

## Über chemotherapeutisch wirksame organische Verbindungen, insbesondere „Bayer 205“.

Auf der Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker in Rostock vorgetragen von BERNH. HEYMANN, Leverkusen.

(Eingeg. 12./6. 1924.)

Der Aufforderung des Vorstandes, einen kurzen Vortrag über chemotherapeutisch wirksame organische Substanzen, insbesondere über „Bayer 205“ zu halten, komme ich gern nach. Ich muß gestehen, daß die Eigentümer des „Bayer 205“, die Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Leverkusen, bis vor kurzem noch nicht die Absicht hatten, sich über dieses seit langen Jahren beschäftigende Arbeitsgebiet öffentlich zu äußern. Die Gründe liegen für jeden, der sich die politische und wirtschaftliche Lage Deutschlands in der Nachkriegszeit vergegenwärtigt, auf der Hand. Nachdem aber in der Februarnummer der „Annales de l'Institut Pasteur“ eine ausführliche Arbeit von Fournneau und drei Mitarbeitern erschienen ist, welche die Aufklärung der Öffentlichkeit über die Zusammensetzung unseres vielbesprochenen Präparates bezweckt, halten wir es für zweckmäßig, unsere Zurückhaltung aufzugeben.

Wir sind in letzter Zeit häufiger gefragt worden, wie wir uns zu dieser Veröffentlichung, die uns den wohl-erwogenen Weg zu verlegen sucht, stellen wollten. Wir haben nicht die Absicht, uns zu der Frage zu äußern, ob die von Fournneau für unser Präparat angegebene mutmaßliche Zusammensetzung zutreffend ist oder nicht. Wir sprechen nur unser Bedauern aus, daß Fournneau das erwähnte Ziel verfolgt hat. Es liegt nicht nur nicht in unserem Interesse, sondern auch nicht im Interesse der Allgemeinheit, ein Präparat, das wir lange Jahre hindurch in aller Stille erprobt haben, und das noch immer der sorgfältigsten Prüfung von seiten der Sachverständigen bedarf, vorzeitig aller Welt zugänglich zu machen und dadurch die Gefahr mißbräuchlicher Verwendung oder, was noch schlimmer ist, der Verwendung unreiner Produkte herbeizuführen. „Bayer 205“ und seine Analogen sind ja keine harmlosen Präparate, wie etwa Aspirin. Die Veröffentlichung Fournneaus dient auch nicht dazu, den von ihm selbst bedauerten Mangel an vertrauensvoller Zusammenarbeit der Forscher aller Länder beseitigen zu helfen. Vor allen Dingen aber sollte man sich hüten — ich muß das hier einmal offen aussprechen —, der Industrie die Mitarbeit auf dem chemotherapeutischen Gebiete zu verleiden, denn nur die Industrie mit ihren großen Hilfsmitteln und ihrem Wagemut ist imstande, das Risiko der umfangreichen, sich über lange Jahre hinziehenden Arbeiten, wie sie für die Auffindung des „Bayer 205“ erforderlich waren, auf sich zu nehmen. Standen doch auch wir nach langer, mühevoller und an Enttäuschungen reicher Arbeit eines Tages vor der Frage, ob wir die Verantwortung für die Fortsetzung der so viel Zeit und Geld verschlingenden Untersuchungen noch weiterhin tragen könnten.

Die umfangreiche Gruppe der chemotherapeutisch wirksamen organischen Substanzen, über die hier gesprochen werden soll, besteht aus kompliziert zusammengesetzten Harnstoffen der aromatischen Reihe, die im

Gegensatz zu den bisher im Vordergrund stehenden chemotherapeutischen Mitteln keinerlei wirksame Metalle, wie Quecksilber, Arsen, Antimon oder Wismut enthalten. Diese Gruppe ist aus der Patentliteratur seit langen Jahren bekannt. Die den Farbenfabriken gehörigen Patente stammen noch aus der Vorkriegszeit, als man es noch nicht nötig hatte, sich die ungestörte Bearbeitung und Durchprüfung eines Heilmittels durch vorläufige Geheimhaltung seiner Zusammensetzung zu sichern.

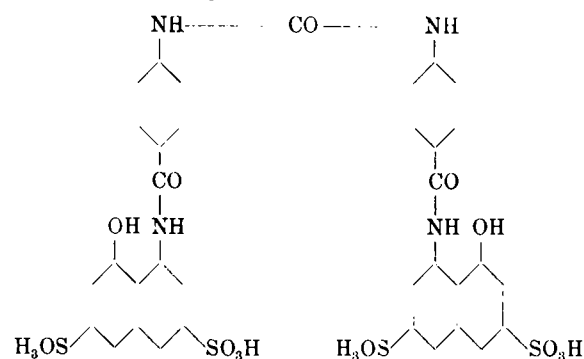
Man hat oft die Frage an uns gerichtet, wie wir auf die Idee gekommen seien, derartige Verbindungen für den Zweck der Protozoenbekämpfung herzustellen. Auch Fournneau hat sich in der erwähnten Veröffentlichung diese Frage vorgelegt. Er meint, der Genesis einer Erfindung nachzugehen, sei immer fesselnd, und glaubt, nachweisen zu können, daß unsere Arbeiten den Endpunkt einer in musterhafter chronologischer Ordnung sich abspielenden Entwicklung vorstellen und sich in letzter Linie an die Arbeiten der französischen Forscher Nicolle und Mesnil anschließen. Wie es so oft auf dem Erfindungsgebiete beobachtet werden kann, ist aber auch hier die Erfindungsidee durchaus nicht auf dem Wege an uns herangetreten, der dem Historiker nachträglich bei Betrachtung des ihm zugänglichen Tatsachenmaterials als der gegebene erscheint. Um der Legendenbildung durch die französische Veröffentlichung vorzubeugen, sei kurz die Entstehungsgeschichte der Erfindung geschildert:

