts had been ligated, the islet tissue continued to function and diabetes did not occur; however, when the atrophied gland was removed, diabetes followed at once. This formed the basis of BANTING and BEST's epoch-making discoveries¹⁰.

DIAMARE^{2,11} found that the structures in the abdominal cavity of certain teleostean fish, first described by STANNIUS in 1846, are identical with the islands of LANGERHANS in higher vertebrates; and RENNIE¹² noted the occurrence of at least one large, encapsulated islet in a rather definite place in each species of the Teleostei. Various workers¹³⁻¹⁵ have investigated the histology of these islets. Thus the way was prepared for the studies of MACLEOD¹⁶ which are considered to have established the fact that insulin is elaborated by the islet tissue alone. MACLEOD obtained, by acid-alcohol extraction of these isolated islets of the Teleostei, relatively large amounts of the hormone, while similar treatment of the zymogenous tissue yielded a blood-sugar raising substance. WARTHIN¹⁷ has given an historical account of the discoveries concerned with the endocrine function of the islands of LANGERHANS. More recently NEEDHAM¹⁸, studying the carbohydrate metabolism of the developing chick, noticed that as the islands of LANGERHANS appear in the pancreas, the ratio of glycogen to glucose changes. Numerous reports of neoplastic growths composed of cells resembling the beta cells of the islands, associated with severe hypoglycemic symptoms and the successful isolation of insulin from metastatic nodules of this tissue in the liver, furnish additional proof of the origin of insulin in the islands of LANGERHANS^{19,20}.

KUHNE and LEA²¹ and PENZA²² deduced from their studies, that the secretion passed directly into the blood stream. Various cross circulation experi-

¹ LAGUESSE, M. E.: C. r. Soc. Biol. Paris **45**, 819 (1893).

² DIAMARE, V.: Internat. Mschr. f. Anat. u. Physiol. **16**, 155 (1889).

³ SCHAFER, E. A.: Brit. med. J. **2**, 341 (1895).

⁴ BOUCHARDAT, A.: De la glycosuria ou diabète sucre. Paris: Bermer-Baillière 1883.

⁵ SAUERBECK, M.: Erg. Path. **8**, 538 (1904).

⁶ LEPINE, S.: Le diabétique sucre. p. 363. Paris 1919.

⁷ KAMINURA, N.: Mitt. med. Fak. Tokyo **17**, 95 (1917).

⁸ LANCERAUX and A. THIROLOIX: C. r. Soc. Biol. Paris **45**, 819 (1892).

⁹ MACCALLUM, W. G.: Bull. Hopkins Hosp. **20**, 265 (1909).

¹⁰ BANTING, F. G., and C. H. BEST: J. Lab. a. clin. Med. **7**, 464 (1922).

¹¹ DIAMARE, V.: Zbl. Physiol. **19**, 545 (1905).

¹² RENNIE, J.: J. Anat. a. Physiol. **37**, 375 (1903).

¹³ JACKSON, S.: J. metabol. Res. **2**, 141 (1922).

¹⁴ BARON, H.: Dissertation. Bonn 1934.

¹⁵ McCORMICK, N. A.: Trans. roy. Soc. Canada **15**, 57 (1924).

¹⁶ MACLEOD, J. J. R.: J. metabol. Res. **2**, 149 (1922).

¹⁷ WARTHIN, A. S.: BARKER, L. F. (ed.): Endocrinology and Metabolism. **II**, 725-811. New York: D. Appleton and Co. 1922.

¹⁸ NEEDHAM, J.: Quart. J. exper. Physiol. **18**, 161 (1927).

¹⁹ WHIPPLE, A. O., and V. K. FRANTZ: Ann. Surg. **101**, 1299 (1935).

²⁰ WILDER, R. M., F. M. ALLEN, M. H. POWER and H. E. ROBERTSON: J. amer. med. Assoc. **89**, 348 (1927).

²¹ KUHNE, W., and A. S. LEA: Unters. physiol. Inst. Heidelberg **2**, 448 (1882).

²² PENZA, A.: Internat. Mschr. Anat. u. Physiol. **22**, 90 (1905).

ments¹⁻⁷ have furnished proof of the presence of insulin in the blood and of its ability to alleviate the symptoms of experimental diabetes.

Ever since its identification, the islet tissue has been the subject of intensive study. Efforts have been directed toward the solution of three problems, namely: (1) the relation of islet to acinar tissue; (2) the specific insulin forming cells; (3) a connection between islet pathology and diabetes mellitus. This last question will be discussed in a later section.

The anatomy of the islands has been well described. The structures are irregularly shaped, and exceedingly variable in size. Some of them consist of isolated groups of one or two cells while others contain several hundred cells; between these extremes there are islets of intermediate size (LAGUESSE⁸). With the aid of BENSLEY's method of supravital perfusion of the pancreas with Janus green or neutral red, it was found that the adult human pancreas contains from 208,369 to 1,760,000 islands⁹. (See also, CLARK¹⁰.) The tail of the pancreas (splenic end) contains a larger number than the body or head. The islets occur both inter- and intra-lobularly, and may or may not be connected with undifferentiated ductules (BENSLEY 1911⁹). Most of the larger islets seem to be completely separated from the exocrine portion of the gland by reticular connective tissue. Significantly, they have a richer blood supply than the exocrine portion of the pancreas.

When examined in the living state under appropriate conditions, the islet cells were found by LAGUESSE⁸ and later workers to be filled with very fine brilliant granules. Two granular cell types (termed A and B) have been distinguished by LAGUESSE, DIAMARE, LANE, DEWITT, and others^{8,9,11-14} on the basis of different solubilities and staining reactions. LANE¹² (1907) showed that the A cells have granules which are precipitated by 50—70% alcohol, nitric acid and formalin, while those of the B cells are dissolved by alcohol but precipitated by potassium bichromate and mercuric chloride. BENSLEY also described in the pancreas of the guinea pig a few non-granular cells which he called type C and which he believed to be undifferentiated cells. BOWIE¹⁴ (1924) discovered a third type of granular cell in the islet tissue of the gray snapper. The relationship of BOWIE's third type of granular cell to BENSLEY's non-granular type C has not been cleared up. BLOOM¹⁵ (1931) described with the aid of the MALLORY-azan stain, a third type of granular cell in the human pancreas which he called D to prevent confusion with BENSLEY's non-granular type C. These three granular cell types (A, C and D) have since been demonstrated in all mammalian pancreas examined with the aid of the Mallory-azan stain after fixation in ZENKER formol¹⁶.

¹ HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **66**, 699 (1909).

² HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **67**, 729 (1909).

³ CARLSON, A. J., and H. GINSBURG: Amer. J. Physiol. **36**, 280 (1915).

⁴ HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **72**, 584 (1912).

⁵ HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **74**, 238 (1913).

⁶ LABARRE, J.: Arch. internat. Physiol. **29**, 227 (1927).

⁷ LABARRE, J.: Arch. internat. Physiol. **29**, 338 (1927).

⁸ LAGUESSE, E.: Compt. rend. de l'assoc. des Anatomistes, Ire session, p. 129. Paris 1899 — Rev. Gen. d'Histol. **2**, 1 (1906/08).

⁹ BENSLEY, R. R.: Amer. J. Anat. **12**, 297 (1911).

¹⁰ CLARK, E.: Anat. Anz. **43**, 81 (1913).

¹¹ DIAMARE, V.: Internat. Mschr. f. Anat. u. Physiol. **16**, 155 (1889).

¹² LANE, M. A.: Amer. J. Anat. **7**, 409 (1907).

¹³ DEWITT, L. M.: J. of exper. Med. **8**, 193 (1906).

¹⁴ BOWIE, D. J.: Anat. Rec. **29**, 57 (1924).

¹⁵ BLOOM, W.: Anat. Rec. **49**, 363 (1931).

¹⁶ BLOOM, W. (Personal communication).

While these cell types are generally considered to be distinct, it has also been suggested (YASUDA¹) that they are all of one kind showing morphological changes according to their various stages of activity. The Granular cells are provided with small granular or very short, rod-like mitochondria. The golgi apparatus consists of a net work near the nucleus in fixed preparations. In the living cells, a network of clefts can be seen in the same position (O'LEARY², 1930).

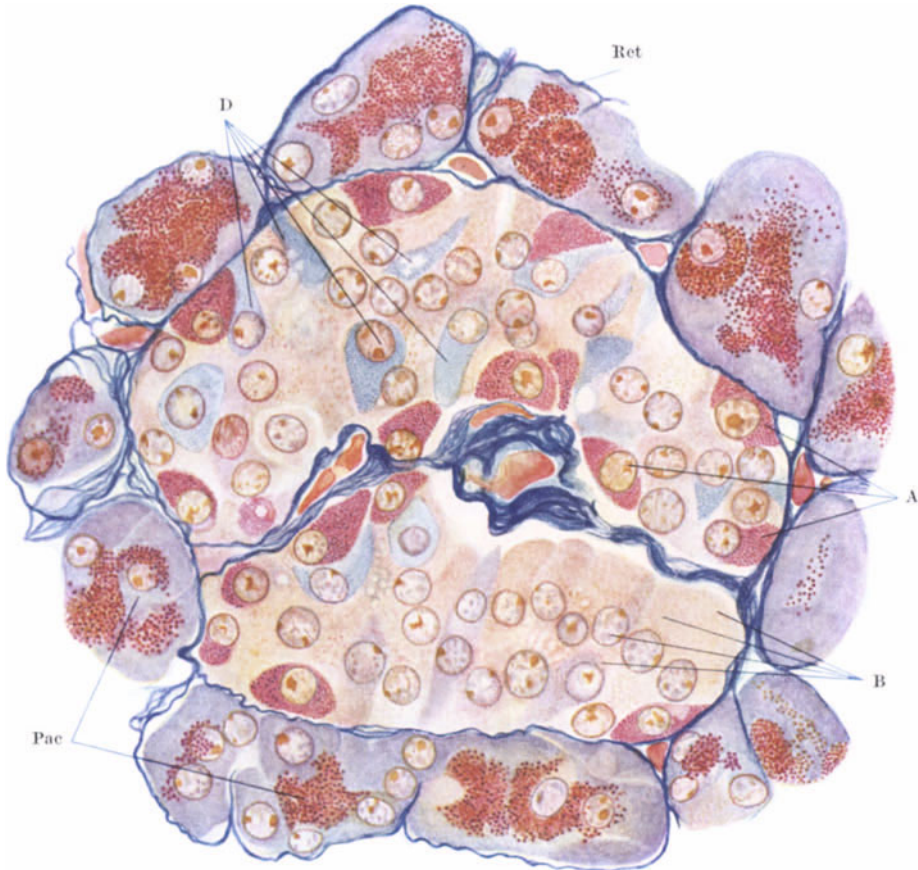


Fig. 1. Portion of a section of a human pancreas. The central part of the figure is an islet of LANGERHANS with granular cells of types A, B and D. The islet is surrounded by pancreatic acini (Pac). The blue-stained reticular fibers are prominent (Ret). ZENKER-formol fixation; celloidin embedding; MALLORY-azan stain. SPENCER 2-mm. apochromatic objective and 10× ocular. The drawing was made with the camera lucida at table level and reduced $\frac{1}{3}$ in reproduction after BLOOM (1931).

On the basis of a variety of observations, it appears probable that the B cells are concerned in the elaboration of insulin. These cells appeared to be selectively injured when an excess of carbohydrate was fed to the partially depancreatized dog³⁻⁶. These cells have also been found to be abnormal in diabetic patients⁶. The function of the A, C and D cell types remains unknown.

¹ YASUDA, Z.: J. Choson med. Assoc. **26**, 105 (1936).

² O'LEARY, J. L.: Anat. Rec. **45**, 27 (1930).

³ ALLEN, F. M.: J. metabol. Res. **1**, 5, 53, 57, 89 (1922).

⁴ HOMANS, J.: J. med. Res. **30**, 49 (1914).

⁵ MARTIN, W. B.: J. metabol. Res. **1**, 43 (1922).

⁶ WARREN, S.: Pathology of Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea and Febiger 1930.

The relation of the islands to the zymogenous tissue is not yet finally decided. The islands probably originate in the embryo from the pancreatic ducts, as do the acini¹⁻³. LAGUESSE believed the island cells to be transition forms between acinar and B cells. He assumed the existence of some physiological mechanism which controlled the relative amounts of the two tissues⁴. BIERRY and KOLLMAN^{5,6}, on the other hand, believe that the islet tissue originates from the acinar tissue, but cannot revert to it. The view introduced by DIAMARE^{7,8} that the islets are structures distinct and apart from the rest of the pancreas has gained wide acceptance, largely through the later work of BENSLEY⁹. It is now generally believed that new islet tissue is not formed after the development of the pancreas has been completed, and that acinar tissue is not transformed into islet tissue or vice versa, under normal conditions. However, differentiation of the islet cells and regeneration of acinar tissue from these undifferentiated cells has been shown to occur, when extreme degrees of destruction of acinar tissue was brought about by duct ligation^{10,11}.

III. The Preparation of Insulin.

The credit for the successful achievement of preparing a pancreatic extract, effecting a lowering of the blood and urinary sugars and serviceable in mitigating the symptoms of experimental diabetes in animals and of human diabetes, belongs to the Toronto workers, BANTING, BEST, MACLEOD, and COLLIP. In accordance with BANTING's original suggestion, they prepared the first active extract from pancreatic islet tissues with RINGER's solution after ligation of the pancreatic ducts of the dog and subsequent degeneration of the acinar tissue over a period of several weeks¹². BANTING's reason for following this procedure was to circumvent the action of the proteolytic enzymes of the pancreas, since it had previously been shown that the acinar cells degenerate more rapidly than the islet tissue. IBRAHIM¹³ and CARLSON and DRENNAN¹⁴ had shown that proteolytic enzymes are absent in the pancreas of fetal calves up to the fourth month. Consequently, BANTING and BEST macerated such pancreas in RINGER's solution and obtained in this way an active extract. Later, alcohol was substituted for RINGER's solution. These investigators later found acid-alcohol extraction of normal ox pancreas (a method previously used by SCOTT¹⁵) gave a solution of the hormone which would alleviate the symptoms of depancreatized dogs¹⁶. Since the extracts thus obtained naturally contained relatively large amounts of impurities, these workers in cooperation with COLLIP¹⁷ tried preparing

¹ HELLY, K.: Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **67**, 124 (1905).

² SAUERBECK, M.: Erg. Path. **8**, 538 (1904).

³ WEICHELBAUM, A., and J. KRYLE: Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **74**, 223 (1909).

⁴ LAGUESSE, M. E.: C. r. Soc. Biol. Paris **45**, 819 (1893).

⁵ BIERRY, H., and M. KOLLMAN: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 459 (1928).

⁶ BIERRY, H., and M. KOLLMAN: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 17 (1929).

⁷ DIAMARE, V.: Internat. Mschr. f. Anat. u. Physiol. **16**, 155 (1889).

⁸ DIAMARE, V.: Internat. Mschr. f. Anat. u. Physiol. **22**, 129 (1905).

⁹ BENSLEY, R. R.: Amer. J. Anat. **12**, 297 (1911).

¹⁰ BENSLEY, R. R.: Harvey Lectures **10**, 251 (1914/15).

¹¹ GRAUER, T. P.: Amer. J. Anat. **38**, 233 (1926).

¹² BANTING, F. G., and C. H. BEST: J. Labor. a. clin. Med. **7**, 251 (1921/22.)

¹³ IBRAHIM, J.: Biochem. Z. **22**, 24 (1909).

¹⁴ CARLSON, A. J., and P. M. DRENNAN: Amer. J. Physiol. **28**, 391 (1911).

¹⁵ SCOTT, E. L.: Amer. J. Physiol. **29**, 306 (1912).

¹⁶ BANTING, F. G., and C. H. BEST: J. Labor. a. clin. Med. **7**, 464 (1921/22).

¹⁷ BANTING, F. G., C. H. BEST, J. B. COLLIP, J. HEPBURN, J. J. R. MACLEOD and E. C. NOBLE: In Trans. roy. Soc. Canada **16**, 5, 1 (1922).

less toxic and more potent extracts by prolonged fractionation with alcohol. Satisfactory results were obtained by the use of such pancreatic extracts for therapeutic purposes; the most striking results were procured on children and young adults¹⁻³.

To the active principle in these pancreatic extracts, BANTING and his collaborators assigned the name "insulin". It should be mentioned, however, that previously DE MEYER⁴ in 1909, and independently SCHAFER⁵, in 1916, had proposed this word to designate the internal secretory product of the islets of LANGERHANS. This term was accepted by the Insulin Committee at the University of Toronto as the official name of the pancreatic hormone.

Since the initial successful preparation of insulin, various improvements in procuring therapeutically serviceable extracts have been introduced by other workers. A brief outline of the divers methods employed in the preparation of insulin is given. Detailed descriptions of the earlier methods may be found in several handbooks and reviews⁶⁻⁹.

Practically all of the procedures are based on the extraction of the minced pancreas with acidulated or alkaline solutions: aqueous, acetone, methyl or ethyl alcohol. Acid- or alkaline-aqueous extractions have been found impracticable, especially for large scale production. Purification has generally been achieved by fractional precipitation with alcohol, by isoelectric precipitation, by salting out, by adsorption, or by the separation of the hormone as an insoluble salt.

COLLIP's alcohol-extraction method has been used by SANSUM and BLATHERWICK¹⁰, and by ROBERTSON and ANDERSON¹¹. JEPHCOTT¹² claimed that a larger yield was obtained if the extraction according to COLLIP's method was carried out by shaking in a waterbath at 35 to 38°. BEST and SCOTT^{13,14} employed alcohol acidified with 1.3% acetic acid and, after removal of fats and lipoids, added ether to precipitate the insulin. Many other methods of extraction based on these same principles have been published¹⁵⁻¹⁹.

¹ BANTING, F. G., C. H. BEST, J. B. COLLIP, W. R. CAMPBELL, A. A. FLETCHER, J. J. R. MACLEOD and E. C. NOBLE: In *Trans. Assoc. amer. Physicians* **37**, 337 (1922).

² BANTING, F. G., C. H. BEST, J. B. COLLIP, W. R. CAMPBELL and A. A. FLETCHER: *Canad. med. Assoc. J.* **12**, 141 (1922).

³ BANTING, F. G., C. H. BEST, C. M. DOFFIN and J. A. GILCHRIST: *Amer. J. Physiol.* **63**, 391 (1923).

⁴ MEYER, J. DE: *Arch. di Fisiol.* **7**, 96 (1909).

⁵ SCHAFER, E. S.: *The endocrine organs*, **2**, ch. 49. New York: Longmans, Green and Co., Ltd., 1926.

⁶ DODDS, E. C., and F. DICKENS: *The chemical and physiological properties of the internal secretions*. London: Oxford University Press 1925.

⁷ GREVENSTUK, A., and E. LAQUEUR: *Insulin*. München: Bergmann 1925.

⁸ MACLEOD, J. J. R.: *Carbohydrate metabolism and insulin*. New York: Longmans, Green and Co., Ltd., 1926.

⁹ STAUB, H.: *Insulin*. Berlin: Julius Springer 1925.

¹⁰ SANSUM, W. D., and N. R. BLATHERWICK: *Endocrinology* **7**, 661 (1923).

¹¹ ROBERTSON, T. B., and A. B. ANDERSON: *Med. J. Austral.* **2**, 189 (1923).

¹² JEPHCOTT, C. M.: In *Trans. roy. Soc. Canada* **25**, 5, 183 (1931).

¹³ BEST, C. H., and D. A. SCOTT: *J. of biol. Chem.* **57**, 709 (1923).

¹⁴ BEST, C. H., and D. A. SCOTT: *Ind. Chem.* **17**, 238 (1925).

¹⁵ BANTI, L.: *Arch. Farmacol. sper.* **38**, 176 (1924).

¹⁶ BLATHERWICK, N. R., F. BISCHOFF, L. C. MAXWELL, J. BERGER and M. SAHYUN: *J. of biol. Chem.* **72**, 57 (1927).

¹⁷ LANGECKER, H., and W. WIECHOWSKI: *Klin. Wschr.* **4**, 1339 (1925).

¹⁸ NITESCU, I. I., and ST. SECAREANU: *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **17**, 118 (1935).

¹⁹ SHONLE, H. A., and J. H. WALDO: *J. of biol. Chem.* **58**, 731 (1923/24).

SOMOGYI, DOISY, and SHAFFER¹ in their procedure, made use of alcohol acidified with sulfuric acid, for the extraction, and of ammonium sulfate as a precipitating agent of the active principle from the crude aqueous solution. Other investigators who obtained active preparations, using a similar method were: SHONLE and WALDO², FENGER and WILSON³, and BOIVIN and GUILLEMET⁴. Insulin sulfate has been prepared by CRUTO⁵.

BLATHERWICK and his associates⁶ substituted sodium chloride for ammonium sulfate in order to avoid interference with nitrogen and sulfur determinations. Other precipitants employed were trichloroacetic acid^{2,7}, potassium lactate⁸, and potassium ferrocyanide⁹.

DUDLEY and STARLING¹⁰ claimed a better yield from extractions with alcohol, made alkaline with sodium bicarbonate.

Aqueous extractions had been used by various workers¹¹⁻¹⁴ especially by MURLIN and his collaborators¹⁵⁻²⁰. The general procedure of MURLIN and his associates was to extract the insulin by heating the minced pancreas in 0.2 N hydrochloric acid and to precipitate the active principle with sodium chloride, and further purification by alcoholic extraction. Similar methods were devised by other investigators, who used aqueous formic acid¹³ or aqueous sodium bicarbonate^{7,14}. Aqueous extractions are slow and generally allow the proteolytic enzymes present to destroy much of the active principle.

It has been noted by MURLIN and his coworkers¹⁷ and by FISHER and others²¹ that the alcoholic precipitation yields two insoluble fractions, one of which exhibits hyperglycemic activity and is called *glucagon* by MURLIN. This substance will be further discussed at the end of this section (v. p. 208).

DODDS and DICKENS²² employed a modified form of DUDLEY's picric acid method²³. The macerated pancreas was mixed with picric acid and extracted with 70% acetone. These investigators had previously found that insulin picrate, unlike most other protein picrates, is soluble in this concentration of the solvent.

¹ SOMOGYI, M., R. A. DOISY and P. A. SHAFFER: J. of biol. Chem. **60**, 31 (1924).

² SHONLE, H. A., and J. H. WALDO: J. of biol. Chem. **58**, 731 (1923/24).

³ FENGER, F., and R. S. WILSON: J. of biol. Chem. **59**, 83 (1924).

⁴ BOIVIN, A., and R. GUILLEMET: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **10**, 415 (1928).

⁵ CRUTO, A.: Chem. Abstr. **19**, 1143 (1925).

⁶ BLATHERWICK, N. R., F. BISCHOFF, L. C. MAXWELL, J. BERGER and M. SAHYUN: J. of biol. Chem. **72**, 57 (1927).

⁷ DICKENS, F., E. C. DODDS, W. LAWSON and F. MACLAGAN: Biochemic. J. **21**, 560 (1927).

⁸ LANGECKER, H., and W. WIECHOWSKI: Klin. Wschr. **4**, 1339 (1925).

⁹ NITESCU, I. I., and ST. SECAREANU: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **17**, 118 (1935).

¹⁰ DUDLEY, H. W., and W. W. STARLING: Biochemic. J. **18**, 147 (1924).

¹¹ BEST, C. H., and D. A. SCOTT: J. of biol. Chem. **57**, 709 (1923).

¹² BEST, C. H., and D. A. SCOTT: Ind. Chem. **17**, 238 (1925).

¹³ DODDS, E. C., and F. DICKENS: Lancet **1**, 330 (1924).

¹⁴ KAULBERSZ, M. G.: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **12**, 464 (1930).

¹⁵ ALLEN, R. S., H. A. PIPER, C. P. KIMBALL and J. R. MURLIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 519 (1923).

¹⁶ KIMBALL, C. P., and J. R. MURLIN: J. of biol. Chem. **58**, 337 (1923).

¹⁷ MURLIN, J. R., H. D. CLOUGH and R. S. ALLEN: Amer. J. Physiol. **68**, 213 (1924).

¹⁸ MURLIN, J. R., H. D. CLOUGH, C. B. F. GIBBS and A. M. STOKES: J. of biol. Chem. **56**, 253 (1923).

¹⁹ PIPER, H. A., R. S. ALLEN and J. R. MURLIN: J. of biol. Chem. **58**, 321 (1923/24).

²⁰ PIPER, H. A., H. A. MATTILL and J. R. MURLIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 413 (1922/23).

²¹ FISHER, N. F.: Amer. J. Physiol. **67**, 57 (1923/24).

²² DODDS, E. C., and F. DICKENS: Brit. J. exper. Path. **5**, 115 (1924).

²³ DUDLEY, H. W.: Biochemic. J. **17**, 376 (1923).

SORDELLI and DEULOFEU^{1,2} and WERNICKE³ worked out a similar procedure. MARSHALL and WIESNER⁴ treated the pancreas with sulfosalicylic acid, dehydrated the filtrate with acetone, and extracted the hormone with acid alcohol.

MURLIN and his coworkers⁵ extracted the hormone by perfusing the pancreas with 0.2 N hydrochloric acid and treated the perfusate in a manner similar to that used by them for the aqueous extractions.

Isoelectric precipitation of the hormone has been found by SHAFFER and his associates⁶ and by SHONLE and WALDO^{7,8} to yield a very active and pure product. The method has been described by SHONLE⁸.

DUDLEY⁹ precipitated crude insulin, prepared by COLLIP's method, with picric acid and converted the insoluble insulin picrate into the soluble hydrochloride. BOIVIN and GUILLEMET¹⁰ purified insulin picrate by isoelectric precipitations. DICKENS and his associates have described the method for the purification of insulin which is finally precipitated as an oxalate¹¹.

Several adsorbents have been found applicable in the purification of insulin, namely: benzoic acid^{12,13}, charcoal¹²⁻¹⁵, and kaolin¹⁶. Alumina, apparently, cannot be used for this purpose¹⁷.

PARKER and SCOTT¹⁸ have prepared highly purified insulin preparations. The extractions are made in acid-aqueous-alcohol and salting out is effected with sodium chloride. The insulin protein is precipitated with absolute alcohol, further purified by isoelectric precipitations, and sterilized by means of a Seitz filter. GERLOUGH and BATES¹⁹ prepare crude insulin by a method similar to that of BEST and SCOTT and purify the product by salting out with sodium sulfate, precipitating with 90 to 92% alcohol, and effect further purification by isoelectric precipitations at p_H 5.0.

ABEL and GEILING²⁰ purified commercial insulin (Iletin) by repeated precipitations from dilute acetic acid with pyridine, extraction of the hormone with 90% phenol, and precipitation of the active principle by the addition of either dry ether or absolute alcohol.

The earlier data concerning the chemical and physical properties of insulin are naturally incomplete and inexact and will not be described here. Certain references will be made to them in the chapter dealing with the physical and chemical properties of crystalline insulin. Descriptions of the earlier chemical

¹ SORDELLI, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 254 (1924).

² SORDELLI, A., and V. DEULOFEU: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 743 (1923).

³ WERNICKE, R.: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 320 (1924).

⁴ MARSHALL, P. G., and B. P. WIESNER: Nature (Lond.) **127**, 630 (1931).

⁵ MURLIN, J. R., H. D. CLOUGH and R. S. ALLEN: Amer. J. Physiol. **68**, 213 (1924).

⁶ SOMOGYI, M., R. A. DOISY and P. A. SHAFFER: J. of biol. Chem. **60**, 31 (1924).

⁷ SHONLE, H. A., and J. H. WALDO: J. of biol. Chem. **58**, 731 (1923/24).

⁸ SHONLE, H. A.: J. Chem. Edu. **3**, 134 (1926).

⁹ DUDLEY, H. W.: Biochemic. J. **17**, 376 (1923).

¹⁰ BOIVIN, A., and R. GUILLEMET: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **10**, 415 (1928).

¹¹ DICKENS, F., E. C. DODDS, W. LAWSON and F. MACLAGAN: Biochemic. J. **21**, 560 (1927).

¹² MOLONEY, P. J., and D. M. FINDLAY: J. of biol. Chem. **57**, 359 (1923).

¹³ MOLONEY, P. J., and D. M. FINDLAY: J. physic. Chem. **28**, 402 (1924).

¹⁴ DINGEMANSE, E.: Arch. néerl. Physiol. **12**, 259 (1928).

¹⁵ DINGEMANSE, E.: Arch. f. exper. Path. **128**, 44 (1928).

¹⁶ SANDBERG, M., and E. BRAND: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 317 (1926).

¹⁷ DIRSCGERL, W.: Hoppe-Seylers Z. **202**, 116 (1931).

¹⁸ SCOTT, D. A., and H. PARKER: Trans. roy. Soc. Canada **26**, 311 (1932).

¹⁹ GERLOUGH, T. D., and R. W. BATES: J. of Pharmacol. **45**, 19 (1932).

²⁰ ABEL, J. J., and E. M. K. GEILING: J. of Pharmacol. **25**, 423 (1925).

work may be found in various handbooks and reviews¹⁻⁵. The early chemical work on these preparations already indicated the protein nature of the hormone⁶⁻⁸.

Practically all commercial insulin is at present prepared from the pancreas of either beeves or pigs. In view of variations in the methods of assay, it is rather difficult to compare the yields of insulin obtained from mammalian pancreas by the earlier workers with the amounts now procured. It is only natural that with refinements in the preparation of insulin the yields should increase.

REDENBAUGH, IVY, and KOPPANYI⁹ found that the pancreas of chicken contains comparatively large amounts of insulin.

The insulin content of the principal islets of the cod, of the halibut, and of other common fish has been investigated by various workers¹⁰⁻¹⁴. It had previously been shown that in these fishes the islet tissue is separated from the zymogenous tissue.

The finding of numerous earlier investigators of the presence of insulin or of an insulin-like substance in tissues other than the pancreas has not been substantiated by BEST, JEPHCOTT, and SCOTT¹⁵.

Glukagon, according to BÜRGER and his group¹⁶ of workers, has a number of physical and chemical properties which are similar to those of insulin. Is it possible that there may be a type of diabetes due to an overproduction of glukagon which is the hyperglycemic principle associated with insulin?

In this connection reference may be made to a blood sugar raising substance found in the urines of patients with severe diabetes. It is found in small quantities, or may be absent from the urines of mild diabetics. Thus far the substance has been characterized as being: non-protein in nature, adsorbable on kaolin, soluble in water and 60% alcohol, insoluble in fat solvents, unable to pass through the BERKEFEED filter, destroyed by heat (see ALTSHULER and WERCH¹⁷).

IV. Crystalline Insulin.

The preparation of potent extracts of the hormone, suitable for clinical and experimental purposes, was followed by numerous efforts to isolate the active principle as a crystalline entity. Insulin was first obtained in crystalline form by ABEL and his coworkers in 1926^{18,19} from highly purified amorphous

¹ DODDS, E. C., and F. DICKENS: The chemical and physiological properties of the internal secretions. London: Oxford University Press 1925.

² GREVENSTUK, A., and E. LAQUEUR: Insulin. München: Bergmann 1925.

³ MACLEOD, J. J. R.: Carbohydrate metabolism and insulin. New York: Longmans, Green and Co., Ltd. 1926.

⁴ STAUB, H.: Insulin. Berlin: Julius Springer 1925.

⁵ SHONLE, H. A.: J. Chem. Edu. **3**, 134 (1926).

⁶ SHONLE, H. A., and J. H. WALDO: J. of biol. Chem. **58**, 731 (1923/24).

⁷ SOMOGYI, M., R. A. DOISY and P. A. SHAFFER: J. of biol. Chem. **60**, 31 (1924).

⁸ DUDLEY, H. W.: Biochemic. J. **17**, 376 (1923).

⁹ REDENBAUGH, H. E., A. C. IVY and T. KOPPANYI: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 756 (1926).

¹⁰ DUDLEY, H. W.: Biochemic. J. **18**, 665 (1924).

¹¹ MACLEOD, J. J. R.: J. metabol. Res. **2**, 149 (1922).

¹² MCCORMICK, N. A.: Bull. biol. Board Canada **1924**, Dec.

¹³ MCCORMICK, N. A., and E. C. NOBLE: J. of biol. Chem. **59**, 29 (1924).

¹⁴ VINCENT, S., E. C. DODDS and F. DICKENS: Lancet **2**, 115 (1924).

¹⁵ BEST, C. H., C. M. JEPHCOTT and D. A. SCOTT: Amer. J. Physiol. **100**, 285 (1932).

¹⁶ BÜRGER, M.: Klin. Wschr. **16**, 361 (1937).

¹⁷ ALTSHULER, S. S., and S. C. WERCH: Amer. J. Physiol. **118**, 659 (1937).

¹⁸ ABEL, J. J.: Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **12**, 132 (1926).

¹⁹ ABEL, J. J., E. M. K. GEILING, C. A. ROUILLER, F. K. BELL and O. WINTERSTEINER: J. of Pharmacol. **31**, 65 (1927).

preparations. ABEL and GEILING¹ had shown previously that the commercial preparations, which still contained comparatively large amounts of impurities, could be further purified by fractional precipitations with pyridine and by extraction of the active constituent from the precipitate with 90% phenol. These workers also observed that the inactivation of insulin by alkali was always accompanied by the liberation of sulfide sulfur, and believed that a definite relationship existed between

the physiological activity and the so-called labile sulfur. The latter conclusion was shown, however, by subsequent work, not to be specific for insulin^{2,3}.

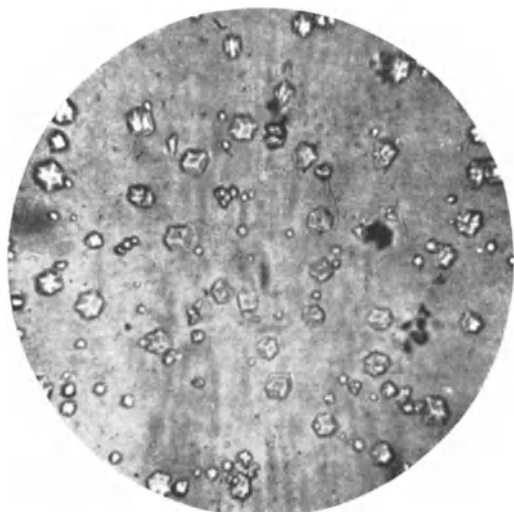


Fig. 2. Crystals precipitated from acetic acid solution with N/6 pyridine.

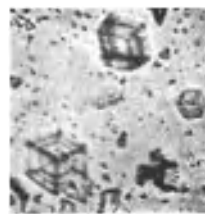


Fig. 3. Crystals precipitated from Na₂HPO₄ solution with N/6 acetic acid.

Fig. 2 and 3. Photo-micrographs, magnification 460 \times , taken by transmitted light.

Crystals of insulin, first obtained by J. J. ABEL. Proc. nat. Acad. Sci., Washington **12**, 132 (1926). Reproduced by permission of author and publisher.

The method of ABEL and his collaborators in obtaining crystalline preparations consists of the isoelectric precipitation of the hormone, after a preliminary precipitation with pyridine, by slowly adding ammonia to an acetic acid solution, strongly buffered with brucine acetate. The p_H of the final solution was found to be about 5.6. The crystals thus obtained can be recrystallized either by the same procedure, omitting, however, the addition of brucine, or from an ordinary phosphate buffer mixture. In later papers⁴⁻⁷ it was pointed out that the yield of crystalline material and also the ease with which a given preparation could be crystallized are dependent upon the commercial product and upon the source of the material.

HARINGTON and his coworkers⁸ worked out a method in which saponine or digitonin was substituted for brucine. GERLOUGH and BATES⁹ have published an outline of a procedure which starts with fresh pancreas and finally yields

¹ ABEL, J. J., and E. M. K. GEILING: J. of Pharmacol. **25**, 423 (1925).

² BLATHERWICK, N. R., F. BISCHOFF, L. C. MAXWELL, J. BERGER and M SAHYUN: J. of biol. Chem. **72**, 57 (1927).

³ BRAND, E., and M. SANDBERG: J. of biol. Chem. **70**, 381 (1926).

⁴ JENSEN, H., and A. DELAWDER: Hoppe-Seylers Z. **190**, 262 (1930).

⁵ JENSEN, H., O. WINTERSTEINER and E. M. K. GEILING: J. of Pharmacol. **36**, 115 (1929).

⁶ SCOTT, D. A.: J. of biol. Chem. **92**, 281 (1931).

⁷ DU VIGNEAUD, V., H. JENSEN and O. WINTERSTEINER: J. of Pharmacol. **32**, 367 (1928).

⁸ HARINGTON, C. R., D. A. SCOTT, K. CULHANE, H. P. MARKS and J. W. TREVAN: Biochemic. J. **23**, 384 (1929).

⁹ GERLOUGH, T. D., and R. W. BATES: J. of Pharmacol. **45**, 19 (1932).

a crystalline preparation. SCOTT¹ found that insulin could be recrystallized from solutions of phosphate buffers by precipitation with ammonia at the isoelectric point.

Recently, SCOTT² made the interesting observation that crystalline insulin, prepared according to these methods, contains certain heavy metals (cadmium, nickel, cobalt, zinc) as salts and found that the presence of these metals facilitates the crystallization of the hormone.

Insulin, in crystalline form, has been obtained not only from beef pancreas but also from the islet tissue of certain fishes^{1,3} and from pig^{1,4} and sheep pancreas¹. It is of interest to note that the insulin crystals from these various sources all possess the same physiological activity and all have the same sulfur content, namely 3.2%.

The evaluation of the potency of crystalline insulin, by comparison with the international standard powder, which was carried out in various laboratories at about the same time, gave a value of approximately twenty-four international units per milligram.

The claim of DINGEMANSE^{5,6} of having been able to obtain an amorphous substance four times as potent as crystalline insulin but exceedingly unstable could not be duplicated by workers in other laboratories⁷⁻¹⁰, even though they employed the same material as used by DINGEMANSE.

Analytical investigations revealed that insulin is of protein nature. Subsequent work has substantiated the assumption of ABEL and his coworkers that this crystalline protein represents the hormone itself.

Crystalline insulin exhibits the reactions of a typical protein. It is precipitated by the usual protein precipitants and is denatured by strong acid and by boiling. The following color reactions are positive: biuret, Millon, Pauly, Ninhydrin, xanthoproteic. Further, the more specific reactions of SAKAGUCHI for arginine, of FOLIN-LOONEY for the disulfide linkages and tyrosine, and of SULLIVAN for cystine are positive. The reactions for tryptophan (VOISONET, HOPKINS-COLE, and ACREE), for sulfhydryl groups (sodium nitroprusside), and the Molisch test for carbohydrate groups are all negative. The elementary composition of insulin is similar to that of the average protein, with the exception of the comparatively high sulfur content.

Insulin occurs in rather fine crystals, seldom exceeding 0.01 mm. in diameter and falling crystallographically into two distinct groups. Inasmuch as the crystals consisting mainly of one type or the other have shown no difference in chemical composition, or in physiological activity, insulin must be dimorphous^{1,11,12}.

If insulin is heated in a melting-point tube, the crystals begin to brown at 215° and melt rather sharply at 233° with decomposition. It exhibits the

¹ SCOTT, D. A.: *J. of biol. Chem.* **92**, 281 (1931).

² SCOTT, D. A.: *Biochemic. J.* **28**, 1592 (1934).

³ JENSEN, H., O. WINTERSTEINER and E. M. K. GELLING: *J. of Pharmacol.* **36**, 115 (1929).

⁴ JENSEN, H., and A. DELAWDER: *Hoppe-Seylers Z.* **190**, 262 (1930).

⁵ VAN BRONKHORST, A. J.: *Overgedrukt uit het Pharmaceut. Weekbl. (holl.)* **26**, 641 (1930).

⁶ DINGEMANSE, E.: *Arch. néerl. Physiol.* **12**, 259 (1928).

⁷ DIRSCHERL, W.: *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 116 (1931).

⁸ FISHER, A. M., and D. A. SCOTT: *Trans. roy. Soc. Canada* **28**, 75 (1934).

⁹ JENSEN, H., and A. DELAWDER: *J. of biol. Chem.* **87**, 701 (1930).

¹⁰ DU VIGNEAUD, V., E. M. K. GELLING and C. A. EDDY: *J. of Pharmacol.* **33**, 497 (1928).

¹¹ SCOTT, D. A.: *Trans. roy. Soc. Canada* **26**, 275 (1932).

¹² ABEL, J. J., E. M. K. GELLING, C. A. ROULLER, F. K. BELL and O. WINTERSTEINER: *J. of Pharmacol.* **31**, 65 (1927).

solubilities of a typical protein, dissolving easily in dilute acid and alkali. It is soluble in 90% phenol and also in dilute alcohol. No extensive work has been done, so far, on the determination of its solubility in anhydrous organic solvents. One might assume that insulin is insoluble in these solvents. Quantitative studies have been made on the solubility of the hormone in N/10 acetate buffers, over a range of 4.8—5.6¹, and in salt solutions of varied concentrations².

Solutions of crystalline insulin are levorotatory, as are those of all proteins. The specific rotation is dependent, to a great extent, upon the p_H of the solution^{3,4}. The optical absorption of insulin in ultraviolet light has been measured up to a frequency of 2000 Å, with an absorption band lying around 2800 Å; this band has been ascribed to the cystine and the tyrosine content of the hormone⁵⁻⁷. From the action of various reagents on the spectrum of insulin, FREUDENBERG and his coworkers conclude that, while insulin can be inactivated without affecting the absorption spectrum, alteration of the absorption spectrum is always associated with inactivation⁶. Ultraviolet light of various wave lengths, in the presence of oxygen, destroys the activity of the hormone; this inactivation is probably due to oxidation^{6,8-10}. The X-ray crystal diffraction patterns of insulin have been investigated by various workers^{4,7,11}.

Careful measurements by WINTERSTEINER and ABRAMSON¹ and also by HOWITT and PRIDEAUX¹² indicated that the isoelectric point of insulin is at a p_H of 5.3—5.35. The optimum p_H of crystalline insulin varies, however, in different solutions from 5.8—6.3, as shown by SCOTT and FISHER¹³.

Estimations of the molecular weight of crystalline insulin have been made in various laboratories. On purely chemical evidence, FREUDENBERG and his associates¹⁴ estimate the molecule to have a weight of approximately 20,000. On the other hand, the ultra-centrifuge method of SVEDBERG places insulin in the group of protein (egg albumin, Bence-Jones protein) having the so-called unit weight of 35,000¹⁵. GERLOUGH and BATES found values of 40,000—50,000 obtained by viscosity measurements². A detailed X-ray examination of insulin crystals by CROWFOOT¹⁶ shows that the unit cell is rhombohedral, with $a = 44.3$ Å and $\alpha = 115^\circ$, and contains a single SVEDBERG unit weight of 37,000.

From the results of the electrometric titration of crystalline insulin, in both aqueous and 80% alcoholic solutions, HARINGTON and NEUBERGER¹⁷ deduced that insulin has an acid-binding capacity of 43 ± 2 groups per molecule and a base-binding capacity in the neighborhood of 60—70 groups per molecule. The value for the acid-binding capacity of crystalline insulin does not greatly

¹ WINTERSTEINER, O., and H. A. ABRAMSON: *J. of biol. Chem.* **99**, 741 (1933).

² GERLOUGH, T. D., and R. W. BATES: *J. of Pharmacol.* **45**, 19 (1932).

³ WINTERSTEINER, O., and H. JENSEN: *Abderhaldens Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden*. Abt. V, T. 3B, 901 (1936).

⁴ FREUDENBERG, K., W. DIRSCHERL and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **187**, 89 (1930).

⁵ GAUBNER, W.: *Z. exper. Med.* **63**, 527 (1928).

⁶ KUHN, W., H. EYER and K. FREUDENBERG: *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 97 (1931).

⁷ SIMS, H. DES B., and D. A. SCOTT: *Trans. roy. Soc. Canada* **24**, V, 117 (1930).

⁸ BURGE, W. E., and C. C. WICKWIRE: *J. of biol. Chem.* **72**, 827 (1927).

⁹ ELLIS, M. M., and E. B. NEWTON: *Amer. J. Physiol.* **73**, 530 (1925).

¹⁰ KÜSTNER, H., and W. EISSNER: *Klin. Wschr.* **11**, 499 (1932).

¹¹ CLARK, G. L., and K. E. CORRIGAN: *Physiologic. Rev.* **40**, 639 (1932).

¹² HOWITT, F. O., and E. B. R. PRIDEAUX: *Proc. roy. Soc. Lond.* **112**, 13 (1932).

¹³ SCOTT, D. A., and A. M. FISHER: *Biochemic. J.* **29**, 1048 (1935).

¹⁴ FREUDENBERG, K., W. DIRSCHERL and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 128 (1931).

¹⁵ SJOGREN, B., and T. SVEDBERG: *J. amer. chem. Soc.* **53**, 2657 (1931).

¹⁶ CROWFOOT, D.: *Nature (Lond.)* **135**, 591 (1935).

¹⁷ HARINGTON, C. R., and A. NEUBERGER: *Biochemic. J.* **30**, 809 (1936).

differ from that found for ash-free amorphous insulin by HARVEY, HOWITT, and PRIDEAUX¹.

The experiments on the dialysis of insulin were carried out with rather impure preparations and have given somewhat conflicting results^{2,3}.

The physical-chemical behavior of the monomolecular film of insulin, when studied according to the method of LANGMUIR and ADAMS, confirmed the protein character of the insulin molecule⁴. The behavior of insulin towards acid has been studied by various workers; and, in general, one may say that insulin is much more stable in acid than in alkaline solutions⁵⁻¹¹. The study of the absorption of insulin on various absorbents has been undertaken in different laboratories. It was found that insulin is absorbed on LLOYD's reagent, charcoal, and kaolin¹²⁻¹⁵, on benzoic and salicylic acids^{16,17}, and on aluminum hydroxide¹⁸.

The nitrogen distribution in crystalline insulin was found to be typical of that in proteins¹⁹. The hydrolysis of crystalline insulin has revealed the presence of the following amino acids: cystine and tyrosine²⁰, glutamic acid²¹, leucine, argenine, and histidine²², lysine²³, proline, and phenylalanine²⁴. The isolation of these amino acids accounts for most of the nitrogen in the insulin molecule.

According to MILLER and du VIGNEAUD all the sulfur (3.2%) is present as cystine in the hormone²⁵; but on the other hand it has recently been claimed that methionine is present in small amounts²⁶.

Efforts to isolate, from insulin, a characteristic component, which might be responsible for the physiological activity of the hormone, have thus far been unsuccessful.

It has already been pointed out that the failure of earlier workers to prepare an active preparation of the pancreatic hormone, which could be used therapeutically, was mainly due to the destructive action of proteolytic enzymes. This also explains the inability of the hormone to act when taken by mouth. It likewise supports the view that insulin belongs to the class of proteins.

¹ HARVEY, E. A., F. O. HOWITT and E. B. R. PRIDEAUX: *Trans. farad. Soc.* **30**, 407 (1934).

² DINGEMANSE, E.: *Biochem. Z.* **163**, 412 (1925).

³ TAYLOR, T. C., C. E. BRAUN and E. L. SCOTT: *Amer. J. Physiol.* **74**, 539 (1925).

⁴ GORTER, E.: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **76**, 4585 (1932).

⁵ CHEADLE, F. M.: *Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci.* **1**, 129 (1924).

⁶ CHOAY, A.: *C. r. Soc. biol. Paris* **94**, 178 (1926).

⁷ CHOAY, A., and S. RENNES: *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 1269 (1932).

⁸ KROGH, A., and A. HEMMINGSEN: *Biochemic. J.* **22**, 1231 (1928).

⁹ SCOTT, D. A.: *J. of biol. Chem.* **65**, 601 (1925).

¹⁰ SHONLE, H. A., and J. H. WALDO: *J. of biol. Chem.* **66**, 467 (1925).

¹¹ WIDMARK, E. M. P.: *Biochemic. J.* **17**, 668 (1923).

¹² JENSEN, H., and A. DELAWDER: *Hoppe-Seylers Z.* **190**, 262 (1930).

¹³ FISHER, A. M., and D. A. SCOTT: *Trans. roy. Soc. Canada* **28**, 75 (1934).

¹⁴ DU VIGNEAUD, V., E. M. K. GELLING and C. A. EDDY: *J. of Pharmacol.* **33**, 497 (1928).

¹⁵ SANDBERG, M., and E. BRAND: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 317 (1926).

¹⁶ ABEL, J. J., E. M. K. GELLING, C. A. ROULLER, F. K. BELL and O. WINTERSTEINER: *J. of Pharmacol.* **31**, 65 (1927).

¹⁷ MOLONEY, P. J., and D. M. FINDLAY: *J. of biol. Chem.* **57**, 359 (1923).

¹⁸ DIRSCHERL, W.: *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 116 (1931).

¹⁹ WINTERSTEINER, O., V. DU VIGNEAUD and H. JENSEN: *J. of Pharmacol.* **32**, 397 (1928).

²⁰ DU VIGNEAUD, V., H. JENSEN and O. WINTERSTEINER: *J. of Pharmacol.* **32**, 367 (1928).

²¹ JENSEN, H., and O. WINTERSTEINER: *J. of biol. Chem.* **97**, 93 (1932).

²² JENSEN, H., O. WINTERSTEINER and V. DU VIGNEAUD: *J. of Pharmacol.* **32**, 287 (1928).

²³ JENSEN, H., and O. WINTERSTEINER: *J. of biol. Chem.* **98**, 281 (1932).

²⁴ JENSEN, H., and E. A. J. EVANS: *J. of biol. Chem.* **108**, 1 (1935).

²⁵ MILLER, Y. L., and V. DU VIGNEAUD: *J. of biol. Chem.* **118**, 101 (1937).

²⁶ KASSEL, B., and B. BRAND: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **35**, 444 (1936).

The earlier data of EPSTEIN and ROSENTHAL^{1,2} and of WEISS and POGENY³, that trypsin as well as pepsin causes a reversible inactivation of insulin, could not be substantiated by later work. SCOTT⁴ claimed that in an alkaline medium the inactivation is irreversible, while in an acid medium the inactivation may be reversible. SHONLE and WALDO⁵ found, however, that insulin inactivated by the action of pepsin and trypsin could not be reactivated. Similar results were obtained by FELIX and WALDSCHMIDT-LEITZ⁶, who concluded that the irreversible inactivation by proteolytic enzymes was a true enzymic hydrolysis. Further, HARTENECK, and SCHULER⁷ claimed that an irreversible reaction takes place between insulin and trypsin or pepsin. These later findings are in accord with the earlier observations of DUDLEY⁸ and of WITZEMANN and LIVSHIS⁹.

DIRSCHERL¹⁰, studying the peptic inactivation of insulin, found: (a) a definite p_H region of optimum action; (b) an increase of digestion with temperature rise; (c) a dependence of the digestion on the amount of enzyme; and (d) on the time required for digestion; that is, that the reaction exhibited all the characteristics of an enzymic hydrolysis.

The behavior of the physiological activity during enzymic attack has been studied by CHARLES and SCOTT¹¹, and especially by FREUDENBERG and his coworkers^{12,13}. The work of these investigators is of especial importance in the consideration of this subject, since the work was mainly done with crystalline preparations of insulin, whereas the researches referred to above were done with amorphous insulin preparations of varying activity. For the details of this work, the reader is referred to the original literature.

The research of these investigators may be summarized as follows: If the protein structure of insulin is not affected, as in the action of trypsin (without kinase), amino-polypeptides or peptidase, the activity of the insulin remains unchanged. If protein hydrolysis occurs, as with pepsin, trypsin-kinase, papain with and without activators (HCN and glutathione), and activated cathepsin, the physiological activity is permanently lost. The inactivation, therefore, is connected in some manner with the hydrolysis of the protein. The finding, that the inactivation proceeds more rapidly than the hydrolysis, suggests that those linkages which are first attacked by the various enzymes are of especial significance for the physiological action. From the study of the proteolytic action of pepsin and of trypsin on insulin, it was concluded that the hormone cannot be thus broken down into smaller physiologically active substances. CORNELI¹⁴ has arrived at substantially the same conclusions.

FISHER and SCOTT¹⁵ reported that the destruction of insulin by pepsin is

¹ EPSTEIN, A. A., N. ROSENTHAL, E. H. MAECHLING and V. DE BECK: *Amer. J. Physiol.* **70**, 225 (1924).

² EPSTEIN, A. A., N. ROSENTHAL, E. H. MAECHLING and V. DE BECK: *Amer. J. Physiol.* **71**, 316 (1925).

³ WEISS, ST., and J. POGÁNY: *Z. exper. Med.* **50**, 786 (1926).

⁴ SCOTT, D. A.: *J. of biol. Chem.* **63**, 641 (1925).

⁵ SHONLE, H. A., and J. H. WALDO: *J. of biol. Chem.* **66**, 467 (1925).

⁶ FELIX, K., and E. WALDSCHMIDT-LEITZ: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **59**, 2367 (1926).

⁷ HARTENECK, A., and W. SCHULER: *Hoppe-Seylers Z.* **172**, 289 (1927).

⁸ DUDLEY, H. W.: *Biochemic. J.* **17**, 376 (1923).

⁹ WITZEMANN, E. J., and L. LIVSHIS: *J. of biol. Chem.* **57**, 425 (1923).

¹⁰ DIRSCHERL, W.: *Hoppe-Seylers Z.* **180**, 217 (1929).

¹¹ CHARLES, A. F., and D. A. SCOTT: *Trans. roy. Soc. Canada* **24**, 95 (1930).

¹² FREUDENBERG, K., W. DIRSCHERL, H. EICHEL and E. WEISS: *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 159 (1931).

¹³ FREUDENBERG, K., E. WEISS and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **213**, 248 (1932).

¹⁴ CORNELI, W.: *Hoppe-Seylers Z.* **199**, 217 (1931).

¹⁵ FISHER, A. M., and D. A. SCOTT: *J. of biol. Chem.* **106**, 289 (1934).

accompanied by a diminution in the tyrosine content, that cystine remains unchanged and lysine is increased.

FISHER and SCOTT have attempted the enzymic synthesis of insulin by the incubation of a peptic digest of insulin with pepsin. They obtained an amorphous protein material, which, however, was physiologically inactive¹.

It has been found that incubation of insulin with blood will destroy the physiological activity²⁻⁶. SCHMIDT and his coworkers⁷ have reported that extracts of certain organs will inactivate insulin. Inactivation in all these cases is no doubt due to a proteolytic action. It has been found that those bacteria which are able to split proteins will inactivate insulin^{8,9}.

In order to determine whether or not certain groups of the insulin molecule play a role in the pharmacological action of the hormone, the inactivation of insulin by various chemical reagents has been studied. A brief summary of the results obtained up to this time will be given.

Insulin, on treatment with N/30 NaOH for three hours at 34°, is irreversibly inactivated, with the simultaneous liberation of ammonia. While FREUDENBERG and his associates¹⁰⁻¹² reported the liberation of 0.16% ammonia under these conditions (a value also obtained by JENSEN and EVANS¹³), BRUCH¹⁴, on the other hand, found a somewhat lower value. The ammonia is probably derived from certain of the free amino groups in the insulin molecule, since the amino nitrogen shows a small but definite decrease after alkaline inactivation. The cystine content of insulin is lowered, under these conditions, to about half of its original value¹⁵. The tyrosine and arginine content are apparently unaffected. Thus far, alkaline inactivation has been impossible without the removal of at least part of the sulfur.

The claim of WITZEMANN and LIVSHIS¹⁶ that insulin could be reversibly inactivated by treatment with approximately N/2 ammonium hydroxide could not be substantiated by later work¹⁷.

Treatment of insulin with acetic anhydride, under various conditions, gave an acetylated and partially inactivated product, which could be reactivated to some extent by dilute alkali¹⁸⁻²². Inactivation by acetic anhydride might be due to the acetylation of free amino groups, imino groups, and hydroxyl groups.

¹ FISHER, A. M., and D. A. SCOTT: *J. gen. Physiol.* **16**, 741 (1932/33).

² FREUDENBERG, K., W. DIRSCHERL, H. EICHEL and E. WEISS: *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 159 (1931).

³ BLACK, P. T.: *Brit. J. exper. Path.* **14**, 318 (1933).

⁴ BÜRGER, M., and H. KOHL: *Arch. f. exper. Path.* **174**, 130 (1934).

⁵ KAROLITZ, S., P. COHEN and S. D. LEADER: *Arch. int. Med.* **45**, 546 (1930).

⁶ ROSENTHAL, F., I. FRIEDHEIM and R. NAGEL: *Klin. Wschr.* **13**, 1121 (1934).

⁷ SCHMIDT, A. A., and R. L. SAATCHIAN: *Chem. Abstr.* **24**, 4859 (1930).

⁸ SAHYUN, M., and P. BEARD: *J. Labor. a. clin. Med.* **20**, 160 (1934).

⁹ SCHMIDT, A. A., and K. TULJTSCHINSKAJA: *Biochem. Z.* **231**, 352 (1931).

¹⁰ FREUDENBERG, K., W. DIRSCHERL and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **187**, 89 (1930).

¹¹ FREUDENBERG, K., W. DIRSCHERL and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 128 (1931).

¹² FREUDENBERG, K., and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **213**, 226 (1932).

¹³ JENSEN, H., and E. A. J. EVANS: *Hoppe-Seylers Z.* **209**, 134 (1932).

¹⁴ BRUCH, E.: *Arch. f. exper. Path.* **173**, 439 (1933).

¹⁵ JENSEN, H., E. A. J. EVANS, W. D. PENNINGTON and E. D. SCHOCK: *J. of biol. Chem.* **114**, 199 (1936).

¹⁶ WITZEMANN, E. J., and L. LIVSHIS: *J. of biol. Chem.* **57**, 425 (1923).

¹⁷ JENSEN, H., E. D. SCHOCK and E. SOLLERS: *J. of biol. Chem.* **98**, 93 (1932).

¹⁸ JENSEN, H., and A. DELAWDER: *J. of biol. Chem.* **87**, 701 (1930).

¹⁹ FREUDENBERG, K., and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **213**, 226 (1932).

²⁰ CHARLES, A. F., and D. A. SCOTT: *Trans. roy. Soc. Canada* **25**, 187 (1931).

²¹ FREUDENBERG, K., and W. DIRSCHERL: *Hoppe-Seylers Z.* **175**, 1 (1928).

²² JENSEN, H., and E. M. K. GELING: *J. of Pharmacol.* **33**, 511 (1928).

Insulin, when allowed to stand in acid alcohol for several hours, is converted into an almost completely inactive product. On treatment of this compound with very dilute alkali, about 60% of the activity is restored^{1,2}. The inactivation under these conditions probably involves a reversible intermolecular rearrangement.

FREUDENBERG and his associates have reported that the partially inactivated product resulting under certain conditions from the action of diazomethane on insulin is capable of partial reactivation by dilute alkali³. These insulin preparations show a decrease in both cystine and amino nitrogen content⁴. It is probable that both esterification and methylation take place under the conditions of this experiment.

CHARLES and SCOTT⁵ found that methyl iodide in acid solution reversibly inactivates insulin. It has been suggested by JENSEN and his associates⁴ that the loss of activity under these circumstances might be due to the destruction of the disulfide (—S—S—) linkages.

Iodine, in faintly alkaline solution, will inactivate insulin irreversibly^{6,7}. Inactivation is probably due to oxidation of the disulfide linkages. HARINGTON and NEUBERGER⁸ found that insulin iodinated by the method of NEUBERGER⁹ differs from insulin only by the tyrosine groups' being substituted with iodine in a 3,5-position. The iodinated insulin retained 5—10% of the activity; but partial removal of the iodine by catalytic reduction was accompanied by the approximately proportional restoration of activity.

Formaldehyde inactivates insulin, but the activity can be restored 60—70% with dilute hydrochloric acid^{10,11}. Insulin is completely and irreversibly inactivated by treatment with benzaldehyde and also with *o*-chlorobenzaldehyde in weakly alkaline solution^{3,4,10,12}.

FREUDENBERG and his coworkers have reported that insulin, on treatment with isoamylnitrite, either in methyl alcohol or in acetic acid solution, yields an inactive product retaining approximately the original content of the amino nitrogen³. These experiments, however, could not be confirmed⁴.

