

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. phil. et med. F. Flury.

Über die echte Ginsengwurzel (Panax Ginseng, Song-Sam).

Von

Insu Sun.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. II. 1933.)

Seit Jahrtausenden wird in China und wohl auch in anderen Ländern Ostasiens die getrocknete Wurzel der Araliacee *Panax Ginseng* C. A. Meyer¹ als außerordentlich hoch geschätztes Heilmittel medizinisch verwendet. Die Droge stammt ursprünglich aus Korea und wird auch heute noch dort in größtem Maßstabe angebaut. Die wissenschaftliche Bezeichnung als „*Panax Ginseng*“ bezieht sich im ersten aus dem Griechischen stammenden Namen darauf, daß die Droge in Ostasien als Allheilmittel galt und gilt, der Beiname „*Ginseng*“ ist japanisch. In Korea wird die Droge als „*In-sam*“ bezeichnet. Schon der Kaiser Cho-Chiu-Kei (um 220 n. Chr.) erwähnt *In-sam* geradezu als Allheilmittel in seinem zwei-bändigen Werk über Therapie². Die im Handel befindlichen Drogen tragen in Ostasien und besonders im Herkunftsland Korea verschiedene Bezeichnungen und sind auch in ihrer Wirkung außerordentlich verschieden. Von den echten, unter Umständen sehr hoch bezahlten Arten müssen die minderwertigen Produkte und Verfälschungen scharf geschieden werden, die sowohl im Handel als auch in der Fachliteratur häufig verwechselt werden.

Unter den Araliaceen gibt es fünf verschiedene *Panax*arten: *Panax Ginseng*, *Panax quinquefolius*, *Panax repens*, *Panax trifolius* und *Panax Pseudoginseng*¹. Von ihnen liefert aber allein *Panax Ginseng* C. A. Meyer die echte Ginsengwurzel. Es gibt *In-sam* (weißer *In-sam*),

¹ Sugihara: The Keijo J. of Med. 1, 347ff. (1930).

² Tschirch: Handbuch der Pharmakognosie 1909, Bd. 1, S. 514ff.

Hong-sam (roter In-sam), San-sam (Gebirgs-In-sam). Auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Sorten soll hier nicht weiter eingegangen werden. Es erschien mir wichtig, eine Droge zu verwenden, deren Herkunft einwandfrei feststand, und die aus einer völlig zuverlässigen Quelle stammt. Die zu den folgenden Untersuchungen benutzte Droge war weißer In-sam aus der Gegend der früheren koreanischen Hauptstadt „Songdo“, und ist demnach näher als „Song-sam“ zu bezeichnen. Die Droge verdanke ich meinem in dieser Stadt lebenden Jugendfreund T. Kong, dessen Familie seit vielen Generationen als Pflanze von „In-sam“ hohen Ruf im Lande genießt. Von den oben genannten drei Drogen wurde „In-sam“ gewählt, weil bei der Herrichtung dieser Sorte besonders schonend verfahren wird und deshalb anzunehmen war, daß die wirksamen Bestandteile möglichst wenig Veränderungen erfahren haben.

In der chinesischen Therapie¹ wird selten ein einziges Mittel bei einer Krankheit verwendet, sondern es werden meist mehrere Mittel kombiniert. So wird also auch In-sam meistens zusammen mit anderen Mitteln gebraucht. Da nun die Beschreibung der Krankheitszustände in philosophischen Gedankengängen erfolgt², so ist es schwer, im Sinne der europäischen Medizin einen scharf abgegrenzten Indikationsbereich für In-sam anzugeben. Man kann sagen¹, daß es im allgemeinen als Tonikum gilt bei Schwächezuständen verschiedenster Genese und Form. Es wird zusammen mit anderen Mitteln gegeben, unter anderem bei entzündlichen und fieberhaften Erkrankungen (Tuberkulose, Bronchitis, Laryngitis, Puerperalfieber), bei Blutungen (Hämoptoe, Epistaxis, Hämaturie, Dysenterie), ferner auch bei Anämien und nach Geburten. Es gilt auch als Antisyphilitikum. Das größte Ansehen genießt aber In-sam bei Krankheiten, die mit Störungen des Nervensystems verbunden sind, und bei denen auch psychische Funktionen eine Rolle spielen, vor allem bei Depressionszuständen. Es ist auffällig, daß es dabei allein angewandt wird. So gilt In-sam als sicher wirkendes Aphrodisiacum. Opiumraucher nehmen es nach dem Rausch. Es wird andererseits aber auch bei Erregungszuständen als Sedativum gegeben. Nach uralter chinesischer Anschauung wirkt In-sam lebensverlängernd³.

Über *Panax Ginseng* sind namentlich in Korea und Japan zahlreiche chemische und pharmakologische Untersuchungen ausgeführt worden. In-

¹ Tung i Pao Kien (ein fünfbandiges Werk, stammt aus dem Ende des 16. Jahrhunderts, ist koreanischen Ursprungs).

² Eine übersichtliche Darstellung, auch des chinesischen Arzneisystems, gibt Sugihara, a. a. O.

