

**Zeitschrift:** Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

**Herausgeber:** Bundesamt für Gesundheit

**Band:** 52 (1961)

**Heft:** 4

**Artikel:** Formothion, ein neuer systemischer Phosphorsäureester geringerer Giftigkeit

**Autor:** Klotzsche, C.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-981762>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 02.02.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

# Formothion, ein neuer systemischer Phosphorsäureester geringerer Giftigkeit

Von C. Klotzsche<sup>1</sup>

(Aus der medizinisch-biologischen Forschungsabteilung und der agrochemischen Abteilung der Sandoz AG, Basel)

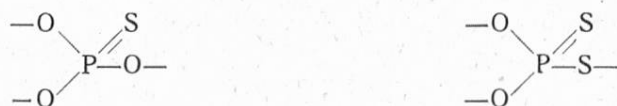
Die moderne Schädlingsbekämpfung und ihre Notwendigkeit wird heute von keinem ernstzunehmenden Fachmann mehr bestritten. Stimmen, die dagegen laut werden, kommen meist aus Kreisen, deren Überzeugung vom naturgemäßen Leben mehr weltanschaulich verankert ist. Man kann sich einfach nicht leisten, größere Verluste an Erntegut in Kauf zu nehmen. Einmal bedingt die stetige Zunahme der Weltbevölkerung steigende Anforderungen an die Erzeugung von Nahrungsmitteln, und zum anderen kann ein landwirtschaftlicher Betrieb, der wirtschaftlich zu arbeiten gezwungen ist, größere Ernte- und damit Einnahmeverluste nicht hinnehmen, ohne seine Existenz zu gefährden.

Die Entwicklung moderner Pflanzenschutzmittel hat eine Vielzahl neuer Wirkstoffe gebracht, von denen eine Anzahl giftig sind. Dabei sollte aber nicht vergessen werden, daß auch schon in früheren Zeiten durchaus sehr giftige Mittel angewandt worden sind, denken wir nur an das Nikotin, das Arsen und die Quecksilberverbindungen. Man muß sich darüber klar sein, daß ein wirksames Mittel letzten Endes auch für den Warmblüter immer eine gewisse Giftigkeit haben wird. Bei entsprechender Handhabung, Beachtung der Vorsichtsmaßnahmen, der Anwendungsvorschriften und der Wartezeiten sind aber sowohl Anwender als auch die Allgemeinheit selbst bei den giftigen Mitteln vor Schädigungen geschützt. Vergiftungen oder Gesundheitsschädigungen allgemeiner Art treten meist nur dann auf, wenn unachtsam damit umgegangen wird. Behörden und Industrie arbeiten Hand in Hand, um die erforderlichen Schutzmaßnahmen abzuklären und den Anwender darüber zu belehren. Überdies sollte auch nicht verkannt werden, daß in den letzten Jahren eine Reihe neuer, für den Warmblüter weniger giftig und trotzdem gut insektizid wirkender Mittel entwickelt worden sind, die die Gefährdung für Mensch und Tier weiter herabsetzen. Wir stehen sicher noch nicht am Ende dieser Entwicklung. Die Verminderung der Toxizität der systemischen Phosphorsäureester zeigt aber recht deutlich, welche Fortschritte in den letzten Jahren erreicht werden konnten.

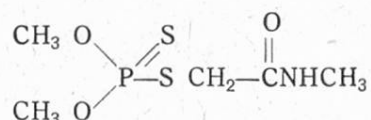
® Systox, der erste Vertreter dieser Gruppe, ist sehr giftig. Die akute orale LD<sub>50</sub> beträgt für die Thioform 7,5 mg/kg., für die Thiolfom sogar 1,5 mg/kg<sup>14</sup>. In Wasser und anderen polaren Lösungsmitteln tritt zudem bei den Thiophosphorsäureestern eine Umlagerung zu der giftigeren Thiolfom ein<sup>6</sup>. Werden beide Aethylgruppen des Systox durch Methylgruppen ersetzt, wie es beim ® Me-

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. Kärber, Erstem Direktor beim Bundesgesundheitsamt, Berlin, in Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

tasystox der Fall ist, vermindert sich die Giftigkeit wesentlich. Die technisch reine P = S-Isomere hat eine LD<sub>50</sub> von 85 mg/kg, die entsprechende P = O-Isomere eine solche von 40 mg/kg<sup>5</sup>, wobei sich für das Handelspräparat in der Mischung 70/30 64 mg/kg ergibt<sup>7</sup>. Thiometon, der Aktivstoff des ® Ekatins unterscheidet sich vom Metasystox durch den Ersatz eines O-Atoms am Phosphor durch ein Schwefelatom.