Ehrlich ging bekanntlich bei seinen grundlegenden Versuchen vom Methylenblau aus, das er, allerdings ohne praktischen Erfolg, zur Bekämpfung der Malaria empfohlen hat. Da nun die Malaria als eine spezifische Menschenkrankheit dem chemotherapeutischen Experiment zu große Schwierigkeiten bot, wandte sich Ehrlich bei seinen weiteren Versuchen den auf kleine Versuchstiere übertragbaren Trypanosomenkrankheiten zu und prüfte im Jahre 1904 gemeinsam mit Shiga eine große Reihe von Substanzen auf ihre Eignung zur Trypanosomenbekämpfung. Er fand hierbei, daß ein Farbstoff der Benzopurpurinreihe, das aus tetrazotierter Benzidin-o-monosulfäure und 2 Mol.  $\beta$ -Naphthylamindisulfäure R erhaltliche Produkt, Mäuse, die mit Trypanosoma equinum, dem Erreger der südamerikanischen Pferde-seuche Mal de Caderas, infiziert waren, zu heilen vermag. Den vorerwähnten Farbstoff nannte Ehrlich „Trypanrot“. Durch diesen Aufsehen erregenden Erfolg veranlaßt, betraten auch die am Pasteurschen Institut tätigen Forscher Nicolle und Mesnil das vielversprechende Gebiet und glaubten, wirksamere Farbstoffe in der Klasse der sich von den 1.8-Aminonaphtholsulfosäuren ableitenden blauen substantiven Farbstoffe gefunden zu haben. Im Jahre 1905 besuchten uns diese beiden Herren in Elberfeld und baten uns, ihnen zur systematischen Durchprüfung des großen Gebietes unsere Hilfe zu leihen. Wir erklärten uns hierzu bereit und haben ihnen in der Folgezeit eine sehr große Zahl von Farbstoffen, die eigens zu diesem Zwecke aufgebaut werden mußten, zur Verfügung gestellt. Unter diesen Produkten waren es zwei, die sich als besonders wirksam erwiesen: die Farbstoffe aus Dichlorbenzidin bzw. p-Diaminodiphenylharnstoff und je 2 Mol. 1.8-Aminonaphthol-3.6-disulfosäure H. Im Jahre 1906 erschien die ausführliche Arbeit der beiden Forscher in den „Annales

de l'Institut Pasteur“, in der den „Farbenfabriken“ der Dank für die wirksame Unterstützung ausgesprochen wurde. Da wir voraussahen, daß wir daraufhin von den verschiedensten Seiten um Lieferung der erwähnten Farbstoffe ersucht werden würden, stellten wir vorsorglich größere Mengen zur Abgabe her. Den ersten Farbstoff nannten wir Afridolblau, den letzteren Afridolviolett. Die Nachfrage nach den Produkten hörte schon bald auf, und sie gerieten allmählich bei uns in Vergessenheit. Das einzige, was im Laufe der Jahre die Erinnerung von Zeit zu Zeit bei uns wieder auffrischte, waren die hin und wieder an uns gerichteten Bitten um Lieferung oder Herstellung ähnlicher Azofarbstoffe. Als nun im Jahre 1913 der Leiter der inzwischen bei uns eingerichteten chemotherapeutischen Abteilung, Dr. Röhl, zu mir kam und mich wiederum um die Lieferung eines bestimmten Azofarbstoffes der Aminonaphtholsulfosäurereihe bat, wurde mir diese Belastung des Laboratoriums mit unproduktiven Arbeiten schließlich etwas unbequem. Ich wies auf die große Inanspruchnahme hin, die das Laboratorium durch chemotherapeutische Arbeiten bereits erfahren habe und fragte, ob die Farbstoffe denn überhaupt irgendeine praktische Bedeutung gewinnen könnten. Auf die Antwort Röhl's, daß die Farbstoffe zwar eine gute Wirkung zeigten, daß man aber den Menschen doch nicht blau färben könne, bemerkte ich, einer Eingebung des Augenblicks folgend: „Wenn das das einzige Hindernis ist, dann werden wir Ihnen mal Produkte herstellen, die nicht färben und doch vielleicht dasselbe leisten, wie die Farbstoffe.“ Ich ging sofort zum Kollegen Kothé und bat ihn, p-Aminobenzoyl-H-Säure herzustellen, 2 Mol. dieser Verbindung mittels Phosgen zum symmetrischen Harnstoff zu verknüpfen und das Präparat Herrn Röhl zur Prüfung zu schicken. Der Gedanke, der mich leitete, war der folgende: Wenn die therapeutische Wirkung der Farbstoffe davon abhängig ist, daß sie, das Gewebe der tierischen Organe anfärbend, dort aufgespeichert werden, dann liegt die Möglichkeit vor, daß auch nichtfärbende, aus ähnlichen Komponenten aufgebaute Produkte dieselben chemotherapeutischen Wirkungen auslösen, wenn man sie nur dazu bringen kann, daß sie ebenfalls an den Geweben haften. Derartige, farblos auf die pflanzliche Faser aufziehende Kombinationen hatten aber gerade in damaliger Zeit mein besonderes Interesse erregt; es waren das z. B. die in den Patenten der Farbenfabriken beschriebenen Kombinationen: Di-aminobenzoyldiaminostilbendisulfosäure und die daraus durch weitere Vereinigung mit 2 Mol. Nitrobenzoylchlorid und nachträgliche Reduktion erhaltene Diaminobenzoyldiaminobenzoyldiaminostilbendisulfosäure, die nach der Diazotierung auf der Faser zur Entwicklung von Gelbtönen benutzt wurden. Wollte man also die H-Säure, die ich für den wirksamen Bestandteil der für therapeutische Versuche verwendeten blauen Farbstoffe hielt, in ungefärbter Form den Geweben für die Dauer zuführen, so brauchte man sie ebenfalls nur in die Aminobenzoylverbindung überzuführen und den wenig substantiven Charakter dieser Verbindung durch Verknüpfung zweier Moleküle mit Hilfe von Phosgen in bekannter Weise zu verstärken.