³ Tschirch: Handbuch der Pharmakognosie 1909, Bd. 1. S. 514ff.

sam gilt bisher im wesentlichen als eine Saponindroge, die außerdem noch verschiedene Säuren, darunter die sogenannte Panaxsäure, ferner terpenartige Stoffe und ein Glykosid enthält. Die pharmakologischen Wirkungen der erwähnten Stoffe sind verschiedentlich untersucht worden¹. Dabei sind Wirkungen auf Kreislauf, Herz, Blutdruck, Gefäße, Atmung, Blut und Blutbild sowie auf den Stoffwechsel (Zuckerhaushalt, Ausscheidung von Stickstoff und Schwefel) mitgeteilt worden. Außerdem wurden an nervösen Symptomen Erregung, Krämpfe, verschiedentlich auch narkotische Erscheinungen beobachtet.

Über die Bedeutung der einzelnen Bestandteile für die Wirkung^{2, 3} der Droge gehen die Ansichten noch auseinander. Die letzten Untersucher Sugihara u. Min⁴ nehmen als wichtige Bestandteile Panacen, Panaxsäure und Glykosid an. Ich habe es unternommen, zu prüfen, ob bei der dem In-sam nachgerühmten Wirkung nicht noch weitere Stoffe beteiligt sein könnten, insbesondere ob auch schwer isolierbare Substanzen, etwa solche von hormonähnlichen oder vitaminartigen Wirkungen nachweisbar sind, die weitere



Abb. 1. *Panax Ginseng*wurzel. Verkleinert.
Ein Drittel der normalen Größe.

Grundlagen für die ganz auffallend hohe therapeutische Wertschätzung und die ungemein vielseitige Verwendung der Droge liefern könnten.

Als Material für die Versuche diente weißer In-sam (Song-sam). Die einzelnen Wurzeln dieser Sendung wogen durchschnittlich 10 g (Abb. 1).

¹ Sugihara u. Min: *The Keijo J. of Med.* **1**, 366ff., 379ff., 394ff., 685ff., 703ff. (1930). — Sugihara u. Kin: *Ebenda* **1**, 711ff., 748ff. (1930); **2**, 345ff. (1931); **3**, 1ff. (1932). — Abe: *Keio Igaku* **1**, 18 (1921); **2**, 263 (1922). — Saito: *The Journ. of the chosen Med. assoc.* **1921**, 133. — Sato: Zitiert bei Sugihara: *The Keijo J. of Med.* **1**, 364ff. (1930). — Wakimoto: *Jap. J. of med. Sci., IV. Pharmacol.* **6**, 125 (1932).

² Garriques: *Ann. de Chem.* **90**, 231ff. (1854).

³ Sakai: Zitiert bei Sugihara: a. a. O.

⁴ Sugihara u. Min: *The Keijo J. of Med.* **1**, 707ff. (1930).

Bei der Gewinnung der Droge läßt man an der eigentlichen Hauptwurzel nur die 2—3 stärksten Wurzelverzweigungen stehen; diesen eigentlichen In-sam bezeichne ich im folgenden als „Hauptwurzel“. Außerdem stand mir aus gleicher Quelle eine Sendung von „Nebenwurzel“ zur Verfügung. Es sind dies die kleineren und feinsten Wurzeln, die bei der Präparation der Droge entfernt werden und die zu wesentlich billigerem Preis erhältlich sind, aber auch als nicht sehr wirksam gelten.

Herstellung der Auszüge.

a) „Hauptwurzel“.

Die Wurzeln wurden fein gepulvert und im Soxhletapparat mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherextrakt wurde auf dem Wasserbad eingengt, der Rückstand mit Wasserdampf destilliert und aus dem Destillat das „Panacen“ erhalten. Der Rückstand von der Wasserdampfdestillation wurde mit Kalilauge verseift und ausgeäthert. Der Äther hinterließ nach dem Abdestillieren einen schwach gelblichen Rückstand, der beim Stehen zum größten Teil erstarrte. Diese Fraktion stellte das „Phytosterin“ dar. Die alkalische Flüssigkeit wurde mit Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Dadurch wurde die rohe „Panaxsäure“ erhalten. — Der Rückstand von der Ätherextraktion der Droge wurde mehrmals mit Methylalkohol ausgekocht. Die vereinigten Auszüge wurden auf dem Wasserbad eingengt, bis ein zähflüssiger brauner Syrup entstand, der im Exsikkator über Schwefelsäure fest wurde und zu einem bräunlichen Pulver verrieben werden konnte. Die Ausbeute an diesem „Methylalkohol-extrakt“ betrug 12,65% der Droge.

b) „Nebenwurzel“.

Die Aufarbeitung geschah in gleicher Weise wie bei der Hauptwurzel. Die Ausbeute an Ätherextrakt betrug 1,69% der Droge, an Panacen 0,25%. Das „Panacen“ war ein schwach gelbliches Öl, das namentlich in der Wärme einen ziemlich stechenden, etwas an Senföl erinnernden Geruch besaß, beißend schmeckte und für einige Zeit Taubheit der Zunge bewirkte. Aus einigen Proben verschiedener Herstellung hatte sich nach mehreren Monaten eine erhebliche Menge farbloser Kristalle abgeschieden. Diese wurden bisher nicht näher untersucht. Es ist daher nicht sicher, ob dieser Stoff von vornherein in der Droge enthalten war, oder ob er erst sekundär vielleicht durch Oxydationsvorgänge entstanden ist. Immerhin erscheint die Beobachtung geeignet, zu einer näheren Nachprüfung der bisherigen Untersuchungen anzuregen, nach denen das Panacen als ein Sesquiterpen der Formel $(C_5H_8)_n$ bezeichnet wurde. — Der Rückstand von der Ätherextraktion von 200 g Nebenwurzel wurde einmal mit 700 ccm Methylalkohol, dann noch dreimal mit je 600 ccm ausgekocht. Der nach Abdestillieren des Methylalkohols und Trocknen im Exsikkator über Schwefelsäure erhaltene Rückstand stellte ein gelbbraunes Pulver dar, die Ausbeute betrug bei verschiedenen Versuchen im Durchschnitt 23,4% der Droge.

