IX.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Über die Beziehungen der chemischen Konstitution zur pharmakologischen Wirkung bei Antimonpräparaten.

Von

Otto Brunner.

Untersuchungen über das Verhalten von Sb-Präparaten im Körper sind nur vereinzelt und unvollständig ausgeführt worden. In toxikologischer, therapeutischer oder rein physiologischer Hinsicht liegen in der Literatur darüber keine eingehenden Versuche vor. *re vera* ist nur bekannt, daß Antimon stets toxisch gewirkt hat und seiner Toxizität wegen ohne Unterschied sämtliche Antimonialien als giftig betrachtet wurden. Ein Grund, letzteres zu bezweifeln, hat nie vorgelegen, da bis anhin nur Brechweinstein, Stibio-Kali tartaricum, Tartarus stibiatus seu emeticus medizinisch in Betracht kam, der ja bekanntlich auch neben seiner Brechwirkung resorptiv stark toxisch ist.

Der Literatur zufolge wird dem Antimon nachgesagt, daß es bereits im 16. Jahrhundert in toxikologischer Richtung eine hohe Bedeutung genoß, so daß es von Paracelsus als höchstes Arkanum sämtlicher Mineralien gerühmt wurde, und selbst gegen Pest und andere Seuchen vielfache Verwendung fand. Der unvorsichtige Gebrauch dieser Antimonialien, vielleicht auch die stete Verunreinigung der Sb-Präparate mit Arsen, führte zu jener Zeit allerdings häufige Todesfälle herbei, so daß eine förmliche Proskription der sog. Spagirischen Mittel, die Anfangs des 17. Jahrhunderts ordiniert wurden, von Seiten der Fakultäten zu Paris, Heidelberg und des Pariser Parlamentes herbeigerufen wurde, was natürlich zur Folge hatte, daß die Antimonialien mit vereinzelter Ausnahme (Tartarus stibiatus) aus dem Arzneischatze verschwanden. Dieses Verschwinden der Sb-Präparate aus der Therapie hängt sicher auch mit dem Umstande zusammen,

daß dieselben außer der bekannten Brechwirkung sonst therapeutisch nicht verwertet wurden. Denn trotz der nahen Verwandtschaft in den Grundzügen der Wirkung zu den Arsenpräparaten haben sich doch rein empirisch keine brauchbaren Indikationsstellungen für die Sb-Präparate, ähnlich denen der Arsens, finden lassen. Erst in neuerer Zeit, als die spezifisch toxische Wirkung mancher Arsenverbindungen gegen Spirillen, der natürlich in letzter Instanz doch eine Arsenwirkung zugrunde liegt, bekannt geworden, wurde man dazu geführt zu prüfen, ob sich in dieser Richtung vielleicht auch die Sb-Präparate verwenden ließen.

Dem ganzen therapeutischen Interesse der letzten Jahrzehnte für die Sb-Präparate entsprechend, haben dieselben auch pharmakologisch keine besondere Beachtung mehr gefunden. Auch Cloetta¹⁾ ist zu seinen Untersuchungen über die Angewöhnung an Sb-Präparate lediglich durch die Ergebnisse bei seinen Experimenten über Arsenimmunität geführt worden. Es hat sich dabei die Tatsache ergeben, daß im Gegensatz zu Arsen mit Antimon sich keine hochgradige Immunität erzielen läßt, und daß dementsprechend auch die Resorptionsgröße des verabreichten Antimons mit der Dauer der Immunisierung eher zu- als abnimmt. Ganz besonders auffallend aber war der Unterschied zwischen den beiden von Cloetta verwendeten Präparaten: Brechweinstein und Kaliumpyrostibiat, indem sich das letztere sowohl bei der einmaligen, wie bei der wiederholten Zufuhr als viel weniger toxisch erwies, als der Brechweinstein. Aus dem ihm vorliegenden Material war Cloetta nicht in der Lage, irgend eine bestimmte Erklärung für dieses verschiedene Verhalten der beiden wasserlöslichen Sb-Präparate aufzustellen. Da diese Frage aber ein allgemeines Interesse hat, als Beitrag zu unseren Kenntnissen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung, und da, wie erwähnt, zurzeit den Sb-Präparaten ein besonderes Interesse entgegengebracht wird, so erschien es mir wohl der Mühe wert, die Lösung dieser Frage zu versuchen. Es kamen hierfür in Betracht systematische Untersuchungen über Resorption, Ablagerung und Ausscheidung im Tierkörper und die allfälligen Beziehungen der chemischen Konstitution der betreffenden Verbindungen zu den gefundenen Resultaten.

Entsprechend der Beobachtung von Cloetta, daß bei Hunden sich mit Antimonpräparaten keine nennenswerte Immunität erzielen lasse, ist unter anderem von L. G. Rowntree & John J. Abel²⁾

1) Cloetta, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 64, S. 361.

2) The Journ. of Pharm. and exper. Therap. Vol. II, Nr. 2.

festgestellt worden, daß auch die Spirillen, speziell Trypanosomen, keine Festigkeit gegen Sb-Präparate erwerben. Es decken sich somit die Versuche an diesen kleinen Lebewesen mit den Resultaten am Säugetier. Da nun bekanntlich bei Arsen ebenfalls eine Übereinstimmung besteht, insofern, als die am Säugetier festgestellte Arsentoleranz sich auch häufig bei Trypanosomen erzielen läßt, so eröffnet dieser Unterschied zwischen Arsen und Antimon, wie schon angedeutet, eine aussichtsreiche Perspektive für die Gewinnung besonders therapeutisch kräftiger Präparate gegen Spirillosen.

Auf den Zweck meiner Arbeit zurückkommend, läßt sich eine Erklärung für das verschiedene Verhalten der beiden Sb-Präparate: Brechweinstein und Kaliumpyrostibiat, vorläufig nicht geben; ich weise darauf hin, daß das Sb im Brechweinstein dreiwertig, im Kaliumpyrostibiat fünfwertig ist, und daß beim Pyrostibiat die Antimonsauerstoffgruppe ein Bestandteil der zugrunde liegenden Pyroantimonsäure ist, während im Brechweinstein, als einem Sb-Salz (Antimonyl-SbO) der Weinsäure, das Sb im basischen Bestandteil des Salzes enthalten ist, wie aus den Formeln ersichtlich:

In beiden Fällen jedoch entsteht wohl im Organismus durch Dissoziation eine Antimonsauerstoffverbindung.

