

Die Versuche haben zugleich gezeigt, daß außer einer Polymerisation eine Crackung, Hydrierung und Isomerisierung stattfindet. So läßt sich auch reines Isohexan (Kp. 61—62°) teilweise in isomere Hexane umlagern. Versuche mit BeO als Katalysator ergaben in mäßiger Ausbeute ein Polymerisat, dessen Zusammensetzung zeigte, daß im wesentlichen eine Polymerisation, aber keine Crackung, Hydrierung und Isomerisierung, eingetreten war.

4. Crackreaktionen.

Crackversuche mit BeCl_2 wurden an Anthracen, Phenanthren und einem Steinkohlenteeröl durchgeführt. Aus Anthracen und Phenanthren wurde eine Flüssigkeit (etwa 15%) erhalten, die Tetralin enthielt, daneben Alkylbenzole und Alkylnaphthaline. In einem weiteren Versuch wurden im wesentlichen kristallisierte destillierbare Substanzen erhalten, deren Charakterisierung noch aussteht. Die Crackung eines Steinkohlenteeröls verlief unbefriedigend. Es wurden nur wenige Prozent bis 200° siedende Benzolkohlenwasserstoffe erhalten. Die Crackversuche werden unter anderen Bedingungen fortgesetzt. Gegenüber ähnlichen Versuchen mit AlCl_3 waren längere Crackungszeiten sowie höhere Temperaturen erforderlich.

Zusammenfassung.

Überblickt man die Reihe der von uns bisher in Gegenwart von BeCl_2 durchgeführten Reaktionen, so erkennt man die Ähnlichkeit in der Reaktionsweise zwischen BeCl_2 und AlCl_3 , zum anderen aber auch jetzt schon bestimmte Unterschiede. Der Unterschied liegt infolge der trägeren Reaktion des BeCl_2 vor allem in der Verschiedenheit der optimalen Temperatur. Durchweg sind mit BeCl_2 höhere Temperaturen erforderlich als mit AlCl_3 . Man kann versuchen, diese Tatsache mit der verschiedenen Größe der Ionenradien in Beziehung zu bringen. In vielen Reaktionen wird man primär eine komplexartige Verbindung zwischen dem Metallhalogenid und einem der

organischen Komponenten annehmen dürfen, Verbindungen, wie sie im Falle des BeCl_2 schon zahlreich isoliert worden sind. Für das glatte Gelingen der Hauptreaktion ist es notwendig, daß diese Verbindungen nicht zu stabil sind, vielmehr leicht wieder weiter reagieren. Im Falle des Be mit seinem kleineren Ionenradius wird diese Zwischenverbindung stabiler sein als im Falle des Al, d. h. für die weitere Umsetzung dieser Verbindung sind bei Be energischere Bedingungen (höhere Temperaturen) als bei Al erforderlich.

Was nun allgemein die Ausbeuten bei den Versuchen mit BeCl_2 anbetrifft, so entsprechen sie in vielen Versuchen denen mit AlCl_3 . In einer Reihe anderer Versuche haben wir wesentlich schlechtere Ausbeuten erzielt, während wir andererseits in einigen Fällen auch bessere Ausbeuten als mit AlCl_3 erhielten. Auf einen Vorteil des BeCl_2 gegenüber dem AlCl_3 sei hingewiesen: In all den Reaktionen, die zur Durchführung molare Mengen Chlorid erfordern, wird man entsprechend dem niederen Molekulargewicht des BeCl_2 (80) mit erheblich kleineren Mengen BeCl_2 als AlCl_3 (133,5) auskommen. Mag man vielleicht auch in einzelnen Fällen BeCl_2 dem AlCl_3 vorziehen, so ist es ebenso sicher, daß, auch schon aus wirtschaftlichen Gründen, AlCl_3 seine Vormachtstellung unter sämtlichen Metallhalogeniden auch weiterhin behaupten wird.