Ich habe diese seinerzeit in einem kurzen Augenblick sich abspielenden Gedankenverbindungen etwas ausführlicher dargelegt, weil sie ein instruktives Beispiel für die im Erfinderleben gar nicht so seltene Erscheinung sind, daß ein gesprächsweise hingeworfenes Wort dem auf Kombinieren eingestellten Geiste blitzartig nahe Beziehungen zwischen zwei Tatsachenkomplexen offenbart, die man bis dahin nur getrennt zu betrachten gewohnt war.

#### Die Untersuchung des erwähnten Harnstoffes:

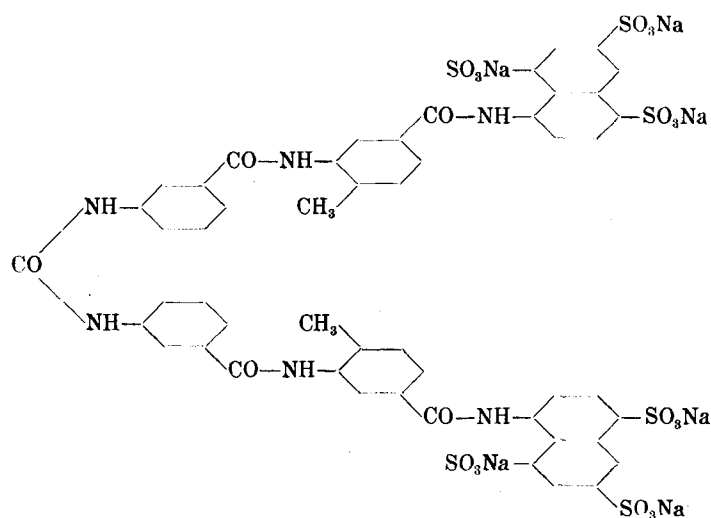


durch Röhl ergab, daß er tatsächlich eine, wenn auch praktisch noch ungenügende Einwirkung auf die mit *Trypanosoma brucei* infizierte Maus ausübte. Dieser Parasit, der Erreger der afrikanischen Nagana, ruft bei Mäusen eine so regelmäßig verlaufende Infektion hervor, daß man berechtigt ist, schon eine Verlängerung der Lebensdauer um 24 Stunden der Einwirkung des Medikamentes zuzuschreiben. Mit diesem kleinen Erfolge war für uns das unerschöpfliche Gebiet der für chemotherapeutische Versuche geeigneten aromatischen Harnstoffsulfosäuren erschlossen, und Kothé und Dressel, unterstützt durch Ossenbeck, dessen Mitarbeit durch den Krieg unterbrochen wurde, haben in langjähriger, unermüdlicher Arbeit, oft unter Überwindung großer experimenteller Schwierigkeiten, eine Unzahl von Kombinationen aufgebaut. Ebenso unermüdlich hat Röhl, der als früherer Mitarbeiter Ehrlich's dessen Untersuchungsmethoden bei uns eingeführt und unser chemotherapeutisches Laboratorium organisiert hat, eine Verbindung nach der andern an zahllosen Versuchstieren erprobt und durchforscht.

