

Aus dem Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin.

Wirkungssteigerung von Schlafmitteln durch den Phenylallylessigsäureester des Diäthylaminoäthanol.

Von

D. NEUBERT und H. HERKEN.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Januar 1955).

Bei Untersuchungen der pharmakologischen Eigenschaften des Diäthylaminoäthanolesters der Phenylallylessigsäure haben wir nach Vorbehandlung von Ratten mit dieser Substanz eine auffällige Verlängerung und Vertiefung der Wirkung verschiedener Barbitursäurepräparate festgestellt, die bei Verwendung von Evipan besonders deutlich war.

Im vorigen Jahre wurden von L. COOK, D. TONER u. E. FELLOW (1954) ähnliche Beobachtungen bei der Prüfung eines entsprechenden Esters der Diphenylpropylessigsäure gemacht, die von AXELROD, REICHTHAL u. BRODIE (1954) bestätigt wurden. Bei der Diskussion dieser Befunde vertreten die genannten Verfasser die Ansicht, daß sich die untersuchte Verbindung durch einzigartiges Verhalten auszeichnet, wenn sie die beobachteten schlafverlängernden Eigenschaften mit denjenigen bereits bekannter Substanzen vergleichen. Hierbei fiel allerdings auf, daß die narkoseverstärkenden Wirkungen der bekannten Phenothiazinderivate vom Typ des Megaphen und des Largactil nicht erwähnt wurden.

Bei unseren eigenen Untersuchungen standen uns verschiedene Ester und Säureamide der Phenylallylessigsäure zur Verfügung. Daher konnten sich unsere Untersuchungen auch mit der Frage beschäftigen, welche chemischen Gruppen für das Zustandekommen der schlafverlängernden Wirkungen wichtig sind. Vergleichende pharmakologische Prüfung dieser Substanzen, die fast alle spasmolytische Wirkungen besitzen, ermöglichte genauere Aussagen über dieses Problem.

Folgende Ester und Säureamide wurden geprüft.

Tabelle 1.

I. Ester					
CFT	R ₁	R ₂	R ₃		
1201	C ₃ H ₅	C ₃ H ₅	C ₂ H ₅		HCl
1214	C ₃ H ₅	C ₃ H ₅	CH ₃		HCl
1208	H	C ₃ H ₅	C ₂ H ₅		HCl
1046	H		C ₂ H ₅		HCl
		C ₆ H ₁₁			

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

II. Säureamide.				
	R ₁	R ₂	R ₃	
1215	wie 1201			
1220	C ₃ H ₅	C ₃ H ₅	C ₂ H ₅	JCH ₃
1219	wie 1214			
1218	wie 1208			
1216	wie 1046			
1042	C ₃ H ₅	C ₃ H ₅		HCl

Die Substanzen wurden in den Laboratorien der Chemischen Fabrik Tempelhof synthetisiert.

Als Test diente die Bestimmung der Schlafdauer nach intraperitonealer Verabreichung von 100 mg/kg Evipan. Der Schlaf wurde als beendet angesehen, wenn die Tiere die ersten Anstalten machten, sich aus der Seitenlage aufzurichten. In den einzelnen Versuchen, die in der folgenden Abbildung zusammengestellt sind, wurden jeweils 50 mg/kg 1201 bzw. äquimolare Mengen der anderen Verbindungen 1 Std vor der Verabreichung des Schlafmittels intraperitoneal injiziert.

Die Unterschiede in der Wirkung der einzelnen Verbindungen sind beträchtlich, so daß folgende Aussagen über die Bedeutung der chemischen Konstitution für die schlafverlängernde Wirkung möglich sind.

1. Der Phenyldiallylessigsäureester des Diäthylaminoäthanolis ist die wirksamste Substanz. Sie verlängert die Schlafdauer von 100 mg/kg Evipan bei weißen Ratten um das 8—10fache.

2. Der Dimethylaminoäthanol ester ist sehr viel weniger wirksam als das entsprechende Äthyl derivat, wie sich aus dem Vergleich der Versuchsergebnisse mit 1201 und 1214 ergibt.

3. Die Estergruppierung ist notwendig, denn das analoge Säureamid der Phenyldiallylessigsäure ist sehr viel weniger wirksam.

4. Ersatz einer Allylgruppe durch ein Wasserstoffatom führt zu vollständigem Wirkungsverlust des Esters im Test mit Evipan.

