

H) Geordnetes und ungeordnetes Wachstum

Die Eigenschaften der Zelle selbst und das sie umgebende Milieu bedingen das Verhalten der Zelle. Beim geordneten Wachstum liegen Regulationen in der normalen Zelle selbst vor und Regulationen von seiten des umgebenden Milieus, d. h. des gesamten Organismus. Die Regulationen in der normalen Zelle selbst bestehen in der kontrollierten Produktion der zur Selbstvermehrung befähigten Zellbestandteile; die Regulationen von seiten des Organismus in der teilungshemmenden Wirkung nervöser und hormonaler Faktoren. Der Stoffwechsel der normalen Zelle ist überwiegend oxydativ, der glykolytische Stoffwechsel durch die Atmung unterdrückbar; bei der oben diskutierten möglichen Beziehung zwischen Glykolyse und Produktion von Thymonucleinsäure würde hierin eine wichtige Wachstumsregulation liegen. Bei der malignen Zelle mit dem überwiegend glykolytischen Stoffwechsel würde diese Wachstumsregulation wegfallen und eine unkontrollierte Produktion von Thymonucleinsäure und damit ungehemmtes Wachstum stattfinden. Darüber hinaus muß aber die Regulation von seiten des Organismus unwirksam werden, indem die abgewandelte maligne Zelle sich den teilungshemmenden Wirkungen nervöser und hormonaler Faktoren entzieht.

Die maligne Zelle hat gegenüber der normalen Zelle eine solche Abwandlung erfahren, sei diese adaptiver⁹¹⁾ oder mutativer⁹²⁾ Natur, daß sie einmal eine vermehrte Stoffproduktion durchführen kann und andererseits das daraus bedingte Wachstum trotz der für die normalen Zellen vorhandenen Regulationen durchführen kann. Durch Herausnahme aus dem Regulationsystem des Organismus und Einbringen in das von den Regulationen freie System der Gewebekultur kann man auch Zellen des erwachsenen Organismus zu ständigem, quasi ungehemmtem Wachstum veranlassen. Im Organismus befinden sich diese Zellen in einem für den Zustand der Teilungsruhe adäquaten Milieu. Die Tumorzelle wandelt sich selbst so ab, daß dieses Milieu ihrem Wachstum adäquat wird. Unser Bestreben geht dahin, durch eine Abwandlung des Milieus durch Zusatz von Mitosegiften wieder eine Teilungshemmung bei der Tumorzelle zu erreichen. In neuerer Zeit werden zur Tumorbehandlung in größerem Umfang Hormone verwendet (Follikelhormon bei Prostatacarcinom, Testikelhormon bei Mammapar-

⁹¹⁾ H. Lettré, Z. Krebsforschg. 56, 5 [1948].

⁹²⁾ K. H. Bauer: Das Krebsproblem. Springer 1949.

nom, Cortison bei Lymphosarkom). Bei einigen Tumorarten ist also der Nachweis erbracht, daß ihre Wachstumsfähigkeit von der Höhe eines Hormonspiegels abhängig ist. In der selektiven Wirkung auf bestimmte Tumorarten spiegelt sich nur die Selektivität der Hormone wieder.

I) Schlußbemerkung

Die Entdeckung zellteilungshemmender Faktoren geht auf den belgischen Pathologen A. P. Dustin⁹³⁾ zurück. Seine Beobachtungen haben Anlaß zu einer Fülle von biologischen Arbeiten gegeben, deren Zahl sich noch vermehrte, als die polyploidisierende Wirkung des Colchicins auf Pflanzen entdeckt wurde⁹⁴⁾. Eigesti und Dustin jr.⁹⁵⁾ haben eine Zusammenstellung der Arbeiten bis 1947 gegeben, die etwa 1300 Literaturzitate umfaßt. In neuester Zeit berichtet Häggqvist⁹⁶⁾, daß es ihm gelungen sei, mit Hilfe von Colchicin auch Säugetiere polyploiden Charakters zu erhalten. Aber nicht nur die Biologie, auch die Chemie hat durch die Befunde Dustins Impulse erhalten, denn es ist kein Zweifel, daß die Chemie des Colchicins nicht weiter ausgearbeitet worden wäre, wenn die Zellwirkungen nicht das Interesse an diesem Körper erweckt hätten. In unseren eigenen Arbeiten haben wir bisher zum Studium der Abhängigkeit der Wirkung von der Konstitution, zur Klärung der Zellspezifität, der Frage der Wirkungssteigerung über 1000 Verbindungen untersucht, von denen ein großer Teil in eigenen Arbeiten und denen meiner Mitarbeiter neu hergestellt wurde. Diese Untersuchungen erforderten seit 1939 zur Austestung 350000 Gewebekulturen von Fibroblasten. Die Untersuchung der Wirkung chemischer Faktoren auf die sich teilende Zelle diente zugleich zur Analyse des Chemismus der Zelle. Die sich hierbei ergebenden Befunde bestimmten wieder die Art der zu synthetisierenden Verbindungen. So kommt es, daß dieses, dem Außenstehenden von der rein präparativen Chemie sehr weit entfernt scheinende Gebiet der Zellforschung, der Chemie eine Fülle von Problemen stellt, daß die Beantwortung einer Frage der Zellforschung oft von der Lösung eines präparativen Problems abhängig ist. So ist die Untersuchung der Mitosegifte ein Gebiet, an dem die Wechselwirkung von Chemie und Biologie besonders gut zu demonstrieren ist.