By treating insulin with various aromatic isocyanates in weakly alkaline solution, a product was obtained containing only about five per cent of the physiological activity of the hormone^{13,14}. JENSEN and EVANS¹³ found that the acid hydrolysis of the phenyl isocyanate and of the naphthyl isocyanate of insulin yields the phenyl or naphthyl hydantoins, respectively, of phenylalanine. A portion of the free amino groups in insulin is evidently present, therefore, as phenylalanine. The action of benzylcarbonylchloride on insulin has also been studied¹⁵.

¹ CARR, F. H., K. CULHANE and S. W. F. UNDERHILL: *Biochemic. J.* **23**, 1010 (1929).

² CHARLES, A. F., and D. A. SCOTT: *J. of biol. Chem.* **92**, 389 (1931).

³ FREUDENBERG, K., W. DIRSCHERL and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 128 (1931).

⁴ JENSEN, H., E. A. J. EVANS, W. D. PENNINGTON and E. D. SCHOCK: *J. of biol. Chem.* **114**, 199 (1936).

⁵ CHARLES, A. F., and D. A. SCOTT: *Trans. roy. Soc. Canada* **26**, 335 (1932).

⁶ BLATHERWICK, N. R., F. BISCHOFF, L. C. MAXWELL, J. BERGER and M. SAHYUN: *J. of biol. Chem.* **72**, 57 (1927).

⁷ JENSEN, H., E. D. SCHOCK and E. SOLLERS: *J. of biol. Chem.* **98**, 93 (1932).

⁸ HARINGTON, C. R., and A. NEUBERGER: *Biochemic. J.* **30**, 809 (1936).

⁹ NEUBERGER, A.: *Biochemic. J.* **28**, 1982 (1934).

¹⁰ FREUDENBERG, K., and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **213**, 226 (1932).

¹¹ FREUDENBERG, K., W. DIRSCHERL and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **187**, 89 (1930).

¹² JENSEN, H., and A. DELAWDER: *Hoppe-Seylers Z.* **190**, 262 (1930).

¹³ JENSEN, H., and E. A. J. EVANS: *J. of biol. Chem.* **108**, 1 (1935).

¹⁴ HOPKINS, J. S., and A. WORMALL: *Biochemic. J.* **28**, 2125 (1934).

¹⁵ GAUNT, W. E., G. HIGGINS and A. WORMALL: *Nature (Lond.)* **136**, 438 (1935).

If insulin is heated with N/10 HCl in a boiling-water bath, the precipitate which forms is physiologically inactive^{1,2}. Simultaneously, ammonia is liberated, probably from the amide groups of the glutamine portion of the molecule. Treatment of this precipitate with dilute alkali yields a product which is practically as active as the original material. DU VIGNEAUD and his coworkers² express the view that the formation of a precipitate under these conditions is specific for insulin, and that the physiologically important groups are involved in this reaction.

It has been found that the sulfhydryl compounds, such as cysteine, glutathione, thioglycolic acid, thiolactic acid, and thioisalicic acid, in faintly alkaline solution, inactivate insulin irreversibly. It has generally been assumed that the inactivation is due to a reduction of the disulfide linkages³⁻⁵. WINTERSTEINER⁶ found that no proportionality exists between maximal reduction and physiological activity, and that the total inactivation occurs with the reduction of approximately one third of the total disulfide linkages. STERN and WHITE⁷ have also studied the inactivation of insulin by thioglycolic acid. It has been observed that thiol-histidine and ergothioneine do not inactivate insulin under the same conditions⁵.

FREUDENBERG and WEGMANN⁸ have reported that when the interaction of insulin and the sulfhydryl compounds, which inactivate insulin in alkaline solution, was carried out at p_H 2-3, partial inactivation occurred, and that these partially inactivated preparations could be reactivated by further addition of the sulfhydryl compound and hydrogen peroxide.

SCHOCK, JENSEN, and HELLERMAN⁵ reported that benzoquinone inactivates insulin in alkaline, but not in acid solution. The inactivation is probably due to an addition reaction of the benzoquinone with the free amino groups in the insulin molecule. The same workers also showed that metallic compounds, such as cuprous oxide and phenyl mercuric hydroxide, which are known to react with sulfhydryl compounds and to inactivate reversibly certain enzymes, have no effect upon the activity of insulin, under the conditions used.

BISCHOFF and SAHYUN⁹ have studied the denaturation of insulin by concentrated ice-cold sulfuric acid and have found that the product which is acid-insoluble at p_H more acid than 4.8 retains half its potency; addition of formaldehyde to the sulfuric acid completely destroyed the potency of the final product.

Benzoyl peroxide irreversibly inactivates insulin by direct oxidation³. The inactivation by mercuric oxide is probably due to oxidation of the disulfide linkages³. Insulin is also oxidized by alkaline solutions of ferricyanide, one milligram being equivalent to 2.093 milligrams of the salt¹⁰. In common with the other reducing agents, sodium sulfite and sodium-amalgam and magnesium-amalgam inactivate insulin in an acid medium, with the liberation of 0.06-0.08% of the ammonia of the molecule¹¹.

¹ JENSEN, H., and E. A. J. EVANS: *Hoppe-Seylers Z.* **209**, 134 (1932).

² DU VIGNEAUD, V., R. H. SIFFERD and R. R. SEALOCK: *J. of biol. Chem.* **102**, 521 (1933).

³ FREUDENBERG, K., and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **213**, 226 (1932).

⁴ DU VIGNEAUD, V., A. FITCH, E. PEKAREK and W. W. LOCKWOOD: *J. of biol. Chem.* **94**, 233 (1931).

⁵ SCHOCK, E. D., H. JENSEN and L. HELLERMAN: *J. of biol. Chem.* **111**, 553 (1935).

⁶ WINTERSTEINER, O.: *J. of biol. Chem.* **102**, 473 (1933).

⁷ STERN, K. J., and A. WHITE: *J. of biol. Chem.* **117**, 95 (1937).

⁸ FREUDENBERG, K., and T. WEGMANN: *Hoppe-Seylers Z.* **233**, 159 (1935).

⁹ BISCHOFF, F., and M. SAHYUN: *J. of biol. Chem.* **81**, 167 (1929).

¹⁰ BRUCH, E.: *Arch. f. exper. Path.* **173**, 439 (1933).

¹¹ FREUDENBERG, K., W. DIRSCHERL and H. EYER: *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 128 (1931).

Table 1. Analyses of Crystalline Zinc Insulin

	Oxide Ash	Zinc	Moisture	Total Nitrogen	Total Sulfur	Carbon	Hydrogen	So-called Melting Point U. S. P. XI Method	Decomposition Point - KOFLER Apparatus	6563	5693	5463
Toronto	0.6	0.45	7.1	14.51 14.60	3.21 3.05	48.7 48.9	7.44 7.41	235	No true M. P. ash residue 240 Sealed tube 255	-21.6	-32.4	-43.4
Burroughs	2.4 2.5	0.8	7.6	13.73 13.68	2.66 2.88	46.2 46.2	6.7 6.7	235	240 Sealed tube 255	-25.4	-31.4	-42.5
Stearns	1.6 1.7	0.65 0.67	6.1	15.3 15.4	2.96 2.87	48.4 48.5	7.06 7.00	235	240 Sealed tube 255	-20.4	-36.6	-50.8
WINTERSTEINER in his monograph	0.46 0.6 0.73	0.35	5.1			52.4 53.5	6.6 7.2	230			-30	60
SCOTT	0.7					49.8	6.9	230				
HARRINGTON and SCOTT ¹	1.5			14.49 14.03	3.11	49.61 49.11	6.81 6.95	220				-35
ELI LILLY	1.5											
STALLMANN ²	0.23 1.19			15.13 15.07	3.4 3.3	51.99 52.02	6.63 6.85	243				

¹ HARRINGTON and SCOTT: Biochemic. J. **23**, 384 (1929).² STALLMANN: Arch. f. exper. Path. **185**, 77 (1937).

The accumulated results of the chemical investigations on insulin recorded in this chapter reveal that this hormone must be classified as a typical protein. Its complex protein-like nature affords little hope, at present, for the elucidation of its exact structure and for its synthesis. The pharmacodynamic functions of the hormone are apparently connected in some way with the manner in which the component amino acids are linked, since analytical work has so far failed to disclose any especial constituent or property, which would explain the unique action of this principle in the animal body. The chemical behavior of insulin towards certain reagents, described in this chapter, seems to indicate that the physiological properties of insulin are associated with certain groupings in the molecule, e. g., the dithio ($-S-S-$) linkages (present in part, at least, as combined cystine), with a part of the amino groups, and also apparently with the hydroxyl groups in the molecule.

STALLMANN has recently reported the quantitative elementary analysis of crystalline insulin and discussed its significance. He also suggests a new method for the crystallization of insulin¹.

We are permitted to quote the following analytical data of crystalline zinc insulins obtained by Dr. E. W. SCHOEFFEL² in the Chemical Laboratory of the American Medical Association, Chicago, Illinois (see Table 1).

V. Standardization of Insulin.

Up to the present time, only the biological method of assay has proved applicable for the determination of the physiological activity of insulin. Various suggested chemical methods of assay have been found nonspecific.

Having shown that the various insulin preparations would lower the blood sugar in diabetic (depancreatized) animals, the Toronto workers³ then studied the action in normal animals. They found that the injection of an adequate dose of insulin into normal rabbits causes convulsions and coma and that these symptoms can be rapidly relieved by the administration of glucose. It was observed that coma generally occurs when the blood sugar level had dropped to 0.045%. (Newer blood sugar methods indicate a lower figure for true blood sugar [DOTTI⁴].) They defined the unit of insulin ("Original Toronto Unit") as the smallest quantity which, within a period of three to four hours, would lower, to the convulsive level of about 0.045%, the blood sugar of a 2 kilo rabbit, starved for twenty-four hours. Such a unit, however, was found to be impracticable for clinical purposes; and a "Clinical Unit", one-third of the "Toronto Unit", was introduced. At that time various methods of standardization were employed which naturally led to a great deal of confusion. It was for this reason that in 1923 the Standardization Committee of the League of Nations⁵ took up the problem of standardizing the potency of various insulin preparations and recommended that one unit of insulin be defined as the amount capable of lowering the blood sugar level of a normal rabbit, of about 2 kilo weight and starved for twenty-four hours, to the convulsive level of 0.045% within the course of five hours. These direct methods of determining the potency of insulin were found rather inaccurate, mainly because of the wide range of variation in response in the experimental animals. In 1925, therefore, the same Committee⁵

¹ STALLMANN, B.: Arch. f. exper. Path. **185**, 77 (1937).

² Personal communication.

³ BANTING, F. G., C. H. BEST, J. B. COLLIP, J. J. R. MACLEOD and E. C. NOBLE: Amer. J. Physiol. **62**, 162 (1922).

⁴ DOTTI, L. B.: J. of biol. Chem. **104**, 535 (1934).

⁵ Publications of the League of Nations. III. Health, 1926. **7**, C.H. 398.

adopted as the standard a special preparation of dry insulin hydrochloride. Standardization of this preparation in different laboratories, employing various direct methods of assaying, resulted in figures ranging from 8.4 to 8.8 units per milligram of powder. To avoid fractional calculation, it was agreed to regard the standard preparation as containing eight units per milligram, and accordingly to define the unit of insulin as "the activity contained in 0.125 milligram of the international standard preparation". This preparation is known as the "International Standard" and is used as a basis of evaluating the potency of various commercial insulin preparations and of crystalline insulin. Recently (1935), the Committee adopted a crystalline insulin preparation as their standard powder, to which has been assigned the potency of 22 international units per milligram¹.

HRUBETZ^{2,3}) has used rats as test animals and described a direct method for the standardization of insulin. VOEGTLIN and his coworkers^{4,5} also used rats and have published a description of a direct convulsive method of estimation. FREUDENBERG and DIRSCHERL⁶ have described a direct method of assay and have defined their own laboratory unit.

There are naturally certain inaccuracies involved in applying a biological method for assaying the physiological activity of insulin preparations:

(a) The degree of response may be dependent upon the purity and source of the preparation tested⁷⁻⁹.

(b) Convulsions occasionally appear before the blood sugar has reached the convulsive level of 0.045% glucose^{7,9-11}.

(c) The response of the animal may depend upon its nutrition¹²⁻²¹.

(d) The sensitivity of the animal may vary from time to time; it is therefore necessary to use a comparatively large number of animals^{9,22-27}.

¹ Quart. Bull., Health Organization of League of Nations **4**, 526, 641. Geneva 1935.

² HRUBETZ, M. C.: Amer. J. Physiol. **107**, 284 (1934).

³ HRUBETZ, M. C.: Amer. J. Physiol. **110**, 384 (1934).

⁴ VOEGTLIN, C., and E. R. DUNN: U. S. Publ. Health Rep. **38**, 1747 (1923).

⁵ VOEGTLIN, C., E. R. DUNN and D. W. MILLER: U. S. Publ. Health Rep. **39**, 1935 (1924).

⁶ FREUDENBERG, K., and W. DIRSCHERL: Hoppe-Seylers Z. **180**, 212 (1929).

⁷ GREVENSTUK, A., and E. LAQUEUR: Insulin. München: J. F. Bergmann 1925.

⁸ LAQUEUR, E., and S. E. DE JONGH: Biochem. Z. **163**, 338 (1925).

⁹ MACLEOD, J. J. R., and M. D. ORR: J. Labor. a. clin. Med. **9**, 591 (1924).

¹⁰ BORNSTEIN, A.: Klin. Wschr. **3**, 555 (1924).

¹¹ LAQUEUR, E., A. GREVENSTUK and S. H. DE JONGH: Dtsch. med. Wschr. **51**, 178 (1925).

¹² ABDERHALDEN, E., and E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **203**, 439 (1924).

¹³ BAINBRIDGE, H. W.: J. of Physiol. **60**, 293 (1925).

¹⁴ BLATHERWICK, N. R., M. L. LONG, M. BELL, L. C. MAXWELL and E. HILL: Amer. J. Physiol. **69**, 155 (1924).

¹⁵ GREVENSTUK, A., S. E. DE JONGH and E. LAQUEUR: Biochem. Z. **163**, 357 (1925).

¹⁶ HYND, A., and D. L. ROTTER: Biochemic. J. **25**, 457 (1931).

¹⁷ McCORMICK, N. A., J. J. R. MACLEOD, M. K. O'BRIEN and E. C. NOBLE: J. of Physiol. **57**, 234 (1923).

¹⁸ NOBEL, E., and R. PRIESEL: Z. exper. Med. **48**, 1 (1925).

¹⁹ PAGE, I.: Amer. J. Physiol. **66**, 1 (1923).

²⁰ SAHYUN, M., and N. R. BLATHERWICK: J. of biol. Chem. **79**, 443 (1928).

²¹ STASIAK, A.: J. Labor. a. clin. Med. **12**, 256 (1926).

²² BAUER, J., and J. MONOGUÍO: Z. klin. Med. **121**, 476 (1932).

²³ HARI, P.: Biochem. Z. **156**, 86 (1925).

²⁴ JONGH, S. E. DE: Arch. néerl. Physiol. **11**, 454 (1926).

²⁵ LANGECKER, H., and W. STROSS: Biochem. Z. **161**, 295 (1925).

²⁶ LAQUEUR, E., and S. E. DE JONGH: Biochem. Z. **163**, 308 (1925).

²⁷ ZECKWER, I. T.: Amer. J. Physiol. **106**, 273 (1933).

(e) The dose of insulin necessary to give the same effect in animals of different weights is not proportional to the weight¹⁻⁵.

(f) The sensitivity of the animal may depend upon its environment⁶⁻⁹.

It has been found that rabbits are more susceptible to insulin in the summer than in the winter. Whether or not the animal may become sensitive to insulin, as a result of frequent injections, is still debatable (see SAHYUN and BLATHERWICK¹⁰); however, it is best to use a given animal but once a week.

Various other factors affecting the response of test animals to insulin have been determined by different investigators who have suggested certain precautions in order to eliminate as much as possible any variations in the results^{6, 11-14}. Other animals besides rabbits, such as mice¹⁵⁻¹⁷ and rats^{7, 8, 18-20} have been employed for assay but at present mice and rabbits are generally used.

The various factors enumerated which restrict the accuracy of the biological assay of insulin are naturally of greater influence in a direct than in an indirect procedure. For this reason the comparative method of standardization is preferable. Only an outline of the main principles of the various methods will be given here. For the details, the reader is referred to the original literature.

Two procedures have been devised to determine the activity of insulin preparations by comparison with the standard and are now generally employed: (a) method dependent upon the production of convulsions, and (b) method based upon the determination of the decrease in blood sugar.

Briefly stated, method (a), which usually employs mice as test animals, is based upon the comparison of the percentage of convulsions produced in white mice kept at 38°, half of the mice being injected intraperitoneally with the standard preparation and the other half with the solution of unknown unitage. The mouse dose is defined as the quantity producing convulsions in one-half the number of mice injected. Details of this procedure have been published by HEMMINGSEN and KROGH²¹ and by TREVAN and BROOK²², while HEMMINGSEN^{23, 24} has made a very thorough study of the accuracy of this method of assaying insulin.

¹ CULHANE, K., and S. W. F. UNDERHILL: *J. of Physiol.* **65**, 20 (1928).

² FENGER, F., and R. S. WILSON: *J. of biol. Chem.* **59**, 83 (1924).

³ JONGH, S. E. DE, and E. LAQUEUR: *Arch. néerl. Physiol.* **12**, 277 (1927).

⁴ SCOTT, E. L., and L. B. DOTTE: *Arch. int. Med.* **50**, 511 (1932).

⁵ STROSS, W.: *Klin. Wschr.* **3**, 813 (1924).

⁶ LAQUEUR, E., and S. E. DE JONGH: *Biochem. Z.* **163**, 308 (1925).

⁷ VOEGTLIN, C., and E. R. DUNN: *U. S. Publ. Health Rep.* **38**, 1747 (1923).

⁸ VOEGTLIN, C., E. R. DUNN and D. W. MILLER: *U. S. Publ. Health Rep.* **39**, 1935 (1924).

⁹ SSARGIN, K.: *Arch. f. exper. Path.* **144**, 173 (1929).

¹⁰ SAHYUN, M., and N. R. BLATHERWICK: *J. of biol. Chem.* **79**, 443 (1928).

¹¹ MACLEOD, J. J. R., and M. D. ORR: *J. Labor. a. clin. Med.* **9**, 591 (1924).

¹² Publications of the League of Nations. III. Health, 1926. **7**, C.H. 398.

¹³ CLOUGH, H. D., R. S. ALLEN and E. W. J. ROOT: *Amer. J. Physiol.* **66**, 461 (1923).

¹⁴ SAHYUN, M., and N. R. BLATHERWICK: *Amer. J. Physiol.* **76**, 677 (1926).

¹⁵ LANGECKER, H., and W. STROSS: *Biochem. Z.* **161**, 295 (1925).

¹⁶ FRASER, D. T.: *J. Labor. a. clin. Med.* **8**, 425 (1923).

¹⁷ HORSTERS, H., and H. BROUGSCH: *Z. exper. Med.* **65**, 569 (1929).

¹⁸ HRUBETZ, M. C.: *Amer. J. Physiol.* **107**, 284 (1934).

¹⁹ HRUBETZ, M. C.: *Amer. J. Physiol.* **110**, 384 (1934).

²⁰ BARBOUR, A. D., and J. J. R. MACLEOD: *Trans. roy. Soc. Canada* **20**, V, 377 (1926).

²¹ HEMMINGSEN, A. M., and A. KROGH: Publications of the League of Nations. III. Health, 1926. **7**, C.H. 398, 40.

²² TREVAN, J. W., and E. BROOK: Publications of the League of Nations. III. Health, 1926. **7**, C.H. 398, 47.

²³ HEMMINGSEN, A. M.: *Quart. J. Pharmacy* **6**, 39 (1933).

²⁴ HEMMINGSEN, A. M.: *Quart. J. Pharmacy* **6**, 187 (1933).

Method (b) of assaying insulin has gained wide acceptance. Rabbits are generally used in this procedure which consists of injecting subcutaneously a suitable dose of the standard insulin preparation into one-half of a series of rabbits of 2 kilo weight and previously starved for eighteen to twenty-four hours, the other half simultaneously receiving a dose of the sample of unknown unitage. Several days later, the groups are crossed over and used for the injection of the same preparations. Blood samples are usually taken at one and one-half, at three, and at five hour intervals after the injections. From the relation between the blood sugar lowering produced by the standard insulin and by the insulin of unknown potency, the activity of the latter can be calculated. Details of this method have been given by several investigators¹⁻⁴.

HEMMINGSEN and MARKS⁵ concluded from their studies of the depression of blood sugar of rabbits that the decrease in the blood sugar percentage is related to the initial level. It should also be mentioned that a highly active insulin preparation assays higher by the mouse method than by the rabbit method⁶. Higher results have been obtained by the convulsive-dose method when the hormone is administered intravenously than when given subcutaneously or intraperitoneally; and a shorter time is required in the former than in the latter case⁷⁻⁹.

In order to relieve hypoglycemic convulsions due to an overdose of insulin, a 25% glucose solution is generally given intravenously. Injections of epinephrine and of posterior pituitary liquid also counteract insulin action¹⁰.

Other physiological methods of standardization have occasionally been suggested. EADIE and MACLEOD¹¹ investigated the possibility of basing the assay of insulin on its ability to prevent the development of hypoglycemia produced in rabbits by the injection of measured quantities of glucose or of epinephrine. ŠTEFL's¹² method involves the comparison of the test and standard preparations with respect to the production of hypoglycemic convulsions and of subsequent suppression with glucose. ALLEN^{13,14} determined the amount of glucose metabolized (glucose equivalents) when insulin was given to completely depancreatized dogs kept on a diet of meat and cane sugar; other workers¹⁵⁻¹⁸ have made similar investigations. Thyroidectomized animals have been used for standardization by BODANSKY^{19,20}. A clinical method which employs studying the response of normal human individuals to insulin has been proposed²¹. However, these various methods have never become of practical value.

¹ CULHANE, K., and S. W. F. UNDERHILL: *J. of Physiol.* **65**, 20 (1928).

² JONGH, S. E. DE, and E. LAQUEUR: *Arch. néerl. Physiol.* **12**, 277 (1927).

³ CULHANE, K.: *Quart. J. Pharmacy* **1**, 517 (1928).

⁴ MARKS, H. P.: *Publications of the League of Nations. III. Health, 1926.* **7**, C.H. 398, 57.

⁵ HEMMINGSEN, A. M., and H. P. MARKS: *Quart. J. Pharmacy* **5**, 245 (1932).

⁶ MARKS, H. P.: *Quart. J. Pharmacy* **5**, 255 (1932).

⁷ SAHYUN, M., and N. R. BLATHERWICK: *J. of biol. Chem.* **79**, 443 (1928).

⁸ SCHMIDT, A. A.: *Z. exper. Med.* **73**, 599 (1930).

⁹ SCOTT, D. A., and A. M. FISHER: *J. of Pharmacol.* **55**, 206 (1935).

¹⁰ BURN, J. H.: *J. of Physiol.* **57**, 318 (1923).

¹¹ EADIE, J. S., and J. J. R. MACLEOD: *Amer. J. Physiol.* **64**, 285 (1923).

¹² ŠTEFL, J.: *Arch. f. exper. Path.* **181**, 617 (1936).

¹³ ALLEN, F. N.: *Amer. J. Physiol.* **67**, 275 (1924).

¹⁴ ALLEN, F. N.: *Amer. J. Physiol.* **71**, 472 (1925).

¹⁵ FALTA, W., and R. BOLLER: *Wien. klin. Wschr.* **82**, 1296 (1932).

¹⁶ HOLM, K.: *Arch. f. exper. Path.* **121**, 368 (1927).

¹⁷ PÉNAU, H., and H. SIMONNET: *Presse méd.* **1**, 471 (1924).

¹⁸ THIROILOIX, M.: *Presse méd.* **1923 II**, 872.

¹⁹ BODANSKY, A.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 46 (1924).

²⁰ BODANSKY, A.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 416 (1924).

²¹ CSÉPAIK, K., and B. FÖRSTNER: *Endokrinol.* **3**, 412 (1929).

From time to time chemical methods for the standardization of insulin have been suggested¹⁻³. The advantages of such a method are obvious; but, so far, the reactions on which the standardizations have been based were found nonspecific for the hormone^{4,5}.

The various procedures for determining the blood sugar are described in detail in the usual text books. The method generally employed is that of HAGEDORN and JENSEN⁶: a measured amount of ferricyanide is used and the excess, after reduction by the blood sugar, is titrated iodometrically. Another titrimetric method is that of SHAFFER and HARTMAN⁷. A colorimetric determination has been worked out by FOLIN and WU^{8,9}, with modifications suggested by others¹⁰⁻¹³. Different colorimetric procedures have been proposed by EISENHARDT¹⁴, and by PATON¹⁵, and by GLASSMAN¹⁶. Other methods of determining blood sugar are the gasometric and timing method of VAN SLYKE and HAWKINS^{17,18} the potentiometric method of SHAFFER and WILLIAMS¹⁹, the titration method of JONESCU-MATIU²⁰, and the microtitration method of MILLER and VAN SLYKE²¹.

Protamine-insulin potency can be determined satisfactorily by the usual methods for unmodified insulin, if rabbits are used as test objects^{22,23}.

VI. Administration of Insulin.

Insulin is introduced almost exclusively by subcutaneous or intravenous injection. There are associated with these generally accepted methods of administration, certain practical difficulties which investigators have for many years recognized and attempted to remedy. Chief among these difficulties are: (1) the discomfort accompanying injection, and, (2) the unavoidable frequency of dosage with its attendant disadvantages.

Alternative Routes of Administration. Since subcutaneous or intravenous injection is at best, inconvenient, and for some patients, actually painful, many workers have considered the possibility of administering the hormone successfully by other routes. Oral administration is obviously the most convenient. However, since insulin activity is destroyed by proteolytic enzymes, no attempt to give the hormone by mouth can succeed unless practical measures for its

¹ BALDES, E. J., and S. F. ADAMS: *Amer. J. Physiol.* **74**, 309 (1925).

² BRAND, E., and M. SANDBERG: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 313 (1926).

³ WYSS, F.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **181**, 327 (1925).

⁴ JENSEN, H., E. SCHOCK and E. SOLLERS: *J. of biol. Chem.* **98**, 93 (1932).

⁵ BISCHOFF, F., L. C. MAXWELL and N. R. BLATHERWICK: *J. of biol. Chem.* **67**, 547 (1928).

⁶ HAGEDORN, H. C., and B. N. JENSEN: *Biochem. Z.* **135**, 46 (1923).

⁷ SHAFFER, P. A., and A. F. HARTMAN: *J. of biol. Chem.* **45**, 365 (1921).

⁸ FOLIN, O.: *J. of biol. Chem.* **67**, 357 (1926).

⁹ FOLIN, O., and H. WU: *J. of biol. Chem.* **41**, 367 (1920).

¹⁰ McCORMICK, N. A., J. J. R. MACLEOD, M. K. O'BRIEN and E. C. NOBLE: *J. of Physiol.* **57**, 234 (1923).

¹¹ CALVERT, E. G. B.: *Biochemic. J.* **17**, 117 (1923).

¹² FOLIN, O.: *J. of biol. Chem.* **77**, 421 (1928).

¹³ MACKENZIE-WALLIS, R. L., and C. D. GALLAGHER: *Lancet* **199**, 784 (1920).

¹⁴ EISENHARDT, W.: *Münch. med. Wschr.* **67**, 1382 (1920).

¹⁵ PATON, F. J.: *Biochemic. J.* **18**, 965 (1924).

¹⁶ GLASSMAN, B.: *Hoppe-Seylers Z.* **150**, 16 (1925).

¹⁷ HAWKINS, J. A., and D. D. VAN SLYKE: *J. of biol. Chem.* **81**, 459 (1929).

¹⁸ VAN SLYKE, D. D., and J. A. HAWKINS: *J. of biol. Chem.* **79**, 739 (1928).

¹⁹ SHAFFER, D. A., and R. D. WILLIAMS: *J. of biol. Chem.* **111**, 707 (1935).

²⁰ JONESCU-MATIU, M.: *Bull. Soc. chim. biol. Paris* **10**, 252 (1926).

²¹ MILLER, B. F., and D. D. VAN SLYKE: *J. of biol. Chem.* **114**, 583 (1936).

²² KOHL, H., H. SELBACH and A. JANNY: *Arch. f. exper. Path.* **185**, 212 (1937).

²³ PATEL, R. P., and RÖNNMARK: *Quart. J. Pharmacy* **9**, 679 (1936).

protection against the action of trypsin or pepsin be perfected. As yet, little progress has been made in this direction, despite many reports to the contrary. Positive results have been reported for insulin administered orally in conjunction with: olive oil¹, alcohol²⁻⁵ (alcohol itself causes a certain amount of hypoglycemia⁶), malic acid and sodium oleate⁷, bile acids^{8,9}, liver extract¹⁰, blood serum¹¹, and saponin¹². Positive results have also been claimed for: insulin phosphotungstate¹³⁻¹⁵ (phosphotungstic and phosphomolybdic acids *per se* were found to have a hypoglycemic action¹⁶), insulin administered in dilute acid into the duodenum by duodenal tube^{3,17-19} and into the gut in 20% alcohol solution²⁰, insulin mixed with calcium lactate or sodium bicarbonate when given by stomach tube²¹. In general, however, these results have not been substantiated. Several investigators have reported negative results for the oral administration of insulin alone²²⁻²⁵. Other workers failed to obtain hypoglycemic effects from insulin administered in the following ways: in acid or alkaline solution^{6,26}, as a phosphotungstate^{27,28}, with desoxycholic acid²⁹⁻³³, antiprotease preparations^{34,35}, saponin³⁶⁻³⁸, derivatives of the hormone itself^{39,40}. At present

- ¹ SALEN, E. B.: Acta med. scand. (Stockh.) **60**, 74 (1924).
- ² MILLER, H. R.: Arch. int. Med. **38**, 779 (1926).
- ³ MURLIN, J. R., C. SUTTER, R. S. ALLEN and H. A. PIPAER: Endocrinology **8**, 331 (1924).
- ⁴ WALTER, R. P., and E. P. BASSET: Arch. internat. Pharmacodynamie **48**, 322 (1934).
- ⁵ WINTER, L. B.: J. of Physiol. **58**, 19 (1923/24).
- ⁶ BLATHERWICK, N. R., L. C. MAXWELL and M. L. LONG: Amer. J. Physiol. **67**, 346 (1923/24).
- ⁷ GAEBLER, O. H., and J. R. MURLIN: J. of biol. Chem. **66**, 731 (1925).
- ⁸ STEPHAN, R.: Münch. med. Wschr. **76**, 1579 (1929).
- ⁹ STUBER, B., and K. LANG: Naturwiss. **17**, 546 (1929).
- ¹⁰ BERTRAM, F., S. HORWITZ and E. WAHNCAU: Klin. Wschr. **10**, 1214 (1931).
- ¹¹ MURLIN, J. R., and E. E. HAWLEY: Amer. J. Physiol. **83**, 147 (1927).
- ¹² LASCH, F., and S. BRÜGEL: Biochem. Z. **181**, 109 (1927).
- ¹³ LEYTON, O.: Lancet **216**, 756 (1929).
- ¹⁴ MUKHERJEE, H. N.: J. of Physiol. **84**, 362 (1935).
- ¹⁵ MUKHERJEE, H. N.: J. of Physiol. **70**, 182 (1930).
- ¹⁶ MUKHERJEE, H. N.: Biochemic. J. **30**, 1583 (1936).
- ¹⁷ GIBBS, C. G., and J. R. MURLIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 198 (1922).
- ¹⁸ MURLIN, J. R., H. D. CLOUGH, C. B. F. GIBBS and A. M. STOKES: J. of biol. Chem. **56**, 253 (1923).
- ¹⁹ MURLIN, J. R., and B. KRAMER: J. of biol. Chem. **27**, 517 (1916).
- ²⁰ FISHER, N. F.: Amer. J. Physiol. **67**, 65 (1923/24).
- ²¹ EATON, A. G., and J. R. MURLIN: Amer. J. Physiol. **104**, 636 (1933).
- ²² JOSLIN, E. P., H. GRAY and H. F. ROOT: J. metabol. Res. **2**, 651 (1922).
- ²³ MILLS, C. A., and D. S. HATCHEN: Amer. J. Physiol. **65**, 395 (1923).
- ²⁴ CAMMIDGE, P. J.: Brit. med. J. **2**, 1216 (1925).
- ²⁵ WOODYAT, R. T.: J. metabol. Res. **2**, 793 (1922).
- ²⁶ THATCHER, H. S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 368 (1924).
- ²⁷ LAWRENCE, R. D.: Lancet **2**, 1179 (1930).
- ²⁸ MARTINI, E.: J. of Physiol. **72**, 199 (1931).
- ²⁹ VAN BRONKHORST, J., S. DE JONGH and E. LAQUEUR: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **74**, 3270 (1930).
- ³⁰ BRUGER, M., and J. FLEXNER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 429 (1936).
- ³¹ STEINITZ, H.: Klin. Wschr. **9**, 536 (1930).
- ³² THIEL, K., A. RUHNAU and A. UNGER: Dtsch. med. Wschr. **60**, 975 (1934).
- ³³ WAHNCAU, E., and F. BERTRAM: Klin. Wschr. **10**, 486 (1931).
- ³⁴ GAIS, E. S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 216 (1932).
- ³⁵ HARNED, B. K., and T. P. J. NASH: J. of biol. Chem. **97**, 443 (1932).
- ³⁶ DINGEMANSE, E., and E. LAQUEUR: Arch. f. exper. Path. **126**, 31 (1927).
- ³⁷ ELZAS, M.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **70**, 1650 (1926).
- ³⁸ SAMEK, G.: Z. exper. Med. **62**, 707 (1928).
- ³⁹ JENSEN, H., E. A. J. EVANS, W. D. PENNINGTON and E. D. SCHOCK: Dtsch. med. Wschr. **52**, 1222 (1926).
- ⁴⁰ SCOTT, D. A., A. F. CHARLES and E. T. WATERS: Trans. roy. Soc. Canada **36**, V, 287 (1932).

there does not exist a single insulin preparation which may be given satisfactorily by the oral route.

It has been reported¹⁻⁷ that the endonasal application of insulin, with and without other substances, produces a degree of hypoglycemia, but that extremely large doses are required for a small change in the blood-sugar level. JACOBY⁸ claimed that the oxygen inhaled with the insulin must be taken into consideration, since he found that inhalation of oxygen alone will lower the blood sugar. HEUBNER⁹, however, did not accept these objections.

Some investigators¹⁰⁻¹⁴ claim to have found a decrease in blood sugar when insulin is administered as an injection. Others¹⁵, however, have been unable to confirm these assertions.

Other modes of administration for which varying degrees of success have been claimed are: intratracheal¹⁶, intracutaneous^{17,18}, intraperitoneal¹⁹, intraspinal^{18,20}, intrathecal²¹, vaginal and scrotal-sac²² injection; introduction by means of the duodenal, jejunal or ileal tube²³; by intestinal (rectal?) tube^{22,24-29}.

Insulin Modifications. Other experimenters, in an effort to make a single daily dose suffice and thus to eliminate a second major difficulty, have sought a substance which, when mixed with insulin, is capable of prolonging its effect without reducing the activity of the hormone. Among the substances for which this property has been claimed are: gum arabic^{30,31}, protein^{17,30,32}, serum³³, kinase and juice from pressed yeast³⁴, lecithin³⁵⁻³⁸, various

¹ GÄNSSLEN, M.: *Klin. Wschr.* **4**, 71 (1925).

² HEUBNER, W., S. E. DE JONGH and E. LAQUEUR: *Klin. Wschr.* **3**, 2342 (1924).

³ HORWITZ, S.: *Z. klin. Med.* **116**, 622 (1931).

⁴ MAJOR, R. H.: *J. Labor. a. clin. Med.* **21**, 278 (1935).

⁵ MIZUTANI, A.: *Acta dermat. (Kioto)* **27**, 47 (1936).

⁶ WASSERMEYER, H., and A. SCHAEFER: *Med. Klin.* **26**, 474 (1930).

⁷ WILKOWITZ, K., and H. SCHEIBE: *Z. exper. Med.* **78**, 757 (1931).

⁸ JACOBY, H.: *Dtsch. med. Wschr.* **52**, 1222 (1926).

⁹ HEUBNER, W.: *Dtsch. med. Wschr.* **52**, 1508 (1926).

¹⁰ BRUGER, M., and J. FLEXNER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **35**, 429 (1936).

¹¹ HERMANN, S., and H. KASSOWITZ: *Arch. f. exper. Path.* **179**, 524 (1935).

¹² HERMANN, S., and H. KASSOWITZ: *Dtsch. med. Wschr.* **52**, 1508 (1926).

¹³ PŘIBRAM, H.: *Klin. Wschr.* **14**, 1534 (1935).

¹⁴ TELFER, S. V.: *Brit. med. J.* **1**, 7150 (1923).

¹⁵ HARRISON, G. A.: *Quart. J. Med.* **20**, 187 (1927).

¹⁶ MAURIAC, P., and A. GANDY: *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 1524 (1925).

¹⁷ BERTRAM, F.: *Klin. Wschr.* **5**, 2057 (1926).

¹⁸ SUPNIEWSKI, J. V., Y. ISHIKAWA and E. M. K. GEILING: *J. of biol. Chem.* **74**, 241 (1927).

¹⁹ SAHYUN, M., and N. R. BLATHERWICK: *J. of biol. Chem.* **77**, 459 (1928).

²⁰ NITZESCU, I. I.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 1076 (1925).

²¹ KOHL, H. VON: *Arch. f. exper. Path.* **173**, 452 (1933).

²² FISHER, N. F.: *Amer. J. Physiol.* **67**, 65 (1923/24).

²³ BOLLMAN, J. L., and P. C. MANN: *Amer. J. med. Sci.* **183**, 23 (1932).

²⁴ HACHEN, D. S., and C. A. MILLS: *Amer. J. Physiol.* **65**, 395 (1923).

²⁵ JONGH, S. E. DE, E. LAQUEUR and K. NEHRING: *Biochem. Z.* **163**, 25 (1925).

²⁶ KOLTA, E., and J. POGANY: *Klin. Wschr.* **8**, 937 (1929).

²⁷ LASCH, F., and E. SCHONBRUNNER: *Arch. f. exper. Path.* **180**, 469 (1936).

²⁸ PESKIND, S., J. M. ROGOFF and G. N. STEWART: *Amer. J. Physiol.* **68**, 530 (1924).

²⁹ SALVIOLI, G., and G. CORBINI: *Pediatrics* **38**, 921 (1930).

³⁰ JONGH, S. E. DE, and E. LAQUEUR: *Biochem. Z.* **163**, 371 (1925).

³¹ REDISCH, W., and B. M. BLOCK: *Endokrinol.* **1**, 241 (1928).

³² BERTRAM, F.: *Klin. Wschr.* **4**, 2285 (1925).

³³ VOGT, E.: *Klin. Wschr.* **7**, 1460 (1928).

³⁴ GLASER, E., and G. HALPERN: *Biochem. Z.* **177**, 196 (1926); **207**, 377 (1929).

³⁵ LEYTON, O.: *Lancet* **216**, 756 (1929).

³⁶ SKOUGE, E.: *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **50**, 232 (1932).

³⁷ SKOUGE, E., and A. SCHRUMPF: *Z. klin. Med.* **120**, 754 (1932).

³⁸ SURANYI, L., and F. SZALAI: *Klin. Wschr.* **9**, 2159 (1930).

oils^{1,2}, gelatin^{3,4}, cholesterol^{4,5}, basic ferric chloride⁶, tannic acid^{7,8} and slightly alkaline safranin solution⁹. JENSEN and DE LAWDER¹⁰ were unable to substantiate the claims for the effectiveness of serum, kinase, and yeast juice. CLAUSEN¹¹ considers it possible that prolonged insulin action may be effected by the simultaneous injection of vasoconstrictor substances (epinephrine and pituitrin). This has been investigated by various other workers^{12,13}. WOLF¹⁴ has recently discussed at length several such modifications, viz., Insulin Durant ("depot insulin"), insulin-tannate, iron insulinate ("insulin-novo"), and thymo-histone-insulin. None of these measures has proved to be clinically significant.

Protamine Insulin. A much more promising phase of this investigation was opened in 1936, when HAGEDORN and his associates^{15,16}, of Copenhagen, reported their findings with regard to *protamine insulin*. These investigators demonstrated that when a solution of protamine in sodium phosphate buffer is added to an insulin solution, an insulin protamine complex is formed at p_H 7.2 (approximately that of tissue fluid). On subcutaneous injection of a suspension of this complex, prolonged hypoglycemia is produced. These authors also reported successful results from the administration of protamine-insulin¹⁷ to diabetic patients. The importance of this work was immediately recognized, and the preparation was promptly tested in several clinics¹⁸⁻²⁹ with results which sup-

¹ LEYTON, O.: Lancet **216**, 756 (1929).

² KATSCH, S., H. SCHOLDERER and K. KLATT: Z. klin. Med. **129**, 608 (1936).

³ THIEL, K., A. RUHNAU and A. UNGER: Dtsch. med. Wschr. **60**, 975 (1934).

⁴ LANGE, H., and R. SHOEN: Arch. f. exper. Path. **113**, 92 (1926).

⁵ SURANYI, L., and F. SZALAI: Klin. Wschr. **9**, 2159 (1930).

⁶ MAXWELL, L. C., and F. BISCHOFF: Amer. J. Physiol. **112**, 172 (1935).

⁷ BISCHOFF, F.: Amer. J. Physiol. **116**, 239 (1936).

⁸ GRAY, P. A.: Endocrinology **20**, 461 (1936).

⁹ JACOBS, H. R., and H. T. RICKETS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 473 (1936).

¹⁰ JENSEN, H., and A. M. DE LAWDER: Biochem. Z. **225**, 140 (1930).

¹¹ CLAUSEN, V.: Klinische Undersagelser over Insulinresorptionens Paavirkelighed af Adrenalin, Pituitrin, of Ephetonin. Dissertation. Kopenhagen 1934.

¹² DONATH, F., and B. TANNE: Arch. f. exper. Path. **119**, 222 (1927).

¹³ WERMER, P., and J. MONOGUO: Klin. Wschr. **12**, 748 (1933).

¹⁴ WOLFF, P.: Über Insulinpräparate mit verzögerter Wirkung. Schweiz. med. Jahrb. **1937**, 87.

¹⁵ HAGEDORN, H. C., B. N. JENSEN, N. B. KRARUP and K. WODSTRUP: J. amer. med. Assoc. **106**, 177 (1936).

¹⁶ KRARUP, N. B.: Clinical Investigations into the Action of Protamine Insulin. Copenhagen: G. E. C. Gad 1935.

¹⁷ This term is preferable to "protamine insulinate" since it is not yet certain whether or not the insulin and the protamine form a true chemical compound.

¹⁸ BENNETT, T. I., and A. M. GILL: Lancet **2**, 416 (1936).

¹⁹ FREUND, H. A., and S. ADLER: J. amer. med. Assoc. **107**, 573 (1936).

²⁰ KERR, R. S., C. H. BEST, W. R. CAMPBELL and A. A. FLETCHER: Canad. med. Assoc. J. **34**, 400 (1936).

²¹ KERR, R. S., C. H. BEST, W. R. CAMPBELL and A. A. FLETCHER: Canad. publ. Health J. **27**, 157. Toronto 1936.

²² LAWRENCE, R. D., and N. ARCHER: Brit. med. J. **1**, 747 (1936).

²³ MOLLER, E., and A. M. THOMSEN: Acta med. scand. (Stockh.) **89**, 308 (1936).

²⁴ RABINOWITCH, I. M., J. S. FOSTER, A. P. FOWLER and A. C. CORCORAN: Canad. med. Assoc. J. **35**, 124 (1936).

²⁵ ROOT, H. F., P. WHITE, A. MARBLE and E. H. STOTZ: J. amer. med. Assoc. **106**, 180 (1936).

²⁶ SPRAGUE, R. G., B. B. BLUM, A. E. OSTERBERG, E. J. KEPLER and R. M. WILDER: J. amer. med. Assoc. **106**, 1701 (1936).

²⁷ WILDER, R. M.: Proc. Staff Meet. Mayo Clinic. **11**, 257 (1936).

²⁸ RICHARDSON, R., and M. A. BOWIE: Amer. J. med. Sci. **192**, 764 (1936).

²⁹ JOSLIN, E. P.: New England J. Med. **215**, 1166 (1936).

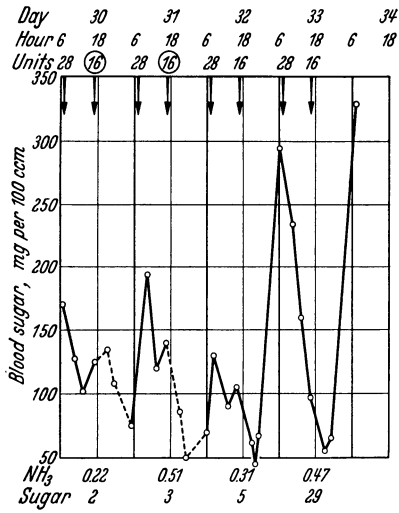


Fig. 4. Comparison of the blood sugar level during the day with the same number of units of protamine insulin on day 30 and 31 and standard insulin on day 32 und 33 for the night dose. The broken line (---) portion of the curve represents the periods of protamine insulin action. The total daily urinary ammonia and sugar excretion in grams is given at the bottom of the chart. (From HAGEDORN, JENSEN, KRARUP and WODSTRUP: Fig. 3. Courtesy of the American Medical Association¹.)

ported, on the whole, the claims of its originators. Its principal advantages appear to be:

(1) A gradual and more prolonged action (maximum effect in 12—24 hours) resulting in a more constant blood sugar level throughout the day, and consequent subjective improvement.

(2) The possibility of using fewer daily injections.

(3) Some authors suggest that elimination of the overstimulation—arising from a widely fluctuating blood sugar level—of an already inadequate insular (islet) mechanism decreases the likelihood of progression in the severity of the diabetes^{2, 3}.

Fig. 4, 5, and 6 illustrate several of these advantages of protamine insulin in the control of diabetes mellitus. Fig. 4 compares the blood sugar curves during the last two days of a long period of protamine-insulin therapy with the curves during two days of standard insulin, the diet remaining the same. With protamine insulin, the curve (made

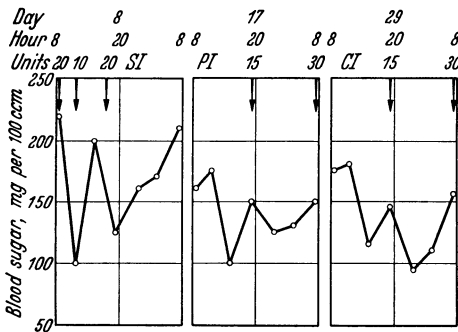


Fig. 5. Comparison of the blood sugar level in a diabetic with standard insulin, protamine insulin and "Crystallin Insulin Compound" (Stearns). (From FREUND and ADLER: Fig. 7. Courtesy of the American Medical Association⁴.)

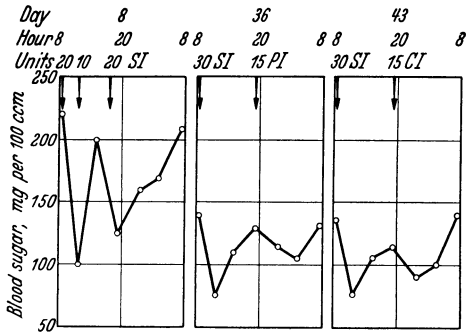


Fig. 6. Comparison of the blood sugar level in a diabetic (same case as fig. 5) with standard insulin in three divided doses, with a dose of standard insulin in the morning and protamine insulin in the evening, and with standard insulin in the morning and "Crystallin Insulin Compound" (Stearns) for the night dose. (From FREUND and ADLER: Fig. 7. Courtesy of the American Medical Association⁴.)

from six determinations during the 24 hours) is entirely satisfactory. The low morning fasting blood sugar illustrates the prolonged action of the evening dose of protamine insulin, as contrasted with the high morning fasting sugar when standard insulin was used.

¹ HAGEDORN, H. C., B. N. JENSEN, N. B. KRARUP and K. WODSTRUP: J. amer. med. Assoc. **106**, 177 (1936).
² CAMPBELL, W. R., A. A. FLETCHER and R. B. KERR: Amer. J. med. Sci. **192**, 589 (1936).
³ ALLEN, F. N.: J. metabol. Res. **2**, 803 (1922).
⁴ FREUND, H. A., and S. ADLER: J. amer. med. Assoc. **107**, 573 (1936).

Fig. 5 and 6 compare the actions of standard insulin, protamine insulin, and crystalline insulin. Each curve represents the last of many days on the management indicated in the chart. The wide fluctuations in the blood sugar level during the 24 hours upon standard insulin are characteristic of the rapid and temporary action of this form of insulin. In each of the other periods, the curve is much more regular. The prolonged and more gradual action is indicated not only by the lower morning fasting blood sugar levels, but also by the higher mid-day levels.

The principal disadvantages of protamine insulin are:

(1) The fact that it is inapplicable to cases in which rapid insulin action is required.

(2) The insidious onset of hypoglycemia, and its tendency to recur even after treatment.

(3) The greater susceptibility of the patient to slight variations in diet and in degree of muscular activity.

Certain Dutch workers^{1,2} claim that protamine-insulin has no advantages over standard insulin.

FISHER and SCOTT³ noted further that certain other tissue extracts, notably spermine from beef pancreas, and a substance derived from beef thymus, exert a protamine-like effect upon insulin activity. Undoubtedly there will be produced in the near future many more protamine-insulin-like preparations.

Protamine-Zinc-Insulin. Shortly after HAGEDORN's discovery, SCOTT and FISHER⁴ reported that the addition of zinc to insulin prior to the addition of protamine, prolonged still further the hypoglycemic effect of the hormone. These workers had previously shown that zinc alone exerts a similar, though less pronounced effect upon insulin action⁵. They found, on the other hand, that if protamine and insulin, both of which ordinarily contain a small amount of zinc⁴, were rendered zinc free before combination, the compound did not cause a sustained hypoglycemia. Apparently, therefore, zinc is essential for this response.

The mechanism whereby these compounds produce their effect is not fully understood. Insolubility of the compound at the p_H of the tissue fluid, though important, is not the sole factor, according to SCOTT and FISHER, who recall the fact^{3,4} that the low ash (zinc-free) protamine-insulin which did not produce a sustained hypoglycemia, was nevertheless insoluble at this p_H . They postulate "in addition to the insoluble nature of the precipitate" "some chemical combination between the added base and insulin. In this combination zinc (and possibly other metals) plays an essential part"⁶. WRINCH⁷, availing herself of SCOTT's data which indicate a definite stoicheometric relation between the content of insulin and of zinc in insulin crystals, concludes that crystalline insulin contains the metal in chemical combination and not as an impurity. Her findings also suggest an explanation for the fact that the best acidity for the crystallization of insulin in the presence of certain metals is p_H 6.0 to 6.2, on the alkaline side of the isoelectric point p_H 5.0—5.5. JENSEN and his

¹ HULST, L. A., and E. H. VOGELZANG: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **80**, 4128 (1936).

² JONGH, J. J. DE: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **80**, 4293 (1936).

³ FISHER, A. M., and D. A. SCOTT: *J. of Pharmacol.* **58**, 93 (1936).

⁴ SCOTT, D. A., and A. M. FISHER: *J. of Pharmacol.* **58**, 78 (1936).

⁵ SCOTT, D. A., and A. M. FISHER: *J. of Pharmacol.* **55**, 206 (1935).

⁶ SCOTT, D. A., and A. M. FISHER: Unpublished data 1937.

⁷ WRINCH, D. M.: *Science (N. Y.)* **85**, 566 (1937).

associates¹ consider that any combination of a heavy metal with a basic compound of comparatively large molecular size formed at or near p_H 7.2 can act as an adsorbent for insulin, and that such an insulin mixture will exert a prolonged effect. This effect is probably best explained as follows: Insulin is adsorbed on the basic substances employed (with or without added metal ions), at a p_H of about 7.2 and is gradually eluted in the tissues. The hormone is therefore transferred very slowly into the blood stream over a long period of time. This explanation is in harmony with the finding of LONGWELL and RAVIN² and of JENSEN¹ that the action of these insulin preparations after intravenous injection does not differ significantly from the action of unmodified insulin similarly injected.

The superiority of protamine-zinc-insulin to the unmodified protamine insulin has been confirmed by clinical tests^{3,4}. The following table⁴ compares the rate of action of a given quantity of protamine insulin (PI) with that of the same quantity of protamine insulin to which 1 mgm. of zinc per 500 units of insulin has been added (PZnI). It will be noted that the decrease in the blood sugar level is the same with both preparations; however, the preparation containing added zinc shows its lowest level at twenty hours, as contrasted with ten hours for the unmodified protamine insulin⁴.

Table 2. The effect of protamine insulin (PI) and protamine zinc-insulin (PZnI) on the blood sugar level of a diabetic.

PI. . . .	180	172	90	70	240	400 mgm. sugar per 100 cc. blood
PZnI. . .	256	270	260	190	150	300 " " " 100 cc. "

Protamine-zinc-insulin, which is now on the market, has been accepted by the Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association for inclusion in New and Non-official Remedies (1937) in which publication its preparation, specific properties, dosage and mode of administration are adequately discussed^{5,6}.

Crystalline Insulin. HOWARD and DE LAWDER⁷ consider crystalline insulin to be as satisfactory as commercial amorphous preparations for the therapy of diabetes mellitus. Several investigators^{4,8-10} claim that a solution of crystalline insulin has a more prolonged effect than ordinary commercial insulin solutions. SAHYUN¹¹ ascribes this prolonged action to the fact that crystalline insulin is more insoluble at p_H 6.4 and 6.6 than is amorphous insulin. RABINOWITCH and his collaborators⁴, however, believe this behaviour to be due to the presence of zinc in crystalline insulin. A comparison of the zinc content of a crystalline insulin preparation with that of representative brands of standard and protamine-zinc-insulin, is presented in the following Table 3.

¹ JENSEN, H., J. E. OPERMAN and J. S. OWINGS: Unpublished results.

² LONGWELL, B. B., and A. RAVIN: Amer. J. Physiol. **117**, 453 (1936).

³ LAWRENCE, R. D.: Brit. med. J. **1937**, March, 6.

⁴ RABINOWITCH, I. M., A. F. FOWLER and A. C. CORCORAN: Canad. med. Assoc. J. **35**, 239 (1936); **36**, 111 (1937).

⁵ Protamine Zinc Insulin. N. N. R. (1937) also J. amer. med. Assoc. **108**, 640 (1937).

⁶ Editorial, "Protamine and Insulin Preparations." J. amer. med. Assoc. **108**, 644 (1937).

⁷ HOWARD, J. E., and A. DE LAWDER: Bull. Hopkins Hosp. **3**, 173 (1933).

⁸ FREUND, H. A., and S. ADLER: J. amer. med. Assoc. **107**, 573 (1936).

⁹ ALTSCHULER, S. S., and R. LEISER: J. amer. med. Assoc. **107**, 1626 (1936).

¹⁰ MAINS, M. P., and C. J. McMULLEN: J. amer. med. Assoc. **107**, 959 (1936).

¹¹ SAHYUN, M.: Private communication.

Further experimentation with zinc-free crystalline insulin will therefore be necessary to determine whether the crystalline product has specific properties entitling it to a place in the therapy of diabetes. That zinc-free crystalline insulin may eventually be obtained is suggested, despite the contrary opinion

Table 3. The zinc content of some insulin preparations.

Preparation	Zinc, mg. per 500 units of insulin
Commercial Insulin (Connaught) u40 (40 units per cc.)	0.0625
" " " " " " " "	0.0125
" " (Stearns) " " " " "	0.0087
" " " " " " " "	0.0625
Crystalline " (Connaught) " " " " "	0.475
" " " " " " " "	0.102
" " (Stearns) " " " " "	0.437
" " " " " " " "	1.150 ¹
Protamine solution	0.0125
" zinc Insulin (Connaught) u40	1.000 ¹

of SCOTT and FISHER², by the fact that there are already highly purified amorphous insulins containing less zinc than the crystalline material (see above table). From the Bonner Clinic³ have appeared a number of communications dealing with an intensive investigation of crystalline insulin, which includes experimental and clinical aspects and standardization. These papers comprise an excellent resume of this subject.

Relation of Metals to Insulin Action. The effect of inorganic ions, particularly those of the metals, upon insulin action has been repeatedly studied. Thus, BERTRAND and MACHEBOEUF⁴⁻⁷ reported that small doses of cobalt and nickel salts intensified and prolonged insulin action in rabbits and in dogs. This finding was confirmed by LABBÉ and his associates^{8,9} who were, however, unable to observe a similar action in normal or diabetic human subjects. BLATHERWICK and SAHYUN¹⁰ and MAGENTA¹¹ could not substantiate these results. Sodium dihydrogen phosphate apparently increases insulin activity¹² as does the corresponding potassium salt¹³. Large amounts of aluminum and calcium¹³ inhibit insulin activity. SCHNETZ¹⁴⁻¹⁶ has recently reported that the oral administration of copper sulfate without insulin decreases the hyperglycemia and glycosuria of

¹ Note the comparable amounts of zinc present in the Stearn Crystalline Insulin Compound and in the protamine insulin preparation to which zinc has been added. (Courtesy of American Medical Association.)

² SCOTT, D. A.: *Biochemic. J.* **28**, 1592 (1934).

³ BÜRGER, M., and Associates: *Arch. f. exper. Path. Series of papers 1-9; from: 173, 431, 439, 452 (1933); 174, 118, 130 (1934); 178, 269, 282 (1936); 182, 550 (1936); 185, 1 (1937).*

⁴ BERTRAND, G., and M. MACHEBOEUF: *C. r. Acad. Sci. Paris* **182**, 1305 (1926).

⁵ BERTRAND, G., and M. MACHEBOEUF: *C. r. Acad. Sci. Paris* **182**, 1504 (1926).

⁶ BERTRAND, G., and M. MACHEBOEUF: *C. r. Acad. Sci.* **183**, 5 (1926).

⁷ BERTRAND, G., and M. MACHEBOEUF: *C. r. Acad. Sci. Paris* **183**, 257 (1926).

⁸ LABBÉ, M., H. ROUBEAU and F. NEPVEUX: *C. r. Acad. Sci. Paris* **185**, 1532 (1927).

⁹ LABBÉ, M., H. ROUBEAU and F. NEPVEUX: *C. r. Acad. Sci. Paris* **186**, 181 (1928).

¹⁰ BLATHERWICK, N. R., and M. SAHYUN: *Amer. J. Physiol.* **81**, 560 (1927).

¹¹ MAGENTA, M. A.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 169 (1928).

¹² ABELIN, J., and E. GOLDENER: *Klin. Wschr.* **4**, 2446 (1925).

¹³ KYLIN, E. E.: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **46**, 321 (1925).

¹⁴ SCHNETZ, H.: *Z. klin. Med.* **129**, H. 5 and 6 (1936).

¹⁵ SCHNETZ, H.: *Klin. Wschr.* **15**, 646 (1936).

¹⁶ SCHNETZ, H.: *Klin. Wschr.* **16**, 664 (1937).

diabetic patients. He expressed the opinion that with the aid of this salt, the insulin requirement may be reduced by 50%, or even to zero in milder cases. The effect of zinc on insulin hypoglycemia appears to vary with the amount given. Large quantities (9% of the mixture¹) apparently inhibit insulin hypoglycemia, while smaller doses (1%) prolong the effect of the hormone². SCHNETZ³ has observed that both copper and zinc salts inhibit epinephrine hyperglycemia in frogs and rabbits—a finding which may eventually aid in explaining the effect of these salts.

From time to time, since the introduction of protamine-zinc-insulin, clinicians have questioned the safety of long continued administration of zinc salts. Some investigators believe that the quantities of zinc thus introduced are too minute to be harmful; the possibility that the metal, being slowly eliminated, may accumulate in the tissues, must not, however, be ignored. The observation of DRINKER⁴ that the daily ingestion of large amounts of zinc may produce a selective fibrosis of the pancreas, should be noted in this connection.