Bei Versuchen mit 1201 fiel auf, daß die Toxicität auch bei der stark verlängerten Schlafdauer im Vergleich zu den Kontrollen nicht zunahm. Dies gilt nicht für alle geprüften Pharmaka. Die viel geringer wirksame Verbindung 1214 steigerte die Toxicität von Evipan ganz beträchtlich.

Bei der Bestimmung der Toxicität des Phenyldiallylessigsäureesters wurden folgende Werte bei oraler, subcutaner und intraperitonealer Applikation erhalten.

Toxizität des Diäthylaminoäthanoesters der Phenylallylessigsäure bei Versuchen an Ratten.

	Oral	Subcutan	Intraperitoneal
LD 50 in mg/kg	1500	1500	170

Zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus haben wir vergleichende Versuche mit anderen Kurznarkotica durchgeführt, die sich durch ihre chemische Struktur deutlich vom Evipan unterscheiden. Dadurch sollte

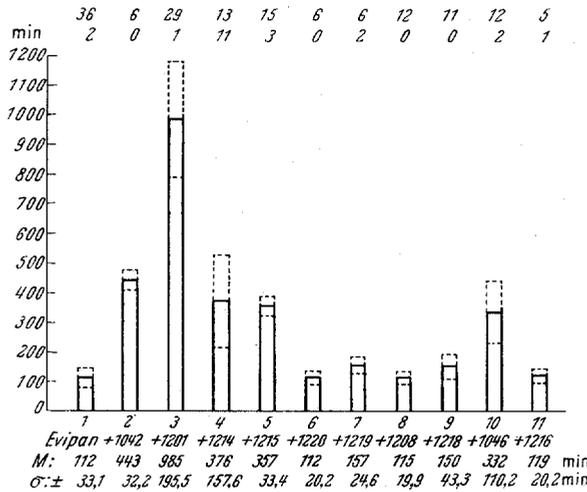


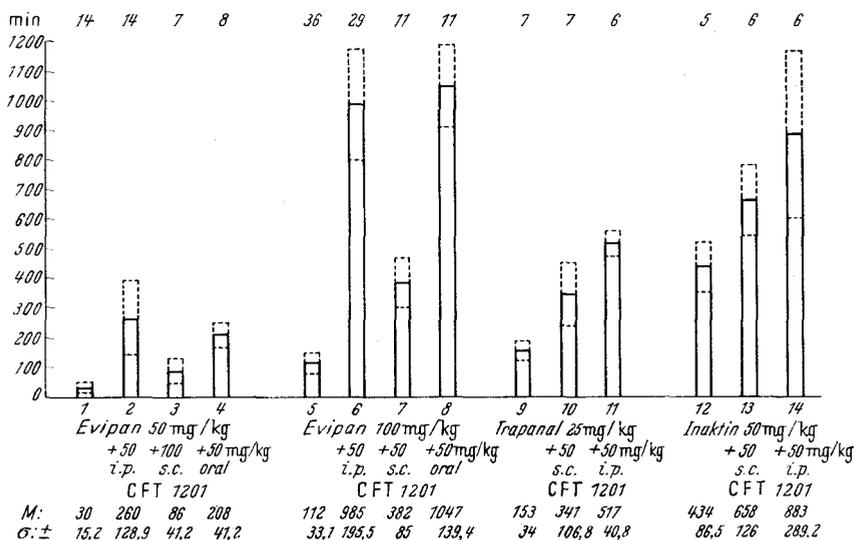
Abb. 1. Der Einfluß verschiedener Derivate der Phenylallylessigsäure auf die Schlafdauer nach 100 mg/kg Evipan. Versuchstiere: weiße Ratten. Die Strichelung an den Säulen gibt in allen Abbildungen die Streuung der Versuchsergebnisse an. Über den Säulen: 1. Reihe: Zahl der Versuchstiere; 2. Reihe: Zahl der Gestorbenen.

Statistische Auswertung nach dem t-Verfahren der Versuche aus Abb. 1.