Versuche über den Schwefelgehalt von In-sam.

Verschiedentlich fiel beim Ansäuern alkalischer Auszüge der Droge ein starker Geruch nach Schwefelwasserstoff auf. Der Schwefelgehalt von Araliaceen scheint wenig untersucht zu sein. In Wehmers Buch über die Pflanzenstoffe (2. Auflage, Bd. 2) findet sich nur bei *Hedera helix* (Efeu) die Angabe, daß die Wurzel 6,34% Asche enthält, wovon 1,9% SO_3 sind; dies entspricht einem Schwefelgehalt der Wurzel von 0,048%. Die hier untersuchte Hauptwurzel von In-sam besaß einen Gesamtschwefelgehalt von 0,15%, die Nebenwurzel von 0,117%. Der Trockenrückstand von der Äther- und Methylalkoholextraktion enthielt 0,178% Gesamtschwefel. Der Schwefelgehalt im Methylalkoholextrakt war gering und betrug 0,0041%. Der Rückstand von der Methylalkoholextraktion gibt an kaltes Wasser 51% seines Gesamtschwefels ab, wobei 29% als Sulfatschwefel vorhanden sind. Mit heißem Wasser bzw. verdünnter Salzsäure lassen sich noch weitere 9% des Gesamtschwefels, jedoch kein weiterer Sulfatschwefel, extrahieren. Im Rückstand wurden dann noch 42% des Gesamtschwefels gefunden. Unter Berücksichtigung der unvermeidlichen Fehler bei der Feststellung der relativ kleinen Mengen an Niederschlägen stimmen diese Ergebnisse recht gut untereinander überein. Im Ätherextrakt, besonders im Panacen, dessen Geruch an Senföl erinnerte, wurde kein Schwefel gefunden.

Hämolyseversuche.

In dem Methylalkoholextrakt mußten die Saponine enthalten sein, um deren Herstellung aus mehreren Panaxarten sich verschiedene japanische Forscher bemüht haben.

Das Ginsenin von Yonekawa¹ soll in einer Konzentration von 1:80 hämolytisch wirken. Das von Murayama u. Itagaki² aus Panax repens erhaltene Saponin wirkt in einer Verdünnung von 1:1800 hämolytisch, nach Aoyama³ ebenso wie das Prosapogenin sogar 1:200000. Kin¹ untersuchte die pharmakologischen Wirkungen eines Saponins, das er aus dem Methylalkoholextrakt von Panax Ginseng durch Fällung mit Äther erhalten hatte. Dieses Saponin wirkte in einer Verdünnung 1:160 total hämolisierend, bei der Verdünnung 1:320 trat noch partielle Hämolyse ein.

Als die Methylalkoholextrakte, deren Herstellung oben beschrieben wurde, an gewaschenen Rinderblutkörperchen auf ihre hämolytische Wirkung geprüft wurden, ergab sich folgendes (s. Tabelle 1):

¹ Zitiert bei Sugihara u. Kin: The Keijo J. of Med. 2, 346ff. (1931).

² Ref. im Chem. Zbl. 1927, I, S. 1843.

³ Ref. Ebenda 1929, II, S. 1930.

Tabelle 1. Hämolyse von gewaschenen Rinderblutkörperchen.

Stoff	Konzentration	Hämolyse
Methylalkoholextrakt aus „Hauptwurzel“	1 : 1000	Nach 30 Minuten vollständig.
	1 : 2000	„ 2 Stunden beginnend.
	1 : 3000	„ 12 „ vollständig.
	1 : 4000	„ 12 „ „ beginnend.
Methylalkoholextrakt aus „Nebenwurzel“	1 : 1000	Nach 13 Minuten deutlich.
	1 : 2000	„ 20 „ vollständig.
	1 : 3000	„ 12 „ beginnend.
	1 : 4000	„ 12 „ vollständig.
Panaxsäure, als Na-Salz gelöst	1 : 1 000 bis 1 : 10 000	Sofort vollständig.
	1 : 25 000 „ 1 : 75 000	Nach 13 Minuten vollständig.
	1 : 100 000	„ 70 „ beginnend.
	1 : 200 000	„ 95 „ vollständig.
		„ 12 Stunden „

In diesen Versuchen wirkte also das Rohprodukt stärker hämolytisch als die von japanischen Forschern aus Panax Ginseng erhaltenen gereinigten Stoffe. Es wäre möglich, daß in dem Rohprodukte Stoffe von hoher hämolytischer Wirksamkeit enthalten sind, die mit den Methoden der japanischen Untersucher nicht erfaßt wurden und in die Mutterlauge übergangen, vielleicht bei der Fällung alkoholischer Lösungen mit Äther. Es darf erwähnt werden, daß Saponine bzw. Sapogenine aus Drogen unter Umständen auch mit Äther extrahierbar sind. Z. B. haben Winterstein u. Hämmerle¹ aus den Blättern von *Viscum album* mit Äther Oleanolsäure extrahiert. Über die hämolytische Wirkung der Oleanolsäure scheinen noch keine Angaben vorzuliegen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die auffallend starke hämolytische Wirkung der Panaxsäure, die ein Rohprodukt darstellt und sicher noch Fettsäuren enthält. Es muß natürlich bei diesen Versuchen die stark im Alkalischen liegende Wasserstoffionenkonzentration berücksichtigt werden. Kontrollversuche zeigten aber, daß die Wirkung der Panaxsäure selbst zukommt bzw. einem darin enthaltenen Bestandteil, der noch näherer Charakterisierung bedarf.

