

Nachtrag.

Zu meinem Aufsatz über Marcelin Berthelot möchte ich auf den in dieser Zeitschrift erschienenen Nekrolog G. Bredigs hinweisen. (Vgl. Ztschr. angew. Chem. 20, 689 [1907].)

E. Färber.

Berichtigung.

In dem Artikel von Prof. Dr. E. Berl und Dr. H. Staunding: „Über die Entkieselung von kiesel säurehaltigen Wässern“ (Ztschr. angew. Chem. 45, 1313 [1927]) sind folgende Druckfehler richtigzustellen:

Versammlungsberichte.

Gemeinsame Sitzung des Tierärztlichen Vereins der Provinz Brandenburg und der Tierärztl. Gesellschaft Berlin am 27. Nov. 1927 in der Tierärztl. Hochschule Berlin.

Nach Eröffnung der Sitzung durch den Vorsitzenden, Prof. Dr. Stainge, begrüßte Se. Magnifizenz der Rektor der Tierärztlichen Hochschule, Prof. Dr. Schoettler, unter den Gästen besonders den Staatsminister für Landwirtschaft, Domänen und Forsten, Dr. Steiger, Oberreg.-Rat Dr. E. Giese (Reichsministerium des Innern), ferner Prof. Dr. Dold als Vertreter des Reichsgesundheitsamtes, Generalstabsveterinär Prof. Dr. Paetz, Geh.-Rat Prof. Dr. Kleine (Institut für Infektionskrankheiten Robert Koch) und Prof. Dr. Schöeller (Direktion der Firma Schering-Kahlbaum).

A. Binz und C. Räth: „*Chemotherapeutica aus der Pyridinreihe*.“ (Vorgetragen von A. Binz.)

Die Ziele der Chemotherapie lagen ursprünglich auf dem Gebiete der Humanmedizin. Eine Befruchtung der Veterinärmedizin ist dadurch insofern erfolgt, als für den tierärztlichen Gebrauch Präparate, wie z. B. das Neosalvarsan, übernommen werden konnten, die sich in der Humanmedizin bereits durchgesetzt hatten. Aber da es sich für die Chemotherapie und insbesondere für ihre Begründer Paul Ehrlich naturgemäß in erster Linie um den zu heilenden Menschen gehandelt hat, so entsprach eine primäre und systematische Ausrichtung auf die Bekämpfung von Viehseuchen nicht dem Entwicklungsgang der chemotherapeutischen Forschung. Eine teilweise Wendung ist mit der Erfindung des Germanins eingetreten, da die Trypanosomen Menschen sowohl wie Tiere befallen. Indessen kommen hier vorzugsweise tropische und subtropische Gebiete in Betracht.

Vortr. hat deshalb, gestützt auf seine Erfahrungen als ehemaliger Vorsteher der chemischen Abteilung des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt a. M., gemäß den besonderen Aufgaben einer Landwirtschaftlichen Hochschule und des von ihm geleiteten Chemischen Institutes den dort in Angriff genommenen Arbeiten das Ziel gesetzt, systematisch nach Chemikalien zu suchen, welche unmittelbar der Viehzucht unserer Landwirtschaft zugute kommen können. Hierbei war der Gedanke maßgebend, daß die tierärztliche Durchprüfung mühsam ist, und daß wir Chemiker darum die Verpflichtung haben, den Praktikern nicht nur irgendwelche Präparate aus bekannten Gruppen zuzuführen, sondern nach grundsätzlich neuen Gesichtspunkten zu suchen, von denen aus sich entsprechende Möglichkeiten, Aussichten und Anregungen für die Veterinärmedizin ergeben können. Um einen solchen Erfindungsgedanken handelt es sich hier, und darum erbitten wir das Interesse der Tierärzte.

Wir gingen aus von jenem Teil der chemotherapeutischen Forschung, der zur Salvarsanreihe geführt hat. In der Chemie der Arsenverbindungen, welche therapeutische Verwendung finden, sind seit dem Tode Ehrlich keine grundsätzlichen Fortschritte bekanntgeworden. Die Darstellung der neueren Salvarsanpräparate bewegt sich in den Richtungen, die Ehrlich und seine Mitarbeiter vorgezeichnet haben. Dieser relative Stillstand kann in Zusammenhang damit gebracht werden, daß man hier nicht über die Chemie der Arsenobenzolderivate hinausgekommen ist, denn im Salvarsan, Neo-Salvarsan, Silber-Salvarsan, Neo-Silber-Salvarsan und Sulfoxylat-Salvarsan, wie

Seite 1314, rechte Spalte, 6. Zeile von unten, muß es heißen: 3 bis 4 DHG entkieselt; Seite 1315, rechte Spalte, bei der oberen Gleichung entstehen $2 H_2O$; Seite 1317, linke Spalte, 5. Zeile von oben, rechte Spalte, 3. Zeile von oben, muß es Bicarbonat heißen.

Berichtigung.

In dem Vortragsbericht Prof. Dr. F. G. Müller, Winterthur, „Diacetylen als Produkt pyrogener Zersetzung“ muß es erste Zeile heißen: „Das Diacetylen oder Butadiin, C_4H_2 bzw. $CH \equiv C - C \equiv CH$ “ statt „Das Diacetylen C_4H_2 , besser Butadien $CH \equiv C - C \equiv CH$ “ genannt.“

auch im Arsalyt, im „Albert 102“, ist das Arsen stets an einen carbocyclischen Kern, den Benzolkern, gebunden.

