

# Inhaltsverzeichnis

<b>Sulfonylharnstoffderivate und verwandte Verbindungen als blutzuckersenkende Substanzen. Beziehungen zwischen Konstitution und Wirksamkeit. W. AUMÜLLER und R. HEERDT . . . . .</b>	<b>1</b>
Einleitung . . . . .	1
Stoffgliederung . . . . .	2
A. Sulfonylharnstoffe . . . . .	4
I. Sulfonylharnstoffe des Typs $R_1-SO_2-NH-CO-NH-R$ . . . . .	5
1. Konstitution und Bedeutung der Aminkomponente (p-Toluolsulfonyl-harnstoffe) (Tabelle 1 a—1 l) . . . . .	6
2. Die Konstitution der Sulfonylkomponente . . . . .	11
a) Amino-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 2a, b) . . . . .	11
b) Benzol-, Alkyl-benzol-sulfonyl-harnstoffe und ähnliche Verbindungen . . . . .	12
$\alpha$ ) Benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 3a) . . . . .	12
$\beta$ ) o- und m-Toluolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 3b) . . . . .	13
$\gamma$ ) Alkyl- und Alkenyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 3c) . . . . .	13
c) Alkoxy-benzolsulfonyl-harnstoffe . . . . .	14
$\alpha$ ) Methoxy-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 4a) . . . . .	14
$\beta$ ) Alkoxy-benzolsulfonyl-harnstoffe mit höheren Alkylresten (Tabelle 4b) . . . . .	15
d) Merkapto- und Alkylthio-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 5) . . . . .	15
e) Halogen-benzolsulfonyl-harnstoffe . . . . .	16
$\alpha$ ) Chlor-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 6a) . . . . .	16
$\beta$ ) Fluor-, Brom- und Jod-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 6b) . . . . .	17
$\gamma$ ) Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylmercapto-benzol-sulfonyl-harnstoffe (Tabelle 6c) . . . . .	17
f) Mehrfach substituierte Alkyl-, Alkoxy- und Halogen-benzolsulfonyl-harnstoffe . . . . .	18
$\alpha$ ) Dimethyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 7a) . . . . .	18
$\beta$ ) Methyl-methoxy-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 7b) . . . . .	19
$\gamma$ ) Dimethoxy-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 7c) . . . . .	19
$\delta$ ) Halogen-methyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 7d) . . . . .	19
$\epsilon$ ) Chlor-methoxy-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 7e) . . . . .	19
$\zeta$ ) Dihalogen-benzolsulfonyl-harnstoffe u. ä. (Tabelle 7f) . . . . .	19
$\eta$ ) Fluor-benzolsulfonyl-harnstoffe mit einem weiteren Substituenten (Tabelle 7g) . . . . .	20
$\theta$ ) Trimethyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 7h) . . . . .	20
g) Amino-benzolsulfonyl-harnstoffe mit einem weiteren Substituenten . . . . .	20
$\alpha$ ) Alkyl-amino-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 8a) . . . . .	20
$\beta$ ) Methoxy-amino-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 8b) . . . . .	21
$\gamma$ ) Trifluormethyl- und Halogen-amino-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 8c) . . . . .	21
h) Acyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 9a—c) . . . . .	22
i) Nitro-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 10) . . . . .	23
k) Acido-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 11) . . . . .	23
l) Alkylamino-benzolsulfonyl-harnstoffe . . . . .	23
$\alpha$ ) Monoalkylierte Sulfanilyl-harnstoffe (Tabelle 12a) . . . . .	23
$\beta$ ) Dialkylierte Sulfanilyl-harnstoffe (Tabelle 12b) . . . . .	24
m) Acylamino-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 13) . . . . .	24
n) Sulfonylharnstoffe der Diphenyl-, Diphenyläther-, Diphenylmethan- usw.-reihe (Tabelle 14) . . . . .	25
o) Hydroxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl- und Carbamoyl-benzolsulfonyl-harnstoffe und verwandte Verbindungen . . . . .	25
$\alpha$ ) Hydroxy-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 15a/b) . . . . .	25
$\beta$ ) Carboxy-benzolsulfonyl- und Alkoxycarbonyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 15a/b) . . . . .	25