Experimentelles.

Bevor ich nun zu den eigentlichen Versuchen übergehe, muß ich mich eingehender mit der Methodik der Sb-Bestimmung beschäftigen. Die hier aufgeführte Art war die gravimetrische. Da diese mir jedoch sehr umständlich und daher zeitraubend erschien, so versuchte ich zuerst die Sb-Bestimmung auf dem rascheren titrimetrischen Wege durchzuführen nach den bekannten 3 Methoden a) jodometrisch, b) mit Kaliumbromat, c) mit Kaliumpermanganat. Sämtliche Versuche scheiterten jedoch daran, daß ich es nicht mit reinen Lösungen des Salzes zu tun hatte, sondern stets eine Menge anderer Stoffe vorhanden waren, teils organischer, teils unorganischer Natur, herrührend von den Tierorganen, dem Kot usw., so daß ein klarer Farbumschlag nicht zu konstatieren war. Ich kehrte somit reumütig zur gravi-

metrischen Methode zurück. Immerhin möchte ich aus meinen titrimetrischen Vorversuchen mit wässrigen Brechweinsteinlösungen nicht unerwähnt lassen, daß ich stets ca. um 1 Proz. niedrigere Werte erhielt, als später bei den gravimetrischen Versuchen. Ob dies auf einen konstanten Fehler der Bestimmung als Trisulfid oder auf eine Verunreinigung des Brechweinsteins zurückzuführen ist, entgeht meiner Kenntnis; immerhin ist der Fehler derart gering, daß er die Analysen für meine Zwecke nicht weiter beeinträchtigt hätte.

Das sich hier bewährte Verfahren der gravimetrischen Sb-Bestimmung ist folgendes:

Die organische Substanz wird in der gewöhnlichen Weise mit HCl und KClO_3 zerstört, vom ungelösten abfiltriert und mit heißem HCl-haltigen Wasser nachgewaschen. Auf dem Wasserbade wird dann die HCl teilweise aus dem Filtrate verjagt, mit Wasser verdünnt und die noch vorhandene Säure mit Ammoniak etwas abgestumpft. In die saure, verdünnte, kalte Lösung leitet man H_2S ein und erwärmt während des Einleitens langsam zum Sieden. (Die Lösung darf mehr Säure enthalten, wie z. B. bei der Fällung von Cu.) Der Niederschlag wird hierauf auf einem Filter gesammelt, ausgewaschen, das Filter samt Inhalt unter Erwärmen auf dem Wasserbade in HCl aufgelöst, filtriert, wieder mit H_2O verdünnt, mit NH_3 abgestumpft und wie anfangs mit H_2S neuerdings gefällt. Diese zweite Fällung bezweckt, die dem ersten Niederschlag noch anhaftenden Verunreinigungen organischer Natur zu beseitigen. Der auf einem Goochtiiegel gesammelte Niederschlag wird mit einem Waschwasser ausgewaschen, hergestellt aus sehr verdünnter, heißer Essigsäure durch Einleiten von H_2S . Das mit dem Tiegel beschickte Glasrohr wird bis zum Stopfen in den Bombenofen eingeschoben. Diesen erhitzt man ca. 1 Stunde lang auf 130° und leitet zugleich einen kräftigen Kohlensäurestrom durch, und erhöht dann die Temperatur auf $280\text{--}300^\circ$, ohne den Gasstrom zu unterbrechen, während 2 Stunden. Das aus dem Ofen austretende Glasrohr wird noch durch H_2SO_4 und H_2O geleitet, um einen sicheren Abschluß zu haben. Hierauf läßt man auf 70° abkühlen und im Exsikkator erkalten.

Die auf diesem Wege ausgeführten Urinalysen gaben genaue Resultate, während die Kotanalysen zu hohe Werte lieferten. Ich korrigierte deshalb die Kotanalyse dahingehend, daß ich den zweimal mit H_2S gefällten Niederschlag in frisch bereitetem Ammoniumsulfid auflöste und dann mit HCl fällte, wobei die zu hohe Werte gebenden Verunreinigungen auf dem Filter zurückblieben. Die nach diesem Verfahren durchgeführten Kontrollversuche für Kotanalysen ergaben

bei Zusatz bestimmter Mengen eines Antimonsalzes zum Hundekot sehr gute Resultate.

Zunächst sollte also festgestellt werden, wie sich verschiedene Sb-Präparate in bezug auf die Resorptionsgröße der verabreichten Salze verhalten, um festzustellen, ob vielleicht hieraus sich Erklärungen für die verschiedene Giftwirkung ergeben.

Die Versuche wurden an Hunden alle in der Weise durchgeführt, daß das betreffende Sb-Präparat, quantitativ abgewogen, entweder mit der Schlundsonde oder in der Nahrung vermischt (in Fleisch eingewickelt) den Tieren in den Magen gebracht wurde. Die Hunde wurden dann in den Stoffwechselkäfig gebracht und Harn und Kot getrennt aufgefangen und zwar jeweils noch 3 Tage über die letzte Antimondosis hinaus.

Ich gebe die Versuche in der Reihenfolge, wie ich sie ausgeführt habe. Sie erstrecken sich auf 11 Sb-Präparate, von denen 5 aus chemischen Fabriken stammen und 2 in liebenswürdiger Weise von chemischen Instituten mir übermittelt wurden; 3 Sb-Präparate habe ich herstellen lassen und ein weiteres endlich, das Antimontriamid der Thioglykolsäure, habe ich mir selbst hergestellt.

Ich möchte nicht unterlassen, hier vorzuheben, welche große Schwierigkeiten es machte, eine genügende Anzahl wasserlöslicher Sb-Verbindungen zu erhalten. Trotz Umfrage bei vielen chemischen Fabriken zeigte sich, daß im Handel nur ganz wenige solcher Präparate vorrätig sich finden. Die Herstellung anderer Verbindungen wurde von den Fabriken wegen der großen technischen Schwierigkeiten abgelehnt. Es durften natürlich auch keine Präparate verwendet werden, deren Dissoziationsprodukte lokal reizend oder giftig resorptiv wirken, durch welche Einschränkung die Schwierigkeiten in der Wahl und Beschaffung des nötigen Materials noch bedeutend vermehrt wurden.