Unsere Arbeit basiert nun auf dem Gedanken des Vortr., die Ehrliche Forschung in dem heterocyclischen Gebiet fortzusetzen, in der Weise, daß der stickstoffhaltige Heteroring unmittelbar Träger des Arsen oder anderer biologisch wirksamer Elemente oder Radikale wird. Dabei setzen wir voraus, der an und für sich im Vergleich zu den Benzolringen biologisch aktiver Heteroring werde die Wirkung des an dem Ring haftenden, spezifischen Atomes oder Radikales steigern. Wir begannen mit einer einfachen heterocyclischen Verbindung, dem Pyridin. Aus ihm haben wir durch Einführung von Arsen zusammen mit anderen, wechselnden Substituenten im Lauf der Jahre zahlreiche Verbindungen in chemisch reiner Form dargestellt¹⁾. Ob dabei die erwartete Steigerung der biologischen Wirkung sich mehr durch Giftwirkung oder durch Heilkraft äußern werde, war nicht vorauszusehen. Erfreulicherweise aber blieb die befürchtete hohe Giftwirkung fast durchweg aus. Im Tierversuch zeigte gleich anfangs eine Arsinsäure der Pyridinreihe von der Formel $C_5H_4NO \cdot AsO_3H_2$, die wir B. R. 1 nannten, eine ungewöhnliche Verträglichkeit, ohne daß — wie es sonst häufig bei ungiftigen Verbindungen der Fall ist — die parasitotrope Wirkung ausblieb. Zwei Arsenverbindungen, welche die Laboratoriumsbezeichnungen B. R. 34 und B. R. 68 führen, sind dadurch ausgezeichnet, daß sie bei Trypanosomen die Verbindungen der Salvarsangruppe übertreffen, wie in den folgenden Vorträgen näher dargelegt werden wird. Der gleiche steigernde Einfluß der Heterobasis äußerte sich, wie wir erwartet hatten, auch in bezug auf andere Elemente und Atomgruppen, wie z. B. die Halogene und das Antimonyradikal. Diese Steigerung führte insbesondere beim Jod zu einer wertvollen Verbindung von der Formel C_5H_4NOJ , die sich als geeignet zur Bekämpfung von Streptokokken und Staphylokokken beim Kleintier und Großtier erwies; es ist das seit kurzem technisch hergestellte Selectan.

Selectan hat in bezug auf Verträglichkeit, verbunden mit Parasitotropie, generell dieselben Eigenschaften wie B. R. 1, B. R. 34 und B. R. 68. Eine solche Übereinstimmung zwischen den Arsenverbindungen einer bestimmten chemischen Klasse und einer arsenfreien Jodverbindung derselben Klasse wurde bisher noch nicht beobachtet. Es handelt sich also beim Selectan nicht um ein chemisches Zufallsprodukt, sondern um das in systematischer wissenschaftlicher Forschung gefundene Glied aus einer ganzen Gruppe von Verbindungen, deren verschiedene biologisch wirksame Elemente unmittelbar an demselben Heteroring haften und von diesem chemotherapeutische Verstärkung erfahren.

Die Hoffnung ist berechtigt, Selectan werde — abgesehen von anderen Verwendungen — eine wesentliche Rolle bei der Bekämpfung der Rindermastitis spielen und damit eine Erhöhung der Milchproduktion gestatten. Welche volkswirtschaftliche Bedeutung diese Frage hat, geht daraus hervor, daß in Deutschland ungefähr 20% der Kühe an Mastitis leiden und ihre Milch aus dem Grunde ungenießbar ist. Nach Feststellungen der Forschungsanstalt für Milchwirtschaft in Kiel waren in den Jahren 1925—1927 in Schleswig-Holstein sogar 50,09% von 517 untersuchten Tieren euterkrank. Ein großer Teil der Bestände ist in gleicher Weise verseucht, so daß jene Zahl als eine durchschnittliche für viele Bestände anzusehen ist (Privatmitteilung von Dr. Seemann). Mit Recht wiesen deshalb auf der diesjährigen Herbsttagung der Landwirtschaft-

¹⁾ Näheres über Konstitution eines Teiles dieser Verbindungen siehe in LIEBIGS Ann. 453, 328, 455, 127 [1927].

lichen Gesellschaft die beiden Referenten über die Gewinnung der Milch, Oberamtmann Fick und Prof. Bürger, darauf hin, daß der Wert der deutschen Einfuhr von Milch und Butter von 200 Millionen Mark (1913) auf 450 Millionen Mark (1926) gestiegen ist, und daß sich diese Unsummen bei höherer Durchschnittsleistung der Kuh würden ersparen lassen. Bei Besprechung der Maßnahmen, die zur Erreichung dieses Ziels führen können, wurde gesagt, Milch dürfe nur von gesunden Tieren entnommen werden, neben der Erkrankung an Tuberkulose seien besonders die häufigen Eutererkrankungen zu beachten, denn die Streptokokken wirkten verheerend auf die Leistung, da die Milch der erkrankten Kühe unbedingt von der Trinkmilch auszuschließen sei. Hier also kann die Behandlung mit Selectan von entscheidender Bedeutung werden.

C. Räth: „Pharmakologisch-biologische Versuche mit Präparaten der Pyridinreihe.“

Die in dem vorhergehenden Vortrag erwähnten Substanzen, das Selectan und die Arsenpräparate B. R. 1, B. R. 34 und B. R. 68 wurden sowohl pharmakologisch als auch chemotherapeutisch in der chemotherapeutischen Abteilung des chemischen Institutes der Landwirtschaftlichen Hochschule durchgeprüft.

Tabelle I zeigt für die Arsenpräparate die Dosis tolerata an der Maus und am Kaninchen.

Tabelle I.

Präparat	M a u s		K a n i n c h e n	
	dos. tol. pro g	i. v. mg	dos. tol. pro kg	i. v. g
	subc. mg	subc. mg		subc. g
B. R. 1	2,00	6,00	1,00	1,00
B. R. 34	0,16	0,30	0,112	—
B. R. 68	0,18	0,20	0,1	—

Die Tabelle II zeigt die zur Erzielung der Sterilisatio magna im Sinne Ehrlichs erforderlichen Mengen des Präparates bei mit Nagana Brucei infizierten Mäusen und Kaninchen:

Tabelle II.

Präparat	M a u s		K a n i n c h e n	
	mg pro g	i. v. mg	g pro kg	subc. g
	subc. mg		im Sekundärstad.	
B. R. 1	— ¹⁾	1,2	— ¹⁾	0,4
B. R. 34	0,008	0,006	— ²⁾	— ²⁾
			5 Monate Beobachtung	
B. R. 68	0,009	0,006	0,02	— ²⁾

¹⁾ Intravenös hat das Präparat nur geringen Einfluß.

²⁾ Nicht ausgewertet.