$\gamma$ ) Carbamoyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 15 c) . . . . .	26
$\delta$ ) Cyano- und Amidino-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 15 d) . . . . .	26
p) Hydroxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Chloralkyl- und Bromalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe und deren funktionelle Derivate . . . . .	26
$\alpha$ ) Hydroxyalkyl-, Methoxyalkyl-, Acetoxyalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 16 a) . . . . .	26
$\beta$ ) Carboxyalkyl- und Alkoxy-carbonylalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 16 b) . . . . .	27
$\gamma$ ) Carbamoylalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 16 c) . . . . .	27
$\delta$ ) Chloralkyl- und Bromalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 16 d) . . . . .	27
q) Aminoalkyl- und Acylaminoalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 17 a—c) . . . . .	28
r) Acylalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 18) . . . . .	30
s) Sulfonylharnstoffe mit aliphatischer und cycloaliphatischer Sulfonylkomponente (Tabelle 19) . . . . .	31
t) Phenylalkansulfonyl-harnstoffe und ähnliche Verbindungen . . . . .	31
u) Naphthalin-, Tetrahydronaphthalin- und Indan-sulfonyl-harnstoffe (Tabelle 21) . . . . .	32
v) Sulfonylharnstoffe mit einer heterocyclischen Sulfonylkomponente . . . . .	33
$\alpha$ ) Thiophensulfonyl-harnstoffe (Tabelle 22 a) . . . . .	33
$\beta$ ) Pyridinsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 22 b) . . . . .	33
$\gamma$ ) Thiazolsulfonyl-harnstoffe (Tabelle 22 c) . . . . .	33
$\delta$ ) Indol-, Indolin-, Cumarin- und Dihydrothionaphthen-sulfonyl-harnstoffe (Tabelle 22 d) . . . . .	33
$\epsilon$ ) Weitere Sulfonylharnstoffe mit heterocyclischer Sulfonylkomponente (Tabelle 22 e) . . . . .	34
II. Sulfonylharnstoffe des Typs $R_1-SO_2-NH-CO-N \begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$ . . . . .	34
1. Die Aminkomponente (p-Toluolsulfonyl-harnstoffe) . . . . .	34
2. Die Sulfonylkomponente . . . . .	35
III. Sulfonyl-acyl-harnstoffe . . . . .	36
B. Sulfonylsemicarbazide . . . . .	36
I. Allgemeine Strukturbetrachtungen . . . . .	36
II. Sulfonylsemicarbazide des Typs $R_1-SO_2-NH-CO-NH-N \begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$ . . . . .	37
1. Konstitution der Hydrazinkomponente (p-Toluolsulfonyl-semicarbazide) . . . . .	38
2. Konstitution der Sulfonylkomponente . . . . .	39
a) Benzol- und Alkyl-benzolsulfonyl-semicarbazide (Tabelle 26 a—c) . . . . .	39
b) Alkoxy-benzolsulfonyl-semicarbazide (Tabelle 27) . . . . .	40
c) Methylthio-, Methylsulfinyl- und Methylsulfonyl-benzolsulfonyl-semicarbazide (Tabelle 28) . . . . .	40
d) Halogen-benzolsulfonyl-semicarbazide (Tabelle 29) . . . . .	40
e) Amino-, Acetyl-amino-, Nitro- und Acido-benzolsulfonyl-semicarbazide (Tabelle 30) . . . . .	42
f) Benzolsulfonyl-semicarbazide mit 2 Substituenten am Benzolkern (Tabelle 31) . . . . .	42
g) Acyl-benzolsulfonyl-semicarbazide (Tabelle 32) . . . . .	43
h) Acylaminoalkyl-benzolsulfonyl-semicarbazide (Tabelle 33) . . . . .	43
i) Weitere Sulfonylsemicarbazide (Tabelle 34) . . . . .	43
C. Sulfonyl-alkoxy-, cycloalkoxy- und phenalkoxy-harnstoffe (Tabelle 35 a/b) . . . . .	43
D. Sulfamylharnstoffe und verwandte Verbindungen (Tabelle 36, 37) . . . . .	44
E. Bis-Sulfonyl-Verbindungen (Tabelle 38 a—42) . . . . .	45
F. Sulfonylthioharnstoffe (Tabelle 43) . . . . .	46
G. Sulfonylisoharnstoffäther und Analoge (Tabelle 44) . . . . .	47
H. Sulfonylurethane (Tabelle 45) . . . . .	48
I. Abgewandelte Sulfonylharnstoffverbindungen (Tabelle 46) . . . . .	49
K. Sulfenyl- und Sulfinyl-harnstoffe (Tabelle 47) . . . . .	49