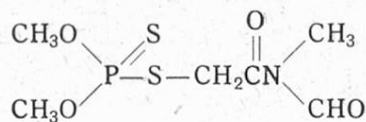


Die Giftigkeit wird dadurch weiter vermindert. Für den technisch reinen Wirkstoff beträgt die akute orale LD<sub>50</sub> 190 mg/kg und für das Handelspräparat 120 mg/kg, berechnet auf den Wirkstoff<sup>11</sup>. Vor einiger Zeit erschien das Dimethoate im Handel. Chemisch handelt es sich bei dem Aktivstoff um O'O-Dimethyl-S-(N-methylcarbamoylmethyl)-dithiophosphat mit folgender Strukturformel:



Die akute orale LD<sub>50</sub> bei männlichen Ratten wird mit 247 mg/kg<sup>3</sup> und an anderer Stelle mit 185 bzw. 215 mg/kg angegeben, die bei weiblichen mit 245 mg/kg<sup>13</sup> und die perkutane mit 650 mg/kg<sup>2</sup>.

Die Verminderung der Giftigkeit der systemischen Phosphorsäureester im Verlaufe der letzten Jahre vom Systox zum Dimethoate ist augenfällig und weist auf die vielfältigen Bemühungen hin, dem Verbraucher und Anwender neue und weniger giftige Pflanzenschutzmittel in die Hand zu geben. Daß diese Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist, zeigt ein neuer systemischer Phosphorsäureester\*, das Formothion, chemisch das N-Methyl-N-formoylamid der O'O-Dimethyldithiophosphorylessigsäure (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>NPS<sub>2</sub>) mit folgender Strukturformel:



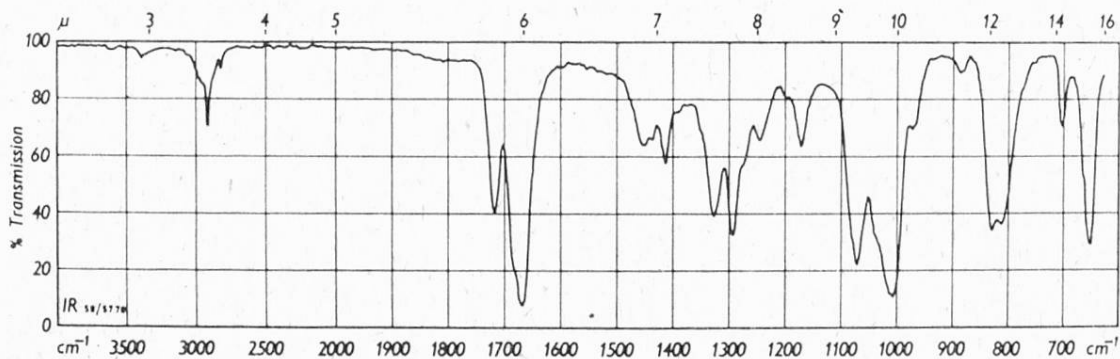
$n_{20}^D$  : 1.5549

spez. Gew. 20° : 1.361

M. 257

\* zum Patent angemeldet

*Infrarot-Spektrum:* aufgenommen in Perkin Elmer Mod. 21.