Der auffällige Unterschied zwischen dem Präparat B. R. 1 einerseits und den Präparaten B. R. 34 und B. R. 68 andererseits ist darin begründet, daß das erstere fünfwertiges Arsen in Form des Arsinsäurenrestes trägt, während die beiden anderen Arsenverbindungen mit dreiwertigem Arsen darstellen.

In ihrer therapeutischen Wirkung weisen die vorliegenden Präparate im Vergleich mit ähnlich gearbeiteten der aromatischen Reihe insofern einen wesentlichen Unterschied auf, als durch sie die Trypanosomaden erheblich besser beeinflußt werden als die Spirochaetosen. Fast stets ist der therapeutische Quotient für die ersten höher, zum Teil ausnehmend hoch, während er für die letzteren sich annähernd auf der gleichen Höhe hält, wie wir sie beim Salvarsan und seinen Abkömmlingen gewohnt sind. Diese Beobachtung hat sich auch bei der Übertragung auf das Großtier im vollen Maße bestätigt, worüber nachher Prof. Dahmen ausführlich berichten wird.

Als von besonderem Interesse sei noch die Tatsache erwähnt, daß sich das Präparat B. R. 68, das das Arsen in dreiwertiger Form enthält, nach Serienversuchen, die schon über ein Jahr laufen, in wässriger Lösung sowohl unter Luft wie unter Kohlensäure vollkommen unverändert hält und seine ganz Heilwirkung bewahrt. Eine Tatsache, die für den Praktiker von wesentlicher Bedeutung ist, da ja gerade die Zer-

setzlichkeit der gelösten Salvarsanpräparate einer ihrer größten Mängel ist.

Ein anderes Präparat dieser Reihe ist das Selectan, das, wie bekannt, seit mehreren Monaten in der tierärztlichen Praxis Verwendung findet. Bei der Maus liegt die Dosis tolerata bei 0,4 mg pro g Tier intravenös und bei 1 mg pro g Maus bei subkutaner Applikation. Das Kaninchen verträgt gut 0,6 g des Präparates bei intravenöser Verabreichung; bei subkutaner Verabreichung werden bis zu 3 g pro kg vertragen, wobei allerdings infolge der Alkalität sterile Abscesse entstehen.

Das Selectan weist im Gegensatz zu den oben beschriebenen Präparaten gar keine Wirkung gegenüber Trypanosomen auf, bei der experimentellen Syphilis konnte, wenn auch keine gute, so doch immerhin eine wohl bemerkbare Beeinflussung festgestellt werden. Dagegen zeigt das Präparat eine ausgezeichnete Wirkung bei Staphylokokken- und Streptokokkeninfektionen.

Die Prüfung des Präparates in bezug auf seine Fähigkeit, Streptokokken und Staphylokokken im lebenden tierischen Organismus abzutöten, wurden ausschließlich am Kaninchen durchgeführt. Es wurden hierbei wesentlich andere Bedingungen, als sie Morgenroth bei der Prüfung seiner bekannten Präparate, wie z. B. dem Eucupin, Vucin, Optochin und Rivanol, anwandte, gewählt.

Wie ist nun die Wirkung des Selectans zu erklären? Die Frage ist um so berechtigter, als die Desinfektionswirkung des Präparates in vitro im Verhältnis zu seiner Wirkung im Tierkörper eine sehr geringe ist. Es war daher von vornherein unwahrscheinlich, daß diese Wirkung gewissermaßen auf einer Desinfektion des betreffenden tierischen Organismus durch ein nicht organotropes Mittel beruhe. Vielmehr drängte sich die Annahme auf, daß auch das Selectan dadurch wirken müsse, wie man es bekanntlich auch bei anderen Präparaten annimmt, allerdings ohne dafür den Beweis liefern zu können, daß mit seiner Hilfe bzw. durch seinen Reiz in dem betreffenden tierischen Organismus Stoffe gebildet werden vom Charakter bzw. den Fähigkeiten der Antitoxine, die dann ihrerseits den bei jeder Infektion von Natur aus einsetzenden Heilvorgang derart verstärken, daß die Abwehr der Infektion erfolgen kann.

Man darf wohl behaupten, daß es bei diesen Präparaten gelungen ist, diese bisher nur als Hypothese bestehende Annahme auch für die vorliegende Gruppe von Verbindungen als tatsächlich bestehenden Vorgang zu beweisen. Die dahingehenden Untersuchungen wurden aus experimentellen Gründen nicht bei Streptokokken oder Staphylokokken, sondern bei Spirochaeten durchgeführt, und zwar aus den Gründen leichterer Beobachtung und Demonstrationsmöglichkeit.

Die Versuche wurden in folgender Weise durchgeführt: Vollkommen normale Tiere wurden längere Zeit hindurch mit Präparaten dieser Gruppe — die vorgeführten mikrokinematographischen Aufnahmen sind mit solchen Organpräparaten gemacht, die mit Hilfe des Selectans und des Präparates B. R. 1 erzeugt wurden — behandelt. Entnimmt man nun solchen Tieren z. B. die Milz oder die Mesenterialdrüsen und fertigt von diesen durch Zerzalmen im Apparat von Latapie und Verdünnen des Breies mit Ringerlösung Emulsionen an, so gelingt es, hiermit Spirochaeten — es wurden für diese Versuche sowohl Pallida wie Recurrens verwandt — in ganz kurzer Zeit in vitro abzutöten. Selbstverständlich wurde durch genaue chemische Untersuchungen festgestellt, daß von den angewandten Chemikalien in den betreffenden Organen bzw. Organflüssigkeiten keine Spur mehr nachweisbar war.

Diese bakteriotope Wirkung wurde nicht nur in vitro, sondern in vivo festgestellt, indem es gelang, mit experimenteller Kaninchensyphilis behaftete Tiere sowohl durch subkutane wie intravenöse Behandlung mit den Präparaten zu heilen. Die Wirkung derselben war eine sehr starke, denn es gelang hiermit, die Spirochaeten innerhalb 24 bis 48 Stunden zum Verschwinden zu bringen. Die Zeiss-Werke (Prof. Dr. Siedentopf) in Jena hatten die große Freundlichkeit, ihre dortige mikrokinematographische Anlage für diese Versuche zur Verfügung zu stellen.