Da es sich bald herausstellte, daß der aus der Formel berechnete Sb-Gehalt keineswegs immer dem vorhandenen Gehalt entsprach, habe ich prinzipiell bei jedem Präparat den Sb-Gehalt analytisch bestimmt. Auf die Befunde beziehen sich somit die im folgenden bei jedem Präparat beigegefügtten Sb-Gehaltzahlen und nicht auf berechnete.

Es deckte sich übrigens beinahe der gefundene Sb-Gehalt mit dem theoretischen Werte; einzig das aus einer Fabrik bezogene Sb-Oxalat-Kaliumoxalat zeigte sich um ca. 10 Proz. weniger Sb-haltig.

I. Versuch

mit Antimonfluorid-Ammoniumsulfat, $\text{SbF}_3 \cdot (\text{SO}_4)(\text{NH}_4)_2$, ein Doppelsalz, kristallinisch, in H_2O löslich mit saurer Reaktion; 38,56 Proz. Sb; Mol. Gew. = 309,354.

Hund, 6350 g, weiblich, erhält 5 Tage lang 0,02 g pro die in Fleisch. Der zur Analyse in diesem Zeitraum gesammelte Kot und Urin enthält:

Urin: 0,0044 Sb_2S_3 = 7,90 Proz.

Kot: 0,0136 Sb_2S_3 = 24,43 Proz. der eingegebenen Menge.

Mit demselben Präparat wurden bei einem anderen Hunde Angewöhnungsversuche durch kontinuierliche Darreichung ausgeführt. Als der Hund im Verlauf derselben auf eine tägliche Dosis von 0,05 g angelangt war, wurden Kot und Urin von 3 Tagen gesammelt; in denselben wurden gefunden:

Urin: 0,0084 Sb_2S_3 = 10,06 Proz.

Kot: 0,0260 Sb_2S_3 = 31,13 Proz. der eingegebenen Menge.

8 Tage später wurde wieder Kot und Urin von demselben Hunde während 3 Tagen gesammelt, bei einer täglichen Zufuhr von 0,05 g. Es wurden gefunden:

Urin: 0,0174 Sb_2S_3 = 20,83 Proz.

Kot: 0,0227 Sb_2S_3 = 27,18 Proz. der eingegebenen Menge.

Vergleicht man die bei den Versuchen mit diesem Salz erhaltenen Resorptionszahlen des Urin, so ergibt sich eine steigende Zunahme der resorbierten Menge mit der Dauer der Zufuhr von 7,9 Proz. bis zu 20,8 Proz.

Um auch über die Verteilung des zugeführten Salzes im Körper etwas orientiert zu werden, habe ich den Hund, nachdem er im Ganzen 2,10 g erhalten hatte, durch Chloroform getötet und Hirn, Milz und Leber auf Sb analysiert.

Gefunden:

Hirn	67 g:	0,0018 Sb_2S_3 = 0,0049 Proz.	} an Sb-Salz des Organgewichtes.
Milz	24 g:	0,0032 Sb_2S_3 = 0,024 Proz.	
Leber	211 g:	0,0168 Sb_2S_3 = 0,014 Proz.	

II. Versuch

mit Antimonfluorid-Ammoniumfluorid $4 [\text{SbF}_3 \cdot (\text{NH}_4)\text{F}]$, ein Doppelsalz, schwer löslich in H_2O , Reaktion sauer; 60,56 Proz. Sb. Mol. Gew. = 856,968.

Starker Hund, 12700 g, männlich, erhält pro die 0,05 g in zwei Portionen verteilt, 3 Tage lang = 0,15 g total. Kot und Urin zur Analyse gesammelt geben die Werte:

Urin: 0,0040 Sb_2S_3 = 3,39 Proz.

Kot: 0,0642 Sb_2S_3 = 54,49 Proz. der eingegebenen Menge.

Ein weiterer Versuch mit demselben Hund, der allerdings inzwischen noch ein anderes Sb-Salz zur Prüfung erhalten hatte, ergab mit derselben Dosierung während drei Tagen folgende Ergebnisse:

Urin: $0,0152 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 12,9 \text{ Proz.}$

Kot: $0,0550 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 46,67 \text{ Proz. der eingegebenen Menge.}$

Also auch hier war mit der längeren Dauer der Verabreichung von Sb-Präparaten eine Erhöhung der Resorptionsgröße eingetreten.

Mit demselben Präparat wurde ferner ein kräftiger Airdale-Terrier 19500 g chronisch gefüttert. Als er sich am 18. Tag der Fütterung befand und täglich 0,03 g aufnahm, wurden Kot und Urin von 48 Stunden gesammelt und analysiert; darin gefunden:

Urin: $0,0120 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 12,72 \text{ Proz.}$

Kot: Analyse leider verunglückt.

Es zeigt sich neuerdings auch hier mit der Dauer der täglichen Zufuhr des Antimonsalzes eine Zunahme der Resorptionsgröße.

Da es trotz der wochenlangen sorgfältigen Zufuhr des Salzes nicht gelungen war, das Tier irgendwie an das Präparat zu gewöhnen, indem bei jeder weiteren Erhöhung der Dosis immer wieder Erbrechen eintrat, wurde dasselbe mit Chloroform getötet und Leber, Milz und Hirn analysiert.

Gefunden:

Hirn 73 g: $0,0002 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = \text{bedeutungslos}$

Milz 50 g: $0,0025 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,0063 \text{ Proz.}$ } an Sb-Salz des

Leber 492 g: $0,0894 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,0233 \text{ Proz.}$ } Organgewichtes.

III. Versuch

mit Antimonoxalat-Kaliumoxalat, $\text{Sb}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 3 \text{ K}_2(\text{C}_2\text{O}_4) + 6 \text{ H}_2\text{O}$, ein Doppelsalz, in Wasser sehr leicht löslich, sauer, 13,65 Proz. Sb; Mol. Gew. = 1111,096.