L. Antidiabetisch wirksame Sulfonamide . . . . .	50
1. Sulfonamido-1,3,4-thiadiazole und -1,3,4-oxadiazole (Tabelle 48—52) . . . . .	50
2. Sulfonamidopyrimidine (Tabelle 53—61) . . . . .	52
3. Verschiedene Sulfonamide . . . . .	55
a) Aliphatische und aromatische Acylsulfonamide (Tabelle 62) . . . . .	55
b) Benzolsulfonamidoalkylcarbonsäuren und -derivate (Tabelle 63) . . . . .	56
c) Heterocyclische Sulfonamide (Tabelle 64/65) . . . . .	56
d) Andere Sulfonamide (Tabelle 66) . . . . .	57
e) N-Benzolsulfonyl-substituierte Heterocyclen (Tabelle 67—69) . . . . .	57
f) Benzolsulfonylimido-Verbindungen (Tabelle 70) . . . . .	58
g) Benzothiadiazine und analoge Derivate (Tabelle 71, 72) . . . . .	59
Addendum . . . . .	59
A. Sulfonylharnstoffe . . . . .	59
I. Sulfonylharnstoffe des Typs $R_1-SO_2-NH-CO-NH-R$ . . . . .	59
1. Konstitution und Bedeutung der Aminkomponente (p-Toluolsulfonyl-harnstoffe) (Tabelle 1a—11) . . . . .	59
2. Konstitution der Sulfonylkomponente . . . . .	60
II. Sulfonylharnstoffe des Typs $R_1-SO_2-NH-CO-N\begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$ (Tabelle E 23, 23a) . . . . .	62
B. Sulfonylsemicarbazide . . . . .	63
1. Konstitution der Hydrazinkomponente (p-Toluolsulfonyl-semicarbazide) (Tabelle E 25c/d) . . . . .	64
2. Konstitution der Sulfonylkomponente . . . . .	64
D. Sulfamylharnstoffe und verwandte Verbindungen (Tabelle E 37) . . . . .	65
E. Bis-Sulfonyl-Verbindungen (Tabelle E 41) . . . . .	65
G., H. Sufonylbiurete und Sulfonylurethane (Tabelle E 44/45) . . . . .	66
I. Abgewandelte Sulfonylharnstoffverbindungen (Tabelle E 46) . . . . .	66
L. Antidiabetisch wirksame Sulfonamide . . . . .	66
1. Sulfonamido-1,3,4-thiadiazole (Tabelle E 49/50) . . . . .	66
2. Sulfonamidopyrimidine (Tabelle E 61a—d) . . . . .	66
3. Verschiedene Sulfonamide . . . . .	67
a) Aromatische Acylsulfonamide (Tabelle E 62) . . . . .	67
b) Benzolsulfonamidoalkylcarbonsäure-derivate (Tabelle E 63) . . . . .	67
c) Heterocyclische Sulfonamide (Tabelle 64/65) . . . . .	68
d) Andere Sulfonamide (Tabelle E 66) . . . . .	68
e) N-Benzolsulfonyl-substituierte Heterocyclen (Tabelle E 67/68, 69) . . . . .	68
f) Benzothiadiazine und analoge Derivate (Tabelle E 71/72) . . . . .	68
Literatur . . . . .	231

## Die Analytik der Sulfonylharnstoffe. A. HÄUSSLER und F. PRECHTOLD. Mit 7 Abbildungen 251

A. Physikalische Eigenschaften . . . . .	251
I. Schmelzpunkte, Löslichkeit, Verteilung . . . . .	251
1. Schmelzpunkte . . . . .	251
2. Löslichkeit und Verteilung . . . . .	252
3. Angaben über die Löslichkeit . . . . .	253
a) Carbutamid und Acetylcarbutamid . . . . .	253
b) Tolbutamid und Carboxytolbutamid . . . . .	254
α) Lösung von Tolbutamid in Wasser . . . . .	254
β) Lösung von Tolbutamid in Lösungsmitteln (Ph.Nord.) . . . . .	254
c) Chlorpropamid . . . . .	255
d) Metahexamid . . . . .	255
e) Glykodiazin . . . . .	256
α) Löslichkeit in Wasser von 37° (Phosphatpuffer) . . . . .	256
β) Löslichkeit der Natriumsalze in Wasser . . . . .	256
γ) Löslichkeit in Lösungsmitteln . . . . .	256
f) Glibenclamid (N-4-[2-(5-Chlor-2-methoxybenzamido)-äthyl]-phenylsulfonyl-N'-cyclohexylharnstoff) . . . . .	256