Eingeg. am 13. August 1951.

[A 378]

⁹³⁾ Bull. Acad. Méd. Belg. 1933, 585; 1934, 487. Arch. exper. Zellforschg. 22, 395 [1939].

⁹⁴⁾ A. P. Dustin, L. Havas u. F. Lits, C. v. Assoc. Anat. 32, 170 [1937]. A. F. Blakeslee, C. v., Acad. Sci. Paris 205, 476 [1937].

⁹⁵⁾ Colchicine Bibliography Lloydia 10, 65 [1947].

⁹⁶⁾ G. Häggqvist u. A. Baue, Hereditas 36, 329 [1950].

Insect-Repellents

Von Dr. G. E. UTZINGER, Organ. Chemische Anstalt der Universität Basel (Schweiz).

Insect-Repellents sind Mittel, die Insekten durch Geruch oder geschmackliche Wirkung davon abhalten sollen, sich auf der Haut niederzulassen und Blut zu saugen. Die im Handel verwendeten Repellents und die Anforderungen, die an derartige Produkte zu stellen sind, werden besprochen. Sodann werden Testmethoden, Handelsmischungen und Kleiderimprägnierung sowie die Synthese einiger wichtiger Insect-Repellents behandelt.

Der Begriff „Insect-Repellents“

Der Ausdruck „Insect-Repellents“ ist der englischen Sprache entnommen, da sich eine einheitliche deutsche Bezeichnung bis jetzt nicht durchzusetzen vermochte. Er umfaßt diejenigen Substanzen und Substanzgemische, welche Insekten davon abhalten, sich auf der Haut niederzulassen und Blut zu saugen. Im Register der Chemical Abstracts finden sich die einschlägigen Arbeiten neuerdings unter dem Stichwort Insectifuges.

Solche Substanzen sind in den Tropen schon lange in Gebrauch. Die Bearbeitung des Problems wurde aber erst während des zweiten Weltkrieges zu einem dringenden Bedürfnis, als es galt, die Soldaten in den pazifischen tropischen Kampfgebieten vor infizierenden Insekten zu schützen.

Die Substanzen, welche vorher in gefährdeten Gegenden zum Schutze gegen die Insektenplage gebraucht wurden, waren hauptsächlich ätherische Öle, die gebräuchlichsten darunter: Citronellöl, Zimtöl, Pfefferminzöl, Campher, Nelkenöl und Flohkraut, an synthetischen: Terpinylacetat, Salicylsäureester, Äthylenglykol¹⁾. Mit ihnen wurde mehr ein qualitativer subjektiver Schutz

¹⁾ J. H. Draize, J. Pharm. exptl. Therap. 93, 26 [1948].

vor der lästigen Zudringlichkeit der Insekten, als eine prophylaktische Behinderung am Stechen erreicht, da diese Mittel zu wenig wirksam sind, um einen absoluten Schutz gegen die Insekten zu gewähren.

Über die Wirkungsweise dieser Substanzen war man von Anbeginn der Untersuchungen nur auf Vermutungen angewiesen, welche in Anbetracht der Vielfalt von Insekten bis jetzt nicht zu einer einheitlichen Auffassung führten. Es muß deshalb schon als eine praktisch wertvolle Erkenntnis gewertet werden, wenn sich empirisch herausstellte, daß die Repellent-Wirkung summarisch als unspezifisch bezeichnet werden darf²⁾, obschon bei jedem eine gegenüber verschiedenen Insektenarten differenzierte Wirkung leicht festgestellt werden konnte. Es bleibt aber offen, ob diese Differenzierung auf die Mitwirkung anziehender Stoffe (attractants) auf der Haut, welche sehr spezifisch wirken, zurückzuführen ist.

Das erstrebenswerte Ziel, eine Substanz (oder ein Substanzgemisch) zu finden, welche einen 100 proz. Schutz vor Insektenstichen über mehrere Stunden gewährt und zugleich die unten

²⁾ V. G. Dethier: Chemical Insect Attractants and Repellents. The Blakiston Company 1947, S. 201.

angeführten weiteren Anforderungen erfüllt, ist bis heute noch nicht ganz erreicht, man darf jedoch mit gutem Gewissen von einer 90proz. Wirksamkeit sprechen.