Ca. 8 Monate alter, weiblicher Hund, 7250 g, erhält 3 Tage lang je 0,10 g, was er gut zu ertragen scheint. Analyse ergibt:

Urin: $0,0131 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 14,31 \text{ Proz.}$

Kot: $0,0402 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 44,01 \text{ Proz. der eingegebenen Menge.}$

Es wird versucht, den Hund an das Präparat anzugewöhnen, er scheint dasselbe auch ganz gut zu ertragen, doch trat bei einer täglichen Zufuhr von 0,125 g am 8. Tage plötzlich der Tod ein. Die Analyse der Organe lieferte folgendes Resultat:

Hirn 70 g = eben sichtbare Mengen von Sb_2S_5 .

Leber 227 g: $0,0261 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,037 \text{ Proz. an Sb-Salz.}$

IV. Versuch

mit Antimonfluorid-Kaliumfluorid, $\text{SbF}_3 \cdot \text{KFl}$, ein Doppelsalz, in H_2O mit saurer Reaktion sehr leicht löslich; 51,71 Proz. Sb; Mol. Gew. = 235,3.

Das Arbeiten mit diesem Salze ist mit großen Schwierigkeiten verbunden, weil es überaus stark brechenregend wirkt; Dosen von 0,02 g erzeugten schon heftiges Erbrechen und starke Diarrhoe; also wesentlich stärker wirkend wie Brechweinstein.

Mit vieler Mühe und Geduld gelang es mir 8 Tage lang sehr geringe Dosen in Gelatinebouillon einem Hunde, männlich, 8400 g, bis zur Gesamtdosierung von 0,15 g einzugeben. Die Analyse der während dieser Zeit aufgefundenen Sekrete ergab folgendes:

Urin: 0,0186 Sb_2S_3 = 16,94 Proz.

Kot: 0,0314 Sb_2S_3 = 28,19 Proz. der eingegebenen Menge.

Ein weiterer Versuch mit demselben Hunde, nach einer Zufuhr des Präparates während 8 Tagen, nämliche Dosierung, ergibt:

Urin: 0,0241 Sb_2S_3 = 21,95 Proz.

Kot: Kolben geplatzt beim Zersetzen der organischen Substanz.

Bei diesem stark giftigen Präparat hat somit auch eine deutliche Steigerung der Resorptionsgröße bei längerer Darreichung stattgefunden.

V. Versuch

mit Antimontriamid der Thioglykolsäure, $\text{Sb}(\text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CONH}_2)_3$, kristallinische Masse, im warmen Wasser sehr leicht löslich, schwach alkalisch, 34,39 Proz. Sb; Mol. Gew. = 252,27.

Die mit diesem Salze im pharmakologischen Institut der John Hopkins-Universität durchgeführten Tierversuche bewogen mich, auch in meinem Falle die Wirkungen festzustellen. Da das Präparat nirgends erhältlich war, und auch die Thioglykolsäure gar nicht käuflich ist, mußte ich mich entschließen, die Substanz selbst herzustellen, wobei ich den Angaben von Rowntree und Abel folgte.

Darstellung: 100 g Thioglykolsäure ($\text{HS} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$) wurden durch Destillation gereinigt und im Rückflußkühler mit dem dreifachen Volumen absoluten Alkohol und einigen Tropfen Schwefelsäure in der Wärme in den Ester übergeführt ($\text{HS} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$). Hierauf auf dem Wasserbade unter Anwendung des Vakuums der Überschuß an Alkohol entfernt und der Rückstand dreimal mit wenig Wasser und ganz verdünnter Sodalösung zum Entfernen der H_2SO_4 im Scheidetrichter gewaschen, der schwere Ester durch ein Filter gelassen und 1 Tag lang mit geschmolzenem CaCl_2 getrocknet. Der Ester ist ein überaus widerlich riechendes, farbloses Öl, das bei ca. 155° siedet. Ausbeute 78 g Ester.

Unter schwachem Erwärmen wird dem Ester ca. 30 g Sb_2O_3 zugefügt, das sich bis auf einen kleinen Rest löst, es bildet sich der Sb-Ester der Thioglykolsäure:

Dieser Sb-Ester wird mit dem dreifachen Volumen absoluten Alkohol vermischt und ca. 1 Stunde lang trockenes NH_3 eingeleitet. Unter gelinder Erwärmung schied sich ein dickes, schwach gelb gefärbtes Öl am Boden des Gefäßes aus, das Triamid des Esters $\text{Sb}(\text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CONH}_2)_3$, dessen Menge sich auf Zusatz von ca. $\frac{1}{2}$ Liter Äther zu der überstehenden Flüssigkeit noch vermehrte. Nach Stehen über Nacht wurde das erstarrte Öl herausgekratz und im H_2SO_4 -Exsikkator 3 Tage stehen gelassen. Während dieser Zeit kristallisiert die Hauptmenge des Öles.

Die Substanz gibt mit kaltem Wasser einen rein weißen Kristallbrei, der aber schon in H_2O von 35° fast in jedem Verhältnis löslich ist. Beim Abkühlen der schwach gelb gefärbten Lösung kristallisiert die Substanz in vollständig farblosen, dünnen Schuppen, die sich bei gelindem Erwärmen spielend lösen.

4 Monate alter, männlicher Hund, 7280 g, erhält pro die 0,02 g in Fleisch während 5 Tagen, was er gut erträgt; die Analyse der während dieser Zeit gesammelten Sekrete lieferten folgendes Resultat:

Urin: 0,0040 Sb_2S_3 = 5,86 Proz.

Kot: 0,0213 Sb_2S_3 = 31,19 Proz. der eingegebenen Menge.

VI. Versuch

mit Tetramethylstibinjodid, $Sb(CH_3)_4J$, weißes, wasserlösliches Pulver; 39,77 Proz. Sb; Mol. Gew. = 307,21.

Hund, männlich, 8480 g, erhält 3 Tage hindurch pro die 0,30 g in Fleisch = 0,90 g total, was er sehr gut erträgt. Analyse ergibt:

Urin: 0,0093 Sb_2S_3 = 1,88 Proz.

Kot: 0,0456 Sb_2S_3 = 9,04 Proz. der eingegebenen Menge.