Bei der Betrachtung der Aufnahmen ist folgende Beobachtung von besonderem Interesse: Die Spirochaeten werden allem Anschein nach nicht im gewöhnlichen Sinne einer Vergiftung abgetötet, sondern scheinen einem allmählichen Auflösungsprozeß anheimzufallen. Sobald das Organpräparat dem

spirochaetenhaltigen Material hinzugesetzt wird, geraten die Mikroorganismen in ein außerordentlich starkes Erregungsstadium, wobei sie ihre typische, schraubenförmige Fortbewegungsfähigkeit einbüßen und lediglich noch schlagende Bewegungen ausführen. Des weiteren ist es besonders charakteristisch, daß ihnen die Möglichkeit genommen wird, an in ihre Laufbahn gelangende Gewebeteilchen bzw. Artgenossen vorbeizukommen; sie kleben aneinander bzw. bleiben an dem betreffenden Gewebeteilchen haften, so daß es den Eindruck erweckt, als ob sie einer sie umhüllenden Schutzschicht beraubt und agglomierter würden. Außerdem beginnen die Spirochaeten nicht mehr so klar im Bilde zu erscheinen, woraus optisch geschlossen werden muß, daß die Dicke der Mikroorganismen abnimmt. Wir sehen also, daß die Spirillen, obgleich sie noch nicht abgetötet sind, dennoch in ihrem Umfange abnehmen, so daß der Tod durch eine Bakteriolyse bewirkt zu werden scheint. Die nahe Verwandtschaft der in der oben beschriebenen Weise erzeugten Abwehrstoffe mit den uns von der Serumtherapie her bekannten Stoffen geht auch noch daraus hervor, daß die mit Selectan und B. R. 1 erhaltenen Präparate durch Erwärmung auf etwa 70° ihre Aktivität verlieren, sie aber durch den Zusatz von normalem Kaninchenserum wieder erlangen.

Die im vorhergehenden geschilderten Tatsachen lassen demnach die Behauptung berechtigt erscheinen, daß es gelingt, mit wohl charakterisierten einfachen synthetischen Körpern die gleiche Reaktion mit auszulösen, wie wir sie erhalten durch die Zufuhr bakteriellen Eiweißes bei der Gewinnung von Immunserum.

H. Dahmen: „Erfahrungen und Versuche mit Präparaten der Pyridinreihe.“

Die Ausführung der Versuche wurde mir seinerzeit auf Veranlassung von Prof. Binz durch den Herrn Minister für Landwirtschaft, Domänen und Forsten übertragen. Vornehmlich sind Arsen- und Jodderivate geprüft worden. Die Wirkung der Jodpräparate auf die Strepto- und Staphylokokkenerkrankungen waren so eindeutig, daß das Jodpräparat Selectan in die tierärztliche Praxis eingeführt werden konnte.

Auch die Wirkung der Arsinsäure oder Arsenoverbindungen gegenüber künstlicher Trypanosomeninfektion war außerordentlich gut.

I. Versuche mit Arsenpräparaten.

Die Versuche mit den Arsenverbindungen liegen zum Teil mehr als zwei Jahre zurück und sind teils im Hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zusammen mit Dr. Korth, teils in meinem Institut in Klein-Ziethen zusammen mit Dr. Behme ausgeführt worden.

Aus früheren Versuchen, die teils von Ehrlich und seinen Mitarbeitern, teils von Uhlenhuth und seinen Schülern und anderen Autoren vorgenommen worden sind, kannten wir schon eine Reihe von Präparaten, die im Kleintierversuch bei Trypanosomiasen einen ausgezeichneten therapeutischen Effekt erzielten, dagegen im Großtierversuch mehr oder weniger versagten. Es ist bislang überhaupt kein Mittel bekannt, das allein und nur einmal angewendet, ein künstlich mit Trypanosomen infiziertes Großtier zu heilen imstande gewesen ist. Frosch und Knuth berichten über die Heilung von Tieren, die künstlich mit Nagana infiziert waren. Frosch und Knuth benutzten aber das Salvarsan-Natrium unter gleichzeitiger Gabe von Optochin. Das Salvarsan oder seine Derivate allein vermögen nicht, eine künstliche Infektion beim Großtier zu heilen. Es ist darum auffallend, daß das Salvarsan in Verbindung mit Optochin eine derartig günstige Wirkung erzielte. Optochin aber gehört ebenso wie die Präparate von Binz und Räth zu den heterocyclischen Verbindungen. Da die heterocyclischen Arsinsäure- oder Arsenoverbindungen von Binz und Räth einen ausgezeichneten Effekt auf die Trypanosomiasen besitzen, ist die Wirkung des Optochins als heterocyclische Verbindung mit Unterstützung des Salvarsan-Natriums nunmehr erklärlich.

Von den heterocyclischen Verbindungen, die einen praktischen Wert bei der Bekämpfung der Trypanosomiasen haben könnten, fallen vor allen Dingen eine Arsinsäure, B. R. 1 genannt, und zwei Arsenoverbindungen, B. R. 34 und B. R. 68, auf.

B. R. 1, eine Arsinsäure der Pyridinreihe, zeigt im Kleintierversuch eine gute trypanozide Wirkung. Sein therapeutischer Quotient beträgt für Mäuse etwa 1:4 bis 1:5 subcutan.

B. R. 68 zeigt einen therapeutischen Quotienten von 1:150 bis 1:200 subcutan.

Die Arsinsäure B. R. 1 hat demnach einen viel geringeren therapeutischen Effekt im Kleintier als die beiden Arsenoverbindungen B. R. 34 und B. R. 68.