Versuche über die Toxizität der Extrakte.

Für diese Versuche wurden die Extrakte in Wasser gelöst, die Panaxsäure in der erforderlichen Menge Natronlauge. Vergleicht man die Er-

¹ Z. physiol. Chem. 199, 60 (1931).

gebnisse (Tabelle 2) mit den Befunden von Kin^{1,2}, so fällt auf, daß alle Stoffe für den Frosch (unterfränkische Grasfrösche) erheblich giftiger waren als die von Kin untersuchten Stoffe. Die Giftigkeit der Extrakte für die weiße Maus entspricht den Angaben von Kin für das Panaxsaponin. Dagegen war die Toxizität der Panaxsäure geringer als Kin sie angibt.

Tabelle 2. Bestimmung der toxischen Dosen an Fröschen und Mäusen.

Stoff	Dosis pro 10 g Maus	Dosis pro 10 g Frosch
Methylalkoholextrakt aus „Nebenwurzel“	250 mg, tot in 2 Stunden	90 mg, tot in 1½ Stunden
	135 „ „ „ 3½ „	20 „ „ „ 2½ „
	32,5 „ „ „ 7½ „	8,5 „ „ „ 12 „
	16 „ „ überlebt	7,5 „ „ überlebt
Methylalkoholextrakt aus „Hauptwurzel“	67 mg, tot in 3 Stunden	21 mg, tot in 2 Stunden
	41 „ „ überlebt	8,5 „ „ überlebt
Panaxsäure	42,5 mg, überlebt	6,0 mg, tot in 22 Stunden
Panaxsaponin nach Kin ²	30 mg, tödlich	50 mg, tödlich
Panaxsäure nach Kin ¹ .	20 „ „	20 „ „

Es fiel auf, daß die Tiere nicht das „Schwanzsymptom“ zeigten, das nach Kin durch Panaxsäure, nach Yonekawa durch Ginsenin hervorgerufen wird und der bekannten Reaktion auf Morphininjektion (Straub) entspricht. Da diese Reaktion aber bekanntlich auch durch zahlreiche andere Stoffe hervorgerufen werden kann und auch von der Wasserstoffionenkonzentration der injizierten Lösungen abhängt, bedarf es noch näherer Klärung, ob sie chemisch genau definierbaren Stoffen im Panax Ginseng zuzuschreiben ist. Die Erscheinungen, die an den Fröschen und Mäusen im Verlauf der Vergiftung beobachtet wurden, entsprachen im übrigen der von Kin gegebenen Beschreibung.

Fütterungsversuch an Mäusen.

(Bestimmung von Vitamin B₂, Abb. 2.)

Mit Rücksicht auf den starken Verbrauch des wertvollen Ausgangsmaterials wurden die Versuche nicht wie sonst üblich an Ratten, sondern an 10—13 g schweren Mäusen ausgeführt. Die Tiere wurden in Gruppen zu je drei zusammen in Gläsern gehalten und erhielten ein von Vitamin B₂ freies Futter³. Bei den nur einseitig ernährten Tieren (Abb. 2, III und IV)

¹ Sugihara u. Kin: The Keijo J. of Med. 1, 720ff. bzw. 717ff. (1930).

² Dieselben: Ebenda 2, 349ff. bzw. 351ff. (1931).

³ Scheunert: Der Vitamingehalt der deutschen Nahrungsmittel, I. Teil, S. 14. Berlin 1929.

trat ein rascher Gewichtssturz ein. Die Mäuse gingen am 16.—18. Versuchstag unter den bekannten Erscheinungen zugrunde. Legte man vom 14. Tage ab Hauptwurzel zu (II), so fiel das Gewicht von da an langsamer ab, die Tiere gingen aber doch ein. Erhielten die einseitig ernährten Mäuse eine Zulage von Nebenwurzel (V), so erfolgte nach einiger Zeit eine

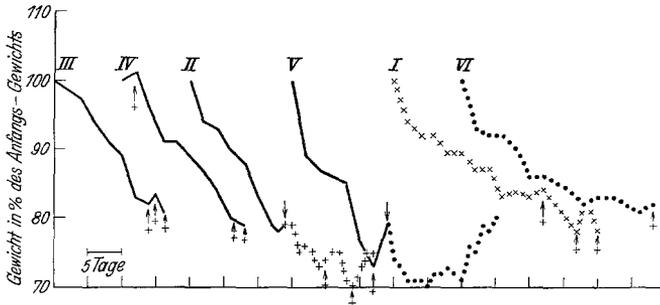


Abb. 2. — einseitige Ernährung. $\psi \times \times \times$ Zusatz von Hauptwurzel. $\psi \dots$ Zusatz von Nebenwurzel. \uparrow ein Tier tot.