The bearing of the discoveries relative to protamine-zinc- and crystalline insulin upon the normal mechanism of insulin action remains obscure. Possibilities may be briefly summarized as follows:

(1) The effect of protamine and similar bases upon insulin may eventually “shed light upon the storage or form of insulin in the pancreas.”⁵ It is significant in this connection that spermine, a base having a protamine-like action upon insulin has been found in considerable quantities in the pancreas as well as in samples of commercial insulin⁶.

(2) The effect of zinc, considered in connection with its relatively high concentration in the pancreas^{6,7}, its presence in most commercial insulins^{5,8}, and its indispensibility for the crystallization of insulin^{7,8}, suggests a possible role for the metal in the “liberation and activity of insulin.” Nothing more explicit than this has yet been proposed⁷. (See also⁹.)

VII. Insulin Substitutes.

Insulin therapy in diabetes can in general be considered satisfactory and successful. The fact that insulin is ineffective when administered orally has led to efforts to obtain substitutes which have insulin-like action, are non-toxic, yet active when given by mouth. Since, at present, there are no insulin substitutes fulfilling these requirements, the vast amount of literature on the subject need not be dealt with in detail.

COLLIP¹⁰⁻¹³, believing that glycogen and a principle similar to the pancreatic hormone must exist simultaneously in nature, prepared extracts from various natural sources (clam tissue, yeast, onion tips, barley roots and tips, green wheat leaves, sprouted grain, beet tops, and lettuce). He found them to produce hypoglycemia, but only after a variable latent period, and called the active principle *glucokinin*. Other sources which have been used by various workers

¹ FEZEKAS, J. F., and H. E. HIMWICH: *J. of Pharmacol.* **58**, 260 (1936).

² SCOTT, D. A., and A. M. FISHER: *J. of Pharmacol.* **55**, 206 (1935).

³ SCHNETZ, H.: *Arch. f. exper. Path.* **178**, 420 (1935).

⁴ DRINKER, K., THOMPSON and MARSH: *Amer. J. Physiol.* **80**, 31 (1927).

⁵ FISHER, A. M., and D. A. SCOTT: *J. of Pharmacol.* **58**, 93 (1936).

⁶ RABINOWITZ, I. M., A. F. FOWLER and M. A. CORCORAN: *Canad. med. Assoc. J.* **36**, 111 (1937).

⁷ FISHER, A. M., and D. A. SCOTT: *Biochemic. J.* **29**, 1055 (1935).

⁸ SCOTT, D. A., and A. M. FISHER: *J. of Pharmacol.* **58**, 78 (1936).

⁹ SIMPSON, VIRGIL: *Ky. med. J.* **1937**, June, 287—297.

¹⁰ COLLIP, J. B.: *J. of biol. Chem.* **55**, 39 (1923).

¹¹ COLLIP, J. B.: *Nature (Lond.)* **3**, 571 (1923).

¹² COLLIP, J. B.: *J. of biol. Chem.* **56**, 513 (1923).

¹³ COLLIP, J. B.: *J. of biol. Chem.* **57**, 65 (1923).

are yeast¹⁻⁸, wheat and rye^{9,10}, beans and other seeds¹¹⁻¹⁴, beets and celery⁹, oat bran¹⁰, onion extract^{9,15}, germinated barley¹⁶, fruits¹⁷, bacteria^{9,18}, and egg yolk¹⁹. On the other hand, BEST and his associates²⁰ and JORGENSEN and LYNN²¹ were unable to confirm these positive claims. LABBÉ has reviewed the use of vegetable insulin-like substances in diabetes¹⁶. MACLEOD²² could not substantiate the claim of ALLEN²³ for the activity of an extract which ALLEN prepared from American blueberries and called *myrtillin*.

In the more recent literature the use of diastase, in the treatment of diabetes mellitus is based on the claim that it has an hypoglycemic effect when administered to normals. There are various types of diastase, the one most suitable being taka-diastase. It is still questionable whether the hypoglycemic effect can be ascribed to the enzyme itself, or to a separate principle associated with the enzyme⁸.

BISCHOFF and his associates^{24,25} tested a number of commercial products for which antidiabetic properties have been claimed, but found them devoid of any insulin-like action.

According to BLOTNER and MURPHY^{26,27}, the oral administration of liver or of special extracts of liver causes a decrease in diabetic hyperglycemia. However, this claim could not be substantiated by other investigators^{1,28-31}.

Various workers³²⁻³⁸ have prepared extracts from the duodenum called incretin by LA BARRE and duodenin by HELLER. All who have worked with this extract

- ¹ BINET, L., R. FABRE and D. BARGETON: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 235 (1933).
- ² BOIVIN, A.: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **12**, 244 (1930).
- ³ BORUTTAU, H.: Biochem. Z. **88**, 420 (1918).
- ⁴ EULER, U. VON: Biochem. Z. **194**, 197 (1928).
- ⁵ FUNK, C., and H. B. CORBITT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 422 (1923).
- ⁶ KAUFMANN, E.: Z. exper. Med. **62**, 739 (1928).
- ⁷ WINTER, L. B., W. SMITH and H. B. HUTCHINSON: Biochemic. J. **17**, 683 (1923).
- ⁸ DEICHMANN-GRUBLER, W., and V. C. MYERS: Biochem. Z. **288**, 149 (1936).
- ⁹ BEST, C. H., and D. A. SCOTT: J. metabol. Res. **3**, 177 (1923).
- ¹⁰ BODEN, E., P. NEUKIRCH and F. WANKELL: Klin. Wschr. **3**, 1396 (1924).
- ¹¹ EISLER, M., and L. PORTHEIM: Biochem. Z. **148**, 566 (1924).
- ¹² GESSNER, O., and K. SIEBERT: Münch. med. Wschr. **75**, 853 (1928).
- ¹³ KAUFMANN, E.: Z. exper. Med. **55**, 1 (1927).
- ¹⁴ KAUFMANN, E.: Z. exper. Med. **60**, 285 (1928).
- ¹⁵ LALAND, F., and O. W. HAVREVOLD: Hoppe-Seylers Z. **221**, 180 (1933).
- ¹⁶ LABBÉ, H.: Canad. med. Assoc. J. **34**, 141 (1936).
- ¹⁷ FISHER, N. F., and E. B. MCKINLEY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 248 (1923/24).
- ¹⁸ WINTER, L. B., W. SMITH and H. B. HUTCHINSON: Biochemic. J. **17**, 764 (1923).
- ¹⁹ HOLLAND, G., K. HINSBERG, G. KOHLS and V. NICKEL: Z. exper. Med. **93**, 62 (1934).
- ²⁰ BEST, C. H., C. M. JEPHCOTT and D. A. SCOTT: Amer. J. Physiol. **100**, 285 (1932).
- ²¹ JORGENSEN, P. S., and E. V. LYNN: J. amer. pharmaceut. Assoc. **24**, 389 (1935).
- ²² MACLEOD, J. J. R.: Lancet **219**, 512 (1930).
- ²³ ALLEN, F. M.: J. amer. med. Assoc. **89**, 1577 (1927).
- ²⁴ BISCHOFF, F., M. L. LONG and SAHYUN: J. of Pharmacol. **36**, 311 (1929).
- ²⁵ LONG, M. L., and F. BISCHOFF: J. of Pharmacol. **38**, 313 (1930).
- ²⁶ BLOTNER, H., and W. P. MURPHY: J. amer. med. Assoc. **94**, 1800 (1930).
- ²⁷ BLOTNER, H., and W. P. MURPHY: J. amer. med. Assoc. **92**, 1332 (1929).
- ²⁸ BOWEN, B. D.: J. amer. med. Assoc. **95**, 30 (1930).
- ²⁹ BRETT, P. C., W. A. BROOM and F. O. HOWITT: Lancet **1**, 20 (1931).
- ³⁰ LAWRENCE, R. D.: Lancet **2**, 1179 (1930).
- ³¹ PENCIER, M. T. DE, S. SOSKIN and C. H. BEST: Amer. J. Physiol. **94**, 548 (1930).
- ³² DIXON, W. E., and J. H. WIDIA: Brit. med. J. **1**, 820 (1926).
- ³³ IVY, A. C.: Glandular Physiology and Therapy. Chicago: Amer. Med. Assoc. 1935.
- ³⁴ HELLER, H.: Arch. f. exper. Path. **177**, 127 (1935).
- ³⁵ IVY, W. C., and N. F. FISHER: Amer. J. Physiol. **67**, 445 (1924).
- ³⁶ LA BARRE, J., and J. LEDRUT: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1233 (1934).
- ³⁷ LA BARRE, J.: La Sécétine. Bibliothèque Scientifique Belge. Paris: Masson & Cie. 1936.
- ³⁸ LAUGHTON, N. B., and A. B. MACALLUM: Proc. roy. Soc. s. B. **111**, 37 (1932).

report that its subcutaneous administration in normal animals produces hypoglycemia. They differ, however, as to its effect on depancreatized animals. DUNCAN and his associates¹ used duodenal extracts clinically and concluded that there are three types of diabetes: (a) from lack of activation of the pancreatic islands by a duodenal factor, (b) from loss of the islands of LANGERHANS, and (c) an insensitiveness of the organism toward insulin.

There has just appeared a monograph by LA BARRE² who has made extensive studies on extracts from the duodenum. His preparation, called "Incretin", is distinct and separable from secretin. Incretin may be obtained from crude secretin extracts by precipitation with trichloro-acetic acid, and its subsequent solution in ether. Another procedure gives better yields, namely, the hydrolysis of secretin by pepsin which does not destroy the incretin or duodenin (HELLER).

Incretin does not have any secretagogue action on the pancreas, that is on the zymogenous tissue, nor does it have a depressor effect on the blood pressure. It produces a hypoglycemic effect when given by mouth, as well as when injected. The oral dose is about three times that of the one used for injection. For example, the intravenous injection of 5 to 10 mgm. per kilo. of body into rabbits or dogs weight causes a fall of blood sugar to the convulsive level in about two or three hours. When given orally in doses of 15 to 30 mgm. per kilo. body weight a marked fall in blood sugar results in about four hours. The hypoglycemic effect of incretin is said to be produced in two ways: (1) the secretion of insulin is stimulated, as was shown by the method of cross-circulation in two dogs, and (2) it has a direct hypoglycemic effect. LA BARRE reports having kept depancreatized dogs in good health for several weeks by giving them daily oral doses of 30 mgm. of incretin per kilo. of body weight. The earlier work of ZUNZ and LA BARRE and LAUGHTON and MACCALLUM indicated that their extract did not act in the depancreatized dog³. The differences reported by various authors may be due to variations in the nature of the preparations used.

It is claimed that incretin, like insulin, increases the deposition of glycogen in the liver and diminishes the glucose content of the venous blood of muscle. It increases the motility of the stomach and the secretion of gastric juice. LA BARRE has used his material clinically, but recommends that in severe diabetes it be accompanied by insulin.

IVY (1935)⁴ reviews this subject somewhat more conservatively.

HELLER's⁵ findings are in essential agreement with those of LA BARRE and his associates². The literature on this topic is covered in the papers of IVY⁴ of HELLER⁵, and of LA BARRE².

WATANABE's⁷ finding that the administration of guanidine hydrochloride causes hypoglycemia led to further investigations on various guanidine derivatives as possible insulin substitutes. Methylguanidine was found to be the most potent in reducing blood sugar and also the most toxic⁸. FRANK, NOTHMANN, and WAGNER⁹ noted that agmatine, l-guanidino-4-amino-butane, causes hypoglycemia and is somewhat less toxic than guanidine itself. Similarly, the alkaloid, galegine,

¹ DUNCAN, G. G., N. P. SHUMWAY, T. L. WILLIAMS and F. FETTER: *Amer. J. med. Sci.* **189**, 403 (1935).

² LA BARRE, J.: *La Sécrétine*. Bibliothèque Scientifique Belge. Paris: Masson & Cie. 1936.

³ LAUGHTON, N. B., and A. B. MACCALLUM: *Proc. roy. Soc. s. B.* **111**, 37 (1932).

⁴ IVY, A. C.: *Glandular Physiology and Therapy*. Chicago: Amer. med. Assoc. 1935.

⁵ HELLER, H.: *Arch. f. exper. Path.* **177**, 127 (1935).

⁶ DIXON, W. E., and J. H. WIDIA: *Brit. med. J.* **1**, 820 (1926).

⁷ WATANABE, C. K.: *J. of biol. Chem.* **33**, 253 (1918).

⁸ DUBIN, H. R., and H. B. CORBITT: *J. Labor. a. clin. Med.* **10**, 1023 (1925).

⁹ FRANK, E., M. NOTHMANN and A. WAGNER: *Klin. Wschr.* **5**, 2100 (1926).

present in the seeds of *Galega officinalis*¹⁻⁴, was found to lower the blood sugar but is very toxic^{2,5}.

On the basis of these observations, FRANK, NOTHMANN, and WAGNER⁶⁻⁸ synthesized several diguanidines and studied their effects on the blood sugar. Synthalin, decamethylene diguanidine, was found to be the most active of these compounds and was advocated for a time as an insulin substitute. There have been many theories advanced as to its mode of action⁹⁻³⁶, but no definite conclusion has been reached. Some investigators^{6,8,37-40} considered synthalin suitable for therapeutic use; while others^{32,33,41-46} thought it too toxic. A little later, FRANK, NORTHMANN and WAGNER announced that neosynthalin or synthalin-B, dodecamethylene diguanidine, is less toxic than synthalin, but has similar hypoglycemic properties. However, BISCHOFF and his coworkers^{47,48} showed that this compound is less potent than synthalin and that, in general, the toxicity and the degree

- ¹ SIMONNET, H., and G. TANRET: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **10**, 796 (1928).
- ² SIMONNET, H., and G. TANRET: C. r. Soc. Biol. Paris **184**, 1600 (1927).
- ³ TANRET, G.: C. r. Acad. Sci. Paris **158**, 1182 (1914).
- ⁴ TANRET, G.: C. r. Acad. Sci. Paris **158**, 1426 (1914).
- ⁵ MÜLLER, H.: Z. Biol. **83**, 239 (1925).
- ⁶ FRANK, E., M. NOTHMANN and A. WAGNER: Klin. Wschr. **5**, 2100 (1926).
- ⁷ FRANK, E.: Naturwiss. **15**, 213 (1927).
- ⁸ FRANK, E., M. NOTHMANN and A. WAGNER: Klin. Wschr. **7**, 1996 (1928).
- ⁹ ARNDT, H. J., E. MÜLLER and E. SCHEMANN: Klin. Wschr. **6**, 2283 (1927).
- ¹⁰ BERTRAM, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. **158**, 76 (1928).
- ¹¹ BISCHOFF, F., and M. L. LONG: J. Nutrit. **3**, 201 (1930).
- ¹² BODO, R., and H. P. MARKS: J. of Physiol. **65**, 83 (1928).
- ¹³ BOEDECKER, A., and P. JUNKERSDORF: Arch. f. exper. Path. **129**, 354 (1928).
- ¹⁴ CALVERT, E. G. B.: Lancet **2**, 649 (1927).
- ¹⁵ FRANK, E., M. NOTHMANN and A. WAGNER: Arch. f. exper. Path. **115**, 55 (1926).
- ¹⁶ GESSNER, O.: Arch. f. exper. Path. **147**, 366 (1930).
- ¹⁷ GESSNER, O.: Arch. f. exper. Path. **165**, 177 (1932).
- ¹⁸ HÉDON, L., and G. VERTZMAN: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1093 (1928).
- ¹⁹ HESSE, E., and G. TAUBMANN: Arch. f. exper. Path. **142**, 290 (1929).
- ²⁰ JUNKMANN, K.: Arch. f. exper. Path. **122**, 184 (1927).
- ²¹ KLEIN, F., and R. WEISS: Endokrinol. **1**, 321 (1928).
- ²² KUNG, O.: Z. exper. Med. **88**, 42 (1933).
- ²³ MATSUURA, K.: J. of Biochem. **17**, 441 (1933).
- ²⁴ MOSCHINI, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1199 (1927).
- ²⁵ RALLI, E. P., and A. M. TIBER: J. of Pharmacol. **37**, 451 (1929).
- ²⁶ RATHERY, F., R. KOURILSKY and S. GILBERT: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 284 (1928).
- ²⁷ RATHERY, F., R. KOURILSKY and S. GILBERT: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 282 (1928).
- ²⁸ RUBINO, P., J. A. COLLAZO and B. VARELA-FUENTES: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 178 (1928).
- ²⁹ RUBINO, P., B. VARELA-FUENTES and J. A. COLLAZO: Klin. Wschr. **7**, 2186 (1928).
- ³⁰ SIMOLA, P. E.: Klin. Wschr. **6**, 1895 (1927).
- ³¹ SIMOLA, P. E.: Hoppe-Seylers Z. **168**, 274 (1927).
- ³² STAUB, H.: Z. klin. Med. **107**, 607 (1928).
- ³³ STAUB, H., and O. KUNG: Klin. Wschr. **7**, 1365 (1928).
- ³⁴ VARELA-FUENTES, B., J. A. COLLAZO and P. RUBINO: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1441 (1928).
- ³⁵ ZUNZ, E., and J. A. LA BARRE: Arch. internat. Pharmacodynamie **34**, 442 (1928).
- ³⁶ ZUNZ, E., and J. A. LA BARRE: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 141 (1929).
- ³⁷ DUNCAN, G. G.: Amer. J. med. Sci. **175**, 196 (1928).
- ³⁸ JOSLIN, E. P.: J. clin. Invest. **4**, 435 (1927).
- ³⁹ RALLI, E. P., and C. M. GUION: J. Labor. clin. Med. **14**, 699 (1929).
- ⁴⁰ RINGER, A. I., S. BILOON, M. M. HARRIS and A. LANDY: Arch. int. Med. **41**, 453 (1928).
- ⁴¹ BISCHOFF, F., and M. L. LONG: J. of Pharmacol. **41**, 127 (1931).
- ⁴² BLATHERWICK, N. R., M. SAHYUN and E. HILL: J. of biol. Chem. **75**, 671 (1927).
- ⁴³ CAMPBELL, L. K.: J. Labor. a. clin. Med. **19**, 1067 (1934).
- ⁴⁴ HORNING, S.: Klin. Wschr. **7**, 69 (1928).
- ⁴⁵ KARR, W. G., W. P. BECK and O. H. PETTY: J. of Pharmacol. **36**, 611 (1929).
- ⁴⁶ PRIESEL, R., and R. WAGNER: Klin. Wschr. **6**, 884 (1927).
- ⁴⁷ BISCHOFF, F.: J. of biol. Chem. **80**, 345 (1928).
- ⁴⁸ BISCHOFF, F., M. SAHYUN and M. L. LONG: J. of biol. Chem. **81**, 325 (1929).

of hypoglycemic activity of the various aliphatic guanidine derivatives are concurrent. Both synthalin and neosynthalin were used for a time in the treatment of diabetes; but it was soon found that they both exerted a harmful effect on the kidney and on the liver and have therefore been discontinued.

VON NOORDEN¹ suggested *glukhorment*, a preparation which he obtained by autolysis of the pancreas, as a possible insulin substitute. Its effect has been studied by various workers²⁻⁶. It has been shown that the active principle in this preparation was either synthalin or a near homologue of it.

The aromatic guanidine derivatives studied revealed more toxicity and less potency than the aromatic derivatives⁷⁻¹². Derivatives of thiourea have also been investigated and found to have an effect similar to the aliphatic guanidine derivatives¹³. BRAUN¹⁴ has given a summary of the chemistry of these various guanidine compounds. The use of guanidine compounds in the therapy of diabetes has been abandoned.

It has been stated that a solution of colloidal sulfur on oral or parenteral administration or sulfur rubbed into the skin will lower the blood sugar¹⁵⁻¹⁷.

The discovery of the protein nature of insulin induced several investigators to study the effect of administering various amino acids. Some of the acids produced hypoglycemic, and others hyperglycemic effects or no effect at all¹⁸⁻²¹.

Since cystine evidently plays such an important role in the physiological action of the insulin molecule, various peptides of this amino acid have been synthesized and studied for their possible hypoglycemic effects. They were found, however, to have no effect on the blood sugar²²⁻²⁴.

VIII. Physiology of Insulin.

Synopsis.

I. Known effects of insulin.

A. It reduces the blood sugar when administered to human diabetics and to normal and depancreatized dogs.

B. It produces in the diabetic:

(1) A rise in R. Q.

(2) A fall in the D:N ratio.

- ¹ NOORDEN, C. von: *Klin. Wschr.* **6**, 1041 (1927).
- ² BISCHOFF, F., N. R. BLATHERWICK and M. SAHYUN: *J. of biol. Chem.* **77**, 467 (1928).
- ³ DALE, H. H., and H. W. DUDLEY: *Klin. Wschr.* **7**, 161 (1928).
- ⁴ LANGECKER, H.: *Klin. Wschr.* **7**, 159 (1928).
- ⁵ SANDMEYER, B.: *Klin. Wschr.* **6**, 1856 (1927).
- ⁶ TRINCAO, C.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1602 (1928).
- ⁷ BISCHOFF, F., and M. L. LONG: *J. of Pharmacol.* **41**, 127 (1931).
- ⁸ BISCHOFF, F.: *J. of biol. Chem.* **80**, 345 (1928).
- ⁹ BISCHOFF, F., M. SAHYUN and M. L. LONG: *J. of biol. Chem.* **81**, 325 (1929).
- ¹⁰ BRAUN, C. E.: *J. of biol. Chem.* **89**, 97 (1930).
- ¹¹ CANNANO, L.: *Arch. Farmacol. sper.* **45**, 249 (1928).
- ¹² PARKS, T. B., and C. E. BRAUN: *J. of biol. Chem.* **91**, 629 (1931).
- ¹³ SHIKINIMI, Y., S. YONECHI, S. I. KAWAI and T. HOSONO: *Tohoku J. exper. Med.* **15**, 537 (1930).
- ¹⁴ BRAUN, C. E.: *J. chem. Educat.* **8**, 2175 (1931).
- ¹⁵ BUCCIARDI, G.: *Arch. Farmacol. sper.* **46**, 90 (1928).
- ¹⁶ CAMPAMACCI, D., and R. BALDUCCI: *Klin. Wschr.* **5**, 2166 (1926).
- ¹⁷ FÖLDES, E.: *Z. exper. Med.* **60**, 571 (1928).
- ¹⁸ ANDO, K.: *Fol. jap. pharmacol.* **14**, 29 (1932).
- ¹⁹ CHIKANO, M.: *Biochem. Z.* **205**, 154 (1929).
- ²⁰ POLLAK, L.: *Biochem. Z.* **127**, 120 (1922).
- ²¹ SCHENCK, E. G.: *Arch. f. exper. Path.* **167**, 201 (1932).
- ²² BRAND, E., and M. SANDBERG: *J. of biol. Chem.* **70**, 381 (1926).
- ²³ HARRINGTON, C. R., and T. H. MEAD: *Biochemic. J.* **30**, 1598 (1936).
- ²⁴ JENSEN, H., E. A. J. EVANS, W. D. PENNINGTON and E. D. SCHOCK: *J. of biol. Chem.* **114**, 199 (1936).

- (3) Protein-sparing effect of ingested carbohydrate.
- (4) Cessation of ketosis; improvement of fat metabolism.
- (5) Storage of carbohydrate in liver and muscles.

C. In the normal individual its effect on the glycogen depots is variable and complex; this subject will be discussed more in detail later.

D. It causes increase in blood and urine calcium and a fall in inorganic phosphates.

E. It antagonizes the hyperglycemic action of anesthesia, epinephrine, asphyxia, anterior pituitary extract (diabetogenic principle), posterior pituitary extract, and fractions derived therefrom—pitressin and pitocin.

II. Brief resume of known facts regarding carbohydrate sources, storage and metabolism without reference to specific role of insulin. See Best's textbook for a short summary.

A. Carbohydrate sources.

B. Carbohydrate storage.

(1) The liver in the regulation of the blood sugar level; role of kidney. (WIGGERS' diagram.)

(2) Other glycogen depots: availability of their stores. Muscle glycogen after breakdown to lactic acid—HIMWICH's cycle of reformation of glycogen.

C. How does carbohydrate oxidation proceed?

D. Hyperglycemia, hypoglycemia—definitions and symptoms.

III. How is insulin secretion controlled?

A. By the glycemic level? Evidence in favor of regulation by glycemic level.

B. If the degree of glycemia does affect the rate of insulin secretion, does it do so:

(1) By a humoral mechanism?

(2) Via either local or central nerve plexuses? Evidence for and against controlling and regulating effect of vagus. Nervous control may not be *essential*, but necessary for fine adjustment.

C. Question of relationship between external and internal secretion.

IV. Factors influencing insulin action.

1. Route of administration. 2. Presence of infection. 3. Anesthesia. 4. Acidosis. 5. Muscular exercise. 6. Temperature.

V. Physiological effects of insulin.

Diabetes and fat metabolism—lipocaic-(DRAGSTEDT).

VI. Mechanism of insulin action in normal and in diabetic organism.

A. The nonutilization theory of diabetes, and explanation of normal insulin action according to this view.

(1) Diabetes defined as inability of peripheral tissues to metabolize glucose due to deficiency of insulin.

(2) Evidence:

(a) Low R.Q. and failure to rise after carbohydrate ingestion.

(b) High D:N ratio.

(c) Studies on phlorhizinized animals indicating inability to oxidize carbohydrate.

(d) Ketosis taken as failure to metabolize fat properly because of imperfect carbohydrate metabolism.

(e) Insulin improves all these symptoms.

(3) Normal mechanism of insulin action according to nonutilization.

(a) Variable rate of secretion, stimulated by glycemic level.

(b) Glycogen depots believed to act either by glycogenesis or glycogenolysis according to need.

(c) Insulin acts by increasing peripheral carbohydrate oxidation and storage of glycogen in muscle.

(4) Summarize theories regarding precise part played by insulin in the process of carbohydrate oxidation-catalytic action, etc.

B. The overproduction theory.

(1) Theory: Diabetes results from overproduction of glucose by liver from non-carbohydrate precursors.

(a) The rate of production of glucose may be accelerated by abnormalities of endocrine regulators which control liver activity or by abnormalities in liver itself (toxic states).

(b) Ketone bodies taken as intermediary metabolites in conversion of fat to sugar.

(2) Evidence:

(a) That diabetic organism can oxidize carbohydrate.

(1) From hepatectomy—fall in blood sugar of diabetic dog (MANN and MAGATH).

(2) Utilization of carbohydrate on undernutrition protein diet without insulin (SOSKIN).

(3) Hypophysectomized animals become less diabetic.

(4) Other lines of evidence.

(5) Discredits value of R.Q. as evidence for non-utilization—(SOSKIN, accepted by BEST).

- (b) That gluconeogenesis can occur.
- (1) Generally accepted for protein (evidence).
- (2) Not well established for fat. This is the weakest point in the whole theory. Work done by SOSKIN, CHAIKOFF, and others.
- (c) That responsibility for regulation of blood-sugar level rests with liver.
- (1) Liver sole source of blood sugar in absence of food (SOSKIN).
- (2) Indispensibility of liver to normal dextrose tolerance test.
- (3) Blood-sugar level in liver cirrhosis and toxemias (clin. evidence, beginning with CLAUDE BERNARD).
- (4) Site of ketone body formation: liver.
- (5) Effect of anterior pituitary diabetogenic hormone.
- (d) Theory for regulation of fat and calcium phosphorus metabolism.
- (3) Hypothesis for normal action of insulin, held by advocates of overproduction.
- C. MIRSKY's view.
- D. Insulin activity as influenced by other endocrine glands.
- (1) Adrenal.
- (a) Artificially administered epinephrine.
- (b) Probable normal relationship, between pancreas and adrenal medulla.—Impracticability of adrenal surgery in diabetes (ROGOFF).
- (c) Cortex.
- (1) Hypoglycemia following decortication.
- (2) Does cortex contain a carbohydrate metabolism hormone distinct from cortin?
- (2) Pituitary.
- (a) Anterior lobe.
- (1) Diabetogenic-evidence for, HOUSSAY *et al.*
- (2) Ketogenic-evidence for.
- (b) Posterior lobe.
- (1) Oxytocic fraction.
- (2) Vasopressor fraction. Relative importance.
- (3) Thyroid.
- (a) Nature of effect.
- (b) Theory.

VII. Mechanism of insulin convulsions.

Universally recognized as a specific therapeutic agent in diabetes mellitus, insulin has attained even greater significance as a hormone indispensable for normal carbohydrate metabolism. That this important role has been with adequate reason assigned to insulin becomes at once apparent from a review of the principal physiological effects of the hormone.

I. When administered to the diabetic patient or depancreatized animal, insulin alleviates in a remarkable manner the symptoms of the disease, producing:

- (1) Relief of hyperglycemia and glycosuria.
- (2) Rise in the R. Q.
- (3) Fall in the dextrose-nitrogen ratio.
- (4) Restoration of the protein-sparing action of ingested carbohydrate.
- (5) Relief of ketonemia and ketonuria, likewise, improvement of diabetic lipemia and other manifestations of a disturbed fat metabolism.
- (6) Replenishment of depleted glycogen stores of liver, muscle, and other tissues when administered together with glucose.

II. Insulin also affects specifically the metabolism of the normal organism:

(1) It reduces the blood sugar, to a greater degree in the fasting than in the fed animal.

(2) In contrast to its action upon the diabetic, insulin usually decreases the glycogen stores of the normal fed or starved animal. Its effect upon the liver and other glycogen depots is, however, a complex matter, difficult to interpret in the light of our present imperfect knowledge concerning the mechanism of insulin action. This subject will be more fully discussed in a later section.

III. Common to both normal and diabetic animals are certain additional effects of the hormone, namely:

(1) Insulin causes an increase in blood and urine calcium and a fall in inorganic phosphates¹⁻³.

(2) Insulin antagonizes the hyperglycemic action of anesthesia, epinephrine, asphyxia, anterior pituitary extract (the diabetogenic principle), and the oxytocic and vasopressor fractions of the posterior pituitary.

For further particulars see BEST⁴ and HILL and HOWETT⁵.

Carbohydrate Metabolism. Because of the confusion regarding major phases of carbohydrate metabolism which persists despite extensive experimentation, it seems advisable to simplify the setting in which the physiological effects of insulin must be considered by outlining briefly the established facts in this field.

Carbohydrate sources may be conveniently classified as exogenous and endogenous. The former comprise: (1) the sugars and starches of the diet; (2) carbohydrate components of protein molecules; (3) carbohydrate elements in certain fats. All the sugars and possibly the substances referred to in (2) and (3) are converted in the course of digestion to monosaccharides which are absorbed at characteristic rates from the small intestine and pass directly to the liver. It is probable that glucose is the only monosaccharide in the tissues (it alone will prolong life in the absence of the liver), and that the others, galactose and fructose, are converted to glucose by the liver. These last named sugars are useful in proportion to the ease with which they are absorbed and changed to glucose.

The endogenous sources of carbohydrate are: (1) the glycogen of the liver; (2) probably muscle glycogen via lactic acid; (3) protein, the conversion of which to glucose in the liver is well established; (4) possibly also, the glycerol fraction of fat according to the findings of BURN and LING and others⁶⁻⁸. The formation of carbohydrate from the fatty acid radicle has not been generally accepted, although those supporting the overproduction theory of diabetes (q. v.) postulate this conversion, and advance evidence for its occurrence in the liver.

The liver is the organ of major importance in the regulation of the blood sugar level. In its absence the blood sugar rapidly falls and death is postponed only by the constant administration of glucose. The following diagram summarizes the processes responsible for blood sugar regulation⁹. It is therefore evident that "the blood sugar level represents the resultant of oxidation, storage, and excretion on the one hand, and formation and absorption on the other"⁴. Hyperglycemia may result from: (1) excessive carbohydrate intake; (2) inadequate carbohydrate utilization; (3) carbohydrate overproduction.

Conversely, hypoglycemia may be due to (1) starvation, (2) excessive carbohydrate utilization (severe exercise), (3) inadequate carbohydrate formation. These extremes of glycemia act as stimuli to the regulatory mechanisms which in turn, tend to reestablish the normal blood sugar level. The efficiency with which these regulatory mechanisms can counteract the extremes of glycemia, depends in a large part on the normal endocrine balance. Any relative or absolute

¹ HARROP, G. A., and E. M. BENEDICT: *J. of biol. Chem.* **59**, 683 (1924).

² HAÜSLER, H., and O. HEESCH: *Pfügers Arch.* **210**, 545 (1925).

³ ELLSWORTH, R., and A. WEINSTEIN: *Bull. Hopkins Hosp.* **53**, 21 (1933).

⁴ BEST, C. H.: *The Physiological Basis of Medical Practice*. Baltimore: William Wood and Company 1937.

⁵ HILL, D. W., and F. O. HOWITT: *Insulin*. London: Hutchinsons 1936.

⁶ BURN, J. H., and H. W. LING: *J. of Physiol.* **65**, 191 (1928) — *Quart. J. Pharmacy* **2**, 1 (1929).

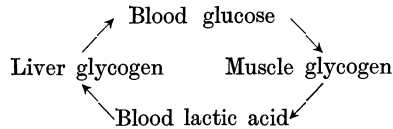
⁷ FERBER, J., and S. RABINOWITCH: *Amer. J. med. Sci.* **177**, 827 (1929).

⁸ CATRON, L. F., and H. B. LEWIS: *J. of biol. Chem.* **84**, 553 (1929).

⁹ WIGGERS, C. J.: *Physiology in Health and Disease*. Philadelphia: Lea and Febiger 1936.

deficiency or preponderance of certain of these hormones may, therefore, predispose to either hyper- or hypoglycemia.

Blood glucose is transformed to muscle glycogen which is subsequently oxidized to lactic acid, thus furnishing the energy for muscular activity. Lactic acid is then reformed to glycogen in the liver. HIMWICH¹ has represented the glycogen cycle thus:



It is probable that no sugar other than glucose can be thus utilized. Direct oxidation of fat by the muscles seems a possibility², although the evidence, based on R. Q. determinations is not accepted by some investigators and the direct evidence based on fat analyses in muscle is not convincing³⁻⁵.

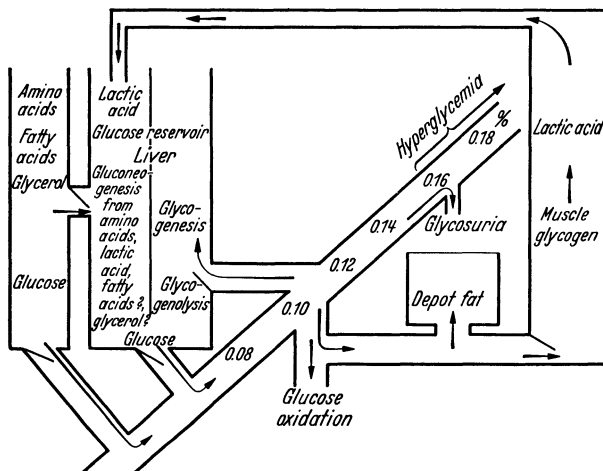


Fig. 7. Hydrodynamic diagram showing origins of blood sugar, maintenance of normal levels and factors concerned in glycosuria and hyperglycemia. (Modernized version of similar diagram by RINGER and BAUMANN.) From WIGGERS (1936).

organism, both human and animal, remains constant within remarkably close limits. In an earlier paragraph we have reviewed the processes through which this equilization is effected, the organs principally involved, and the sources of blood sugar. The importance of insulin among the factors which facilitate a prompt response of the blood sugar level in a given situation is attested by the serious impairment of this function in the depancreatized animal.

Although it now appears probable that the precise role of insulin in carbohydrate metabolism will ultimately become clear, there remain unsolved certain major problems which may be stated as follows:

- ¹ HIMWICH, H. E., Y. D. KOSKOFF and L. M. NAHUM: *J. of biol. Chem.* **85**, 571 (1930).
- ² DRURY, D. R., and P. D. McMASTER: *J. of exper. Med.* **49**, 765 (1929).
- ³ POULTON: *Proc. roy. Soc. Med.* **26**, 1591 (1933).
- ⁴ KROGH, A., and J. LINDHARD: *Biochemic. J.* **14**, 290 (1920).
- ⁵ CARPENTER, T. M.: *J. Nutrit.* **4**, 281 (1931).
- ⁶ HILL, D. W., and F. O. HOWITT: *Insulin*. London: Hutchinson's 1936.
- ⁷ BRUGSCH, T., and H. HORSTERS: *Hoppe-Seylers Z.* **157**, 186 (1926).
- ⁸ EULER, H. VON, and K. MYRBACK: *Hoppe-Seylers Z.* **150**, 1 (1925).
- ⁹ KENDALL, A. I., and M. ISHIKAWA: *J. inf. Dis.* **37**, 329 (1925).

Carbohydrate oxidation in liver and muscles also supplies heat and has a specific protein-sparing action. The course of carbohydrate oxidation is complex and incompletely understood. Efforts to establish for insulin a specific chemical role in this process have thus far proved unsuccessful⁶. Evidence presented in support of a co-enzyme function is hardly more convincing⁷⁻⁹.

Regulation of Insulin Secretion. It is well recognized that the blood sugar of the normal or-

- (1) How is insulin secretion controlled?
- (2) What is the mechanism of insulin action with regard to carbohydrate metabolism?
- (3) What is the position of insulin relative to other factors involved in the regulation of the blood sugar level?

The precise way in which the secretion of insulin is regulated remains obscure. According to the older and more generally accepted view, insulin is liberated intermittently in larger or smaller quantities according to need. However, there may or may not be a constant minimal secretion upon which such responses are superimposed¹⁻³. More specifically, to quote HOUSSAY: "The maintenance of a normal blood sugar level depends directly upon the activity of the insulin secreting cells. These cells in turn vary their output in response to changes in the blood sugar level"⁴. There is considerable evidence, as detailed in the following paragraphs, that the output of insulin varies with the blood sugar level. But, as will be discussed later, the work of SOSKIN⁵ indicates that this variation in insulin output is not essential for the maintenance of the normal blood sugar level, and may act in some other capacity.

The regulation of insulin secretion by the glycemic level (secretion in response to need) is supported by considerable experimental evidence. BANG⁶ in 1913 observed that recently fed rabbits were less hyperglycemic than starved animals after administration of a large dose of sugar. STAUB⁷ and TRAUOGOTT⁸ reported a favorable effect of carbohydrate feeding upon insulin efficiency. STAUB further demonstrated, by clinical experiments, a stimulating effect of carbohydrate feeding upon insulin secretion. He transfused diabetic patients with blood from normal donors who had within a few hours eaten a carbohydrate meal, and obtained a greater reduction of blood sugar than when the donors had fasted. PORGES and ADLERSBERG^{9,10} and HIMSWORTH¹¹ demonstrated that a high carbohydrate diet may increase glucose tolerance in diabetic patients. ZUNZ and LA BARRE^{12,13}, using the technique of pancreatico-jugular anastomosis, demonstrated that intravenous injection of glucose into the donor led to reduction of blood sugar in the recipient. HOUSLER and WEEBER¹⁴ observed an increased insulin output in animals during alimentary hyperglycemia, and report an increase of insulin in the blood of normal men after oral administration of glucose.

If it be agreed that the blood sugar level regulates the insulin output, there still remains the necessity for choosing between a predominantly nervous and a predominantly humoral mechanism as the immediate stimulus to the pancreas.

The theory of a nervous insulin regulatory mechanism postulates that hyperglycemia, acting upon a glycosensitive center in the brain, initiates insulin

¹ LA BARRE, J.: Arch. internat. Physiol. **29**, 227 (1927).

² LA BARRE, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 196 (1927).

³ WIGGERS, C. J.: Physiology in Health and Disease. Philadelphia: Lea and Febiger 1936.

⁴ HOUSSAY, B. A., J. T. LEWIS and W. G. FOGGIA: Rev. Soc. argent. Biol. **5**, 15 (1929).

⁵ SOSKIN, S., M. D. ALLWEISS and D. J. COHN: Amer. J. Physiol. **109**, 155 (1934).

⁶ BANG, I.: Der Blutzucker, p. 57. Wiesbaden 1913.

⁷ STAUB, H.: Z. klin. Med. **104**, 587 (1926).

⁸ TRAUOGOTT, K.: Klin. Wschr. **1**, 892 (1922).

⁹ PORGES, O., and D. ADLERSBERG: Die Behandlung der Zuckerkrankheit mit Fett. Berlin 1929.

¹⁰ PORGES, O., and D. ADLERSBERG: Klin. Wschr. **5**, 559 (1926); **5**, 142 (1926); **5**, 1451, 1508 (1926); **6**, 2371 (1927).

¹¹ HIMSWORTH, H. P.: Brit. med. J. **2**, 57 (1934).

¹² ZUNZ, E., and J. LA BARRE: Arch. internat. Physiol. **29**, 265 (1928).

¹³ ZUNZ, E., and J. LA BARRE: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 421 (1927).

¹⁴ HOUSLER, H., and R. WEEBER: Klin. Wschr. **6**, 1521 (1927).

secretory impulses which are carried by the vagi to the pancreas. Some investigators contend that the vagus carries in addition to insulin-secretory impulses insulin-inhibitory impulses which arise in the center in response to hypoglycemia. Thus the center guards against both extremes of glycemia. While this hypothesis has not been worked out in detail, much evidence has been presented to support certain of its provision. This evidence will be reviewed in the following paragraphs.

Many experiments have been performed in an attempt to establish for the vagus this important role in the control of insulin secretion. By histological studies, several investigators have shown that both myelinated and non-myelinated nerve fibres are present within the islands^{1,2}. Moreover, these fibres appear to be in anatomical relationship with the right vagus nerve³. BRITTON, in 1926, obtained by electrical stimulation of the right vagus a hypoglycemia which did not occur if the vessels and nerves to the pancreas were tied⁴. DIETRICH⁵ observed increased secretion of insulin into the pancreatico-duodenal vein after vagus stimulation. HAUSLER and LOEWI⁶ reported that increased secretion of insulin following alimentary hyperglycemia did not occur if the vagi had been cut. ZUNZ and LA BARRE⁷, using the pancreatico-jugular anastomosis, obtained marked hypoglycemia in the recipient on stimulating the donor's right vagus. After paralysis of the donor's vagus by section or by atropin injection, administration of glucose to the donor did not cause hypoglycemia in the recipient^{8,9}. Other experimenters have offered confirmatory evidence¹⁰⁻¹².

Evidence has also been offered for the presence of insulin inhibitory fibres in the vagus. ZUNZ and LA BARRE¹³⁻¹⁵ have observed, using the anastomosis technique, that hypoglycemia due to injected insulin reduces the output of endogenous insulin. CLARK¹⁶ noted that cutting the right vagus produced a fall in blood sugar. From the foregoing summary, it would seem that the vagus plays an important role in the control of insulin secretion.

The question of a cerebral blood sugar regulatory center has been under consideration since CLAUDE BERNARD in 1855 demonstrated that puncturing the floor of the fourth ventricle produced glycosuria in the unanesthetized rabbit¹⁷. Later attempts at production of piqure diabetes apparently indicated that involvement of the pons was essential for the establishment of hyperglycemia by this method. Injury to the brain above the pons did not elevate the blood sugar¹⁸. DONHOFFER and MACLEOD^{19,20} have reviewed this problem of localization.

¹ CASTRO, F. DE: *Rech. biol. l'Univ. Madrid* **21**, 422 (1923).

² GENTES, L., and A. PENSA: *Arch. ital. Biol.* **44**, 1 (1905).

³ MCCREA, E. D.: *J. of Anat.* **59**, 18 (1925).

⁴ BRITTON, S. W.: *Amer. J. Physiol.* **74**, 291 (1925).

⁵ DIETRICH, S.: *Arch. f. exper. Path.* **125**, 336 (1927).

⁶ HAUSLER, H., and O. LOEWI: *Klin. Wschr.* **6**, 856 (1927).

⁷ LA BARRE, J.: *Arch. internat. Physiol.* **29**, 238 (1927).

⁸ LA BARRE, J.: *Arch. internat. Physiol.* **29**, 257 (1927).

⁹ ZUNZ, E., and J. LA BARRE: *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 708 (1927).

¹⁰ AHLGREN, G.: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **48**, 1 (1926).

¹¹ KEPINOV, L., and M. GUILLAUMIE: *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 149 (1935).

¹² LEHMANN, J.: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **52**, 169 (1927).

¹³ LA BARRE, J.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 193 (1927).

¹⁴ ZUNZ, E., and J. LA BARRE: *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1045 (1927).

¹⁵ ZUNZ, E., and J. LA BARRE: *Arch. internat. Physiol.* **31**, 162 (1929).

¹⁶ CLARK, G. A.: *J. of Physiol.* **64**, 229 (1927).

¹⁷ BERNARD, C.: *Leçons sur le Diabète*, p. 355, 377. Paris 1877.

¹⁸ BEST, C. H.: *The Physiological Basis of Medical Practice*. Baltimore: William Wood and Company 1937.

¹⁹ DONHOFFER, C., and J. J. R. MACLEOD: *Proc. roy. Soc. B.* **110**, 125 (1932).

²⁰ MACLEOD, J. J. R., and C. DONHOFFER: *Klin. Wschr.* **12**, 728 (1933).

The sugar regulatory center has been variously located in the fourth ventricle, hypothalamus, and midbrain¹. The experiments of ZUNZ and LA BARRE²⁻⁴ furnish the most convincing evidence for the existence of a sugar center as the source of insulin-regulating impulses mediated through the vagus. These workers locate the center tentatively, in the thalamus. They employed for these experiments the pancreatico-jugular anastomosis plus a modification of HEYMANS' isolated-head technique. This technique requires three dogs. Dog A (a diabetic animal, or a normal dog injected with glucose) is connected by a double carotid-jugular anastomosis with the head of dog B, which communicates with the body of B only through the vagi. Dogs B and C are connected by a pancreatico-jugular anastomosis. Hyperglycemic blood from A is thus transfused through the head of B. Under these conditions, hypoglycemia occurred in C. Removal of both cerebral hemispheres did not alter the effect of hyperglycemia upon C; however, following extirpation of the thalamic region, no hypoglycemia occurred in C. They concluded that hyperglycemia stimulated a sugar center in B—probably in the thalamic region—and that the vagi carried an insulin-secretory impulse to the pancreas of B; also that the secretion of insulin thus stimulated, reduced the blood sugar of C. From a similar experiment, these authors concluded that the higher centers respond also to *hypoglycemia*, by initiating insulin-inhibitory impulses which are likewise carried by the vagi.

Theory of Humoral Mechanism. In direct contrast with this hypothesis, GAYET and GUILLAUMIE⁵ conclude from their work with isolated pancreas grafts, that nervous connections are unnecessary for normal insulin secretion. They postulate that the elevated blood sugar affects the pancreatic cells directly. Theirs is therefore a humoral hypothesis. These investigators transplanted a pancreas into the neck of a depancreatized dog. The vascular connections were left intact; the nervous connections were destroyed. In this preparation, the blood sugar reactions were normal. BANTING and GAIRNS⁶ and others⁷⁻⁹ have presented additional evidence in support of a humoral mechanism. (See, however, GEIGER¹⁰.) The trend of recent experimental evidence has been to favor this interpretation. Thus, FOGLIA and FERNANDEZ¹¹ obtained no diabetic manifestations on section of both vagi. DAMBROSI¹² reports similar results. GAYET and GUILLAUMIE¹³ were unable to confirm ZUNZ and LA BARRE's results upon the stimulation of the vagus of the donor in a pancreatico-jugular anastomosis¹³. They further demonstrated that stimulation of the vagus nerve leading to a pancreas transplant in the neck of a depancreatized dog had no effect upon the blood sugar level, while injection of hyperglycemic blood into its artery caused a marked drop¹³.

¹ HILL, D. W., and F. O. HOWITT: Insulin. London: Hutchinson's 1936.

² LA BARRE, J.: Amer. J. Physiol. **94**, 136 (1930).

³ LA BARRE, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1053 (1928).

⁴ ZUNZ, E., and J. LA BARRE: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 631 (1928).

⁵ GAYET, R., and M. GUILLAUMIE: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 676 (1928).

⁶ BANTING, F. G., and S. GAIRNS: Amer. J. Physiol. **68**, 24 (1924).

⁷ HOUSSAY, B. A., J. T. LEWIS and V. G. FOGLIA: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 140, 142, 144 (1929).

⁸ KOSAKA, T.: J. of Physiol. **79**, 416 (1933).

⁹ GRAFE, E., and F. MEYTHALER: Klin. Wschr. **7**, 358 (1928).

¹⁰ GEIGER, E.: Klin. Wschr. **6**, 2000 (1927).

¹¹ FOGLIA, V. G., and R. FERNANDEZ: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 330, 333 (1934).

¹² DAMBROSI, R. G., and L. F. LELOIR: Rev. Soc. argent. Biol. **9**, 408 (1933) — C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 1224, 1228, 1230 (1933); **115**, 344 (1934).

¹³ GAYET, R., and M. GUILLAUMIE: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1194, 1197, 1327, 1331 (1933).

An intermediate point of view is suggested by the observation of HOUSSAY^{1,2} that the blood sugar returned to normal more slowly after insulin hypoglycemia in the depancreatized animals with cervical grafts, than in normal animals, though its rate of fall was the same. He suggests that the central nervous system connections are inhibitory to insulin secretion, though a humoral mechanism may initiate this process.

From the above evidence it seems difficult to avoid the conclusion that insulin secretion is affected by the blood sugar level, whether by a direct (humoral) or via a nervous communication. Nevertheless, there are obstacles to the complete acceptance of this view. No satisfactory direct method for detecting an increase in insulin output has yet been perfected (see BEST³ for an evaluation of the present chemical methods), and the results of the indirect methods are always subject to misinterpretation.

A new approach to the question of the control of insulin secretion is represented by the view of SOSKIN and his coworkers⁴ who consider that the output of insulin is continuous and relatively unresponsive to temporary changes in the blood sugar level. According to this hypothesis, restoration of the blood sugar level after an excess of carbohydrate, depends upon readjustment of the activities of the liver. The functional activity of this organ is determined by the balanced action of several endocrine glands. Changes in the rate of insulin secretion are relatively rare, according to this view, and occur in response to two factors:

(1) "The antagonistic action of the other glands which together with the pancreas maintain the endocrine balance."

(2) "The carbohydrate environment, i. e., the habitual carbohydrate intake rather than the momentary variation⁵."

This view is a part of the conception of insulin activity held by those who sponsor the overproduction theory of diabetes.

Experiments undertaken to demonstrate a connection between the internal and external pancreatic secretions have proved suggestive, but are not, as yet, conclusive. Many clinicians have reported a decreased enzymatic activity of pancreatic juice in diabetes^{6,7}. LA BARRE^{8,9} transfused blood through the head of a dog connected with the body only through the vagi, and demonstrated that hyperglycemia in the donor stimulated the secretion of an enzyme-rich pancreatic juice. BABKIN reported a similar experiment¹⁰. LA BARRE¹¹ further demonstrated hypoglycemia in the recipient of a pancreatico-jugular anastomosis, following the injection of acid into the duodenum of the donor. LA BARRE and DESTREE⁸ showed that "hyperglycemia of superior nerve centers increases the quantity of pancreatic juice secreted, while hypoglycemia decreases the secretion". These authors conclude that exocrine and endocrine activities of the pancreas are

¹ HOUSSAY, B. A., J. T. LEWIS and V. G. FOGLIA: *Physiol. Abstr.* **14**, 446 (1929).

² HOUSSAY, B. A., J. T. LEWIS and V. G. FOGLIA: *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 239 (1929).

³ BEST, C. H., D. A. SCOTT and A. F. CHARLES: *Amer. J. Physiol.* **100**, 291 (1931).

⁴ SOSKIN, S., M. D. ALLWEISS and D. J. COHN: *Amer. J. Physiol.* **109**, 155 (1934).

⁵ SOSKIN, S.: Personal Communication.

⁶ LABBÉ, M., F. NEPVEUX and L. ADLERSBERG: *Arch. des Mal. Appar. digest.* **15**, 871 (1925).

⁷ JONES, C. M., W. B. CASTLE, H. B. MULHOLLAND and F. BARLEY: *Arch. int. Med.* **35**, 315 (1925).

⁸ LA BARRE, J., and P. DESTREE: *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1056 (1928).

⁹ LA BARRE, J.: *Amer. J. Physiol.* **94**, 17 (1930).

¹⁰ BABKIN, B. P.: *J. amer. med. Assoc.* **105**, 1659 (1935).

¹¹ ZUNZ, E., and J. LA BARRE: *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 790 (1930).

parallel, but do not necessarily have the same cause. COLLAZO and DOBREFF¹ observed a positive excito-secretory action of insulin upon the pancreas.

Recent experiments by DRAGSTEDT and his coworkers² indicate that there is no tendency for diabetes to result from loss of external pancreatic secretion. Conversely, administration of pancreatic juice to diabetic dogs did not render them hypoglycemic. These experimenters do not, however, contest the findings of LA BARRE that hyperglycemia may increase the volume of pancreatic secretion. In conclusion it may be said that while the function of such a relationship is not clear, it is possible that the internal and external secretions of the pancreas are to an extent interdependent.

Factors Influencing Insulin Action. Insulin, when parenterally introduced under ordinary conditions, elicits the responses outlined in the opening paragraphs of this chapter. However, these are subject to modifying influences, among the more important of which are: (1) the route of administration; (2) the presence of infection; (3) anesthesia; (4) acidosis; (5) muscular activity; (6) external temperature.

The inconvenient injection methods of clinical practise are rendered necessary by the ineffectiveness of insulin when given by mouth. Ample evidence places the responsibility for destruction or inactivation when thus administered upon certain digestive enzymes, notably the proteolytic pepsin and trypsin. The technique of BANTING and BEST which first yielded an active blood sugar reducing extract differed from the unsuccessful methods of their predecessors in the care with which these investigators protected their material from the action of the pancreatic juice^{3,4}. More direct evidence for the specific insulin-inhibiting action of these enzymes was subsequently furnished by SCOTT⁵, EPSTEIN⁶, EPSTEIN and ROSENTHAL⁷, and others⁸⁻¹¹ who obtained an irreversible inactivation of insulin by mixing it with trypsin or pepsin at a suitable p_H , prior to subcutaneous injection. Attempts to protect the hormone from the digestive enzymes have been essentially unsuccessful. Among the methods tried have been: administration in combination with other substances, as saponin¹² and blood-serum¹³; administration by tube directly into duodenum or rectum^{4,14-16}. For further information on this subject see "Administration of Insulin".

Of the parenteral modes of administration, subcutaneous injection is the most practical. The hormone when administered by this route exerts its maximal action in 3 to 5 hours, but shows a measurable effect at least in the human organism for 24 hours. Although insulin when intravenously injected acts more promptly, its effect is transitory, the hormone disappearing from the blood

¹ COLLAZO, J. A., and M. DOBREFF: *Biochem. Z.* **165**, 352 (1925).

² HARMS, H. P., J. VAN PROHASKA and L. R. DRAGSTEDT: *Amer. J. Physiol.* **117**, 160 (1936).

³ BANTING, F. G., and C. H. BEST: *J. Labor. a. clin. Med.* **8**, 464 (1922).

⁴ BANTING, F. G., and C. H. BEST: *J. Labor. a. clin. Med.* **7**, 251 (1921).

⁵ SCOTT, D. A.: *J. of biol. Chem.* **63**, 641 (1925).

⁶ EPSTEIN, A. A., N. ROSENTHAL et. al.: *Amer. J. Physiol.* **70**, 225 (1924).

⁷ EPSTEIN, A. A., N. ROSENTHAL et. al.: *Amer. J. Physiol.* **71**, 316 (1925).

⁸ EPSTEIN, A. A.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 9 (1924).

⁹ EPSTEIN, A. A., and L. ROSENTHAL: *Amer. J. Physiol.* **69**, 225 (1924).

¹⁰ FELIX, K., and E. WALDSCHMIDT-LEITZ: *Ber. Physiol.* **59**, 2367 (1926).

¹¹ FREUDENBERG, K., W. DIRSCHEHL, H. EYER and E. WEISS: *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 159 (1931).

¹² LASCH, F., and S. BRÜGEL: *Biochem. Z.* **181**, 109 (1927).

¹³ MURLIN, J. R., and E. E. HAWLEY: *Amer. J. Physiol.* **83**, 147 (1927/28).

¹⁴ PESKIND, J., J. M. ROGOFF and G. N. STEWART: *Amer. J. Physiol.* **68**, 531 (1924).

¹⁵ GIBBS, C. B., and MURLIN: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**, 198 (1922).

¹⁶ WOODYATT, R. T.: *J. metabol. Res.* **2**, 793 (1922).

within 2 hours^{1,2}. It is the opinion of HORSTERS³ and KEPINOV⁴ that insulin is subsequently deposited in liver and muscles and perhaps inactivated there. The latter suggestion is supported by the reports of several investigators who have observed a more marked reaction from a given amount of intravenously injected insulin when it is administered continuously or in divided doses⁵⁻⁸. Insulin introduced directly into the cerebrospinal fluid reaches the blood stream very slowly, hence there is a delayed hypoglycemic response⁹. A definite though variable effect has been obtained from intratracheal and intranasal introduction^{10,11} and introduction into the pleural, peritoneal and articular spaces¹².

Effect of Infection on Insulin Action. The decreased efficiency of insulin in the presence of infection is clinically so well recognized that diabetic patients are as a matter of routine instructed in the readjustment of dosage which may be necessary to offset this complication¹³. ALLEN, as early as 1914, noted the disturbance in blood sugar produced in his partially depancreatized dogs by infection¹⁴. DICK and WILLIAMS in a more recent paper which includes a review of this subject, report their experience with abnormal dextrose-tolerance tests in non-diabetic patients with acute infections¹⁵. SWEENEY^{16,17}, BUCKLEY¹⁸, and others^{19,20} have likewise obtained abnormal curves after inducing toxemia in otherwise normal animals.

Among the mechanisms which have from time to time been suggested in explanation of this phenomenon are (1) interference with insulin production²¹; (2) increased production of hormonal antagonists^{18,22,23}; (3) disturbance of glycogenolysis and glyconeogenesis^{16,24}. Considerable evidence favors the hypothesis that toxins or other products of infection, probably of an enzymatic nature, acting through one or more of the above mechanisms, are responsible for insulin resistance. Following the injection of trypsin into normal rabbits, BUCKLEY²⁶ observed (1) a rise in blood sugar and (2) resistance to the hypoglycemic action of insulin which persisted several days; injection of inactivated trypsin, on the contrary, was without effect. Direct inactivation of insulin as the simplest of these mechanisms is especially favored²⁷. The power of certain proteolytic enzymes

¹ KEPINOV, L., and S. PETIT-DUTAILLIS: *Arch. internat. Physiol.* **31**, 310 (1929).

² BRUGSCH, H., and H. HORSTERS: *Arch. f. exper. Path.* **148**, 295 (1930).

³ HORSTERS, H.: *Arch. f. exper. Path.* **153**, 214 (1930).

⁴ KEPINOV, L., et al.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 25 (1927).

⁵ HOLM, K.: *Klin. Wschr.* **5**, 2157 (1926).

⁶ CLARK, B. B., R. B. GIBSON and W. D. PAUL: *Arch. int. Med.* **56**, 360 (1935).

⁷ SCHMIDT, A. A.: *Z. exper. Med.* **73**, 599 (1930).

⁸ INGOLF, K.: *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **50**, 217 (1932).

⁹ SUPNIEWSKI, J. V., Y. ISHIKAWA and E. M. K. GELLING: *J. of biol. Chem.* **74**, 241 (1927).

¹⁰ MAURIAC, P., and A. GANDY: *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 1524 (1925).

¹¹ MAJOR, R. H.: *J. Labor. a. clin. Med.* **21**, 278 (1935) — *Amer. J. med. Sci.* **192**, 257 (1936).

¹² OGAWA, M.: *Fol. jap. pharmacol.* **8**, No. 3, 157; No. 4, 254; **9**, No. 1, 38 (1929).

¹³ JOSLIN, E. P.: *Treatment of Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

¹⁴ ALLEN, F.: *Glycosuria and Diabetes*. Cambridge: Funk & Wagnalls 1914.

¹⁵ WILLIAMS, J. L., and G. F. DICK: *Arch. int. Med.* **50**, 801 (1932).