Bei dem mit diesem Salze durchgeführten Immunisierungsversuche erhielt ein sehr kräftiger, männlicher Hund, 17400 g, 0,40 g pro die (7. Tag der Immunisierung), Kot und Urin zur Analyse verarbeitet, gaben die Resultate:

Urin: 0,0078 Sb_2S_3 = 3,48 Proz.

Kot: 0,0256 Sb_2S_3 = 11,41 Proz.

und am 35. Tag des Immunisierungsversuches bei 1 g täglicher Zufuhr:

Urin: 0,0268 Sb_2S_3 = 4,78 Proz. der eingegebenen Menge.

Auch hier ist eine Zunahme der an sich geringen Resorptionsgröße unter wiederholter Zufuhr zu konstatieren.

Nach einer durch die kontinuierliche Darreichung bedingten Gesamteinnahme von 20,70 g $Sb(CH_3)_4J$, die der Hund bei größter Freßlust und Munterkeit spielend erträgt, wurde er durch Chloroform getötet. Die Analyse der Organe zeigten die Werte:

Hirn 80 g: 0,0018 Sb_2S_3 = 0,004 Proz.

Leber 565 g: 0,0996 Sb_2S_3 = 0,031 Proz. an Sb-Salz.

VII. Versuch

mit Triphenylstibinsulfid, Sulfoform genannt $(C_6H_5)_3Sb \cdot S$, aus dem chemischen Institut der Universität Berlin, eine ausgezeichnet kristallisierende, beständige Substanz, sehr leicht löslich in warmem Olivenöl; 31,36 Proz. Sb; Mol. Gew. = 383,39.

Die Substanz wurde mir durch deren Darsteller Herrn Dr. L. Kaufmann in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt. Durch ihn¹⁾ sind auch mit derselben schon toxikologische Versuche an Kaninchen bei subkutaner Injektion ausgeführt worden.

1) Biochem. Zeitschr., Bd. 28, p. 85.

Weiblicher Spitzer, 6700 g, erhält pro die 0,5 Substanz mit der Schlundsonde in Emulsionsform, 3 Tage lang = 1,50 g total. Es zeigte sich zunächst weder Erbrechen noch sonst eine Störung. Am 3. Tage traten plötzlich Lähmungserscheinungen an den hinteren Extremitäten auf, am 6. Tage erfolgte der Exitus. Die zur Analyse gesammelten Sekrete lieferten folgendes Resultat:

Urin: $0,0068 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 1,01 \text{ Proz.}$

Kot: $0,0100 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 1,48 \text{ Proz.}$ der eingegebenen Menge.

In Anbetracht der geringen Ausscheidung durch den Kot hat also jedenfalls eine bedeutende Retention des Antimons stattgefunden. Analyse der Organe:

Hirn 75 g: $0,0058 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,014 \text{ Proz.}$	} Gehalt an Sb-Salz des Organgewichtes.
Leber 444 g: $0,0540 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,027 \text{ Proz.}$	

Im Uterus befanden sich 6 fast ausgetragene Foeten, von denen jeder 150 g wog; die Analyse von 2 derselben ergab unter sich ganz übereinstimmende Resultate, von denen ich das eine hier anführe.

Gefunden:

Foetus 150 g: $0,0038 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,0056 \text{ Proz.}$ an Sb-Salz.

Ein weiterer Versuch mit derselben Substanz wurde an einem sehr kräftigen Hunde, 13600 g, männlich, durchgeführt. Das Tier erhielt während 6 Tagen pro die je 1,0 g ebenfalls mit der Schlundsonde in Emulsionsform. Die letzte Eingabe wurde nach ca. einer halben Stunde erbrochen.

Hier zeigt sich eine relativ sehr geringe Lokalwirkung im Vergleich zur Dosierung bei den übrigen Präparaten. Am 7. Tage traten aber wiederum Lähmungserscheinungen der hintern Extremitäten auf. Das Tier blieb jedoch dabei ziemlich munter und machte sogar wiederholte Koitusversuche im Hof. (Vgl. die in der Literatur stets wiederkehrende Angabe, daß Sb Impotenz hervorrufe.) Am 9. Tage zeigte sich vollständige Lähmung der hintern Extremitäten und am 10. Tage trat der Tod ein.

Der Urin war ganz klar, reichlich und zitronengelb, Kot zur Diarrhoe neigend.

Gefunden:

Urin: $0,0107 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,47 \text{ Proz.}$

Kot: $0,0210 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,93 \text{ Proz.}$ der eingegebenen Menge.

Diese Zahlen sprechen für eine intensive Retention des eingebrachten Antimons.

In den Organen gefunden:

Hirn 82 g: $0,0036 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,0098 \text{ Proz.}$	} an Sb-Salz des Organgewichtes.
Milz 25 g: $0,0025 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,0222 \text{ Proz.}$	
Leber 594 g: $0,0411 \text{ Sb}_2\text{S}_3 = 0,0162 \text{ Proz.}$	

Man hätte erwarten dürfen, daß die Zahlen höher ausfallen würden, es muß somit das Antimon noch in anderen Organen (Fett Knochen, Muskeln) abgelagert worden sein.

VIII. Versuch

mit Magnesiumpyrochlorantimoniat, $\text{Mg}(\text{SbCl}_7) + 9 \text{H}_2\text{O}$, aus dem chemischen Institut der Universität Basel, gelbe, wasserlösliche Kristalle, mit stark saurer Reaktion, sehr hygroskopisch und leicht zersetzlich; 22,53 Proz. Sb; Mol.-Gew. = 545,81.

Junger, männlicher Hund, 9750 g, erhält in 3 Tagen 1,20 g und zwar 0,40 g pro die, was er gut erträgt. In den Sekreten gefunden:

Urin: 0,0040 Sb_2S_3 = 1,05 Proz.

Kot: 0,0606 Sb_2S_3 = 15,95 Proz. der eingegebenen Menge.

Ein weiterer Versuch mit 0,30 g in 3 Tagen an einem kleinen Mopser, 8600 g, männlich, gab die Resultate:

Urin: 0,0018 Sb_2S_3 = 1,89 Proz.

Kot: 0,0200 Sb_2S_3 = 21,48 Proz. der eingegebenen Menge.

Versuche mit 0,60 pro Dosi gelangen bei diesem Hunde nicht, da Erbrechen erfolgte, welch letzteres wohl zum Teil bedingt war durch die leichte Zersetzlichkeit des Präparates.