Der nächste Schritt auf dem langen Wege zum „Bayer 205“ war die Einfügung zweier weiterer Moleküle Aminobenzoylchlorid in die zuerst genannte Kombination. Hierdurch wurde schon eine außerordentliche Steigerung der Wirkung herbeigeführt; die Lebensdauer der Nagana-maus wurde nicht bloß verlängert, sondern die Maus wurde geheilt. Es lag nun nahe, auf diesem Wege weiter fortzuschreiten und noch zwei weitere Aminobenzoylmoleküle in den Komplex einzufügen. Zu unserer Überraschung bedeutete das so erhaltene Hexabenzoylprodukt aber nicht nur keinen Fortschritt, sondern zeigte einen ganz erheblichen Abfall in der Wirksamkeit, wie es denn überhaupt auf diesem, an Überraschungen so reichen Gebiete meistens ganz anders kam, als wir auf Grund von Analogieschlüssen annehmen zu dürfen glaubten. So hatten wir im Anfang in der Meinung, daß aktive Hydroxyl- oder Aminogruppen im Molekül vorhanden sein müßten, wie das ja bei den Azofarbstoffen der Fall ist, uns auf die Verwendung von Aminonaphthol- oder Naphthylendiaminsulfosäuren beschränkt. Als wir aber versuchsweise auch mal eine Naphthylaminsulfosäure in den Kreis der Untersuchung zogen und aus ihr Harnstoffe aufbauten, die keine aktive Gruppe mehr enthielten und die, wie die Sulfosäuren von Kohlenwasserstoffen, chemisch indifferente Körper vorstellen, da zeigte sich, daß auch diese Verbindungen die gleiche therapeutische Wirksamkeit zu entfalten vermögen. Wie sich weiter herausstellte, ist man zur Erzielung wirksamer Produkte auch nicht auf die Einfügung von Benzoylresten angewiesen; sie lassen sich z. B. ganz oder teilweise durch Sulfonyl-, Benzyl- oder Fettsäurereste ersetzen. Statt der Harnstoffe kann man ferner die Thioharnstoffe, die Guanidine usw. herstellen, kurz, eine Unzahl weiterer Verknüpfungen der beiden Moleküle vornehmen, so daß eine

unübersehbare Zahl von Variationsmöglichkeiten vorhanden ist, und damit die Aussicht besteht, gegen die verschiedenartigsten Protozoen wirksame Mittel zu finden.

Als Schulbeispiel wollen wir den Harnstoff aus *m*-Aminobenzoyl-*m*-amino-*p*-methylbenzoyl-*l*-naphthylamin-4.6.8-trisulfosäure



etwas näher betrachten, den Fournéau für identisch mit „Bayer 205“ hält. Ob diese Annahme zutrifft oder nicht, möge, wie gesagt, unerörtert bleiben. Für den Arzt und den Mikrobiologen ist diese Frage, wie sich aus meinen weiteren Ausführungen ergeben wird, ohne jede Bedeutung. Man sieht hier ein etwas unheimlich anmutendes Atomgebilde vor sich, dessen Molekulargewicht 1428 beträgt, und das in seinem Aufbau an die Polypeptide erinnert. Die Substanz, in Form des neutralen Natriumsalzes, ist farblos, fast geschmacklos, wirkt nicht ätzend und löst sich infolge ihrer 6 Sulfogruppen spielend in Wasser. Der chemotherapeutische Quotient bei kleinen Versuchstieren erreicht bei diesem Produkt eine Höhe, die, wie Fournéau sich ausdrückt, Ehrlich als phantastisch erschienen wäre. Bereits der 160. Teil der verträglichen Dosis vermag eine Naganamaus endgültig zu heilen. Führt man aber auch nur die geringste Änderung an dem großen Atomkomplex herbei, so kann bereits eine durchgreifende Änderung des chemotherapeutischen Bildes eintreten. Man braucht bloß die Stellung einer Sulfogruppe zu ändern, die Methylgruppe im Toluylsäurerest zu entfernen, oder die Stellung der Benzoylreste mit der der Toluylsäurereste zu vertauschen, und den chemotherapeutischen Effekt auf eine praktisch nicht mehr in Betracht kommende Größe zusammenschrumpfen zu sehen. Man ersieht daraus, daß von Gesetzmäßigkeiten noch keine Rede sein kann. Wir müssen leider sogar gestehen, daß wir uns nach jahrelanger Arbeit von der Erkenntnis des Zusammenhangs zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirkung weiter entfernt sehen, als je. Gewiß, die Substanzen dieser großen Gruppe zeigen durchweg das Gemeinsame, daß sie eine Wirkung auf Protozoen ausüben, aber mit dieser Erkenntnis ist doch nur wenig erreicht. Das, worauf es in erster Linie ankommt, der chemotherapeutische Quotient, ist bis jetzt für uns durch Analogieschlüsse auch nicht annähernd vorauszubestimmen. Die Beziehungen zwischen chemotherapeutischer Wirkung und chemischer Konstitution sind offenbar so verwickelter Art, daß nach wie vor nur mühevoll systematische Durcharbeitung großer Gebiete Früchte tragen kann. Dazu kommt noch eine weitere Schwierigkeit. Der chemotherapeutische Quotient selbst ist keine für alle Organismen gültige konstante Größe. Wenn z. B. „Bayer 205“ bei Mäusen einen so überraschend günstigen Quotienten zeigte, so war da-