Wir verstehen unter Insect-Repellents heute Substanzen, welche, gleichmäßig auf der Haut verrieben, den Prozentsatz von Insektenstichen gegenüber der ungeschützten Hautfläche auf weniger als 10 Prozent reduzieren.

Abgrenzung gegenüber Insektiziden

Die Repellents unterscheiden sich von den Insektiziden dadurch, daß sie Insekten nicht vernichten, sondern abhalten sollen. Natürlich wäre die Möglichkeit, die Insekten beim Absitzen durch momentane Kontaktwirkung oder Lähmung eines lebenswichtigen Organes vergiften zu können, praktisch auch brauchbar. Eine solche Wirkung wurde jedoch bis jetzt nur an natürlichen Giften beobachtet³⁾. Die Giftigkeit solcher Stoffe für den menschlichen Organismus wäre nicht außer acht zu lassen. Die natürlichen „Knockdown“-Gifte haben zudem den Nachteil, daß sie auch mit dem Luftsauerstoff reagieren und daher sehr labil sind.

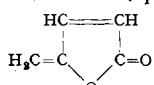
Die brauchbarsten künstlichen Kontakt-Insektizide führen erst einige Stunden nach der Berührung zum Tode der Insekten, so daß ihre Wirkung auf eine Infektion keinen Einfluß mehr hat.

Das Verhältnis der beiden Begriffe Repellent und Insektizid wird durch eine biologische Überlegung besser definiert. Es ist bekannt, daß Lebewesen mit den meisten der auf sie lauernden Gefahren vertraut sind. Daß viele von ihnen dennoch – menschlich ausgedrückt – keines natürlichen Todes sterben, beruht auf einem, allerdings ebenso verbreiteten Überraschungsmoment, gegen welches in jedem Organismus zahlreiche Sicherungen vorhanden sind. Ein Insektizid ist eine Substanz, in welcher das Überraschungsmoment zur Wirkung kommt. Ein Repellent läßt bei den Insekten die Warnungsvorrichtungen funktionieren. Das Repellent kann dabei, muß aber nicht, giftig sein.

Die künstlichen Insektizide enthalten Elemente (zum Beispiel organisch gebundenes Halogen), welche in natürlichen organischen Substanzen nicht vorkommen und für welche in den Insekten daher keine Sicherungen vorhanden sind. Die natürlichen Repellents sind zumeist ätherische Öle, welche auf kleine Lebewesen giftig wirken und daher den Insekten als Gifte bekannt sind. Zum Beispiel: Campher, Menthol, Thymol, Sandelöl und Kopaivabalsam.

Danach wäre zu erwarten, daß Insekten künstliche Repellents nicht kennen und nur insofern darauf reagieren, indem sie sie als natürliche Substanzen empfinden. Viele der synthetischen Substanzen besitzen eine konstitutionelle Ähnlichkeit mit ätherischen Ölen. Drei synthetische, konstitutionell noch ungeklärte α , β -ungesättigte $C_{12}H_{18}O$ -Ketone, welche aus Cyclohexanon und Mesityloxid durch Kondensation in Äther mittels Natriumalkoholat erhalten wurden, zeigten in diesem Sinne Repellent- und Giftwirkung (letztere an roten Waldameisen festgestellt).

Der Giftwirkung dieser Substanzen dürfte ein ähnlicher Mechanismus zugrunde liegen, wie er vielen einfachen Antibiotika zugeschrieben wird. Das Antibiotikum Protoanemonin könnte ebenso gut Modellsubstanz für ein Repellent sein.



Alle diese Substanzen enthalten aktive olefinische Doppelbindungen, welche nach Cavallito⁴⁾ u. a. SH-Gruppen und Amino-Gruppen von Fermenten binden können und auch mit Luftsauerstoff giftige Peroxyde bilden. In der zusammenfassenden Arbeit über Insektizide von P. Läuger, Martin und Müller⁵⁾ wurde die Gruppierung $-C=C-C=O$ für die Giftwirkung natürlicher Insektizide verantwortlich gemacht, was einer etwas begrenzteren Formulierung der aktiven Doppelbindung gleichkommt.

Verwendet man beim unten beschriebenen Ameisentest als Köder Apfelschnitzel, so faulen diese über den Repellents mit aktiver Doppelbindung viel schneller als im Blindversuch.

³⁾ Pyrethrine, Nelkenöl.

⁴⁾ C. J. Cavallito u. F. J. Kirchner, „The unsaturated Lactone structure“, J. Amer. Chem. Soc. 69, 3030 [1947].

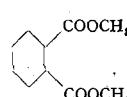
⁵⁾ P. Läuger, H. Martin, P. Müller, Helv. chim. Acta 27, 892 [1944].