IX. Versuch

mit Tetramethylstibinsulfid, $[\text{Sb}(\text{CH}_3)_4]_2\text{S}$, eine ekelhafte, nach Asa foetida riechende, braune Substanz, im warmen Wasser mit neutraler Reaktion löslich; 61,06 Proz. Sb; Mol.-Gew. = 392,66.

Junger, weiblicher Hund, 6570 g, erhält mit der Schlundsonde pro die 0,10 g 3 Tage lang, was er gut erträgt. Gefunden:

Urin: 0,0070 Sb_2S_3 = 2,72 Proz.

Kot: 0,0165 Sb_2S_3 = 6,41 Proz. der eingegebenen Menge.

X. Versuch

mit Tetramethylstibinsulfat, $[\text{Sb}(\text{CH}_3)_4]_2\text{SO}_4$, leicht wasserlösliche Kristalle, schwach saure Reaktion; 52,07 Proz. Sb; Mol.-Gew. = 456,47.

Kräftiger Schäferhund, männlich, 21 000 g, erhält in 3 Tagen eine Gesamtdosis von 0,3 g, was er sehr gut erträgt.

Gefunden:

Urin: 0,0078 Sb_2S_3 = 3,52 Proz.

Kot: 0,0178 Sb_2S_3 = 8,04 Proz. der eingegebenen Menge.

XI. Versuch

mit Natriummetantimoniat, $\text{SbO}_2 \text{NaO}$, ein in heißem Wasser sehr schwer lösliches Salz; 42,95 Proz. Sb; Mol.-Gew. = 191,25.

Ich wählte absichtlich dieses schwer lösliche Salz, um die Resorptionsgröße zu konstatieren. Dosen von 1 g wurden vom Tiere sehr gut ertragen.

jedoch trat kurze Zeit nachher sehr starke Diarrhoe ein. Das Versuchstier, kräftiger Hund 21 000 g, erhielt in 2 Tagen 0,10 g. In den Sekreten wurden gefunden:

Urin: 0,0014 Sb_2S_3 = 1,55 Proz.

Kot: 0,0674 Sb_2S_3 = 74,83 Proz. der eingegebenen Menge.

Die vorstehenden Versuche wurden unternommen, um festzustellen, ob sich irgend eine Gesetzmäßigkeit aus der Resorptionsgröße im Vergleich zur Giftwirkung ableiten lasse. In dieser Richtung wurden gar keine positive Ergebnisse erzielt. Präparate, die sehr gut ertragen wurden, wie z. B.

Kaliumpyrostibiat,
Tetramethylstibinjodid,
Triphenylstibinsulfid,
Magnesiumpyrochlorantimoniat,
Tetramethylstibinsulfid,
Tetramethylstibinsulfat,
Natriummetantimoniat

zeigen keinen wesentlichen Unterschied in der Resorptionsgröße zu den stark giftig wirkenden Präparaten:

Brechweinstein,
Antimonfluorid-Ammoniumsulfat,
Antimonfluorid-Ammoniumfluorid,
Antimonoxalat-Kaliumoxalat,
Antimonfluorid-Kaliumfluorid,
Antimontriamid der Thioglykollsäure.

Wir können aus diesen Ergebnissen vorläufig nur den negativen Schluß ziehen, daß die Größe und Leichtigkeit der Resorption sicher nicht die Ursache sein kann der verschiedenen toxischen Wirkung der einzelnen Präparate.

Immunisierungsversuche.

Nun hat die Erfahrung gezeigt, daß mitunter Verhältnisse, die bei einer einmaligen Verabreichung einer Substanz durchaus unklar bleiben, wesentlich klarer hervortreten, wenn man diese Substanz längere Zeit Tieren verabreicht und die Erscheinungen bei der sogenannten Angewöhnung verfolgt. Wie bereits erwähnt, ist schon von Cloetta festgestellt worden, daß eine Angewöhnung an Sb-Präparate in der Weise, wie sie bei Arsen erfolgt, d. h. durch Resorptionsverweigerung, nicht eintritt. Es war aber doch denkbar, daß die verschiedenen Sb-Präparate sich untereinander bei der chronischen Darreichung verschieden verhalten konnten. Vorerst jedoch stellte

ich die akute toxische Wirkung der betreffenden Präparate auf die Magenschleimhaut, also die Brechdosis fest, um an der Hand dieser Zahlen eine Direktive zu haben, mit welcher Dosierung ich bei der chronischen Behandlung zu beginnen habe.

Brechdosis.

Das Erbrechen trat innerhalb einer Stunde auf nach Verabreichung folgender Dosen (Prüfung stets an 2—3 Tieren):

1. Brechweinstein	0,05 g
2. Kaliumpyrostibiat	1,0 "
3. Sb-Fluorid-Ammoniumsulfat	0,09 "
4. Sb-Fluorid-Ammoniumfluorid	0,03 "
5. Sb-Oxalat-Kaliumoxalat	0,25 "
6. Sb-Fluorid-Kaliumfluorid	0,02 "
7. Sb-Triamid der Thioglykolsäure	0,10 "
8. Tetramethylstibinjodid	1,50 "
9. Triphenylstibinsulfid	1,0 "
10. Tetramethylstibinsulfid	1,0 "
11. Magnesiumpyrochlorantimoniat	0,80 "
12. Tetramethylstibinsulfat	1,50 "

Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung, daß wir die Sb-Präparate in zwei Gruppen teilen können, solche, die bis zu 0,10 g brechenerregend wirken und solche, die erst in viel höheren Dosen die Magenschleimhaut reizen.

Präparate bis zu 0,10 g brechenerregend:

Brechweinstein,
Antimonfluorid-Ammoniumsulfat,
Antimonfluorid-Ammoniumfluorid,
Antimonfluorid-Kaliumfluorid,
Antimontriamid der Thioglykolsäure.

Präparate erst mit höherer Dosierung brechenerregend:

Antimonoxalat-Kaliumoxalat,
Kaliumpyrostibiat,
Tetramethylstibinjodid,
Triphenylstibinsulfid,
Magnesiumpyrochlorantimoniat,
Tetramethylstibinsulfid,
Tetramethylstibinsulfat,
Natriummetantimoniat.