4. Glykodiazin und Chlorpropamid — Untersuchung der Verteilung . . . . .	257
5. Carbutamid und Tolbutamid — Löslichkeit im Harn . . . . .	257
6. Dissoziationskonstanten . . . . .	258
II. Spektrometrie . . . . .	258
1. UV-Spektrometrie . . . . .	258
a) Substanzen mit einer primären Aminogruppe am Phenylrest . . . . .	258
$\alpha$ ) Loubatieres-Körper . . . . .	258
$\beta$ ) Sulfonylharnstoffe . . . . .	259
b) Substanzen ohne primäre Aminogruppe am Phenylrest . . . . .	259
$\alpha$ ) Sulfonylharnstoffe . . . . .	259
$\beta$ ) Glykodiazin . . . . .	260
c) IR-Spektrometrie . . . . .	261
d) Massenspektroskopie (nur Carbutamid) . . . . .	263
B. Nachweismethoden . . . . .	263
I. Isolierung . . . . .	263
II. Spektrum . . . . .	263
III. Farbreaktionen . . . . .	263
1. Diazotierung . . . . .	264
2. Bildung von Schiffischen Basen . . . . .	264
3. Nachweis der Sulfonylharnstoffe durch die Farbreaktion bei der Spaltung entstehenden Amine . . . . .	265
4. Verschiedene Farbreaktionen . . . . .	265
IV. Schmelzpunkte von Spalt- und Umsetzungsprodukten . . . . .	266
V. Nachweis durch chromatographische Methoden . . . . .	267
1. Papierchromatographie. Nachweis auf den Chromatogrammen . . . . .	267
2. Dünnschichtchromatographie . . . . .	272
C. Quantitative Bestimmungsmethoden . . . . .	275
I. Photometrische Bestimmung . . . . .	275
1. UV-Spektralphotometrie . . . . .	275
2. Colorimetrische Bestimmungsmethoden . . . . .	278
II. Titrationsmethoden . . . . .	281
III. Diverse Methoden . . . . .	283
D. Übersicht über die wichtigsten Arzneibücher . . . . .	283
Literatur . . . . .	287
<b>Zum Stoffwechsel der Sulfonylharnstoffe. A. HÄUSSLER und H. WICHA. Mit 4 Abbildungen</b>	291
A. Einleitung . . . . .	291
B. Tolbutamid . . . . .	291
I. Analytische Methoden . . . . .	291
II. Verhalten von Tolbutamid . . . . .	296
1. Resorption . . . . .	296
2. Verteilung im Organismus, Blutspiegel, Eiweißbindung . . . . .	296
3. Ausscheidung, Metabolite . . . . .	297
C. Carbutamid . . . . .	298
I. Analytische Methoden . . . . .	298
II. Verhalten von Carbutamid . . . . .	302
1. Resorption . . . . .	302
2. Verteilung im Organismus, Blutspiegel, Eiweißbindung . . . . .	302
3. Ausscheidung, Metabolite . . . . .	303
D. Chlorpropamid . . . . .	303
I. Analytische Methoden . . . . .	303
II. Verhalten von Chlorpropamid . . . . .	305
1. Resorption, Verteilung im Organismus, Blutspiegel, Eiweißbindung . . . . .	305
2. Ausscheidung, Metabolite . . . . .	305
E. Glykodiazin . . . . .	307
I. Analytische Methoden . . . . .	307
II. Verhalten von Glykodiazin . . . . .	307

1. Resorption . . . . .	307
2. Verteilung im Organismus, Blutspiegel, Eiweißbindung . . . . .	307
3. Ausscheidung, Metabolite . . . . .	307
F. Glibenclamid (HB 419) . . . . .	308
I. Analytische Methoden . . . . .	308
II. Verhalten von HB 419 . . . . .	309
1. Wirkung, Resorption . . . . .	309
2. Verteilung im Organismus, Blutspiegel, Halbwertszeit, Eiweißbindung . . . . .	310
3. Ausscheidung, Metabolite . . . . .	311
Literatur . . . . .	313
<b>Zur Pharmakologie und Toxikologie der blutzuckersenkenden Sulfonamide.</b>	
A. BÄNDER. Mit 34 Abbildungen . . . . .	317
Einleitung . . . . .	317
I. Nervensystem . . . . .	319
a) Zentrales Nervensystem . . . . .	319
b) Peripheres Nervensystem . . . . .	320
II. Innersekretorische Drüsen . . . . .	321
a) Hypophyse . . . . .	321
b) Epiphyse . . . . .	322
c) Thyreoidea . . . . .	322
d) Parathyreoidea . . . . .	324
e) Nebennierenmark . . . . .	325
f) Nebennierenrinde . . . . .	327
g) Langerhanssche Inseln . . . . .	328
α) Untersuchungen an pankreaslosen Tieren . . . . .	328
β) Untersuchungen an alloxandibetischen Tieren . . . . .	330
γ) Morphologische Befunde an den Langerhansschen Inseln . . . . .	330
δ) Stimulierung der Insulinabgabe durch blutzuckersenkende Sulfonamide . . . . .	336
h) Gonaden . . . . .	339
i) Gewebshormone . . . . .	339
k) Thymus . . . . .	339
III. Muskulatur . . . . .	340
a) Glatte Muskulatur . . . . .	340
α) Dünndarm . . . . .	340
β) Samenblase . . . . .	340
γ) Uterus . . . . .	340
b) Quergestreifte Muskulatur. . . . .	340
Biochemische Untersuchungen an der quergestreiften Muskulatur . . . . .	341
c) Herzmuskulatur . . . . .	343
IV. Sekretorische Organe . . . . .	343
a) Speicheldrüsen . . . . .	343
b) Pankreas . . . . .	343
c) Magen . . . . .	344
d) Darm . . . . .	344
V. Fettgewebe . . . . .	345
VI. Leber . . . . .	346
a) Versuche an leberlosen Tieren . . . . .	346
b) Einfluß auf die Gallensekretion . . . . .	347
c) Einfluß auf das Leberglykogen . . . . .	348
d) Einfluß auf die Ketogenese . . . . .	351
e) Untersuchungen an der isoliert-perfundierten Leber . . . . .	351
f) Der Einfluß auf den Fett- und Eiweißstoffwechsel in der Leber . . . . .	352
g) Einfluß auf Fermentsysteme . . . . .	352
VII. Nieren . . . . .	352
a) Allgemeine Wirkungen auf die Niere . . . . .	352
b) Diurese . . . . .	353
c) Salurese . . . . .	353