Vergleicht man die Formel mit der des Dimethoate, so fällt eine gewisse Ähnlichkeit ins Auge. Es erweist sich aber auch hier wieder, daß selbst geringfügige Veränderungen am Molekül zu recht unterschiedlichen physikalischen und toxiologischen Eigenschaften führen. Während technisches Dimethoate einen ausgesprochen unangenehmen Eigengeruch hat, der selbst in großen Verdünnungen noch deutlich wahrnehmbar ist und lange haftet, ist technisches Formothion ein gelbliches, leicht trübes und dickflüssiges Öl mit einem nur schwachen, an Zwiebeln erinnernden Geruch. Zweifelsohne ist ein charakteristischer Eigengeruch als Warnsignal von Wert, ist er aber sehr durchdringend und unangenehm, dann führt er leicht zu Irritationen wie Kopfwegh und Übelkeit und schadet mehr als er nützt.

Formothion hat sich, als Spritzmittel angewendet, in mehrjährigen Labor- und Feldversuchen bisher als systemisches Insektizid und Akarizid sehr gut bewährt; Formothion besitzt auch eine interessante Wirksamkeit gegen fressende Schädlinge.

Über die toxikologischen Untersuchungen des Formothion und seiner 25 %igen Zubereitung soll im folgenden berichtet werden. Als Vergleich diente Dimethoate und eine 25 %ige Zubereitung davon, die bis auf den Aktivstoff gleich zusammengesetzt war wie die des Formothion. Dadurch wurde ein besserer Vergleich zwischen beiden ermöglicht, der nicht durch unterschiedliche Begleit- und Hilfsstoffe gestört wurde. Beide Aktivstoffe lagen in einem technischen Reinheitsgrad von etwa 85 % vor. Höhere Reinheitsgrade wurden nicht untersucht. Ihre Toxizität hat keine praktische Bedeutung, da sie für den Einsatz im Pflanzenschutz kaum in Frage kommen.

#### *Methodik:*

Verwendet wurden männliche und weibliche weiße Ratten, für die Bestimmung der akuten oralen LD<sub>50</sub> zwischen 150 bis 200 g, für die der Hautgiftigkeit zwischen 200 bis 250 g, Meerschweinchen und Kaninchen. Die akute orale DL<sub>50</sub> wurde in der üblichen und früher schon beschriebenen Form<sup>8 9 10</sup> bestimmt. Abweichend davon wurde eine metallische Schlundsonde verwendet und die Nachbeobachtungszeit auf 14 Tage ausgedehnt. Für die chronische orale Appli-

kation über 3 Monate wurden männliche Ratten verwendet mit einem Anfangsgewicht von 100 bis 130 g, die 5 mal wöchentlich 10 bzw. 25 % der akuten oralen LD<sub>50</sub> erhielten. Für die Bestimmung der Hautgiftigkeit wurden die einzelnen Dosen jeweils auf eine Mullkompressen verteilt, die auf der geschorenen Rückenhaut mit Klebestreifen und einem Plastikverband fixiert wurde. Die Tiere wurden 4 Stunden lang schonend festgelegt, dann wurde die Mullkompressen entfernt und die Haut mit Wasser und Seife gewaschen. Zur Prüfung der Inhalationstoxizität wurden jeweils 2 Ratten, insgesamt 4 pro Dosis, in einem waagrechten Glaszylinder von 40×10 cm einem kontinuierlichen Luftstrom ausgesetzt, der durch eine Junghansdüse geleitet wurde zum Vernebeln einer 1- bzw. 10 %igen Verdünnung aus den beiden 25 %igen Zubereitungen.

Die Cholinesterase wurde in üblicher Art nach der Methode von Ammon<sup>1</sup> bestimmt, die Blutbildveränderungen in der schon früher mitgeteilten Weise. Die Bestimmung der LD<sub>50</sub> erfolgte nach der Probitmethode<sup>12</sup>.