Antimonoxalat-Kaliumoxalat, das bei 0,25 g brechenerregend wirkt, dürfte wohl zur ersten Gruppe gehören, und lediglich infolge

seines geringen Antimongehaltes die Dosis 0,10 g überschritten haben. Vollständige Klarheit über dieses Präparat werden uns die mit dieser Substanz durchgeführten Rattenversuche ergeben.

I. Versuch.

Weiblicher Schnauzer, 8200 g, erhält am 18. September 1911 0,125 g $\text{Sb}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 3 \text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$, d. h. die Hälfte der Brechdosis. Ich beabsichtigte, diese Dosierung 10 Tage durchzuführen, um dann die Dosis weiter zu steigern. Dieser Plan wurde wie folgt zerstört: am 4. Tage wurde bereits jede Nahrung refüsiert; am 9. Tage zeigte sich das Tier ziemlich elend und am 10. Tage erfolgte der Exitus. Der Hund wies einen Verlust des Körpergewichtes von 1200 g auf, und die Sektion der Organe ergab:

Herz, Lungen, Leber und Magen normal, nur die Dickdarmwandungen waren stark blutig injiziert; es fehlten also die lokalen Reizerscheinungen bei der Aufnahme des Mittels. Die Dickdarmveränderungen sind möglicherweise auf Ausscheidungsvorgänge zurückzuführen.

II. Versuch.

Männlicher Schnauzer, 8800 g, erhält am 18. September 1911 10 Tage lang je 0,09 g $\text{SbFl}_3(\text{SO}_4)(\text{NH}_4)_2$, also die Hälfte der festgesetzten Brechdosis, die allerdings bei einem kräftigeren Hunde eruiert worden war. Am 10. Tage erfolgte sehr heftiges Erbrechen, worauf während 7 Tagen die Dosis auf 0,05 g reduziert wurde. Am 17. und 18. Tage der Immunisierung wurde der Urin zur Analyse gesammelt:

Urin: = 10,06 Proz.

Auf 0,07 g gestiegen während 3 Tagen und dann sofort wieder auf 0,09, trat hier wiederum heftiges Erbrechen ein. Neuerdings Reduktion auf 0,05 g (4 Tage) und am 27. Immunisierungstag zur Analyse eingesetzt, zeigte sich im Urin 20,83 Proz., somit hat innerhalb 10 Tagen die Resorption um 10 Proz. zugenommen. Ein nochmaliges Erhöhen der Dosis auf 0,07 g führte zu heftigem Erbrechen. Das Tier zeigte sich äußerst erschöpft und wurde nach einer Gesamteingabe von 2,10 g Salz am 35. Tage der Immunisierung mit Chloroform getötet. Der Verlust an Körpergewicht betrug 3050 g.

Sektionsbefund: Leber stellenweise speckig anämisch verfärbt, Nieren desgleichen, Herz braungelb, schlaff; Blutungen in der Wand des rechten Vorhofes unter dem Epikard. Magen ohne Besonderheiten. Am Duodenum und oberen Teil des Dünndarmes zeigten sich zahlreiche Blutungen; Dickdarm stellenweise stark injiziert, Lungen normal.

Es ist somit bei diesem Präparat nicht gelungen, eine Angewöhnung auch nur geringen Grades zu erzielen.

III. Versuch

mit $4[\text{SbFl}_3(\text{NH}_4)\text{Fl}]$ am 21. September 1911.

Sehr kräftiger Airdale-Terrier, männlich 19500 g, erhält während 8 Tagen 0,015 g pro Dosi = die Hälfte der festgesetzten Brechdosis, in

rohem Fleisch eingepackt. Ohne irgendwelche toxischen Symptome verträgt das Tier die sukzessiv steigende Dosis von 0,03 g. Am 10. Okt. zur Analyse eingesetzt zeigt der Urin 10,60 Proz. an Sb-Salz.

Am 13. Oktober wird die Dosis sofort auf 0,05, am 17. auf 0,06 g erhöht, tritt tags darauf Erbrechen ein. Reduktion auf 0,04 g während 5 Tagen, wieder Steigen auf 0,05 g, am 30. Oktober auf 0,06 g wird das Tier am 42. Tag zur Analyse eingesetzt. Urin zeigt 12,72 Proz. an Sb-Salz.

Am 47. Tag auf 0,08 pro Dosi angelangt, zeigt sich heftiges Erbrechen mit gleichzeitiger sehr starker Diarrhoe. Das Tier wurde mit Chloroform getötet, nach einer Gesamteingabe von 1,87 g in 47 Tagen. Das Körpergewicht zeigte eine Minusdifferenz von 4000 g. Es war somit auch hier eine nennenswerte Toleranz nicht zu erzielen gewesen.

Sektion: Leber enorm groß, 492 g, jedoch in gutem Zustande, Nieren, Herz und Lungen gut. Magenschleimhaut hyperämisch. Dünndarm stellenweise punkt- und strichförmige Blutungen, Dickdarm normal.

IV. Versuch

mit Sb $(\text{CH}_3)_4\text{J}$ an einem kräftigen männlichen Schnauzer, 17 400 g.

Anfangsdosis 0,10 g. Nach jedem 3. Tage um 0,10 g steigend. Am 6. und 7. Tage eingesetzt, ergab Urin von 2 Tagen 3,48 Proz.

Am 21. Immunisierungstage auf 0,60 g angelangt, ging mir der Vorrat des Präparates aus. Gewicht des Tieres 20 200 g = 2800 g Zunahme. Freßlust und Munterkeit des Tieres sehr gut. Um mit dem Versuche nicht abbrechen zu müssen, ersetzte ich $\text{Sb}(\text{CH}_3)_4\text{J}$ durch Pyrostibiat und stieg glatt bis auf 0,90 g. Am 32. Immunisierungstage wieder im Besitze des Tetramethylstibinsulfides setzte ich direkt mit 1 g ein. Die Urinanalyse der folgenden 2 Tage ergab eine Resorptionszunahme von 1,30 Proz. Als am 38. Tag auf 1,50 g gestiegen wurde, stellte sich Erbrechen ein. Der Hund zeigte jedoch keine Mattigkeit und fraß kurz darauf wie vorher alles, was man ihm vorsetzte. Eine weitere Fortsetzung des Versuches schien mir unnötig. Auffallend ist hier, wie beim Pyrostibiat, die beinahe gänzliche Ungiftigkeit dieses Sb-Präparates, hauptsächlich mit Rücksicht auf Allgemeinsymptome. Der Hund ertrug spielend 20,70 g bei einer erheblichen Gewichtszunahme trotz des Jodgehaltes des Präparates. Das Tier wurde mit Chloroform getötet, und die Sektion ergab: enorm große Leber, 596 g, jedoch wie Nieren, Herz und Lungen in gutem Zustande. Magenschleimhaut makroskopisch nichts wahrnehmbar; im Dünndarm zeigten sich bei 2 Stellen kleine, strichartige Blutungen; Dickdarm normal.