Säule	Die Differenz ist		
1: 2;	$t = 23,3;$	$p = < 0,0002$	gut gesichert
1: 3;	$t = 23,7;$	$p = < 0,0002$	gut gesichert
1: 4;	$t = 6,0;$	$p = < 0,0002$	gut gesichert
1: 5;	$t = 24,0;$	$p = < 0,0002$	gut gesichert
1: 6;			nicht signifikant
1: 7;	$t = 4,0;$	$p = 0,0002$	gut gesichert
1: 8;	$t = 0,4;$	$p = 0,7$	nicht signifikant
1: 9;	$t = 2,7;$	$p = 0,01$	schwach gesichert
1: 10;	$t = 6,8;$	$p = < 0,0002$	gut gesichert
1: 11;	$t = 0,2;$	$p = 0,85$	nicht signifikant

zunächst festgestellt werden, ob dem beobachteten Effekt eine generelle Bedeutung zukommt (Abb. 2). Bei diesen Versuchen war besonders überraschend, daß die Verbindung 1201 bei oraler Verabreichung ebenso

wirksam war wie bei intraperitonealer Injektion, obwohl die Substanz bei oraler Verabreichung fast 9mal weniger giftig ist. Der Ester wird daher vom Magen-Darm-Trakt aus gut resorbiert. Auffällig ist der geringe



Inaktin: Aethyl-(1-methyl-propyl) thiobarbitursäure.

Trapanal: Aethyl-(1-methyl-butyl) thiobarbitursäure.

Abb. 2. Vergleichende Versuche mit einigen Kurzernarkotica. Über den Säulen: Zahl der Versuchstiere.

Statistische Auswertung nach dem t-Verfahren der Versuche aus Abb. 2.

Säule	Die Differenz ist
1: 2; $t = 6,8$; $p = < 0,0002$	gut gesichert
1: 3; $t = 3,5$; $p = 0,002$	gut gesichert
1: 4; $t = 7,8$; $p = < 0,0002$	gut gesichert
2: 3; $t = 4,6$; $p = 0,0002$	gut gesichert
2: 4; $t = 1,2$; $p = 0,25$	nicht signifikant
5: 6; $t = 23,7$; $p = < 0,0002$	gut gesichert
5: 7; $t = 10,3$; $p = < 0,0002$	gut gesichert
6: 7; $t = 13,5$; $p = < 0,0002$	gut gesichert
6: 8; $t = 1,1$; $p = 0,29$	nicht signifikant
9: 10; $t = 4,1$; $p = 0,002$	gut gesichert
9: 11; $t = 17,3$; $p = < 0,0002$	gut gesichert
10: 11; $t = 3,7$; $p = 0,004$	gesichert
12: 13; $t = 3,5$; $p = 0,006$	gesichert
12: 14; $t = 3,6$; $p = 0,005$	gesichert
13: 14; $t = 1,7$; $p = 0,1$	nicht signifikant

Effekt des 1201 bei subcutaner Verabreichung, für den noch keine befriedigende Erklärung gefunden wurde. Der Vergleich mit den anderen

Kurzmarkotica läßt deutlich erkennen, daß die schlafverlängernde Wirkung bei den Thiobarbitursäuren geringer ist. Eine allgemeine gleichmäßige Steigerung der Empfindlichkeit des Organismus gegenüber Schlafmitteln schien demnach nicht aufzutreten. Schon diese Beobachtungen ließen vermuten, daß die verschiedene chemische Struktur der Barbitursäureverbindungen als Ursache für die beobachteten Unterschiede herangezogen werden kann. Da die Barbitursäureverbindungen je nach der Zusammensetzung im Stoffwechsel des Organismus mit verschiedener Geschwindigkeit abgebaut werden, lag es nahe, einen Eingriff des Phenylallylessigsäureesters in diejenigen Stoffwechselprozesse des Organismus anzunehmen, die auf sehr verschiedenen Wegen zu einer Entgiftung der Schlafmittel führen. Diese Möglichkeit wurde auch von den amerikanischen Autoren bei den Untersuchungen mit dem analogen Ester der Diphenylpropylelessigsäure in erster Linie diskutiert. Beim Abbau der Barbiturate sind zahlreiche chemische Reaktionen gefunden worden, die nach J. RAVENTOS (1954) in folgender Weise aufgeteilt werden können.

1. Oxydation der Seitenketten in Position 5 des Barbitursäurerings mit Bildung von Keto-, Hydroxyl- und Carboxylbarbitursäuren.
2. Verlust der N-Alkylgruppe.
3. Abspaltung des Schwefels aus den Thiobarbitursäuren.
4. Hydrolytische Spaltung des Barbitursäurerings.