Durch die Arbeiten Ehrlichs und seiner Mitarbeiter war es schon bekannt, daß die Arsinsäuren nicht den spiroziden oder trypanoziden Effekt der Arsenoverbindung aufweisen. Ehrlich konnte sogar feststellen, daß ein gegen Acetarsanil-Säure fester Trypanosomenstamm von Arsinsäuren nicht mehr angegriffen wurde, Arsenoverbindungen ihn aber töten. Jedoch stellte Ehrlich auch fest, daß die Arsenoverbindungen viel toxischer sind als die entsprechenden Arsinsäuren. Dieses trifft für die von Binz und Räth hergestellten Präparate für den Kleintierversuch nicht zu, denn die Arsinsäure erwies sich im Kleintierversuch viel toxischer als die Arsenoverbindungen B. R. 34 und B. R. 68. Im Großtierversuch dagegen war die Arsinsäure B. R. 1 viel leichter verträglich als die Arsenoverbindungen.

Man ist gewohnt, diesen bei kleinen Versuchstieren gefundenen therapeutischen Quotient auch als Maßstab für die Verträglichkeit bei Großtieren anzunehmen. Aus meinen Versuchen geht aber deutlich hervor, daß die Verträglichkeit für solche Präparate bei Großtieren umgekehrt wie bei den Mäusen liegen kann; denn im Großtierversuch sind die Arsenoverbindungen toxischer als die Arsinsäure von Binz und Räth. Das gleiche konnte ich schon bei dem Präparat Germanin, dem Bayer 205, feststellen. Dieses Präparat hatte einen therapeutischen Quotient von 1:150 bis 1:160, war aber für Großtiere viel weniger verträglich als Neosalvarsan, das nur einen therapeutischen Quotient von 1:29 besitzt.

Ehrlich nahm an, daß die Arsinsäuren die Parasiten nicht direkt angreifen, sondern erst im Organismus reduziert werden müssen. Dagegen wirken die Arsenoverbindungen direkt auf die Parasiten ein, so daß sie als Heilmittel den Arsinsäuren überlegen sind. Diese verschiedene Heiltendenz trifft auch für die Arsinsäuren und die Arsenopräparate von Binz und Räth zu. In vitro zeigen die Arsenopräparate überhaupt keine nennenswerte Wirkung. Im Tierkörper aber können schon 3 Stunden nach der Applikation der Arsenoverbindungen Trypanosomen nicht mehr nachgewiesen werden. Der große Unterschied zwischen der fehlenden Wirkung in vitro und dem äußerst schnellen Effekt der Arsenoverbindungen im Tierkörper läßt sich nur dadurch erklären, daß die Präparate im Körper der Tiere eine starke Umsetzung erleiden. Sie wirken also nicht wie die Arsenoverbindungen Ehrlichs direkt auf die Trypanosomen.

Die toxische Wirkung der Arsenoverbindungen äußert sich in Schwanken und Zittern der Tiere. Bei größeren Dosen können die Tiere zusammenbrechen, kleinere, aber immerhin therapeutisch noch brauchbare Dosierungen, rufen diese Reaktion nicht hervor. Die toxische Wirkung der Präparate kann demzufolge nur als eine Schockwirkung aufgefaßt werden. Die kurze Dauer der Schockwirkung beruht darauf, daß die Trypanosomen das Präparat oder seine Teile begierig aufzunehmen und so aus dem Blute entfernen und damit das Milieu des Blutes in seinen alten Zustand versetzen und eine Entgiftung herbeiführen. Durch diese begierige Aufnahme des Präparates geht die ursprünglich beim Versuchstier gesene Giftwirkung auf die Trypanosomen über, an der diese zugrunde gehen. Wir kennen eine Reihe von Präparaten, die mit ihrer stärkeren Parasitotropie auch eine stärkere Organotropie zeigen. Die Organotropie im Tierversuch läßt sich wesentlich mindern, wenn der geeignete Zeitpunkt für die Infusion gefunden ist. Die vor allem bei den Arsenoverbindungen beobachteten Schockwirkungen traten vornehmlich dann auf, wenn das Präparat im Fieberzustand appliziert wurde. Wird jedoch das Präparat nach dem Fieberabfall gegeben, so ist die Reaktion entweder nur sehr gering oder bleibt ganz aus.

Ich hatte weiter oben dargetan, daß die Arsinsäure viel weniger giftig für das Pferd ist als die Arsenoverbindungen. Entsprechend dieser geringen Toxizität ist auch die trypanozide Kraft beim Großtier geringer. Es war nicht möglich, durch ein- oder mehrmalige Gaben, die bis zu 30 g pro Tier ansteigen, mit B. R. 1 ein Pferd von den Trypanosomen endgültig zu befreien.

In meiner Arbeit über die Chemotherapie bei der Beschälseuche konnte das Neosilbersalvarsan seinerzeit als relativ bestes Mittel bei der Bekämpfung der Beschälseuche angegeben werden. In Vergleichsprüfungen mit B. R. 1 vermochte aber das Neosilbersalvarsan ebensowenig ein künstlich infiziertes Pferd zu heilen wie Neosalvarsan und B. R. 1. Die Präparate B. R. 34 und B. R. 68 zeigen aber diesen Präparaten gegenüber auch bei Großtieren eine ausgezeichnete Heiltdenz.

Mit B. R. 34 wurden zunächst zwei Pferde mit je 650 mg pro Zentner Körpergewicht behandelt. Die Tiere waren hochinfiziert. Eines dieser Pferde brach kurz nach der Injektion schockartig zusammen. Das andere Pferd zeigte deutliches Schwanken und Zittern, das aber nach 2 Stunden wieder verschwand. Das Pferd ist 14 Monate beobachtet worden und zeigte sich in dieser Zeit vollständig frei von Trypanosomen.

— Ein weiteres Pferd erhielt 350 mg pro Zentner Körpergewicht. Es zeigte ebenfalls Zittern, das eine halbe Stunde andauerte. Auch dieses Pferd ist rezidivfrei geblieben. — Pferd 5 erhielt 150 mg pro Zentner Körpergewicht. Diese Menge wurde ohne sichtbare Reaktion vertragen. Ein Rezidiv trat nicht auf. — Pferd 6 erhielt 80 mg pro Zentner Körpergewicht, die ebenfalls ohne Reaktion vertragen wurden. Es zeigte jedoch nach 6 Tagen ein Rezidiv. — Pferd 7 erhielt 160 mg pro Zentner Körpergewicht, die ebenfalls ohne sichtbare Reaktion vertragen wurden. Das Pferd blieb ebenfalls rezidivfrei. — Pferd 8 erhielt 100 mg pro Zentner Körpergewicht und blieb 31 Tage rezidivfrei. — Pferd 9 erhielt 80 mg pro Zentner Körpergewicht und zeigte nach 6 Tagen wiederum Trypanosomen im Blute. — Pferd 10 erhielt 50 mg pro Zentner Körpergewicht und blieb 8 Tage ohne Trypanosomen. Eine erneute Behandlung mit 100 mg war ebenso erfolglos. — Pferd 11 erhielt 200 mg pro Zentner Körpergewicht, die ohne Reaktion vertragen wurden. Ein Rezidiv trat nicht auf.