In der amerikanischen Literatur²⁾ werden die Repellents unterteilt in geruchlich wirkende und geschmackverdorbende Stoffe. Eine genaue Abgrenzung ist nicht möglich, da es Substanzen gibt, welche über beiderlei Sinneszellen wirken können, doch lassen sich die Repellents, nach ihren Eigenschaften, in zwei große Gruppen teilen. Ausgesprochene Duftstoffe wirken schon auf Distanz, allerdings nicht weiter als 15 cm und verflüchten sich in den verwendeten Mengen auf der Haut innerhalb weniger als drei Stunden. Zu dieser Gruppe darf man wohl die ätherischen Öle zählen.

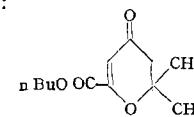
Die jüngste Entwicklung synthetischer Produkte bringt für die menschliche Nase praktisch geruchlose Substanzen hervor, welche in Dosen von 0,5 cm² 25proz. Lösung auf 250 cm² Hautfläche eine Wirkungsdauer bis zu 6 h und mehr erzielen. Solche Substanzen sind substituierte Benzoesäure-diäthylamide⁶⁾. Diese Wirkungsdauer zeigen auch α -aralkyl-substituierte Acetessigsäure-diäthylamide⁷⁾. Bei diesen Substanzen lassen es die Insekten bis zu einer ganz kurzen Berührung kommen. Da die Substanzen widrig bitter schmecken, darf man sie sehr wahrscheinlich als degoutierend wirkende Substanzen betrachten, also als solche, die über die Geschmackszellen wirken. Dethier unterteilt noch weiter in indirekt wirkende Repellents, welche Lockstoffe durch physikalische oder chemische Einflüsse verfälschen.

Die Repellents der Praxis

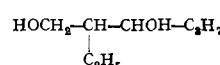
Die Herstellung und Erforschung synthetischer Substanzen mit Repellent-Wirksamkeit ist offenbar rein empirische Wege gegangen. Bis jetzt wurden über 5000 Substanzen auf Repellent-Wirkung geprüft, die große Mehrzahl davon im Orlando-Institut, in USA. Davon haben sich bis jetzt nur wenige praktisch bewährt. Unter diesen sind zu nennen:



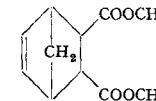
I Dimethylphthalat



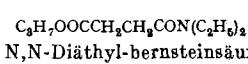
II Indalon⁸⁾ = 2,2-Dimethyl-2,3-dihydro- γ -pyron-6-carbonsäure-n-butylester



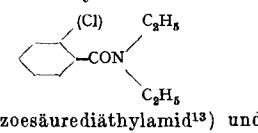
III Rüters # 612¹⁰⁾ = 2-Athylhexandiol (1,3)



IV Dimethylcarbat¹¹⁾ = Cis-bicyclo(2,2,1)-5-hepten-2,3-dicarbonsäure-dimethylester

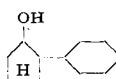


V N,N-Diethyl-bernsteinsäure-halbamid-n-propylester¹²⁾

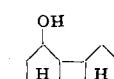


VI Benzoësäurediäthylamid¹³⁾ und im Kern substituierte Derivate⁶⁾

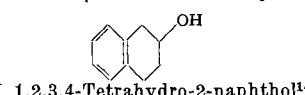
Folgende Substanzen wurden vorübergehend praktisch verwendet, sind aber durch die Entwicklung überholt:



VIII 2-Phenylecyclohexanol¹⁴⁾



IX 2-Cyclohexyl-cyclohexanol¹⁴⁾



X 1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthol¹⁴⁾

Eine Mischung von VIII und X findet sich in der Literatur unter der Bezeichnung N. M. R. J. 201, eine solche von VIII und IX unter N. M. R. J. 448.

Es ist offensichtlich nicht leicht, für diese konstitutionell so verschiedenen Substanzen eine Beziehung zwischen Konstitution

⁶⁾ J. R. Geigy A. G., Basel, D.P.-Anm. p 38783 IVa/451 [1948].

⁷⁾ G. Ed. Utzinger, Schweiz. P.-A. No. 66140, „Neue Amide und Insektenabwehrmittel sowie Verfahren zu deren Herstellung“ [1951].

⁸⁾ „More effective mosquito repellents tested at the Orlando, Fla. Laboratory 1942–1947“, B. V. Travis, F. A. Morton, H. A. Jones u. J. H. Robinson, J. Econ. Entomol. 42, 686–94 [1949].

⁹⁾ Ford, Kilgore Development Corp., A. P. 2138540 [1938].

¹⁰⁾ M. S. Kulpiński, F. F. Nord, J. org. Chemistry 8, 262 [1943].

¹¹⁾ Travis, Morton, U.S. Dept. Agr. Bur. Entomol. Plant Quarantine E. 698, 6.

¹²⁾ Vgl. Fußnote 8.

¹³⁾ S. J. Gertler (to the United States of America as presented by the Secy. of Agriculture) A. P. 2408389, Okt. 1946.