Diese Abbauewege sind durch Versuche an verschiedenen Derivaten der Barbitursäure durch Isolierung der Spaltprodukte experimentell nachgewiesen worden. Durch geeignete Variationen der Versuchsanordnung müßte daher bei entsprechender Auswahl der verschiedenen konfigurierten Barbitursäurederivate ein Urteil darüber möglich sein, welche intermediären Reaktionen, die zur Entgiftung der Schlafmittel im Körper führen, durch den Phenylallylessigsäureester des Diäthylaminoäthanolns bevorzugt gehemmt werden. Bei der Betrachtung der oben diskutierten Reaktionen lassen sich in diesem speziellen Fall schon deswegen Einschränkungen machen, weil der Verlust der N-Alkylgruppe und die Abspaltung des Schwefels aus den Thiobarbitursäuren nicht zur Unwirksamkeit des jeweiligen Schlafmittels führen. Besondere Bedeutung haben in diesem Zusammenhang vor allem diejenigen Abbauewege, die einen völligen Wirkungsverlust der Schlafmittel verursachen. Nach den in der Literatur vorliegenden Befunden sind dies die hydrolytischen Sprengungen des Barbitursäurerings, von denen nach den Untersuchungen von VAN DYKE u. Mitarb. (1947, 1950) zwar viele Hypnotica betroffen werden, die aber wegen ihres geringen Umfanges offensichtlich nur untergeordnete Bedeutung besitzen, und die verschiedenen Möglichkeiten oxydativer Veränderungen der Seitenketten, von denen der menschliche und tierische Organismus hauptsächlich bei der Entgiftung von Schlafmitteln Gebrauch macht. Aus diesem Grunde haben wir bei den weiteren Versuchen vor

allein solche Derivate der Barbitursäure geprüft, die nach den Arbeiten von HALBERKANN u. REICHE (1927), sowie von FRETWURST, HALBERKANN u. REICHE (1930, 1932) durch Oxydation der Seitenketten in Position 5 des Barbitursäurerings inaktiviert werden. Wir wählten das Bromallyl-

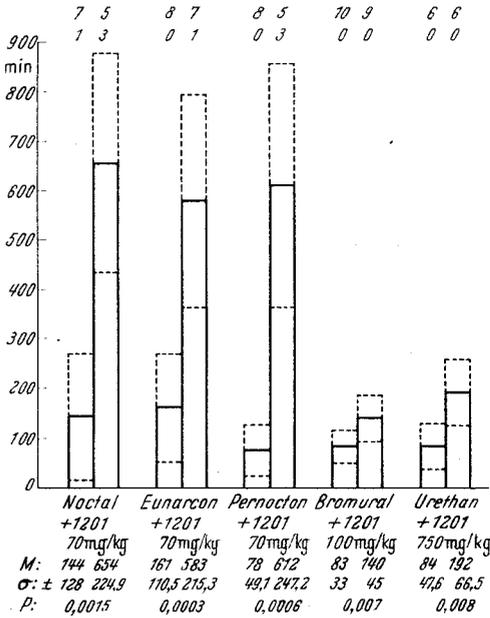
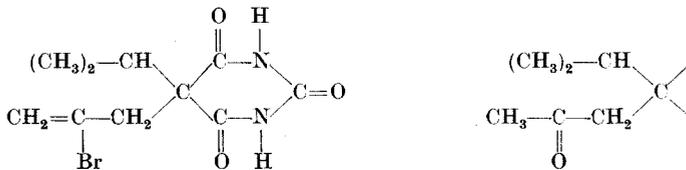


Abb. 3. Wirkung von 50 mg/kg Phenylallylessigsäureester des Diäthylaminoäthanol (intraperitoneal) auf verschiedene Hypnotica. Über den Säulen: 1. Reihe: Zahl der Versuchstiere; 2. Reihe: Zahl der Gestorbenen.

isopropyl — und das Butyl-β-bromallylderivat der Barbitursäure (Noctal und Pernokton), denen zum Vergleich noch die N-methylierte Verbindung der Bromallylisopropylbarbitursäure (Eunarcon) gegenübergestellt wurde (Abb. 3). Alle drei Verbindungen erfahren nach Vorbehandlung mit 1201 eine erhebliche Verlängerung der Schlafwirkung, wobei sich keine gesicherten Unterschiede zwischen der N-methylierten und den methylenfreien Formen ergaben. Die Versuchsanordnung wurde durch Experimente mit Bromural und Urethan ergänzt, deren Wirkung nur unwesentlich verlängert wurde. In allen Versuchen

wurde der Phenylallylessigsäureester in einer Dosis von 50 mg/kg 1 Std vor der Schlafmittelgabe intraperitoneal injiziert.