¹⁶ SWEENEY, J. S., and R. W. LACKEY: *Arch. int. Med.* **41**, 257 (1928).

¹⁷ SWEENEY, J. S.: *Arch. int. Med.* **41**, 420 (1928).

¹⁸ LAWRENCE, R. D., and M. B. BUCKLEY: *J. of exper. Path.* **8**, 58 (1927).

¹⁹ MACLEOD, J. J. R.: *The Fuel of Life*. Princeton 1928.

²⁰ SOSKIN, S., M. D. ALLWEISS and I. A. MIRSKY: *Arch. int. Med.* **56**, 927 (1935).

²¹ MURRAY, G. W. G., and E. T. WATERS: *Trans. roy. Soc. Canada, Sect. V*, **26**, 169 (1932).

²² LAWRENCE, R. D.: *Brit. med. J.* **2**, 983 (1926).

²³ LAWRENCE, R. D., and R. A. McCANCE: *Brit. med. J.* **1**, 749 (1931).

²⁴ SWEENEY, J. S., and R. W. LACKEY: *Arch. int. Med.* **41**, 257 (1928).

²⁵ FETZER, H. C.: *Arch. f. Hyg.* **107**, 255 (1932).

²⁶ BUCKLEY, O. B.: *Brit. J. exper. Path.* **12**, 13 (1931); **14**, 63 (1933).

²⁷ RABINOWITZ, I. M.: *Canad. med. Assoc. J.* **26**, 551 (1932).

to inactivate insulin directly has been established, as indicated in the experiments reviewed above. Best states, "there is apparently an enzyme system in blood which is capable of inactivating insulin"¹. This suggestion finds additional support in the work of BLACK², SCHMIDT³, and others⁴⁻⁷ which apparently demonstrates the ability of blood, particularly that of leukemic patients, to inactivate insulin *in vitro* under certain conditions. A decrease in the phagocytic power of the leukocytes in the diabetic animal was observed by HORSTERS⁸ who suggested decreased phagocytosis as the cause of the increased susceptibility of the diabetic to infections. According to RICHARDSON⁹, immune bodies are formed less readily and less completely in the diabetic.

SOSKIN¹⁰ also obtained abnormal dextrose-tolerance tests in experimental toxemia. His interpretation, however, differs radically from that of others, and is in accord with his theories concerning the mechanism of insulin action, which will be discussed later. He first demonstrated that normal dextrose-tolerance curves could be obtained in completely depancreatized dogs receiving a constant injection of insulin plus dextrose just sufficient to maintain the blood sugar at a constant level. The fact that toxin administration had its usual "diabetic" effect on the dextrose-tolerance curve in these animals indicated that toxemia does not exert its influence through the pancreas¹⁰. Then, using normal animals subjected to a progressively increasing toxic liver damage, this investigator observed diabetic curves in the earlier stages of toxemia, with a later return toward normal as the toxemia progressed. He concluded from this evidence that toxemia acts neither upon the pancreas nor directly upon insulin, but upon the liver cells, altering their normal response to exogenous sugar¹⁰.

It must be admitted, however, that even when the diabetic dextrose-tolerance curve is explained as above, existing evidence offers no final solution for this problem of insulin action in the presence of infection, which will in all probability remain unsettled so long as the fundamental nature of insulin action is in dispute, and the nature of infectious processes remains obscure.

The efficiency of insulin is decreased by all anesthetics, though to a lesser degree by chloralose and amytal¹. This effect is probably due largely to production of asphyxia with its attendant acidosis which is known to interfere with insulin activity¹. It is also possible that epinephrine is liberated during asphyxia¹¹.

Insulin is less effective in the presence of a low blood p_H ¹² as evidenced by the large amount of the hormone required to relieve symptoms in clinical diabetic acidosis of a severe grade¹³. Conversely, investigators have obtained an intensified insulin effect in animals by the use of a base-forming diet¹⁴ and by the oral

¹ BEST, C. H.: Glandular Physiology and Therapy. Chicago: American Medical Association 1935.

² BLACK, P. T.: Brit. J. exper. Path. **14**, 318 (1933).

³ SCHMIDT, A. A.: Klin. Wschr. **9**, 1021 (1930).

⁴ BÜRGER, M., and H. KOHL: Arch. exper. Path. **174**, 130 (1933).

⁵ ROSENTHAL, F., I. FRIEDHEIM and R. NAGEL: Klin. Wschr. **13**, 1121 (1934).

⁶ SCHMIDT, A. A.: Z. exper. Med. **73**, 599 (1930).

⁷ ROSENTHAL, F., and I. FRIEDHEIM: Klin. Wschr. **14**, 603 (1935).

⁸ HORSTER, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 502 (1934).

⁹ RICHARDSON, R.: J. clin. Invest. **12**, 1143 (1933).

¹⁰ SOSKIN, S., M. D. ALWEISS and I. A. MIRSKY: Arch. int. Med. **56**, 927 (1935).

¹¹ HILL, D. W., and F. O. HOWITT: Insulin. London: Hutchinson's 1936.

¹² PETERS, J. P., and D. D. VAN SLYKE: Quantitative Clinical Chemistry. Baltimore: Williams and Wilkins 1931.

¹³ JOSLIN, E. P.: Treatment of Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

¹⁴ BLATHERWICK, N. R., M. L. LANG, M. BELL, L. C. MAXWELL and E. HILL: Amer. J. Physiol. **69**, 155 (1924).

administration of alkaline salts^{1,2}. The observation that alkali alone will reduce the blood sugar of the diabetic is of interest here³. These effects have been attributed to the altered activity, in the presence of a changed acid-base equilibrium, on the part of the tissues where insulin is believed to exert its action⁴. Rats on a diet deficient in the vitamin-B complex show a decreased sensitivity to insulin⁵⁻⁷. The explanation of this effect is not yet apparent, though a correlation with the fact that the livers of such animals show a low glycogen content has been suggested. Control diets low in vitamins A and D but adequate in B did not produce decreased insulin sensitivity.

A diminished insulin requirement after muscular exercise, both in the diabetic patient and in the depancreatized animal has been repeatedly observed. This phenomenon has been explained on the basis of an accelerated utilization of carbohydrate in exercise⁸ with resulting depletion of blood glucose and of the carbohydrate stores⁹⁻¹³.

Changes in external temperature, possibly through their effect on the basal metabolic rate, may affect the speed of insulin action¹⁴. Thus, insulin convulsions appear earlier in normal rats at high temperature¹⁵⁻¹⁷. On the other hand, insulin convulsions have been inhibited by lowering the body temperature¹⁸⁻²⁰.

Physiological Effects of Insulin. A brief discussion of certain physiological effects of insulin will simplify our later consideration of the mode of action of the hormone.

The effect of insulin upon liver glycogen apparently varies with several factors among which are: the experimental animal used, the condition of the animal, the size of the dose, and the route of administration.

It is generally agreed that the depleted liver glycogen of the depancreatized animal increases upon administration of insulin. This effect is more marked when the animal receives carbohydrate than during fasting²¹. The action of the hormone upon the liver glycogen of the normal animal is less uniform. Although the majority of normal adult animals, fed or fasting, show a decrease of liver glycogen under the influence of insulin, the age and nutritional state of the animal may influence the outcome. GOLDBLATT²² observed a rise after insulin was administered to fasted young rabbits. He postulated as a source of the

¹ BATTIE, M. A., and R. J. S. McDOWALL: *J. of Physiol.* **62**, 33 (1927).

² HETENYI, G.: *Klin. Wschr.* **5**, 800 (1926).

³ HETENYI, G.: *Z. exper. Med.* **57**, 409 (1927).

⁴ BEST, C. H.: *Glandular Physiology and Therapy*. Chicago: American Medical Association 1935.

⁵ SURE, B., and M. C. SMITH: *J. of biol. Chem.* **82**, 307 (1929).

⁶ WILDER, R. M., and D. L. WILBER: *Arch. int. Med.* **57**, 422 (1936).

⁷ WIEN, R.: *Quart. J. Pharmacy* **9**, 268 (1936).

⁸ BÜRGER, M., and H. KRAMER: *Klin. Wschr.* **7**, 745 (1928).

⁹ LAWRENCE, D. R.: *Quart. J. med.* **20**, 69 (1926) — *Brit. med. J.* **1**, 648 (1926).

¹⁰ GERL, A., and A. HOFFMANN: *Klin. Wschr.* **7**, 59 (1928).

¹¹ RICHARDSON, R.: *J. clin. Invest.* **13**, 699 (1934).

¹² JOSLIN, E. P.: *Treatment of Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

¹³ BRAND, T., and A. KROGH: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **72**, 1 (1935).

¹⁴ HILL, D. W., and F. O. HOWITT: *Insulin*. London: Hutchinson's 1936.

¹⁵ BAINBRIDGE, H. W.: *J. of Physiol.* **60**, 293 (1925).

¹⁶ HEMMINGSEN, A. M., and A. KROGH: *Health Organiz. League of Nations, Document CH 398, III, 7*, 40 (1926).

¹⁷ MACLEOD, J. J. R.: *Brit. med. J.* **2**, 168 (1923).

¹⁸ CASSIDY, G. J., S. DWORKIN and W. H. FINNEY: *Amer. J. Physiol.* **73**, 417 (1925).

¹⁹ OLMSTEAD, J. M.: *Amer. J. Physiol.* **76**, 200 (1926).

²⁰ HUXLEY, J. S., and J. F. FULTON: *Nature (Lond.)* **113**, 234 (1924).

²¹ CORI, C. F., and G. CORI: *J. of biol. Chem.* **70**, 577 (1926).

²² GOLDBLATT, M. W.: *Biochemic. J.* **23**, 83, 243 (1929).

increased liver glycogen an accelerated gluconeogenesis from fat and protein¹. CORKILL², who confirmed GOLDBLATT's results, obtained a decrease in muscle glycogen in these animals and therefore concluded that the increased liver supply came from the muscles. FRANK³, in contrast to other workers, noted increased liver glycogen formation under insulin administration in fasted normal adult rabbits. The source of the carbohydrate is difficult to determine. RATHERY has reviewed the various effects upon liver glycogen which have been reported for insulin⁴.

The size of the dose has been found to influence the effect of insulin on liver glycogen. BARBOUR, CHAIKOFF et al.⁵ observed that the fall of liver glycogen in the normal animal was more pronounced and prolonged following larger doses of insulin.

It was observed that the route of administration may influence the degree of glycogen storage. Continuous administration of insulin with glucose merely prevented further glycogen storage, while a single large dose of the hormone served to decrease the store laid down by a preceding glucose infusion⁶.

Effect upon Muscle Glycogen. The effect of insulin upon *muscle* glycogen likewise varies with experimental conditions. Storage of glycogen in the muscles of depancreatized dogs was found by MARKOWITZ⁷ to be very slight in the absence of insulin; this was the case even when glucose was administered. Insulin injection, however, caused rapid glycogen deposition in such animals^{8,9}. In the light of recent findings, it seems preferable to regard this action of insulin in the diabetic animal as affecting the rate rather than as being essential to the process, since both DAMBROSI¹⁰ and LUKENS¹¹ have shown that muscle glycogen is just as completely restored after exercise, though at a slower rate, in the absence of insulin. In the fasted young normal rabbits studied by CORKILL, a fall in muscle glycogen coincident with the rise in liver glycogen was observed². Starving normal animals show in general a decrease in muscle glycogen after insulin¹². Animals furnished with adequate carbohydrate, however, show a rapid deposition¹². Nevertheless, the fall after pancreatectomy in dogs is not as rapid as might be expected¹³. In the absence of the liver, storage of glycogen in muscle may occur¹⁴. The muscles are not, however, available sources of blood glucose when the liver is absent¹⁵. The muscle glycogen of untreated diabetic animals is low¹².

Effect upon Blood Constituents. It has been repeatedly observed that the blood phosphorus is lowered by insulin injection in normal as well as in depancreatized animals¹⁶⁻¹⁸. Special attention has been given to the behavior of the

¹ GOLDBLATT, M. W.: *Biochemic. J.* **23**, 83, 243 (1929).

² CORKILL, A. B.: *Biochemic. J.* **24**, 779 (1930).

³ FRANK, E., M. NOTHMANN and E. HARTMANN: *Arch. f. exper. Path.* **127**, 35 (1927).

⁴ RATHERY, F., S. GIBERT and Y. LAURENT: *Ann. de Physiol.* **8**, 492 (1932).

⁵ BARBOUR, H. G., I. L. CHAIKOFF, J. J. R. MACLEOD and M. D. ORR: *Amer. J. Physiol.* **80**, 243 (1927).

⁶ BODO, R. C., and I. NEUWIRTH: *Amer. J. Physiol.* **103**, 5 (1933).

⁷ MARKOWITZ, J., F. C. MANN and J. L. BOLLMAN: *Amer. J. Physiol.* **87**, 566 (1929).

⁸ CHOI, Y. O.: *Amer. J. Physiol.* **88**, 406 (1928).

⁹ BEST, C. H., H. H. DALE, J. P. HOET and H. P. MARKS: *Proc. roy. Soc. B.* **110**, 55 (1926).

¹⁰ DAMBROSI, R. G.: *Dissertation.* Buenos Aires 1933.

¹¹ LUKENS, F. D. W.: *Ann. int. Med.* **8**, 727 (1934).

¹² CORI, C. F.: *Carbohydrate metabolism. Physiologic. Rev.* **11**, 143 (1931).

¹³ CHAIKOFF, I. L.: *J. of biol. Chem.* **74**, 203 (1927).

¹⁴ MANN, F. C., and J. L. BOLLMAN: *Amer. J. Physiol.* **93**, 671 (1930).

¹⁵ SOSKIN, S.: *Amer. J. Physiol.* **81**, 382 (1927); **108**, 107 (1934).

¹⁶ HAÜSLER, H., and O. HEESCH: *Pflügers Arch.* **210**, 545 (1925).

¹⁷ ELSWORTH, R., and A. WEINSTEIN: *Bull. Hopkins Hosp.* **53**, 21 (1933).

¹⁸ HARROP, G. A., and E. M. BENEDICT: *J. of biol. Chem.* **59**, 683 (1924).

inorganic phosphate because of the theory held by some workers^{1,2} that it is concerned in the mechanism of insulin action, but how this occurs is not at present known. A decrease of inorganic phosphate following insulin injection has been observed by several investigators. Retention of phosphate in the muscles has been reported by some workers, whereas others have observed an increased excretion^{3,4}. ELLSWORTH⁵ discusses this subject more fully.

An alteration in the blood-potassium level occurs after insulin injection. The direction of this change as well as its significance is in dispute^{6,7}.

Increase in the serum calcium has frequently been noted, both in the normal animal and in the human subject^{5,8}.

The influence of insulin upon blood lactic acid is variable. BEST⁹ noted no change while KUHN et al.¹⁰ reported a decided increase. Convulsions produce a rise, but this effect is not specific for insulin convulsions¹¹. It is probable that the intramuscular equilibrium between glycogen and lactic acid is not impaired in the absence of insulin¹². The blood lactic acid of depancreatized dogs increases after strychnine convulsions¹³, indicating that lactic acid formation can continue in the absence of insulin even during exercise.

Effect upon Gastric Motility. Increase in gastric motility and in acidity of the gastric contents has been demonstrated on normal human subjects^{14,15}.

Insulin Hyperglycemia. An initial hyperglycemia has been described by BÜRGER and KRAMER¹⁶ and other workers, following the intravenous injection of commercial insulin into human subjects, dogs, and rabbits. This initial rise, which is promptly succeeded by the usual hypoglycemia, was thought by these workers to be due to the direct action of insulin upon the liver in a glycogenolytic sense. Later experiments demonstrated that crystalline or highly purified samples of insulin do not cause an initial hyperglycemia¹⁷⁻¹⁹. These experiments show clearly that this transitory rise is due to impurities and not to insulin.

Diabetes and Fat Metabolism. In view of the important part played by the pancreas in fat metabolism, it is not surprising to find this process occasionally disturbed in pancreatic diabetes. The literature contains a fair number of references to abnormalities of fat assimilation in depancreatized dogs and in human diabetics. These abnormalities have been ascribed to interference with the external secretion. NOTHMANN²⁰ in 1928 and again in 1932 reported his observations on the poor resorption of both fat and protein in depancreatized

¹ EMBDEN, G.: *Klin. Wschr.* **6**, 628 (1927).

² HARROP, G. A., and E. M. BENEDICT: *J. of biol. Chem.* **59**, 683 (1924).

³ AUDOVA, A., and R. WAGNER: *Klin. Wschr.* **3**, 231 (1924).

⁴ SOKHEY, S. S., and F. M. ALLEN: *Biochemic. J.* **18**, 1170 (1924).

⁵ ELLSWORTH, R.: *J. clin. Invest.* **8**, 139 (1930).

⁶ HAÜSLER, H., and O. HEESCH: *Pflügers Arch.* **210**, 545 (1925).

⁷ STAUB, H., F. GUNTHER and R. FROHLICH: *Klin. Wschr.* **2**, 2337 (1923).

⁸ CABITTO, A.: *Riv. Clin. pediatr.* **31**, 1343 (1933).

⁹ BEST, C. H., and J. J. RIDOUT: *J. of biol. Chem.* **63**, 197 (1925).

¹⁰ KUHN, R., H. BAUR and R. HECKSCHER: *Hoppe-Seylers Z.* **141**, 68 (1924).

¹¹ CORI, C. F.: *J. of biol. Chem.* **63**, 253 (1925).

¹² CORI, C. F.: Carbohydrate metabolism. *Physiologic. Rev.* **11**, 143 (1931).

¹³ DOISY, E. A., A. P. BRIGGS, C. H. WEBER and I. KOECHIG: *J. of biol. Chem.* **63**, 48 (1925).

¹⁴ BUSTAMANTE, L. G.: *Archivos Endocrin.* **6**, 295 (1928).

¹⁵ QUIGLEY, J. P., and R. D. TEMPLETON: *Amer. J. Physiol.* **91**, 475 (1930).

¹⁶ BÜRGER, M., and H. KRAMER: *Klin. Wschr.* **9**, 104 (1928).

¹⁷ GEILING, E. M. K., and A. DE LAWDER: *J. of Pharmacol.* **39**, 369 (1930).

¹⁸ NEUWIRTH, I., Co TUI and G. B. WALLACE: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 194 (1929).

¹⁹ BÜRGER, M., and H. KRAMER: *Arch. f. exper. Path.* **156**, 1 (1930).

²⁰ NOTHMANN, M.: *Klin. Wschr.* **7**, May, 6 (1928); **11**, Dec., 24 (1932).

dogs as evidenced by the presence of these materials in the feces. BARGEN and others¹ have recently reported the successful use of pancreatic juice orally for relieving steatorrhea and the accompanying symptoms of weakness and weight loss in cases of diabetes. The most common finding, however, both in diabetic patients and in depancreatized dogs is lipemia. This comprises an increase in the total fat, together with a rise in the phospholipins and cholesterol esters². Insulin has repeatedly been shown to reduce this lipemia^{3,4}. The recent studies of CHAIKOFF⁵ on this subject are significant. This author finds that upon institution of insulin therapy, the abnormally high blood lipid of the depancreatized dog falls, while liver lipid rises. However, if raw pancreas be subsequently added to the diet, the reverse process occurs. It will be recalled that fatty liver is nearly always present in the insulin-treated depancreatized dog, unless raw pancreas be fed⁶. A similar diminution of liver fat was observed by DRAGSTEDT and his associates^{7,8} upon administration of a fat-free alcoholic extract of the pancreas. This finding led them to postulate that the pancreas contains a distinct fat-metabolism hormone ("lipocaic"). Although the relation of this principle to insulin is not established, a summary of its properties will be of interest here.

This principle is considered to be a specific substance, distinct from lecithin and choline. It is found solely in the pancreas, yet is absent from the pancreatic juice. When administered orally in doses of from 1 to 1.5 grams daily, it prevents the development of fatty changes in the liver and clears up such infiltration as is already present. It is therefore believed to have some relation to the transport and utilization of fat.

DRAGSTEDT and associates review in detail the literature dealing with this topic⁸.

Another fat-metabolism disturbance which, like lipemia, is relieved by insulin, is diabetic ketosis. This condition differs from lipemia in being an abnormality of intermediary fat metabolism⁹.

Mechanism of Insulin Action. Most of the physiological effects of insulin have been generally accepted. These effects are best demonstrated in the response of the diabetic organism to treatment with insulin. It is probable, therefore, that the mode of action of the hormone will eventually be explained through a correct interpretation of the cause of diabetes. Efforts to account for diabetic phenomena and the effects of insulin therapy upon them, have until very recently followed two distinct and apparently irreconcilable trends of thought. In view of the close connection between the cause of diabetes and the mechanism of insulin action, these two questions will be considered together in the following paragraphs.

I. The *nonutilization* theory of diabetes supported by the Lusk school¹⁰ postulates that, due to a deficiency of insulin, the capacity of the peripheral tissues to metabolize glucose is nearly or completely lost. Ingested carbohydrate therefore accumulates in the circulating blood to be excreted in the urine when the blood sugar level exceeds the renal threshold. Faulty metabolism of carbohydrates leads to incomplete oxidation of fat in the peripheral tissues with the production of ketone bodies, and eventual acidosis. Administration of insulin restores normal glucose oxidation thereby relieving the associated disturbances.

¹ BARGEN, J. A., J. L. BOLLMAN and E. J. KEPLER: Proc. Meet. Mayo Clin. **11**, 737 (1936).

² BEST, C. H.: The Physiological Basis of Medical Practice. Baltimore: William Wood and Company 1937.

³ RABINOWITCH, I. M., and E. S. MILLS: J. metabol. Res. **7**—8, 87 (1925/26).

⁴ BLOOR, W. R., E. M. GILLETTE and M. JAMES: J. of biol. Chem. **75**, 61 (1927).

⁵ CHAIKOFF, I. L., and A. KAPLAN: J. of biol. Chem. **112**, 155; **106**, 267; **108**, 201 (1934/35).

⁶ FISHER, N. F.: Amer. J. Physiol. **67**, 634 (1924). — HERSHEY, J. M.: Amer. J. Physiol. **93**, 657 (1930).

⁷ VAN PROHASKA, J., L. R. DRAGSTEDT and H. P. HARMS: Amer. J. Physiol. **117**, 166 (1936).

⁸ DRAGSTEDT, L. R., J. VAN PROHASKA and H. P. HARMS: Amer. J. Physiol. **117**, 175 (1936).

⁹ JOSLIN, E. P.: Treatment of Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

¹⁰ LUSK, G.: Science of Nutrition. New York: W. B. Saunders 1928.

Support for this theory rests upon three lines of evidence, namely:

(1) The low respiratory quotient in diabetes¹⁻⁵ led to the conclusion that energy is derived from oxidation of fat alone, carbohydrate oxidation being impossible^{6,7}.

(2) The failure of the R.Q. to rise on ingestion of carbohydrate, taken together with its elevation on insulin injection, is interpreted as evidence that insulin restores the ability of the tissues to burn carbohydrate⁷.

(3) Observations on phlorhizinized animals which show some of the manifestations of diabetes suggest that these animals could not oxidize glucose⁷.

The theory for the mechanism of insulin action in the normal organism supported by those who favor nonutilization is as follows:

Insulin is secreted in the normal organism at a rate dependent upon the concentration of glucose in the blood, for the purpose of regulating the oxidation and deposition of glucose. The details of this process are unsettled. The principal problem is the behavior of the liver glycogen which, contrary to its reaction in the diabetic, is usually lowered by insulin in the normal animal. These effects are explained under the above theory as due to the apparent ability of the glycogen depots to function "according to the needs of the body, either in a glycogenic or glycogenolytic sense." Several suggestions have been offered with regard to the exact way in which insulin exerts its effect:

(1) Insulin may play a part in the intermediary metabolism of glucose. Considerable evidence favors dihydroxyacetone as an intermediary in glucose oxidation⁸. It is burned more rapidly and completely in the normal organism than is glucose, and excreted quantitatively as glucose in the diabetic. It was postulated that an equilibrium exists between glucose and dihydroxyacetone which in the absence of insulin fails to proceed in the direction of the latter to complete oxidation. A similar theory suggests that insulin may act to catalyze the formation of a glucosone from glucose—also considered a step in glucose oxidation.

(2) From *in vitro* experiments in which the physical properties of glucose were studied after incubation with insulin, the alteration of the sugar to a more active form (such as gamma glucose) was postulated. "Neoglucose" and hexosephosphoric acid are other modifications which have been suggested⁸⁻¹².

(3) Insulin was believed by other investigators to act as a coenzyme promoting the action of certain carbohydrate-metabolising enzymes. Evidence for such a function has not been confirmed. The "insulin-kinase" theory of HIMSWORTH¹³ (which postulates that insulin is secreted in an inactive form requiring activation, perhaps by a liver factor) was contested by JENSEN and DE LAWDER¹⁴, and rendered untenable by SOSKIN¹⁵.

(4) There is ample evidence that insulin acts to further the conversion of blood sugar to muscle glycogen¹⁶⁻¹⁸.

II. The *overproduction* theory of diabetes, on the other hand, postulates that peripheral oxidation of glucose is still possible, and that the ultimate responsibility for diabetic phenomena rests upon the liver. The primary disturbance may be in the endocrine regulators (pancreatic diabetes, acromegaly [pituitary]) or in the liver itself (toxic states). In either event, this organ is the site of uncontrolled *gluconeogenesis*, which is defined by advocates of this theory as new formation of glucose from non-carbohydrate precursors, namely, protein and fat. Glucose is thus formed in amounts far exceeding peripheral tissue requirements. It cannot be stored in the liver as glycogen, but instead, piles up in the blood, thereby pro-

¹ GEIGER, E.: Klin. Wschr. **6**, 2000 (1927).

² HOUSSAY, B. A., J. T. LEWIS and V. G. FOGLIA: *Physiol. Abstr.* **14**, 446 (1929).

³ HOUSSAY, B. A., J. T. LEWIS and V. G. FOGLIA: *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 239 (1929).

⁴ BEST, C. H., D. A. SCOTT and A. F. CHARLES: *Amer. J. Physiol.* **100**, 291 (1931).

⁵ SOSKIN, S.: Personal Communication.

⁶ HILL, D. W., and F. O. HOWITT: *Insulin*. London: Hutchinson's 1936.

⁷ LUSK, G.: *Science of Nutrition*. New York: W. B. Saunders 1928.

⁸ LEVENE, P. A.: *Chem. Rev.* **5**, 1 (1928).

⁹ LUNDGAARD, C., C. L. J. GRAM, S. A. HOLBOLL and E. RUD: *Biochem. Z.* **201**, 341 (1928).

¹⁰ HOWITT, F. O., and E. B. R. PRIDEAUX: *Proc. roy. Soc.* **112**, 13 (1932).

¹¹ BRUGSCH, T., and H. HORSTERS: *Biochem. Z.* **175**, 115 (1926).

¹² CHAIKOFF, I. L.: *Trans. roy. Soc. Canada III*, 20, V, 27.

¹³ HIMSWORTH, H. P.: *J. of Physiol.* **81**, 29 (1934) — *Lancet* **2**, 935 (1932).

¹⁴ JENSEN, H., and A. M. DE LAWDER: *Biochem. Z.* **225**, 141 (1930).

¹⁵ SOSKIN, S., I. A. MIRSKY, L. M. ZIMMERMANN and P. C. HELLER: *Amer. J. Physiol.* **114**, 648 (1936).

¹⁶ CORI, C. F.: *Carbohydrate metabolism*. *Physiologic. Rev.* **11**, 143 (1931).

¹⁷ BEST, C. H., V. P. HOET and H. P. MARKS: *Proc. roy. Soc. B.* **100**, 32 (1926).

¹⁸ BEST, C. H., H. H. DALE, V. P. HOET and H. P. MARKS: *Proc. roy. Soc. B.* **110**, 55 (1926).

ducing hyperglycemia and glycosuria. Ketone bodies are intermediary metabolites produced in excess by the liver during gluconeogenesis from fat.

The overproduction theory, first brought into favor in Europe by the experiments of GEELMUYDEN¹ and VON NOORDEN² has of late been gaining increasing support through the work of the MACLEOD school in Canada and of SOSKIN and his associates in the United States. Efforts have been directed toward establishing its major premises, namely:

(1) The diabetic organism is capable of oxidizing carbohydrate.

(a) Hepatectomy is followed by a steady fall of blood sugar in the depancreatized as well as in the normal animal. The administration of dextrose is just as necessary for the survival of the animal in the one case as in the other. Diabetic tissue, therefore, does not differ from the normal in removing and utilizing carbohydrate from the blood stream³.

(b) Depancreatized dogs on an undernutrition protein diet were shown able, without insulin, to utilize carbohydrate according to all the generally accepted criteria. It was concluded, therefore, that the low R.Q. of diabetes does not necessarily indicate a failure of carbohydrate oxidation⁴.

(c) After hypophysectomy, the depancreatized dogs exhibit a steadily falling blood sugar during starvation. Administered sugar is utilized, as evidenced by its disappearance and the revival of the animal⁵.

(d) Dogs which are phlorhizinized, starved or given prolonged injections of epinephrin, all show many of the manifestations of diabetes. All have been shown to utilize carbohydrate⁶.

(2) Carbohydrate may be derived from fat in the diabetic organism. This is a corollary of the overproduction theory, but the chief point of attack by those who oppose it. The objections take two forms:

(1) The process is chemically improbable or impossible.

(2) Even if possible it does not occur. More recent evidence in favor of this transformation is as follows:

(a) It has been shown that carbohydrate is derived from fat in the germinating castor-bean⁷⁻⁹ and in the pupating insect^{10,11}.

(b) There is evidence that odd-carbon-atom fatty acids yield carbohydrate when ingested^{12,13}. There is also evidence that odd-carbon-atom fatty acids may arise from the degradation of naturally occurring fatty acids by alpha and gamma oxidation¹⁴.

(c) GEMMILL and HALMER¹⁵ claim to have observed carbohydrate synthesis during incubation of isolated liver slices. See also KREBS¹⁶ suggestions regarding mechanism serving as a link between carbohydrate breakdown and ketone bodies.

(d) SOSKIN¹⁷, also CHAIKOFF and WEBER¹⁸, obtained from fasting depancreatized animals a glucose excretion greater than could be accounted for by including all possible carbohydrate sources other than fat.

(3) Chief responsibility for the regulation of the blood sugar level rests with the liver, and not with the muscles.

(a) The liver is the sole source of blood sugar in the absence of food, glycogen from muscle not being available for this purpose in the hepatectomized animal¹⁹.

¹ GEELMUYDEN, H.: *Erg. Physiol.* **21**, 1, 274; **22**, 51 (1923/24).

² NOORDEN, C. VON, and S. ISAAC: *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung*. Berlin 1927.

³ MANN, F. C., and T. B. MAGATH: *Arch. int. Med.* **31**, 797 (1923).

⁴ SOSKIN, S.: *J. Nutrit.* **3**, 99 (1930).

⁵ SOSKIN, S., I. A. MIRSKY, L. M. ZIMMERMANN and N. CROHN: *Amer. J. Physiol.* **114**, 110 (1935).

⁶ SOSKIN, S., and I. A. MIRSKY: *Amer. J. Physiol.* **114**, 106 (1935).

⁷ MURLIN, J. R.: *J. gen. Physiol.* **17**, 283 (1933).

⁸ PIERCE, H. B., D. E. SHELDON and J. R. MURLIN: *J. gen. Physiol.* **17**, 311 (1933).

⁹ DAGGS, R. G., and WARDLOW H. S. HALCROW: *J. gen. Physiol.* **17**, 303 (1933).

¹⁰ HITCHCOCK, F. A.: *J. Nutrit. Suppl.* **13**, 21 (1937).

¹¹ TAYLOR, I. R., and H. B. STEINBACH: *Physiologic. Zool.* **4**, 604 (1931).

¹² DEUEL, H. J., J. S. BUTTS, L. HALLMAN and C. H. CUTLER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **33**, 1351 (1935) — *J. of biol. Chem.* **112**, 15 (1935).

¹³ KROGH, A.: *The Respiratory Exchange of Animals and Man*, p. 8, 127. London: Longmans, Green and Co. 1916.

¹⁴ WITZEMANN, E. J.: *J. of biol. Chem.* **95**, 219, 247 (1932).

¹⁵ GEMMILL, C. L., and E. G. HOLMES: *Biochemic. J.* **29**, 338 (1935).

¹⁶ KREBS, H. A.: *Nature (Lond.)* **138**, 288 (1936).

¹⁷ MIRSKY, I. A., and S. SOSKIN: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 1273 (1935).

¹⁸ CHAIKOFF, I. L., and G. G. WEBER: *J. Biol. Chem.* **76**, 813 (1928).

¹⁹ SOSKIN, S., W. S. PRIEST and W. J. SCHUTZ: *Amer. J. Physiol.* **108**, 107 (1934).

(b) Completely depancreatized dogs, receiving a constant intravenous supply of insulin just sufficient to maintain a constant level of blood sugar (i. e., animal has enough, but cannot mobilize any more insulin), gave normal dextrose tolerance tests. When normal dogs were hepatectomized and the blood sugar level maintained by a constant intravenous sugar supply (i. e., the animal can vary its insulin supply, but not the supply of blood sugar), markedly "diabetic" dextrose-tolerance tests were obtained. Thus, a regulatory mechanism in the liver is essential to a normal tolerance test; an increased supply of insulin is not. The diabetic dextrose-tolerance test obtained when insulin is deficient is, therefore, an expression of disturbed hepatic regulation of the blood sugar, and is not due to cessation of peripheral utilization¹.

Advocates of the overproduction theory of diabetes necessarily hold a new view of the mechanism of insulin action in the *normal* organism. It is as follows: The normal blood sugar is maintained by a homeostatic mechanism of the liver whereby this organ decreases its supply of sugar to the blood when the glycemic level rises above the normal liver threshold, just as a thermostat shuts off a furnace when the room temperature rises above the setting of the thermostat. The height of the liver threshold is determined by a balance of endocrine factors acting upon the liver. These factors are, for practical purposes, the opposing influences of the hypophysis and the pancreas¹. In the case of actual or relative insulin deficiency, the threshold becomes very high; when insulin is supplied, the threshold is lowered, and sugar output by the liver is readjusted accordingly. In the insulin resistance of toxic conditions, the mechanism may be wholly or partially disordered so that blood sugar regulation does not occur despite a proper endocrine balance. The activities of the liver which are controlled by this balance are: glycogenesis, gluconeogenesis, and glycogenolysis.

This theory makes it possible to explain the paradoxical decrease in liver glycogen on administration of insulin to normal animals, without resort to teleological reasoning. The insulin lowers the liver threshold and renders the sugar all ready present in the blood stream an adequate stimulus for inhibition of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis. At the same time there is an increased withdrawal of blood sugar for deposition as muscle glycogen. These two processes result in a rapid fall in the blood sugar level, which in turn causes a release of liver glycogen stores (epinephrin mechanism). Thus liver glycogen is decreased during that interval of time which elapses before hepatic gluconeogenesis is able to restore the lost glycogen. An increase in liver glycogen is seen after insulin administration to the diabetic animal because the high initial blood sugar level delays hypoglycemia and because the higher initial rate of gluconeogenesis favors a rise in liver glycogen, as the rate of glycogenolysis is diminishing.

The overproduction theory also offers explanations for certain other experimental and clinical observations, which emphasize the importance of the liver in carbohydrate metabolism. The improvement of diabetic patients with the development of hepatic cirrhosis, first observed by CLAUDE BERNARD², has been repeatedly confirmed^{3,4}. An increased sensitivity to insulin is encountered during the later stages of toxemia, or after the development of a very fatty liver. According to the overproduction theory, these phenomena have a single explanation, namely, reduction in the capacity of the damaged liver cells to form sugar. The symptomatic improvement in diabetes, frequently observed after the institution of a high carbohydrate diet, is attributed to the compensatory action of a greater inhibitory stimulus to the liver in causing even a relatively insensitive liver to reduce its sugar output.

Many investigators are convinced that neither the overproduction nor the nonutilization theory completely explains diabetes⁵⁻¹⁰. It is a hopeful sign of progress that evidence is now forthcoming to indicate that the two opposing views of diabetes are not necessarily mutually exclusive, but that each, to a

¹ SOSKIN, S., M. D. ALLWEISS and D. J. COHN: *Amer. J. Physiol.* **109**, 155 (1934).

² BERNARD, C.: *Leçons sur le Diabète*, pp. 355, 377. Paris 1877.

³ SPRAGUE, R.: *Amer. J. Physiol.* **110**, 488 (1934).

⁴ BORDLEY, J.: *Bull. Hopkins Hosp.* **47**, 113 (1930).

⁵ YOUNG, F. G.: *Lancet* **1936 II**, 237, 297.

⁶ MIRSKY, I. A.: *Amer. J. Physiol.* **116**, 323 (1936).

⁷ MIRSKY, I. A.: *Amer. J. Physiol.* **115**, 424 (1936).

⁸ MACLEOD, J. J. R.: *Carbohydrate Metabolism and Insulin*, p. 101 ff. London: Longmans, Green and Co. 1926.

⁹ BEST, C. H.: *The Physiological Basis of Medical Practice*. Baltimore: William Wood and Company 1937.

¹⁰ BEST, C. H.: *Glandular Physiology and Therapy*. Chicago: American Medical Association 1935.

lesser or greater degree, may constitute one aspect of a more comprehensive understanding. This is exemplified by the recent work of MIRSKY and associates^{1,2} on ketogenesis in the liver, and that of SOSKIN and collaborators (personal communication) on sugar utilization by the muscles. According to the former investigators the production of ketone bodies is associated with a decreased oxidation of carbohydrate, but this decreased oxidation is confined to the liver and is due to a lack of carbohydrate material for oxidation rather than to a failure in the capacity to oxidize. In brief:

“... the production of acetone bodies is the result of an increased catabolism of non-carbohydrate foodstuffs (gluconeogenesis) in the presence of a relative decrease in the carbohydrate available for oxidation by the cells of the liver. The latter condition may result from . . . a persistently accelerated hepatic glycogenolysis (as in pancreatic diabetes) . . . This hypothesis is in accord with the conception that the oxidation of glucose is essential to the complete catabolism of fatty acid, but relegates these processes to the liver and obviates the erroneous assumption that there is a diminution in the utilization of carbohydrate by the extrahepatic tissues in all conditions in which acetone bodies are produced².”

MIRSKY and co-workers have prepared a diagram which illustrates the possible causes for a diminished supply of liver glycogen and is here reproduced:

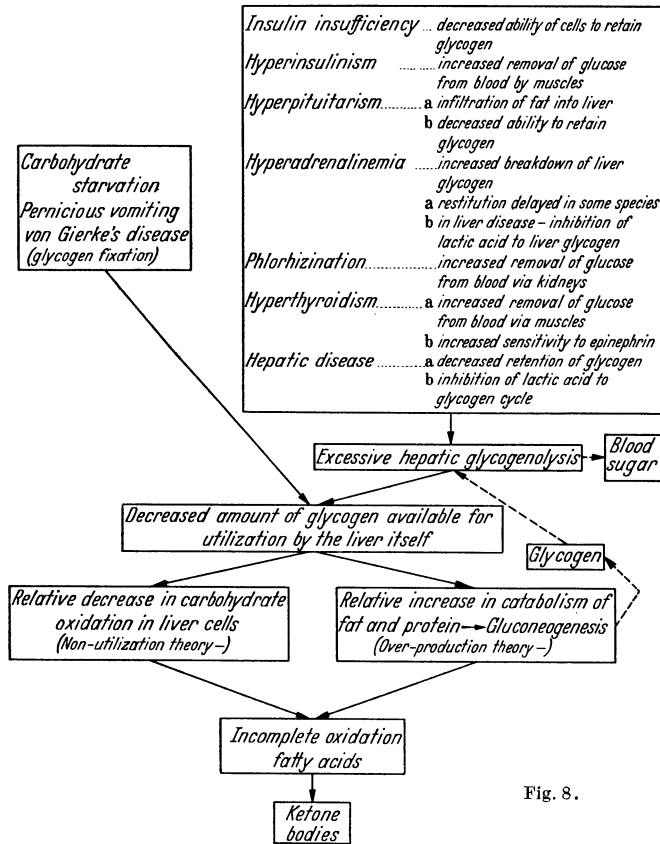


Fig. 8.

The diabetic muscle differs from the normal only in that it utilizes less sugar at any given blood sugar level². However, in both types of animal the rate of sugar

¹ MIRSKY, I. A.: Amer. J. Physiol. **116**, 323 (1936).
² MIRSKY, I. A.: Amer. J. Physiol. **115**, 424 (1936).

utilization varies directly with the height of the blood sugar level. Hence, while the nonutilization theory contains an element of truth, nevertheless the diabetic animal, at its characteristically high blood sugar levels, uses as much or more sugar than the normal animal at its usual normal blood sugar level. The glycosuria and other clinical and experimental manifestation of diabetes, therefore, cannot be ascribed to a decreased sugar utilization but must be due to the overproduction of sugar by the liver.

Endocrine Interrelationships. The newer theories summarized in the foregoing paragraphs attest the growing inclination of present day investigators to place responsibility for the control of carbohydrate metabolism upon the balanced action of several endocrine principles. While a significant relationship to carbohydrate metabolism has been attributed to most of the glands of internal secretion, the exact role of each one in this process has not yet been conclusively determined. The endocrine balance concept, and the current findings which emphasize the growing significance of the hypophysis in this interrelationship are two recent developments which should aid in eliminating the present confusion. A brief review of the relation of insulin to other internal secretions, especially those of the adrenal, thyroid, and hypophysis will serve to illustrate this new approach.

Adrenals. While the abnormalities of carbohydrate metabolism which follow adrenalectomy testify to the importance of the gland in carbohydrate metabolism¹⁻³, the respective roles of adrenal cortex and medulla in relation to insulin and the blood sugar level remain undecided. Epinephrine in pharmacological doses has been shown to raise the blood sugar, probably by promoting glycogenolysis in the liver and perhaps also in the muscle⁴⁻¹⁰. (Cori postulates decreased peripheral glucose utilization as an additional effect of adrenalin injection¹¹. But, it has since been shown that when the arterio-venous blood sugar differences upon which CORI based his conclusion are corrected for rate of blood flow, no such action of adrenalin is observed^{12,13}. Injected epinephrine is thus capable of opposing insulin action. With regard to the physiological function of the intact medulla in carbohydrate metabolism, there are two schools of thought. The belief that epinephrine is reflexly secreted in response to hypoglycemia is supported (1) by the work of BRITTON and associates¹⁴, by CRANDELL¹⁵, and by other workers¹¹, who demonstrated increased sensitivity to insulin in animals in which the medulla alone had been destroyed; (2) by

¹ BRITTON, S. W., and H. SILVETTE: Amer. J. Physiol. **100**, 701 (1932).

² BRITTON, S. W., and H. SILVETTE: Amer. J. Physiol. **118**, 594 (1937).

³ HALLION, L., and R. GAYET: C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 945 (1925).

⁴ CORI, C. F.: Physiologic. Rev. **11**, 143 (1931).

⁵ MOLITOR, H., and L. POLLAK: Arch. f. exper. Path. **154**, 280 (1930).

⁶ CHIDSEY, J. L., and J. A. DYE: Amer. J. Physiol. **111**, 223 (1935).

⁷ SAHYUN, M., and J. M. LUCK: J. of biol. Chem. **85**, 1 (1929).

⁸ CORI, G. T., C. F. CORI and K. W. BUCHWALD: J. of biol. Chem. **86**, 365 (1930).

⁹ LUCKE, H., E. R. HEYDEMANN and O. BERGER: Z. exper. Med. **92**, 711 (1934). — COPE, O., and H. P. MARKS: J. of Physiol. **83**, 157 (1934).

¹⁰ FLUCH, M., H. GREINER and O. LOEWI: Arch. f. exper. Path. **177**, 167 (1935). — HOUSSAY, B. A., and L. GUISTI: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 407 (1930).

¹¹ CORI, C. F., and G. T. CORI: J. of biol. Chem. **79**, 309 (1928).

¹² SOSKIN, S., W. S. PRIEST and W. J. SCHUTZ: Amer. J. Physiol. **108**, 107 (1934).

¹³ SOSKIN, S., H. E. ESSEX, J. F. HERRICK and F. C. MANN: Amer. J. Physiol. **118**, 328 (1937).

¹⁴ BRITTON, S. W., E. M. K. GEILING and H. O. CALVERY: Amer. J. Physiol. **84**, 141 (1928) — J. of Pharmacol. **36**, 235 (1929).

¹⁵ CRANDELL, L. A. J., and I. S. CHERRY: Proc. Amer. J. Physiol. 49th Annual Meeting, Memphis, Tenn. **35** (1937).

CANNON's¹ conclusion that epinephrine discharge occurs at a certain level of hypoglycemia if the adrenals are normal; (3) by MEYTHALER's² observation that the blood sugar fall after insulin injections in normal men is irregular. Since the variations may be correlated with changes in the pulse rate, he postulated an intermittent rather than a "critical point" liberation of epinephrine². PIJOAN³ and RABINOWITCH⁴ claim to have demonstrated these latter effects in patients. Other investigators have furnished additional evidence for the secretion of insulin in response to hypoglycemia⁵⁻⁷.

STEWART and ROGOFF, on the contrary, maintain that no conclusive evidence for this or any function of the medulla has yet been advanced, and that epinephrine hypersecretion has not been established by existing evidence, as an etiological factor in diabetes⁸. These investigators have succeeded in completely suppressing adrenalin secretion without apparent injury to the animal⁹. They have further shown: (1) that complete suppression of epinephrine secretion does not prevent the production of experimental diabetes in dogs by total pancreatectomy¹⁰; (2) that the reaction to insulin of animals with suppressed epinephrine secretion is the same as that of normal animals¹¹; and (3) that adrenal surgery is not as yet of proven value in the therapy of diabetes. In support of the latter statement, a case is cited^{8,12} of bilateral adrenal denervation, performed in an effort to cure diabetes. Symptoms of cortical insufficiency developed (due to circulatory disturbances following operative trauma to the gland) with subsequent death in an Addisonian crisis. This author was able to reproduce both symptoms and autopsy findings in experimental animals, by ligation of the adrenal blood vessels¹³. He therefore concludes that adrenal surgery in diabetes is not only physiologically unsound, and hence valueless, but also extremely dangerous and distinctly contra-indicated⁸. This case lends emphasis to the clinical impression that the deliberate production of a glandular deficiency in an effort to control an existing one is at present, at least, not justifiable.

There is, however, considerable evidence that the adrenal cortex plays an important role in carbohydrate metabolism. The hypoglycemia following adrenalectomy has been mentioned. LONG^{14,15} has observed relief of diabetes as well as increased insulin sensitivity following total adrenalectomy. He suggests that the cortex is in some way concerned with sugar formation from protein. Others have observed increased insulin sensitivity following adrenalectomy^{16,17}.

¹ CANNON, W. B., M. A. McIVER and S. W. BLISS: *Amer. J. Physiol.* **69**, 46 (1924).

² MEYTHALER, F., and E. KLEINEIDAM: *Arch. f. exper. Path.* **178**, 315 (1935); **320**, 330.

³ PIJOAN, M.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 37 (1936).

⁴ RABINOWITCH, I. M., A. F. FOWLER and A. C. CORCORAN: *Canad. med. Assoc. J.* **36**, 111 (1937).

⁵ LA BARRE, J., and P. HOUSSAY: *Ann. de Physiol.* **8**, 340 (1932) — *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 967 (1932).

⁶ BREMS, A., and C. HOLTEN: *Acta med. scand.* (Stockh.) **72**, 571 (1929).

⁷ HOUSSAY, B. A., J. T. LEWIS and V. G. FOGLIA: *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 140, 142, 144 (1929); **101**, 239 (1929).

⁸ ROGOFF, J. M.: *Glandular Physiology and Therapy*. Chicago: American Medical Association 1935.

⁹ STEWART, G. N., and J. M. ROGOFF: *Amer. J. Physiol.* **48**, 397 (1919).

¹⁰ STEWART, G. N., and J. M. ROGOFF: *Amer. J. Physiol.* **65**, 319 (1923).

¹¹ STEWART, G. N., and J. M. ROGOFF: *Amer. J. Physiol.* **65**, 319, 331, 342 (1923).

¹² SNELL, A. M., R. M. WILDER and R. W. CRAGG: *J. of Path.* **43**, 473 (1936).

¹³ ROGOFF, J. M.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 1240 (1931/32).

¹⁴ LONG, C. H. N.: *Ann. int. Med.* **9**, 166 (1935).

¹⁵ LONG, C. H. N., and F. D. W. LUKENS: *J. of exper. Med.* **63**, 465 (1936).

¹⁶ HALLION, L., and R. GAYET: *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 945 (1925).

¹⁷ HARROP, G. A., and A. WEINSTEIN: *J. of exper. Med.* **57**, 305 (1933).

HARTMAN and BROWNELL¹ concluded from their studies on pancreatectomized adrenalectomized dogs maintained with cortin that the cortex is necessary to the production of diabetes. LONG and LUKENS² have reviewed the literature on this subject, and from their experiments present evidence that adrenalectomy has essentially the same effect as hypophysectomy on the blood sugar and insulin sensitivity³. ROGOFF⁴ has succeeded in producing selective injury to the cortex in the dog, verified by autopsy findings in which the symptoms resembled those of ADDISON'S disease.

Thyroid. The secretion of the thyroid gland opposes insulin, presumably by accelerating glycogenolysis⁵⁻⁸. Thyroidectomy relieves diabetic symptoms and increases insulin sensitivity in the depancreatized animal^{9,10}. Furthermore, thyroidectomy has been reported to relieve clinical diabetes, while thyroid treatment aggravated a preexisting diabetes in a patient with myxedema^{11,12}. These effects are probably not due in any significant degree to the action of the thyroid on the basal metabolic rate¹³.

Hypophysis. One of the first investigators to demonstrate experimentally an antagonism between the hormones of the pancreas and hypophysis was BURN^{9,14}, who in 1923, shortly after the discovery of insulin, observed that pituitrin when injected subcutaneously into normal rabbits, elevated the blood sugar and inhibited insulin convulsions. BURN'S findings, which he attributed to the effect of posterior pituitary principles, were promptly confirmed¹⁵⁻¹⁹. Shortly thereafter, GEILING and his associates²⁰ observed that section of the hypophyseal stalk in dogs was followed by hypersensitivity to insulin analogous to that which they subsequently observed in completely hypophysectomized animals. These experiments, repeated many times on animals which were kept alive over several months, extended and confirmed similar earlier findings by HOUSSAY^{21,22} and OLMSTEAD²³. These investigations served to initiate a series of experiments which have resulted in general the acceptance of the hypophysis as an important factor in the regulation of carbohydrate metabolism.

These discoveries were not entirely unexpected. Abberations of sugar tolerance have for many years been reported in connection with hypophyseal disturbances,

¹ HARTMANN, F. A., and K. A. BROWNELL: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 834 (1933/34)

² LONG, C. H. N., and F. D. W. LUKENS: J. of exper. Med. **63**, 465 (1936).

³ LONG, C. H. N.: Ann. int. Med. **9**, 166 (1935).

⁴ ROGOFF, J. M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1240 (1931/32).

⁵ GOLDBLATT, M. W.: J. of Physiol. **86**, 46 (1935).

⁶ BURN, J. H., and H. P. MARKS: J. of Physiol. **60**, 131 (1925).

⁷ BURN, J. H., and H. P. MARKS: J. of Physiol. **59**, VIII (1924).

⁸ FALTA, W.: Med. Klin. **6**, 40 (1910).

⁹ BURN, J. H.: J. of Physiol. **57**, 318 (1923).

¹⁰ HOUSSAY, B. A., and R. R. BUSSO: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1037 (1924).

¹¹ WILDER, R. M., R. F. FOSTER and J. PEMBERTON: Endocrinology **18**, 455 (1934).

¹² SHEPARDSON, H. C., and G. K. WEVER: Internat. Clin. **4**, 132 (1934).

¹³ LUCKE, H.: Z. exper. Med. **91**, 106 (1933).

¹⁴ BURN, J. H.: Quart. J. Pharmacy **1**, 509 (1928).

¹⁵ JOACHIMOGLU, G., and A. METZ: Dtsch. med. Wschr. **50**, 1787 (1924).

¹⁶ HEYMANS, C., and H. PREPCO: C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 1253 (1926).

¹⁷ VOEGTLIN, C., E. R. DUNN and J. W. THOMPSON: J. of Pharmacol. **25**, 137 (1925).

¹⁸ LAWRENCE, R. D., and R. F. L. HEWLETT: Brit. med. J. **1**, 998 (1925).

¹⁹ COOPE, R.: J. of Physiol. **60**, 69 (1925). — COOPE, R., and E. N. CHAMBERLAIN: J. of Physiol. **60**, 92 (1925).

²⁰ GEILING, E. M. K., D. CAMPBELL and Y. ISHIKAWA: J. of Pharmacol. **31**, 247 (1927).

²¹ HOUSSAY, B. A., and M. A. MAGENTA: Rev. Assoc. méd. argent. **37**, 389 (1924).

²² HOUSSAY, B. A., and A. BIASOTTI: Endocrinology **15**, 511 (1931).

²³ OLMSTEAD, J. M. D., and H. D. LOGAN: Amer. J. Physiol. **66**, 437 (1923).

e. g., acromegaly, hypopituitary dwarfism¹⁻³. PIERRE MARIE⁴ (1886), BORCHARDT⁵, GOETSCH, CUSHING and JACOBSON⁶, and others^{3,7-9} have noted a high incidence of glycosuria and of true diabetes in cases of acromegaly. Recent, more extended studies confirm this earlier work. In DAVIDOFF and CUSHING's group of 100 acromegalics, glycosuria was observed in 25%, true diabetes in 12%. Partial hypophysectomy decreased the severity of this diabetes, reduced the insulin resistance which accompanied it, and improved glucose tolerance in these patients¹⁰.

The findings obtained by many investigators working on different aspects of this subject are characterized by their essential agreement with regard to the mutual antagonism between the hormones of the hypophysis and pancreas. Principal evidence for this antagonism obtained from hypophysectomy in the normal animal comprises: (1) Increased sensitivity to insulin. The early experiments summarized above demonstrated that as little as .5 to 1 unit of insulin per kilogram may cause death or a severe hypoglycemia in the hypophysectomized animal. These findings were subsequently confirmed by BARNES and REGAN^{11,12}, LUCKE and others¹³. (2) The occurrence of marked hypoglycemia following fasting, and of spontaneous hypoglycemia. While the blood sugar level of the fed hypophysectomized animal is usually normal, fasting has a pronounced blood sugar lowering effect^{14,15}. Hypophysectomized animals are, moreover, subject to unpredictable "hypoglycemic crises" in which severe convulsive symptoms appear following a moderate drop in blood sugar. Such attacks may not yield to carbohydrate, especially if treatment be delayed, and are frequently fatal¹⁴⁻¹⁶. Recent reports^{17,18} to the effect that hypophysectomy interferes with "liberation of liver" (and perhaps of muscle) glycogen are of interest in this connection.

Additional evidence with regard to insulin antagonism is supplied by the effects of hypophysectomy on the depancreatized animal. HOUSSAY observed that in the absence of the pituitary, pancreatectomy failed to produce hyperglycemia and glycosuria in toads; this he and others later confirmed for the dog^{11,12,16,17,19-22}. In more detail, the effects of hypophysectomy upon the

¹ KENYON, J. H.: Arch. of Neur. **26**, 656 (1930).

² WILDER, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **112**, 192 (1930).

³ LUCKE, H.: Z. klin. Med. **122**, 23 (1932).

⁴ MARIE, P.: Rev. Méd. **6**, 297 (1886) — Brain **12**, 59 (1889).

⁵ BORCHARDT, L.: Z. klin. Med. **66**, 332 (1908).

⁶ GOETSCH, E., H. CUSHING and C. JACOBSON: Bull. Hopkins Hosp. **22**, 165 (1911).

⁷ BRENNING, R.: Z. exper. Med. **90**, 28 (1933).

⁸ DAVIDOFF, L. M.: Endocrinology **10**, 461 (1926).

⁹ ARNOLD, J.: Arch. f. path. Anat. **135**, 1 (1894).

¹⁰ DAVIDOFF, L. M., and H. CUSHING: Arch. int. Med. **39**, 751 (1927).

¹¹ BARNES, B. O., and J. F. REGAN: Endocrinology **17**, 522 (1933).

¹² REGAN, J. F., and B. O. BARNES: Amer. J. Physiol. **105**, 83 (1933).

¹³ LUCKE, H., E. R. HEYDEMANN and R. HECHLER: Z. exper. Med. **87**, 103 (1933).

¹⁴ HOUSSAY, B. A.: Rev. franç. Endocrin. **9**, 423 (1931).

¹⁵ LUCKE, H., E. R. HEYDEMANN and O. BERGER: Z. exper. Med. **92**, 711 (1934). — COPE, O., and H. P. MARKS: J. of Physiol. **83**, 157 (1934).

¹⁶ HOUSSAY, B. A., and A. BIASOTTI: Endocrinology **15**, 511 (1931).

¹⁷ FLUCH, M., H. GREINER and O. LOEWI: Arch. f. exper. Path. **177**, 167 (1935). —

HOUSSAY, B. A., and L. GUISTI: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 407 (1930).

¹⁸ CHAIKOFF, I. L., G. F. HOLTOM and F. L. REICHERT: Amer. J. Physiol. **114**, 468 (1936).

¹⁹ HOUSSAY, B. A., and A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 121 (1930); **105**, 124 (1930).

²⁰ KUTZ, R. L., H. SELYE, O. DENSTEDT, C. BACHMAN, D. L. THOMSON and J. B. COLLIP: Amer. J. Physiol. **109**, 66 (1934).

²¹ HOUSSAY, B. A.: Endocrinology **5**, 103 (1929).

²² LUCKE, H., E. R. HEYDEMANN and R. HECHLER: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **45**, 164 (1933).

diabetic animal include: amelioration of hyperglycemia and glycosuria, relief of acidosis, reduction of D:N ratio, and increased sensitivity to fasting and to insulin. This latter effect, which is even more pronounced than in the non-depancreatized animal, renders the hypophysectomized-depancreatized (HOUSSAY) dog a very useful test object for anterior pituitary preparations. HOUSSAY has summarized the evidence for the mutual antagonism between the hypophyseal principles and insulin in review articles which include extensive bibliographies^{1,2}.

The respective roles of the anterior and posterior pituitary lobes in the mutual antagonism between insulin and the hypophysis require further clarification. Early experimental studies on this subject led to the belief that the blood sugar raising and insulin inhibitory factors were confined to the posterior lobe. Although posterior lobe extracts were shown to be hyperglycemic³, no anterior pituitary extract capable of raising blood sugar or of protecting against insulin was at first available; furthermore, several investigators had extirpated the anterior lobe without producing insulin sensitivity^{4,5}, cf. ⁶. While later findings made necessary the modification of this view, the presence in the posterior hypophysis of active hyperglycemic and insulin-inhibitory factors has nevertheless recently been confirmed by ELLSWORTH and HOLMAN⁷⁻⁹. These investigators consider the active factors to be associated with the oxytocic rather than with the pressor fraction, since much smaller doses of the former are necessary for the production of a hyperglycemic effect. They suggest that the action of the pressor fraction may be due to contamination with the oxytocic, or possibly to secondary (circulatory) phenomena.

The bulk of recent experimental evidence, however, tends to emphasize the importance of the anterior lobe in carbohydrate metabolism¹⁰. Anterior lobe extracts were observed by HOUSSAY and others to cause hyperglycemia and glycosuria in normal depancreatized and in HOUSSAY animals¹¹⁻¹³. They counteract insulin hypoglycemia in normal, hypophysectomized and depancreatized animals¹⁴⁻¹⁶. The insulin sensitivity of the HOUSSAY dog is said to be reduced by their administration^{10,17}. It is a curious fact that fasting causes glycogen storage and relief of symptoms in the diabetic condition produced by the continued use of anterior pituitary extract¹⁸. Estrogenic substances (which are believed to

¹ HOUSSAY, B. A., and A. BIASOTTI: *Endocrinology* **15**, 511 (1931).

² HOUSSAY, B. A.: *Endocrinology* **5**, 103 (1929).