### Ergebnisse:

Bei Verwendung von 5, in einigen Fällen 10 Ratten pro Dosis ergaben sich für die *akute orale LD<sub>50</sub>* folgende Werte:

Aktivstoff:	Formothion	Dimethoate
männl. Ratten	330 ± 31,6 mg/kg	186 ± 17,7 mg/kg
<i>25 %ige Zubereitung</i>		
männl. Ratten	375 ± 32,0 mg/kg	224 ± 26,9 mg/kg
weibl. Ratten	350 ± 30,5 mg/kg	190 ± 18,4 mg/kg

Ein signifikanter Unterschied in der Giftigkeit zwischen den männlichen und weiblichen Tieren besteht nicht. Die LD<sub>50</sub> beträgt unter Einbeziehung aller Tiere

$$353 \pm 18,2 \text{ mg/kg} \quad 210 \pm 28,8 \text{ mg/kg.}$$

Das Vergiftungsbild entspricht dem von den insektiziden Phosphorsäureestern bekannten: angestrenzte Atmung, struppiges Fell, rote Tränenflüssigkeit, Ataxie, schlaffe Lähmungen waren am auffallendsten. Im Gegensatz zu Dimethoate waren beim Formothion die Muskelzuckungen geringer, der Tod erfolgte bei beiden im Krampfanfall. Ein weiterer Unterschied zwischen beiden Wirkstoffen und ihren Zubereitungen bestand in den unterschiedlichen Sterbezeiten. Sie betragen für Formothion im Mittel 26 Stunden, für Dimethoate 13 Stunden und für die Zubereitungen 30 bis 33 Stunden gegen 20 bis 24 Stunden.

Bei der *chronisch oralen Applikation* wurden 25 % der akuten oralen LD<sub>50</sub> der beiden Zubereitungen nur von wenigen Tieren überlebt, bei 10 % dagegen kam es nur vereinzelt und vorwiegend zu Anfang des Versuches zu Todesfällen. Bei beiden Präparaten war ein eindeutiger Gewöhnungseffekt sichtbar. Die Vergiftungserscheinungen, die anfänglich recht deutlich ausgeprägt waren, verloren sich mit der Zeit, wobei ein leichtes Zittern am längsten wahrnehmbar blieb. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Chronische orale Verabreichung von Formothion und Dimethoate, 5mal wöchentlich mit der Schlundsonde.

Die tägliche Dosis betrug 10 bzw. 25 % der akuten oralen LD<sub>50</sub>. Verwendet wurden die 25 %igen Zubereitungen.

Präparat	+											überlebt
Formothion 10 % der LD <sub>50</sub>	—	—	—	—	—	—	1	1	1*)	—	—	12
Formothion 25 % der LD <sub>50</sub>	9	4	—	—	1	1	—	—	—	—	—	1
Dimethoate 10 % der LD <sub>50</sub>	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	14
Dimethoate 25 % der LD <sub>50</sub>	6	—	2	—	—	—	—	—	—	1	1	4
Versuchstage	3	4	5	8	9	11	12	19	61	71	87	94
Verabreichung	3	4	5	6	7	9	10	15	45	51	63	67

\*) Tier wurde wegen eines Halsabszesses getötet

Der Gewichtsanstieg bleibt bei allen Versuchstieren anfangs nur geringfügig hinter den Kontrolltieren zurück. Nach etwa 40 Applikationen flacht die Zunahme beträchtlich ab bis zum Gewichtsstillstand (Abb. 1).