Die Inaktivierung der ersten drei Schlafmittel, deren Wirkung im Gegensatz zu derjenigen des Urethans und Bromurals auffällig verstärkt wird, verläuft nach den Arbeiten von HALBERKANN u. Mitarb. (1927, 1930, 1932) und FR. BOEDECKER u. H. LUDWIG (1929) auf dem Wege über folgende Oxydation der Bromallylgruppe zu der entsprechenden Ketoverbindung.



Beim Pernokton ließ sich eine analoge Butylacetylbarbitursäure nachweisen. Beide Oxydationsprodukte haben keine hypnotische Wirkung. Nach Verabreichung

der Cyclohexenyläthylbarbitursäure (Phanodorm) ist von HALBERKANN (1932) im Harn von Hunden ein Oxydationsprodukt folgender Struktur nachgewiesen worden.



Diese Cyclohexenylbarbitursäure ist pharmakologisch ebenfalls inaktiv. Dieser für den Organismus offensichtlich einfachste Schritt der Entgiftung findet in adäquater Form auch beim Evipan statt. Ob die damals von H. WEESE (1936) zusätzlich angenommene Aufspaltung des Barbitursäurerings, die durch die N-Methylierung begünstigt werden soll, praktische Bedeutung besitzt, ist nach neueren Untersuchungen sehr fraglich. Der Umfang der Entgiftung wird wahrscheinlich nur durch das Ausmaß der Oxydation bestimmt, die je nach der Struktur der Barbitursäureverbindungen mit verschiedener Geschwindigkeit verlaufen kann. Vielleicht erklärt sich so auch der viel geringere Einfluß des Esters auf die Äthylmethylbutyl-thiobarbitursäure, deren Seitenketten durch Oxydation in folgender Weise entgiftet werden können.



Hier entsteht nach MAYNERT u. VAN DYKE (1949) ein entsprechendes Hydroxylderivat der Ausgangsverbindung. Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß diese Untersuchungen an der Äthylmethylbutylbarbitursäure vorgenommen wurden, die keinen Schwefel enthält. Nach Behandlung von Pat. mit hohen Dosen einer Thiobarbitursäureverbindung konnten BRODIE u. Mitarb. (1950) aus dem Harn ein Carboxylderivat der ursprünglichen Verbindung isolieren.

Wenn die Vorstellungen richtig sind, daß die geprüfte Phenyldiallylessigsäureverbindung nur die Wirkung solcher Schlafmittel beeinflusst, die durch den Stoffwechsel der Gewebe entgiftet werden, so dürfen die Effekte derjenigen Schlafmittel nicht oder nur wenig beeinflusst werden, die dem chemischen Abbau im Organismus erheblichen Widerstand entgegenzusetzen. Aus diesem Grunde haben wir weitere Versuche mit der Diallylbarbitursäure sowie dem Luminal und Veronal durchgeführt. Unter ihnen wird bekanntlich die Diäthylbarbitursäure als einzige nahezu vollständig unverändert ausgeschieden. Die statistische Auswertung der in der folgenden Abbildung zusammengestellten Versuche zeigt die Sonderstellung des Veronals. Auch diese Versuche unterstützen die Annahme, daß der Phenyldiallylessigsäureester den chemischen Abbau bestimmter Barbitursäurederivate im tierischen Organismus verhindert oder verlangsamt und damit die Wirkung verlängert.