³ GEILING, E. M. K., and C. A. EDDY: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 146 (1928).

⁴ GEILING, E. M. K., D. CAMPBELL and Y. ISHIKAWA: *J. of Pharmacol.* **31**, 247 (1927).

⁵ WIGGERS, C. J.: *Physiology in Health and Disease*. Philadelphia: Lea and Febiger 1936.

⁶ PENCHARZ, R. I., C. F. CORI and J. A. RUSSELL: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **35**, 32 (1936).

⁷ ELLSWORTH, H. C.: *J. of Pharmacol.* **56**, 417 (1936).

⁸ ELLSWORTH, H. C.: *J. of Pharmacol.* **55**, 435 (1935).

⁹ HOLMAN, D. V., and H. C. ELLSWORTH: *J. of Pharmacol.* **53**, 377 (1935).

¹⁰ COLLIP, J. B.: *The Anterior Hypophysis in Glandular Physiology and Therapy*. Chicago: American Medical Association 1935.

¹¹ HOUSSAY, B. A., A. BIASOTTI and C. T. RIETTI: *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 479 (1932); **112**, 494 (1933). — HOUSSAY, B. A., and L. F. LEOIR: *ibidem* **120**, 670 (1935).

¹² HOUSSAY, B. A., and A. BIASOTTI: *Rev. Soc. argent. Biol.* **7**, 3 (1931).

¹³ EVANS, H. M., K. MEYER, M. E. SIMPSON and F. L. REICHERT: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 857 (1932).

¹⁴ LUCKE, H., E. R. HEYDEMANN and R. HECHLER: *Z. exper. Med.* **88**, 65 (1933).

¹⁵ ANSELMINO, K. J., and F. HOFFMAN: *Arch. f. exper. Path.* **179**, 273 (1935).

¹⁶ LUCKE, H., E. R. HEYDEMANN and R. HECHLER: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **45**, 164 (1933).

¹⁷ BENEDETTO, E. DI: *Rev. Soc. argent. Biol.* **8**, 578 (1932).

¹⁸ YOUNG, F. G.: *Lancet* **1936 II**.

suppress the anterior pituitary secretion) were shown by BARNES and REGAN¹ to relieve diabetes in the depancreatized animal. It has been demonstrated that the anterior pituitary diabetogenic principle will act in the absence of all of the endocrine glands² (although Long and others^{3,4} contend that the adrenal medulla is necessary and consider⁵ that this principle acts via the thyroid). It is, however, ineffective in the absence of the liver^{2,6,7}. In view of these findings, it seems probable that the diabetogenic factor exerts its effect directly upon the liver. Its mode of action is as yet uncertain. HOUSSAY suggests that it serves to promote gluconeogenesis from protein⁸; SOSKIN⁹ believes that this principle is concerned with the mobilization and transformation of fat to sugar, with ketone bodies as intermediary products¹⁰. The possibility of a less direct action must not, however, be ignored.

Fractionation of anterior lobe extracts suggests that their diabetogenic power depends upon two or more separate principles. The production of ketosis in the depancreatized animal by the injection of anterior pituitary extracts has been mentioned. These extracts may also cause ketonemia in the normal animal^{11,12}; likewise ketonuria if the diet is high in fat¹³⁻¹⁵. These results suggest the presence of a specific fat metabolism (ketogenic) principle in the anterior lobe. A fraction of the extract has been obtained which, while increasing blood lipid, did not affect blood sugar and is independent of the growth hormone with which the blood sugar-raising principle appears to be associated^{6,16,17}. It is also distinct from the thyrotropic factor¹⁸. In addition to the fairly well differentiated blood sugar raising and ketogenic principles, at least two others have been postulated: (1) YOUNG^{19,20} and MARKS²¹ report the isolation of a separate insulin-resistant or glycotropic factor which they believe capable of inhibiting peripheral oxidation. It is apparently independent of the thyrotropic hormone¹⁹. (2) ANSELMINO and HOFFMAN²² consider that a glycogenolytic substance is also secreted; they claim to have demonstrated such a principle in the blood serum after carbohydrate

¹ BARNES, B. O., J. F. REGAN and W. O. NELSON: *J. amer. med. Assoc.* **101**, 926 (1933).

² HOUSSAY, B. A., and A. BIASOTTI: *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 469 (1933).

³ LONG, C. H. N.: *Ann. int. Med.* **9**, 166 (1935).

⁴ LUCKE, H., E. R. HEYDEMANN and H. HAHNDEL: *Z. exper. Med.* **91**, 483, 492 (1933).

⁵ BARNES, B. O., and J. F. REGAN: *Endocrinology* **17**, 522 (1933).

⁶ COLLIP, J. B.: *The Anterior Hypophysis in Glandular Physiology and Therapy*. Chicago: American Medical Association 1935.

⁷ CAMPOS, C. A., J. L. CURUTCHET and A. LANARI: *Rev. Soc. argent. Biol.* **9**, 11 (1933).

⁸ BIASOTTI, A., and B. A. HOUSSAY: *J. of Physiol.* **77**, 81 (1932). — HOUSSAY, B. A.,

A. BIASOTTI, E. DI BENEDETTO and C. T. RIETTI: *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 497 (1933).

⁹ SOSKIN, S., I. A. MIRSKY, L. M. ZIMMERMANN and N. CROHN: *Amer. J. Physiol.* **114**, 110 (1935).

¹⁰ SOSKIN, S.: *J. Nutrit.* **3**, 99 (1930).

¹¹ HOFFMANN, F., and K. J. ANSELMINO: *Klin. Wschr.* **10**, 2383 (1931).

¹² MAGISTRIS, H.: *Wien. klin. Wschr.* **46**, 908 (1933).

¹³ BURN, J. H., and H. W. LING: *Proc. physiol. Soc. J. Physiol.* **64**, 22 (1927).

¹⁴ BURN, J. H., and H. W. LING: *J. of Physiol.* **65**, 191 (1928).

¹⁵ BURN, J. H., and H. W. LING: *Quart. J. Pharmacy* **2**, 1 (1929) — *J. of Physiol.* **69**, 19 (1930).

¹⁶ COLLIP, J. B.: *Glandular Physiology and Therapy*. Chicago: American Medical Association 1935.

¹⁷ MAGISTRIS, H.: *Rev. Soc. argent. Biol.* **8**, 297 (1932).

¹⁸ BLACK, P. T., J. B. COLLIP and D. L. THOMSON: *J. of Physiol.* **82**, 385 (1934).

¹⁹ YOUNG, F. G.: *J. of Physiol.* **87**, 13P (1936).

²⁰ YOUNG, F. G.: *Lancet* **1936 II**.

²¹ MARKS, H. P.: *J. of Physiol.* **87**, 15P (1936).

²² ANSELMINO, K. J., and F. HOFFMAN: *Z. klin. Med.* **129**, 24 (1935).

²³ ANSELMINO, K. J., and F. HOFFMAN: *Klin. Wschr.* **12**, 1435; **13**, 99, 1048, 1052, 1471 (1934).

feeding. (3) According to HOUSSAY and others^{1,2}, the anterior pituitary produces a glycogenic substance. YOUNG³ suggests that this fraction may affect carbohydrate formation from fat, and cites in this connection the suggestive finding reported by HERTZ⁴ of increased liver glycogen associated with ketonuria in a case of von GIERKE's disease. Although, at least two of these factors have been quite definitely differentiated, many investigators are still of the opinion that the effect of the hypophysis upon blood sugar depends upon a single principle.

Despite extensive experimentation, the precise relation of the anterior pituitary to normal carbohydrate metabolism, aside from its probable share in maintaining the endocrine balance, remains obscure. With regard to its pathological physiology, recent findings suggest that there may be a distinct type of diabetes secondary to anterior pituitary over-activity—perhaps responsible for the "insulin-insensitive" type of diabetes described by HIMSWORTH^{5,6} and attributed by him to a lack of insulin-sensitizing agent. ANSELMINO and HOFFMAN⁷ have recently reviewed the carbohydrate and fat regulating functions of the hypophysis.

A final estimate of the relative importance of the two lobes of the hypophysis in the production of insulin-antagonizing principles is not yet possible. Opinion is divided concerning the effects of extirpating the anterior or posterior lobe alone, probably because of the difficulty attending complete removal of either without damage to the remaining lobe. Furthermore, it is not certain that anterior and posterior lobe principles are completely separated by present methods of extraction. It would appear that the use of extracts obtained from an animal such as the whale in which the lobes are anatomically separate⁸⁻¹⁰ might aid in the solution of this problem.

HOUSSAY has discussed in a recent article the relation of endocrine disturbances to diabetes mellitus¹¹.

Etiology of Insulin Convulsions. Convulsions do not occur in the absence of a peripheral nerve supply¹², in decapitated¹³ or dehydrated¹⁴ animals, but do occur in decerebrate preparations¹³.

There is evidence to show that hypoglycemia *per se* does not necessarily determine the onset and severity of insulin convulsions. It has been observed¹⁵ that convulsions may follow a *sudden* lowering of the blood sugar from a high level to one which is still well above the accepted convulsive level. Conversely, it has been found that the blood sugars of patients under treatment with protamine- and protamine-zinc-insulin preparations (which characteristically produce a *gradual* rate of blood sugar lowering) may reach a dangerously low level without

¹ MAGISTRIS, H.: C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 397 (1932).

² CHIANCA, L.: Fol. med. (Napoli) **18**, 161 (1932).

³ YOUNG, F. G.: Lancet **1936 II**.

⁴ HERTZ, W.: Klin. Wschr. **12**, 1144 (1933).

⁵ HIMSWORTH, H. P.: Lancet **1932 II**, 935.

⁶ HIMSWORTH, H. P.: Lancet **1936 I**, 127.

⁷ ANSELMINO, K. J., and F. HOFFMANN: Z. klin. Med. **129**, 24 (1935).

⁸ GEILING, E. M. K.: Bull. Hopkins Hosp. **57**, No. 3, 123-142 (1935).

⁹ WISLOCKI, G. B., and E. M. K. GEILING: Anat. Rec. **66**, 17 (1936).

¹⁰ VALSÖ, J.: Klin. Wschr. **1934 II**, 1819; **1935 II**, 1183; **1936 II**, 1803 — Z. Anat. **105**, 715 (1936).

¹¹ HOUSSAY, P. A.: Amer. J. med. Sci. **193**, 581 (1936).

¹² RUDY, A.: Med. J. a. Rec. **137**, 463 (1933).

¹³ OLMSTED, J. M. D., and H. D. LOGAN: Amer. J. Physiol. **66**, 437 (1923).

¹⁴ DUBNER, H., and R. W. GERARD: Trans. amer. neur. Assoc. **1936**.

¹⁵ JOSLIN, E. P.: Treatment of Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

the occurrence of convulsions or of any readily recognizable hypoglycemic symptoms¹.

Experimental evidence in the same direction is presented by DRABKIN and his co-workers^{2,3} who found: (1) that dehydration inhibited convulsions in severely hypoglycemic dogs; (2) that the cerebrospinal fluid pressure failed to rise in dehydrated hypoglycemic animals as compared with the hydrated controls. Correlating their findings, these authors concluded that dehydration inhibited convulsions by interfering with the rise of cerebrospinal fluid pressure, and postulated the following mechanism to explain the production of convulsions:

Hypoglycemia (plus hypophosphatemia and low CO₂ capacity),
 ↓
 Anhydremia,
 ↓
 Rise in cerebrospinal fluid pressure,
 ↓
 (Unknown mediating factors, possibly nervous),
 ↓
 Convulsions.

The recent work of DOTTI^{4,5}, however, tends to emphasize the importance of hypoglycemia in the etiology of convulsions. This investigator applied improved methods to the determination of blood sugar levels, and concluded from his findings that there is no sugar in the blood when convulsions occur. He suggests that the earlier figures for blood sugar levels, which were higher than those now available, represented total reducing substances including both glucose and non-glucose. RABINOWITCH and his colleagues⁶ present additional evidence for a direct relationship between insulin convulsions and hypoglycemia. These authors studied the respiratory exchange following the ingestion of carbohydrates in patients with hyperinsulinism. Their observations indicated that symptoms were correlated with the blood sugar level and occurred regardless of the amount of glycogen stored in the body.

Effects of Insulin on Brain and Nerve. The literature dealing with the effects of insulin on brain and nerve has recently been reviewed by GERARD⁷. This author postulates⁸ that convulsions produced by insulin depend upon the non-availability of the carbohydrate fuel essential for the occurrence of normal brain oxidations. He, therefore, relates insulin convulsions to anoxia, and regards them in the same light as convulsions produced by cyanide poisoning and other conditions which interfere with normal oxidations in the brain. He bases his argument partly upon the work of GERARD and SCHACHTER⁹ who found the sugar content of the blood from the sagittal sinus under the action of insulin to be below 30 mgm%. Since non-glucose reducing substances were included, it is possible that, in view of the work of DOTTI and HRUBETZ^{4,5}, the true glucose value at this time was zero.

¹ RABINOWITCH, I. M., J. S. FOSTER, A. F. FOWLER and A. C. CORCORAN: *Canad. med. Assoc. J.* **35**, 239 (1936).

² DRABKIN, D. L., and H. SHELKRET: *Amer. J. Physiol.* **83**, 141 (1927).

³ DRABKIN, D. L., and I. S. RAVDIN: *Am. J. Physiol.* **118**, 174 (1937).

⁴ DOTTI, B.: *J. of biol. Chem.* **104**, 535 (1934).

⁵ DOTTI, B., and M. C. HRUBETZ: *J. of biol. Chem.* **113**, 141 (1936).

⁶ RABINOVITCH, I. M., and A. F. FOWLER: *J. Nutrit.* **9**, 205 (1935).

⁷ GERARD, R. W.: Personal Communication. Article will probably appear in *Arch. of Neur.* **1937**.

⁸ GERARD, R. W.: Chap. in *Annual Review of Biochemistry*. Stanford University Press 1937.

⁹ GERARD, R. W., and R. J. SCHACHTER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 525 (1932).

GERARD also cites the work of KERR and GHANTUS¹ who measured the glycogen content of the cortex of mammalian brains and found it to be 80 to 100 mgm.% as compared with a value of 300 mgm.% for the turtle brain. The glycogen content was not altered by excess food, starvation, or small doses of insulin. However, overdosage with insulin caused a marked fall. DAMESHEK and MYERSON² showed that blood samples taken simultaneously from the brachial artery, jugular and basilic veins, following a dose of insulin, indicated: (1) a decrease in the amount of dextrose taken up by the brain; (2) an increase in the amount of dextrose lost while passing through the muscles; (3) a decrease in the oxygen taken up by both brain and muscles. The cerebrospinal fluid pressure increased even before the onset of the symptoms. These workers likewise believe that abnormal carbohydrate oxidation in the brain explains the neurological symptoms of insulin hypoglycemia.

Some information regarding the possible mechanism of convulsions as explained on this basis is furnished by the work of DUBNER and GERARD³ who show that brain cells deprived of carbohydrate fuel are abnormal and discharge excessively. Their findings are borne out by the direct study of brain potentials in the cat under insulin, and by the ability of insulin to decrease the rheobase and chronaxie of nerve, as shown by REINERS⁴.

IX. The Therapeutic Application of Insulin.

As soon as insulin became available it was adopted for the treatment of diabetes mellitus. The prognosis in this disease has in consequence been profoundly altered. The starving severely diabetic patient, the emaciated and stunted diabetic child, and the patient in intractable coma are now rarely encountered. Insulin has changed the problem of the diabetic from acidosis and coma to arteriosclerosis⁵. The twofold aim of insulin therapy is: (1) to promote a more nearly normal carbohydrate metabolism, as measured by reduction of hyperglycemia and glycosuria; and (2) by the accompanying improvement in the oxidation of fat, to relieve acidosis. The severity of the disease determines in each case the relative importance of these two goals: in the milder stage, insulin plus dietary regulation reduces hyperglycemia; in more severe phases, insulin-dextrose therapy combats acidosis.

Relation to Diet. Diet plays a significant role in insulin therapy⁵⁻¹². In cases of diabetes so severe that the patient is unable to utilize¹³ the carbohydrate of a diet which is adjusted to maintain normal nutrition and activity, insulin becomes essential. In the preliminary adjustment of diet certain nutritional

¹ KERR, S. E., and J. GHANTUS: *J. of biol. Chem.* **116**, 1, 9 (1936).

² DAMESHEK, W., and A. MYERSON: *Arch. of Neur.* **33**, 1 (1935).

³ DUBNER, H., and R. W. GERARD: *Trans. amer. neur. Assoc.* **1936**.

⁴ REINERS, H.: *Klin. Wschr.* **1936 I**, 199.

⁵ JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE: *The Treatment of Diabetes Mellitus*. 6th Ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

⁶ VON NOORDEN, C.: *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung*. Berlin: Julius Springer 1927.

⁷ NEWBURGH, L. H., and F. MACKINNON: *The Practice of Dietetics*. New York: Macmillan 1934.

⁸ CONYBEARE, J. J.: *Manual of Diabetes*. Oxford, New York and London 1935.

⁹ RABINOWITCH, V. M.: *Canad. med. Assoc. J.* **26**, 141 (1932).

¹⁰ GRAY, P. A., and W. D. SANSUM: *J. amer. med. Assoc.* **100**, 1580 (1933).

¹¹ ADLERSBERG, D., and O. PORGES: *Klin. Wschr.* **7**, 1503 (1928). — ADLERSBERG, D.: *Bull. gén. Thérap.* **186**, 58 (1935).

¹² GEYELIN, H. R.: *J. amer. med. Assoc.* **104**, 1203 (1935).

¹³ MACBRIDE, C. M.: *J. clin. Invest.* **15**, 577 (1936).

requirements must be satisfied: (1) the diet must supply the caloric requirement of the individual; (2) it must provide an adequate protein intake: about 2/3 gram per kilo. is a minimum necessity for the adult, 2 to 4 grams for the child; (3) the vitamin and mineral intake must be sufficient. In mild cases, dietary readjustment alone may control the diabetes. Should glycosuria persist many clinicians make a further attempt at control without insulin by decreasing the carbohydrate allowance; if this fails, the carbohydrate is increased and insulin therapy instituted.

Insulin Dosage. The total daily insulin requirement is determined by the severity of the disease and by the type of dietary regulation. Advocates of a liberal carbohydrate allowance (SANSUM¹, SOSKIN²) use correspondingly large doses of insulin, while the more conservative clinicians who maintain the carbohydrate at a lower level (JOSLIN³, WOODYATT⁴, HARROP⁵) prescribe smaller amounts of insulin. On the other hand, according to NEWBURGH's experience⁶ about three out of four diabetics can be maintained in adequate nutrition by a high fat diet without the nuisance and expense of insulin injections and the associated problems of insulin reactions. WILDER⁷, WOODYATT⁴, and FALTA⁸ concur in this observation.

The impression that the diabetic requires less insulin on a high carbohydrate than on a high fat diet often can be explained by the nature of insulin action rather than by the nature of the diet. If a high carbohydrate diet is low in calories a high fat metabolic mixture results⁹. EASON and LYON¹⁰ report that the replacement of fat by carbohydrate gram for gram in the diet can be done without the necessity of increasing the amount of insulin. This procedure decreases the number of calories. If the total calories of the diet are kept the same during the replacement of fat with carbohydrate, it is necessary to increase the dose of insulin to maintain an aglycosuric urine. NEWBURGH and WALLER^{11,12} compared the level of daily available glucose intake at which the same diabetic patient developed glycosuria on a high fat and a high carbohydrate diet. No difference was observed.

Both dietary carbohydrate and urinary excretion of glucose have been used as criteria for the determination of insulin dosage. It is well to remember that these are no absolute criteria. Experiments show that an increase in carbohydrate intake does not call for a proportionate increase in insulin; up to a certain high point the efficiency of insulin appears to improve with added carbohydrate. Again if the insulin requirement is to be estimated by the degree of glycosuria, it is best to start with a dose well below the theoretical equivalent of one unit for each 2—3 grams of excreted glucose, later increasing if necessary.

¹ SANSUM, W. D., N. R. BLATHERWICK and R. BOWDEN: *J. amer. med. Assoc.* **86**, 178 (1930).

² SOSKIN, S.: Personal Communication.

³ JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE: *The Treatment of Diabetes Mellitus*. 6th Ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

⁴ WOODYATT, R. T.: *The Present Status of Insulin Therapy*. Billings, Forcheimer's *Therapeutics of Internal Diseases*. New York: D. Appleton and Co. 1929.

⁵ HARROP JR., G. A.: *Management of Diabetes Treatment by Dietary Regulation and the Use of Insulin*. New York: P. F. HOEBER, Inc. 1924.

⁶ NEWBURGH, L. H.: *Ann. int. Med.* **2**, 645 (1929).

⁷ WILDER, R. M., and D. L. WILBUR: *Arch. int. Med.* **55**, 304 (1935).

⁸ FALTA, W.: *Med. Klin.* **31**, 10 (1935).

⁹ NEWBURGH, L. H., and F. MACKINNON: *The Practice of Dietetics*. New York: Macmillan 1934.

¹⁰ EASON, J., and D. M. LYON: *Lancet* **1933 I**, 743.

¹¹ NEWBURGH, L. H., and D. S. WALLER: *J. clin. Invest.* **11**, 995 (1932).

¹² WALLER, D. S.: *J. amer. dietet. Assoc.* **8**, 119 (1932).

The Relationship between Muscular Exercise and Insulin Action. The use of insulin in the treatment of uncomplicated diabetes cannot be left without mentioning the effect of exercise on the diabetic. The value of exercise in decreasing glycosuria has long been recognized. RICHARDSON¹ has recently shown that the insulin requirement is definitely reduced on days when the patient is unusually active². Exercise is thus a common cause of insulin reactions³. MARBLE and SMITH⁴ advise that insulin be given before exercise, if the exercise is taken shortly before a meal.

Route of Introduction. Subcutaneous injection is the route of choice for administration of insulin. Subcutaneous fibrosis is rarely a serious handicap, even though injections be continued over many years. It is true that local changes in the subcutaneous tissue—insulin lumps and fat atrophies—resulting from repeated injections at the same site, occasionally produce areas in which absorption is poor so that insulin requirement is apparently increased. The use of an injection map, however, serves to prevent the occurrence of these changes². For further details see section on administration of insulin.

Principal Uses of Insulin. Use in Diabetic Coma. True diabetic coma is a state of severe ketone acidosis in which an exceedingly low blood CO₂—commonly below 20 volumes per cent—is accompanied by certain typical symptoms among which are nausea and vomiting, abdominal pain, KUSSMAUL breathing, and not infrequently fever, and visual disturbances. The blood sugar is high and the urine contains ketones. While the pathogenesis of coma is by no means clear, experimental findings⁵ indicate that the severity of the symptoms depends more upon the degree of ketosis than upon the height of the blood sugar *per se*. Diabetic coma may be precipitated by infection, surgical procedures, anesthesia, food indiscretion, insulin omission, and physical exhaustion. To control coma, insulin is given in large doses (20 to 60 units) at intervals of 1/2 to 1 hour with or without glucose. This is continued until the urine begins to clear of ketones and sugar—the indication for the reduction of insulin dosage, and the frequency of administration, or both. In severe coma where circulatory collapse is imminent, insulin may be given by the intravenous route. Since its effect when thus administered is transient though rapid, subcutaneous doses must be given simultaneously. Parenteral fluids such as normal saline, are very important. Fluid is given by mouth when it can be tolerated. Heat is a valuable aid. Gastric lavage relieves nausea, vomiting, and dilatation of the stomach.

Sodium Chloride Balance in Diabetic Coma. ENGEL⁶ has recently suggested the use of sodium chloride as a supplementary therapeutic measure in diabetic coma, as a result of his observation that the sodium chloride balance is disturbed in this condition. It is of interest in this connection that diabetic patients are often inclined to eat much salt, and that they gain weight and feel better if allowed to do so^{2,7}. Other investigators⁸⁻¹⁰ report the reduction of blood sugar

¹ RICHARDSON, R.: *J. clin. Invest.* **13**, 949 (1934).

² JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE: *The Treatment of Diabetes Mellitus*. 6th Ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

³ BRAUCH, F.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 352 (1932).

⁴ MARBLE, A., and R. M. SMITH: *Arch. int. Med.* **58**, 577 (1936).

⁵ SOSKIN, S.: Personal Communication.

⁶ ENGEL, R.: *Klin. Wschr.* **16**, 775 (1937).

⁷ PETERS, J. P., and D. D. VAN SLYKE: *Quantitative Clinical Chemistry*. Baltimore: Williams and Wilkens 1931.

⁸ MCQUARRIE, I., et al.: *J. Nutrit.* **11**, 77 (1936) — *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **10**, 239 (1935).

⁹ GLASS, J., and I. BEILERS: *Z. exper. Med.* **73**, 801 (1930).

¹⁰ WILDER, R. M., and D. L. WILBUR: *Arch. int. Med.* **57**, 422 (1936).

and relief of glycosuria in diabetic patients, by the intravenous or oral administration of large quantities of salt. ENGEL postulates a possible involvement of the adrenal cortex in diabetes to explain the disturbed sodium chloride metabolism. KYDD¹ also discusses the theoretical implications of this symptom.

Insulin in Diabetic Surgery. Infection, accident, and gangrene are the usual indications for surgery in diabetic patients. The advent of insulin, in addition to rendering more hopeful the prognosis in these emergency operations, has enabled diabetics to undergo elective operations as well, without undue hazard. The chief aims in preoperative preparation and postoperative care are to maintain nutrition and to prevent dehydration^{2,3}.

*Use in Diabetes of Childhood*⁴. Diabetes of childhood presents the most difficult, yet the most successful phase of insulin therapy. In pre-insulin days, the diabetic child suffered from incurable malnutrition and intermittent coma, terminating fatally in a relatively short time (2 to 3 years). Today the use of insulin insures more nearly normal nutrition, growth, and development. The general principles of insulin treatment are the same in the childhood as in the adult disease. Children differ from adults in requiring a diet higher in protein and in total calories; insulin is therefore almost universally necessary in the diabetes of childhood. Inasmuch as the diabetic child is more sensitive to insulin than the adult, dosage must be cautiously regulated. Protamine insulin which will be discussed later may prove particularly suitable in the treatment of diabetic children⁵.

The Diabetic Woman during Pregnancy. Insulin has improved the prognosis for a live, healthy baby in pregnant diabetic women and has made possible the elimination of most of the special dangers of pregnancy for the diabetic mother. The therapy of diabetes in pregnancy offers a few special considerations. Uncontrolled diabetes results in a high fetal mortality (WHITE⁶). The maintenance of carbohydrate intake to avoid insulin reactions during hyperemesis gravidarum is difficult; frequent small feedings and small doses of insulin are advisable. The nutritive requirements are high during pregnancy; WHITE⁶ estimates the fetal glucose requirement during the last trimester at 50 grams daily. Insulin is usually necessary to meet these dietary needs and unfortunately the pregnant organism seems especially susceptible to insulin reactions. (See also ⁷⁻⁹.)

Insulin in Heart Disease. Caution is necessary in treating with insulin those cases in which diabetes is complicated by heart disease. Hypoglycemia is particularly to be avoided because of the accompanying reduction of the sugar supply to the already weak heart muscle. Further, there is danger of predisposition to coronary thrombosis if reactions occur in patients with coronary disease.

¹ KYDD, D. M.: J. clin. Invest. **12**, 1169 (1933).

² WALTERS, W., H. W. MEYERDING, E. S. JUDD and R. M. WILDER: Minnesota Med. **17**, 517 (1934).

³ FOWLER, A. F., E. H. BENSLEY and I. M. RABINOWITCH: Canad. med. Assoc. J. **36**, 56 (1937).

⁴ WHITE, P.: J. amer. med. Assoc. **95**, 1160 (1930).

⁵ HAGEDORN, H. C., B. N. JENSEN, N. B. KRARUP and I. WODSTRUP: J. amer. med. Assoc. **106**, 177 (1936).

⁶ JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE: The Treatment of Diabetes Mellitus. 6th Ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

⁷ CUTBERT, F. P., A. C. IVY, B. L. ISAACS and J. GRAY: Amer. J. Physiol. **115**, 480 (1936).

⁸ WOODYATT, R. T.: in ADAIR, F. L., and E. J. STIEGLITZ: Obstetric Medicine. Philadelphia: Lea and Febiger 1934.

⁹ WILDER, R. M., and E. PARSONS: Colorado Med. **25**, 372 (1928).

Experienced clinicians¹ nevertheless advocate the cautious use of small doses in these conditions². According to BARRIE³, the so-called specific injurious effect of insulin on the heart is due not to insulin but to preservatives.

Insulin in Non-diabetic States. Insulin has been adopted as a therapeutic agent in certain non-diabetic conditions, particularly in poor nutrition, and various types of acidosis.

Use in Impaired Nutrition. The nonspecific use of insulin for the purpose of improving nutrition, particularly after debilitating diseases began in 1923. Soon thereafter, insulin was adopted as an adjunct to the treatment of tuberculosis as an aid in improving appetite, hence causing an increase in weight and strength. The dosage must be carefully regulated for each case, and adequate carbohydrate supplied. Not all workers, however, are agreed that insulin is effective in this regard⁴.

Use in Non-diabetic Acidosis. Insulin-glucose therapy is likewise used in various types of non-diabetic acidosis among which are: post-operative acidosis, hyperemesis gravidarum, eclampsia and pre-eclampsia, acute alimentary intoxication, and cyclic vomiting of infancy. The literature on this subject has recently been reviewed by BLOTNER⁵.

Miscellaneous Applications of Insulin. Among the variety of conditions in which insulin has been used with success may be mentioned the withdrawal of morphine in cases of addiction^{6,7}, the prevention of ROENTGEN illness⁸, hyperinsulinism⁹, eclampsia¹⁰, bronchial asthma¹¹, cyclic vomiting¹², menorrhagia, metrorrhagia¹³, and primary dysmenorrhea¹⁴.

Insulin Therapy in Schizophrenia. The wide, though not as yet generally established use of insulin shock in the treatment of catatonics and other depressed schizophrenics¹⁵⁻¹⁷ may derive a rational basis in terms of the findings discussed by GERARD (see section mechanism of insulin convulsions). Some authorities, however, consider the effect of insulin in these conditions to be non-specific and comparable to other forms of shock therapy¹⁸.

SAKEL¹⁹ suggested that insulin shock might be utilized in the therapy of schizophrenia. DUSSIK and SAKEL²⁰ have reported satisfactory social readjustment in 88% of patients whose symptoms were of less than six months duration. This subject, regarding which a considerable literature has already appeared, is reviewed in a recent editorial in the Journal of the American Medical Association²¹.

¹ JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE: *The Treatment of Diabetes Mellitus*. 6th Ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

² REINWEIN, H.: *Dtsch. med. Wschr.* **55**, 951 (1929).

³ BARRIE, M. M. O.: *Quart. J. Pharmacy* **9**, 485 (1936).

⁴ FREYBERG, R. H.: *Amer. J. med. Sci.* **190**, 28 (1936).

⁵ BLOTNER, H.: *J. amer. med. Assoc.* **100**, 88 (1933).

⁶ ANTON, G.: *Arch. f. exper. Path.* **161**, 646 (1931).

⁷ HOWARD, M. Q.: *Trans. amer. therapeut. Soc.* **33**, 103 (1933).

⁸ ALTSCHUL, W., and V. SCHILLER: *Med. Klin.* **30**, 1458 (1934).

⁹ JOHN, H. J.: *Endocrinology* **19**, 689 (1935).

¹⁰ STANDER, H. J., and E. E. DUNCAN: *Amer. J. Obstetr.* **10**, 823 (1925).

¹¹ WEGIERKO, S.: *Presse méd.* **44**, 731 (1936).

¹² LELONG, M.: *Paris méd.* **2**, 341 (1936).

¹³ ALTSCHUL, A.: *J. amer. med. Assoc.* **106**, 1380 (1936).

¹⁴ KLAFTEN, E.: *Zbl. Gynäk.* **59**, 1512 (1935).

¹⁵ STERNFELD: *J. amer. med. Assoc.* **108**, 91 (1937).

¹⁶ *J. amer. med. Assoc.* **108**, 560.

¹⁷ HOFF, H.: *Wien. klin. Wschr.* **49**, 917 (1936).

¹⁸ SLIGHT, D.: Personal Communication.

¹⁹ SAKEL, M.: *Neue Behandlung der Schizophrenie*. Vienna: M. Perles 1935.

²⁰ DUSSIK, K. T., and M. SAKEL: *Z. Neur.* **155**, 351 (1936).

²¹ (1) *J. amer. med. Assoc.* **108**, 640 (1937); (2) **108**, 644 (1937).

Therapeutic Uses of Insulin¹.

Recent Text Books. The following books on insulin and its therapeutic use in diabetes mellitus are listed in the Quarterly Cumulative Index Medicus (Amer. Medical Association) from January 1935 to March 1937.

From Quarterly Cumulative Index Medicus (Vol. 17), Jan.—June, 1935:

BENEDEK, L.: Insulin-Schock-Wirkung auf die Wahrnehmung. Berlin: S. Karger 1935.

DUNCAN, G. G.: Diabetes Mellitus and Obesity. Philadelphia: Lea and Febiger 1935.

HUDDLESTON, M. P.: Food for the Diabetic. 3rd ed. New York: Macmillan Co. 1935.

From Quarterly Cumulative Index Medicus (Vol. 18), July—Dec., 1935:

CONYBEARE, J. J.: Self Care for the Diabetic. 3rd ed. London: Oxford Univ. Press 1935.

FUCCI, N.: Diabète mellito. Bologna: L. Capelli 1935.

MAURIAC, P., and others: Le diabète sucre. Paris: Masson & Cie. 1935.

OEHM, F.: Dem Zuckerkranken. Prague: Calve 1935.

OLIVER, T. H.: Diabetes Mellitus. London: John Bale, Sons and Danielsson, Ltd., 1935.

RATHERY, F.: Le coma diabétique. Paris: J. B. Baillière & Fils 1935.

From Quarterly Cumulative Index Medicus (Vol. 19), Jan.—June, 1936:

CHABANIER, H., C. LOBO-ONELL and E. LELU: Diabète et chirurgie. Paris: Masson & Cie. 1936.

COLEMAN, E. M., and A. E. FISCHER: A Diabetic Primer for Children. New York: The authors (N. D.).

CREUSOT, J.: Étude critique du régime pauvre en graisses et riche en hydrates de carbone dans le traitement du diabète sucré. Paris: Vigot Freres 1936.

FALTA, W.: Die Zuckerkrankheit. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1936.

MOURIQUAND, G., and G. CHARLEUX: Le diabète infantile: Sémétiologie, diététique, insulinothérapie. Paris: Gaston Dorn & Cie. 1936.

SILVESTRI LAPENNA, M.: Come si deve alimentare il diabetico. Note pratiche di dietetica e di cucina. Paris: Gaston Dorn & Cie. 1936.

From Quarterly Cumulative Index Medicus (Vol. 20), July—Dec., 1936:

BORTZ, E. L.: A Diabetic Manual for Practitioners and Patients. Philadelphia: F. A. Davis Co. 1936.

COWEN, M.: Erblichkeits- und Konstitutionsstudien an 54 Zuckerkranken. Arch. d. Julius Klaus-Stiftung **11**, H. 3/4 (1936).

GINECCO MOZO, F.: La diabetes en la practica. Bogota: Editorial Cromos 1936.

KOPELOVICH, M. A.: Pamyatka diabetika. (Handbook for Diabetics.) 3rd ed. Kharkov 1936.

KRARUP, N. B.: Clinical Investigations into the Action of Protamine Insulinate. Copenhagen: G. E. C. Gard 1935.

LAWRENCE, R. D.: The Diabetic ABC. 4th ed. London: H. K. Lewis and Co. Ltd. 1936.

LAWRENCE, R. D.: The Diabetic Life: Its Control by Diet and Insulin. 9th ed. Philadelphia: P. Blakiston Son and Co. 1936.

LE FEVRE, W. M.: A Pamphlet of Instructions for the Diabetic Patient. Muskegon, Mich.: Dana Print. Co. 1936.

MELLINGHOFF, K.: Wegweiser für Zuckerkranke. München: J. F. Lehmanns Verl. 1936.

PORGES, O., and D. ADLERSBERG: Die praktische Durchführung der Ernährung des Zuckerkranken mit fettarmen Kostformen nebst Anweisungen für die Diätküche. 4th ed. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1936.

RATHERY, F.: Le diabète sucré. Paris: J. B. Baillière et Fils 1936.

WILDER, J.: Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheit. Leipzig: Verl. f. Med., Weidmann, 1936.

From Quarterly Cumulative Index Medicus (Vol. 21), Jan.—Mar., 1937:

AUBERTIN, M. E.: Le traitement du diabète infantile par l'insuline. Bordeaux: Imprimerie M. Durand 1936.

CANNAVÒ, L.: Il diabete ipofisario. Contributo allo studio delle sindromi ipofisarie ed ipotalamo-ipofisarie con diabete mellito. Rome: Cultura Medica (Itea Ind. Tip. ed. affini) 1936.

CASTAGNOU, R.: Action hypoglycémiant de l'insuline chez le chien sous l'influence de la pancréatectomie, de la dégénérescence exocrine de pancréas après ligature des canaux et du jeune prolongé. Bordeaux: Imprimerie M. Durand 1936.

¹ The therapeutic applications of insulin is a topic which requires only a skeletal treatment in this book. The literature, however, on this subject is enormous. Evidence in support of this is furnished by the long list of books which have been published in recent times. The references cited in the text are given after the list of books cited from the Quarterly Cumulative Index Medicus.

DEPISCH, F.: Die Diät- und Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit für Studierende und Ärzte. Berlin: Julius Springer 1936.

LEYTON, O.: Diabetes Mellitus. London: John Bale, Sons and Danielsson Ltd. 1936.

SABIC, R.: L'exploration fonctionnelle du pancréas interne. A. L'état normal, dans le diabète sucré, dans le diabète du jeune, et après insulínisation prolongée. Bordeaux: Les éditions Delmas (N. D.).

The Symptoms of Hypoglycemia. *Overdosage of Insulin.* The symptomatology of insulin hypoglycemia may be classified according to the systems involved or the progressive stages of the reaction. J. WILDER¹ has analyzed and discussed the phenomena carefully, HARRIS² has considered the differential diagnosis and therapy, and the many manifestations of the hypoglycemic reaction are reviewed in detail by WAUCHOPE³. Hypoglycemia has presented diagnostic problems in almost all systems of the body. Some of the more common manifestations may be outlined as follows:

(1) Nervous

(a) Autonomic: Sweating, pallor flushing, salivation, tachycardia.

(b) Psychic: Anxiety, confusion, irritability, negativism, dullness, excitement, violence.

(c) Bulbo-pontine: Stammering and other speech disorders, diplopia, nystagmus, anisocoria.

(d) Cortico-spinal: Tremor, transient paralysis, positive Babinsky sign, aphasia, incoordination, twitching, convulsions, epilepsy-like condition.

GRAY and BURTNESS⁴ believe that hypoglycemia is one cause of chronic headache. Neurological manifestations are the most common hypoglycemic symptoms⁵.

(2) Gastro-intestinal—Epigastric sinking sensations, hunger, increase in hunger contractions at blood sugar levels down to 75 mg. per 100 cubic centimeters, gastric atony below that level⁶, occasionally vomiting. HARRIS has⁷ recently reported his experience with the gastrointestinal manifestations of hyperinsulinism. Some of the vague gastrointestinal neuroses have mild grades of hypoglycemia.

(3) Cardio-vascular: Tachycardia and extrasystoles, slight rise in blood pressure, anginal attacks in patients with damaged myocardiums. Hypoglycemia through increased epinephrine secretion results in tachycardia⁸. An increase in circulatory minute volume also occurs⁹. Bradycardia with gastrointestinal symptoms has also been observed¹⁰.

The Diagnosis of Hypoglycemia. The symptoms may be grouped roughly into the stages of the reaction as follows:

First stage (premonitory)—Fatigue, lassitude, restlessness.

Second stage—Sweating, tremor, hunger, anxiety, palpitation.

Third stage—Confusion (resembles alcoholic intoxication), speech difficulties, dimness of vision, diplopia, adults—sullen or hilarious, children—perverse and naughty or unusually quiet.

Fourth stage—twitching, paralyses, convulsions.

Fifth stage—coma.

¹ WILDER, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **112**, 192 (1930).

² HARRIS, S.: Ann. int. Med. **10**, 514 (1936).

³ WAUCHOPE, G. M.: Quart. J. Med. **2**, 117 (1933).

⁴ GRAY, P. A., and H. I. BURTNESS: Endocrinology **19**, 549 (1935).

⁵ RYNEARSON, E. H., and F. P. MOERSCH: J. amer. med. Assoc. **103**, 1196 (1934).

⁶ LA BARRE, J., and P. DESTREE: C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 532; **104**, 112 (1930).

⁷ HARRIS, S.: Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. **2**, 557 (1935).

⁸ CANNON, W. B., M. A. McIVER and S. W. BLISS: Amer. J. Physiol. **69**, 46 (1924).

⁹ ERNSTENE, A. C., and M. D. ALTSCHUL: J. clin. Invest. **10**, 521 (1931).

¹⁰ ORMOND, A. P.: J. amer. med. Assoc. **106**, 1726 (1936).

JOSLIN¹ has contrasted diabetic coma and the insulin hypoglycemic reaction in the following table:

Table 4. Diabetic coma and insulin hypoglycemia.

	Diabetic Coma	Hypoglycemic Shock
Onset.	Several days	Rapid, few hours
Symptoms and Signs	Indigestion, nausea, vomiting, abdominal pain, constipation. Respiration, deep air hunger type Pulse, rapid and thin. Ocular tension, low Skin, dry. No convulsions. Breath sweet (acetone)	Hunger. Respiration, shallow. Pulse, normal. Ocular tension, normal. Skin, moist and cold. Tremor and convulsions.
Urine.	Sugar positive. Ketone bodies positive. Albumin positive or negative. Casts positive or negative.	Sugar slight amount or negative. Ketone bodies negative. Albumin negative. Casts negative.
Blood.	Sugar greater than 350 mg. % Urea increased.	Sugar less than 60 mg. % Urea normal.
Therapy	Insulin effective.	Glucose (intravenously) immediately effective.

Pathologic Histology of Insulin Overdosage. The morbid anatomy of lethal or sub-lethal hypoglycemic states arising from hyperinsulinism contributes very little to an understanding of this condition. WOHLWILL² studied two patients (ages 62 and 29 years) who died following the insulin treatment of diabetic coma. The central nervous system showed ameboid changes in the glia cells, NISSL's degeneration of the ganglion cells and irregular swelling of the axis cylinders but these changes cannot be with certainty ascribed to the insulin. One autopsy report together with a survey of 20 cases of insulin fatality reported in the literature were given by BOWEN and BECK³. In their sixteen year old diabetic patient, insulin shock was mistakenly diagnosed diabetic coma and treated with large amounts of insulin. There were many convulsions. The brain was swollen with obliteration of the sulci of the cerebrum and compression of the ventricles. The vessels of the leptomeninges were dilated and the spinal cord showed pachymeningeal hemorrhage and edema. Four of the six autopsy studies in the literature showed a similar edematous condition of the brain. Rabbits given repeated doses of insulin that did not result in convulsions showed no alterations in the central nervous system in GRAYZEL's experiments⁴, but after one convulsion and especially after numerous convulsions due to insulin injections brain sections showed shrunken hyperchromatic cells with corkscrew shaped processes as well as zones of necrobiosis. These changes were most advanced in the pyramidal cells of the third and fifth cortical layers. Even more extensive changes were produced by DUNNER and his associates⁵.

Hyperinsulinism. This recently recognized condition has attracted widespread attention because (1) of its theoretical importance and (2) because it affords

¹ JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE: *The Treatment of Diabetes Mellitus*. 6th Ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

² WOHLWILL, P.: *Klin. Wschr.* **7**, 344 (1928).

³ BOWEN, B. D., and G. M. BECK: *Ann. int. Med.* **6**, 1412 (1933).

⁴ GRAYZEL, D. M.: *Arch. int. Med.* **54**, 694 (1934).

⁵ DÜNNER, L., B. OSTERTAG and S. THANNHAUSER: *Klin. Wschr.* **12**, 1054 (1933).

an explanation for a variety of conditions which previously had a vague etiology¹. The effects of the injection of excessive amounts of insulin such as hunger, thirst, excitement, fear, and convulsions² were first described in rabbits and similar effects in patients were reported shortly after the introduction of insulin into therapeutics³. With this definite clinical picture in mind spontaneous cases of this type were reported by HARRIS⁴ in 1923. The now classical case of hyperinsulinism was reported by WILDER and his associates⁵. In this patient the symptoms were associated with hypoglycemia and were relieved by frequent carbohydrate feedings. Operation and later autopsy revealed a pancreatic tumor consisting of cells resembling the cells of the islets of LANGERHANS with metastases in the liver from which insulin was extracted. HOWLAND *et al.*⁶ reported a successful operative cure of a similar case. Partial pancreatic resection in patients in whom no pancreatic tumor has been found have usually resulted in only questionable amelioration of the symptoms or the hypoglycemia⁷. Other phases of carbohydrate metabolism are subject to disturbances leading to hypoglycemic states⁸. Examples are: the glycogen-storage, absorption and utilization abnormalities found in connection with liver diseases (hemochromatosis, cirrhosis, carcinoma), muscular dystrophies, undernutrition, and endocrine disturbances (ADDISON'S disease, thyroid and pituitary diseases). Hyperinsulinism must be strictly defined as the secretion of more insulin than is necessary for the normal requirements of the particular case. A few cases of proved hyperinsulinism have been reported and many other types of anomalies of carbohydrate metabolism with hypoglycemia are recognizable, but many cases, at present loosely termed hyperinsulinism, should more accurately be designated as hypoglycemia of unknown etiology.

Etiology of Hyperinsulinism. The definite cases of islet carcinoma^{5, 6, 9} of the spontaneous or endogenous variety of hyperinsulinism and adenoma have been reviewed (21 cases) by WHIPPLE and FRANTZ¹⁰. There are numerous reports of neoplastic growths composed of cells resembling the B cells of the islands of LANGERHANS associated with severe hypoglycemic symptoms. Insulin has been obtained from some of the metastatic nodules in the liver. The possibility of non-neoplastic hypertrophy of the islands of LANGERHANS awaits further proof and so-called functional hyperinsulinism must be distinguished from a variety of poorly defined disorders of carbohydrate metabolism in which hyperinsulinism, per se, is often extremely questionable¹¹. The importance of the pituitary in this hypoglycemic symptom complex has been stressed by WILDER¹².

Diagnosis of Hyperinsulinism. Except in the certain patients whose symptoms resemble the common insulin reaction as observed in the diabetic, the recognition

¹ SEGWALD, J. L.: J. méd. franç. **21**, 231—264 (1932).

² BANTING, F. G., C. H. BEST, J. B. COLLIP, J. J. R. MACLEOD and E. C. NOBLE: Am. J. Physiol. **62**, 162 (1922).

³ BANTING, F. G., W. R. CAMPBELL and A. A. FLETCHER: Brit. med. J. **1**, 8 (1923).

⁴ HARRIS, S.: J. amer. med. Assoc. **83**, 729 (1924).

⁵ WILDER, R. M., F. M. ALLAN, M. H. POWER and H. E. ROBERTSON: J. amer. med. Assoc. **89**, 348 (1927).

⁶ HOWLAND, G., W. R. CAMPBELL, E. J. MALTBY and W. L. ROBINSON: J. amer. med. Assoc. **93**, 674 (1929).

⁷ FINNEY, J. M. T., and J. M. T. FINNEY: Ann. Surg. **98**, 584 (1928).

⁸ WAUCHOPE, G. M.: Quart. J. Med. **2**, 117 (1933).

⁹ BAST, T. H., E. K. SCHMIDT and E. L. SEVRINGHAUS: Acta chir. scand. (Stockh.) **71**, 82 (1932).

¹⁰ WHIPPLE, A. O., and V. K. FRANTZ: Ann. Surg. **101**, 1299 (1935).

¹¹ WAUCHOPE, G. M.: Quart. J. Med. **2**, 117 (1933).

¹² WILDER, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **112**, 192 (1930).

of hyperinsulinism is difficult and the diagnosis in these cases rests finally on the fasting blood sugar level and the glucose tolerance test. HARRIS¹ carried out these tests on all patients in the same routine manner as the serological tests for syphilis. In his recent summary, HARRIS emphasizes the following symptomatic groups: "spells" of various kinds, over-indulgence in sweets and caffeine beverages, gastro-intestinal manifestations especially of the neurosis types but all with abdominal pain simulating the common lesions such as appendicitis and gall-bladder disease, attacks of convulsions and unconsciousness, hysterical and psychotic symptoms. Due to the frequency of fluctuations in the severity of hyperinsulinism, a single normal blood sugar finding does not eliminate the possibility of this disease. HARRIS therefore emphasizes the necessity of a six-hour glucose-tolerance test rather than the usual four-hour test used for the diagnosis of diabetes mellitus, and CONN² has further shown that hourly blood sugar determinations may miss the hypoglycemic point on the curve.

Obviously other conditions may exist along with hyperinsulinism; such conditions as a brain tumor must not be neglected³. Only a small portion of epileptics show hypoglycemia^{4,5}. The various other recognized cases of hypoglycemia must be eliminated. Among the conditions to be differentiated are:

(1) Interference with normal glycogenesis in the liver by infections and intoxications such as with arsenic and phosphorus poisoning or by massive primary or metastatic tumors.

(2) Adrenal insufficiency.

(3) Pituitary dysfunction.

(4) Thyroid dysfunction.

No adequate criteria for the diagnosis of insulomas have been developed. GAMMON and TENNERY⁶ conclude:

"All that can be said is that there is perhaps a tendency for the disease (hyperinsulinism) to be more rapid in its development, more severe in its manifestations, more erratic in behavior and more likely to cause death when tumor is present than in functional hypertrophy of the islands."

The Treatment of Hyperinsulinism. JOHN⁷ has used insulin, in 20-unit doses subcutaneously, three times a day, about 30 minutes after meals in association with the high fat—low carbohydrate regimen in the hope that exogenous insulin will take care of the post-prandial rise in the blood sugar level and thus prevent pancreatic islet stimulation (see also WEIL⁸). CONN⁹ has used a high protein diet to make glucose slowly available to the body.

Dysinsulinism. Dysinsulinism in the sense of an abnormal quality of the insulin secretion is unknown. Quantitative dysinsulinism is perhaps more common than recognized. The term has been used by HARRIS¹⁰ to designate those patients who at one time are clinically diabetic only to present at a later date the signs and symptoms of a hypoglycemic condition (perhaps hyperinsulinism) and also those hypoglycemic conditions in which there is a diabetic glucose-tolerance

¹ HARRIS, S.: Ann. int. Med. **10**, 514 (1936).

² CONN, J. W.: J. clin. Invest. **15**, 673 (1936).

³ GRAY, P. A., and H. I. BURTNESS: Endocrinology **19**, 549 (1935).

⁴ ZISKIND, E., and R. BOLTON: Arch. of Neur. **36**, 331 (1936). — ZISKIND, E., B. S. HOLLORBE and R. O. BOLTON: Amer. J. med. Sci. **192**, 600 (1936).

⁵ MAINZER, F.: Schweiz. med. Wschr. **66**, 546 (1936).

⁶ GAMMON, G. D., and W. C. TENNERY: Arch. int. Med. **47**, 829 (1933).

⁷ JOHN, H. J.: Endocrinology **19**, 689 (1935).

⁸ WEIL, C. K.: Internat. Clin. **4**, 33 (1932).

⁹ CONN, J. W.: J. clin. Invest. **15**, 673 (1936).

¹⁰ HARRIS, S.: Ann. int. Med. **7**, 1084 (1934).

curve. ZECKWER reports a case in which diabetes changed to hypoglycemia; autopsy revealed calculi obstructing the pancreatic duct¹.

Relative Sensitivity and Resistance to Insulin. FALTA and BOLLER² recognized a difference among diabetics in the amount of insulin required to attain aglycosuria.

Insulin sensitivity and resistance has been defined by WILDER³ as follows:

I. Sensitivity—(1) The daily insulin requirement is small.

(2) Hypoglycemic shock occurs if more insulin is given or if insulin is administered without food.

(3) Without insulin a high degree of glycosuria occurs.

II. Resistance—(1) The daily insulin requirement is large (600—700 units⁴).

(2) Excess insulin does not lead readily to hypoglycemic shock.

(3) Without insulin only a slight degree of glycosuria exists.

MACBRYDE⁵ analyzed from this point of view two hundred cases of diabetes kept on the same diet. Diabetic patients dying with glycosuria and hyperglycemia in spite of tremendous doses of insulin are reported (such as the case with a calcareous pancreas described by MASON⁶ who received 2075 units of insulin in one day without effect). WAYBURN⁷ and ROOT⁸ have reported cases resistant to similar doses of insulin. Multiple causes of such insulin resistance exist^{9,10} such as:

(1) Destruction of the pancreas as by calculi, cancer, and hemochromatosis.

(2) Pluriglandular conditions.

(3) Liver diseases^{11,12}.

(4) Skin and muscle diseases.

(5) Infections.

(6) Acidosis both diabetic and uremic¹³.

These fatal situations are rare; nearly all diabetics may be classified into the sensitive or resistant groups as defined by WILDER. The resistant patient is apt to be the middle-aged, asthenic constitutional type, in whom acidosis and coma are rare while the sensitive patient is usually the young, thin, hypotensive asthenic type who is very susceptible to acidosis and whose diabetes resembles that of the depancreatized animal.

COLLIP and his associates have postulated the formation of anti-hormones¹⁴. Whether this is applicable to cases of insulin resistance remains to be proven.

MACBRYDE¹⁵ utilizes the insulin-tolerance test as a practical means of distinguishing insulin sensitive from insulin-resistant cases of diabetes mellitus. Two examples taken from MACBRYDE's studies illustrate the difference between the types.

¹ ZECKWER, I. T.: Arch. int. Med. **54**, 330 (1934).

² FALTA, W., and R. BOLLER: Klin. Wschr. **10**, 438 (1931).

³ WILDER, R. M., and D. L. WILBER: Arch. int. Med. **55**, 304 (1935).

⁴ KARR, W. G., W. A. KREIDLER, C. W. SCULL and O. H. PERRY: Amer. J. med. Sci. **186**, 293 (1931).

⁵ MACBRYDE, C. M.: Arch. int. Med. **52**, 932 (1933).

⁶ MASON: Quoted by JOSLIN.

⁷ WAYBURN, E.: Amer. J. med. Sci. **190**, 157 (1935).

⁸ ROOT, H. F.: New England J. Med. **201**, 201 (1929).

⁹ JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE: The Treatment of Diabetes Mellitus. 6th Ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1937.

¹⁰ POLLACK, H.: Proc. Staff Meeting Mayo Clin. **8**, 453 (1933).

¹¹ LABBÉ, M., R. BONLIN and BALMUS: Presse méd. **43**, 1105 (1935).

¹² SOSKIN, S., M. D. ALLWEISS and I. A. MIRSKY: Proc. centr. Soc. clin. Res. J. amer. med. Assoc. **108**, 504 (1937).

¹³ CONN, J. W.: Amer. J. med. Sci. **192**, 23 (1936).

¹⁴ COLLIP: J. B.: Ann. int. Med. **9**, 150 (1935).

¹⁵ MACBRYDE, C. M.: J. clin. Invest. **15**, 577 (1936).

Table 5. Insulin Tolerance Test (1 unit of insulin subcutaneous per 10 pounds of body weight¹).

		Fasting	1 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	Percentage Fall
Blood sugar mg. per 100 cc.	Sensitive type Case 1	156	124	71	41	41	74
	Resistant type Case 15	173	155	115	102	111	40

The studies of FALTA and his associates² of the blood-insulin content in the normal person, as well as in the sensitive and resistant diabetics, after carbohydrate meals and after insulin injections coupled with the insulin-inactivating properties of blood *in vitro*³, may help to explain some therapeutic difficulties in the use of insulin.

Recent developments have emphasized the importance of the role played by the liver, by other endocrine organs, and probably by the nervous system as well, in insulin activity and disturbances thereof. A few of these newer trends are: the contra-insular hormone⁴, perhaps of posterior pituitary origin⁵; the carbohydrate and fat metabolism hormones^{5,6}, arising in the anterior hypophysis, which cause a decrease in liver glycogen and an increase in the blood ketones, respectively; the alleviation of the effects of pancreatectomy in animals by hypophysectomy⁷; the production of a temporary diabetic state by the injection of anterior hypophyseal extracts; the effects of potassium and sodium intake on the blood sugar level and the insulin requirement⁸; the effect of copper on carbohydrate metabolism⁹; the daily alternating glycogen-retaining and -releasing activity of the liver¹⁰; the results of hepatic and adrenal denervation¹¹; and the concept of an insulin kinase (activator) arising in the liver¹². While these findings hold great promise for future improvement in diabetic therapy, it must be admitted that they have thus far served to complicate rather than to simplify the therapeutic problem. An application of the newer ideas to the treatment of hyperinsulinism is illustrated in a case recently reported by MASON and SLYE¹³ in which the hyperinsulinism yielded to an alteration in the carbohydrate of the diet. The authors present a possible explanation for resistance of this type.

Insulin Hypersensitiveness. By insulin hypersensitiveness is meant not the unusual hypoglycemic responses to insulin but the local reactions described as "allergic". These reactions may vary from a mild local erythema or small hives to a general constitutional reaction characterized by sudden shock, or in less severe cases by giant hives, angioneurotic edema, or asthma. While this type of reaction has at times been shown to be due to a specific type of insulin (hog, beef, etc.) there is also evidence that the sensitivity is due to insulin itself.

¹ MACBRYDE, C. M.: *J. clin. Invest.* **15**, 577 (1936).

² BALLER, R., K. UEBERRAK and W. FALTA: *Wien. Arch. inn. Med.* **25**, 1, 25 (1934).

³ BÜRGER, M., and H. KAHL: *Arch. f. exper. Path.* **174**, 130 (1933).

⁴ LUCKE, H., and H. HAHNDEL: *Z. exper. Med.* **91**, 704 (1933).

⁵ ANSELMINO, K. J., and F. HOFFMAN: *Z. klin. Med.* **129**, 24 (1935).

⁶ STEPPREN, O.: *Wien. Arch. inn. Med.* **26**, 87.

⁷ HOUSSAY, B. A., and A. BIASOTTI: *Endocrinology* **15**, 511 (1931).

⁸ McQUARRIE, I.: *Proc. Staff Meeting Mayo Clin.* **10**, 239 (1935) — *Ann. J. Nutrit.* **11**, 77 (1936).

⁹ SCHWETZ, H.: *Z. klin. Med.* **129**, 739 (1936).

¹⁰ MÖLLERSTÖM, J.: *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **50**, 250 (1932) — *Arch. int. Med.* **52**, 649 (1933).

¹¹ TAKATS, G. DE, and G. K. FENN: *Ann. int. Med.* **7**, 422 (1933).

¹² HIMS WORTH, H. P.: *Clin. Sci.* **1**, 1 (1933).

¹³ MASON, H. H., and G. E. SLYE: *J. amer. med. Assoc.* **108**, 2016 (1937).

In the former case, by changing the type of insulin, all untoward symptoms are sometimes avoided. However, in those cases which are hypersensitive to crystalline insulin the problem is not so simple¹. TUFT² and KARR and his associates³ have reported cases which were relieved following injections of sera from rabbits which had been immunized against the patients' sera. In other instances histamine^{4,5} and desensitization by administration of minute doses of insulin, (1/1000 unit) subcutaneously or intracutaneously at frequent intervals, have been used. It cannot, as yet, be said how permanent such desensitization may be⁶.

BERNSTEIN, KIRSNER, and TURNER⁷ have shown that guinea pigs can be fairly readily sensitized to various insulins, and particularly so by intravenous injections. This raises the question of the unwitting intravenous injection of insulin as a factor in human hypersensitiveness. LEWIS⁸ showed that insulin protein is an active antigen and has succeeded in sensitizing guinea pigs as demonstrated by the Dale guinea-pig-uterine-strip technique. He also showed lack of species specificity. BERNSTEIN and coworkers⁷ are investigating the role of antigen-antibody union in the fixation of insulin as a possible factor in this problem. In the light of their work, it would appear that the beneficial results secured by KARR and his associates³ may be explained as well on the basis of a non-specific desensitization with the rabbit serum as on the hypothesis that "antiantibodies" specific for insulin were formed.