Die therapeutische Dosis, die von Großtieren ohne Reaktion vertragen wird, liegt demnach für B. R. 34 bei Pferden zwischen 150 und 200 mg pro Zentner Körpergewicht.

B. R. 68: Pferd 12 erhielt 400 mg pro Zentner Körpergewicht, die ohne Reaktion vertragen wurden. Das Pferd zeigte jedoch nach 14 Tagen wiederum ein Rezidiv, worauf mit B. R. 1 (30 g) ein erneuter Versuch gemacht wurde, jedoch ohne Erfolg. — Pferd 13 erhielt 500 mg pro Zentner Körpergewicht. Das Pferd reagierte auf das Präparat mit geringem Schwanken und ist mehr als 4 Monate rezidivfrei. — Pferd 14 erhielt 600 mg pro Zentner Körpergewicht. Schwanken und Zittern war die Reaktion; das Schwanken dauerte etwa 5 Minuten. Das Pferd erholt sich jedoch sehr schnell und blieb für die Dauer trypanosomfrei. — Pferd 15 erhielt 300 mg pro Zentner Körpergewicht. Ohne Reaktion. Rezidiv nach 6 Tagen.

Die therapeutische Dosis liegt bei diesem Präparat bei 500 und 600 mg pro Zentner Körpergewicht. Das Schwanken ist gegenüber den toxischen Dosen von B. R. 34 viel geringer und kürzer dauernd. Das Präparat kann in dieser Dosierung den Tieren unbedenklich gegeben werden.

Diese Versuche zeigen, daß die Präparate B. R. 34 und B. R. 68 eine ausgezeichnete Wirkung bei künstlich mit Nagana infizierten Pferden besitzen. Es ist hervorzuheben, daß die Pferde nur eine einmalige Gabe des Präparates erhielten. B. R. 34 und B. R. 68 erfüllen demnach die Forderung Ehrlichs, daß möglichst mit einer Gabe des Arzneimittels die Sterilisatio magna mit einem Schlag erreicht wird.

II. Versuche mit Halogenpräparaten.

Von den Halogenpräparaten trafen vornehmlich zwei Jodpräparate, darunter das Selectan und zwei andere Halogenpräparate hervor. Das eine Halogenpräparat R. 98 ist nur in geringem Maße löslich. Ihm kommt eine praktische Bedeutung, wie sich bei den Tierversuchen ermittelte ließ, nicht zu. Dagegen zeigte das zweite Halogenpräparat R. 222 eine größere Löslichkeit und auch einen beträchtlichen Effekt auf Streptokokken- und Staphylokokkeninfektion.

Über das erste Jodpräparat, das Selectan, habe ich schon in meiner Arbeit „Über Selectan, ein neues Chemotherapeuticum“ in der Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1927 Nr. 13 berichtet.

Das zweite Jodpräparat, R. 221, zeigt im Kleintierversuch eine ausgesprochene Tendenz gegen Strepto- und Staphylo-

kokken, wenn auch nicht wie bei Selectan in allen Fällen eine glatte Heilung der infizierten Kaninchen möglich war. Das Präparat besitzt jedoch gegenüber Selectan den Vorzug, daß es besser löslich ist und sich leichter in der Lösung hält. Es sind mit diesem Präparat Versuche in der Praxis eingeleitet, die jedoch noch nicht abgeschlossen sind.

Das Selectan ist seit meiner ersten Veröffentlichung auch in der Praxis aufmerksam verfolgt worden. Es sind weiterhin 93 an Mastitis erkrankte Tiere behandelt worden, von denen 81 als geheilt betrachtet werden konnten. Mit den Fällen, die ich in meiner früheren Veröffentlichung angegeben habe, kamen unter meiner Aufsicht insgesamt 306 zur Behandlung, von denen 268 geheilt werden konnten. Der Prozentsatz von fast 90% Heilungen bei der Mastitis dürfte wohl von keiner bisher angewandten Behandlungsmethode erreicht worden sein. Auch die Mastitis der Schweine, die in 11 Fällen zur Behandlung kam, wurde durch das Selectan in 10 Fällen glatt geheilt.

Bei Druse wurden 44 Pferde behandelt, von denen 32 geheilt wurden, während bei 12 Tieren der Prozeß weiterschritt. Es sind auch manche anderen Erkrankungen, wie Sepsis, Metritis, Phlegmone usw., mit wechselndem Erfolge behandelt worden. Diese Erkrankungen können jedoch nur dann durch das Selectan günstig beeinflußt werden, wenn sie tatsächlich durch Streptokokkensepsis bedingt sind. Vor allen Dingen muß davor gewarnt werden, das Selectan bei jeder vorkommenden Infektionskrankheit als Allheilmittel anzuwenden.

Das Selectan wirkt ausgesprochen gut bei Mastitis und Ferkelsepsis. Bei Druse wirkt das Selectan in den Anfangsstadien ausgezeichnet, ist aber nicht immer mit Erfolg angewendet worden, sobald sich ein Abscess gebildet hat. Bei solchen Abscessen versagt aber nicht nur Selectan, sondern auch jedes andere Chemotherapeuticum und auch das Immunserum, weil die Präparate nicht mehr in den Krankheitsherd hineingeführt werden, da eine Durchströmung derartiger abgegrenzter Abscesse durch die Körpersäfte, die das Präparat heranbringen können, nicht mehr stattfindet. Auch eine Transfusion der Präparate ist unmöglich, da die vom Körper gebildete, demarkierende Eiterung und schnell gebildete Abscesskapsel eine solche Transfusion verhindert. Der hierbei notwendige chirurgische Eingriff wird durch Selectan ausgezeichnet unterstützt.