Bei den Untersuchungen des Diphenylpropylelessigsäureesters des Diäthylaminoäthanol kamen COOPER, AXELROD u. BRODIE (1954) zu einem ähnlichen Ergebnis. Diese Autoren konnten an Gewebeschnitten

und Homogenaten der Leber zeigen, daß die Oxydation der Seitenketten verschiedener Schlafmittel auch unter den Bedingungen *in vitro* durch den Ester gehemmt wird. Auf Grund weiterer Experimente mit anderen Pharmaka wird festgestellt, daß auch die Abspaltung von Methylgruppen, bestimmte Desaminierungen, die Spaltung der Ätherbindung im Codein und auch die Entgiftung von Morphin behindert werden können. Auch

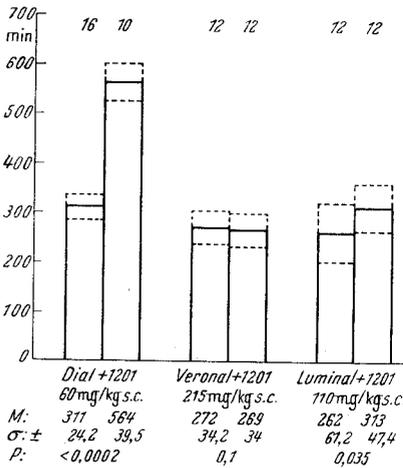


Abb. 4. Versuche mit Dauerschlafmitteln. Über den Säulen: Zahl der Versuchstiere.

diese Autoren konnten keine allgemein geltende Empfindlichkeitssteigerung des Zentralnervensystem gegenüber Schlafmitteln feststellen. Das ist sicher der wesentliche Unterschied dieser Abkömmlinge der Phenyllessigsäure gegenüber der Wirkungsweise der narkoseverlängernden und vertiefenden Phenothiazinderivate.

Mit dem Eingriff in den oxydativen Abbau von Schlafmitteln sind die Wirkungen des von uns geprüften Esters der Phenylallylessigsäure sicher nicht erschöpft. Dies zeigte sich bereits in orientierenden Versuchen an Arzneimitteln mit völlig anderen pharmakologischen

Eigenschaften, deren Effekte ebenfalls deutlich verstärkt wurden. Als Beispiel wird hier noch d-Tubocurarin und Succinylbis-cholin angeführt.

Tabelle 2.

Dosis	1201	Zahl der Tiere	nach 5' matt	nach 10' head-drop	nach 15'	nach 25'	Zahl der Toten
d-Tubocurarin							
1 E/kg	∅	8	0	4	4	0	0
1 E/kg	50 mg/kg i.p.	8	7	7	6	6	1
1,5 E/kg	∅	6	0	3	0		0
1,5 E/kg i.p.	50 mg/kg	6	5	5	→		5
Succinylbis-cholin							
3 mg/kg	∅	8	8	0			0
3 mg/kg	50 mg/kg	8	8	8	1→	1→	7
1 mg/kg	∅	6	0	0			0
1 mg/kg i.p.	50 mg/kg	6	2	2	0		0

→ = Rest der Tiere unter schweren Lähmungserscheinungen gestorben (Atemstillstand).

Es war überraschend, daß auch die Wirkung von Cardiazol verstärkt wurde, über dessen Abbau im Organismus noch wenig bekannt ist.

Tabelle 3.

Substanz	1201 i. p.	Zahl der Versuchstiere	Zahl der Tiere mit Krämpfen
Cardiazol 60 mg/kg	∅	8	5
Cardiazol 60 mg/kg	50 mg/kg	8	8
Cardiazol 40 mg/kg	∅	12	0
Cardiazol 40 mg/kg	50 mg/kg	12	9
s. c.			

Bei der Untersuchung anderer pharmakologischer Eigenschaften des Phenyl-diallylessigsäureesters fand M. KRAMER (1954) eine blutdrucksenkende Wirkung mit kurzem reflektorischen Atemstillstand an Katzen. In Versuchen über die Lokalisation der Rezeptoren für diesen Reflex zeigte sich, daß der Atemstillstand durch Injektion kleiner Dosen in die Arteria pulmonalis ausgelöst werden konnte. Hierzu genügte $\frac{1}{5}$ der Menge, die bei der Applikation in die Vena jugularis wirksam war. Nach Durchschneidung des Vagus blieb der Atemstillstand aus. Eine Injektion hoher Dosen in den li. Ventrikel war auch bei intaktem Vagus ohne Effekt. Es ist fraglich, ob diese Wirkung der Substanz 1201 auf einer Störung spezifischer Stoffwechselprozesse in den Rezeptoren der Gefäße beruht.