¹⁴⁾ Jachowski, Pijoan, Science [New York] 104, 266–69 [1946].

und Wirkungsweise zu finden, hingegen schmecken sie alle bitter.

Einen Versuch, die Repellent-Wirksamkeit nach chemischen Gruppen zu ordnen, hat das Orlando-Laboratorium⁸⁾ unternommen und nachstehende Reihenfolge aufgestellt:

Amide, Imide > Ester, Lactone > Äther, Acetale, Säure-anhydride usw.

Vergleichsrepellent gegen *Aedes aegypti* war Rütgers # 612, gegen *Anopheles* Dimethylphthalat. An den Vergleichsrepellents können schwankende Versuchsbedingungen festgestellt werden.

Eine Zusammenstellung der physikalischen Daten von 37 Repellents geben *W. J. Svirbely, W. B. Tuemmler* und Mitarbeiter¹⁵⁾. Eine Beziehung zwischen physikalischen Eigenschaften und Wirksamkeit ist daraus nicht zu ersehen.

Eine Charakterisierung der gemeinsamen Eigenschaften der bis jetzt gefundenen Repellentsubstanzen ergibt nur sehr allgemeine Merkmale.

- 1) Alle Repellentsubstanzen sind Neutralstoffe. Diese Einschränkung ergibt sich aus der Forderung nach Verträglichkeit auf der Haut. Wirksamkeit zeigen auch Säuren und Amine.
- 2) Die Substanzen sind schwerflüchtige viscose Öle oder Kristallate mit niedrigem Schmelzpunkt. Die Repellents müssen einerseits einen von den Insekten noch registrierbaren Dampfdruck haben, sich aber möglichst langsam verflüchtigen.
- 3) Soweit darüber Mitteilungen vorliegen, schmecken sie nach Maßgabe ihrer Löslichkeit in Wasser bitter.

Anforderungen an ein Repellent

Die Ansprüche an ein Repellent beschränkten sich ursprünglich auf die nächstliegenden Momente:

- 1) Die für einen Tag erforderliche Menge sollte nicht mehr als DM 1.- (Fr. 1.—) kosten.
- 2) Das Repellent soll Ungeziefer auf Distanz halten.
- 3) Das Repellent soll keine Reizungen oder Ekzeme verursachen und soll auf der Haut nicht spürbar sein.
- 4) Das Repellent soll den Textilien gegenüber indifferent sein.

Die U.S.-Army verwandte im Kriege eine Mischung der Substanzen I, II und III im Verhältnis 60 : 20 : 20 (keine Lösungsmittel). Diese Mischung bildet eine pappige Masse, welche das Atmen der Haut erschwert, und da Dimethylphthalat ein Lösungsmittel für Kunststoffe ist, verpappten Uhrgläser und Armbänder aus diesem Material. Weiter stellte sich heraus, daß sich die kosmetischen Eigenschaften des Repellents bei Schweiß-Ausbrüchen sehr unangenehm veränderten. Die erwähnten Substanzen sind etwas wasserlöslich und die bittere Lösung gelangt dann zum Mund und in die Augen, wo sie eine zwar schwache, aber doch irritierende Reizung der Schleimhäute verursacht. Zudem verschwindet die Repellentwirkung beim Schwitzen sehr schnell. Aber gerade unter diesen atmosphärischen Bedingungen werden die Insekten aggressiv. Die amerikanischen Soldaten mußten auch in den von Insekten heimgesuchten Kampfgebieten angehalten werden, Repellents einzurichten, freiwillig taten sie es nicht.

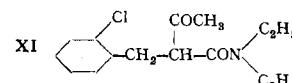
Die praktische Felderfahrung mit den ersten Substanzen hat dazu geführt, an ein Repellent sehr bestimmte Anforderungen zu stellen, und hat das Schwergewicht der Ansprüche wesentlich verlagert.

An erste Stelle ist „cosmetic acceptability“ gerückt, die kosmetischen Annehmlichkeiten wurden zum wichtigsten Kriterium¹⁶⁾.

Die Beurteilung für den zivilen Bedarf leidet an einem kaufmännischen Handicap. Dimethylphthalat ist ein sehr billiges technisches Lösungsmittel. Rund 80% der Konsumenten benutzen ein Repellent nicht unter nachteiligen Bedingungen (Feuchtigkeit, Hitze, Schweiß). Dimethylphthalat ist daher die Wirksubstanz unzähliger Handelsprodukte und wird, wenn auch ohne großen Erfolg, weiter verkauft. Die Gestaltungskosten eines wasser- und schweißbeständigen Repellents betragen aber mindestens das Fünffache. Erfreulicherweise ist immerhin festzustellen, daß in der Schweiz das höheren Ansprüchen genügende KIK-Geigy¹⁷⁾, welches gemischte Chlorbenzoësäure-dialkylamide

enthält, Dimethylphthalat zu verdrängen vermochte, obschon die kosmetischen Eigenschaften des ersteren nicht restlos befriedigen.