Gewichtszunahme und die Tiere blieben am Leben, die Erscheinungen des Mangels an Vitamin B₂ verschwanden vollkommen. Ähnlich verliefen die Versuche, bei denen die Mäuse von Anfang an Zulagen von Hauptwurzel bzw. Nebenwurzel (I bzw. VI) erhielten.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Nebenwurzel von In-sam einen höheren Gehalt an Vitamin B₂ besitzt als die Hauptwurzel.

Versuche an Tauben.

(Bestimmung von Vitamin B₁.)

Die Tiere erhielten eine in früheren Versuchen am Institut oft erprobte Nahrung, die aus 100 g Reismehl, 4 g Röhmanscher Salzmischung und 145 ccm Wasser bereitet wurde. Das Gemisch wurde den Tieren mit einer großen Spritze in den Kropf gegeben. Das Reismehl wurde aus poliertem Reis hergestellt, der zerrieben und mehrfach mit stark verdünnter Essigsäure, danach mehrmals mit kochendem Methylalkohol ausgezogen wurde. Der letzte Methylalkohol wurde dann durch Äther verdrängt und das Pulver an der Luft getrocknet. Von der angegebenen Futtermischung erhielten die Tauben vormittags und nachmittags je 25 ccm. Bei diesem Futter erkrankten die Tauben unter den bekannten Erscheinungen etwa am 14. Tage. Wurden dem Futter von Anfang an täglich 2 g gepulverte Haupt- bzw. Nebenwurzel beigegeben, so traten die ersten Mangelerscheinungen am 28. bzw. am 23. Versuchstag auf. Bei ausgebrochener Polyneuritis ließen sich durch intramuskuläre

Einverleibung von Methylalkoholextrakten aus Haupt- bzw. Nebenwurzel (aufgenommen in physiologischer Kochsalzlösung) Besserungen erzielen, teilweise sogar völlige Heilung. Als Beispiel diene das folgende gekürzte Versuchsprotokoll:

Taube Nr. 4, 295 g schwer, erhält in jeder Futterportion 1 g Hauptwurzelpulver. Am 17. Versuchstag Gewicht 280 g, Tier o. b. B., wird auf vitaminfreie Kost gesetzt. Am 20. Versuchstag: Schläfrig, kann nicht stehen, Opisthotonus. 0,2 g Methylalkoholextrakt aus Nebenwurzel in 1 ccm Kochsalzlösung intramuskulär injiziert. Nach 3 Stunden Zustand unverändert, Einspritzung von Hefe-Emulsion. 24. Versuchstag: Tier kann nicht laufen, Opisthotonus. Injektion von 0,2 g Methylalkoholextrakt aus Hauptwurzel. Taube nach 2 Stunden erheblich gebessert, nochmals 0,2 g des Extraktes injiziert. Bis zum 29. Versuchstag noch zwei Injektionen zu je 0,2 g Methylalkoholextrakt aus Hauptwurzel. 30. Versuchstag: Tier o. b. B., läuft gut, kann fliegen.

Aus dem Vorstehenden und aus anderen Versuchen ergab sich, daß der Gehalt an Vitamin B₁ in der Hauptwurzel größer war als in der Nebenwurzel.

Versuche an Paramäcien (*P. caudatum*¹).

Versuchstechnik: Die Kulturen wurden im Thermostaten bei 23° gehalten. Als Versuchsgefäße dienten hohlgeschliffene Objektträger, die durch einen Paraffinring und ein Deckglas verschlossen wurden. Um das Ergebnis möglichst unabhängig von Zufälligkeiten zu halten, wurden nach verschiedenen Vorversuchen jeweils zwei Paramäcien in eine Kammer gebracht und dieser Versuch mit jeder zu prüfenden Lösung dreimal angesetzt. Die Paramäcien in den drei Kammern wurden dann täglich gezählt, die Summe durch die Anfangszahl 6 dividiert. Die so gewonnenen durchschnittlichen Zahlen sind in der beistehenden Abb. 3 in Prozenten der Anfangszahl eingetragen. Aus einer Paramäcienkultur wurde mit Leitungswasser eine Verdünnung hergestellt, die in 1 Tropfen 2 Paramäcien enthielt. Die Nährlösung bestand aus 1 g Traubenzucker und 0,2 g Glykokoll in 100 g Leitungswasser. In jeden Objektträger wurde 1 Tropfen mit 2 Paramäcien, 1 Tropfen Nährlösung und 2 Tropfen der zu prüfenden Lösung gebracht. Die Konzentrationen sind so angegeben, wie sie im angesetzten Versuch waren.