Zwischen den spasmolytischen Eigenschaften des Phenyl-diallylessigsäureesters, die sich in der Aufhebung der Acetylcholincontraktion am isolierten Darm äußern, und den oben beschriebenen schlafverlängernden Wirkungen besteht sicher kein Zusammenhang, denn der spasmolytisch weit wirksamere Diäthylaminoäthanolester der Phenyl-Cyclohexyl-lessigsäure ist im Evipantest dem 1201 erheblich unterlegen.

Besonders bemerkenswert scheint uns der Befund, daß der Diäthylaminoäthanolester der Phenyl-diallylessigsäure auch bei oraler Verabreichung im Test mit verschiedenen Schlafmitteln sehr wirksam, aber auffallend wenig toxisch ist. Da die verhältnismäßig hohe Dosis von 1 g/kg von den Versuchstieren ohne deutlich erkennbare Nebenwirkungen vertragen wurde, muß angenommen werden, daß die chemischen Prozesse, die zur Inaktivierung verschiedener Pharmaka führen, wesentlich leichter gestört werden können als der normale intermediäre Stoffwechsel. Aus diesem Grunde besitzt der geprüfte Ester durch seinen selektiven Eingriff in die Entgiftung verschiedener Pharmaka durch den Gewebestoffwechsel besonderes theoretisches Interesse. Natürlich muß noch geprüft werden, ob die Substanz den intermediären Stoffwechsel unter pathologischen Bedingungen unbeeinflusst läßt und ebenso wird festzustellen sein, welche Schädigungen nach chronischer Verabreichung auftreten.

Zusammenfassung.

1. Bei der Prüfung verschiedener Derivate der Phenyllessigsäure wurde gefunden, daß der Phenyl-diallylessigsäureester des Diäthylaminoäthanol die Schlafwirkung von Evipan erheblich verlängert.

2. Die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und schlafverlängernder Wirkung werden durch vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Estern und Säureamiden der Phenyllessigsäure geklärt.

3. Der Phenylallylessigsäureester des Diäthylaminoäthans verstärkt hauptsächlich die Wirkungen von Barbitursäureverbindungen, die im Stoffwechsel des Organismus durch Oxydation entgiftet werden.

4. Orientierende Versuche mit Cardiazol, d-Tubocurarin und Succinylbis-cholin lassen ebenfalls nach Vorbehandlung mit dem Ester eine Wirkungssteigerung dieser Pharmaka erkennen.

5. Der geprüfte Ester ist auch bei oraler Verabreichung im Test mit verschiedenen Schlafmitteln sehr wirksam, aber auffallend wenig toxisch. Der normale intermediäre Stoffwechsel der Gewebe scheint unter diesen Bedingungen wenig gestört zu werden.

Literatur.

AXELBROD, J., I. REICHENTHAL and B. B. BRODIE: *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **112**, 49 (1954). — BOEDECKER, FR., and H. LUDWIG: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **139**, 352 (1929). — BRODIE, B. B., L. C. MARK, E. M. PAPPER, PH. A. LIEF, E. BERNSTEIN and E. A. ROVENSTINE: *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **98**, 85 (1950). — COOK, L., I. I. TONER and E. I. FELLOW: *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **111**, 131 (1954). — COOPER, J. R., J. AXELROD and B. B. BRODIE: *J. Pharmacol. and Exper. Ther.* **112**, 55 (1954). — VAN DYKE, H. B., J. V. SCUDI and D. L. TABERN: *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **90**, 364 (1947). — MAYNERT, E. W. and H. B. VAN DYKE: *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **98**, 174, 180 (1950). — FRETWURST, F., J. HALBERKANN u. F. REICHE: *Münch. med. Wschr.* **1930**, 1573; **1932**, 1429. — HALBERKANN, J., u. F. REICHE: *Münch. med. Wschr.* **1927**, 1450. — KRAMER, M.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **223**, 148 (1954). — MAYNERT, E. W., and H. B. VAN DYKE: *Science (Lancaster, Pa.)* **110**, 661 (1949), zit. nach J. RAVENTOS 1954. — RAVENTOS, J.: *J. of Pharmacy a. Pharmacol.* **6**, 217 (1954). — WEESE, H.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **181**, 46 (1936).

Prof. Dr. H. HERKEN,

Pharmakol. Institut d. Fr. Univ., Berlin-Dahlem, Thielallee 69/73.