VIII. Lunge . . . . .	353
IX. Stützgewebe . . . . .	354
X. Die Beeinflussung des Kreislaufes durch die blutzuckersenkenden Sulfonamide . . . . .	354
XI. Beeinflussung des respiratorischen Quotienten durch blutzuckersenkende Sulfonamide . . . . .	355
XII. Blut . . . . .	355
a) Einfluß auf die corpusculären Elemente . . . . .	355
b) Wirkung auf verschiedene, durch Insulin beeinflusste Stoffwechselgrößen . . . . .	355
c) Einfluß auf die Brenztraubensäure . . . . .	356
d) Einfluß auf die Fibrinolyse . . . . .	356
XIII. Interferenz mit anderen Pharmaka . . . . .	357
a) Der Einfluß auf die Insulinwirkung . . . . .	357
b) Der Einfluß von Chlorpromazin und Diäthylbarbitursäure . . . . .	359
c) Der Einfluß von Thyroxin und Dihydroergotamin auf die Tolbutamidhypoglykämie . . . . .	360
d) Die Wechselwirkung von Aminosäuren — speziell Leucin — und blutzuckersenkenden Sulfonamiden . . . . .	360
e) Der Einfluß auf die Narkose . . . . .	360
f) Der Einfluß auf die Wirkung von Acetylcholin, Histamin, Bariumchlorid, Atropin, Papaverin, Adrenalin und Oxytocin . . . . .	360
g) Der Einfluß auf den Alkoholabbau . . . . .	361
h) Der Einfluß verschiedener Pharmaka auf den Abbau blutzuckersenkender Sulfonamide . . . . .	361
XIV. Zur Toxikologie der blutzuckersenkenden Sulfonamide . . . . .	362
a) Akute Toxizität . . . . .	363
$\alpha$ ) Tier . . . . .	363
$\beta$ ) Mensch . . . . .	365
b) Chronische Toxizitätsversuche . . . . .	365
c) Untersuchungen zur teratogenen Wirkung der blutzuckersenkenden Sulfonamide . . . . .	369
d) Nebenwirkungen am Menschen nach chronischer Behandlung . . . . .	370
Literatur . . . . .	372
Addendum	
Weitere orale Antidiabetica verschiedener chemischer Stoffklassen. A. BÄNDER . . . . .	390
I. Salicylsäure und ihre Derivate . . . . .	390
II. Para-aminosalicylsäure (PAS) . . . . .	391
III. 2,4-Dinitrophenol (DNP) . . . . .	392
IV. Mesoxalsäure . . . . .	392
V. Secale-Alkaloide . . . . .	392
VI. Sympathicolytische Imidazolderivate . . . . .	393
VII. Antihistaminica . . . . .	393
VIII. Hypoglycin A und B . . . . .	393
IX. Monojodessigsäure und Jodacetamid . . . . .	394
X. Tris-Puffer . . . . .	394
XI. 5-Methylpyrazol-3-carbonsäure (MPC) . . . . .	394
XII. 3-5-Dimethylisoxazol (DMIO) . . . . .	394
XIII. 3-Methyl-5-isoxazolecarbonsäure . . . . .	396
XIV. Valeramid . . . . .	396
XV. 2-Piperazino-3 H,4-quinazolon-monoacetat . . . . .	396
XVI. Tranyleypromin . . . . .	397
XVII. Chemotherapeutische Sulfonamide . . . . .	397
XVIII. 1-Methyl-4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-pyridinium . . . . .	398
XIX. 4-[3(5)-Pyrazolyl]-pyridin-Verbindungen . . . . .	398
XX. Indol-2-carbonsäuren . . . . .	398
Literatur . . . . .	399