In jüngster Zeit ist aber noch eine andere Erkrankung, die infektiöse Bronchitis der Pferde, mit ausgezeichnetem Erfolg durch Selectan behandelt worden. Eine einmalige Gabe von 200 ccm oder 50 ccm der 4%igen Lösung, intramuskulär oder intravenös appliziert, genügt, um den Krankheitsverlauf zu kupieren oder schwererkrankte Pferde glatt zu heilen. Bei der intravenösen Applikation fällt die Temperatur innerhalb 24 Stunden und bei der intramuskulären infolge der langsamen Resorption innerhalb 48 Stunden. Die Ergebnisse, die mir von Herrn Vet.-Kat Dr. Pflanz und Herrn Tierarzt Dr. Meyer in Ketzin mitgeteilt worden sind, ermutigen zu weiteren Versuchen. Über die Ergebnisse ihrer Behandlungen werden die beiden Versuchsansteller noch berichten.

Zusammenfassend möchte ich über meine Erfahrungen, über die von Prof. Binz und Privatdozent Dr. Räth gefundenen Präparate folgendes sagen:

Die Arsinsäure B. R. 1 ist bei Großtieren weniger toxisch als die Arsenoverbindungen B. R. 34 und B. R. 68, jedoch bleibt sie bei künstlicher Naganainfektion weit hinter den Arsenoverbindungen zurück. Die Arsenoverbindungen können aber in einer Dosierung, die eine toxische Wirkung beim Pferde nicht mehr auslöst, künstliche Naganainfektionen durch eine einzige Gabe rezidivfrei heilen.

Von den Halogenpräparaten hat das Selectan schon in der Praxis ausgezeichnete Ergebnisse gezeigt, während die übrigen Präparate ihre guten Eigenschaften, die sie im Laboratoriumsversuch zeigten, noch durch die Praxis bestätigen müssen.

Diese Versuche und Erfahrungen mit den von Binz und Räth gefundenen Präparaten zeigen, daß die Arbeit der beiden Forscher uns ein neues Gebiet von Arzneimitteln eröffnet hat, das, heute noch in seinen Anfängen stehend, schon ausgezeichnete Wirkungen zeigt. Die mannigfaltigen Substitutionen, wie sie in der organischen Chemie möglich

sind, berechtigen uns aber zu der Hoffnung, daß das Gebiet uns noch weitere Mittel zur therapeutischen Beeinflussung von Infektionskrankheiten an die Hand geben und damit auch unsere Kenntnis der therapeutischen Beeinflussung von Infektionskrankheiten erweitern wird.

Nach Schluß dieser Vorträge gab der Landwirtschaftsminister in einer längeren Ansprache seinem Interesse für die Arbeit der Vortragenden Ausdruck. An der Aussprache beteiligten sich u. a. die Herren Dr. Meyer-Ketzen, Prof. Neumann, Geh.-Rat Kleine, Priv.-Doz. Gluschke, Prof. Schoettler, Prof. Bongert, Dr. Schumacher, Prof. Stange, Prof. Dahmen und Prof. Binz.

Veterinärrat Dr. Siebert, Osterburg: „Über die Rinderkrankheit.“ — Veterinärrat Dr. Reiche, Nauen: „Zwecke und Ziele der Arbeitsgemeinschaft deutscher tierärztlicher Buchführungs- und Verrechnungsstellen.“

Außerordentliche Hauptversammlung des Internationalen Vereins der Lederindustriechemiker.

Berlin, 3. Oktober 1927.

Vorsitzender: Prof. Dr. Bergmann, Dresden.

Prof. Bergmann eröffnete die Versammlung mit einem Dank an die Herren Prof. Gerngross, Geh.-Rat Schorr und K. A. Hoffmann. Er begrüßte die Vertreter des Materialprüfungsamtes und die Herren Kubelka, Dr. Gansser und Dr. Parker als Delegierte der auswärtigen Sektionen. Er verwies auf die Bestrebungen, die zur Beseitigung der Störungen innerhalb der Wissenschaft, die durch den Krieg bedingt waren, führten und die in London im Mai 1927 zu einer internationalen Versammlung der Delegierten der Lederindustriechemiker geführt haben. Es wurden dort einheitliche internationale Methoden zur quantitativen Gerbstoffanalyse beraten, und die damals gefaßten Beschlüsse wurden jüngst in London gutgeheißen, so daß es sich nur darum handelt, auch deutscherseits hierzu Stellung zu nehmen. Prof. Bergmann sagt seinen Dank für die in London empfangene Gastfreundschaft. Dr. Parker begrüßt die Versammlung in englischer Sprache, um dann in deutschen Worten seinen Gruß als Präsident der britischen Sektion auszusprechen. Prof. Gerngross sprach namens des Rektors der Technischen Hochschule Berlin. Mit Beifall wurde die Mitteilung des Vertreters des Materialprüfungsamtes aufgenommen, wonach dieses Amt sich nicht nur an den Arbeiten zu beteiligen wünscht, sondern auch die Mitgliedschaft erwirbt. Prof. Bergmann dankt dem früheren Vorsitzenden der Internationalen Vereinigung, Prof. Stiasny, dessen Verdienst es ist, in den letzten zwölf Jahren über alle Schwierigkeiten hinweggeholfen zu haben.