Wir haben in der vorliegenden Übersicht im wesentlichen die Versuchsreihen beschrieben, in denen die Ähnlichkeit zwischen BeCl_2 und AlCl_3 zum Ausdruck kommt. Darüber hinaus haben wir jetzt schon eine Reihe von Tatsachen gefunden, in denen die Besonderheit des BeCl_2 klar hervortritt. Dem weiteren Ausbau dieser Befunde werden unsere künftigen Untersuchungen im wesentlichen gelten.

Für die Überlassung des Berylliumchlorids sind wir der Deutschen Gold- und Silberscheideanstalt zu großem Dank verpflichtet. Dem Anionenwerk Merseburg (Leunawerke) danken wir für die Überlassung der ungesättigten Kohlenwasserstoffe.

[A. 49.]

Der Einfluß der individuellen Variation auf die quantitative Pharmakologie*)

Von Prof. Dr. A. J. CLARK, F. R. S. Edinburgh

Eingeg. 9. Mai 1939

Es gibt verschiedene Formen der Variation, und es empfiehlt sich, sie in zwei Typen einzuteilen, in statische und dynamische Variation.

Statische Variation zeigt sich in dem einfachen Typ des quantitativen pharmakologischen Experiments, bei dem die mittlere letale Dosis einer Substanz bestimmt wird. Man weiß wohl, daß dabei, welcher Typ von Medikament oder Organismus auch hierzu gewählt werde, eine breite, individuelle Variation der Empfindlichkeit auftritt. Daher ist eine große Zahl von Organismen notwendig, um zu einem statistisch brauchbaren Durchschnitt zu kommen. Die Variation solcher Art wird als statische Variation bezeichnet, da die Variation der Individuen untereinander als mehr oder weniger unveränderlich angenommen wird.

Ein Beispiel einer statischen Variation bildet der Fall, wo Mäuse nach gleicher intraperitonealer Dosis von Evipan-Natrium in mg je kg in der Schlafdauer variieren. Wenn man diese Variation graphisch darstellt — nämlich in Prozent narkotisierte Mäuse gegen die Zeit —, so erhält man eine asymmetrische Kurve. Wenn man dagegen die Prozente gegen den Logarithmus der Zeit darstellt, bekommt man eine symmetrische Sinuskurve.

Es ist interessant, daß umgekehrt der Logarithmus der Zahl der narkotisierten Mäuse eine lineare Funktion der

Zeit ist. Dies ist nur ein Zufall, doch erinnert dieser Tatbestand an die wohlbekannte monomolekulare Kurve der Desinfektionswirkung.

Die Wiederholung des gleichen Experiments mit den gleichen Mäusen ergab teilweise eine statische und teilweise eine dynamische Variation; denn es zeigte sich nur ein geringer Zusammenhang zwischen der individuellen Natur der einzelnen Tiere und der Dauer der Narkose (Abb. 1). Die Ergebnisse

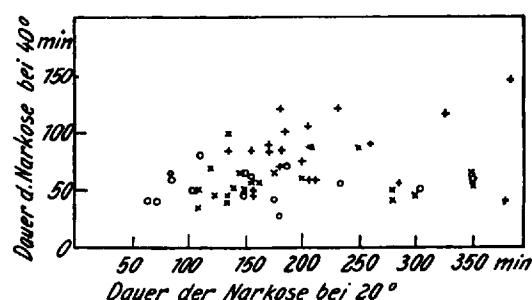


Abb. 1. Zusammenhang zwischen der individuellen Natur einzelner Mäuse und wiederholten Dosen von Evipan-Natrium (100 mg/kg).

sind jedoch nicht völlig einwandfrei, weil die Zimmertemperatur bei der Wiederholung nicht die gleiche war wie beim ersten Versuch. Es scheint, daß die Breite der dynamischen Variation bei jedem Pharmakon verschieden ist. Eichler u. Smiatek (1937) fanden eine außergewöhnlich geringe Änderung der Empfindlichkeit von Ratten beim Vergleich zweier Chloroformnarkosen; die Versuche

*) Aus einem Vortrag im Harnackhaus in Berlin-Dahlem am 23. Februar 1939.

lagen 3—4 Wochen auseinander. Dynamische Variation wurde jedoch bei verschiedenen anderen Pharmaka beobachtet.