Zwei Kontrollserien zu je sechs Paramäcien, bei denen statt der zu prüfenden Lösung 2 Tropfen Leitungswasser zu jedem Objektträger gegeben wurden, verliefen übereinstimmend. Bezogen auf ein Paramäcium war bis zum 6. Versuchstage eine Vermehrung auf etwa 5,2 eingetreten. Extrakt aus Hauptwurzel tötete die Paramäcien in der Verdünnung 1:100 schon in 2 Minuten, 1:400 in 20 Minuten. Bei der Verdünnung 1:500 starben in drei angesetzten Versuchen mit je zwei Tieren die Paramäcien vom 2.—5. Tag sämtlich ab, ohne daß eine Vermehrung eingetreten wäre. Extrakt aus Nebenwurzel

¹ Für die Ansetzung der Stammkultur sowie für die Bestimmung als *Paramaecium caudatum* bin ich Herrn Dr. Weigmann vom hiesigen zoologischen Institut (Prof. Dr. Schleip) zu Dank verpflichtet.

tötete in Verdünnungen 1:1500 Paramäcien im Laufe von 2 Stunden, 1:2000 im Laufe von etwa 12 Stunden. Die Konzentration 1:2500 ertrug von drei Paramäcien nur eines länger als 15 Stunden.

Es ergaben die Versuche mit Extrakt der Hauptwurzel (Abb. 3, a) eine mit der Konzentration stark steigende Vermehrung der Paramäcien. Die starke Steigerung wurde noch durch Verdünnungen hervorgerufen,

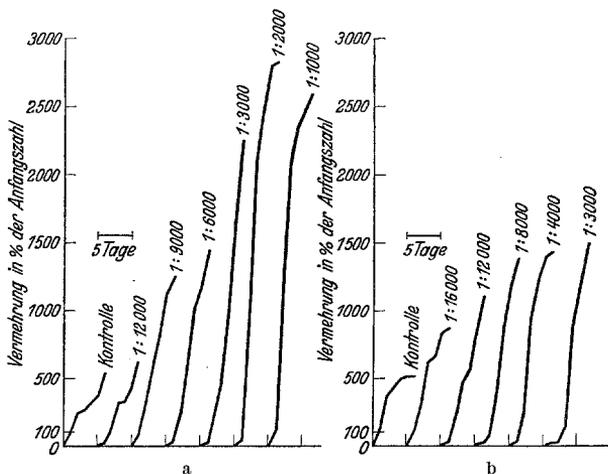


Abb. 3. Wachstumsversuche an *Paramaecium caudatum*. a Zusatz von Methylalkoholextrakt aus Hauptwurzel. b Zusatz von Methylalkoholextrakt aus Nebenwurzel.

die den toxischen Konzentrationen schon sehr nahe liegen. Extrakt aus Nebenwurzel führte ebenfalls zu einer Steigerung der Vermehrung. Diese war bei der Konzentration 1:8000 etwas stärker wie mit dem Extrakt aus Hauptwurzel 1:9000. Während aber eine Steigerung der Konzentration bei Verwendung von Extrakt aus Hauptwurzel zu einer weiteren Steigerung der Vermehrung führte, fand eine solche bei Extrakt aus Nebenwurzel nicht mehr statt. Es liegt nahe, diese Hemmung auf toxisch wirkende Substanzen zu beziehen, die sich in diesem Bereich schon bemerkbar machen. Berücksichtigt man, daß die Resorptionsbedingungen in den Versuchen mit Paramäcien offenbar sehr gut sind, so ergibt sich auch eine Analogie zu den oben kurz geschilderten Versuchen an Tauben, wo auch der Methylalkoholextrakt aus Nebenwurzel verschiedentlich stark toxisch wirkte und in den therapeutischen Versuchen nur eine bedeutend geringere Wirkung entfaltete als der Extrakt aus Hauptwurzel.

Die Wirkung der Methylalkoholextrakte darf wohl auf einen Gehalt an Vitamin B bezogen werden, wobei offen bleiben muß, ob diese Wirkung die Paramäcien direkt oder auf dem Umwege über Begleitbakterien trifft.

Auf eine Vermehrung der assimilierbaren Stoffe, insbesondere des Zuckers, ist die Wirkung wohl kaum zurückzuführen. Der Gehalt an Zucker ist im Extrakt der Nebenwurzel und Hauptwurzel praktisch gleich. Selbst in der am stärksten wirksamen Lösung (1:2000, Extrakt aus Hauptwurzel) kann die Vermehrung des Zuckergehaltes höchstens 10% betragen haben.

Versuche zum Nachweis von Carotinoiden.

Da die dem In-sam zugeschriebenen Wirkungen und die Beeinflussung des Wachstums von Paramäcien auch mit einem Gehalt an Vitamin A bzw. an Carotinoiden in Zusammenhang stehen könnten, wurden Versuche zum Nachweis solcher Stoffe mit der bekannten Antimontrichloridreaktion angestellt, die bekanntlich (vgl. z. B. Wolff, Overhoff u. van Eekelen¹) den Nachweis von Vitamin A und von daneben vorhandenen Carotinoiden gestattet.

100 g gepulverte Nebenwurzel wurden im Soxhletapparat mit Petroläther erschöpfend extrahiert, der Petroläther abdestilliert und der Rückstand in 5 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst. Es entstand eine hellbraune Lösung, die eine bei 520—525 $\mu\mu$ beginnende breite Absorptionsbande zeigte. Auf Zusatz von Antimontrichlorid trat aber keine Spur einer Blaufärbung ein. Im Spektrum traten Banden auf, die in keiner Beziehung zu einer der bekannten Banden der Antimontrichloridreaktion von Vitamin A oder von Carotinoiden standen, was durch Vergleich mit einem Karottenauszug bestätigt wurde. Die Färbung war ein schmutziges Rot, das an die bekannte Saponinreaktion mit konzentrierter Schwefelsäure erinnerte.