Available Insulin Preparations. Insulin of high purity is now dispensed in ampoules of sterile solution containing 10, 20, 40, 80 and 100 units per cubic centimetre. *Dry powdered preparations*, though more stable, have in general found less favor because of practical inconvenience.

Crystalline Insulin. Experimental and a few clinical studies with crystalline insulin indicate that this preparation gives the same therapeutic effects as an equivalent dosage of a commercial preparation⁹; it has been shown, also, to have a slightly delayed hypoglycemic action¹⁰ not, however, comparable with that of protamine-zinc-insulin preparations.

Protamine-Zinc-Insulin. A problem attending the clinical use of insulin is the marked fluctuation of the blood sugar level from hyperglycemia at the one extreme to insulin reaction at the other, so frequently encountered in the treatment of severe diabetics, especially insulin-sensitive individuals. This effect may be simply explained as resulting from the rapid absorption into the blood of relatively large amounts of insulin followed by prompt but temporary hypoglycemic action. Such fluctuation might therefore be eliminated by a method of insulin administration which would supply the hormone to the blood stream at a rate and in a concentration more nearly physiological. This requirement is met in part by protamine-insulin and protamine-zinc-insulin preparations. The specific advantages of protamine-zinc-insulin preparations are discussed elsewhere (*see Administration of Insulin*).

¹ COLLIP, J. B.: Ann. int. Med. **9**, 150 (1935).

² TUFT, L.: Amer. J. med. Sci. **176**, 707 (1928).

³ KARR, W. G., W. A. KREIDLER, C. W. SCULL and O. H. PETTY: Amer. J. med. Sci. **186**, 293 (1931).

⁴ BAYER, L.: J. amer. med. Assoc. **102**, 1934 (1934).

⁵ COLLENS, W. S.: Amer. J. med. Sci. **188**, 528 (1934).

⁶ KAUFMANN, E.: Dtsch. med. Wschr. **45**, 1955 (1930).

⁷ BERNSTEIN, C. J., J. B. KERSNER and W. J. TURNER: In press.

⁸ LEWIS, J. H.: J. amer. med. Assoc. **108**, 1336 (1937).

⁹ HOWARD, J. E., and A. DE LAWDER: Bull. Hopkins Hosp. **52**, 173 (1933).

¹⁰ FREUND, H. A., and S. J. ADLER: J. amer. med. Assoc. **107**, 573 (1936). — (See also discussion under Administration of Insulin.)

These new insulin preparations are still in the experimental stage. They have been endorsed by experienced and conservative clinicians, and are being generally introduced. Protamine-zinc-insulin has been approved by the American Medical Association for listing in *New and Nonofficial Remedies*; its preparation, properties, and uses are well reviewed in a recent article in the *Journal of the American Medical Association*¹. RICHARDSON² also considers these questions, and emphasizes the importance, during a change from standard to protamine-zinc-insulin, of continuing the former in gradually decreasing doses for the first three days, or until the slower acting protamine preparation becomes effective. Great interest attends the future development of these preparations.

X. Morbid Anatomy.

Hypoinsulinism. The volume of data favoring the islet tissue as the site of insulin formation renders somewhat paradoxical the absence of pathognomonic island changes in the diabetic pancreas; furthermore, the non-specific lesions—hyalinization, fibrosis, hydropic degeneration—which unquestionably occur in a majority of cases, are not infrequently found in the non-diabetic patient as well. On this account, the role of the islands in the etiology of diabetes was for many years unrecognized, and the exact mechanism whereby insulin deficiency is produced still remains obscure.

The observations in WARREN's study³ of the condition of the islets in 259 cases of diabetes mellitus from infancy to the ninth decade of life and also in 200 non-diabetic cases are recorded

in Table 6. Of the 259 diabetics, 24 per cent showed no islet abnormalities with current histological methods including the technics of LANE⁴ and BENSLEY⁵. Two hundred sixty-one other diabetic cases collected by WARREN from the recent literature showed a similar incidence of islet pathology. Non-diabetic autopsies revealed no abnormalities in 83.5 per cent. These non-diabetic cases

Table 6. The morphological changes in the islets of LANGERHANS in patients with diabetes mellitus compared with a similar series of non-diabetics.

Morphological Changes	Diabetics	Non-Diabetics
	259 cases %	200 cases %
Fibrosis	24.4	7.5
Hyalinization	31.5	2.0
Hypertrophy	7.0	2.5
Hydropic Degeneration . .	5.4	1.0
Lymphocytic Infiltration .	3.2	0.0
Pyknotic Nuclei	2.2	1.0
Mitotic Figures	—	1.5
Adenoma	0.35	0.5
Hemorrhage	0.7	0.5
No Changes	24.4	83.5

covered the same age range and were consecutive autopsies in a general hospital.

Hyalin Islets. The hyalinization of the islets described by OPIE⁶ in 1901 is present in only a small percentage of diabetic cases. Furthermore, among WARREN's³ 89 cases of hyalinization 96.6 per cent were in patients over 40 years of age, i. e. at an age when such changes are prevalent and are particularly evident in the spleen, which lies in the same vascular circuit as the pancreas. Because of its presence in non-diabetics such insular destruction is hardly the result of insulin deficiency, though it may play an etiological role in insulin deficiency through

¹ J. amer. med. Assoc. **108**, 640, 644 (1937).
² RICHARDSON, R.: Amer. J. med. Sci. **193**, 606 (1937).
³ WARREN, S.: *The Pathology of Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea and Febiger 1931.
⁴ LANE, M. A.: Amer. J. Anat. **7**, 409 (1907).
⁵ BENSLEY, R. R.: Amer. J. Anat. **12**, 297 (1911/12).
⁶ OPIE, E. L.: J. of exper. Med. **5**, 397, 527 (1901).

destruction of islet cells or separation of the islets from the blood stream. The expected correlation of this lesion with generalized arteriosclerosis in both diabetics and non-diabetics exists. Occasionally such a case seems to be part of a generalized amyloidosis¹.

Fibrosis of the Islands of LANGERHANS. This is the next most frequent lesion. No capsule is visible around a normal islet of LANGERHANS². Like hyalinization, fibrosis is usually found in the elderly patient, with or without diabetes mellitus, along with arteriosclerosis of the pancreatic vessels and interacinar and interlobar pancreatic fibrosis. WARREN¹ has not observed fibrosis in the pancreas of patients with diabetes of less than two years duration.

Lymphocytic infiltration along with fibroblasts and clasmatocytes is reported in young patients with severe diabetes of short duration.

Hydropic Degeneration of Islet Tissue. Hydropic degeneration of the cells of the islets has attracted a great deal of attention since this lesion was described by WEICHELBAUM³. The granules of the cells disappear and are replaced by vacuoles which increase in size and coalesce until the cell consists of a watery material containing a nucleus. ALLEN⁴ considers this lesion significant for several reasons: (1) it is a destructive morphological lesion present in both clinical and experimental diabetes; (2) it supports the islet theory of diabetes; (3) it explains the temporary impairment of tolerance arising during periods of inadequate control of diabetes; (4) it is an endocrine example of morphological breakdown due to over-stimulation. This lesion was found also by HOMANS⁵ in the islets remaining in the diabetic cat following sub-total pancreatectomy. Although ALLEN cautioned against misinterpretation of the rapid postmortem changes which occur in the pancreas, WARREN¹ finds that hydropic degeneration is exceedingly rare in pancreatic tissue obtained less than three hours post-mortem, but is common after that time. He furthermore reports that if a fresh pancreas which shows no hydropic changes is allowed to stand at room temperature for eight hours before being placed in fixative, the islands then show this hydropic degeneration. As WARREN also points out, the existence of this lesion in the pancreas for a long period of time is not consistent with what is known of cellular pathology. Continuous regeneration of islet tissue associated with simultaneous destruction by hydropic degeneration terminating in the disappearance of the islet must be assumed. Sufficient signs of regeneration to justify this assumption are not recognized in these pancreatic sections. Like the other pancreatic islet lesions of diabetes, hydropic degeneration has been recorded in non-diabetics.

Hydropic degeneration is common in sub-totally depancreatized animals subjected to functional overstrain of the remnant of islet tissue. In view of this fact, the relative infrequency with which this lesion is being encountered during the present era of insulin therapy, appears significant.

Islet Hypertrophy. Hypertrophic changes of two types have been observed in the islets. Columnar shaped cells with a central nucleus instead of the cuboidal polyhedral islet cells are reported in a variable per cent of diabetic autopsies by several observers (CECIL⁶; WEICHELBAUM⁷). Increase in the size of the islets without any change in the cell characteristics is also observed. In association with

¹ WARREN, S.: *The Pathology of Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea and Febiger 1931.

² OTANI, S.: *Amer. J. Path.* **3**, 123 (1927).

³ WEICHELBAUM, A.: *Wien. klin. Wschr.* **24**, 153 (1911).

⁴ ALLEN, F. M.: *J. metabol. Res.* **1**, 5 (1922).

⁵ HOMANS, J.: *J. med. Res.* **30**, 49 (1914).

⁶ CECIL R. L.: *J. of exper. Med.* **11**, 266 (1909).

⁷ WEICHELBAUM, A.: *Sitzungsber.* **117**, 211 (1908).

hyalin changes, extension of islet tissue between adjacent acini resulting finally in very large hyalin masses is observed. WARREN stresses the presence of mitotic figures in the islets. These were also seen along with necrosis of islet tissue in non-diabetics dying of severe infections such as lobar pneumonia and diphtheria.

BOYD and ROBINSON¹ described the autopsy of a diabetic child killed accidentally who had during a year's treatment shown an increase in carbohydrate tolerance from 15 to 45 gram of carbohydrate daily (insulin from 90 units to 0 units daily). The islet appeared normal and there was obvious regeneration of islets and acini. Some of the islets were small in size consisting of only 6—8 beta cells without alpha cells which lay in close proximity to the pancreatic ducts. According to BENSLEY² this is the appearance of regenerating islet tissue in the experimental animal.

Infrequent Histological Changes. The occurrence of pyknotic nuclei with acidophilic cytoplasm unassociated with other islet lesion is an occasional accompaniment of insulin deficiency. Post mortem changes could be eliminated in each instance^{3,4}. Hemorrhage into the islets was observed in diabetics with congestive heart failure. Adenomas occurred more frequently in non-diabetics. Fatty infiltration is of questionable etiological significance⁵. The pathological evidence for the etiology of diabetes in the islets of LANGERHANS is inconclusive, and its inconstancy and variability may even cast doubt on the etiological role of many of the lesions that have been observed in diabetic patients.

General Pancreatic Pathology. Changes in the entire pancreas involving primarily the acinous tissue may destroy sufficient islet tissue to produce the diabetic state. Pancreatitis, not acutely fatal, has been reported accompanying diabetes mellitus⁶. Pancreatic abscess, calculi obstructing the pancreatic ducts associated with infection, amyloidosis, and arteriosclerosis have occasionally been reported in patients with physiological deficiency in insulin action. Fibrosis, interacinar and interlobar, has long been stressed and is often accompanied by the other islet lesions already mentioned. In general, carcinoma is rare among diabetic patients. However, the incidence of carcinoma of the pancreas among diabetics far exceeds that of a non-diabetic group. Islet carcinoma is a known cause of hyperinsulinism. In hemochromatosis the pancreas as well as the liver is involved in the progressive pigmentation and fibrosis.

Quantitative Changes in the Islets of LANGERHANS. In view of the contradictory evidence obtained from studies of island lesions, several investigators have sought to explain insulin insufficiency on the basis of a decrease in the number of islands³.

The highly vascular nature of the pancreatic islets suggests an analogy with the glomeruli of the kidney in alternating periods of rest and function—periods of active circulation and periods of rest without circulation. Such opening and closing of the blood circulation of the islets has been observed in mammals by both COVELL⁷ and BERG⁸. A spastic condition localized in these vessels such as is postulated in the generalized arteriolar system in malignant hypertension (nephrosclerosis) is an attractive hypothesis to explain the insulin deficiency in these cases with normal-appearing islet tissue at autopsy.

¹ BOYD, G. L., and W. L. ROBINSON: *Amer. J. Path.* **1**, 135 (1925).

² BENSLEY, R. R.: *Amer. J. Anat.* **12**, 297 (1911/12).

³ WARREN, S.: *The Pathology of Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea and Febiger 1931.

⁴ GIBB, W. F. J., and V. W. LOGAN: *Arch. int. Med.* **43**, 376 (1929).

⁵ WILDER, R. M.: *South. med. J.* **19**, 241 (1926).

⁶ WARFIELD, L. M.: *J. amer. med. Assoc.* **89**, 654 (1927).

⁷ COVELL, W. P.: *Anat. Rec.* **40**, 213 (1928).

⁸ BERG, B. N.: *Amer. J. Physiol.* **95**, 186 (1930).

WARREN¹ has summarized as follows the morphological changes in the pancreas which may lead to insulin insufficiency:

I. Destruction of Pancreatic Tissue (both insular and acinar).

- (1) Pancreatitis: (a) Acute. (b) Chronic. (c) Calculous.
- (2) Malignant Disease: (a) Primary. (b) Metastatic.
- (3) Hemochromatosis.
- (4) Toxic Injury.

II. Selective Destruction of Insular Tissue.

- (1) Hyalin—Amyloid.
- (2) Fibrosis.
- (3) Toxic Injury (Lymphocytic Infiltration).
- (4) Hydropic Degeneration.

III. Inadequate Insular Tissue (Congenital).

IV. Inadequate Blood Supply—Arteriosclerosis.

This author¹ stresses the chronicity of diabetes and believes that the action of an initial injurious agent has become masked by long years of damage and repair. The great variability in the appearance of the islets in association with any of these lesions may be explained only by postulating simultaneous processes of damage and regeneration. With this process of regeneration going on, cure of diabetes should occur unless the injurious agent continues to act at a rate equal to the rate of renewal of islet tissue. If this mechanism be accepted, the recent suggestions regarding an extrapancreatic cause for the insulin deficiency for at least some cases of diabetes gains considerable plausibility. Conditions resulting from interference with other phases of carbohydrate metabolism such as hemochromatosis, and the glycogen storage diseases have definite clinical, metabolic and pathological characteristics.

Extra-Pancreatic Pathology—Endocrine. Pluriglandular aberrations have long been associated with the diabetic state, such as the diabetes of some acromegalics. The change in carbohydrate tolerance and insulin sensitivity in hypophysectomized animals points to a role of the pituitary in carbohydrate metabolism². ANSELMINO and HOFFMAN³ claim to have isolated from the blood and urine of diabetic patients ketogenic and liver-glycogen-decreasing principles which are found in normal individuals only after fasting or following a carbohydrate meal. They suggest that these factors may be of pituitary origin, and review the literature on the relation of the pituitary to carbohydrate and fat metabolism.

Morphological changes in the anterior lobe of the hypophysis in diabetic necropsies were described as long as twenty years ago by FRY⁴ and later by KRAUS⁵ and GLEN⁶. GLEN describes a clinical type of diabetes occurring in the first decade of life showing a low blood sugar level with a high degree of glycosuria, marked changes in carbohydrate tolerance, and often striking improvement in the diabetes after the age of puberty. No morphological lesions were observed in the pancreatic islet tissue but the pituitary was shrunken and fibrotic with an excess of apparently empty eosinophilic cells. Neither WARREN¹ nor LABBÉ and PETRESCO⁷ found any hypophyseal alterations in diabetic autopsies. How-

¹ WARREN, S.: *The Pathology of Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea and Febiger 1931.

² HOUSSAY, B. A., and A. BIASOTTI: *Endocrinology* **15**, 511 (1931).

³ ANSELMINO, K. J., and F. HOFFMANN: *Z. klin. Med.* **129** (1935).

⁴ FRY, H. J. B.: *Quart. J. med.* **8**, 277 (1915).

⁵ KRAUS, E. J.: *Virchow's Arch.* **228**, 68 (1920).

⁶ GLEN, A.: *Glasgow med. J.* **122**, 194 (1934).

⁷ LABBÉ, M., and M. PETRESCO: *Ann. d'Anat. path.* **11**, 761 (1934).

ever, eosinophilic cell changes have been described¹ as the result of daily doses of insulin in the guinea pig. A case of sinus cavernosis thrombosis with necrosis of the anterior lobe of the hypophysis, glycosuria, normal-appearing islets of LANGERHANS, and luteinization of the ovaries was reported by KOLLER². MACBRYDE'S studies of the dietary management³ of diabetes mellitus on the basis of the insulin-tolerance test points the way to a practical etiological differentiation of the pancreatic and the extra-pancreatic types⁴ of diabetes.

Arteriosclerosis. Arteriosclerosis is perhaps the most frequently encountered pathological lesion in diabetes, especially among the older age groups. WARREN⁵ points out morphological differences in the arteriosclerosis of diabetics and non-diabetics, but a casual relationship between diabetes and arteriosclerosis has not been demonstrated. Diabetic arteriosclerosis differs in no way from the arteriosclerosis of non-diabetics but occurs more frequently and earlier in life. Obesity and gall bladder disease may be considered in the same category although the latter, through the extension of infection to the pancreas, may also play an etiological role in diabetes.

Glycogen Deposition. Diabetic tissues are subject to disturbances in glycogen deposition. Examples are: the deposition of glycogen in the epithelial cells of HENLE'S loop and the proximal convoluted tubules in the kidney, the diminution of glycogen in liver, skin, and muscles, and the increase of glycogen in the heart. Control of the diabetic state with insulin results in a normal distribution of stainable glycogen⁶. Chemical analysis has been compared with the glycogen stain in histological sections⁷. OTTENSTEIN⁸ demonstrated a correlation between the skin glycogen and the skin-diastrase content in diabetes.

Lipoid Storage. Increased deposits of lipoid material in the cells of the reticuloendothelial system, notably in the spleen, have been observed in autopsies on diabetic patients. The normal spleen shows no gross fat. Xanthoma diabeticorum may occur with the lipemia of uncontrolled diabetes⁹. The yellow intimal plaques on the aorta may be xanthomas. An increase in liver fat and a decrease in the fat content of the skin¹⁰ have been reported. BLOOR and his associates¹¹ have observed changes in the lipid content of the peripheral nerves in diabetes.

¹ COLLIN, R., P. DROUET, J. WATRIN and P. FLORENTIN: *Rev. franc. Endocrin.* **10**, 271 (1932).

² KOLLER, F.: *Endokrinologie* **12**, 401 (1933).

³ MACBRYDE, C. M.: *J. clin. Invert.* **15**, 577 (1936).

⁴ MAINZER, F.: *Schweiz. med. Wschr.* **66**, 546 (1936).

⁵ WARREN, S.: *The Pathology of Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea and Febiger 1931.

⁶ WARREN, S.: *Amer. J. med. Sci.* **179**, 482 (1930).

⁷ POPPER, H., and O. WOZASEK: *Virchow's Arch.* **279**, 819 (1931).

⁸ OTTENSTEIN, B.: *Biochem. Z.* **240**, 328 (1931).

⁹ CURTIS, A. C., J. M. SHELDON and H. C. ECKSTEIN: *Amer. J. med. Sci.* **186**, 548 (1933).

¹⁰ MATTHEWS, V. J., J. K. NEWTON and W. R. BLOOR: *J. of biol. Chem.* **108**, 145 (1935) — HANSEN, P.: *J. amer. med. Assoc.* **106**, 913 (1936).

¹¹ JORDAN, W. R., L. O. RANDALL and W. R. BLOOR: *Arch. int. Med.* **55**, 26 (1935).

Namenverzeichnis.

- Abbatucci, S. 56.
 Abderhalden, E., u. E. Wertheimer 219.
 Abel, J. J. 208.
 — u. E. M. K. Geiling 207, 209.
 —, E. M. K. Geiling, C. A. Rouiller, F. K. Bell u. O. Wintersteiner 208, 210, 212.
 Abelin, J., u. E. Goldener 229.
 Ableson, M. 66, 104.
 Abramson, H. A. 211.
 Acree 210.
 Adair, F. L., u. E. J. Stieglitz 265.
 Adam, D. 166.
 Adams 42, 212.
 —, Roger 11.
 —, R. 14, 18, 30, 33, 34, 35, 41, 43, 44, 45, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 122, 124.
 —, R., u. Mitarbeiter 64, 66, 72, 117, 124.
 —, W. M. Stanley, S. G. Ford u. W. R. Peterson 43.
 —, W. M. Stanley u. H. A. Stearns 43.
 —, S. F. 222.
 Addison 256.
 Adelheim, R. 91.
 Adler, S. 225, 226, 228.
 —, S. J. 274.
 Adlersberg, D. 239, 267.
 — u. O. Porges 262.
 —, L. 242.
 Adriens 24.
 —, L. 15, 19.
 Advier u. Peirier 66, 67, 68.
 de Aguiar Pupo 56, 93, 122.
 —, J. 20, 22, 54, 114.
 Ahlfeld, J. 106.
 Ahlgren, G. 240.
 Ainslie, W. 7.
 Aiyar, G. K. 14, 17, 18, 24, 26.
 Akers 26.
 —, N. Ch. 36, 37.
 Albus, G. 129, 130, 136, 153, 154, 163, 164.
 Alers, N. Th. 22.
 Alexis u. Menaut 24.
 Alexis, M. L., u. B. Menaut 6, 15, 18, 56, 101.
 Alfonso, M. F. 3, 51.
 —, J. M. 59, 112.
 Alfred, E. S. R. 53, 109.
 Allan u. Gunn 191.
 —, F. M. 270.
 Allen, F. 244.
 —, F. M. 198, 201, 203, 231, 248, 276.
 —, F. N. 221, 226.
 —, R. S. 206, 207, 220, 223.
 —, H. A. Piper, C. P. Kimball u. J. R. Murlin 206.
 Alloway, F. L., u. J. E. Lebensohn 118.
 Allweiss, M. D. 239, 242, 244, 245, 252, 272.
 Alonso, J. M. 63.
 Altschul, A. 266.
 —, M. D. 268.
 —, W., u. V. Schiller 266.
 Altschuler, S. S., u. R. Leiser 228.
 —, S. S., u. S. C. Werch 208.
 Alwens, W. 61, 73, 91, 118.
 Do Amaral, E., u. U. Paranhos 9, 10, 51, 53, 77.
 Ambrogio, A. 59.
 Ambrosiani 197.
 Amies, C. R. 52.
 Anderson, A. B. 205.
 —, H. H. 53, 64, 66, 74, 85, 87, 93, 105.
 — u. J. van D. Anderson 91, 92.
 —, P. Cerqueira, J. van D. Anderson u. H. Portugal 91.
 —, G. A. Emerson u. C. D. Leake 35, 64, 66, 74, 76, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 105, 123.
 van D. Anderson, J. 91, 92.
 Ando, K. 234.
 André 17, 24, 26.
 —, E. 11, 14, 15, 18, 20, 22, 28, 29, 36, 37.
 — u. D. Jouatte 20, 22, 35, 37, 38, 39, 42.
 —, Z. 50, 51, 118.
 — u. V. Labernadie 51, 118.
 Anselmino, K. J. 259.
 Anselmino, K., J. u. F. Hoffmann 258, 259, 260, 273, 278.
 Anton, G. 266.
 Aoki, T., u. Y. Aoki 14, 15, 18, 24, 58.
 —, M. Kawamura, Y. Kamikawa u. T. Fukumachi 52, 53, 57, 58, 81, 82, 83, 85, 95, 96, 108.
 —, Y. 92, 93.
 —, Yoshio 1.
 Archer, N. 225.
 Arcos, G. 20, 22, 56, 107.
 Armendt, B. F., u. R. Adams 44.
 Arndt, H. J., E. Müller u. E. Schemann 233.
 Arnold, H. 36, 45, 64.
 —, J. 257.
 Aronstam, N. 119.
 Arvin 45.
 —, J. A., u. R. Adams 43, 44.
 Asahi, K. 53, 54, 59.
 Ascher, L. 15, 19, 77, 78, 80, 85.
 Astanin, P. P. 116.
 Attwood, A. M. P. 15, 19, 20, 22, 24, 26, 33, 36, 38, 40, 50, 56, 76.
 —, M. P. 54.
 Aubertin, M. E. 267.
 Audibert 56, 113.
 Audova, A., u. R. Wagner 248.
 Ausset 199.
 Austin, C. J. 108, 110, 112.
 Axmacher, Fr. 129, 134, 139, 153, 163, 166, 167.
 de Azua, J. 10, 46, 47, 51, 54, 77, 79.
 Babkin, B. P. 242.
 Babet, J. 109.
 Bachmann, C. 257.
 Badenoch, A. G., u. E. S. R. Alfred 53.
 — u. F. E. Byron 93, 94.
 Badger, L. F. 61, 77, 87, 96.
 Bahn, C., u. V. M. Tomašević 47, 118.
 Baillon, H. 4.
 Bainbridge, H. W. 219, 246.
 Balbi, E. 52, 91, 92.

- Baldes, E. J., u. S. F. Adams 222.
 Balducci, R. 234.
 Baliña, P. L. 112, 113.
 Ball, Alice 11.
 Baller, R., K. Ueberrak u. W. Falta 273.
 Balmus 272.
 Bang, I. 239.
 Banos 24.
 —, A. 6.
 —, M. 15, 18, 53.
 Bansil, H. W. 178.
 —, M. Kalinke u. M. Rohrlisch 147, 178.
 Banti, L. 205.
 Banting, F. G. 200.
 — u. C. H. Best 197, 201, 204, 243.
 —, C. H. Best, J. B. Collip, W. R. Campbell u. A. A. Fletcher 205.
 —, C. H. Best, J. B. Collip, W. R. Campbell, A. A. Fletcher, J. J. R. Macleod u. E. C. Noble 205.
 —, C. H. Best, J. B. Collip, J. Hepburn, J. J. R. Macleod u. E. C. Noble 204.
 —, C. H. Best, J. B. Collip, J. J. R. Macleod u. E. C. Noble 218, 270.
 —, C. H. Best, C. M. Doffin u. J. A. Gilchrist 205.
 —, W. R. Campbell u. A. A. Fletcher 270.
 — u. S. Gairns 241.
 Bantug, J. P. 12, 56, 107, 109.
 Baranger 64.
 —, P. 62.
 —, P. M. 35, 105.
 Barbour, A. D., u. J. J. R. Macleod 220.
 —, H. G., J. L. Chaikoff, J. J. R. Macleod u. M. D. Orr 247.
 Bargen, J. A., J. L. Bollman u. E. J. Kepler 249.
 Bargeton, D. 231.
 Barker, L. F. 201.
 —, M. H., u. S. A. Levine 154, 180.
 Barley, F. 242.
 Barlow, O. W. 135, 137, 139, 163, 165, 166.
 Barnes, B. O. 257.
 — u. J. F. Regan 257, 259.
 —, J. F. Regan u. W. O. Nelson 259.
 Baron, H. 201.
 la Barre 243.
 —, J. 202, 231, 232, 239, 240, 241, 242.
 — u. P. Destrée 242, 268.
 — u. P. Houssay 255.
 la Barre u. J. Ledrut 231.
 —, J. A. 233.
 Barrie, M. M. O. 266.
 Barrowcliff, M. 10, 15, 18, 19, 23, 24, 28, 35, 36, 42.
 — u. F. B. Power 10, 19, 30, 34, 40.
 Bartman, J. 108, 109.
 Basset, E. P. 223.
 Bast, T. H., E. K. Schmidt u. E. L. Sevringhaus 270.
 Basu, B. D., u. J. C. S. 13, 15, 19.
 Bauer, J., u. J. Monogniú 219.
 Baujean, R. 51, 58, 112.
 Bau Kien-Tsing 1.
 Baumann 238.
 Baur, H. 248.
 —, M. 181.
 Bates, R. W. 207, 209, 211.
 Battie, M. A., u. R. J. S. McDowall 246.
 Battistini, F. 199.
 Bayer, L. 274.
 Bayrus 53.
 Beard, P. 214.
 Beasley, J. T. 55.
 —, T. J. 117, 118.
 Beck, A. 137.
 — u. L. Lendle 138, 165.
 —, G. M. 269.
 de Beck, V. 213.
 Beck, W. P. 233.
 Beckmann 39.
 Beddome 17.
 —, R. H. 19.
 Beeson, B. B. 112.
 Behrends, A. 133.
 Behrens, B., u. E. Reichelt 130, 141, 154, 169.
 Beilers, J. 264.
 Bejarano, J., u. R. G. Medina 51, 52, 60.
 Bell, F. K. 208, 210, 212.
 —, M. 219, 245.
 Benchetrit, A. 107.
 Bender, L., u. L. M. de Witt 35, 54.
 Benedek, L. 267.
 Benedetto, E. di 258, 259.
 Benedict, E. M. 237, 247, 248.
 Bennett, T. I., u. A. M. Gill 225.
 Bensley, E. H. 265.
 —, R. R. 202, 204, 275, 277.
 Bentley, R., u. H. Trimmen 13.
 Bérard u. Colin 197.
 Bercovitz, N. 48.
 Berg, B. N. 277.
 Berger, J. 205, 206, 209, 215.
 —, O. 254, 257.
 Bergmann, A. 35.
 —, F. v. 149, 181.
 Beringer 188.
 — u. Wilmanns 184.
 Berkefeed 208.
 Bérnard, C. 197.
 Bernard, C. 240, 252.
 —, Claude 236.
 —, P. 59, 63.
 —, P. N. 107.
 Bernstein, J. C., J. B. Kersner u. W. J. Turner 274.
 Bertha 157.
 Bertolini, F. 14, 18.
 Bertram, F. 223, 224, 233.
 —, S. Horwetz u. E. Wahncau 223.
 Bertrand, G., u. M. Macheboeuf 229.
 Besnier 8.
 Best 207, 235.
 —, C. H. 197, 201, 204, 205, 218, 225, 231, 237, 240, 243, 245, 246, 249, 252, 270.
 —, H. H. Dale, V. P. Hoet u. H. P. Marks 247, 250.
 —, V. P. Hoet u. H. P. Marks 250.
 —, C. M. Jephcott u. D. A. Scott 208, 231.
 — u. J. J. Ridout 248.
 — u. D. A. Scott 205, 206, 231.
 —, D. A. Scott u. A. F. Charles 242, 250.
 Bhandarin, A. D. 53.
 Bhau Daji 6, 46, 65.
 Biasotti 273.
 —, A. 256, 257, 258, 259, 278.
 — u. B. A. Houssay 259.
 Biehler, W. 153, 162, 183.
 Bierry, H., u. M. Kollmann 204.
 Biesenthal 104.
 — M. 52, 104, 118, 119.
 Bigne, J. 63.
 Bilon, S. 233.
 Binet, L. 87.
 —, R. Fabre u. D. Bargeton 231.
 Binford, C. H. 11, 12, 55.
 Birosel, D. M., u. H. L. Huang 35, 64.
 Bischoff, F. 205, 206, 209, 215, 225, 231, 233, 234.
 —, N. R. Blatherwick u. M. Sahyun 234.
 — u. M. L. Long 233, 234.
 —, M. L. Long u. u. Sahyun 231.
 —, L. C. Maxwell u. N. R. Blatherwick 222.
 — u. M. Sahyun 216.
 —, M. Sahyun u. M. L. Long 233, 234.
 Bittermann, Th. 107.

- Black, P. T. 213, 245.
 —, J. B. Collip u. D. L. Thomson 259.
 —, R. S. 10, 46, 47, 48, 51.
 Blatherwick, N. R. 205, 219, 220, 221, 222, 234, 263.
 —, F. Bischoff, L. C. Maxwell, J. Berger u. M. Sahyun 205, 206, 209, 215.
 —, M. L. Long, M. Bell, L. C. Maxwell u. E. Hill 219, 245.
 —, L. C. Maxwell u. M. L. Long 223.
 — u. M. Sahyun 229.
 —, M. Sahyun u. E. Hill 233.
 Bliss, S. W. 255, 268.
 Bloch, A. 106.
 — u. M. Bouvelot 57, 106.
 Block, B. M. 224.
 Bloom 203.
 —, W. 202.
 Bloor, W. R. 279.
 —, E. M. Gillette u. M. James 249.
 Blotner, H. 266.
 — u. W. P. Murphy 231.
 Blum, B. B. 225.
 —, P. 109.
 Blume, W. 129, 132, 153, 158, 160.
 Blumenberg, W., u. W. Möhrke 69.
 Bockmühl, M., u. R. Knoll 36, 62.
 Bodansky, A. 221.
 Boden, E., P. Neukirch u. F. Wankell 231.
 Bodo, R., u. H. P. Marks 233.
 —, R. C., u. J. Neuwirth 247.
 Boedecker, A., u. P. Junkersdorf 233.
 Boelke, P. W. R. 119.
 Bömer, A., u. H. Engel 14, 18, 19, 32, 35.
 —, M. 182, 183.
 Boéz, L., J. Guillerm u. H. Marneffe 15, 18, 24, 53, 80, 85, 87.
 Bogert, L. J. 93.
 Boivie, D. J. 202.
 Boivin, A. 231.
 — u. R. Guillemet 206, 207.
 Boller, R. 221, 272.
 Bollman, J. L. 247, 249.
 — u. P. C. Mann 224.
 Bolton, R. 271.
 Bonlin, R. 272.
 Borchardt, L. 257.
 Bordley, J. 252.
 Bories 51.
 —, A., u. G. Desprez 9, 47.
 Borin, P. 92.
 Bornstein, A. 219.
 Bortz, E. L. 267.
 Boruttau, H. 231.
 Bossan, E. 92.
 — u. P. Borin 92.
 Bouchardat, A. 197, 200, 201.
 Bouckaert, J. J. 142.
 Boullat 13, 15, 19, 107.
 Boulay, A. 55.
 — u. M. Leger 91, 92, 93.
 Bouvelot, M. 57, 106.
 Bowden, R. 263.
 Bowen, B. D. 231.
 — u. G. M. Beck 269.
 Bowie, M. A. 225.
 Boyd, G. L., u. W. L. Robinson 277.
 —, S. 6, 46, 65.
 Braams, G., 137, 165.
 Bramwell, Campbell u. Evans 195.
 Brand, B. 212.
 —, E. 207, 212.
 — u. M. Sandberg 209, 222, 234.
 —, T., u. A. Krogh 246.
 Brandberg, O. 90, 91.
 Brandis 16, 17.
 —, D. 14, 15, 18, 23.
 Brauch, F. 264.
 Brault, J. 97.
 Braun, C. E. 212, 234.
 Bray, G. W. 107.
 Brems, A., u. C. Holten 255.
 Brenning, R. 257.
 Brett, P. C., W. A. Broom u. F. O. Howitt 231.
 Breuseghem, R. van 49, 62, 94, 109.
 Briggs, A. P. 248.
 Brill 16, 26, 28.
 —, H. C. 11, 19, 23, 36.
 — u. R. R. Williams 14, 15, 18, 24, 52.
 Britton, S. W. 240.
 —, E. M. K. Geiling u. H. O. Calvery 254.
 — u. H. Silvette 254.
 Brocq, L. 10, 46.
 — u. M. Pomaret 48.
 Bronfin, J. D. 57.
 — u. C. Markel 118.
 Bronkhorst, A. J. van 210.
 —, J., S. de Jongh u. E. Laqueur 223.
 Brook, E. 220.
 Brooks 137.
 Broom, W. A. 231.
 Brougsh, H. 220.
 Brousse, A., u. Vires 8, 47, 65.
 Brown, M. 35, 55.
 —, R. 3.
 Brownell, K. A. 256.
 Browning, E., H. W. Woodrow u. R. Adams 44.
 Bruch, E. 214, 216.
 Brügel, S. 223, 243.
 Bruger, M., u. J. Flexner 223, 224.
 Brugsch, T., u. H. Horsters 238, 250.
 —, H., u. H. Horsters 244.
 Brunner, J. C. von 197.
 Bucciardi, G. 234.
 Buchwald, K. W. 254.
 Buckley, O. B. 244.
 —, M. B. 244.
 Bülbring, E. 145, 174.
 Bürger, M. 208.
 — u. Mitarbeiter 229.
 — u. H. Kohl 214, 245, 273.
 — u. H. Kramer 246, 248.
 Bürgi, E., u. T. Gordonoff 145, 175.
 Burge, W. E., u. C. C. Wickwire 211.
 Burgess, J. F. 119.
 Burman 16.
 —, Joh. 7, 19, 79.
 Burn, J. H. 221, 256.
 — u. H. W. Ling 237, 259.
 — u. H. P. Marks 256.
 Burnouf, M. E. 3.
 Burtness, H. J. 271.
 Busso, R. R. 256.
 Busquet, H. 95, 103.
 Bustamante, L. G. 248.
 Butts, J. S. 251.
 Buzyo, A., u. R. E. Carratala 128.
 Byron, F. E. 93, 94.
 Cabbito, A. 248.
 Cadbury, W. W. 48, 52, 53, 87, 96.
 Calcagno, O. 53, 107, 110, 115, 116.
 Callaway, J. L. 58, 75.
 Calmette, A., u. C. Guérin 93.
 Calvert, E. G. B. 222, 233.
 Calvery, H. O. 254.
 Cammidge, P. J. 223.
 Camp, W. J. R. 153, 154, 158, 170, 172, 174, 181, 183.
 Campamacci, D., u. R. Balducci 234.
 Campbell 195.
 —, D. 256, 258.
 —, H. B., u. J. Kieffer 69.
 —, L. K. 233.
 —, W. R. 205, 225, 270.
 —, A. A. Fletcher u. R. B. Kerr 226.
 Campenhout, E. van 107.
 Campos, C. A., J. L. Curchet u. A. Lanari 259.
 Canaan, T. 112.
 de Candolle, C. 16, 19.
 Cannavo, L. 234.
 Cannavò, L. 267.
 Cannon, W. B., M. A. McIver u. S. W. Bliss 255, 268.

- Capparrelli, A. 199.
 Caputo, V. 57.
 Cardoso, H. 50, 56, 60.
 Carlson, A. J., u. P. M. Drennan 204.
 — u. H. Ginsburg 202.
 Carpenter, T. M. 238.
 Carr, F. H., K. Culhane u. S. W. F. Underhill 215.
 Carratala, R. E. 128.
 Carrera, J. L. 61.
 Carrière, G., C. L. Huriez u. P. Willoquet 135.
 Carrillo 51.
 —, F., S. Schujman u. J. M. Fernández 53.
 Carthew, M. 52.
 Cassidy, G. J., S. Dworkin u. W. H. Finney 246.
 Castagnou, R. 267.
 du Castel 9.
 Castle, W. B. 242.
 Castro, A. 92.
 de Castro, F. 240.
 Catron, L. F., u. H. B. Lewis 237.
 Caussade, G., A. Tardieu u. A. Grigaut 119.
 Cecil, R. 276.
 Cerqueira, P. 91.
 Chabanier, H., C. Lobo-Onell u. E. Lelu 267.
 Chaikoff 236.
 —, J. L. 247, 250.
 — u. A. Kaplan 249.
 —, G. F. Holtom u. F. L. Reichert 257.
 — u. G. G. Webers 251.
 Chamberlain, E. W. 256.
 Charamis, J. S. 113.
 Charles, A. F. 223, 242, 250.
 — u. D. A. Scott 213, 214, 215.
 Charleux, G. 267.
 Chatel, R. 4, 23, 40.
 Chatterji, K. K. 116, 119.
 — u. R. N. Sen 116.
 —, S. N. 101.
 —, S. P. 101.
 Chattopadhyay, P. C. 14, 18.
 Cheadle, F. M. 212.
 Chen, C. L. 50.
 —, F. K. 75, 85, 96.
 Cherry, J. S. 254.
 Chevalier, A. 7.
 Chevallier, A. 14, 15, 18, 20, 22, 23.
 Chevreul, M. E. 197.
 Chianca, L. 260.
 Chidsey, J. L., u. J. A. Dye 254.
 Chikano, M. 234.
 Chin, W. 5.
 Chiuto, S. 114.
 — u. F. Velasco 112, 114.
 Choay 200.
 —, A. 212,
 — u. S. Rennes 212.
 Choi, Y. O. 247.
 Chopra, R. N. 2, 3, 13, 115.
 Chu Ch'in-hun 4.
 Chu-Tan-chi 4.
 Clark, B. B., R. B. Gibson u. W. D. Paul 244.
 —, E. 202.
 —, G. A. 240.
 —, G. L., u. K. E. Corrigan 211.
 Clarke, A. H. 198.
 Clausen, V. 225.
 Clegg, M. T. 113.
 Clos, D. 13.
 Clough, H. D. 206, 207, 223.
 —, R. S. Allen u. E. W. J. Root 220.
 Cochrane, R. G. 52, 59, 63, 101, 107, 113.
 Coelho, J. G. 54.
 Cofman, V. 28.
 Coghill, H. 48.
 Cohen, P. 214.
 Cohn, D. J. 239, 242, 252.
 Cole 210.
 —, H. J. 11, 15, 19, 28, 32, 35, 37, 50, 54, 56, 60.
 — u. H. Cardoso 50, 56, 60.
 Coleman 44.
 —, E. M., u. A. E. Fischer 267.
 —, G. H. 43, 44, 45, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 122, 124.
 — u. R. Adams 43.
 Colin 197.
 Collazo, J. A. 233.
 — u. M. Dobreff 243.
 Collens, W. S. 274.
 Collin 16.
 —, E. 19, 77.
 —, R., P. Drouet, J. Wartin u. P. Florentin 279.
 Collip 207.
 —, J. B. 200, 204, 205, 218, 230, 257, 258, 259, 270, 272, 274.
 Concepcion, J., u. J. Salcedo 93.
 Conn, J. W. 271, 272.
 Connal, A. 48, 52.
 Conybeare, J. J. 262, 267.
 Coope, R. 256.
 — u. E. N. Chamberlain 256.
 Cooper u. Gunn 188.
 Copanaris, Ph. 52.
 Cope, O., u. H. P. Marks 254, 257.
 Corbini, G. 224.
 Corbitt, H. B. 232.
 Corcoran, A. C. 225, 228, 255, 261.
 Corcoran, M. A. 230.
 Cori, C. F. 247, 248, 250, 254, 258.
 — u. G. Cori 246.
 — u. G. T. Cori 254.
 —, G. 246.
 —, G. T. 254.
 —, C. F. Cori u. K. W. Buchwald 254.
 Corkill, A. B. 247.
 Corlett, W. T. 58.
 Corneli, W. 213, 214.
 Correa Netto, O. 102, 113.
 Corrigan, K. E. 211.
 Cottle, W. 8, 9, 51, 77.
 Co Tui 248.
 Coulthard 194.
 —, Levene u. Pyman 194.
 Covell, W. P. 277.
 Cowen, M. 267.
 —, R. L. 118.
 Cragg, R. W. 255.
 Craib 16.
 —, W. G. 14, 15, 18.
 Crandell, L. A. J., u. J. S. Cherry 254.
 Creusot, J. 267.
 Crevost, Ch., u. A. Petelot 15, 18.
 Crohn, N. 251, 259.
 Crowfoot, D. 211.
 Cruto, A. 206.
 Cruz 17, 24, 26, 28, 41, 45.
 —, A. O. 7, 14, 15, 18, 19, 23, 28, 31, 35, 36, 43, 50.
 —, M. C. 65.
 —, C. B. Lara u. E. M. Paras 93, 94.
 Csépaik, K., u. B. Förstner 221.
 Cuervo, L. H. 107.
 Culhane, K. 209, 215, 221.
 — u. S. W. F. Underhill 220, 221.
 Culppepper, W. L., u. M. Ableson 66, 104.
 Cummins, S. L. 11, 54, 63, 66, 68, 69, 104.
 Currie, D. H., M. T. Clegg u. H. T. Hollmann 113.
 Curti, O. P. 109.
 —, P. O. 118.
 Curtis, A. C., J. M. Sheldon u. H. C. Eckstein 279.
 Curutchet, J. L. 259.
 Cushing, H. 257.
 Cuthbert, F. P., A. C. Ivy, B. L. Isaacs u. J. Gray 265.
 Cutler, C. H. 251.
 Dabry de Thiersant 4, 5.
 Daggs, R. G., u. Wardlow H. S. Halcrow 251.
 Dale, H. H. 247, 250.

- Dale, H. H., u. H. W. Dudley 234.
 Dambrosi, R. G. 247.
 — u. L. F. Leloir 241.
 Dameshek, W., u. A. Myerson 262.
 Danielssen, D. C. 8.
 Danlos, H. 9.
 —, M. 46.
 Dautermande, L. 142.
 Davidoff, L. 257.
 —, L. M., u. H. Cushing 257.
 Davies u. R. Adams 44.
 —, C. 116, 119.
 —, L. A., u. R. Adams 43.
 Davis, L. C. 66, 72, 74, 80, 85, 104.
 Davison, A. R. 52, 110, 112, 114.
 Dayrit, A. 112.
 —, J. 107.
 De, N. K. 13, 49, 55, 56, 59, 103.
 Dean, A. L. 11, 35, 37, 39, 40, 42, 55, 59, 63, 122, 124.
 — u. R. Wrenshall 11, 15, 19, 32, 33, 35, 36, 55, 64.
 —, R. Wrenshall u. G. Fujimoto 33, 35, 54.
 Defillo, F. A. 46.
 Deichmann-Grubler, W., u. V. C. Myers 231.
 Delanoë, E. 109.
 Delanoë, E. 120.
 Delgado, L. B. 94.
 Delgado Palacios, G. 56.
 Delvecchio 55.
 Denney, O. E. 47, 49, 101, 112, 114.
 —, R. Hopkins u. F. A. Johansen 49, 112, 114.
 Denstedt, O. 257.
 Depisch, F. 268.
 Desprez, G. 2, 3, 4, 8, 9, 28, 40, 46, 47, 65, 77, 106, 117.
 Destree, P. 242.
 Destrée, P. 268.
 Deule, H. J., J. S. Butts, L. Hallman u. C. H. Cutler 251.
 Deulofeu, V. 207.
 Dewar, M. H., u. M. M. 91.
 —, M. M. 35, 93.
 Dewitt, L. M. 202.
 Deycke, G. 107.
 Diamare, V. 201, 202, 204.
 — u. A. Kulialko 199.
 Dias da Silva 26.
 —, R. A. 11, 20, 22, 36, 38, 56.
 Diaz, J. A. 46.
 Dick u. Williams 244.
 —, G. F. 244.
 Dickens, F. 205, 206, 208.
 —, E. C. Dodds, W. Lawson u. F. Maclagan 206, 207.
 Dietrich, S. 240.
 Dikshit, B. B. 52, 66, 73, 82, 85.
 — u. R. S. T. M. Row 53, 82, 85, 95.
 Dille, J. M. 163.
 Dimitry, T. J. 65.
 Dingemans, E. 207, 210, 212.
 — u. E. Laqueur 223.
 Dirner, Z. 144, 174.
 Dirsegerl, W. 207.
 Dirscherl, W. 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 219, 243.
 Disini, D. 59, 63.
 Dixey, M. B. D. 112.
 Dixon, W. 130.
 —, W. E., u. J. H. Widia 231, 232.
 Dobreff, M. 243.
 Dobson, M. 197.
 Dodds, E. C. 206, 207, 208.
 — u. F. Dickens 205, 206, 208.
 Dörner, H. 112.
 Doffin, C. M. 205.
 Dohi, K. 4, 48.
 Dohr, M. 199.
 Doisy, R. A. 206, 207, 208.
 —, E. A., A. P. Briggs, C. H. Weber u. J. Koechig 248.
 Dominguez, D. D. 120.
 de Dominicis, N. 198.
 Donath, F., u. B. Tanne 225.
 Dongen, K. van 145, 175.
 Donhoeffer, C. 240.
 — u. J. J. R. Macleod 240.
 Dorolle, P., Ngo-Quang-Ly, Huynh-van-Huy u. Tran-van-Tam 109.
 Dotti, B. 261.
 — u. M. C. Hrubetz 261.
 —, L. B. 218, 220.
 Drabkin, D. L., u. I. S. Rovdin 261.
 — u. H. Shelkret 261.
 Dragstedt 234.
 —, L. R. 243, 249.
 —, J. van Prohaska u. H. P. Harms 249.
 Drennan, F. M. 199.
 —, P. M. 204.
 Dresel, E. G. 66.
 Driel, B. M. van 51, 113.
 Drinker, K., Thompson u. Marsh 230.
 Drouet, P. 279.
 Drury, D. R., u. P. D. McMaster 238.
 Dubin, H. R., u. H. B. Corbitt 232.
 Dubner, H., u. R. W. Gerard 260, 262.
 Dubreuilh, W. 111, 113, 114.
 Dudley, H. W. 206, 207, 208, 213, 234.
 — u. W. W. Starling 206.
 Dünner, L., B. Ostertag u. S. Thannhauser 269.
 Dunbar, W. P. 16, 19, 77, 80, 85.
 Duncan, E. E. 266.
 —, G. G. 233, 267.
 —, N. P. Shumway, T. L. Williams u. F. Fetter 232.
 Dunn, E. R. 219, 220, 256.
 Dussik, K. T., u. M. Sakel 266.
 Dutt, U. Ch. 13.
 Dutta, N. Ch. 60.
 Dworkin, S. 246.
 Dye, J. A. 254.
 Dyer, J. 46, 51.
 van Dyke u. Adams 42.
 —, R. H., u. R. Adams 35, 41.
 Dymock, Warden u. Hooper 2.
 —, W. 3, 8.
 Eadie, J. S., u. J. J. R. Macleod 221.
 Easmon, M. C. F. 113.
 Eason, J., u. D. M. Lyon 263.
 Eaton, A. G., u. J. R. Murlin 223.
 Ebert, F. 5.
 —, M. H., u. B. B. Beeson 112.
 Eckstein, H. C. 279.
 Eddy, C. A. 210, 212, 258.
 Edwall, G. 20, 22.
 Eichel, H. 213, 214.
 Eichler, A. G. 20, 22.
 —, O., u. F. Hildebrandt 171, 177, 180.
 — u. H. W. Klein 138, 142, 169.
 Eisenhardt, W. 222.
 Eisler, M., u. L. Porthheim 231.
 Eismayer, G., u. H. Quincke 174.
 Eissner, W. 211.
 Ellis, M. M., u. E. B. Newton 211.
 Ellsworth, H. C. 258.
 —, R. 248.
 — u. A. Weinstein 237.
 Elphick u. Gunn 192.
 Elsworth, R., u. A. Weinstein 247.
 Elzas, M. 223.
 Embden, G. 248.
 Embery, H. 110.
 Emerson, G. A. 35, 64, 66, 75, 76, 78, 79, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 105, 123.

- Emerson, G. A. u. H. H. Anderson 82, 83, 85, 87.
 —, H. H. Anderson u. Ch. D. Leake 53, 64, 66, 74, 82, 84, 85, 93, 76, 105.
 Emmerich 20, 26.
 Engel 24.
 —, H. 14, 18, 19, 32, 35.
 —, R. 264.
 Engel-Bey, F. 10, 55, 57, 108.
 Engelbreth-Holm, J. 91.
 Engler, A., u. K. Prantl 13, 22.
 Epstein, A. A. 243.
 — u. L. Rosenthal 243.
 —, N. Rosenthal, E. H. Maechling u. V. de Beck 213.
 Ernstene, A. C., u. M. D. Alt-schul 268.
 Esser, A., u. A. Kühn 154, 156.
 Essex, H. E. 254.
 Esveld, L. W. van 143, 144, 171, 172.
 Eubanas, F. 52, 54, 76, 93, 107, 112, 114.
 —, F. C. 97, 102, 103, 108.
 Euler, H. von, u. K. Myrback 238.
 —, U. von 231.
 Evans 195.
 —, E. A. J. 212, 214, 215, 216, 223, 234.
 —, H. M., K. Meyer, M. E. Simpson u. F. L. Reichert 258.
 Eyer, H. 211, 213, 214, 215, 216, 243.
 Eykman, J. F. 31.
 Fabre, R. 231.
 Fahrenkamp, K. 145, 175.
 Falcao, Z. 9.
 Falta, W. 256, 263, 267, 273.
 — u. R. Boller 221, 272.
 Farrar jr., G. E. 197.
 Faust, E. 128.
 Fava, A. 51, 57.
 Felipe 20, 21, 28.
 Felix, J. E. 60.
 —, K., u. E. Waldschmidt-Leitz 213, 243.
 Feng, C. T. 50, 56.
 — u. C. L. Chen 50.
 Fenger, F., u. R. S. Wilson 206, 220.
 Fenn, G. K. 273.
 Ferber, J., u. S. Rabinowitch 237.
 Ferré 20, 22.
 Ferreira, C. 118, 119.
 Fernández, G. 63, 64, 76, 117, 123.
 —, J. M. 53, 109, 112.
 Fernández, J. M. M., u. S. Schujman 63.
 Fernandez, R. 241.
 Feron, J. 51.
 Ferreira, C. 48.
 Fetter, F. 232.
 Fetzer, H. C. 244.
 Le Ferre, W. M. 267.
 Feyekas, J. F., u. H. E. Him-wich 230.
 Fidanza, E. P. 53, 62, 107.
 —, S. Schujman u. J. M. Fer-nández 53, 109, 112.
 Fiessinger, N. 92.
 — u. P. L. Marie 92.
 Findlay, D. M. 207, 212.
 Fine, M. J. 119.
 Finney, J. M. T. 270.
 —, W. H. 246.
 Fisher, A. M. 211, 221, 227, 229, 230.
 — u. D. A. Scott 210, 212, 213, 214, 227, 230.
 —, N. F. 206, 223, 224, 231, 249.
 — u. E. B. McKinley 231.
 Fischer 17, 19, 185.
 —, A. E. 267.
 —, M. H. 145, 167, 175, 182.
 — u. H. Löwenbach 160, 167.
 Fischl, V. 50, 80, 81, 82, 85, 104.
 — u. H. Schlossberger 2, 55, 68, 83, 85, 115, 125.
 Fitch, A. 216.
 —, R. H. 135.
 Flandin, Ch., P. Baranger u. J. Ragu 62.
 — u. J. Ragu 62.
 Flaum, B. 180.
 Fletcher, A. A. 205, 225, 226, 270.
 Flexner, J. 223, 224.
 Flier 24.
 —, G. 14, 18.
 Florentin, P. 279.
 Flury 186, 187, 188, 190, 191.
 Fluch, M., H. Greiner u. P. Loewi 254, 257.
 Flückiger, T. A., u. D. Ham-burg 2, 13.
 Földes, E. 234.
 Foglia, V. G. 239, 241, 250, 255.
 — u. R. Fernandez 241.
 Folin, O. 222.
 — u. H. Wu 222.
 Ford, S. G. 43, 44, 45.
 — u. R. Adams 44.
 le Forestier, R. 48, 50, 58, 60.
 Forschbach, J. 199.
 Forsyth 69.
 Foster, J. S. 225, 261.
 —, R. F. 256.
 Fouquet, Ch. 65, 119.
 Fourneau u. Baranger 64.
 —, E., u. P. M. Baranger 35, 105.
 Fowler, A. F. 228, 230, 255, 261.
 —, E. H. Bensley u. I. M. Rabinowitch 265.
 —, A. P. 225.
 —, H. 57, 59, 60, 106, 111, 113.
 Fox, G. H. 8, 77.
 Francois, E. 13.
 François 24, 26.
 —, M. Th. 3, 7, 13, 15, 18, 20, 22.
 Frank, E. 233.
 —, M. Nothmann u. E. Hart-mann 247.
 —, M. Nothmann u. A. Wag-ner 232, 233.
 Frantz, V. K. 201, 270.
 Fraser, D. T. 220.
 —, T. 199.
 Frazier, C. N. 86, 90, 96, 97.
 — u. F. K. Chen 75, 82, 85, 96.
 — u. H. Wu 91.
 Freise, F. W. 13, 20, 22.
 Frendo, J. A. 57, 113.
 Freund, H. A., u. S. Adler 225, 226, 228, 274.
 Freudenberg, K. 211, 215.
 — u. W. Dirschel 214, 219.
 —, W. Dirschel u. H. Eyer 211, 214, 215, 216.
 —, W. Dirschel, H. Eichel u. E. Weiss 213, 214.
 —, W. Dirschel, H. Eyer u. E. Weiss 243.
 — u. H. Eyer 214, 215, 216.
 — u. T. Wegmann 216.
 —, E. Weiss u. H. Eyer 213.
 Freyberg, R. H. 266.
 Friedel, C. 5, 8.
 Friedheim, I. 214, 245.
 Friedmann, R. 173.
 Fritzsche 185.
 Frohlich, R. 248.
 Frommel, Ed. 145.
 Fry, H. J. B. 278.
 Fucci, N. 267.
 Fujimoto, G. 33, 35, 54.
 Fukumachi, T. 52, 53, 57, 58, 85, 95, 96, 108.
 Fulton, J. F. 246.
 Funk, C., u. H. B. Corbitt 231.
 Fusikawa 4.
 Gaasbeek, C. B. van 111, 114.
 Gabrielidés, C. 120.
 Gaebler, O. H., u. J. R. Murlin 223.
 Gänsslen, M. 224.