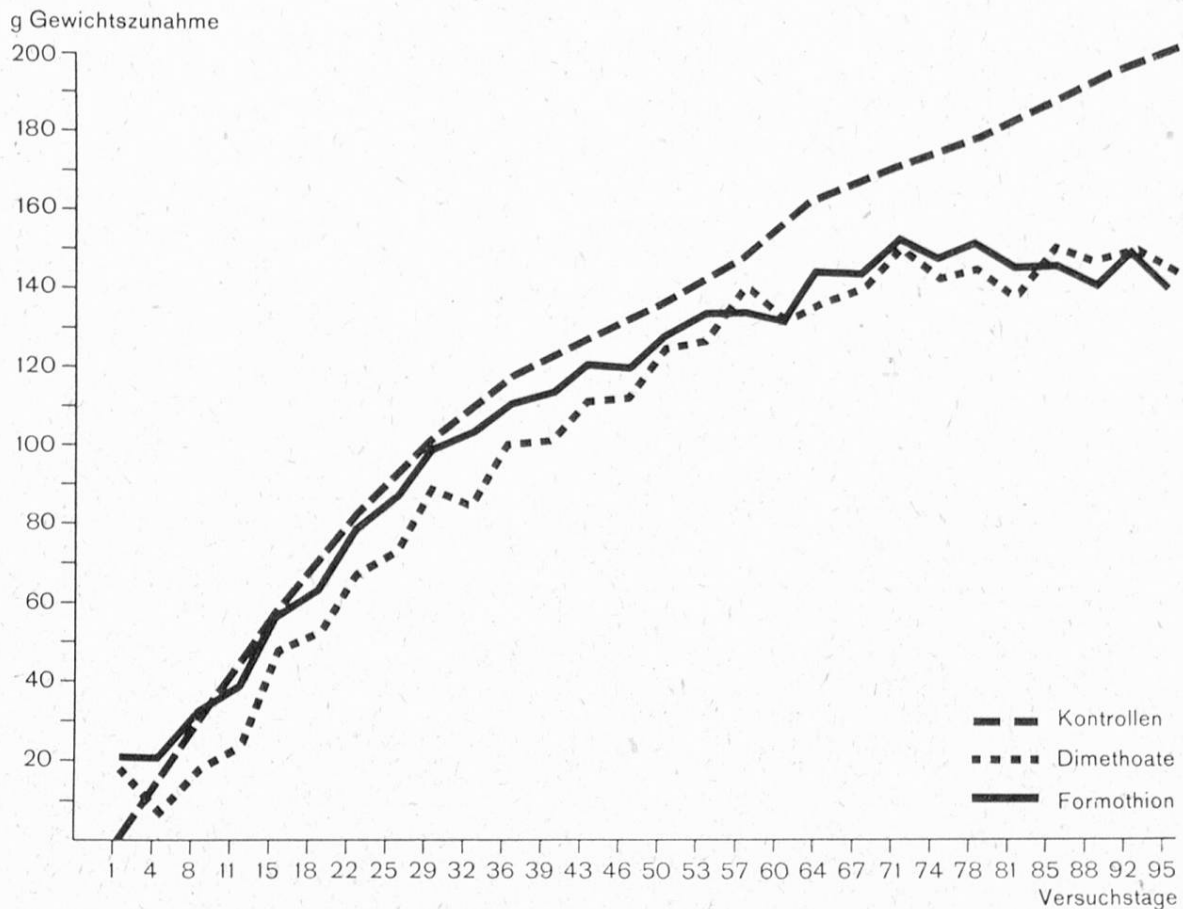


Abbildung 1

Anstieg der Gewichte der Ratten mit 10 % der akuten LD<sub>50</sub> bei chronisch oraler Verabreichung. Die Kontrolltiere erhielten eine 2 %ige Gelatinelösung

Zur Bestimmung der *Inhalationstoxizität* wurden Ratten 2 Stunden lang einem Aerosol ausgesetzt. Von einer 10 %igen Formothionverdünnung wurden für je 2 Ratten 30 und 27 ml und von einer 1 %igen 37 und 31 ml innerhalb von 2 Stunden vernebelt. Ein Tier mit 1 % starb nach 152 Stunden an einer interkurrenten Pneumonie, alle anderen zeigten während der 15tägigen Beobachtungszeit keine nennenswerten Vergiftungserscheinungen. Futteraufnahme und Gewichtszunahme waren normal. Die entsprechenden Zahlen für Dimethoate 10 %ig innert 2 Stunden waren 43 und 45 ml und für 1 %ig 37 und 29 ml. Es trat kein Todesfall ein, der weitere Verlauf entsprach dem oben geschilderten.

Unterschiede ergaben sich auch in der *Hautgiftigkeit*. Die beiden Aktivstoffe allein scheinen nicht in nennenswerten Mengen resorbiert zu werden. Bis zu 1000 mg/kg, der höchsten am Kaninchen geprüften Dosis, traten weder Vergiftungserscheinungen noch Hautirritationen auf. Für die Zubereitungen betrug

Tabelle 2

Antidotwirkung von PAM (Bayer), Atropin und Bellafolin® bei mit Formothion vergifteten Ratten.