Die Versuche ergaben also keinen Anhalt für das Vorhandensein von Carotinoiden, obwohl durch die bisherigen Versuche die Anwesenheit solcher Stoffe natürlich nicht ausgeschlossen wird.

Versuche über östrogene Wirkung von In-sam.

Die Versuche wurden mit dem Allen-Doisy-Test an weißen kastrierten Ratten² angestellt. In einer Vorperiode von 8 Tagen wurden täglich dreimal Ausstriche gemacht, um sicherzustellen, daß die Ratten keinen Östrus mehr zeigten. Ein ganz reines Schollenstadium, also ein Vollöstrus (Laqueur)³ wurde in keinem Versuch mit In-sam erzielt. Dagegen trat Vollöstrus ein als nach Abschluß der eigentlichen Versuche die

¹ Dtsch. med. Wschr. 56, 1428 (1930).

² Die Tiere verdanke ich dem freundlichen Entgegenkommen von Herrn Prof. Dr. Gauss und Herrn Dr. Buschbeck von der hiesigen Universitäts-Frauenklinik.

³ Dtsch. med. Wschr. 1926, Nr 1 u. 2. Klin. Wschr. 1927, Nr 9.

Tiere zur Prüfung ihres Ansprechens Injektionen von je 10 Mäuse-Einheiten Progynon erhielten.

Nach der bisherigen Kenntnis müßten östrogene Stoffe, wenn sie in In-sam vorhanden sind, bei der Ätherextraktion erhalten werden, könnten aber in den Methylalkoholextrakt nicht mehr übergehen. Andererseits könnten sie aber in einen wässerigen Auszug eingehen.

Zunächst wurde an drei Gruppen von Ratten ein wässeriger Auszug, eine Lösung von Methylalkoholextrakt und eine Emulsion von Ätherextrakt aus der Hauptwurzel geprüft. Für den wässerigen Auszug wurden 10 g Hauptwurzel mit 100 g Wasser auf dem Wasserbade 4 Stunden erhitzt, filtriert und das Filtrat auf 15 ccm eingedampft. Von diesem Auszug erhielten die Tiere je drei Injektionen zu 1 ccm. Von dem Methylalkoholextrakt wurden drei Injektionen zu je 0,25 g in wässriger Lösung gegeben. Der Ätherextrakt wurde aus 30 g Hauptwurzel im Soxhletapparat gewonnen, von Äther befreit, der Rückstand mit 0,8 g Gummi arabicum und 4 ccm Wasser emulgiert und diese Emulsion in drei Injektionen zwei Tieren zu gleichen Teilen eingespritzt. Nach der Injektion des wässerigen Auszuges wurde Vermehrung der Epithelzellen beobachtet, auch traten Schollen auf. Die mit Methylalkoholauszug behandelten Ratten zeigten keine deutliche Veränderung der Ausstriche gegenüber der vorangegangenen Kontrollperiode. Bei Injektion des Ätherauszuges traten im Ausstrich Vermehrung der Epithelzellen und außerdem Schollen auf. Die Änderung des Bildes war sehr deutlich und hielt bis zum 5. Tag an.

Der Nachweis östrogenen Substanzen im wässerigen Auszug ist von besonderem Interesse, da ja in Ostasien im allgemeinen Abkochungen der Droge benutzt und dadurch auch diese Stoffe aufgenommen werden.

Eine weitere Versuchsreihe wurde an zwei Gruppen von Ratten mit Ätherextrakten aus Haupt- und Nebenwurzel angestellt. Die Auszüge und Emulsionen wurden in gleicher Weise wie oben beschrieben hergestellt. Der zweite Versuch bestätigte das Ergebnis des ersten und zeigte überdies, daß die Menge der östrogenen Substanzen in der untersuchten Hauptwurzel größer war als in den Nebenwurzeln.

Der Nachweis solcher Stoffe in In-sam entspricht den von anderen Autoren mitgeteilten Befunden bei der Untersuchung verschiedenen Pflanzenmaterials. In letzter Zeit ist es ja sogar Butenandt u. Jacobi¹ gelungen, das Follikelhormon aus pflanzlichem Material in kristallisierter Form herzustellen.

¹ Z. angew. Chem. **45**, 655 (1932).

Versuche an Fischen.

Für die Versuche wurden Männchen des Bitterlings (*Rhodeus amarus*) verwendet. Glaser u. Haempel¹ haben über das Hochzeitskleid des kastrierten Bitterlings nach Injektionen des männlichen Sexualhormons Mitteilungen veröffentlicht.

Die Spezifität dieser Reaktion erscheint aber wenig gesichert, schon durch die Angaben der genannten Autoren selbst über die Wirkung von Yohimbin. Zondek u. Krohn² haben hierauf schon hingewiesen und gleichzeitig mitgeteilt, daß am nicht kastrierten Bitterling das Hochzeitskleid durch männliches Sexualhormon, Intermedin, Yohimbin, Strychnin, Cantharidin und Ergotin hervorgerufen wird. Danach kann man das Auftreten des Hochzeitskleides zum mindesten bei nicht kastrierten Bitterlingen nur in ganz allgemeinem Sinne als eine Reaktion auffassen auf Reize, die irgendwie von Einfluß auf die Sexualsphäre sind.