<b>Enzyme, Proteinbiosynthese und oral wirksame Antidiabetika. H. SUND. Mit 12 Abbildungen.</b>	403
A. Einleitung	403
B. Proteinbiosynthese	404
C. Enzymreaktionen	405
a) Alkohol-Dehydrogenase (EC 1.1.1.1)	407
b) Äpfelsäure-Dehydrogenase (EC 1.1.1.37)	408
c) Arginase (EC 3.5.3.1)	408
d) Bernsteinsäure-Dehydrogenase (EC 1.3.99.1)	408
e) Cholesterin-Biosynthese	409
f) Cytochrom-Oxydase (EC 1.9.3.1)	410
g) Dopa-Decarboxylase (EC 4.1.1.26)	411
h) $\beta$ -Galaktosidase (EC 3.2.1.23)	411
i) Glucose-6-phosphatase (EC 3.1.3.9)	412
k) Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (EC 1.1.1.49)	412
l) Glutaminsäure-Dehydrogenase (EC 1.4.1.3) und die Einwirkung von Sulfonylharnstoff-Derivaten auf das Assoziations-Dissoziations-Gleichgewicht von Proteinen	413
m) Hexosephosphat-Isomerase (EC 5.3.1.9)	420
n) „Insulinase“	420
o) Milchsäure-Dehydrogenase (EC 1.1.1.27)	421
p) Oxydative Phosphorylierung und Citronensäurecyclus	421
q) Phosphoglucomutase (EC 2.7.5.1)	423
r) Phosphogluconat-Dehydrogenase (EC 1.1.1.44)	423
s) Phosphorylase (EC 2.4.1.1)	423
t) Transaminase (EC 2.6.1)	423
Literatur	424

### Light Microscopic and Electron Microscopic Changes and in Vitro Effects of Sulfonylureas.

P. E. LACY. With 3 Figures	427
1. Morphologic Events in Beta Cell Secretion	427
2. Biochemical Events in Beta Cell Secretion	431
3. Chronic Effects of Sulfonylureas on the Islets of Langerhans	434
Summary	435
References	435

### Biguanide (Experimenteller Teil). R. BECKMANN. Mit 34 Abbildungen

Einführung	439
I. Synthese von Biguaniden	441
1. Allgemeine Synthesen	441
2. Synthese radioaktiv markierter Biguanide	442
II. Analytik	443
1. Komplexverbindungen und schwerlösliche Salze	443
2. Papier- und Dünnschichtchromatographie	443
3. UV-Spektrum	444
4. IR-Spektrum	445
5. Quantitative Bestimmung	445
III. Verhalten im Organismus	448
1. Resorption, Verteilung im Gewebe und Ausscheidung	448
a) Buformin	448
b) Metformin	451
c) Phenformin	452
2. Biologischer Abbau	454
a) Buformin	454
b) Metformin	455
c) Phenformin	456