In der Wirkung vergleichbar, aber ohne Geruch und ohne ein verändertes Gefühl auf der Haut hervorzurufen, bringen o-Chlor-benzyl-acetessigsäure-dialkylamide (XI)¹⁸⁾ eine Vervollkommenung in kosmetischer Richtung. Laboratoriumsversuche an *Aedes aegypti*¹⁸⁾ und Feldversuche an *Aedes (ochlerotatus)*



*rusticus, communis, caspius, flavescens*¹⁹⁾ mit einem technischen Präparat, 10% o-Chlorbenzyl-acetessigsäure-diäthylamid enthaltend, und einem Gesamtgehalt von 25% an substituierten Acetessigsäure-diäthylamiden in Isopropylalkohol gaben eine Wirkungsdauer von 5–6 Stunden (von Fremdpersonen ermittelt). Acetessigsäure-diäthylamid ist neuerdings ein leicht zugängliches Ausgangsmaterial²⁰⁾.

Das Testen

Um Tausende von Substanzen testen zu können, ist zunächst ein einfaches Verfahren notwendig.

Eine oberflächliche Orientierung ist mit roten Waldameisen möglich. In einem geschlossenen Käfig wird ihnen auf einer mit Testsubstanz getränkten Tonscheibe Nahrung angeboten. Die Ergebnisse können nur qualitativ gewertet werden, da sich die Repellents in Tonscherben länger halten als auf der Haut.

Zu gründlichen Testen werden *Anopheles quadrimaculatus* (Überträger der Malaria), *Aedes aegypti* (Überträger des Gelbfiebers) und als mittel-europäische Stechmücke (*culex pipiens*) verwendet. Entweder werden ein geschnittenes Meerschweinchen oder ein menschlicher Unterarm, welche mit einem Repellent eingebettet sind, einer gezählten Anzahl hungriger, frischer Imagines zum Stechen angeboten. Die Einzelversuche dauern ca. 15 min und werden in größeren Zeitabständen, jede halbe Stunde oder jede Stunde wiederholt. Auf diese Weise wird die Zeit bis zu den ersten Stichen ermittelt. Diese Zeitspanne, vom Moment des Einreibens bis zu den ersten Stichen, wird als Wirkungsdauer definiert. Während der ganzen Wirkungsdauer nimmt die Intensität der Wirkung kontinuierlich ab, ein verminderter Schutz ist aber auch nach der registrierten Schwelle der ersten Stiche noch vorhanden. Es vergehen dann noch einige Stunden, bis die Insekten wieder ungehindert stechen. Die ungehinderte Stechlust der Insekten wird im Schweiz. Tropeninstitut an einem Kontrollhandschuh über der nicht mit Repellent bestrichenen Hand des Versuchspartners registriert.

Die Distanzwirkung wird nach dieser Methode nur geschätzt, da über die Geschmackszellen wirkende Stoffe bei kurzer Distanzwirkung eine gute Dauer aufweisen, also kein direkter Zusammenhang besteht. In den Entwicklungsjahren wurde die Distanzwirkung in Geruchmeßapparaten (Olfactometer)²¹⁾ ermittelt. Mit der Entwicklung von Präparaten mit Dauerwirkung wurde auf die Distanz verzichtet.

Natürlich spielen auch beim Testen die atmosphärischen Bedingungen, wie Feuchtigkeitsgehalt der Luft, Temperatur und Barometerstand eine wesentliche Rolle, da erstens die Insekten ihre Aktivität hauptsächlich an vom Menschen unangenehm empfundenen, schwülen Tagen entfalten, und zweitens die Respiration der Haut und damit der attraktiv wirkende Duftstoffwechsel durch die Haut mit den atmosphärischen Bedingungen stark variiert.

Schließlich bestehen starke individuelle Unterschiede in Respiration und Resorption der Repellents durch die Haut unter denselben Bedingungen. Die Wirkungsdauer eines Präparates kann daher nur statistisch ermittelt werden.

Zur Beurteilung eines Repellents gehört auch die Kenntnis seiner Wirkung auf Gewebe und Organe nach Resorption.

¹⁵⁾ *W. J. Svirbely, W. M. Eareckson, OII K. Matsuda, H. B. Pickard, J. S. Solet u. W. B. Tuemmler, J. Amer. Chem. Soc.* 71, 507–509 [1949].

¹⁶⁾ *Dethier*², S. 214.

¹⁷⁾ *Beobachtungen und Untersuchungen über den Wirkungsbereich des neuen Repellent KIK-Geigy*, *R. Wiesmann u. R. Lotmar, Acta Tropica* 6, 293–349 [1949].

¹⁸⁾ Getestet im Schweiz. Tropeninstitut, Basel.

¹⁹⁾ Ausgeführt unter der Leitung von Petersen in Fa. H. Lundbeck & Co. A/S, Kopenhagen.