Da In-sam in Ostasien als Aphrodisiacum gilt, ist es von großem Interesse, nach solchen Wirkungen im Tierexperiment zu suchen. Trotz der angedeuteten Bedenken erscheint der Bitterling für erste Versuche in dieser Richtung nicht ungeeignet. Die Versuche wurden im November und Dezember 1932 angestellt. Die injizierten Flüssigkeitsmengen betragen 0,1 ccm pro Fisch. Der Beobachtung wurde zunächst das von Glaser u. Haempel angegebene Schema zugrunde gelegt, später jedoch dadurch vereinfacht, daß die Stärke der Reaktion im ganzen abgeschätzt und durch eine entsprechende Zahl von Pluszeichen angedeutet wurde. Das Hochzeitskleid des Bitterlings ist in der genannten Arbeit eingehend beschrieben und durch Abbildungen erläutert worden, so daß auf nähere Angaben hier verzichtet werden kann.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Bei einigen dort nicht aufgeführten Versuchen mußte von alkoholischen Stammlösungen ausgegangen werden. Es trat dabei eine Reaktion ein; Kontrollversuche mit Alkohol zeigten aber, daß den Fraktionen „Phytosterin“ und „Panaxsäure“ eine eigene Wirkung auf den Bitterling wahrscheinlich nicht zukommt. Kontrollversuche mit Leitungswasser, das zur Herstellung der wässerigen Lösung benutzt wurde, verliefen dagegen negativ. Auffällig war, daß im Gegensatz zu den Angaben von Zondek u. Krohn Cantharidin in Dosen von 0,3—1,7 γ pro Gramm Fisch die Reaktion nicht hervorrief, wobei in letzterem Versuch ein Tier sogar einging, so daß höhere Dosen unter Berücksichtigung des dann erforderlichen Alkoholgehaltes nicht gegeben werden konnten.

¹ Pflügers Arch. **229**, 1 (1932).

² Klin. Wschr. **11**, 408 (1932).

Tabelle 3. Versuche an Bitterlingen.

Stoff	Dosis pro g Fisch	Reaktion (Hochzeits- kleid)	Eintritt der Reaktion nach Minuten	Bemerkungen
Methylalkohol- extrakt aus Hauptwurzel	0,22 mg	++	40	Überlebt.
	0,33 „	++	40	„
	0,4 „	++	40	„
	0,5 „	+++	40	„
Methylalkohol- extrakt aus Nebenwurzel	0,22 mg	++	40	Überlebt.
	0,33 „	++	40	„
	0,38 „	+++	40	„
	0,43 „	+++	40	„
Yohimbin	0,06 γ	++	30	Überlebt.
	0,12 γ	+++	20	„
Saponin (Merck)	0,25 mg	++	30	Nach 3 Stdn. tot, Seitenlage.
	0,4 „	++	10	Nach 30 Minuten tot.
	0,67 „	++	10	Nach 20 Minuten tot.

Zusammenfassung.

Die echte Ginsengwurzel von Panax Ginseng C. A. Meyer, in Ostasien In-sam genannt, stammt aus Korea. Der Indikationsbereich der Droge in der ostasiatischen Medizin wird nach chinesischer Quelle geschildert.

Eigene Versuche wurden mit sicher echtem weißem In-sam (Song-sam) angestellt („Hauptwurzel“) und mit „Nebenwurzeln“, d. h. den kleineren und feinsten Wurzeln der Droge.

Auszüge mit Äther wurden in verschiedene Fraktionen „Panacen“, „Panaxsäure“ und „Phytosterin“ aufgeteilt; die bisher nur als Öl bekannte und als einheitlich geltende Fraktion „Panacen“ wurde teilweise in kristalliner Form erhalten. Die Rückstände von der Ätherextraktion wurden mit Methylalkohol ausgezogen.

Die Droge enthielt Schwefel in noch nicht näher identifizierter Verbindung. Der Gesamtschwefelgehalt betrug in der Hauptwurzel 0,15%, in der Nebenwurzel 0,117%.

In-sam enthält in der Fraktion „Panaxsäure“ und in dem Methylalkoholextrakt noch nicht genau charakterisierbare, stark hämolytisch wirkende Stoffe, welche die bisher aus Panax Ginseng erhaltenen gereinigten Stoffe an Wirksamkeit übertreffen, ferner Substanzen von hoher Giftwirkung, die an Fröschen stärker wirksam waren als die bisher untersuchten gereinigten Stoffe.

In Versuchen an Tauben wurde Vitamin B₁ festgestellt, in der Hauptwurzel mehr als in der Nebenwurzel.

Versuche an weißen Mäusen ergaben einen Gehalt an Vitamin B₂, die Nebenwurzeln enthielten mehr als die Hauptwurzeln.

Wachstumsfördernde Stoffe konnten besonders in der Hauptwurzel durch die gesteigerte Vermehrung von *Paramecium caudatum* nach Zusatz der Methylalkoholextrakte nachgewiesen werden. Die Wirkung wird auf einen Gehalt an Vitamin B bezogen, da Carotinoide im Petrolätherauszug der Droge mit der Antimontrichloridreaktion nicht nachzuweisen waren.

Die therapeutische Verwendung bei Störungen der Sexualsphäre findet darin eine Begründung, daß bei kastrierten Ratten östrogene Wirkungen und am männlichen Bitterling (*Rhodeus amarus*) das Hochzeitskleid hervorgerufen werden kann.