IV. Konstitution und Wirkung . . . . .	456
1. Untersuchungen am Kaninchen . . . . .	457
2. Untersuchungen an Mäusen und Meerschweinchen . . . . .	458
a) Monoalkyl-substituierte Biguanide . . . . .	459
b) Monoaryl-substituierte Biguanide . . . . .	460
c) Monoaralkyl-substituierte Biguanide . . . . .	461
d) Mehrfach substituierte Biguanide . . . . .	462
e) Biguanid-Kupfer-Komplexe . . . . .	463
f) Biguanidähnliche Verbindungen . . . . .	465
V. Toxizität beim Tier . . . . .	465
1. Akute Toxizität . . . . .	465
a) Vergiftungsbild . . . . .	465
b) Histologische Befunde . . . . .	470
2. Chronische Toxizität . . . . .	471
a) Buformin . . . . .	471
b) Metformin . . . . .	473
c) Phenformin . . . . .	473
3. Teratogene Wirkung, Beeinflussung der Fertilität . . . . .	475
VI. Blutzuckersenkung bei verschiedenen Tierspecies . . . . .	476
VII. Weitere pharmakologische Wirkungen und Wirkungsbeeinflussungen durch andere Medikamente . . . . .	482
a) Blutdruck und Atmung . . . . .	482
b) Autonomes Nervensystem . . . . .	484
c) Isolierte Organe . . . . .	485
d) Fibrinolyse und Blutgerinnung . . . . .	485
e) Wirkung auf Ratten unter Sauerstoffentzug . . . . .	486
f) Wirkung auf die Elektrolytkonzentration im Serum . . . . .	486
g) Andere pharmakologische Wirkungen . . . . .	486
h) Einfluß von Barbituraten und Phenothiazinen auf die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide . . . . .	487
i) Kombination mit Sulfonylharnstoffen . . . . .	488
j) Beeinflussung der Wirkung von Adrenalin und Insulin . . . . .	488
VIII. Wirkung auf Bakterien, Viren und Tumorzellen . . . . .	489
IX. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Biguanide . . . . .	489
1. Untersuchungen in vitro . . . . .	489
a) Muskelgewebe . . . . .	489
$\alpha$ ) Diaphragma . . . . .	489
$\beta$ ) Isoliert perfundiertes Herz . . . . .	492
b) Fettgewebe . . . . .	493
Versuche mit hohen Biguanid-Konzentrationen . . . . .	493
$\alpha$ ) Glucoseaufnahme . . . . .	493
$\beta$ ) Glucoseoxydation . . . . .	495
$\gamma$ ) $O_2$ -Verbrauch, Lactatbildung . . . . .	496
$\delta$ ) Glykogen- und Proteinsynthese . . . . .	498
$\epsilon$ ) Lipogenese und Lipolyse . . . . .	498
Versuche mit niedrigen Biguanid-Konzentrationen . . . . .	500
c) Lebergewebe . . . . .	501
$\alpha$ ) Wirkung auf die Atmungskette . . . . .	501
$\beta$ ) Wirkung auf den Glucosestoffwechsel . . . . .	507
$\gamma$ ) Wirkung auf den Lipidstoffwechsel . . . . .	513
d) Gehirn, Blutgefäße, Blutzellen . . . . .	515
2. Untersuchungen an eviscerierten und an diabetischen Tieren . . . . .	516
a) Evisceriertes Tier . . . . .	516
b) Phlorrhizindiabetes . . . . .	517
c) Diabetes nach Pankreatektomie sowie nach Gabe von Alloxan, Streptozotocin und Goldthioglucoase . . . . .	518
d) Erblicher Diabetes . . . . .	520
3. Untersuchungen am nichtdiabetischen Tier . . . . .	520
a) Wirkung auf die enterale Glucoseresorption . . . . .	520
$\alpha$ ) In-vitro-Versuche . . . . .	520
$\beta$ ) In-vivo-Versuche . . . . .	521



b) Wirkung auf den Stoffwechsel im Muskel . . . . .	521
$\alpha$ ) Glykogen . . . . .	521
$\beta$ ) Glucoseaufnahme . . . . .	522
$\gamma$ ) Lactat . . . . .	522
$\delta$ ) Glucoseoxydation . . . . .	525
$\epsilon$ ) Lipid- und Proteinsynthese . . . . .	527
c) Wirkung auf den Stoffwechsel in der Leber . . . . .	527
$\alpha$ ) Kohlenhydratstoffwechsel . . . . .	528
$\beta$ ) $O_2$ -Verbrauch . . . . .	534
$\gamma$ ) Proteinsynthese . . . . .	534
$\delta$ ) Lipidsynthese . . . . .	535
d) Wirkung auf die Augenlinse und die Retina . . . . .	537
$\alpha$ ) Linse . . . . .	537
$\beta$ ) Retina . . . . .	537
4. Beeinflussung des Abbaus, der Sekretion und der Wirkung von Insulin . . . . .	537
5. Die Rolle der Nebenniere . . . . .	540
a) Nebennierenmark . . . . .	540
b) Nebennierenrinde . . . . .	543
6. Hypophyse . . . . .	543
7. Zusammenfassende Betrachtungen zum Wirkungsmechanismus der Biguanide im Tierexperiment . . . . .	544
X. Klinisch-experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Biguanide . . . . .	546
1. Wirkung auf den Blutzucker beim gesunden Menschen . . . . .	546
2. Wirkung auf die enterale Glucoseresorption und den Glucose-Toleranztest . . . . .	547
3. Wirkung auf den Stoffwechsel der Leber . . . . .	550
4. Wirkung auf die periphere Glucoseutilisation . . . . .	555
5. Wirkung auf die Konzentration von Lactat und Pyruvat im Blut sowie von $\alpha$ -Amino-N, Phosphat und Kalium im Serum . . . . .	558
6. Wirkung auf das Pankreas und die Konzentration von Insulin im Serum . . . . .	560
7. Wirkung auf andere endokrine Drüsen . . . . .	563
8. Zusammenfassende Betrachtungen zum Wirkungsmechanismus der Biguanide beim Menschen . . . . .	565
Literatur . . . . .	566
<b>Biguanide (Klinischer Teil). H. G. MEHNERT und E. G. HAESE. Mit 9 Abbildungen . . . . .</b>	<b>597</b>
Einleitung . . . . .	597
A. Klinische Erfahrungen bei nicht-diabetischer Stoffwechsellage . . . . .	598
I. Blutzucker . . . . .	598
1. Bei einmaliger Gabe . . . . .	598
2. Bei mehrmaliger Gabe . . . . .	598
II. Körpergewicht . . . . .	599
III. Verschiedene Stoffwechselgrößen . . . . .	599
B. Klinische Erfahrungen bei verschiedenen Erkrankungen (außer Diabetes mellitus) . . . . .	600
I. Beeinflussung der fibrinolytischen Aktivität . . . . .	600
C. Klinische Erfahrungen bei latent-diabetischer Stoffwechsellage . . . . .	601
I. Glucosetoleranz . . . . .	601
II. Körpergewicht . . . . .	601
III. Verschiedene Stoffwechselgrößen . . . . .	601
D. Klinische Erfahrungen bei diabetischer Stoffwechsellage . . . . .	602
I. Einwirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel . . . . .	602
1. Blutzucker . . . . .	602
2. Harnzucker . . . . .	602
3. Glucosetoleranz . . . . .	603
4. Serum-Insulin . . . . .	603
II. Einwirkungen auf den Fettstoffwechsel . . . . .	603
1. Körpergewicht . . . . .	603
2. Verschiedene Stoffwechselgrößen . . . . .	606
III. Einwirkungen auf den Stoffwechsel der Leber . . . . .	606
1. Fettleber . . . . .	606
2. Glykogen . . . . .	607
IV. Einwirkungen auf den Eiweißstoffwechsel . . . . .	607