mit noch lange nicht gesagt, daß die Verhältnisse bei größeren Lebewesen ebenso günstig liegen. In der Tat hat sich im Laufe der Zeit herausgestellt, daß im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht größere Tiere und auch der Mensch nur erheblich geringere Dosen des Mittels vertragen, als die Maus. Eine weitere Erschwerung der Arbeiten liegt darin, daß man erfahrungsgemäß aus der Heilung künstlich infizierter Versuchstiere noch nicht ohne weiteres auf das gleiche Verhalten des Medikamentes bei natürlich erkrankten Lebewesen schließen darf. Die proteusartige Natur der Protozoen gibt dem Fachmann noch manches Rätsel auf. Das hat uns die seit 1916, also seit 8 Jahren, durchgeführte Erprobung von „Bayer 205“ hinreichend kennen gelehrt, auf die ich jetzt eingehen möchte.

Nachdem das Mittel zunächst im chemotherapeutischen Laboratorium der Farbenfabriken, dann von Haendel und Joetten im Reichsgesundheitsamt und von Mayer und Zeiß im Hamburger Tropeninstitut aufs gründlichste im Laboratoriumsversuch durchforscht und erprobt war, wurde es zum ersten Male von Pfeiler in der Praxis angewandt. Als Folge des Krieges war in Thüringen eine verheerende Pferdeseuche aufgetreten, die durch das *Trypanosoma equiperdum* hervorgerufen wird und als Dourine oder Beschälseuche bekannt ist. Es stellte sich heraus, daß die Pferde weit empfindlicher gegen das Mittel sind, als die kleinen Versuchstiere, daß es aber glücklicherweise ohne Schädigung der Tiere gelingt, sie endgültig zu heilen. Während man früher die erkrankten Pferde tötete, um die Weiterverbreitung der Seuche zu verhindern, gelang es Pfeiler ohne Anwendung dieser drastischen Maßregel, Thüringen mit Hilfe von „Bayer 205“ zu sanieren. Besonders günstige Ergebnisse wurden bei einer in Südamerika durch das *Trypanosoma equinum* erzeugten weverbreiteten Seuche, dem Mal de Caderas, erzielt, Ergebnisse, welche einen Farmer in Paraguay sogar zur Komposition eines „Bayer-205“-Tango begeisterten. In Holländisch-Indien wurde das Mittel von Baermann, sowie von Rodenwaldt und Douwes in größerem Umfang bei der durch das *Trypanosoma evansi* erzeugten Surra der Rinder und Pferde erprobt. Die bisherigen Ergebnisse sind noch nicht eindeutig, aber immerhin nicht ungünstig. In der Kirgisenrepublik wird das Präparat zurzeit auf Veranlassung des beim Roten Kreuz in Moskau tätigen deutschen Bakteriologen Zeiß bei einer bösartigen Kamelseuche, die tausende von Kamelen befallen hat und den ganzen Bestand zu vernichten droht, mit augenscheinlichem Erfolge angewendet. Auch von französischer Seite wurden in Marokko erfolgreiche Versuche bei der Dourine der Pferde und bei dem Debab, der dortigen Trypanosomenerkrankung der Dromedare, durchgeführt. Diese Beispiele, welche sich vermehren ließen, sollen nur zeigen, wie vielgestaltig die Trypanosomenerkrankungen der Tiere auftreten und welche umfangreichen und jahrelangen Vorversuche erforderlich sind, ehe man mit gutem Gewissen mit der Einführung und Empfehlung eines neuen Mittels beginnen kann. Das trifft natürlich in erhöhtem Maße zu, wenn das Mittel auch für den Menschen in Betracht kommt.

Der erste Versuch am Menschen, dem in den Tropen die Trypanosomen so verhängnisvoll werden, konnte im Jahre 1921 im Hamburger Tropeninstitut von Mühlens und Menck unternommen werden. Ein in Südafrika lebender Engländer, der an der gefährlichsten, durch das *Trypanosoma rhodesiense* hervorgerufenen Form der Schlafkrankheit litt, wurde nach langer ergebnisloser Behandlung mit anderen Mitteln in einem sehr elenden Zustande eingeliefert und ist durch wenige Injektionen