Bei der Standardisierung von Insulin werden bei Mäusen Konvulsionen ausgelöst. Auch dabei ergibt sich die merkwürdige Tatsache, daß die Reaktionen eines Individuums, dem Dosen der gleichen Substanz wiederholt gegeben werden, beträchtlich variieren können. Diese Art der Variation wird gelegentlich als dynamische Variation bezeichnet.

Hemmingsen berichtete 1933 über die Ergebnisse von Versuchen mit Insulin bei vielen Tausenden von Mäusen. Obwohl für jede Insulinbestimmung ungefähr achtzig Mäuse verwendet wurden, zeigte die Wirkung der Standardlösung breite, tägliche Variationen; er schloß daraus, daß die durchschnittliche Empfindlichkeit sich von einem Tag auf den anderen verändert. Bei Auswahl von Mäusen mit ähnlicher Empfindlichkeit zeigten diese wohl zunächst eine größere Einheitlichkeit, die jedoch nach einigen Wochen wieder verlorenging.

Nicht immer fällt diese dynamische Variation stark ins Gewicht. So ist wohl bekannt, daß Menschen bei Medikamenten, wie Alkohol und Narkotica, eine konstante Variation zeigen. Wenn sich ein Individuum bei einer Gelegenheit abnorm empfindlich oder abnorm widerstandsfähig gegenüber einem Narkoticum zeigt, so ist es wahrscheinlich, daß sich der gleiche Typ der Reaktion auch bei einer späteren Gelegenheit zeigen wird. Dennoch weisen bestimmte Tatsachen darauf hin, daß neben dieser individuellen statischen Variation auch eine beträchtliche dynamische Variation vorkommt.

Allerdings fand die dynamische Variation bisher verhältnismäßig wenig Aufmerksamkeit. Sie kann nur mit Substanzen studiert werden, die weder letale Wirkungen, noch irgendwelche bleibenden Schädigungen hervorrufen. Sie erscheint rätselhaft und der gewöhnlichen Logik widersprechend, da man nach dem gleichen Stimulus bei Wiederholung am gleichen Individuum stets den gleichen Effekt erwarten sollte. Die Erfahrung lehrt uns jedoch, daß der lebende Organismus bei seinen Reaktionen auf Pharmaka eine beträchtliche Inkonstanz zeigt.

Nach den Gesetzen vom Zufall müßte sich die individuelle Variation der Individuen gemäß der Gaußschen Fehlerkurve verteilen. In der Pharmakologie ist es oft nötig, die Verteilung der Variation zu bestimmen. Dies geschieht mit einer Reihe von Tieren und einer Reihe von steigenden Dosen, wobei der Eintritt eines bestimmten Effektes in jeder Gruppe beobachtet wird. Verhält sich die Variation gemäß der normalen Fehlerverteilung, so erhält man mit dieser Methode eine symmetrische Sinuskurve.

Der Eintritt der Narkose oder des Todes von Mäusen nach Eviapan ist ein Beispiel für eine mäßige Streuung in der individuellen Variation und für symmetrischen Kurvenverlauf (vgl. Abb. 2). Dies ist jedoch ein Ausnahmefall; denn bei einer großen Zahl von Substan-

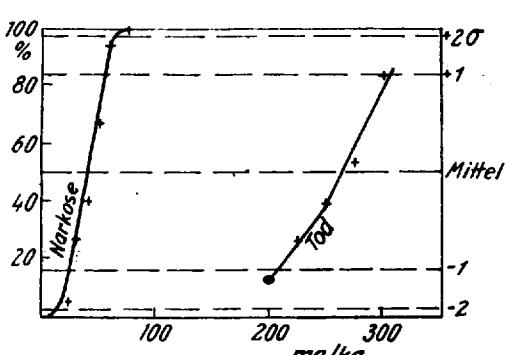


Abb. 2. Wirkung von Eviapan-Natrium auf Mäuse.

zen ist die Verteilung der Variation von asymmetrischem Typ. Abb. 3 zeigt die individuelle Variation in einem großen Stamm von *Aphis rumicis* (1700 Individuen) gegenüber der letalen Wirkung von Nicotin Sprays. Die Kurve (links in Abb. 3) ist deutlich asymmetrisch. Wird die Mortalität als Logarithmus der Konzentration aufgezeichnet (in Abb. 3 rechts),

so erhält man eine Kurve, die sich einer symmetrischen Sinuskurve nähert.