- Gaertner 16.
 —, Josephus 7, 19, 79.
 Gagnepain, F. 14, 15, 17, 18.
 Gairns, S. 241.
 Gais, E. S. 223.
 Gallagher, C. D. 222.
 Gallender, G. R. 107.
 — u. Th. Bittermann 107.
 Galli-Valerio, B. 55, 73, 93,
 101, 112.
 Gammon, G. D., u. W. C.
 Tenny 271.
 Gandini, A. 13.
 Gandy, A. 224, 244.
 Ganguli, P. 52, 116, 119.
 Gardner, H. C. T. 35, 52.
 Gasteiger, H., u. W. Haupt-
 mann 66.
 Gaubatz, E. 142, 170.
 Gaubner, W. 211.
 Gaunt, W. E., G. Higgins u.
 A. Wormall 215.
 Gavino, C., u. S. Tietze 48,
 52, 59, 60, 107.
 Gay, E. P. 107.
 Gayet, R. 254, 255.
 — u. M. Guillaumie 241.
 Geelmuyden, H. 251.
 Gehlen, W. 128, 129, 131,
 141, 151, 153, 168, 169.
 Geiger, E. 241, 250.
 —, W. 2.
 Geiling, E. M. K. 207, 208,
 209, 210, 212, 214, 224,
 244, 254, 260.
 —, D. Campbell u. Y. Ishi-
 kawa 256, 258.
 — u. C. A. Eddy 258.
 —, H. Jensen u. G. E. Farrar
 jr. 197.
 — u. A. de Lawder 248.
 Gelarie, A. J., u. F. R.
 Greenbaum 52.
 Gemmill, C. L. 251.
 Genevray, J. 58, 109, 114.
 Gennari, C. 118.
 Gentes, L., u. A. Pensa 240.
 Gerard 266.
 —, R. W. 260, 261, 262.
 — u. R. J. Schachter 261.
 Gerl, A., u. A. Hoffmann 246.
 Gerlough, T. D., u. R. W.
 Bates 207, 209, 211.
 Gessner, O. 233.
 — u. A. Behrends 133.
 — u. K. Siebert 231.
 Geyelin, H. R. 262.
 Ghantus, J. 262.
 Ghosh, J. C. 3.
 —, S. 10, 11, 14, 15, 16, 17,
 18, 51, 52.
 Gibb, W. F. J., u. V. W.
 Logan 277.
 Gibbs, C. B. F. 206, 223.
 —, C. B., u. Murlin 243.
 Gibbs, C. G., u. J. R. Murlin,
 223.
 Gibert S. 247.
 Gibson, R. B. 244.
 Gilbert, S. 233.
 Gilchrist, J. A. 205.
 Gildemeister, C., u. J. Ahl-
 feld 106.
 Gilg, E. 20, 21, 22, 23.
 Gill, A. M. 225.
 Gillette, E. M. 249.
 Ginsburg, H. 202.
 Girndt, O. 159.
 Gitowitsch, W. 69.
 Glaser, E., u. G. Halpern 224.
 Glass, J., u. I. Beilers 264.
 Glassman, B. 222.
 Glen, A. 278.
 Gley, E. 198, 199.
 Glimstedt, E. G. 85, 104.
 Gnecco Mozo, F. 267.
 Goetsch, E., H. Cushing u.
 C. Jacobson 257.
 Goldblatt, M. W. 246, 247,
 256.
 Goldener, E. 229.
 Gollwitzer-Meier, Kl. 145,
 147, 148, 176, 177, 178.
 Gomes, J. M. 58, 114.
 Gomez, A. 51, 112.
 —, L. B. 114.
 — da Costa and Raymond-
 Hamet 196.
 Gonsalves 20, 26.
 Gonzalez Medina, R. 107.
 Gordonoff, T. 145, 175.
 Goris, A., u. J. Wallart 13.
 Gornall 30, 33.
 —, F. H. 10, 14, 18, 28, 35,
 55.
 Gorter, E. 212.
 Goto 9.
 Gougerot 101.
 —, H. 109.
 — u. P. Blum 109.
 Goulard 56.
 Goulding u. Akers 26.
 —, E., u. N. Ch. Akers 20, 22,
 36, 37.
 Gouvril, E. 51.
 Govindaradjassamy 120.
 Goworow, N., u. E. Speran-
 skaja-Stepanowa 177, 180.
 Grafe, E., u. F. Meythaler
 241.
 Gram, C. L. J. 250.
 Granér, D. 156.
 Grauer, T. P. 204.
 Gray, H. 223.
 —, J. 265.
 —, P. A. 225.
 — u. H. I. Burtness 268, 271.
 — u. W. D. Sansum 262.
 Grayzel, D. M. 269.
 Greenbaum, F. 52.
 Greene, Ch. W. 146.
 Greer, C. M. 44, 45, 65, 66,
 67, 68, 69, 70, 71, 122,
 124.
 — u. R. Adams 44.
 Greiner, H. 254, 257.
 Gremels, H. 145, 147, 148,
 149, 176, 179, 180.
 Grevenstuk, A. 219.
 — u. E. Laqueur 200, 205,
 208, 219.
 —, S. E. de Jongh u. E.
 Laqueur 219.
 Grigaut, A. 119.
 — u. A. Tardieu 119.
 Grimme, C. 14, 15, 16, 17, 18,
 77.
 Gros, O. 138, 139, 166.
 — u. H. Haas 154.
 — u. H. T. A. Haas 165.
 — u. H. Hofmann 162.
 Groscurth, G., u. H. W.
 Bansi 178.
 Grün, A., u. F. Memmen 64.
 Guérin, C. 93.
 Guerrero, G. L. 109.
 Guggenheim, K. 170.
 Guillaumie, M. 240, 241.
 Guillemet, R. 206, 207.
 Guillerm 24.
 —, Banos u. Nguyen-van-
 Lien 24.
 —, J. 15, 18, 53, 80, 85, 87.
 —, A. Banos u. Nguyen-van-
 Lien 6, 15, 18, 53.
 Guion, C. M. 233.
 Guisti, L. 254, 257.
 Gundel, M., u. W. Wagner 66.
 Gunn u. H. M. MacKeith 192.
 — u. R. C. MacKeith 191.
 — u. Simonart 191.
 —, J. A. 184, 185, 186, 187,
 188, 189, 190, 191, 192,
 194, 195.
 — u. Heathcote 192.
 — u. Marshall 193.
 Guns, P. 142.
 Gunther, F. 248.
 Haas, H. 130, 137, 139, 154.
 —, H. T. A. 129, 165.
 Hachen, D. S., u. C. A. Mills
 224.
 Hagedorn, H. C. 227.
 — u. B. N. Jensen 222.
 —, B. N. Jensen, N. B. Kra-
 rup u. K. Wodstrup 225,
 226.
 —, B. N. Jensen, N. B. Kra-
 rup u. I. Wodstrup 265.
 Hagman, G. L. 55, 114.
 Hahndel, H. 259, 273.
 Halcrow, Wardlow H. S. 251.
 Hall, F. 48.
 Haller 197.

- Hallion, L., u. R. Gayet 254, 255.
 Hallman, L. 251.
 Hallopeau 8, 9, 46.
 Halpern 187.
 —, G. 224.
 Hamilton 161.
 Hanbury, D. 2, 5, 13.
 Hansen, G. A. 8.
 — u. C. Looft 8.
 Hanus 30.
 Hara u. Mori 187, 190.
 — u. Tsuchiya 190.
 Harada, A. 59, 66, 68.
 Hari, P. 219.
 Harrington, C. R., u. T. H. Mead 234.
 — u. A. Neuberger 211, 215.
 —, D. A. Scott, K. Culhane, H. P. Marks u. J. W. Trevan 209.
 Harms, H. P. 249.
 —, J. van Prohaska u. L. R. Dragstedt 243.
 Harned, B. K., u. T. P. J. Nash 223.
 Harper, B. 48.
 —, P. 49, 52, 53, 57, 60, 61, 90, 116.
 Harrington u. Scott 217.
 Harris, M. M. 233.
 —, S. 268, 270, 271.
 Harrison, G. A. 224.
 Harrop, G. A., u. E. M. Benedict 237, 247, 248.
 — u. A. Weinstein 255.
 — jr., G. A. 263.
 Harteneck, A., u. W. Schuler 213.
 Hartman, A. F. 222.
 Hartmann, E. 247.
 —, F. A., u. K. A. Brownell 256.
 Harvey, E. A., F. O. Howitt u. E. B. R. Prideaux 212.
 Hasagawa, Y. 20, 22, 36, 38.
 Hasegawa 26.
 Hashimoto, T. 14, 18, 40.
 Haslé, G. 94, 103.
 Hasselmann, C. M. 114.
 Hasseltine, H. E. 12, 59, 62, 64, 68, 89, 111, 113, 122.
 Hasson, J. 101.
 Hatchen, D. S. 223.
 Hauptmann, W. 66.
 Häusler, H., u. O. Heesch 237, 247, 248.
 Hausler u. O. Loewi 240.
 Hauvette-Besnault, M. 3.
 Havrevold, O. W. 231.
 Hawkins, J. A. 222.
 — u. D. D. van Slyke 222.
 Hawley, E. E. 223, 243.
 Heathcote 192.
 Hechler, R. 257, 258.
 Heckel u. Schlagdenhauffen 30.
 —, E., u. F. Schlagdenhauffen 10, 14, 18.
 Heckscher, R. 248.
 Hédon, E. 198, 199, 202.
 —, L., u. G. Vertzman 233.
 Heesch, O. 237, 248.
 Heggs, T. B. 49, 100, 101, 102, 113, 114.
 Hehir, P. 2, 8.
 Heiser, V. G. 48.
 Helaeirs, E. 140, 141.
 Helaeirs, E. 168.
 Heller, H. 231, 232.
 —, P. C. 250.
 Hellerman, L. 216.
 Helly, K. 204.
 Hemmingsen, A. 212.
 —, A. M. 220.
 — u. A. Krogh 220, 246.
 — u. H. P. Marks 221.
 Henderson, J. M., u. S. P. Chatterji 101.
 Hendrych, Frz. 144, 174.
 Henrey, T. A. 11.
 Henry, M., Morin u. Goulard 56.
 —, T. A. 13, 14, 18, 20, 22, 36, 40, 55, 56, 79, 122, 124.
 —, T. M. Sharp u. M. Brown 35, 55.
 Hepburn, J. 204.
 Hermann 16.
 —, Paul 7, 19, 79.
 —, S., u. H. Kassowitz 224.
 Hernández, J. 66, 118.
 —, J. G. 52, 116.
 Herrera, M. 94.
 Herrera-Batteke, P. P. 11, 35.
 — u. A. P. West 35, 56, 61.
 Herrera Reyes 93, 94.
 Herrick, J. F. 254.
 Hershey 249.
 Hertkorn, J. 16, 19, 77.
 Hertz, W. 260.
 Hess, W. R. 171.
 Hesse, E., u. G. Taubmann 233.
 Hetenyi, G. 246.
 Heubner, W. 224.
 —, S. E. de Jongh u. E. Laqueur 224.
 van Heutsz, J. B. 103, 113.
 Hewlett, R. F. L. 256.
 Heydemann, E. R. 254, 257, 258, 259.
 Heymans 241.
 —, C., J. J. Bouckaert u. L. Dautermande 142.
 — u. H. Prepcó 256.
 Heyne, K. 14, 15, 18, 23.
 Hicks, C. Stanton 170.
 Hiers u. R. Adams 44.
 —, G. S., u. R. Adams 43.
 Higasi 187.
 Higgins, G. 215.
 Hildebrandt, F. 128, 132, 137, 151, 154, 168, 171, 174, 175, 177, 180, 181, 183.
 — u. H. Mügge 129, 131, 153, 155.
 — u. J. Voss 153, 154, 155.
 Hill, D. W., u. F. O. Howitt 197, 237, 238, 241, 245, 246, 250.
 —, E. 219, 233, 245.
 Hillis, J. D. 8, 46.
 Himsworth, H. P. 239, 250, 273, 260.
 Himwich 235.
 —, H. E. 230.
 —, Y. D. Koskoff u. L. M. Nahum 238.
 Hinegardner, W. S. 33.
 — u. T. B. Johnson 35, 61, 66.
 Hinsberg, K. 231.
 Hirschsohn 24.
 —, E. 14, 18, 28.
 Hitchcock, F. A. 251.
 do van Hoanh 109.
 Hobson, B. 5, 8, 65, 77.
 Hochrein, M. 146, 176.
 Hoda, K., u. R. Uchiyama 55.
 Hoehne, F. C. 7, 20, 22, 73.
 Hoen, E. 147.
 — u. A. Neuthard 147, 178.
 Hoet, V. P. 247, 250.
 Hoff, H. 266.
 Hoffmann, A. 246.
 —, F. 258, 259, 260, 273.
 — u. K. J. Anselmino 259.
 —, W. H. 57, 101, 107, 108, 109, 122.
 — u. P. Ramos Bâez 57, 101, 109.
 Hofmann u. L. Taub 10.
 —, H. 162, 166.
 Holboll, S. A. 250.
 Holland, G., K. Hinsberg, G. Kohls u. V. Nickel 231.
 Hollenbeck, H. S. 57.
 Hollmann, H. T. 11, 12, 47, 48, 55, 106, 113.
 Hollombe 271.
 Holm, K. 221, 244.
 Holman, D. V., u. H. C. Ellsworth 258.
 Holmes, E. M. 4, 15, 18.
 Holten, C. 255.
 Holtom, G. F. 257.
 Homans, J. 198, 203, 276.
 Homma, T. 58.
 Honeij, J. A. 93.
 Hooker, J. D. 19.

- Hooker, J. D., u. T. Thomson
 15, 16, 17, 19.
 Hooper 2.
 —, D. 14, 18.
 —, P. 49.
 Hopkins 210.
 —, J. S., u. A. Wormall 215.
 —, R. 9, 46, 49, 112, 114.
 — u. O. E. Denney 112, 114.
 Hoppe, H. 167.
 Horiba, S. 55.
 Hornung, S. 233.
 Horster, H. 245.
 Horsters, H. 238, 244, 250.
 — u. H. Brougsh 220.
 Horta, P. 101.
 Horwitz, S. 223, 224.
 Hosono, T. 234.
 Housler, H., u. R. Weeber
 239.
 Houssay 236.
 —, B. A. 242, 257, 258, 259.
 — u. A. Biasotti 256, 257,
 258, 259, 273, 278.
 —, A. Biasotti, E. di Bene-
 detto u. C. T. Rietti 259.
 —, A. Biasotti u. C. T. Rietti
 258.
 — u. R. R. Busso 256.
 — u. L. Guisti 254, 257.
 — u. L. F. Leloir 258.
 —, J. T. Lewis u. W. G. Foglia
 239, 241, 242, 250, 255.
 — u. M. A. Magenta 256.
 —, P. 255.
 —, P. A. 260.
 Howard 146.
 —, J. E., u. A. de Lawder
 228, 274.
 —, M. Q. 266.
 Howitt 197.
 —, F. O. 212, 231, 237, 238,
 241, 245, 246, 250.
 — u. E. B. R. Prideaux 211,
 250.
 Howland, G., W. R. Camp-
 bell, E. J. Maltby u. W. L.
 Robinson 270.
 Hrubetz, M. C. 219, 220, 261.
 Huang, H. L. 64, 75.
 Huddleston, M. P. 267.
 Hübotter, F. 5.
 Hübschmann, K. 36, 54.
 Hueck, O. 53, 57.
 Hughes, A. H. 35.
 — u. E. K. Rideal 35.
 Huizenga, L. S. 57.
 Hulst, L. A., u. E. H. Vo-
 gelenzang 227.
 Hume, J. 119.
 Huriez, C. L. 135.
 Hutchinson, H. B. 231.
 —, J. 112.
 Huxley, J. S., u. J. F. Fulton
 246.
- Huynh-van-Huy 109.
 Hynd, A., u. D. L. Rotter
 219.
- Ibrahim, J. 204.
 Ignacio, J. 57, 63, 91, 116.
 Impey, S. P. 8.
 Inaba 190.
 Ingolf, K. 244.
 Inoue, Y. 56.
 Isaac, S. 251.
 Isaacs, B. L. 265.
 Isabolinsky, M., u. W. Gito-
 witsch 69.
 Isenberger, R. 170.
 —, R. M. 142.
 Ishibashi, T. 58.
 Ishikawa, M. 238.
 —, Y. 224, 244, 256, 258.
 Ishizu 30.
 —, R. 10.
 Issekutz, B. v. 149, 180.
 —, M. Leinzinger u. E. No-
 vák 174.
 Itô, K. 55.
 Ivy, A. C. 208, 231, 232, 265.
 —, W. C., u. N. F. Fisher 231.
- Jackson, E. 169.
 —, J. T. 54, 63, 76.
 —, S. 201.
 Jacobi, M. 129, 130, 134, 136,
 153, 154, 161, 164.
 Jacobs, H. R., u. H. T. Ricketts
 225.
 Jacobson 186.
 —, C. 257.
 Jacoby, H. 224.
 Jäger, K. 136, 164.
 Jager, R. 66, 72, 74, 80, 85,
 104, 105.
 James, M. 249.
 Jamieson, G. S. 20, 22, 26.
 Janny, A. 222.
 Jay, M. S. 44.
 J. C. S. 13, 19.
 Jeanselme u. Marquès 55.
 —, E. 9, 46, 47, 48, 106.
 Jensen, B. N. 222, 225, 226,
 265.
 —, H. 197, 209, 211, 212, 216.
 — u. E. A. J. Evans 212,
 214, 215, 216.
 —, E. A. J. Evans, W. D.
 Pennington u. E. D.
 Schock 214, 215, 223,
 234.
 — u. A. de Lawder 209, 210,
 212, 214, 215, 225, 250.
 — u. E. M. K. Geiling 214.
 —, J. E. Operman u. J. S.
 Owings 228.
 —, E. D. Schock u. E. Sollers
 214, 215, 222.
- Jensen, H., O. Wintersteiner u.
 E. M. K. Geiling 209, 210.
 — u. O. Wintersteiner 212.
 —, O. Wintersteiner u. V. du
 Vigneaud 212.
 Jephcott, C. M. 205, 208, 231.
 Jessel, G. 119.
 de Jésus, V. 63.
 Joachimoglu, G., u. A. Metz
 256.
 Joannović 105.
 Johansen, F. A. 49, 93, 112,
 114.
 John, H. J. 266, 271.
 Johnson, J. M. 74, 75, 80,
 85, 87, 96, 104, 105.
 —, T. B. 35, 61, 66.
 Jones, C. M., W. B. Castle.
 H. B. Mulholland u. F.
 Barley 242.
 Jonescu-Matiu, M. 222.
 Jongh, J. J. de 227.
 —, S. de 223.
 —, S. E. de 219, 220, 224.
 — u. E. Laqueur 220, 221,
 224.
 —, E. Laqueur u. K. Neh-
 ring 224.
 —, S. H. de 219.
 Jordan, W. R., L. O. Randall
 u. W. R. Bloor 279.
 Jorgensen, P. S., u. E. V.
 Lynn 231.
 Joseph, J., u. J. J. Sud-
 borough 15, 19, 35.
 —, W. C. 2, 15, 19.
 Joslin 272.
 —, E. P. 225, 233, 244, 245,
 246, 249, 260.
 —, H. Gray u. H. F. Root
 223.
 —, H. F. Root, P. White u.
 A. Marble 262, 263, 264,
 265, 266, 269, 272.
 Jouatte, D. 7, 20, 22, 26,
 34, 37, 38, 39, 42.
 Judd, C. S. 13, 14, 15, 16, 18.
 —, E. S. 265.
 Juge, J. 61, 119.
 Jumelle, R. L. 2, 13.
 —, H. 2, 5.
 Jung, J. 129, 130, 136, 153,
 154, 164.
 Jungebluth, C. W. 106.
 — u. R. Thompson 106.
 Junior, R., u. H. Portugal
 112.
 Junkersdorf, P. 233.
 Junkmann, K. 233.
 — u. W. Stross 144, 172.
- Kadoyama 186, 191.
 Kaiser, L. 109, 113.
 Kaku, T. 28, 55.
 Kalinke, M. 147, 178.

- Kamat, D. D., u. V. Y. Rana-
dive 58, 60, 116.
Kamikawa, Y. 52, 53, 57, 58,
59, 80, 85, 90, 92, 93, 95,
96, 108.
Kaminura, N. 201.
Kaplan, A. 249.
Kariyone, T. 13, 22.
— u. Y. Hasagawa 20, 22,
26, 36, 38.
Karolitz, S., P. Cohen u. S.
D. Leader 214.
Karr, W. G., W. P. Beck u.
O. H. Petty 233.
—, W. A. Kreidler, C. W.
Scull u. O. H. Petty 272,
274.
Kasasome, N. 40.
Kassel, B., u. B. Brand 212.
Kassowitz, H. 224.
Katsch, S., H. Scholderer u.
K. Klatt 225.
Kaubisch, N. 150, 182.
Kaufmann, E. 231, 274.
Kaulbersz, M. G. 206.
Kawai, S. I. 234.
Kawamura, M. 52, 53, 57, 58,
85, 95, 96, 108.
Kawazome, Y. 5.
Keil, E. 59, 61, 62.
—, E. C. 110.
Keimatsu, S. 5, 14, 15, 18,
24, 34, 35.
Kendall, A. I., u. M. Ishi-
kawa 238.
Kennedy, J. D. 13, 19.
Kenyon, J. H. 257.
Kepinov, L. 244.
— u. M. Guillaumie 240.
— u. S. Petit-Dutaillis 244.
Kepler, E. J. 225, 249.
Kerp, W. 77.
Kerr, A. 6, 14, 15, 16, 18, 73,
79.
—, J. 59, 60, 108, 114,
116.
—, R. B. 226.
—, R. S., C. H. Best, W. R.
Campbell u. A. A. Flet-
cher 225.
—, S. E., u. J. Ghantus 262.
Kersner, J. B. 274.
Kessler, A. 49, 74.
Kieffer, J. 69.
Killian, H. 137, 138.
— u. Fr. Uhlmann 145.
Kimball, C. P. 206.
— u. J. R. Murlin 206.
King, C. 14, 16, 18.
—, E. F. 63.
—, G. 4, 14, 15, 18.
Kinoshita, T. 53.
Kirschner, H. E. 69.
Kirtikar, K. R., B. D. Basu
u. J. C. S. 13, 15, 19.
Kitamura, S. 4.
Klaften, E. 266.
Klatt, K. 225.
Klebs, E., u. P. Munk 197.
Kleeberg, J. 55, 104.
Klein, H. W. 138, 142.
—, F., u. R. Weiss 233.
—, W. 169.
Kleineidam, E. 255.
Kleiner, I. S. 200.
— u. S. L. Meltzer 200.
Klingmüller, V. 107.
Klopstock, F. 74, 75, 80, 83,
85, 104.
Knoll, R. 36, 62.
Knowlton, F. P., u. E. H.
Starling 198.
Kobayashi, T. 28, 56.
—, W. 58.
Koch 24, 26.
—, E. 14, 15, 16, 18, 37, 77,
78, 80, 85, 88.
—, Eb. 173.
—, F. 83, 85, 105.
Koechig, I. 248.
Kohl, H. 214, 245, 273.
—, H. Selbach u. A. Janny
222.
Kohl, H. von 224.
Kohlhoff, H. 129, 131, 132, 133.
Kohls, G. 231.
Kohn, R., u. M. Jacobi 129,
130, 134, 136, 153, 154,
161, 164.
Koiwa, N. 40.
Kokoschka, F. 129, 130, 134,
135, 139, 153, 154, 162,
163, 164, 166.
Koldevijn, H. B. 17, 19, 26.
Koll, W. 132, 158, 159, 160.
Koller, F. 279.
Kollmann, M. 204.
Kolmer, J. A., L. C. Davis
u. R. Jager 66, 72, 74, 80,
85, 104.
Kolta, E., u. J. Pogany 224.
Kondo, T., Y. Inoue u. Y.
Tanaka 56.
— u. T. Kobayashi 28, 56.
Koolhaas 24.
—, D. R. 15, 18.
Kopelovich, M. A. 267.
Kopp, A. 13, 14, 18.
Koppanyi, T. 208.
—, Th., Ch. R. Linegar u. J.
M. Dille 163.
Kosaka, T. 241.
Koskoff, Y. D. 238.
Kotschneff, N. 92.
Kotsuka, R. 40.
Kourilsky, R. 233.
Kramer, B. 199, 223.
—, H. 246, 248.
Krarup, N. B. 225, 226, 265,
267.
Kraus, E. J. 278.
Krebs, H. A. 251.
Kreidler, W. A. 272, 274.
Kreindler 187.
Kreitmair 187, 190.
Kriech, H. 57, 118.
Krogh, A. 220, 246, 251.
— u. A. Hemmingsen 212.
— u. J. Lindhard 238.
Kruo Pen 6.
Kryle, J. 204.
Kühn, A. 47, 93, 118, 154,
156.
Kuelz, E., u. O. Minkowski
197.
Küstner, H., u. W. Eissner
211.
Kuhlmann 28.
—, J. G. 20, 21, 22.
Kuhn 248.
—, R., H. Baur u. R. Heck-
scher 248.
—, W., H. Eyer u. K. Freu-
denberg 211.
Kuhne, W., u. A. S. Lea 201.
Kulialko, A. 199.
Kung, O. 233.
Kupffer, A. 9, 77, 90.
Kusama, H. 66, 69.
Kussmaul 264.
Kusumbeker, G. A. 6.
—, G. C. 13.
Kutz, R. L., H. Selye, O. Den-
stedt, C. Bachmann, D. L.
Thomson u. J. B. Collip
257.
Kuznecov, V. 3, 116.
Kydd, D. M. 265.
Kylín, E. E. 229.
Labbé, H. 231.
—, M., R. Bonlin u. Balmus
272.
—, F. Nepveux u. L. Adlers-
berg 242.
— u. M. Petresco 278.
—, H. Roubeau u. F. Nep-
veux 229.
Labernadie u. Laffitte 24.
—, V. 49, 50, 51, 59, 103, 118.
— u. Z. André 50.
— u. Govindaradjassamy
120.
— u. N. Laffitte 3, 15, 19,
46, 50, 77.
Lackey, R. W. 244.
Laffitte 24.
—, N. 3, 15, 19, 46, 50.
Lagoudaky, S. 61, 112.
Lagrosa, M. 59, 63, 91, 116.
—, J. M. Alfonso, J. O. Tiong
u. A. Parras 59, 112.
— u. J. Ignacio 57, 63, 116.
— J. O. Tiong u. D. Disini
59, 63.

- Laguesse, E. 202.
 —, M. E. 201, 204.
 Laland, F., u. O. W. Havrevold 231.
 Lamoureux, A. 53, 100, 114, 115.
 Lampe, P. H. J., u. Ch. Simons 112.
 Lanari, A. 259.
 Lanceraux u. A. Thiroloix 201.
 Landeman, E. 13, 49, 55, 56, 59, 102, 103, 113, 115, 116.
 Landy, A. 233.
 Lane, M. A. 202, 275.
 de Lanessan, J. 73.
 —, J. L. 6, 15, 18.
 Lang, K. 223.
 —, M. L. 245.
 Lange, H., u. R. Schoen 225.
 Langecker, H. 234.
 — u. W. Stross 219, 220.
 — u. W. Wiechowski 205, 206.
 Langen, C. D. de 55, 57, 60, 112, 113.
 Langerhans 232, 275, 276, 277.
 —, P. 197, 200, 201, 203, 205.
 Langley 171.
 Langmuir 212.
 Lapenna, Silvestri M. 267.
 Laqueur 200.
 —, E. 205, 208, 219, 220, 221, 223, 224.
 —, A. Grevenstuk u. S. H. de Jongh 219.
 — u. S. E. de Jongh 219, 220.
 Lara, C. B. 12, 45, 48, 50, 55, 56, 63, 65, 93, 94, 95, 97, 101, 103, 108, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 123, 124, 126.
 — u. G. Fernández 64, 76, 117, 123.
 — u. M. Lagrosa 59, 63, 116.
 — u. C. Nicolas 59, 63.
 — u. J. G. Samson 59, 116.
 — u. B. de Vera 59, 101, 103, 114, 126.
 —, B. de Vera u. F. Eubanas 52, 54, 76.
 —, B. de Vera, J. G. Samson u. F. C. Eubanas 97, 102, 103, 108.
 Larue, C. L. 118.
 Lasch, F., u. S. Brügel 223, 243.
 — u. E. Schonbrunner 224.
 Loughton, N. B., u. A. B. Macallum 231, 232.
 Laurent, Y. 247.
 de Lawder, A. 209, 210, 212, 214, 215, 228, 248, 274.
 —, A. M. 225, 250.
 Lawrence, R. D. 223, 228, 231, 244, 246, 267.
 — u. N. Archer 225.
 — u. M. B. Buckley 244.
 — u. R. A. McCance 244.
 — u. R. F. L. Hewlett 256.
 Lawrie, E. 8, 51.
 Lawson, W. 206, 207.
 Lea, A. S. 201.
 Leader, S. D. 214.
 Leake, C. D. 35, 53, 64, 66, 74, 76, 85, 86, 87, 93, 105, 123.
 Lebensohn, J. E. 118.
 Leber, A. 119.
 Leboeuf, A. 46.
 Leclerc, H. 13.
 Lecomte, H. 18.
 Ledrut, J. 231.
 Lees, F. H. 23.
 Leffkowitz, M. 180.
 Leger 92.
 —, M. 91, 93, 109.
 Lehmann, C. F., u. J. L. Pipkin 112.
 —, J. 240.
 Leinzinger, M. 174.
 Leiser, R. 228.
 Leloir, L. F. 241, 258.
 Lelong, M. 266.
 Lelu, E. 267.
 Lemann, J. J., R. T. Liles u. F. A. Johansen 93.
 Lendle, L. 135, 136, 138, 141, 153, 164, 165, 168.
 — u. A. Beck 137.
 — u. F. H. Lü 142, 170.
 Lendorff, P. 35.
 Lendrich, Koch u. Schwarz 24, 26.
 —, K., E. Koch u. L. Schwarz 14, 15, 16, 17, 18, 37, 77, 78, 80, 81, 85, 88.
 Lenz 46.
 Lepage, R. C. 4, 8.
 Le-van-Phung 109.
 Lépine, P., u. J. Markianos 109.
 —, R. 198.
 —, S. 201.
 Leppert, H. 156.
 Leuret, F. 52, 104, 118.
 Levene 194.
 —, P. A. 250.
 Levine, S. A. 154, 180.
 Levinson, S. A., u. W. F. Petersen 92.
 Levy, D. M. 46, 61, 65, 101, 114.
 Lewin 184, 187, 188.
 — u. Schuster 184.
 —, L. 79.
 Lewis 200.
 —, H. B. 237.
 Lewis, J. H. 274.
 —, J. T. 239, 241, 242, 250, 255.
 Lewkowsch, J. 14, 18, 24.
 — u. G. H. Warburton 14, 18.
 Leyko, E. 145, 146, 176.
 Leyton, O. 223, 224, 225, 268.
 Lichtfield, H. R. 93.
 Lichtwardt, H. A. 52.
 Lie, H. P. 8, 9, 87, 96, 113.
 Liles, R. T. 93.
 Limkako, G. 59, 60, 63.
 Lindenberg, A. 22, 74, 104.
 — u. B. Rangel Pestana 20, 22, 66, 67, 68, 69, 72, 74, 104, 117, 122.
 Lindhard, J. 238.
 Lindley, J. 4, 23.
 Linegar, Ch. R. 163.
 Ling, H. W. 237, 259.
 Lion, G. 8, 51, 117.
 Lipschitz, W. 170.
 Lipschütz, J. 75.
 Li Shih-chên 4, 5, 29.
 Lisser 199.
 Lissner, H. H. 78, 108, 117, 118.
 Litterscheid, F. 16, 19, 26, 77.
 — u. L. Ascher 19, 77, 78, 80, 85.
 Liveing, R. 8.
 Livshis, L. 213, 214.
 Lloyd 212.
 Lobo, M. N. 46.
 Lobo-Onell, C. 267.
 Locke 198, 199.
 Lockwood, W. W. 216.
 Löwenbach, H. 160, 167.
 Loewi, O. 240, 254, 257.
 Logan, H. D. 256, 260.
 —, V. W. 277.
 Lomholt, S. 8, 57, 119.
 — u. J. Engelbreth-Holm 91.
 Long, C. H. N. 255, 256, 259.
 — u. F. D. W. Lukens 255, 256.
 —, M. L. 219, 223, 231, 233, 234.
 — u. F. Bischoff 231.
 Longwell, B. B., u. A. Ravin 228.
 Looft, C. 8.
 Lowe, J. 66, 72, 106, 107, 113.
 Loyola Pereira, O. 50, 60.
 Luck, J. M. 254.
 Lucke, H. 256, 257.
 —, E. R. Heydemann u. O. Berger 254, 257.
 —, E. R. Heydemann u. H. Hahndel 259.
 — u. H. Hahndel 273.
 —, E. R. Heydemann u. R. Hechler 257, 258.

- Lü, F. H. 142, 170.
 Luhn, Aug. u. Co. 17, 80.
 Lukens, F. D. W. 247, 255, 256.
 Lukens, R. M. 118.
 Lull, G. F. 107.
 Lundsgaard, C., C. L. J. Gram, S. A. Holboll u. E. Rud 250.
 Lusk, G. 250, 249.
 Lynn, E. V. 231.
 Lyon, D. M. 263.
- Mabalag, E. 114.
 Macallum, A. B. 231, 232.
 MacArthur, C. G. 74, 75, 85, 87, 88, 89, 96, 104.
 —, G. H. 61.
 MacBride, C. M. 262.
 MacBryde, C. M. 272, 273, 279.
 MacCallum, W. G. 201.
 McCance, R. A. 244.
 McCants, J. M. 59, 101, 110, 111, 114.
 McCants 115.
 McCarrison, R. 127.
 McCormick, N. A. 201, 208.
 —, J. J. R. Macleod, M. K. O'Brien u. E. C. Noble 219, 222.
 — u. E. C. Noble 208.
 McCoy, G. W., u. H. T. Hollmann 47, 48, 106, 113.
 McCrea, E. D. 240.
 McDonald, J. T. 11, 12, 55.
 — u. A. L. Dean 11, 55, 59, 63, 122, 124.
 McDaniel, F. L. 87, 102.
 McDowall, R. J. S. 246.
 Machado 26, 42.
 Machado, A. 11, 20, 22, 38, 58.
 Macheboeuf, M. 229.
 McIver, M. A. 255, 268.
 McKean, J. W. 56.
 Mack Keith, H. M. 192.
 Mackeith, R. C. 191.
 Mackenzie, H. W. 199.
 MacKenzie, J. N. 112.
 Mackenzie, M. D. 8, 120.
 — Wallis, R. L., u. C. D. Gallagher 222.
 McKinley, E. B. 231.
 Mackinnon, F. 262, 263.
 Macks, H. P. 250.
 Maclagan, F. 206, 207.
 Maclean, H., u. J. Smedley 198.
 Macleod 251.
 —, J. J. R. 200, 201, 204, 205, 208, 218, 219, 220, 221, 222, 231, 240, 244, 246, 247, 252, 270.
 — u. C. Donhoeffer 240.
 — u. M. D. Orr 219, 220.
- Macleod, J. J. R., u. R. G. Pearce 198.
 McMaster, P. D. 238.
 McMullen, C. J. 228.
 Macnamara, N. C. 8.
 McQuarrie, I. 264, 273.
 Macchling, E. H. 213.
 Magat, J. 125.
 Magath 235.
 —, T. B. 251.
 Magenta, M. A. 229, 256.
 Magistris, H. 259, 260.
 Magnus 131, 189.
 Mahānāma 2.
 Mains, M. P., u. C. J. McMullen 228.
 Mainzer, F. 271, 279.
 Major, R. H. 224, 244.
 Malcomson, J. E. 112.
 Mallory 202, 203.
 Maloney, A. H. 130, 141, 161, 162, 163.
 —, R. H. Fitch u. L. Tatum 135.
 — u. Hamilton 161.
 — u. A. L. Tatum 142, 169.
 —, H. 134.
 Maltby, E. J. 270.
 Manalang, C. 115.
 Mann 235.
 —, F. C. 247, 254.
 — u. J. L. Bollman 247.
 — u. T. B. Magath 251.
 —, P. C. 224.
 Maples, E. E. 52, 114.
 Marble, A. 225, 262, 263, 264, 265, 266, 269, 272.
 — u. R. M. Smith 264.
 Marcan 5, 24.
 —, A. 4, 11, 15, 18.
 Marchoux, E. 53, 116.
 Marçon 46.
 —, E. 8.
 Marie, P. L. 92.
 —, P. 257.
 Marinesco, Kreindler u. Scheim 187.
 Markel, C. 57, 118.
 Markianos, J. 52, 64, 84, 85, 105, 109.
 Markowitz, J., F. C. Mann u. J. L. Bollman 247.
 Marks, H. P. 209, 221, 233, 247, 250, 254, 256, 257, 259.
 Markus, E. 34, 35.
 Marneffe, H. 15, 18, 53, 80, 85, 87, 112.
 Marquès, A. 13, 55.
 Marras, A. 107.
 Marsh 230.
 Marshall 193.
 —, P. G., u. B. P. Wiesner 207.
 Marske 185.
- Martin, L. F. 44.
 —, W. B. 203.
 Martini, E. 223.
 Martius, Th. 56, 83, 85, 95.
 Martius, C. F. Ph. v., A. G. Eichler u. J. Urban 20, 22.
 Marxer, A. 199.
 Mason 272.
 —, H. H., u. G. E. Slye 273.
 Massart, J. 130, 143, 145, 149.
 Masuzawa, T. 56.
 Matarangas, G. 60.
 Mathivat 17, 26.
 —, R. 7, 19, 20, 22, 23.
 Matsuura, K. 233.
 Matsuzawa 58.
 Matthews, V. J., J. K. Newton u. W. R. Bloor 279.
 Mattill, H. A. 206.
 Maurano, F. 110.
 Mauriac, P. 267.
 — u. A. Gandy 224, 244.
 Mayer, T. F. G. 52.
 Maxwell, J. L. 107, 109.
 —, L. C. 205, 206, 209, 215, 219, 222, 223, 245.
 —, u. F. Bischoff 225.
 Mead, T. H. 234.
 Medina, P. G. 54.
 —, R. G. 51, 52, 60.
 Mehl, W. 161.
 Mehring, J. von, u. O. Minowski 197.
 Meier Flégel, E. 46.
 Mellinghoff, K. 267.
 de Mello, F. 52, 54, 55, 58, 60, 107, 109, 114, 116.
 — u. O. Loyola Pereira 50, 60.
 — u. L. de Souza 52, 53.
 —, J. F. 47, 50, 63, 109, 111.
 Meltzer, S. L. 200.
 Memmen, F. 64.
 Menaut 24.
 —, B. 6, 15, 18, 56, 101.
 Mercado y Donato, E. 12, 48, 57, 73, 90, 106, 115, 120.
 Merrill, E. D. 15, 16, 17, 18, 23, 36.
 Mertins, H. 136, 138, 154, 164, 165.
 Metallnikoff, S. J. 93.
 Metz, A. 256.
 Meyenburg, H. W. 265.
 Meyer, F. 157.
 —, K. 258.
 de Meyer, J. 205.
 Meythaler, F. 241.
 — u. E. Kleineidam 255.
 Mezey, R. 146.
 Milewska 120.
 Miller, B. F., u. D. D. van Slyke 222.
 —, D. W. 219, 220.

- Miller, H. E. 57, 61, 62, 75, 113.
 —, H. R. 223.
 —, Y. L., u. V. du Vigneaud 212.
 Mills, C. A. 224.
 — u. D. S. Hatchen 223.
 —, E. S. 249.
 Milne, C. 118.
 Minami, H. 62.
 Minkowski 197.
 —, O. 198, 199.
 Minvielle, M. 35, 61, 62, 93, 117, 119.
 Miquel 9, 50.
 Mirsky 236.
 —, I. A. 244, 245, 250, 251, 252, 253, 259, 272.
 — u. S. Soskin 251.
 Mitsuda 103.
 —, K., u. W. Chin 5.
 Miura, O. 58, 66, 68.
 Mizutani, A. 224.
 Mochtar, A., u. M. Sardjito 59.
 Möhrke, W. 69.
 Moeller, J. 13.
 Möllerstöm, J. 273.
 Moersch, F. P. 268.
 Mohanty, L. N. 58, 65, 109, 112.
 Moiser, B. 53, 57, 59.
 Molitor, H., u. L. Pollak 254.
 Moller, E., u. A. M. Thomsen 225.
 Moloney, P. J., u. D. M. Findlay 207, 212.
 Monoguió 219.
 —, J. 225.
 Montel, G. 109.
 —, L. R. 46, 47, 109, 110.
 —, J. Bablet, Nguyen Ngoc Nhuan u. do van Hoanh 109.
 —, M. L. R. 112.
 — u. Thruong-van-Que 109.
 —, R., u. Le-van-Phung 109.
 — u. G. Montel 51, 109.
 Mooneffe 24.
 Moore, Ch. W., u. F. Tutin 23.
 Mori 187, 190.
 Morin 56.
 Moritsch, P. 134, 137, 139.
 Morrow, Walker u. Miller 62.
 —, H., E. L. Walker u. H. E. Miller 57, 61, 75, 113.
 Moschini, A. 233.
 Moss, J. 4, 10, 30.
 —, John 11.
 Mouat, F. J. 7, 46.
 de Moura Costa 110.
 Mouriquand, G., u. G. Charleux 267.
 Mügge, H. 129, 131, 153, 155.
 Müller, E. 233.
- Müller, E. A. 176, 177, 178, 182.
 —, F. 19, 26, 76, 77, 78, 80, 85, 86.
 —, H. 233.
 —, W. 142, 170.
 Muhammed Husein 3.
 Muir, E. 7, 11, 12, 28, 49, 50, 52, 55, 56, 58, 59, 60, 63, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 108, 109, 111, 113, 114, 115, 116, 119, 124, 127.
 — u. S. N. Chatterji 101.
 —, N. K. De, E. Landeman, T. N. Roy u. J. Santra 13, 49, 55, 56, 59, 103.
 —, E. Landeman, T. N. Roy u. J. Santra 59, 102, 113, 115, 116.
 — u. J. Lowe 106.
 Mukerjee, J. Ch. 11, 116.
 Mukherjee, H. N. 223.
 Mulholland, H. B. 242.
 Muneuchi, T., u. T. Takahashi 55.
 Munk, P. 197.
 Murata, M. 65.
 — u. T. Tamiya 103.
 Murlin 243.
 —, J. R. 199, 200, 206, 223, 251.
 —, H. D. Clough u. R. S. Allen 206, 207.
 —, H. D. Clough, C. B. F. Gibbs u. A. M. Stokes 206, 223.
 — u. E. E. Hawley 223, 243.
 — u. B. Kramer 199, 223.
 —, C. Sutter, R. S. Allen u. H. A. Pipaer 223.
 Murphy, W. P. 231.
 Murray, G. W. G., u. E. T. Waters 244.
 Murrell, W. 8, 46, 117.
 Myers, V. C. 231.
 Myerson, A. 262.
 Myrback, K. 238.
- Naegeli, C., u. G. Stefanovitsch 34, 35.
 —, u. E. Vogt-Markus 34, 35.
 Nägelsbach, E. 57.
 Nagai, S. 90.
 Nagatani, M. 96.
 Nagayo, M. 107.
 Nagel, R. 214, 245.
 Nahum, L. M. 238.
 Nakatani, M. 87.
 Nash, T. R. J. 223.
 Needham, J. 201.
 Neff, E. A. 57.
 —, M. E. 116.
 —, M. E. A. 52, 54.
 Nehring, K. 224.
- Neill, M. H., u. M. M. Dewar 93.
 Nelson, W. O. 259.
 Nepveux, F. 229, 242.
 Neuberger, A. 211, 215.
 Neukirch, P. 231.
 Neuthard, A. 147, 178.
 Neuwirth, I. 247.
 —, Co Tui u. G. B. Wallace 248.
 Neve, E. F. 52, 116.
 Newburgh, L. H. 263.
 — u. F. Mackinnon 262, 263.
 — u. D. S. Waller 263.
 Newton, E. B. 211.
 —, J. K. 279.
 Ngo-Quang-Ly 109.
 Nguyen-van-Lien 6, 15, 18, 24, 53.
 Nguyen Ngoc Nhuan 109.
 Nicholls, L. 60, 113.
 Nickel, V. 231.
 Nicolas, C. 12, 56, 59, 63, 94, 95, 97, 101, 103, 108.
 — u. L. B. Delgado 94.
 — u. E. Roxas-Pineda 113, 114.
 —, C. B., u. E. Roxas-Pineda 59.
 Niederl, J. B., u. B. Whitman 35.
 Niederstadt, B. 20, 22.
 Nitescu, I. I., u. St. Secareanu 205, 206.
 Nitzescu, I. I. 224.
 Noble, E., u. R. Priesel 219.
 —, E. C. 204, 205, 208, 218, 219, 222, 270.
 Noc, F. 106.
 Noel, P. 51, 106.
 Nolasco, J. O. 52, 56, 59, 63, 74, 75, 76, 80, 83, 85, 88, 95, 96, 115, 124, 125, 126.
 Noller, C. R., u. R. Adams 33, 41, 42.
 Noorden, C. von 200, 234, 262.
 — u. S. Isaac 251.
 Nord, F. F., u. G. G. Schweitzer 14, 18, 24, 35, 89, 122.
 Nothmann, M. 232, 233, 247, 248.
 Novák, E. 174.
 Nü Tian-men 4.
 Núñez Cabeza de Vaca, Alvar 115.
 Nyari, A. v. 153, 154, 175.
- Obara 191.
 O'Brien, H. R., u. Runchai-
 yon 56, 114.
 —, M. K. 219, 222.
 Oehm, F. 267.
 Oettel, H. 180.
 Ogasawara, K. 85, 87.

- Ogásawara, N. 55.
 Ogawa, G. 66.
 —, M. 244.
 —, N., u. A. Harada 59, 66, 68.
 Ogilvie, D. C. 52, 57, 60, 101, 103, 110, 116.
 Ohara, M. 52, 83, 85, 87, 89, 94, 95.
 Ohlsson, E., u. E. G. Glimstedt 82, 85, 104.
 Ohmann - Dumesnil, A. H. 113.
 Okamura 58.
 Ok-sa-ga-rit 2.
 O'Leary, J. L. 203.
 Oliver, D. 20, 22.
 —, T. H. 267.
 Olmstead, J. M. 246.
 —, J. M. D., u. H. D. Logan 256, 260.
 Olpp 101, 106.
 Omichi, N. 53.
 Onishi, F. 63.
 Operman, J. E. 228.
 Opie, E. L. 275.
 Opitz, P. N. 108.
 Oppenheim, M. 57, 112, 114.
 Orestano 142, 170.
 Ortiz, P. N. 60, 75.
 Orlandini, P. 107.
 Orlov 120.
 Ormond, A. P. 269.
 Oro, M. 112.
 Orr, M. D. 219, 220, 247.
 v. Ortenberg 57.
 —, H. 109.
 Ortiz, P. N. 58, 114.
 Osterberg, A. E. 225.
 Ostertag, B. 269.
 Ostromysslenski, J., u. A. Bergmann 35.
 — u. D. Petrow 35, 54, 104.
 Ota, M., S. Sato, T. Ishibashi u. O. Miura 58.
 —, S. Sato u. T. Matsuzawa 58.
 Otani, S. 276.
 Otsuka, R., u. N. Kawasome 40.
 Ottenstein, B. 279.
 Owings, J. S. 228.
- Pabisch, H. 13.
 Padilla, S. P., u. F. A. Soliven 16, 19, 23, 26, 28.
 Padua, R. G. 37, 106.
 Page, I. 219.
 Pagé, J. D. 111, 114.
 Pagés, R. 120.
 Paget, H. 36, 38, 39, 42.
- Paget, H., J. W. Trevan u. A. M. P. Attwood 15, 19, 20, 22, 24, 26, 33, 36, 38, 40, 50, 54, 56, 76.
 Paldrock, A. 52, 54, 113.
 Palme, F. 173, 180.
 Paneth, O. 57.
 Paranhos, U. 9, 10, 51, 53, 77.
 Paras 92.
 —, E. M. 91, 93, 94.
 —, M. Lagrosa u. J. Ignacio 91.
 Pardo-Castelló, V. 101, 102, 108, 112, 114.
 Parker, H. 207.
 Parkinson, C. E. 14, 15, 17, 18.
 — u. Fischer 17, 19.
 —, E. C. 23.
 Parks, T. B., u. C. E. Braun 234.
 Parmakson, P. 91.
 Parra, R. F. 60, 112, 116.
 — u. J. E. Santos 60, 95, 108, 112.
 Parras, A. 59, 112.
 de Parreiras Horta 54, 56, 59, 61, 65.
 Parsons, E. 265.
 Pascalet 20, 22.
 Patel, R. P., u. Rönmark 222.
 Paton, F. J. 222.
 Patron Espada, J. 46, 97, 111.
 Patterson, S. W. 198.
 Paul, W. D. 244.
 Paulesco, N. C. 200.
 Pawlow, N. 58.
 Peacock u. Bayrus 53.
 —, D. H., u. G. K. Aiyar 14, 17, 18, 24, 26.
 — u. Ch. Thoung 17, 19, 26.
 —, P. M. C. 52.
 Pearce, R. G. 198.
 Peckolt, T. 20, 22, 38.
 Peers, R. A., u. S. J. Shipman 118.
 Peirier 26, 40, 66, 67, 68.
 —, C. 20, 22, 23.
 —, M. 54, 76, 81, 85, 96.
 Pekarek, E. 216.
 Pemberton 256.
 Pénau, H., u. H. Simonnet 221.
 Pencharz, R. I., C. F. Cori u. J. A. Russell 258.
 de Pencier, M. T., S. Soskin u. C. H. Best 231.
 Pennington, W. D. 214, 215, 223, 234.
 Pensa, A. 201, 240.
 Perkin u. Robinson 185.
- Perkins 11, 17, 45.
 —, G. A. 7, 11, 18, 30, 34, 35, 40, 48, 51, 55, 60, 61, 116.
 — u. A. O. Cruz 7, 14, 15, 16, 18, 23, 24, 26, 28, 31, 35, 41, 43.
 —, A. O. Cruz u. M. O. Reyes 17, 19, 26, 35, 36, 50.
 Pernet, G. 112.
 —, J., M. Minvielle u. M. Pomaret 35, 61, 62, 93, 117, 119.
 Perrot, E. 7, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 28, 36, 40, 79.
 — u. M. Th. François 7, 20, 22, 26.
 —, Em. 2, 8.
 Peskind, J., J. M. Rogoff u. G. N. Stewart 224, 243.
 Pestonjee, R., L. Nicholls u. J. E. Felix 60.
 Petelot, A. 15, 18.
 Peters, C., Howard u. M. B. Vischer 146.
 —, J. P., u. D. D. van Slyke 245, 264.
 Petersen, W. F. 92.
 Peterson, W. R. 43, 44.
 Petit 30.
 —, A. 10.
 — -Dutailis 244.
 de Petrini 46, 47.
 Petrow, D. 35, 54, 104.
 Petters, W. 197.
 Petty, O. H. 233, 272, 274.
 Pflüger, E. 198.
 Philipps 137.
 Philipson, E. S. 52.
 Piccardi, G. 57, 77.
 Pierce, H. B., D. E. Sheldon u. J. R. Murlin 251.
 Pierini, L. E. 38, 48, 56.
 Piffard 46, 64.
 Pijoan, M. 255.
 Pineda, E. R. 107, 112.
 —, E. V. 97, 103, 108, 115.
 —, E. R. Pineda u. A. Dayrit 107, 112.
 Pinkerton, H. 88.
 Pio-Corrêa, M. 20, 22.
 Pipaer, H. A. 223.
 Piper, H. A. 206.
 —, R. S. Allen u. J. R. Murlin 206.
 —, H. A. Mattill u. J. R. Murlin 206.
 Pipkin, J. L. 112.
 Pittier, H. 21, 22.
 Piya 2.
 Plantilla, F. C. 111, 114.
 Platonov, G. 66, 69.

- Plücker, W. 16, 19, 26, 77, 80, 85.
 Pobeguín, H. 13.
 Pogány, J. 213, 224.
 Pollack, H. 272.
 Pollak, L. 234, 254.
 Pomaret, M. 35, 48, 56, 61, 62, 92, 93, 117, 119.
 Pooman, A. 92, 93.
 Popper, H., u. O. Wozasek 279.
 Porges, O. 262.
 — u. D. Adlersberg 239, 267.
 Portheim, L. 231.
 Portugal, H. 50, 59, 60, 61, 63, 91, 98, 112.
 Pottier, R. 59, 107.
 Poulton 238.
 Power u. Mitarbeiter 30, 42.
 —, F. B. 10, 15, 18, 19, 23, 30, 34, 40.
 — u. M. Barrowcliff 10, 15, 18, 19, 23, 24, 28, 35, 36, 42.
 — u. F. H. Gornall 10, 14, 18, 24, 28, 33, 35, 55.
 — u. F. H. Lees 23.
 —, M. H. 201, 270.
 Prain, D. 4.
 Prantl, K. 13, 22.
 Prepeco, H. 256.
 Příbram, H. 224.
 Prideaux, E. B. R. 211, 212, 250.
 Priesel, R. 219.
 — u. R. Wagner 233.
 Priest, W. S. 251, 254.
 Prigge, R. 66.
 Pringault, E., u. P. Vigne 106.
 Prohaska, J. van 243, 249.
 —, L. R. Dragstedt u. H. P. Harms 249.
 Pyman 194.

Quigley, J. P., u. R. D. Templeton 248.
 Quincke, H. 174.
 Quinon, C. 92.

Raab 185, 193.
 —, W. 173.
 — u. R. Friedmann 173.
 Rabinowitch, J. M. 244, 265.
 —, J. S. Foster, A. P. Fowler u. A. C. Corcoran 225, 228, 230, 255, 261.
 — u. A. F. Fowler 261.
 — u. E. S. Mills 249.
 —, S. 237.
 —, V. M. 262.
 Rängel, A. 92.
 Ragazzi, C. A. 51.
 Ragu, J. 62.
 Rake, B. 8.

 Rakusin, M., u. G. Flier 14, 18, 24.
 Ralli, E. P., u. C. M. Guion 233.
 — u. A. M. Tiber 233.
 Rama von Benares 2.
 Ramijeán 53.
 Ramos Báez, P. 57, 101, 109.
 — e Silva, J. 54, 107.
 Ranadive, V. Y. 58, 60, 116.
 Randall, L. O. 279.
 Rangel, M. 54, 57, 61.
 — Pestana, B. 20, 22, 66, 67, 68, 69, 72, 74, 104, 117, 122.
 Rao, G. R. 56, 59, 91, 116.
 Rathery 247.
 —, F. 267.
 —, S. Gibert u. Y. Laurent 247.
 —, R. Kourilsky u. S. Gilbert 233.
 Ravdin, I. S. 261.
 Ravin, A. 228.
 Raybaud, A. 20, 22.
 de Raymond, A. 54.
 Raymond-Hamet 196.
 Read 24.
 —, B. E. 3, 5, 14, 15, 18, 28, 29, 47, 53, 55, 58, 60, 65, 74, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 124, 125, 126.
 — u. C. T. Feng 56.
 Redenbaugh, H. E., A. C. Ivy u. T. Koppányi 208.
 Redisch, W., u. B. M. Block 224.
 Reeling Knap, C. 50.
 Regan, J. F. 257, 259.
 — u. B. O. Barnes 257.
 Regniers, P., u. G. de Vleeschhouwer 141, 143, 153, 169.
 Reichelt, E. 130, 141, 154, 169.
 Reichert, F. L. 257, 258.
 Reimann, H. A. 106.
 Rein, H. 141, 168, 177.
 Reiners, H. 262.
 Reinsch, A. 14, 16, 18, 24, 26, 77.
 Reinwein, H. 266.
 Rémusat, A. 2.
 Renault, P. 119.
 — u. J. Richard 119.
 Rennes, S. 212.
 Rennie, J. 201.
 — u. T. Fraser 199.
 Reyes, M. O. 17, 19, 26, 35, 36, 50.
 Rheede tot Draakenstein, H. van 6, 15, 19, 73.
 Ribeiro, L. 110.

 Ribon, V. 48.
 Rice, J. C., u. R. Isenberger 170.
 — u. R. M. Isenberger 142.
 Richard, J. 119.
 Richardson, R. 245, 246, 264, 275.
 — u. M. A. Bowie 225.
 Ricketts, H. T. 225.
 Ridder, C. 153, 154, 157.
 Rideal, E. K. 35.
 Ridley, H. N. 15, 16, 18, 23.
 Ridout, J. J. 248.
 Rietti, C. T. 258, 259.
 Rieu, P. J. 47.
 Rignani, M. 118.
 Rille, J. H. 9.
 Ringer 204.
 — u. Baumann 238.
 —, A. I., S. Bilon, M. M. Harris u. A. Landy 233.
 Robertson, H. E. 201, 270.
 —, T. B., u. A. B. Anderson 205.
 Robineau, M. 49, 50, 109, 112, 114.
 Robinson 185.
 —, W. L. 277, 270.
 Rock, J. F. 2, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 23, 28.
 Rodriguez Arjona, V. 57.
 Rodriguez, J. 48, 58, 59, 62, 73, 103, 109, 111, 113, 114, 115, 125.
 —, E. Mabalag u. J. G. Tolentino 114.
 — u. F. C. Plantilla 111, 114.
 —, J. N. 12, 56, 106, 108, 114.
 Rönmark 222.
 Roentgen 266.
 Rogers, L. 3, 10, 51, 52, 60, 63, 81, 85, 92, 93, 102, 103, 104, 106, 108, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 124.
 —, S. L. Cummins u. C. Weatherall 11, 54, 63, 66, 68, 69, 104, 119.
 — u. E. Muir 7, 11, 12, 49, 102, 106, 115.
 — u. J. Ch. Mukerjee 11, 116.
 —, R. M. 113.
 Rogoff 236.
 —, J. M. 224, 243, 255, 256.
 Rohrlieh, M. 147, 178.
 Rolfs, P. H., u. C. Rolfs 13.
 Root, E. W. J. 220.
 —, H. F. 223, 262, 263, 264, 265, 266, 269, 272.
 —, P. White, A. Marble u. E. H. Stolz 225.
 del Rosario, F. T. 63.
 Rose, F. G. 52, 112, 113, 114.

- Rosenthal, F., u. I. Friedheim 245.
 —, I. Friedheim u. R. Nagel 214, 245.
 —, L. 243.
 —, N. 213, 243.
 Ross, H. 91, 94, 99.
 Rothe, O. 11.
 — u. D. Surerus 20, 22, 26, 36, 38.
 Roton 53.
 Rotter, D. L. 219.
 Roubeau, H. 229.
 Roudinesco 51.
 Rouillard, J. 54, 102, 107, 116, 119, 124.
 Rouiller, C. A. 208, 210, 212.
 Rousset, R. P. 3.
 Roux, L. 4, 9, 10, 51.
 Row, R. S. T. M. 53, 85, 95.
 Roxas-Pineda, E. 59, 113, 114.
 —, C. Nicolas u. C. B. Lara 94.
 Roxburgh, W. 3.
 Roy, A. T. 63, 75, 76.
 —, T. N. 13, 49, 55, 56, 59, 102, 103, 113, 115, 116.
 Rubino, P., J. A. Collazo u. B. Varela-Fuentes 233.
 —, B. Varela-Fuentes u. J. A. Collazo 233.
 Rud, E. 250.
 Rudy, A. 260.
 Ruebenbauer, H. 13.
 Ruhnau, A. 223, 225.
 Rumpf 184.
 Rumph, G. E. 23.
 Runchaiyon 56, 114.
 Russell, J. A. 258.
 Russu, G., u. T. Spárchez 149, 180.
 Rustige 187.
 Rutowicz, B. L. 48, 112.
 Rynearson, E. H., u. F. P. Moersch 268.
 Ryóan Terashima 5.
 Ryrie, G. A. 47, 54, 112.
- Saatchian, R. L. 214.
 Sacks, J. 44, 45, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 122, 124.
 — u. R. Adams 41, 42.
 Sahyun 231.
 —, M. 205, 206, 209, 215, 216, 228, 229, 233, 234.
 — u. P. Beard 214.
 — u. N. R. Blatherwick 219, 220, 221, 224.
 — u. J. M. Luck 254.
 Sakaguchi 210.
 Sakel, M. 266.
 Sakurai, H. 55.
- Sakurane, K. 112.
 Salcedo, J. 93.
 Salen, E. B. 223.
 Salvio, G., u. G. Corbini 224.
 Samek, G. 223.
 Samson, J. G. 12, 59, 65, 97, 102, 103, 108, 114, 116.
 — u. C. B. Lara 114.
 —, C. B. Lara u. M. C. Cruz 65.
 — u. G. Limkado 59, 60.
 Sandberg, M. 209, 222, 234.
 — u. E. Brand 207, 212.
 Sanders, R. 174.
 Sandes, T. L. 113.
 Sandmeyer, B. 234.
 Sansum, W. D. 262.
 — u. N. R. Blatherwick 205.
 —, N. R. Blatherwick u. R. Bowden 263.
 Sant, G. 13, 14, 18.
 Santesson, C. G., u. D. Granér 156.
 Santiago, S., u. A. P. West 35, 64.
 Santillan, P., u. A. P. West 35, 61.
 Santos, J. E. 60, 95, 108, 112.
 de Santos, J., u. A. P. West 16, 19, 26, 28, 35, 61.
 Santra, J. 13, 49, 55, 56, 59, 102, 103, 113, 115, 116.
 Sardjito, M. 59.
 Saric, R. 268.
 Sarraga 2.
 Sarraut, A. 111.
 Sasportas 112.
 Satani, Y., u. H. Sakurai 55.
 —, Ch. Tanimura u. H. Minami 62.
 Sato, S. 58.
 —, T. 63.
 Sauerbeck, M. 201, 204.
 Savill, T. D. 46.
 Scanlon, R. W. 60.
 Schachter, R. J. 261.
 Schaefer, A. 224.
 Schafer, E. A. 201.
 —, E. S. 200, 205.
 Scheibe, H. 224.
 Scheim 187.
 Schemann, E. 233.
 Schenck, E. G. 234.
 Schiff, M. 197.
 Schiller, V. 266.
 Schindelmeiser, J. 14, 18, 24.
 Schlagdenhauffen, F. 10, 14, 18, 30.
 Schlossberger, H. 1, 2, 55, 65, 68, 85, 101, 105, 106, 115, 123, 125.
 — u. F. Koch 105.
 — u. R. Prigge 66.
- Schmidt, A. A. 221, 244, 245.
 — u. R. L. Saatchian 214.
 — u. K. Tuljtschinskaja 214.
 —, E. K. 270.
 —, K. F. 151.
 —, M. 30.
 Schneider, J. 14, 18.
 —, O. 52.
 Schnetz, H. 229, 230.
 Schock, E. 222.
 —, E. D. 214, 215, 223, 234.
 —, H. Jensen u. L. Hellerman 216.
 Schöbl, O. 66, 67, 68, 69, 72, 89, 100, 115, 122, 124.
 — u. H. Kusama 66, 69.
 Schoeffel, E. W. 218.
 Schoen 161.
 —, R. 129, 130, 131, 153, 154, 157, 158, 160, 166.
 — u. N. Kaubisch 150, 182.
 Scholderer, H. 225.
 Schonbrunner, E. 224.
 Schrupf, A. 224.
 Schübel, K. 128, 150.
 — u. W. Gehlen 128, 129, 131, 141, 151, 153, 168, 169.
 Schütz, E. 175.
 Schujman, S. 53, 63, 101, 109, 112.
 — u. J. M. M. Fernández 63.
 Schuler, W. 213.
 Schulz, G. 13.
 Schuster 184.
 Schutz, M. J. 251, 254.
 Schwab, R., u. J. Jung 129, 130, 136, 153, 154, 164.
 Schwartz, A. 163.
 Schwarz, L. 14, 15, 16, 18, 24, 26, 37, 77, 78, 80, 85, 88.
 Schweitzer, G. G. 14, 18, 24, 35, 89, 122.
 Schwetz, H. 273.
 —, J. 58, 113.
 Schwoerer, G. 135, 138.
 Scott 207, 217.
 —, D. A. 205, 206, 208, 209, 210, 211, 213, 214, 215, 227, 229, 230, 231, 242, 243, 250.
 —, A. F. Charles u. E. T. Waters 223.
 — u. A. M. Fisher 211, 221, 227, 230.
 — u. H. Parker 207.
 —, E. L. 199, 204, 212.
 — u. L. B. Dotti 220.
 Scull, C. W. 272, 274.
 Seabra, P. 7, 20, 22, 54, 66, 67, 68.
 Sealock, R. R. 216.
 Secareanu, St. 205, 206.