von „Bayer 205“ vom sicheren Tode errettet worden. Da auch jetzt, nach fast drei Jahren, kein Rezidiv eingetreten ist, darf man wohl unbedenklich von einer endgültigen Heilung sprechen. Späterhin ist zwar noch eine Anzahl weiterer Fälle von Erkrankungen Weißer im Hamburger Tropeninstitut, sowie in Londoner, Liverpools und Brüsseler Instituten erfolgreich behandelt worden, ein endgültiges Urteil war aber doch nur durch ausgedehnte Versuche in der Heimat der Seuche, also im tropischen Afrika, zu gewinnen. Das Risiko der großen Unkosten glaubten wir im Hinblick auf die bisherigen Erfahrungen übernehmen zu dürfen. Prof. Kleine, ein früherer Mitarbeiter Kochs in Ostafrika, sowie sein Freund, Oberstabsarzt Fischer, entschlossen sich auf Duisbergs Anregung hin zu einer Expedition nach dem Innern Afrikas, wo sie zuerst in der englischen Kolonie Rhodesia, dann auf Einladung der belgischen Regierung im Kongogebiet tätig waren. Ihre annähernd zweijährige Forscherarbeit am dortigen Tier- und Menschenmaterial hat zu Ergebnissen geführt, die in wissenschaftlicher und praktischer Hinsicht gleich bemerkenswert sind. Sie haben gegen 200 Schlafkranke in jedem Stadium der Erkrankung behandelt und berichten, daß sie zuweilen Erfolge gesehen hätten, die an biblische Heilungen erinnerten. Die beiden Forscher stehen auf dem Standpunkt, daß die Ausrottung der Schlafkrankheit nunmehr im wesentlichen nur noch eine Frage der Organisation sei. Wird durch eine systematische Behandlung mit „Bayer 205“ das Blut aller verdächtigen Einwohner sterilisiert, was bei genügender Tatkraft der Behörden im Laufe der Jahre praktisch durchführbar ist, so versiecht die Infektionsquelle der Fliegen, die als alleinige Überträger der Krankheit in Betracht kommen, und die Seuche muß infolgedessen allmählich erlöschen. Es ist bedauerlich, daß wir unsere afrikanischen Kolonien verloren haben; für deutsche Schaffenskraft und deutsches Organisationstalent wäre dort jetzt ein dankbares Feld der Betätigung.

Nicht so eindeutig sind die Ergebnisse, welche die beiden Forscher bei der Nagana, der dortigen Trypanosomenkrankung der Rinder, erzielt haben. In erster Linie kommt hier die prophylaktische Wirkung des Heilmittels in Betracht. „Bayer 205“ hat nämlich die bemerkenswerte Eigenschaft, wochen- und monatelang unverändert im Organismus zu haften und die mit genügenden Dosen behandelten Tiere die ganze Zeit über gegen Trypanosomeninfektion zu schützen. Mayer konnte bei einem Meerschweinchen sogar eine sich über acht Monate erstreckende Schutzwirkung feststellen. Für das tropische Afrika hat die Prophylaxe deshalb besondere Bedeutung, weil es hier große, für Rinderzucht vorzüglich geeignete Gebiete gibt, die aber nicht ausgenutzt werden können, weil sie von Fliegengürteln umgeben sind, welche von den Rindern nicht ungestraft passiert werden können. Es ist also die Einfuhr hochwertiger Zuchttiere und die Ausfuhr von Schlachtvieh nicht möglich. Kleine und Fischer haben nun eine Anzahl Rinder prophylaktisch mit dem Mittel behandelt und neben unbehandelten Rindern in Fliegengegenden gebracht. Die Kontrolltiere erkrankten an Nagana und gingen ein, während die prophylaktisch behandelten Rinder in gutem Futterzustande blieben, so daß sie als Schlachtvieh Verwendung finden konnten. Aber auch bei diesen Tieren traten nach einiger Zeit Trypanosomen im Blut auf, die indessen in ihrer Virulenz offenbar stark geschädigt waren. Diese auffällige Erscheinung bedarf noch einer weiteren Untersuchung, wie denn überhaupt noch viele schwierige Fragen zu klären sind. Erschwert werden die Arbeiten dadurch, daß man es bei der Nagana in der Regel nicht mit einer Trypanosomenart zu tun hat, sondern mit

Mischinfektionen, die sich aus mehreren, gegen „Bayer 205“ nicht gleich empfindlichen Trypanosomenarten zusammensetzen. Die Arbeiten werden zurzeit im Zululande durch unseren Veterinär Dr. Berg mit Unterstützung der südafrikanischen Regierung fortgeführt. Besonders günstige Ergebnisse werden anscheinend durch die kombinierte Behandlung der Tiere mit „Bayer 205“ und Brechweinstein erzielt, auf die auch schon Kleine und Fischer hingewiesen hatten. Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer vor kurzem erschienenen interessanten Arbeit von Morgenroth und Freund. Die Autoren fanden, daß, wenn sie den Versuchsmäusen gleichzeitig mit der Trypanosomeninjektion eine so geringe Menge „Bayer 205“ injizierten, daß die Infektion nicht in der Entwicklung gehemmt wurde, es dann gelang, durch Brechweinstein eine rezidivlose Heilung herbeizuführen, während bei dem in Frage kommenden Trypanosomenstamm sonst stets nach der Brechweinsteinbehandlung Rückfälle zu beobachten waren. Sie nehmen an, daß „Bayer 205“ außer der trypanoziden Wirkung, die im vorliegenden Falle bei der geringen Dosis nicht in Frage kam, noch eine ganz spezifische Wirkung ausübt, nämlich in der Trypanosomenzelle diejenige Partialfunktion zu lähmen, auf welche nach Ansicht der Autoren die Bildung der Rezidivstämme zurückzuführen ist. Es eröffnen sich da interessante Ausblicke, die von Bedeutung für die Kombinationstherapie werden können. Das eigenartige Verhalten des Präparates hat überhaupt die Protozoenforscher von Anfang an stark beschäftigt. Die ursprünglich strittige Frage, ob eine Festigung der Trypanosomen gegen das Mittel zu erzielen sei, ist inzwischen durch Laboratoriumsversuche und Beobachtungen in der Praxis in bejahendem Sinne entschieden worden. Es ist gelungen, die Parasiten durch vorsichtige Gewöhnung an kleine Dosen gegen „Bayer 205“ zu festigen, und auch in der Praxis ist mehrfach beobachtet worden, daß nach anfänglicher Behandlung mit zu kleinen Dosen das Mittel die Trypanosomen nicht mehr zu vertreiben vermochte. In solchen Fällen sollte man nicht den Versuch machen, durch übertrieben lange Behandlung mit „Bayer 205“ das Verschwinden der Parasiten zu erzwingen, sondern sollte zu einem Antimon- oder Arsenpräparat übergehen. Es scheint, daß diese Mittel dann in Übereinstimmung mit Morgenroths Theorie besonders günstig wirken.