Die Erfahrung lehrt, daß bei der Mehrzahl der Gifte sich die Variation entsprechend dem Logarithmus der Dosis symmetrisch verteilt. Diese Beziehung kann vielleicht durch die Annahme erklärt werden, daß die Individuen in normaler Weise gemäß der Fehlerkurve hinsichtlich der Menge eines Pharmakons variieren, die gebunden werden muß, um einen bestimmten Effekt auszulösen. Diese fixierte Menge des Pharmakons hängt wahrscheinlich vom Logarithmus der Dosis bzw. der Konzentration ab; daraus ergäbe sich dann der beobachtete Effekt der symmetrischen Verteilung nach dem Logarithmus der Dosis.

Diese Art der logarithmischen oder geometrischen Verteilung der Variation ist nicht neu; sie wurde von Galton u. MacAlister 1879 für die Variation von Reaktionen auf sensorische Stimuli beschrieben.

Die Beurteilung der Symmetrie einer Sinuskurve ist sehr schwierig, während lineare Funktionen einfacher zu erfassen sind. Man kann diese erhalten, indem man die eintretende Wirkung statt in Prozenten als Vielfaches der „Standard Deviation“ aufzeichnet ($15\% \pm 1,2\% \pm 2$ usw.). Glücklicherweise bestehen Tabellen (Bliss, 1935), die Prozente und Vielfaches der „Standard Deviation“ in Beziehung bringen. Wenn sich die Variation gemäß der Normalfehlerkurve verteilt, dann erhält man eine lineare Funktion. Diese Methode erleichtert die Bestimmung der Art der Variation. Abb. 4 zeigt die Mortalität der *Aphis rumicis*, hervorgerufen durch Nicotinspray, die aufgetragen wird an der „Wahrscheinlichkeits-skala“. Die linke Kurve zeigt die Mortalität in Beziehung zur Konzentration,

die Kurve rechts hingegen die Mortalität in Bezug auf den Logarithmus der Konzentration. Es zeigt sich dabei, daß nur letztere Methode der Darstellung eine lineare Funktion liefert. Diese Methode der Aufzeichnung zeigt in diesem Falle sehr deutlich die Form der Verteilung der Variation. Sie ist wohl die günstigste Methode, um die individuelle Schwankung darzustellen.

Abb. 4. Letale Wirkung von Nicotin Sprays auf *Aphis rumicis*.

Therapeutische Breite.

Die therapeutische Breite erlangt man, indem man die mittlere letale Dosis durch die narkotische Dosis teilt. Dies entspricht der Differenz der entsprechenden Logarithmen. Mit Eviapan findet man den erfreulichen Wert von sechs.

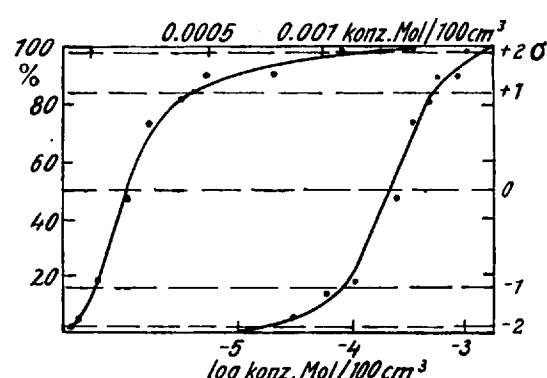


Abb. 3. Letale Wirkung von Nicotin Sprays auf *Aphis rumicis*.