<b>E. Kriterien für eine Anwendung beim Diabetes mellitus</b>	<b>608</b>
I. Lebensalter	608
II. Manifestationsalter	608
III. Diabetesdauer	609
IV. Diabetesform und -schweregrad	609
V. Vorbehandlungsperiode	609
1. Insulinvorbehandlung	609
2. Sulfonylharnstoffvorbehandlung	609
<b>F. Allgemeine Richtlinien für die Therapie</b>	<b>610</b>
<b>G. Therapieformen</b>	<b>611</b>
I. Monotherapie	611
II. Kombinationstherapie	613
1. Kombination mit Insulin	613
2. Kombination mit Sulfonylharnstoffen	622
<b>H. Verträglichkeit</b>	<b>626</b>
<b>J. Nebenwirkungen</b>	<b>627</b>
I. Gastrointestinale Nebenwirkungen	627
II. Andere Nebenwirkungen	630
1. Hypoglykämie	630
2. Unbestimmte Einwirkungen	631
3. Ketoacidose	632
4. Lactacidose	632
5. Allergische Reaktionen	634
6. Weitere Nebenwirkungen	635
a) Fucosestoffwechsel bei idiopathischem Ödem	635
b) Herz, Kreislauf und Gefäßsystem	635
c) Magen und Darm	636
d) Leber und Pankreas	636
e) Nierenfunktion	637
f) Nebenniere und andere Drüsen mit innerer Sekretion	637
g) Nervensystem	638
h) Genitalfunktion und Frage nach teratogenen Eigenschaften	638
i) Lunge	638
α) Bei gleichzeitigem Bestehen von Diabetes und Tuberkulose	638
β) Bei Höhenkrankheit	639
7. Wirkungsbeeinflussung bzw. Inkompatibilitäten	639
a) Alkohol	639
b) Cardiacs	639
c) Neuroleptika	639
d) Anticoagulantien	640
e) Vitamin B <sub>12</sub> -Absorption	640
<b>K. Verschiedene Diabetesformen bzw. -typen und Biguanide</b>	<b>640</b>
I. Kindlicher Diabetes (infantile diabetes)	640
II. Jugenddiabetes (young diabetes)	641
III. Erwachsenendiabetes (adult diabetes)	641
IV. Altersdiabetes (elderly diabetes)	641
V. Juveniler Diabetestyp (juvenile-type Diabetes)	641
VI. Labiler Diabetes (brittle Diabetes)	641
VII. Insulinresistenter Diabetes (insulin-resistant Diabetes)	641
VIII. Schwangerschaftsdiabetes (gestational Diabetes)	642
IX. Pankreasdiabetes (pancreatic Diabetes)	642
X. Endokriner Diabetes (endocrine Diabetes)	642
XI. Iatrogener Diabetes (iatrogenic Diabetes)	642
<b>L. Indikationen</b>	<b>643</b>
<b>M. Kontraindikationen</b>	<b>644</b>
<b>N. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>644</b>
<b>Literatur</b>	<b>645</b>
<b>Namenverzeichnis</b>	<b>658</b>
<b>Sachverzeichnis</b>	<b>708</b>