Die Frage, wie die Wirkung des Mittels zustande kommt, ist noch nicht einwandfrei geklärt. Es wirkt nicht, wie Salvarsan auf Spirochäten oder Antimon auf Trypanosomen, schlagartig ein, sondern kommt erst allmählich im Verlaufe von etwa 24 Stunden zur Geltung. Mayer gelangt auf Grund seiner Beobachtungen zu der Annahme, daß das Mittel in erster Linie dadurch die Sterilisation herbeiführt, daß es die Vermehrung der Trypanosomen durch Teilung verhindert. Brumpt, ein bekannter Pariser Forscher, der das Präparat am Trypanosoma inopinatum, einem Parasiten der Kaltblüter, die kombinierte Behandlung der Tiere mit „Bayer 205“ weniger durch direkte Beeinflussung des Trypanosoma wirkte, sondern hauptsächlich die Abwehrkräfte des Organismus anregte. Wenn man bedenkt, daß es Trypanosomen, die sich außerhalb des Organismus befinden, wie auch schon Mayer festgestellt hat, anscheinend nicht stärker schädigt, so sollte man meinen, daß die Mitwirkung des Organismus bei dem Angriff des Mittels auf die Protozoen in der Tat eine Rolle spielt.

Auf Syphilisspirochäten wirkt „Bayer 205“ zwar ein, doch sind zur Sterilisation so große Dosen erforderlich, daß sie praktisch gar nicht in Betracht kommen; hierfür sind andere Präparate der 205-Reihe vielleicht geeigneter,

die sich noch im Versuchsstadium befinden. Auf Malaria-Parasiten ist das Mittel ohne Einfluß. Leider sind diese Parasiten auf Versuchstiere nicht übertragbar, so daß die Prüfung der zahlreichen anderen, von uns hergestellten Präparate auf ihre Eignung zur Malariabekämpfung außerordentlich erschwert ist. Aber die Hoffnung, zu Erfolgen zu gelangen, ist nicht aufgegeben. Bessere und sichere Mittel auch gegen diese Geißeln der Menschheit zu finden, ist eine Aufgabe, die man sich als Lebensarbeit wählen darf.

Ich bemerke ausdrücklich, daß ich aus der Fülle interessanter Beobachtungen und Arbeiten über „Bayer 205“ hier nur einige wenige, wie sie gerade in den Rahmen meines Vortrages hineinpaßten, herausgegriffen habe, und daß meine Ausführungen daher keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit machen. Ich habe es auch unterlassen, auf die weltwirtschaftliche Bedeutung, die das Heilmittel vielleicht erlangen kann, näher einzugehen. Das ist ja in der in- und ausländischen Presse, in Vorträgen und Schriften, leider manchmal mit unliebsamen Übertreibungen, mehr als hinreichend geschehen. Nur auf einen Punkt noch möchte ich hinweisen, auf die für uns besonders erfreuliche Tatsache, daß das Präparat dazu beigetragen hat, das vielgeschmähte Deutschland in fernen Landen auch mal wieder in freundlichere Erinnerung zu bringen. Ganz Südafrika z. B. hat die deutsche Expedition mit Teilnahme und gespannter Aufmerksamkeit verfolgt, und erst dieser Tage schilderte uns Oberstabsarzt F i s c h e r, der auf der Rückreise für einige Monate auf Einladung des spanischen Gouverneurs in Fernando Poo Station gemacht hatte, wie sich nach den ersten glücklichen Heilungen dortiger Schlafkranker die Kunde von dem „German Doctor“ und der „strong medicine“ wie ein Lauffeuer verbreitete, und die Kranken zu Hunderten seine Wohnung umlagerten, um sich von ihm behandeln zu lassen.

Die Farbenfabriken beabsichtigen, nunmehr das Präparat, und zwar für die Humantherapie unter der Bezeichnung „Germanin“, in die Welt hinausgehen zu lassen. Möge es dem deutschen Namen Ehre machen.  
[A. 138.]

## Verhütung von Unfällen bei Verwendung von Acetylen.

Aus den Arbeiten der Chem.-Techn. Reichsanstalt<sup>1)</sup> 1922/23.  
(Direktor: Prof. Dr. L e n z e.)