²⁰⁾ *G. Ed. Utzinger, „Verfahren zur Herstellung von Acylessigsäure-dialkylamiden“*, Schweiz. P.-Anm. No. 68069 [1951].

²¹⁾ *Dethier*², S. 140.

Dimethylcarbat entsteht über eine *Diels-Alder*-Diensynthese ausgehend von Cyclopentadien mit Maleinsäureanhydrid. Die o-Chlorbenzyl-acetessigsäure-dialkylamide entstehen durch einfache Alkylierung von Acetessigsäure-dialkylamid mit o-Chlorbenzylchlorid.

Literatur

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, folgen hier noch einige Literaturangaben seit 1947 (ein vollständiges Literaturverzeichnis bis 1946 findet sich in *Dethier*²⁾).

„Tse-Tse-fly repellents“, S. M. Findly J. Hardwicke, A. J. Phelp., Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 40, 341–4 [1946], Biol. Abstr. 21, 1548 [1947]. Ein befriedigendes Repellent gegen die Tse-Tse-Fliege ist noch nicht gefunden.

„Insect Repellents“, M. Pijvan, Soap, Sanit. Chemicals 23, 124–7, 173, 75 [1947].

„Laboratory evaluation of repellents and toxicants as clothing treatments for personal protection from fleas (Flöhe) and ticks (Zecken)“, N. Smith u. Douglas Burnett, Amer. J. Trop. Med. 28, 599–607 [1948].

„Insect-repellents as cosmetics“, W. G. Allister, Soap. Parfum. Cosmet. 22, 848–50, 882 [1949]. Bekannte synthetische Produkte und ätherische Öle, Pyrethrumextrakte, Thymian, Geraniol, Sassafras, Campher, Citronellöl, Zubereitung in Crème.

„Insect-repellent compositions“, Glen H. Morey (to Commercial Solvents Corp.), A. P. 2527322 [1950]. Dialkyl-hexahydrophthalate. 25 proz. Lösung in Kerosin. 8 h Test beschrieben.

„Ketones“, Carl E. Johnson (to Standard Oil Co. of Indiana), A. P. 2458603 [1949], (aus Olefinen und Säureanhydriden).

„Unsaturated Ketones“, G. E. Lukas u. R. C. Swann (to Pure Oil Co.), A. P. 2457696 [1948] (aus Diolefinen und Säureanhydrid).

„Substituted aldehydes as insect repellents“, P. D. Bartlett u. A. Schneider (to the U.S.A. as presented by the Secy. of the Army) A. P. 2537022 [1951], 2-Äthyl-2 (β -Cyanoäthylbutyraldehyd) etc. fabries im-pregnants.

„Field test with mosquito and sandfly repellents in Alaska“, K. H. Applewhite u. C. N. Smith, J. econ. Entomol. 43, 353–7 [1950], N,N-Diäthylbersteinsäurehalbamid-n-propylester und Mandelsäurehexylester waren dort gut.

„Insect-repellents“, S. J. Gerlitz, A. P. 2469228 [1949], Mixts. of benzylether and ZnO.

Eingeg. am 25. Juli 1951 [A 374]

Die radioaktive Verseuchung und ihre Gefahren beim Arbeiten mit Radio-Indikatoren

Von Dr. H. GÖTTE, Max-Planck-Institut für Chemie, Mainz

In steigendem Maße bedient sich die Forschung der Radio-Indikatormethode. Eine Reihe von Veröffentlichungen zusammenfassender Art¹⁾ haben auf die großen Anwendungsmöglichkeiten in Chemie, Biologie und Medizin hingewiesen, ohne jedoch im einzelnen auf das laboratoriumsmäßige Arbeiten einzugehen. Diese Arbeit soll insbes. auf eine der Hauptschwierigkeiten beim Arbeiten mit radioaktiven Atomarten, die Verseuchung, hinweisen und zeigen, wie man ihr begegnet.

Die Verschleppung radioaktiver Atomarten

Das Arbeiten mit radioaktiven Substanzen birgt Schwierigkeiten und Gefahren in sich, die besondere Vorsichtsmaßregeln erfordern. Radioaktive Präparate unterscheiden sich, wenn sie in visuell erfassbaren Mengen vorhanden sind, durch nichts von inaktivem Material, da die Radioaktivität von keinem unserer Sinne wahrgenommen werden kann. Dazu kommt, daß häufig die reinen Radioelemente oder ihre Verbindungen in völlig unsichtbaren Mengen vorliegen und so ihre Anwesenheit übersehen werden kann.

Oberstes Gebot bei jeglicher Arbeit mit Radio-Isotopen ist daher Sauberkeit. Eine Sauberkeit, die höchstens mit der bakteriologischer Laboratorien zu vergleichen ist. Ebenso wie es eine Verseuchung in der Bakteriologie oder Medizin gibt, spricht man von der radioaktiven Verseuchung eines Laboratoriums oder von radioaktiver Infektion. Während aber Bakterien oder Bazillen durch Sterilisation zu töten sind, lassen sich die radioaktiven Atome nicht vernichten.