- Sée, M. 3, 9, 10, 47, 51, 54, 77, 106.
 Seegeev, J. 113.
 Segwald, J. L. 270.
 Selbach, H. 222.
 Selye, H. 257.
 Semon, H. 57, 119.
 Sen, H. C. 3, 6.
 —, R. N. 116.
 Serra, A. 57.
 Seto 186, 190.
 Sevringhaus, E. L. 270.
 Sezary, A., u. Roudinesco 51.
 Schaffer, D. A., u. R. D. Williams 222.
 —, P. A. 206, 207, 208.
 — u. A. F. Hartman 222.
 Sharp, L. E. S. 53, 58, 113.
 —, T. M. 35, 55.
 Shaw-Mackenzie, J. A. 92, 93, 113, 121.
 Sheldon, D. E. 251.
 —, J. M. 279.
 Shelkret, H. 261.
 Shelley, F. F. 14, 18, 28.
 Shén-Nung 4.
 Shepardson, H. C., u. G. K. Wever 256.
 Sherrington, C. S. 159.
 Shiga, K. 5, 9, 59, 62, 112, 113.
 Shikimimi, Y., S. Yonechi, S. I. Kawai u. T. Hosono 234.
 Shimoyama 53.
 Shipman, S. J. 118.
 Shirley, G. S. 13.
 Shonle, H. A. 207, 208.
 — u. J. H. Waldo 205, 206, 207, 208, 212, 213.
 Shriner u. Engel 24.
 —, R. L. u. R. Adams 14, 18, 30, 33, 34.
 Shumway, N. P. 232.
 Sibley, W. K. 199.
 Siebert, K. 231.
 Siffer, R. H. 216.
 Silver, S. 163.
 Silvestri Lapenna, M. 267.
 Silvette, H. 254.
 Simola, P. E. 233.
 Simonart 191.
 Simonnet, H. 221.
 — u. G. Tanret 233.
 Simons, Ch. 112.
 Simpson, M. E. 258.
 —, Virgil 230.
 Sims, H. des B., u. D. A. Scott 211.
 Sinclair, A. N. 103.
 Sjogren, B., u. T. Svedberg 211.
 Sjollem, B. 99.
 Skouge, E. 224.
 — u. A. Schrupf 224.
 Slight, D. 266.
 Sleumer, H. 1, 13, 14, 18, 19, 21.
 Slooten, D. F. van 15, 16, 18, 23.
 Slovtzov, B. J., u. P. P. Astanin 116.
 Slye, G. E. 273.
 Slyke, D. D. van 222, 245, 264.
 — u. J. A. Hawkins 222.
 Smart, A. G. H. 112.
 Smedley, J. 198.
 Smith, F. P. 4, 5.
 —, M. C. 246.
 —, M. J. 74, 75, 80, 85, 87, 96, 104, 105.
 —, R. G. 153, 172, 264.
 —, W. 231.
 Smyly, H. J. 106.
 Snapp, C. F. 118.
 Snell, A. M., R. M. Wilder u. R. M. Cragg 255.
 Soetopo 46, 109.
 Sokhey, S. S., u. F. M. Allen 248.
 Solis, F. 56, 114.
 Soliven, F. A. 16, 19, 23, 26, 28.
 Sollers, E. 214, 215, 222.
 Somogyi, M., R. A. Doisy u. P. A. Shaffer 206, 207, 208.
 Sordelli u. Lewis 200.
 —, A. 207.
 — u. V. Deulofeu 207.
 Sorel 51.
 Sorerus, D. 11.
 Soskin 235, 236.
 —, S. 231, 242, 247, 250, 251, 253, 259, 263, 264.
 —, M. D. Allweiss u. D. J. Cohn 239, 242, 252.
 —, M. D. Allweiss u. J. A. Mirsky 244, 245, 272.
 —, H. E. Essex, J. F. Herrick u. F. C. Mann 254.
 — u. J. A. Mirsky 251.
 —, J. A. Mirsky, L. M. Zimmermann u. N. Crohn 251, 259.
 —, J. A. Mirsky, L. M. Zimmermann u. P. C. Heller 250.
 —, W. S. Priest u. W. J. Schutz 251, 254.
 Soubeiran, J. L., u. Dabry de Thiersant 4, 5.
 Souchard u. Ramijean 53.
 — u. Roton 53.
 —, L. 53.
 de Souza, L. 52, 53.
 de Souza-Araujo 26, 56.
 —, H. C. 11, 13, 20, 21, 22, 53, 54, 55, 56, 58, 61, 107.
 Souza Lima, L. 53, 56.
 Spàrchez, T. 149, 180.
 Spencer 203.
 Sprague, R. 252.
 —, R. G., B. B. Blum, A. E. Osterberg, E. J. Kepler u. R. M. Wilder 225.
 Speranskaja-Stepanowa 177, 180.
 Ssargin, K. 220.
 Stallmann, B. 217, 218.
 Stander, H. J., u. E. E. Duncan 266.
 Stanley, W. M. 43.
 — u. R. Adams 30.
 —, G. H. Coleman, C. M. Greer, J. Sacks u. R. Adams 44, 45, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 122, 124.
 —, M. S. Joy u. R. Adams 44.
 Stannius 201.
 Stanton Hicks, C. 142.
 Starling 200.
 —, E. H. 198.
 — u. S. W. Patterson 198.
 —, W. W. 206.
 Startin, J. 8, 46, 64.
 Stasiak, A. 219.
 Staub, H. 200, 205, 208, 233, 239.
 —, F. Gunther u. R. Frohlich 248.
 —, H., u. O. Kung 233.
 Stearns, H. A. 43.
 Stefanovič, O. 36.
 Stefanovitsch, G. 34, 35.
 Štefl, J. 221.
 Stein, A. A. 102, 109.
 —, W. H. 175.
 Steinbach, H. B. 251.
 Steinmetz, H. 151.
 Steining, H., u. E. Gaubatz 142, 170.
 Steinitz, H. 223.
 Stephan, R. 223.
 Steppen, O. 273.
 Stern, K. J., u. A. White 216.
 Sternfeld 266.
 Stévenel, L. 17, 19, 40, 50, 51, 53, 79, 80, 85.
 Stewart, G. N. 224, 243.
 — u. J. M. Rogoff 255.
 —, R. 8.
 Stieglitz, E. J. 265.
 Stockdale, F. A. 14, 15, 16, 17, 18.
 Stokes, A. M. 206, 223.
 Stolz, E. H. 225.
 Strachan, P. D. 50, 103, 112.
 Streans 44.
 Stross, W. 144, 172, 174, 182, 219, 220.
 Strube, G. H. 175.
 Stuart, G. A. 5, 29, 47.
 Stuber, B., u. K. Lang 223.
 Sudborough, J. J. 15, 19, 35.

- Süllk, N. 57, 109.
 Sullivan 210.
 Supniewski, J. V., Y. Ishikawa u. E. M. K. Geiling 224, 244.
 Suranyi, L., u. F. Szalai 224, 225.
 Sure, B., u. M. C. Smith 246.
 Surerus, D. 20, 22, 26, 36, 38.
 Suśruta-Samhitá 3.
 Sust, F. 13, 54.
 Sutter, C. 223.
 Svedberg, T. 211.
 Sweeney, J. S. 244.
 — u. R. W. Lackey 244.
 —, M. A. 61, 66, 67, 69, 72, 74, 75, 85, 87, 88, 89, 96, 104, 105, 121.
 Szakáll, A. 181.
 Szalai, F. 224, 225.
- Tachibana 190.
 Taubmann, G. 233.
 Takahashi, T. 55.
 Takase, Kadoyama u. Obara 191.
 Takashima, S. 91.
 Takats, G. de, u. G. K. Fenn 273.
 Takeda, M. 59.
 Takesu, K. 103.
 Talwik, S. 8, 90, 120.
 Tamiya, T. 103, 107.
 Tanaka, Y. 56.
 Tanimura, Ch. 62.
 Tanne, B. 225.
 Tanret, G. 233.
 Tappeiner 187, 188.
 Tardieu, A. 119.
 Tartler, P. O. 129, 133, 153, 154, 161.
 Tashiro, Y. 46.
 Tatum, L. 135.
 —, A. L. 142, 169.
 Taub, L. 10, 32, 36, 61.
 Taylor, I. R., u. H. B. Steinbach 251.
 —, T. C., C. E. Braun u. E. L. Scott 212.
 Telfer, S. V. 224.
 Templeton, R. D. 248.
 Tennery, W. C. 271.
 Tewksbury, W. D. 119.
 Thannhauser, S. 269.
 Thatcher, H. S. 223.
 Thiel, K., A. Ruhnau u. A. Unger 223, 225.
 Thiroiloix, M. 201, 221.
 Thompson 230.
 —, J. A. 46.
 —, J. W. 256.
 —, R. 106.
 Thoms, H., u. F. Müller 16, 19, 26, 76, 77, 78, 80, 81, 85, 86.
- Thomsen, A. M. 225.
 Thomson 16.
 —, D. L. 257, 259.
 —, T. 15, 16, 17, 19.
 Thoung, Th. 19, 26.
 Thruong-van-Que 109.
 Tiber, A. M. 233.
 Tietze, S. 12, 48, 52, 56, 59, 60, 101, 102, 107, 108.
 Tiong, J. O. 59, 63, 112, 120.
 Tisseuil, J. 55, 59, 105.
 Toda, T. 66.
 Tokunoyama, Y. 93.
 Tolentino, J. G. 112, 113, 114.
 Tolentino-Vallarta 16.
 —, M. 19.
 Tomašević, V. M. 47, 118.
 Tomb, J. W. 53, 107.
 Tourtoulis-Bey 9.
 Tōyama, J. 10, 48, 51, 53, 65, 77.
 Tran-van-Tam 109.
 Traugott, K. 239.
 Travers, E. A. O. 47, 98, 108, 114.
 Tremonti, P. 142, 168, 169, 170.
 Trendelenburg 178.
 —, P. 145, 148, 149, 176, 179, 180.
 Treuherz, W. 57, 109.
 Trevan 24, 26.
 —, J. W. 15, 19, 20, 22, 33, 36, 38, 40, 50, 54, 56, 76, 209.
 — u. E. Brook 220.
 Trimmen, H. 13.
 Trincao, C. 234.
 Tsuchiya 190.
 Tuft, L. 274.
 Tuljtschinskaja, K. 214.
 Turner, W. J. 274.
 Tutin, F. 23.
 Tu Tsungming 182.
 Tuxen, G. E. 93.
- Uchida, M. 40.
 — u. R. Kotsuka 40.
 Uchihashi 190.
 Uchiyama, R. 55.
 Ueberrak, K. 273.
 Ueno, S. 55.
 Uhlmann, F. 137.
 —, Fr. 128, 130, 133, 140, 143, 144, 145, 146, 149, 150.
 Underhill, F. P., J. A. Honeij u. L. J. Bogert 93.
 —, S. W. F. 215, 220, 221.
 Unger, A. 223, 225.
 Unna 47, 61.
 —, P. 107.
 —, P. G. 9, 46, 48, 51.
 Urban, J. 20, 22.
- Vahram, M. 51, 81, 85.
 Valenti, A. 11, 35, 46, 47, 55, 65, 74, 75, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 90, 95, 96, 98.
 Valső, J. 260.
 Valverde, B. 20, 22, 54.
 Varela-Fuentes, B. 233.
 —, J. A. Collazo u. P. Rubino 233.
 Veals, Philipps, u. Brooks 137.
 Velasco, F. 112, 114.
 —, F. J., J. M. Alonso, G. Limkako, G. Fernández u. F. T. del Rosario 63.
 de Vera, B. 12, 48, 52, 54, 56, 59, 76, 97, 102, 103, 108, 101, 109, 111, 113, 114, 116, 126.
 — u. C. B. Lara 55, 56, 124.
 Vertzman, G. 233.
 Vidal 65.
 Vigne, P. 106.
 du Vigneaud, V. 212.
 —, A. Fitch, E. Pekarek u. W. W. Lockwood 216.
 —, E. M. K. Geiling u. C. A. Eddy 210, 212.
 —, H. Jensen u. O. Wintersteiner 209, 212.
 —, R. H. Sifferd u. R. R. Sealock 216.
 Villela, G. G., A. Castro u. J. van D. Anderson 92.
 Vincent, S., E. C. Dodds u. F. Dickens 208.
 Vinson, A. 8, 46, 64.
 Virchow, R. 4.
 Vires 8, 47, 65.
 Vischer, M. B. 146.
 Vittorio, P. 51.
 Vleeschhouwer, G. de 141, 143, 153, 169.
 Voegtlin, C., u. E. R. Dunn 219, 220.
 —, E. R. Dunn u. D. W. Miller 219, 220.
 —, E. R. Dunn u. J. W. Thompson 256.
 —, M. J. Smith u. J. M. Johnson 74, 75, 80, 81, 82, 85, 87, 96, 104, 105.
 Vogelenzang, E. H. 227.
 Vogt, E. 224.
 —, H. 174.
 Vogt-Markus, E. 34, 35.
 Voigt, A. 14, 16, 18, 77.
 Voisonet 210.
 Voss, J. 153, 154, 155.
 Vurpillat, F. J. 107, 116, 118.

- Wade, H. W. 12, 48, 53, 56.
59, 62, 94, 95, 97, 101,
102, 103, 106, 110, 113,
114, 116, 126.
— u. C. B. Lara 56, 111, 112,
113, 114.
—, C. B. Lara u. C. Nicolas
56, 94, 95, 97, 101, 103,
108.
— u. J. N. Rodriguez 12, 56,
106.
— u. F. Solis 56, 114.
Wagner, A. 232, 233.
—, K. 139.
—, R. 233, 248.
—, W. 66.
Wagner-Jauregg, Th., u. H.
Arnold 36, 45, 64.
Wahneau, E., u. F. Bertram
223.
Wahren, H. 149, 180.
Waldo, J. H. 205, 207, 206,
208, 212, 213.
Waldschmidt-Leitz, E. 213,
243.
Walker 62.
—, E. L. 57, 61, 75, 81, 85,
104, 113.
—, G. H. MacArthur u. M. A.
Sweeney 61, 74, 75, 81,
82, 83, 84, 85, 87, 88, 89,
96, 104.
— u. M. A. Sweeney 66, 67,
69, 72, 88, 89, 105, 121.
Wallace, G. B. 248.
Wallart, J. 13.
Waller, D. S. 263.
Walter, R. P., u. E. P. Basset
223.
Walters, W., H. W. Meyen-
burg, E. S. Judd u. R. M.
Wilder 265.
Wankel, F. 231.
Warburg, O. 13.
Warburton, G. H. 14, 18.
Warden 2.
Warfield, L. M. 277.
Waring, E. J. 2, 6, 7, 11.
Warnant, C. 182.
Warren, L. E. 37, 75, 106.
—, S. 203, 275, 276, 277, 278,
279.
Warthin, A. S. 201.
Wartin, J. 279.
Wassermeyer, H. u. A. Schae-
fer 224.
Watenabe, C. K. 232.
Waters, E. T. 223, 244.
Watson, A. J. 107.
Watt, G. 2, 13, 79.
—, J. M. 153, 154, 172, 174,
175.
Wauchope, G. M. 268, 270.
Wayburn, E. 272.
Wayson, J. T. 59, 112.
Wayson, N. E. 2, 57, 113, 116.
— u. L. F. Badger 61, 77, 87,
96.
Weatherall, C. 11, 63, 66, 68,
69, 104, 119.
Weber, C. H. 248.
—, G. G. 251.
Weeber, R. 239.
Wegierko, S. 266.
Wegmann, T. 216.
Wehmer, C. 13.
Weichselbaum, A. 276.
— u. J. Kryle 204.
Weinstein, A. 237, 247, 255.
Weil, C. K. 271.
Weiss, E. 213, 214, 243.
—, R. 233.
—, St., u. J. Pogány 213.
Welch, T. B. 107, 112.
Werch, S. C. 208.
Wernich, A. 5.
Wernicke, R. 207.
Wermer, P., u. J. Monoguiu
225.
Wertheimer, E. 219.
West 26.
—, A. P. 11, 19, 28, 35, 56,
61, 64.
Wever, G. K. 256.
Wheatley, A. H. 48, 52, 60,
102.
Wheatrall, C. 54.
Whipple, A. O., u. V. K.
Frantz 201, 270.
White, A. 216.
—, P. 225, 262, 263, 264, 265,
266, 269, 272.
Whitman, B. 35.
Wickwire, C. C. 211.
Widia, J. H. 231, 232.
Widmark, E. M. 212.
Wiechowski, W. 205, 206.
Wien, R. 246.
Wiesner, B. P. 207.
—, J. v. 13.
Wiggers 235, 238.
—, C. J. 237, 239, 258.
Wilber, D. L. 246, 272.
Wilbur, D. L. 263, 264.
Wilder, J. 257, 267, 268, 270.
—, R. M. 225, 255, 265, 277.
—, F. M. Allen, M. H. Power
u. H. E. Robertson 201,
270.
—, R. F. Foster u. J. Pem-
berton 256.
— u. E. Parsons 265.
— u. D. L. Wilber 246, 272.
— u. D. L. Wilbur 263, 264.
Wilkoewitz, K., u. H. Scheibe
224.
Williams 244.
— u. Forsyth 69.
—, J. L., u. G. F. Dick 244.
—, R. D. 222.
Williams, R. R. 14, 15, 18,
24, 52.
—, T. L. 232.
—, W. W. 120.
Willis, T. 197.
Willoquet, P. 135.
Wilmanns 184.
Wilson, C. J. 47, 52, 60.
—, R. M. 49, 50, 53, 56, 58,
59, 60, 108, 111, 112, 114.
—, R. P. 58, 120.
—, R. S. 206, 220.
Windschus, W. A. 129, 130,
134, 135, 139, 153, 154,
162, 163, 164, 166.
Winniwarter, Fr. 129, 132,
153, 154, 157.
Winter, L. B. 223.
—, W. Smith u. H. B. Hut-
chinson 231.
Wintersteiner, O. 208, 209,
210, 212, 216.
— u. H. A. Abramson 211.
— u. H. Jensen 211.
—, V. du Vigneaud u. H. Jen-
sen 212.
Wislocki, G. B., u. E. M. K.
Geiling 260.
de Witt, L. M. 35, 54.
Witzemann, E. J. 251.
— u. L. Livshis 213, 214.
Wodstrup, J. 265.
—, K. 225, 226.
Wohlwill, P. 269.
Woilas u. Diamantopoulos
109.
Wolfer, P. 146.
Wolfers u. Rumpf 184.
Wolff, P. 225.
de Wolff, H. H., u. Koldevijn
17, 19, 26.
Wong, K. Ch. 4.
— u. L. T. Wu 4.
Wood, N. 199.
—, R. A. 11, 55.
Woodman, H. M. 113.
Woodrow, H. W. 44.
Woodyatt, R. T. 223, 243,
263, 265.
Wooley, J. G., H. M. u. M. M.
Dewar 91.
— u. H. Ross 91, 94, 99.
—, J. S. 92.
Wormall, A. 215.
Wozasek, O. 279.
Wrenshall u. Dean 42.
—, R. 11, 15, 19, 32, 33, 35,
36, 54, 55, 64, 105.
— u. A. L. Dean 35, 37,
39, 40.
Wrinch, D. M. 227.
Wu, H. 91, 222.
—, L. T. 4.
Wuan-Li 4.
Wyss, F. 222.

- | | | |
|--|--|--|
| <p>Yasuda, Z. 203.
 Yen-Lang-Huang 142, 170.
 Yeo, J. B. 8, 77.
 Yohe, G. R., u. R. Adams 43.
 Yonechi, S. 234.
 Yoneda, T. 112.
 Young, D. 8, 46, 64, 77.
 —, F. G. 252, 258, 259,
 260.
 —, W. A. 57, 58, 59, 65, 75,
 90.
 Ždan-Puškin, M., u. V. Kuz-
 necov 3, 116.</p> | <p>Zeckwer, I. T. 219, 272.
 Zenker 202, 203.
 Ziemann, H. 77.
 Zilberg, J. G. 32, 56.
 Zimmermann, L. M. 250, 251,
 259.
 Zinnitz, F., u. F. v. Berg-
 mann 149, 181.
 Zipf, K. 134, 162, 163.
 — u. H. Hoppe 167.
 — u. H. Mertins 136, 138,
 154, 164, 165.
 —, W. A. Windschus u. F.
 Kokoschka 129, 130, 134,</p> | <p>135, 139, 153, 154, 162,
 163, 164, 166.
 Ziskind, E., u. R. Bolton 271.
 —, B. S. Hollombe, u. R. O.
 Bolton 271.
 Zuelzer, G. 199.
 —, M. Dohr u. A. Marxer 199.
 Zunz 232.
 —, E., u. J. A. La Barre
 233.
 — u. J. La Barre 239, 240,
 241, 242.
 — u. P. Tremonti 142, 168,
 169, 170.</p> |
|--|--|--|

Sachverzeichnis.

- Acidose**, nicht diabetische, Insulinanwendung bei 266.
Acidum gynocardicum 4.
Äthylharmol 192.
 Wirkung auf Protozoen 194
Aiouni-Mischung 50.
Alepol 52.
 toxische Dosen 86.
 Wirkung auf Bakterienwachstum 72.
 — auf Blut 93.
 — auf Kreislauf 95.
 — auf Rattenlepra 105.
 — auf wirbellose Tiere 73.
Amylharmol 193.
Amytal, Beeinflussung der Wirkung des, auf die Atmung durch Cardiazol 169.
Anaesthetica, Beeinflussung der Insulinwirkung durch 245.
Angina pectoris s. Coronargefäße.
Antigene Eigenschaften der Chaulmoograpräparate 103.
Antilebrina Valenti-Rivolta 60.
Antileprol 10, 57, 59.
 toxische Dosen 83.
 Wirkung auf Blut 91.
 — bei Lungentuberkulose 118.
 — bei Lupus erythematoses, Boeckschem Sarkoid, Mycosis fungoides 119.
Antileprol-By 61, 62.
 örtliche Wirkung 76.
Antileptin 53.
 toxische Dosen 82.
Antimonverbindung, Wirkung bei Lepra 109.
Arachinsäure 40.
Arrhenal, Anwendung bei Lepra 109.
Arsenikalien, Anwendung bei Lepra 109.
Arteriosklerose, Diabetes mellitus bei 279.
Asthma bronchiale, Insulinanwendung bei 266.
Atmung
 Cardiazolwirkung auf die 167.
- Atmung**
 Coraminwirkung auf die 140.
 Harmanwirkung auf die 191.
 Harminwirkung auf die 188.
Atoxyl, Anwendung bei Lepra 109.
Augen, lepröse Affektionen der, Therapie 63.
Aurocarpol 55.
Aussatz s. Lepra.
Avertinnarkose
 Beeinflussung durch Cardiazol 164, 169.
 — durch Coramin 136.
- Banisterin** s. Harmin.
Barbitursäurederivate
 Beeinflussung der Wirkung der, durch Cardiazol 161.
 — der Wirkung der, durch Coramin 133.
Bariumsalze der Chaulmoograsäure 54.
Baumwollsamöl, Lepra-therapie mit Zubereitungen von 116.
Bazillen, säurefeste, Wirkung des Chaulmoograöls u. ihm nahestehender vegetabilischer Fette auf Wachstum von 65.
Blausäure, Abspaltung aus Chaulmoograöl und verwandten Flacourtiaceenölen 40.
Beisalz der Chaulmoograsäure 54.
Blut
 Acidose, Beeinflussung der Insulinwirkung durch 245.
 Cardiazolwirkung auf das 183.
 Cholesteringehalt, Beeinflussung durch Chaulmoograölpräparate 91.
 Harmin- und Harmalinwirkung auf das 190.
 Insulinwirkung auf das 247.
- Blut**
 Kalkgehalt, Beeinflussung durch Chaulmoograölpräparate 93.
 Lipasegehalt, Beeinflussung durch Chaulmoograölpräparate 92.
Blutbild, Beeinflussung durch Chaulmoograölpräparate 90.
Blutdruck
 Beeinflussung durch Cardiazol 171, 177.
 — durch Chaulmoograölpräparate 95.
 — durch Coramin 143.
 — durch Harman 191.
 — durch Harmin 189.
Blutgefäße
 Cardiazolwirkung auf 181.
 Coraminwirkung auf die 149.
 Harminwirkung auf die 189.
Blutgefäßinsuffizienz
 Cardiazolwirkung bei 179.
 Coraminwirkung bei 149.
Blutgerinnung, Beeinflussung durch Chaulmoograölpräparate 91.
Blutkreislauf
 Cardiazolwirkung auf den 170, 177.
 Coraminwirkung auf den 143, 147.
Blutplasma, Beeinflussung durch Chaulmoograölpräparate 91.
Blutzuckerspiegel
 Beeinflussung, direkte, der Insulinproduktion durch den 241.
 — durch Cardiazol 182.
 — durch Glukokinin 230.
 — durch Incretin 232.
 — durch Myrtillin 231.
 — durch Synthalin 233.
 — vom Zentralnervensystem 240.
 Geschichtliches 197.
 Hypoglykämie, Symptomatologie 268.
 Hypoglykämischer Shock, Ätiologie 260.

- Blutzuckerspiegel
Hypoglykämischer Shock, Differentialdiagnose gegen Coma diabeticum 269.
Schema über die Quellen des Blutzuckers 238.
Steigerung durch Insulin 248.
und Regulation der Insulinbildung 239.
Boecksches Sarkoid, Antileprotherapie bei 119.
Brechweinstein, Wirkung bei Lepra 109.
Brocq und Pomaretsches Gemisch 48.
Butylharmol 193.
- Calcium im Blut s. Blut.
Calciumchlorid, Wirkung bei Lepra 109.
Calciumsalzzusatz zu den Äthylestern der Fettsäuren des Chaulmoograöls 59.
Campherzusatz zu den Äthylestern der Fettsäuren des Chaulmoograöls 59.
Cardiazol
Antagonismus gegen Narkotica 160.
Chemie 151.
Gewöhnung an 183.
Krampfdosen 153.
Resorption und Entgiftung 154.
toxische Dosen 154.
Weckwirkung 160.
Wirkung, akute Allgemeinwirkung 152.
— auf Atmung 167.
— auf Blut 183.
— auf Coronardurchblutung 176.
— auf Gefäße und glatte Muskulatur 181.
— auf Herz 173.
— auf Kreislauf 170, 177.
— auf quergestreifte Muskulatur 182.
— auf Stoffwechsel 182.
— auf Zentralnervensystem 157.
- Carpoidil 54.
Carpol-Tabletten 53.
Carpotrenol 58.
Carpotrochensäure 38, 42.
Carpotroche brasiliensis 7.
Carpotrochin 38.
Carpotrochinsäure 38, 42.
Kupfersalz der, Wirkung auf Bakterienwachstum 68.
Chaulmestrol 57.
toxische Dosen 83.
- Chaulmestrol
Wirkung bei Kehlkopftuberkulose 118.
— bei Poliomyelitis 106.
- Chaulmoogra lipolé, Wirkung bei Lupus vulgaris 119.
- Chaulmoogra-Äthylester
toxische Dosen 82.
Wirkung auf Blut 93.
- Chaulmoograöl
Äthylester des, nach Okamura 58.
antigene Eigenschaften 103.
Ausschaltung der irritierenden Wirkung auf die Magenschleimhaut 9.
chemische Erforschung 11, 31.
Fettsäuren des, s. a. Chaulmoograsäure und Hydrocarpussäure.
—, Äthylester der 55.
—, Natriumsalze der, örtliche Wirkung 76.
Geschichtliches 1.
Gewinnung 28.
optische Aktivität 30, 37.
physikalische und chemische Konstanten 24.
Reinigung 47, 50.
— und fraktionierte Darstellung der enthaltenen Fettsäuren 9.
Resorption, Verteilung, Umwandlung und Ausscheidung 87.
therapeutische Anwendung als Emulsion 51.
— als indische und chinesische Rezepte 47.
—, äußerliche 64.
— bei anderen Krankheiten (außer Lepra) 8.
— in Kombination mit anderen Mitteln, peroral und parenteral, lokal und intravenös 46—50.
—, intramuskuläre 58.
—, Plancha- oder Infiltrationsmethode 63.
therapeutische Untersuchungen in Lepräsenkolonien 12.
tödliche Dosis 79.
Verfälschung 3.
Vitamingehalt 40.
Vorkommen 12.
- Chaulmoograöl (und ihm nahestehende vegetabilische Fette) Wirksamkeit, experimentelle Feststellungen 104.
—, klinische Erfahrungen bei Lepra, Tuberkulose usw. 106.
—, Mechanismus der Heilwirkung 120.
Wirkung auf Atmungsorgane 95.
— auf Blut und blutbildende Organe 90.
— auf einzellige Organismen 65, 68, 69.
— auf Kreislauf 95.
— auf Magendarmkanal und Leber 96.
— auf Muskulatur 98.
— auf Stoffwechsel 98.
— auf Urogenitalsystem 97.
— auf wirbellose Tiere 73.
— auf Zentralnervensystem und Sinnesorgane 94.
—, Herd- und Allgemeinreaktionen 100.
—, örtliche 73.
- Chaulmoograöl-Emulsion 10.
toxische Dosen 81.
- Chaulmoograöl-Lebertranpräparat, Wirkung bei Lungentuberkulose 119.
- Chaulmoograsäure 10, 30, 36, 42.
s. a. Chaulmoograöl, Fettsäuren des.
Äthylester der 10.
Caprylester der 61.
Hydrochinonester der 61.
o-Kresolester der 61.
Synthese der 31.
toxische Dosen 81.
- Chaulmoograseifenemulsionen 53.
- Chaulmoograto cúprico 54.
- Chaulmoogryl-2,4-dichlorphenol 61.
- Chaulmoogryl-m-oxybenzoesäureäthylester 61.
- Chaulmoogryl-o-bromphenol 61.
- Chaulmoogryl-p-phenetidinsulfosaures Natrium, toxische Dosen 84.
- Chaulmoogryldiäthylamin, Wirkung auf Bakterienwachstum 69.
- Chaulmoogrylessigsäure 41, 42.
- Chaulmorrhuate 61.
- Chaulmugrin 50.
toxische Dosen 81.
Wirkung bei tuberkuloseinfizierten Meerschweinchen 104.
- Chaulmusil 61.

- Chaulphosphate 64.
Wirkung bei Rattenlepra 105.
—, örtliche 73.
- Chirurgie, Insulinanwendung bei Operationen beim Diabetiker 265.
- Chloralhydrat
Beeinflussung der Wirkung des, durch Cardiazol 162, 166, 167.
— —, durch Coramin 135, 139.
- Chloreton, Coramineinfluß auf Wirkung des 135.
- Cholesterin im Blut s. Blut.
- Cholesterinzusatz zu den Äthylestern der Fettsäuren des Chaulmoograöls 59.
- Cholinhaulmoograt 64.
örtliche Wirkung 76.
toxische Dosen 84.
- Cocosnußöl, ungesättigte Fettsäuren des, Lepra-Therapie mit 116.
- Coma diabeticum
Differentialdiagnose gegen hypoglykämischen Shock 269.
Insulinanwendung beim 264.
- Coramin
Antagonismus gegen Narcotica 133.
chemische Daten und Reaktionen 128.
Gewöhnung an 150.
Resorption und Entgiftung 131.
tödliche Dosen 130.
Weckwirkung 133.
Wirkung, Allgemeinwirkung, akute 129.
— auf Atmung 140.
— auf Coronargefäße 146.
— auf Herz 144.
— auf Kreislauf 143, 147.
— auf Muskulatur, glatte 149.
— auf peripheres Nervensystem 140.
— auf Stoffwechsel 150.
— auf Zentralnervensystem 131.
- Coronardurchblutung
Cardiazolwirkung auf die 176.
Coraminwirkung auf die 146.
Harminwirkung auf die 194.
- Cyanglykoside, Abspaltung aus Chaulmoograöl u. verwandten Flacourtiaceenölen 40.
- Cycloalkylterpenylessigsäuren 45.
- Cyclobutylmethylalkylessigsäuren 45.
- Cyclofettsäuren, synthetische, Wirkung auf Wachstum von Leprabacillen 70.
- β -Cyclohexyläthylalkylessigsäuren 44.
- Cyclohexylalkylessigsäuren 44.
- δ -Cyclohexylbutylalkylessigsäuren 44.
- α -Cyclohexylmethylalkylessigsäuren 44.
- γ -Cyclohexylpropylalkylessigsäuren 44.
- Cyclohexylterpenylalkohole 45.
- Δ_2 -Cyclopentenyllessigsäure 41, 42, 45.
Mechanismus der Heilwirkung 124.
- Δ_2 -Cyclopentyllessigsäure, Natriumsalze der, Wirkung bei Lepra 117.
- Cyclopentylalkylessigsäuren 43.
- Cyclopropylmethylalkylessigsäuren 45.
- Darm, Coraminwirkung auf den 150.
- Dehydrochaulmoograsäure 37, 39, 42.
- Dehydroisochaulmoograsäure 39.
- Depotinsulin 225.
- Dermatosen s. a. Haut.
- Diabetes mellitus
s. a. Blutzucker.
s. a. Insulin.
bei Erkrankungen außerhalb des Pankreas 278.
- Coma diabeticum, Insulinanwendung beim 264.
Historisches 197.
kindlicher, Insulinanwendung beim 265.
Ronutisationstheorie 249.
therapeutische Anwendung des Insulins beim 262.
— —, Mechanismus der Insulinwirkung 249.
Überproduktionstheorie 250.
- Diät- und Insulintherapie, Beziehungen zueinander 262.
- Dialkylessigsäuren, synthetische, Wirkung auf Wachstum von Leprabacillen 71.
- Di-(cyclohexylalkyl-)essigsäuren 44.
- Dicyclopentenyllessigsäure
Mechanismus der Heilwirkung 124.
Natriumsalze der 45.
—, Wirkung bei Lepra 147.
- Dihydrochaulmoograsäure 33.
Äthylester der 64.
Darstellung 33.
Mechanismus der Heilwirkung 122.
Wirkung auf Bakterienwachstum 68, 69, 72.
- Dihydroharmin s. Harmalin.
- Dihydrohydnocarpussäure 33.
Darstellung 33.
Wirkung auf Bakterienwachstum 68.
- Dilolöl, Lepratherapie mit 116.
- Di-n-heptylessigsäure 45, 64.
Äthylester der, toxische Dosen 84, 86.
—, Wirkung bei Rattenlepra 105.
Mechanismus der Heilwirkung 123.
Wirkung auf Bakterienwachstum 72.
— bei Lepra 117.
—, örtliche 75.
- α - und β -Dioxydihydrochaulmoograsäure 34.
- Dioxyhydnocarpussäure 34.
- Dohisches Gemisch 48.
- Durotan 61.
- Dysinsulinismus 271.
- E.C.C.O.-Gemisch 60.
toxische Dosen 83.
Wirkung auf Blut 90.
- Eklampsie, Insulinanwendung bei 266.
- Ekzem s. Haut.
- Emboliegefahr und Chaulmoograölpräparate 96.
- Enteritis hypertrophica specifica der Kinder, Chaulmoograöltherapie der 120.
- Eosin, Wirkung bei Lepra 109.
- Eparséno, Wirkung bei Lepra 109.
- Erbrechen, periodisches, Insulinanwendung bei 266.
- Ernährung
Diät und Insulintherapie, Beziehungen zueinander 262.
Insulinanwendung bei Unterernährung 266.
- Eserol 58.
- Ethyl-harmol 185.

- Eunaron
Beeinflussung der Wirkung des, durch Cardiazol 162.
— —, durch Coramin 135.
- Evipan, Beeinflussung der Wirkung des, durch Cardiazol 162, 169.
- Farbstoffe, Wirkung bei Lepra 109.
- Fengsches Gemisch 50.
- Fette, vegetabilische, dem Chaulmoograöl nahestehend, Chemie 31.
— —, Gewinnung 28.
— —, optische Aktivität 30, 37.
— —, therapeutische Anwendung 45.
— —, Vorkommen 14.
— — s. a. Chaulmoograöl.
- Fettstoffwechsel, Beeinflussung durch Insulin 249.
- Flacourtiaceenarten die für Gewinnung des Chaulmoograöls und der ihm nahestehenden vegetabilischen Fette in Frage kommen 14.
Vorkommen 14.
- Flacourtiaceenöle
Cyclofettsäuren, isoliert aus, und ihresynthetisch hergestellten Homologen 42.
physikalische und chemische Konstanten 24.
- Fleckfieber, Wirkung der Chaulmoograpräparate bei 106.
- Fourneau und Barangersches Präparat, Wirkung bei Rattenlepra 105.
- Gehirn
s. a. Zentralnervensystem.
Insulinwirkung auf das 261.
- Gehirndurchblutung, Beeinflussung durch Cardiazol 160.
- Gehirnveränderungen nach Insulinüberdosierung 269.
- Ginoilo 62.
- Glucokinin 230.
- Glukagon 206, 208.
- Glukhorment 234.
- Goldorganosol 55.
- Goldpräparate, Wirkung bei Lepra 109.
- Goldverbindungen der Chaulmoograsäure 55.
- Gorliöl 20.
Mechanismus der Heilwirkung 122.
- physikalische und chemische Konstanten 26.
- Gorlisäure 37, 39, 42.
- Graumanyl-Meurice 58.
- Grundumsatz
s. a. Stoffwechsel.
Coraminwirkung auf den 150.
- Guajacolzusatz zu den Äthylestern der Fettsäuren des Chaulmoograöls 59.
- Gurjunbalsam, Lepratherapie mit 116.
- Gynocarin 58.
- Gynocardiaöl 4, 23.
physikalische und chemische Konstanten 28.
- Gynocardiasäure 10.
- Gynol 58.
- Harmalan**, Pharmakologie 191.
- Harmalin**
Chemie 185, 190.
Historisches 184.
tödliche Dosis 190.
Wirkung auf Blut 190.
— auf Protozoen 185, 193.
— auf quergestreifte Muskulatur 188.
— auf Uterus 195.
— auf Würmer 186, 196.
- Harmalinchlorid, Wirkung auf Protozoen 193.
- Harmalol 185, 191.
Wirkung auf Zentralnervensystem 188.
- Harman**
Pharmakologie 191.
Wirkung auf Würmer 186.
- Harmin**
Chemie 185.
Historisches 184.
Symptomatologie 186.
tödliche Dosis 187.
Wirkung auf Atmung 188.
— auf Blut 190.
— auf glatte Muskulatur 189.
— auf Herz und Kreislauf 189.
— auf Protozoen 185, 194.
— auf quergestreifte Muskulatur 188.
— auf Würmer 186.
— auf Zentralnervensystem 187.
- Harminderivate 190.
- Harmol 185.
Pharmakologie 191.
- Harn, Harnzucker bei Diabetes s. a. Diabetes, s. a. Insulin.
Geschichtliches 197.
- Harnblase, Cardiazolwirkung auf die Muskulatur der 181.
- Harnwege, Wirkung der Chaulmoograpräparate auf die 98.
- Harpersches Gemisch 49.
- Hautkrankheiten s. a. Lepra.
- Hauterkrankungen
Anwendung von Chaulmoograöl bei 8, 119, 120.
— von Chaulmoograsäure bei 10.
— von Krabaokernen bei 6.
tuberkulöse, s. a. Lupus.
—, äußerliche Anwendung von Chaulmoograpräparaten bei 65.
- Heggssches Gemisch 49.
- Heisersches Gemisch 48.
Resorption 88.
toxische Dosen 81.
Wirkung bei Lungentuberkulose 118.
— bei tuberkuloseinfizierten Meerschweinchen 104.
- Herpesvirus, Infektionen mit, Wirkung der Chaulmoograpräparate bei 106.
- Herz
Cardiazolwirkung auf das isolierte 173.
Coraminwirkung auf das 144.
Harminwirkung auf das 189.
- Herz-Lungenpräparat
Cardiazolwirkung auf das 176.
Coraminwirkung auf das 145.
- Herzinsuffizienz
Coraminwirkung bei 148.
Insulinanwendung beim herzkranken Diabetiker 265.
- Homochaulmoograsäure 41, 42.
- Homohydnocarpussäure 41, 42.
- Hoopersches Gemisch 49.
- Huile de Chaulmoogra gyno-cardée 47.
- Hydnastryle 58.
- Hydnocarin 58.
toxische Dosen 83.
- Hydnocarpus laurifolia 6, 56.
- Hydnocarpus venenata 7.
- Hydnocarpusöle
physikalische und chemische Konstanten 24.
Zusammensetzung 39.
- Hydnocarpussamen 5.
- Hydnocarpussäure 30, 36, 42.
toxische Dosen 81.

- Hydrocreol 58.
Hydnol 58.
Hyperemesis gravidarum, Insulinanwendung bei 266.
Hyperinsulinismus 269.
Hypoglykämie, Symptomatologie 268.
Hypoglykämischer Shock
Ätiologie 260.
Differentialdiagnose gegen Coma diabeticum 269.
Hypoinsulinismus, pathologische Anatomie der Langerhansschen Inseln bei 275.
Hypophyse
Beeinflussung der Insulinwirkung durch die 256.
Erkrankungen der, Diabetes mellitus bei 278.
Hyrganol 58.
- Insulin 207.
Incretin 232.
Infektionskrankheiten, Beeinflussung der Insulinwirkung durch 244.
- Insulin
Ätiologie des hypoglykämischen Shocks 260.
Beziehungen zu Inkreten anderer endokriner Drüsen 254.
Darreichung 222, 243.
durant 225.
Dysinsulinismus 271.
Empfindlichkeitsschwankungen gegen 272.
Gewinnung 204.
Historisches 197.
Hyperinsulinismus 269.
Hypoinsulinismus, pathologische Anatomie der Langerhansschen Inseln bei 275.
krystallisiertes 208, 228, 274.
—, Analyse 217.
—, Chemie 210.
Modifikationen 224.
„Novo“ 225.
Produktion, Beziehungen zur äußeren Sekretion des Pankreas 242.
—, Regulierung der 238.
—, —, Theorie der humoralen 241.
Standardisation 218.
therapeutische Anwendung 262.
Überdosierung, pathologische Histologie 269.
—, Symptomatologie 268.
Überempfindlichkeit gegen 273.
- Insulin
Wirkung auf Gehirn und Nerven 261.
— auf Leber und Muskelglykogen, Blut usw. 246.
—, Beeinflussung durch Infekte, Acidose usw. 243.
—, Beeinflussung durch Metalle 229.
—, Beeinflussung durch Muskelübungen 264.
— im Rahmen der Non-utilisationstheorie 250.
— im Rahmen der Überproduktionstheorie 252.
—, Mechanismus der 249.
—, Physiologie der, Übersicht 234.
- Insulinersatz 230.
Insulinhyperglykämie 248.
Insulintoleranz 273.
Intoxikationen, akute alimentäre, Insulinanwendung bei 266.
Isochäulmoograsäure, Darstellung 34.
Isogadoleinsäure 40.
- Javanin 93.
Jeanselmisches Gemisch 48.
Jodised Moogrol 57.
Jodverbindungen, Wirkung bei Lepra 109.
Jodzusatz zu den Äthylestern der Fettsäuren des Chaulmoograöls 59.
Johansches Gemisch 49.
Johnesche Krankheit
Chaulmoograöltherapie der 120.
—, Mechanismus der Heilwirkung 126.
- Kala-azar, Wirkung der Chaulmoograpräparate bei 106.
Kalawbaum 2.
Kaliumjodidhydrochaulmoograt
toxische Dosen 84.
Wirkung bei Rattenlepra 105.
—, örtliche 76.
- Kalkstoffwechsel, Beeinflussung durch Chaulmoograpräparate 98.
Kautiöl 6, 16.
physikalische und chemische Konstanten 24.
Karpotran 54.
Kawatelöl 15.
physikalische und chemische Konstanten 24.
- Kehlkopftuberkulose, Wirkung der Chaulmoograpräparate bei 118.
Kesslersches Gemisch 49.
Ketochoaulmoograsäure 39.
Ketoninagemisch 48.
Körperstellreflexe, Coraminwirkung auf 131.
Kohlehydratstoffwechsel, Rolle des Insulins im, s. Insulin 237.
Kollapszustände, Cardiazolwirkung bei 180.
Komplementbindungsreaktion, spezifische, zwischen Sera Lepröser und Chaulmoograöl als Antigen 103.
Kraabkerne 6.
Krampfdosen
des Cardiazols 153.
des Coramins 129, 132.
- Kreislauf
Beeinflussung durch Cardiazol 170, 177.
— durch Chaulmoograölpräparate 95.
— durch Coramin 143.
— durch Harmin 189.
Kreosotzusatz zu den Äthylestern der Fettsäuren des Chaulmoograöls 59.
Krysolgan, Wirkung bei Lepra 109.
 α -Kupfergynocardat 54.
Kupferpräparate, Wirkung bei Lepra 109.
- Labyrinthreflexe, Coraminwirkung auf 131.
Lactonähnliche Substanzen, Vorkommen im Chaulmoograöl und verwandten Flacoutiaceenölen 40.
Lakraböl 15.
Langerhanssche Inseln s. Pankreas.
Larocain, Beeinflussung der Wirkung des, durch Cardiazol 167.
- Leber
Glykogengehalt der, Wirkung des Insulins auf den 246.
Rolle der, im Kohlehydratstoffwechsel 237.
Speicherung von Chaulmoogradderivaten in der 96.
- Lebertran
Natriumsalze und Äthylester der Fettsäuren des, Lungentuberkulosetherapie mit 119.
ungesättigte Fettsäuren des, Lepratherapie mit 115.

- Leinsamen, ungesättigte Fettsäuren des, Lepratherapie mit 115.
- Lepra
Therapie, Geschichtliches 1.
— mit Chaulmoograöl (und ihm nahestehenden vegetabilischen Fetten) s. a. Chaulmoograöl.
— —, Dauerhaftigkeit der Erfolge 113.
— —, Erfolge 110.
— —, hygienisch-diätetische Maßnahmen bei 109.
— —, klinische Erfahrungen 106.
— —, Kombination mit anderen Medikamenten 108.
— —, Rezidive nach 115.
- Leprabacillen
Wirkung des Chaulmoograöls und ihm nahestehender vegetabilischer Fette auf Wachstum von 66.
— synthetischer Cyclofettsäuren auf 70.
— synthetischer Dialkyl-essigsäuren auf 71.
- Leprapreparat Höchst 4828a, 62.
- Leprareaktion 100.
bei Leprösen nach Chaulmoograpräparaten 87.
- Leprösenkolonien, therapeutische Versuche mit Chaulmoograöl in 12.
- Leprol 53.
toxische Dosen 82.
- Lipoidspeicherkrankheit, Diabetes mellitus bei 279.
- Lokalanaesthetica, Beeinflussung der Wirkung der, durch Cardiazol 167.
- Lukraboöl 5.
physikalische und chemische Konstanten 24.
- Luminal
Beeinflussung der Wirkung des, durch Cardiazol 163.
— der Wirkung des, durch Coramin 134.
- Lunge, Beeinflussung durch Chaulmoograölpräparate 96.
- Lungentuberkulose, Wirkung der Chaulmoograpräparate bei 118.
- Lupus s. a. Haut.
- Lupus erythematodes, Antileprotherapie des 119.
- Lupus vulgaris
Chaulmoograpräparate in der Therapie des 63.
— —, Wirkung 119.
- Lymphstrom, Beeinflussung durch Chaulmoograölpräparate 95.
- Magen
Cardiazolwirkung auf die Motilität des 181.
Insulinwirkung auf die Motilität des 248.
- Magen-Darmkanal, Wirkung der Chaulmoograpräparate auf den 77, 96.
- Magnesiumsalze der Chaulmoograsäure 54.
- Makuluöl 7, 16.
- Marattifett 16.
physikalische und chemische Konstanten 26.
- Margarine, Vergiftung durch bestimmte Sorten 77.
- Margosaöl, Lepratherapie mit 116.
- Medinal
Beeinflussung der Wirkung des, durch Cardiazol 161.
— —, durch Coramin 134.
- Menstruationsstörungen, Insulinanwendung bei 266.
- Mercadosche Mischung 48.
örtliche Wirkung 73.
- Mercurochrome, Wirkung bei Lepra 109.
- Metalle, Beeinflussung der Insulinwirkung durch 229.
- Metallverbindungen, Wirkung bei Lepra 109.
- Methylenblau, Wirkung bei Lepra 109.
- Moogrol 57.
Wirkung bei Lupus vulgaris 119.
- Morphin, Beeinflussung der Wirkung des, auf die Atmung durch Cardiazol 168.
- Muskulatur
glatte, Cardiazolwirkung auf 181.
—, Coraminwirkung auf die 149.
—, Harminwirkung auf die 189.
Glykogengehalt der, Insulinwirkung auf den 247.
- Muskelübungen und Insulinwirkung, Beziehungen zueinander 246, 264.
- quergestreifte, Cardiazolwirkung auf 182.
- Mycosis fungoides, Antileprotherapie bei 119.
- Myrtillin 231.
- Narkose
s. a. Barbitursäurepräparate.
s. a. Blutkreislauf.
- Narkotica
Cardiazolantagonismus gegen 158, 160, 161.
Coraminantagonismus gegen 133.
- Natriumchaulmoograt 53.
toxische Dosen 81.
- Natriumchaulmoogryl-o-aminobenzoat, örtliche Wirkung 76.
toxische Dosen 84.
- Natriumchaulmoogrylglutamat, örtliche Wirkung 76.
- Natriumchaulmoogrylglycinat
toxische Dosen 84.
Wirkung bei Rattenlepra 108.
—, örtliche 76.
- Natriumdiäthyläthanolammoniumchaulmoograt
örtliche Wirkung 76.
toxische Dosen 94.
- Natriumgynocardat A, S und D 52.
Wirkung auf Bakterienwachstum 67.
- Natriumhydnocarpat 52.
toxische Dosen 82.
- Natriumsalze der Chaulmoograsäure, therapeutische Anwendung 51.
- Nebennieren, Beeinflussung der Insulinwirkung durch die 254.
- Nembutal, Beeinflussung der Wirkung des, auf die Atmung durch Cardiazol 169.
- Neosalvarsan, Anwendung bei Lepra 109.
- Nerven, Insulinwirkung auf die 261.
- Nervensystem
autonomes, und Insulinproduktion 239.
peripheres, Coraminwirkung auf das 140.
- Nervus vagus und Insulinproduktion 240.
- Nicotinsäure, Ableitung des Coramins von der 128.
- Nieren, Wirkung der Chaulmoograpräparate auf die 97.
- Nimöl, Lepratherapie mit 116.
- Niradimuttu 7.
- Nonutilisationstheorie des Diabetes mellitus 249.
- Nonyl-Harmol 192.
Wirkung auf Protozoen 194.

- Novocain, Beeinflussung der Wirkung des, durch Cardiazol 167.
- Öle, Pflanzenöle, s. Fette, vegetabilische.
- Oleum chaulmoogra s. Chaulmoograöl.
- Oleum gynocardiae 4.
- Oleum Hydnocarpi 5, 11.
- Oncoba echinata 7.
- Oncoba spinosa Forsk. 23.
- Oxymercuriäthoxychaulmoograanhydrid 54.
- Pangium edule-Öl 22.
physikalische und chemische Konstanten 28.
- Pancrein 200.
- Pankreas
Bedeutung für Diabetes mellitus, historisches 197.
Beziehungen zwischen innerer und äußerer Sekretion 242.
Langerhanssche Inseln, s. a. Insulin.
—, Anatomie 202.
—, —, pathologische 275.
—, Beziehungen zum übrigen Pankreasgewebe 204.
—, Insulin bildende Zellen der 203.
— und Diabetes mellitus 201.
- Pankreaserkrankungen, Hyperinsulinismus bei 270.
- Paraldehydnarkose
Beeinflussung durch Cardiazol 166.
— durch Coramin 138.
- Parkinsonismus, Harminwirkung bei 187.
- Peganum harmala
s. a. Harmin, Harmalin.
Vorkommen usw. 184.
- Pentamethylentetrazol s. Cardiazol.
- Periglol 58.
- Pernocton
Beeinflussung der Wirkung des, durch Cardiazol 162.
— —, durch Coramin 135.
- Perriersches Gemisch 49.
- Perrillöl, Lepratherapie mit 116.
- Phenyläthylalkyllessigsäuren 44.
- Phenylalkyllessigsäuren 44.
- Phenylhydncarpussäure, Äthylester der, toxische Dosen 84.
- Pilulae gynocardiae mitigatae 51.
- Planchamethode
örtliche Wirkung 75.
Resorption 88.
- Pluriglanduläre Erkrankungen, Diabetes mellitus bei 278.
- Pocken, Lukraboöl bei 5.
- Poliomyelitis, Wirkung der Chaulmoograpräparate bei 106.
- Präparat 661 K 64.
Wirkung bei Rattenlepra 105.
—, örtliche 76.
- Präparat 921 und 923 64.
Wirkung bei Rattenlepra 105.
- Präparat 1141
Wirkung bei Rattenlepra 105.
—, örtliche 76.
- Präparat 1601, 2001 und 2211 64.
- Propylharmol 193.
- Protamin-Insulin 225.
- Protamin-Zink-Insulin 274.
- Protocarpol 53.
- Pruritus, Chaulmoograöltherapie des 120.
- Psoriasis
s. a. Haut.
Chaulmoograöltherapie der 420.
- Pyridin- β -carbonsäurediäthylamid s. Coramin.
- Quecksilberverbindungen der Chaulmoograsäure 54.
- Rattenbißfieber, Wirkung der Chaulmoograpräparate bei 106.
- Rattenleprabacillen, Wirkung des Chaulmoograöls und ihm nahestehender vegetabilischer Fette auf Wachstum von 68.
- Rectidon
Beeinflussung der Wirkung des, durch Cardiazol 162.
— —, durch Coramin 135.
- Reeling Knapsches Gemisch 50.
- Reflexe, Beeinflussung durch Chaulmoograölpräparate 94.
- Robineausches Gemisch 49.
- Röntgenkater, Insulinanwendung bei 266.
- Rogers und Muirsches Gemisch 49.
- Rückenmark
Cardiazolwirkung auf das 157.
Coraminwirkung auf das 132.
- Säurebasengleichgewicht, Bedeutung für Insulinwirkung 245.
- Sapucainhaöl 8, 20, 38.
Mechanismus der Heilwirkung 122.
physikalische und chemische Konstanten 26.
- Savons de Krabao 53.
- Schilddrüse, Beeinflussung der Insulinwirkung durch die 256.
- Schizophrenie, Insulintherapie der 266.
- Schlafmittel s. Barbitursäurepräparate.
- Schwangerschaft, Insulinanwendung beim Diabetes in der 265.
- Schwefelstoffwechsel, Beeinflussung durch Chaulmoograpräparate 99.
- Semen Hydnocarpi 5.
- Shockzustände, Cardiazolwirkung bei 180.
- Silbersalvarsan, Wirkung bei Lepra 109.
- Soduku, Wirkung der Chaulmoograpräparate bei 106.
- Solganal, Wirkung bei Lepra 109.
- Sojabohnenöl, ungesättigte Fettsäuren des, Lepratherapie mit 115.
- Somnifen, Coraminantagonismus gegen 134.
- Stibosan, Wirkung bei Lepra 109.
- Stoffwechsel
Beeinflussung durch Chaulmoograpräparate 98, 99.
— durch Cardiazol 182.
— durch Coramin 150.
Fettstoffwechsel, Beeinflussung durch Insulin 249.
Kohlehydratstoffwechsel, Rolle des Insulins im 237; s. a. Insulin.
- Synthalin 233.
- Syphilis, Chaulmoograöltherapie der 8, 120.
- Taifushi 5.
- Taraktogenossäure 37, 39, 40, 42.
- Tarakthyl 58.
- Temperatur, Beeinflussung der Insulinwirkung durch äußere 246.

- Tetrahydroharmin 185.
Pharmakologie 191.
Wirkung auf Coronar-
gefäße 194.
- Tetrahydronorharman 185,
191.
- Tetraoxydihydrochaulmo-
ograsäure 39.
- Thymol, Wirkung bei Lepra
109.
- Trachom, Chaulmoograprä-
parate in der Therapie des
8, 120.
- Trichaulmoogrin 35.
- Trypaflavin, Wirkung bei
Lepra 109.
- Tuberkelbacillen, Wirkung
des Chaulmoograöls und
ihm nahestehender vegeta-
bilischer Fette auf Wachs-
tum von 66, 68.
- Tuberkulose
Anwendung von Chaul-
morrhuate bei 61.
— von Chaulmoograprä-
paraten bei 8, 47.
— —, Aktivierung der Tbe
durch 103, 108.
— —, klinische Erfahrun-
gen 117.
— —, Mechanismus der
Heilwirkung 126.
— —, Versuche an infi-
zierten Meerschwein-
chen 104.
- Tuvaraka 3.
- Typhusbacillen, Wirkung des
Chaulmoograöls und ihm
nahestehender vegetabili-
scher Fette auf Wachstum
von 67.
- Überproduktionstheorie des
Diabetes mellitus 250.
- Unterernährung, Insulin-
anwendung bei 266.
- Urethannarkose
Beeinflussung durch Car-
diazol 166, 169.
— durch Coramin 139.
- Urogenitalsystem, Wirkung
der Chaulmoograpräparate
auf das 97.
- Uterus
Wirkung von Coramin auf
den 150.
— von Harmin auf den
189.
— von Harminderivaten
auf den 195.
- Vasomotoren, Cardiazolwir-
kung auf die 170.
- Vasomotorenzentrum
Coraminwirkung auf das
143.
Harminwirkung auf das
189.
- Vasomotorische Störungen
durch Chaulmoograölprä-
parate 95.
- Vergiftungen
durch bestimmte Marga-
rinesorten 79.
durch Chaulmoograöl und
ihm nahestehende vege-
tabilische Fette bei Wir-
beltieren 79.
- Veronal
Beeinflussung der Wirkung
des, durch Cardiazol
163.
— —, durch Coramin 134.
- Vitamingehalt des Chaulmo-
ograöls 40.
- Vitaminhaushalt, Beeinflus-
sung der Insulinwirkung
durch den 246.
- Weckwirkung des Coramins
133.
- Wilsonisches Gemisch 49.
- Würmer, Wirkung des Har-
mins auf 186.
- Zentralnervensystem
Beeinflussung durch Chaul-
moograölpräparate 94.
— durch Cardiazol 157.
— durch Coramin 131.
— durch Harmin 187.
— durch Insulin 261.
Einfluß auf Blutzucker-
regulation 240.
- Zinnsalze der Chaulmoogra-
säure 54.