Von Abteilungsvorstand Oberregierungsrat Dr. RIMARSKI.  
(Eingeg. 23./6. 1924.)

### Gelöstes Acetylen.

Die Arbeiten auf dem Gebiete des gelösten Acetylens sind in erster Linie veranlaßt durch die stetig zunehmende Verwendung des gelösten Acetylens besonders für autogene Schweißung und durch die immer noch bestehenden Gefahren, die seine Verwendung mit sich bringt.

### Notwendigkeit der Erforschung der Gefahrenfrage.

Im Jahre 1922 sind in Deutschland wiederholt Acetylenflaschen explodiert. Auch vom Auslande sind Mitteilungen über Explosionen von Acetylenflaschen eingegangen, ohne daß es gelungen ist, die Ursachen der Explosionen zu erfahren. Vom preußischen Ministerium für Handel und Gewerbe wurde deshalb, einer Anregung der Reichsanstalt folgend, die Gefahrenfrage bei der Herstellung, beim Transport und bei der Anwendung von

gelöstem Acetylen zum Gegenstand von Verhandlungen im Kreise der zuständigen Behörden und Interessenten gemacht. Bei diesen Verhandlungen, die am 24. November 1922 in dem genannten Ministerium stattfanden, ist festgestellt worden, daß die Ursachen der vorgekommenen Explosionen fast ausnahmslos nicht aufgeklärt werden konnten.

Die bisherige, nach bestimmten Grundsätzen durchgeführte Untersuchung poröser Massen für Acetylenflaschen stellt nur das Allernotdürftigste für die Begutachtung der Sicherheit einer Masse dar. Auf die Eigenart der einzelnen in den Verkehr gebrachten Massen, auf den Einfluß der Verunreinigungen des Acetons und Acetylens auf die Füllmasse, auf die Einwirkung höherer Temperaturen (Sonnenbestrahlung) und verschiedener Zündungsarten bei den Zündungsversuchen und auf manches andere, scheinbar Nebensächliche, ist bei dem bisherigen Prüfungsschema wenig Rücksicht genommen worden. Zum Teil mag dies daran gelegen haben, daß in Deutschland lange Jahre hindurch nur die als schwedische oder hanseatische bezeichnete Masse im Verkehr war, bei der erfahrungsgemäß nur wenig Unfälle vorgekommen sind.

Das gerade in den letzten Jahren zu beobachtende Anwachsen der Anträge auf Zulassung neuer poröser Massen für Acetylenflaschen zum Verkehr, sowie die Fülle von Patentanmeldungen für solche Massen im In- und Auslande, deren Eignung für den gedachten Zweck in der Praxis nicht erwiesen, noch viel weniger aber wissenschaftlich erforscht ist, machten es notwendig, die mit der Verwendung aller porösen Massen eng zusammenhängende Gefahrenfrage eingehend zu studieren.

Auf Anregung des Ministeriums für Handel und Gewerbe wurde daher ein „Arbeitsausschuß für die Prüfung der Zuverlässigkeit von gelöstem Acetylen“ ins Leben gerufen, der sich aus einer Reihe technischer Leiter der Deutschen Acetylenfüllwerke zusammensetzt, und dessen Leitung dem Vorstand der Abteilung der Reichsanstalt für allgemeine Chemie, die als behördlich anerkannte Prüfstelle für poröse Massen gilt, übertragen worden ist.

In einer Sitzung des Arbeitsausschusses im November 1923 in der Reichsanstalt, an der neben den gewählten Mitgliedern Vertreter des Ministeriums für Handel und Gewerbe und Vertreter der deutschen Acetylenforschung und der einschlägigen Industrie teilnahmen, wurden die Aufgaben des Arbeitsausschusses folgendermaßen zusammengefaßt:

1. Klärung aller in das Gebiet des gelösten Acetylens fallenden Fragen durch besondere Versuche. Austausch von Erfahrungen zur Erkennung der Ursachen der Explosionen von Acetylenflaschen und der sich hierbei abspielenden Vorgänge und zur Beseitigung oder Verringerung der vorhandenen Gefahren;
2. Ausbau und Vervollkommnung der bisherigen Prüfungsverfahren<sup>2)</sup>, sowie Schaffung neuer Prüfmethoden, unter enger Anlehnung an die Praxis und mit besonderer Berücksichtigung der Eigenart der jeweils zu prüfenden porösen Masse;
3. Schaffung von geeigneten Unterlagen, die den gesetzgebenden Körperschaften das Erlassen von Verordnungen auf dem Gebiet der Unfallverhütung und des Arbeiterschutzes erleichtern;

<sup>2)</sup> Von den bisher angewandten Prüfungsverfahren können einige schon jetzt ohne Bedenken fortfallen. Es sind dies die Beschußprüfung, der Thermitversuch, der Sprengversuch und der Brandversuch im Koksfeuer (vgl. Vogel, Acetylen 1923, S. 185). Auf der anderen Seite muß eine große Zahl neuer Prüfverfahren aufgenommen werden.

<sup>1)</sup> Die vollständige Ausgabe des Berichtes erscheint beim „Verlage Chemie“.