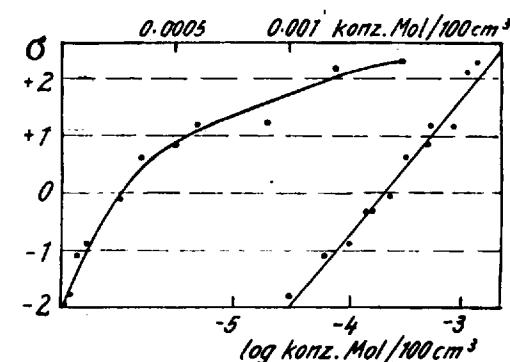


Abb. 4. Letale Wirkung von Nicotin Sprays auf *Aphis rumicis*.

In therapeutischer Hinsicht ist es nötig, daß man eine geringe Mortalität erzielt. Eine Mortalität von 1:1000 ist bedeutungslos im Laboratorium, in der Klinik hingegen macht dies eine therapeutische Methode unbrauchbar.

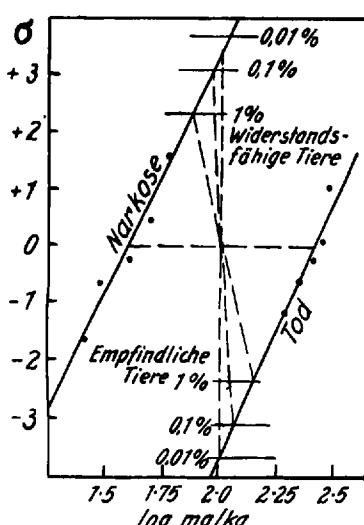


Abb. 5. Wirkung von Evipan-Natrium auf Mäuse.

von ähnlichem Gewicht und Alter waren, während Menschen, etwa an einer Klinik, in dieser Beziehung stärker von einander verschieden und außerdem krank sind, daher eine viel größere Variation zeigen müssen.

Zusammenfassung.

Eine Betrachtung der Verteilung der Variation bezüglich der Reaktion auf Pharmaka zeigt, daß es heute Methoden gibt, die diese Variation darzustellen und die mittlere Dosis zu bestimmen ermöglichen. Das Studium der statischen Variation, das durch das erhöhte Bedürfnis nach genauer biologischer Standardisierung von Arzneimitteln nötig geworden war, hat ein Ausmaß der Variation offenbart, das man nicht vermutet hatte. Es scheint auch, daß die Kurve der Variation in den meisten Fällen von asymmetrischem Typ ist und daß die Variation sich mehr nach dem Logarithmus der Dosis als nach der Dosis verteilt. Dies bedeutet das Vorkommen eines „Schwanzes“ von hoch resistenten Individuen, die störend wirken, wenn sie sich unter den Versuchstieren finden, und noch unangenehmer

sind, wenn sie in der klinischen Praxis erscheinen. So ergibt sich die theoretische Grundlage für das Verfahren der schrittweise verabreichten, kleineren Einzeldosen. Hierdurch wird eine a priori nicht genau bestimmbarer therapeutische Gesamtdosis ermöglicht, die dem jeweiligen Einzelfall individuell angepaßt ist.

Die dynamische Variation ist bisher weniger eingehend studiert worden als die statische Variation. Glücklicherweise ist erstere kleiner als letztere. Aber der Nachweis ihres Vorkommens zeigt, daß ihre Größe ausreicht, um von praktischer Bedeutung zu sein. Dieses Problem der dynamischen Variation ist etwas heikel, weil Variationen so leicht durch Versuchsfehler auftreten können und bei gewissenhaften Experimentatoren ein Prinzip der Ungewißheit wenig Anklang findet. Dennoch ist es von praktischer Bedeutung, weil es anzeigt, daß es eine Grenze für die Genauigkeit pharmakologischer Angaben gibt.

Bemerkung zu dem von Prof. Clark benutzten Begriff der „Standard Deviation“.