Anzahl der Tiere	Vorbehandlung 30'	Formothionzubereitung (mg/kg Wirkstoff) p. o.	Nachbehandlung							13. Tag		Mittlere Sterbezeit (Stunden)
			10'	30'	60'	4 h	7 h	24 h	30 h	+	→	
10	Atropin 0,25 mg/kg i. p.	500	—	Atropin 0,25 mg/kg i. p.	dt.	dt.	dt.	dt.	dt.	2	8	14
10	Bellafolin 0,5 mg/kg i. p.	500	—	Bellafolin 0,5 mg/kg i. p.	dt.	dt.	dt.	dt.	dt.	3	7	132
10	—	500	Atropin 0,25 mg/kg i. p.	—	—	—	—	—	—	5	5	28
10	—	500	Bellafolin 0,5 mg/kg i. p.	—	—	—	—	—	—	4	6	43
10	PAM 25 mg/kg + Bellafolin 0,5 mg/kg i. p.	500	—	PAM 25 mg/kg + Bellafolin 0,5 mg/kg i. p.	dt.	dt.	dt.	dt.	dt.	0	10	—
10	PAM 25 mg/kg + Bellafolin 0,5 mg/kg i. p.	500	—	PAM 25 mg/kg + Bellafolin 0,5 mg/kg i. p.	—	—	—	—	—	2	8	67
10	—	500	PAM 25 mg/kg + Bellafolin 0,5 mg/kg i. p.	—	—	—	—	—	—	1	9	51
10	—	500	—	—	—	—	—	—	—	9	1	19



die LD<sub>50</sub> für Ratten 1650 mg ± 156 mg/kg für Formothion und 840 + 118 mg/kg für Dimethoate. Das entspricht etwa der Relation bei der akuten oralen Giftigkeit. Für Meerschweinchen ergaben sich 1850 ± 237 mg/kg und 1400 + 158 mg/kg. 5 ml der 25 %igen Zubereitungen 3 männlichen Kaninchen auf die Haut aufgetragen und 4 Stunden darauf belassen, wurde bei Formothion von allen Tieren ohne Vergiftungserscheinungen überlebt, bei Dimethoate starb 1 Tier, die restlichen beiden zeigten Salivation, Zittern und Durchfall. 6 ml/kg führten bei 3 von 6 Tieren zum Tode und zu Vergiftungssymptomen bei den restlichen, bei Dimethoate starben bei dieser Dosis alle Tiere. Hautreizungen wie Rötungen traten in keinem Falle auf.

#### *Antidotbehandlung:*

Zur Gesamtbeurteilung eines neuen insektiziden Phosphorsäureesters gehört auch die Prüfung der Antidotwirkung von Atropin und PAM, wobei letzterem eine ganz spezifische Wirkung zukommt<sup>4</sup>. Wir haben daneben noch Bellafolin herangezogen. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Formothionvergiftungen lassen sich im Tierversuch schon mit relativ kleinen Dosen recht gut beeinflussen. Wie zu erwarten, können Atropin bzw. Bellafolin in den gewählten Dosen keine vollkommene Schutzwirkung entfalten. Immerhin ist bemerkenswert, daß eine einmalige Behandlung 10 Minuten nach der Giftgabe einen deutlichen Schutzeffekt erzielt, der vollkommen ist bei der Verwendung von PAM zusammen mit Bellafolin.

#### *Cholinesterase:*

Die Hemmwirkung der verschiedenen Konzentrationen (v/v) auf die Serumcholinesterase in vitro ist in Abbildung 2 dargestellt. Nach *Zehnder* beträgt die CI 50 bei Verwendung von Menschenserum 1,91 bis 10<sup>-5</sup> 15. Die Tiere des oralen chronischen Versuches wurden nach Beendigung durch Nackenschlag getötet. Die Aktivität der Serumcholinesterase betrug bei Formothion bei 25 % der akuten oralen LD<sub>50</sub> 25 % und bei 10 % 46 % der Aktivität bei unbehandelten Ratten. Die entsprechenden Werte für Dimethoate sind 24 % und ebenfalls 46 %.