Prof. Bergmann wies darauf hin, daß die in London aufgestellte internationale offizielle Methode der quantitativen Gerbstoffanalyse zweifellos ein Provisorium darstellt, und daß die Frage sei, ob man ihnen zunächst zustimme. Es wird beschlossen, die Bestimmungen anzunehmen, trotzdem aber zu den einzelnen Paragraphen Stellung zu nehmen. Die Bestimmung des § 2, wonach sich in einem Exsikkator nur eine Schale befinden soll, wird nicht gutgeheißen und hier für spätere Zeit eine Änderung vorgeschlagen. Bei den Abdampfschalen, die der § 3 behandelt, wird auf die Möglichkeit, Schalen aus V₂A-Stahl zu verwenden, verwiesen, was im Augenblick nach der Fassung nicht zulässig ist. Zu § 6, der bestimmt, daß zum Waschen des chromierten Hautpulvers und zur ersten Filtration der entgerbten Lösungen Leinwand zu verwenden ist, wird vorgeschlagen, daß künftig dieses Verfahren durch ein geeignetes apparatives zu ersetzen ist. Bei § 7, Filterpapier, wird darauf hingewiesen, daß gerade das dortselbst genannte Filterpapier, Schleicher & Schüll Nr. 590, besonders leicht bei Faltenfiltern reißt. Bei der Bestimmung des § 8 über Kochausläufer findet die Vorschrift, daß eine Ansatzmenge von 30 g auf 2 l in Frage kommt, Widerspruch, weil sie zu anderen Resultaten führt als das bisherige Verfahren. Besonders eingehend wurde der § 26, „Gesamtlösliches“, diskutiert und hierbei besonders beanstandet, daß an Stelle der in Deutschland gebrauchten Kerzen Filter mit Kaolin verwendet werden. Dagegen wurde erklärt, daß diese Bestimmung ausdrücklich auf Wunsch der Amerikaner aufgenommen wurde, weil diese nach dieser Methode Massenanalysen ausführen. Auch Dr. Parker versichert, daß nach seinen Untersuchungen die Methode sich

als praktisch anwendbar erwiesen habe. Prof. Kubelka weist darauf hin, daß man dann gut tue, von der Forderung eines optisch klaren Filtrats abzusehen. Dr. Gansser verweist darauf, daß schließlich die Amerikaner mehr Gerbstoffanalysen gemacht haben als die ganze übrige Welt zusammen. Dr. Braunschweig rät dazu, entsprechend den von Prof. Kubelka gemachten Vorschlägen hier Zentrifugen mit bestimmter Tourenzahl zu verwenden. Auch Prof. Kubelka meint, daß die Bestimmung des „Unlöslichen“ keinen Sinn habe und daß man an ihre Stelle die des „Sedimentierbaren“ setzen müsse, aber zurzeit habe eine Debatte hierüber keinen Sinn. Prof. Bergmann stellt fest, daß die Unzufriedenheit mit der Methode der Bestimmung des „Gesamtlöslichen“ sehr groß sei und daß man die hier gemachten Vorschläge als Anregungen für künftige Änderungen verwerten müsse. Zum § 28, „Nichtgerbstoffbestimmung“, betont Prof. Stiasny, es sei wünschenswert, bei der vorgeschlagenen Schüttelmethode einen Apparat zu verwenden, mit dem man ohne ästhetisches Mißgefühl arbeiten könne. Er führt einen solchen kleinen Apparat, wie er von Schott & Gen. auf Grund der Anregungen Stiasnys ausgeführt wurde, vor. Diese Anregung findet Zustimmung. Zum § 31, der sich mit dem spezifischen Gewicht befaßt, verweist Dr. Auerbach darauf, daß dort die Bestimmung bei 15° gefordert wird, während beispielsweise das deutsche Zollgesetz 20° verlangt. Im übrigen muß betreffs der Einzelheiten auf den Wortlaut der Bestimmungen verwiesen werden. Sie finden sich im „Collegium“ Nr. 687, Seite 333—342, abgedruckt.

Mit Beifall wurden die Mitteilungen aufgenommen, wonach mit der amerikanischen Lederchemikervereinigung ein Abkommen über gegenseitige Mitgliedschaft getroffen worden ist. Die Herren Mc Candlish und Dr. Gansser wurden als Mitglieder aufgenommen.

Jahresversammlung der Deutschen Sektion des Internationalen Vereines der Lederindustriechemiker (I. V. L. I. C.).

Berlin, 4. Oktober 1927.

Vorsitzender: Prof. Dr. J. Paeßler, Freiberg i. S.

Dr. Schering, Leipzig: „Die Beurteilung der Farbleder mit dem Spektrotensographen.“

Der Spektrotensograph ist ein Apparat, der es gestattet, die optische Dichte von durchlässigen Farbstoffen in den verschiedenen Spektralgebieten direkt abzuschätzen. Auch un-durchlässige Farbstoffe, wie gefärbtes Papier, Leder, Textilwaren, kann man untersuchen, indem man das Licht nicht durch sie durchfallen, sondern auf sie auffallen läßt, wobei man kein Absorptions-, sondern ein Reflexionsspektrum erhält. Der Apparat gestattet es, die optischen Eigenschaften der Farbstoffe kennenzulernen. Da die Farbstoffe optisch wirken sollen, erscheint dies wichtig. Es gibt zwar auch andere Methoden, die Farben zu charakterisieren, so nach Ostwald; diese Farbenangabe ist aber etwas summarisch und geht nicht auf die Einzelheiten der Farbe ein. Besonders bei durchlässigen Farbstoffen treten scharfe Trennungslinien der Durchlässigkeit und scharfe Absorptionsbanden auf, bei denen die Angabe von Zahlen über den Farbencharakter keinen Aufschluß gibt. Bevor der Spektrotensograph konstruiert wurde, bestand schon eine Methode, um das Absorptionsspektrum von durchlässigen Farbstoffen mit dem Spektralphotometer zu bestimmen; aber man nahm das Spektrum auf und wertete mit dem Schwarz-Weiß-Photometer aus, eine Methode, die umständlich und unbequem ist. Die Beobachtungen der Absorptionsspektren können wegen der geringen Helligkeit im äußersten rot, blau und violett im Dunkelraum vorgenommen werden, die Ablesung muß im Licht erfolgen; dadurch wird das Auge immer einem anderen Adaptionszustand ausgesetzt, und es tritt früher Ermüdung ein. Um die störenden Reflexe durch die hellen Farben zu vermeiden, ist es vorteilhaft, nur das Licht hereinzulassen, das gerade gemessen werden soll. Es empfiehlt sich also, das Spektralphotometer mit einem Monochromator zu verbinden. Die gegenseitige Ausrichtung der beiden Apparate bringt wieder Unbequemlichkeiten mit sich. Diese werden durch den neuen Apparat vermieden. Das neue Instrument ist so konstruiert, daß keine Ablesung mit dem Auge vorgenommen