Die radioaktive Verseuchung bietet zunächst eine Gefahr für das arbeitende Versuchspersonal. Zum anderen gefährdet sie die Versuchsergebnisse. Dieser zweiten Seite der Verseuchungsgefahr ist noch schlechter zu begegnen als der ersten, weil die hierfür ausreichenden Mengen radioaktiver Substanzen erheblich kleiner sind, ja häufig bis an die Grenze des überhaupt Nachweisbaren reichen.

Alle chemischen Operationen, z. B. Destillieren, Ausfällen von Niederschlägen, Filtrieren von Flüssigkeiten, sowie Pulvern und Abfüllen fester Substanzen usw., können die Quelle einer Verseuchung sein, wenn nicht äußerst sorgfältig gearbeitet wird.

Schon beim Umgießen von Flüssigkeiten kann ein an der Außenwand des Gefäßes herablaufender Tropfen auf die Tischplatte geraten. Trocknet er dort oder auch an der äußeren Glaswand an, so gerät sehr leicht die in ihm gelöste aktive Substanz an die Hände des Versuchspersonals und wird weiter verschleppt. Es sollten daher Flüssigkeiten, die Isotope oder deren Verbindungen gelöst enthalten, nie ohne Hilfe eines Glasstabes umgegossen werden. Des weiteren können Spritzer von radioaktiven

Lösungen unvermutet in andere Gefäße gelangen. Gießt man z. B. eine Flüssigkeit aus einer Vorratsflasche in eine Aktivität enthaltende Lösung, um z. B. eine Fällungsreaktion vorzunehmen, so kann leicht ein Tropfen in die Vorratsflasche oder auf deren Rand spritzen. Damit ist das in der Vorratsflasche befindliche Reagenz verseucht. Jedesmal, wenn es erneut verwendet wird, trägt es seine Aktivität in die mit ihm ausgeführten Reaktionen. Man sollte es sich daher zur Regel machen, niemals aus Vorratsflaschen in radioaktive Lösungen zu gießen, sondern die benötigten Reagenzien in gesondert abgefüllten Mengen aus Bechergläsern oder Erlenmeyerkolben zuzutropfen. In diesen Gefäßen übrigbleibende Lösung ist zweckmäßig zu verwerfen.

Die beim Arbeiten mit radioaktiven Substanzen kurzer und mittlerer Halbwertszeit auftretenden Mengen und die sich daraus ergebenden Konzentrationen kommen in der gewöhnlichen Chemie oder Medizin nicht vor. Effekte wie Adsorption an Filterpapier, Glas- oder Metallwänden, Entstehung von Radio-Kolloiden und Verflüchtigung durch Sublimation oder im Dampfstrom, die in der Makrochemie häufig zu vernachlässigen sind, können bei so kleinen Quantitäten die Versuchsergebnisse ungeheuer beeinträchtigen, ja dazu führen, daß die Aktivität unerwartet völlig verloren geht oder an unerwünschten Stellen wieder auftritt.

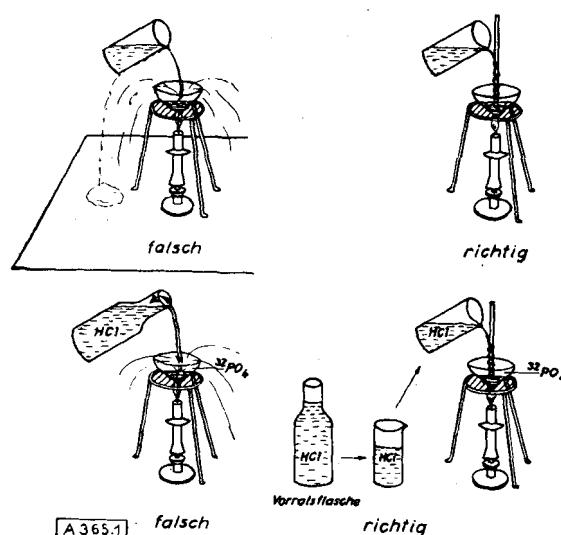


Bild 1. Zugabe einer Reagenzlösung zu einer aktiven Lösung

¹⁾ M. Schacht, „Verwendung von Radio-Elementen und stabilen Isotopen für Indikatormethode in der nichtbiologischen Chemie“, diese Ztschr. 61, 465 [1949]; R. Fleischmann, „Anwendung der radioaktiven und stabilen Isotope“, ebenda 61, 277 [1949]; F. Weygand, „Anwendung der stabilen und radioaktiven Isotope in der Biochemie“, ebenda 61, 285 [1949]; H. Götte, „Der radioaktive Kohlenstoff und seine Handhabung im Laboratorium“, ebenda 63, 89 [1951].