#### *Blutbild:*

Wie schon in früheren Untersuchungen haben wir auch bei Formothion und Dimethoate das Blutbild kontrolliert. Die Veränderungen gleichen denen schon bei anderen Phosphorsäureestern beschriebenen. Es kommt zu einem Abfall der Eosinophilen und Lymphozyten und zu einem Anstieg der Neutrophilen.

Die in der Zubereitung enthaltenen Lösungsmittel beeinflussen bei einmaliger oraler Aufnahme von 3 ml/kg beim Kaninchen das Blutbild nicht. Untersucht wurden Hämatokrit, Hämoglobin, Erythro- und Leukocyten, Färbeindex, Pro-

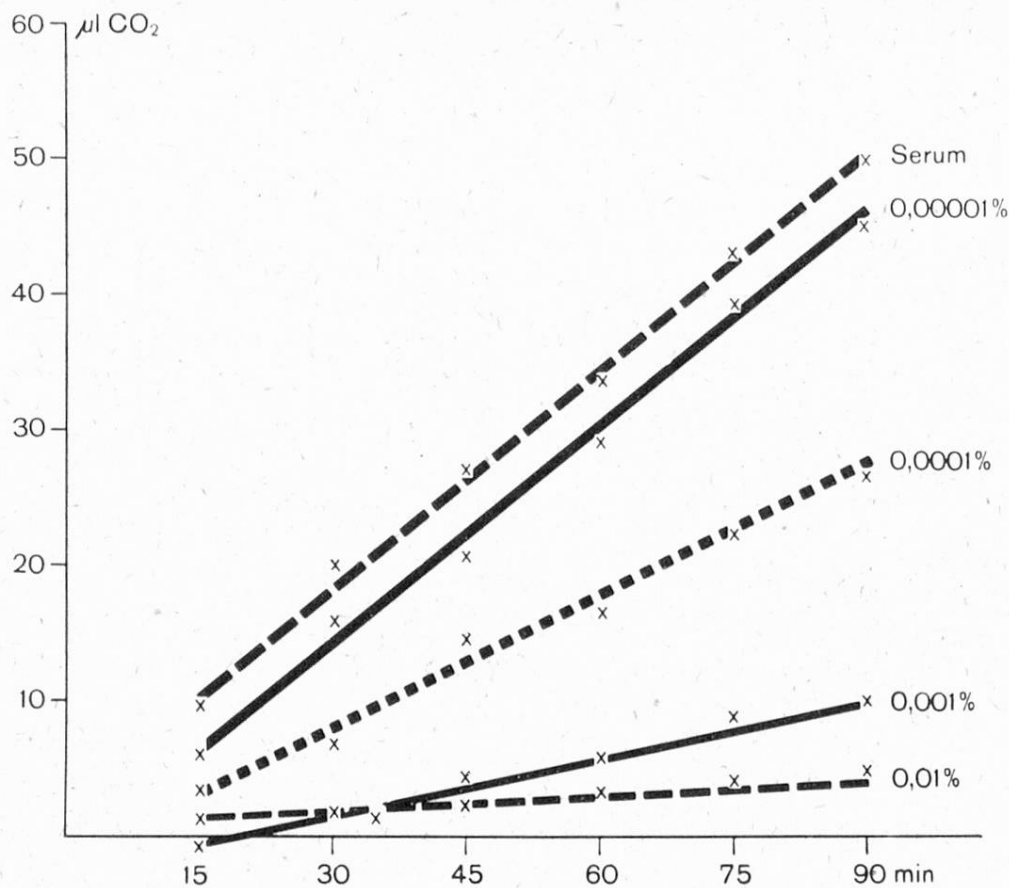


Abbildung 2

Hemmung der Cholinesteraseaktivität von Rattenserum in vitro durch verschiedene Konzentrationen von Formothion

erythrocyten, Heinzsche Innenkörper, Differenzialblutbild, Blutplättchen und Methämoglobinbildung vor und 2, 4 und 24 Stunden nach der Applikation \*.