Nimmt man an, daß die Empfindlichkeit der einzelnen Tiere gegenüber einem Pharmakon gemäß der normalen Häufigkeitskurve variiert, so bedeutet das, daß diejenige Kurve, die die Zahl der auf eine bestimmte Dosis eben gerade reagierenden Tiere in Abhängigkeit von der Dosis darstellt, die bekannte Gaußsche Fehlerkurve ist. Bei den üblichen pharmakologischen Austestung bestimmt man aber im Gegensatz hierzu den Prozentsatz von Tieren, der auf eine Reihe von verschiedenen Dosen jeweils positiv reagiert. D. h. hierbei wird die Zahl der Tiere bestimmt, die auf alle Dosen bis zu einer bestimmten Dosis reagieren. Die dabei erhaltene Kurve ist demnach keine „Glockenkurve“, sondern eine S-Kurve. Entspricht die untersuchte Variation der normalen Häufigkeitskurve, so stellt die erhaltene S-Kurve das Integral der normalen Häufigkeitskurve dar. Das Integral der normalen Häufigkeitskurve stellt die Beziehung zwischen dem Abscissenmaßstab der Fehlerkurve und dem bis zu dem jeweiligen Abscissenwert abgeschnittenen Flächenstück der Fehlerkurve dar — letzteren Wert in unserem Falle in Prozenten der Gesamtfläche der Häufigkeitskurve (Gesamtfläche — Gesamtzahl der untersuchten Tiere). Als Maßeinheit der Abscisse der Fehlerkurve wird i. allg. die sog. mittlere Abweichung benutzt, die „Standard Deviation“. Ersetzt man nun die beobachteten Prozentwerte auf der Ordinate durch die ihnen zugeordneten Werte der mittleren Abweichung, so erhält man eine lineare Funktion. Hierdurch kann man also leicht erkennen, ob die untersuchte Variation der normalen Häufigkeitskurve gehorcht. Wesentlich einfacher als die Benutzung der Tabelle ist für den praktischen Gebrauch das von Schleicher & Schüll für diesen Zweck hergestellte „Wahrscheinlichkeitspapier“ mit linearer oder logarithmischer Abscisseneinteilung. Bei diesem Papier ist die Ordinate direkt in Prozente geteilt im Maßstab der mittleren Abweichung.

R. Havemann.

[A. 42.]

Analytisch-technische Untersuchungen

Die Bestimmung von Kohlendioxyd in ammoniakhaltigen Lösungen und die Analyse von Carbonat-Carbamat-Gemischen

Von Dr. phil. habil. G. PATSCHEKE, Kali-Forschungs-Anstalt G. m. b. H., Berlin

Eingeg. 21. April 1939

I. CO₂-Bestimmung in ammoniakhaltigen Lösungen.

Für die Bestimmung der Kohlensäure in Gaswässern wird ein Verfahren empfohlen^{1, 2, 3, 4, 5, 6}, das auf der Fällung der Kohlensäure mittels CaCl₂ und der Titration des CaCO₃-Niederschlags mit n-HCl beruht. Das Verfahren ist einer eingehenden Prüfung unterworfen worden, da bei seiner

Benutzung mit ammoniakalischen Carbonatlösungen Fehler aufraten. Diese konnten beseitigt werden.

Die erste Schwierigkeit lag darin, daß die Fällung des CaCO₃ in ammoniakalischer Lösung basische Bestandteile mitreißt, die zum größten Teil fest eingeschlossen werden und bei der Titration des Niederschlags Mehrbeträge ergeben. Nach dem Vorschlag von Pfeiffer^{2, 6} soll man daher vor Auflösung und Titration des Niederschlags die basischen Bestandteile bis zur Entfärbung von Phenolphthalein mit $\frac{1}{10}$ HCl neutralisieren. Bei der Analyse von reinen ammoniakalischen Sodalösungen wurde aber festgestellt, daß die vollständige Entfernung der basischen Bestandteile durch eine Vortitration nicht

¹⁾ Dyson, J. Gasbeleuchtung 27, 688 [1884].

²⁾ Pfeiffer, ebenda 41, 69 [1898].

³⁾ Linder, Fourteenth Annual Report on Alkali Works by the Chief Inspector for 1903. London, July 1904, S. 31.

⁴⁾ Mayer u. Hempel, J. Gasbeleuchtung 51, 381 [1908].

⁵⁾ Kropf, ebenda 59, 158 [1916].

⁶⁾ Ber-Lunge: Chemisch-technische Untersuchungsmethoden, Bd. IV, 177—178, 1933. Springer, Berlin.