### *Histologie:*

Bei der Sektion der im akuten oralen Versuch gestorbenen Tiere ergaben sich weder makroskopisch noch mikroskopisch pathologische Veränderungen. Von den nach dem chronischen Versuch getöteten Tieren fand sich bei denen mit Dimethoate in der überwiegenden Zahl eine braunrote Verfärbung der Magenschleimhaut, die sich nicht abwaschen ließ. Histologisch untersucht wurden Lunge, Leber, Magen, Nieren, Nebennieren und Milz. Bei den Tieren mit den höheren Dosen waren die Lungen teilweise sehr blutreich, vorwiegend in den unteren Partien. Bei den höheren Dimethoate-Dosen schien die Magenschleimhaut gelegentlich etwas abgeflacht mit kleinen Läsionen. Größere pathologische Veränderungen fanden sich bei keinem Tier.

\* Herrn Dr. Undritz sind wir für die Durchführung dieser Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

## Zusammenfassung

Es wird über die toxikologischen Untersuchungen eines neuen systemischen Phosphorsäureesters N-methyl-N-formoylamid der O,O-Dimethyldithiophosphoryl-essigsäure (Formothion) und einer 25 %igen Zubereitung davon berichtet.

Nach dem Ergebnis der Untersuchungen zählt er unter den systemischen Phosphorsäureestern zu den am wenigsten giftigen. Von Bedeutung ist ferner die geringe Hautgiftigkeit, die für die praktische Anwendung eine wesentliche Rolle spielt und die gute therapeutische Beeinflussung von Vergiftungen, wobei schon geringe Dosen des Antidots einen guten Effekt erzielen.

Vom toxikologischen Standpunkt aus darf Formothion als ein weiterer Schritt in der Entwicklung weniger giftiger Pflanzenschutzmittel angesehen werden, wobei die geringere Giftigkeit nicht zu einer verminderten insektiziden und akariziden Wirksamkeit geführt hat.

## Résumé

Description de l'examen toxicologique d'un nouvel ester systémique de l'acide phosphorique, le Formothion (c'est la N-méthyl-N-formoylamide de l'acide O,O-diméthyl-dithiophosphorylacétique). Comparé aux autres esters systémiques de l'acide phosphorique cet ester en est le moins toxique, sans que son pouvoir insecticide et son pouvoir acaricide s'en trouvent diminués. Sa toxicité cutanée est faible et sa réaction aux antidotes est bonne.

## Summary

Toxicological examination of Formothion, a new systemic ester of phosphoric acid (N-methyl-N-formoylamide of O,O-dimethyldithiophosphorylacetic acid). Compared to the other systemic esters of phosphoric acid this ester is the least toxic.

## Literatur

- 1 Ammon, R., Methoden der Fermentforschung **2** / 1585 / 1948.
- 2 Dormal, S., u. G. Thomas, Répertoire Toxicologique de Pesticides, Edit. J. Ducculot S. A., Gembloux 1960, S. 51.
- 3 Edson, E. F. u. D. N. Hoakes, Toxicol. Appl. Pharmacol. **2** / 523-539 / 1960.
- 4 Kewitz, H., Klin. W'schr. **15** / 521-526 / 1957.
- 5 Klimmer, O. R. u. W. Pfaff, Arzneim.-Forsch. **5** / 584-587 / 1955.
- 6 — Arzneim.-Forsch. / 626-630 / 1955.
- 7 Klotzsche, C., Arzneim.-Forsch. **5** / 436-439 / 1955.
- 8 — Zeitschr. angew. Zool. **43** / 87-93 / 1956.
- 9 — 4. Int. Pflanzenschutzkongr., Hamburg / 1957.
- 10 — Nachr. Bl. dtsh. Pflanzenschutzdienstes **10** / 60-63 / 1958.
- 11 — Mitt. Lebensmittelunters. Hygiene **49** / 72-77 / 1958.
- 12 Miller, L. D. u. M. L. Tainter, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **57** / 261-264 / 1944.
- 13 West, B., L. B. Vidone u. C. B. Shaffer, Toxicol. Appl. Pharmacol. **3** / 210-223 / 1961.
- 14 Wirth, W., Arch. exper. Path. und Pharmakol. **217** / 144-152 / 1953.
- 15 Zehnder, K., persönliche Mitteilung.