Beim Abschlusse dieser Immunisierungsversuche möchte ich noch die Sektion jener zwei Hunde anführen, die infolge des Triphenylstibinsulfides zugrunde gingen. Die toxische Wirkung und deren Verlauf habe ich bereits bei Versuch VII geschildert, sie stimmen überein mit den Versuchen von L. Kaufmann: „Triphenylstibinsulfid im Tierkörper.“

Die Sektion jenes an 6 g Sulfoform verendeten Hundes gab folgenden Befund:

Leber stark vergrößert, 565 g. Im Magen befand sich ca. 200 ccm blutig gefärbte Flüssigkeit, hauptsächlich der Pylorusteil war sehr stark blutig imbibierte, jedoch keine deutlichen Geschwüre wahrnehmbar. Im Dünndarm zeigte sich ebenfalls blutige Flüssigkeit, die Darmwandung leicht hyperämisch. Stark blutig verfärbt mit zahlreichen, punktförmigen Blutungen war die Schleimhaut des Dickdarmes. Der bei der 3. Dosierung von 0,50 g $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sb} \cdot \text{S}$ verschiedene Hund zeigte nur blutig injizierte Dünn- und Dickdarmwandungen, alles andere war normal.

Ein weiterer Hund, der ebenfalls 1 g dieses Salzes auf einmal erhalten hatte, zeigte nach ca. 3 Stunden eine überaus starke Diarrhoe, sonst keine weiteren toxischen Symptome. Dieser Hund wurde 14 Tage später bei Anlaß eines anderen Experimentes mit Chlороform getötet. Die nachherige Sektion lieferte keine makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen der Organe.

Aus diesen Versuchen ergibt sich somit unter Zuzug der früheren Versuche von Cloetta folgendes:

Keine Toleranz erzielen die Präparate:

Brechweinstein

Antimonfluorid—Ammoniumsulfat

Antimonfluorid—Ammoniumfluorid

Antimonoxalat—Kaliumoxalat

Antimonfluorid—Kaliumfluorid

Antimontriamid der Thioglykolsäure.

Ziemlich starke Toleranz bei Angewöhnung die Präparate:

Tetramethylstibinjodid

Triphenylstibinsulfid

Magnesiumpyrochlorantimoniat

Tetramethylstibinsulfid

Tetramethylstibinsulfat

Kaliumpyrostibiat.

Alle Präparate zeigten übereinstimmend eine Zunahme der Resorptionsgröße bei länger dauernder Verabreichung des Mittels und zwar nicht nur eine absolute, entsprechend der steigenden Dosis, sondern auch eine relative. Auch bei der chronischen Zufuhr der Sb-Präparate kann also die Verschiedenheit der Giftwirkung nicht von Resorptionsdifferenzen abgeleitet werden.

Ich versuchte nun die Giftigkeit der Präparate, nachdem die Resorptionsexperimente gar keinen Aufschluß erteilt hatten, direkt zu bestimmen, indem die Substanzen subkutan bei Ratten eingespritzt wurden. Damit war auch die Giftwirkung auf die Magenschleimhaut ausgeschaltet, die Dissoziationsergebnisse der einzelnen Stoffe mußten

ebenfalls gleichmäßiger ausfallen als bei der wechselnden Azidität und Konzentration des Mageninhaltes. Ich habe für diese Versuche speziell Ratten gewählt, weil sie omnivore Tiere sind, auf Gifte ziemlich normal reagieren und doch lange nicht so empfindlich sind, wie z. B. Meerschweinchen oder Mäuse.

Rattenversuche.

I. Injektionen mit $\text{Sb}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 3 \text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$.

Ratte, 237 g, auf 100 g Tier 0,01 g Substanz = 0,0237 g total,
† nach 8½ Stunden.

Ratte, 190 g, auf 100 g Tier 0,008 g Substanz = 0,0152 g total,
† nach 26 Stunden.

Sektionsbefund bei beiden Tieren übereinstimmend: starke Hyperämie des Dünndarmes und der Lungen; Blutungen in der Blase.

II. Injektionen mit $\text{Sb}(\text{Fl}_3) \cdot (\text{SO}_4)(\text{NH}_4)_2$.

Ratte, 221 g, auf 100 g Tier 0,01 g Substanz = 0,0221 g total,
† nach 36 Stunden.

Ratte, 228 g, auf 100 g Tier 0,007 g Substanz = 0,0159 g total,
† nach 15 Stunden.

Ratte¹⁾, 194 g, auf 100 g Tier 0,008 g Substanz = 0,0155 g total,
† nach 2 Stunden.

¹⁾ intraperitoneal injiziert.

Sektion bei allen 3 Ratten übereinstimmend: starke Hyperämie des Dünndarmes und der Lungen; Injektionsstelle nekrotisch.

III. Injektionen mit $\text{SbFl}_3 \cdot \text{KFl}$.

Ratte, 201 g, auf 100 g Tier 0,005 g Substanz = 0,0100 g total,
† nach 12 Stunden.

Ratte, 205 g, auf 100 g Tier 0,004 g Substanz = 0,0082 g total,
† nach 36 Stunden.

Ratte, 225 g, auf 100 g Tier 0,003 g Substanz = 0,0067 g total,
keine toxische Wirkung wahrnehmbar.

Sektionsbefund: Sehr starke Hyperämie des Dünndarmes und der Lungen. Injektionsstelle bei allen drei Tieren nekrotisch und zudem eine katarrhalische Entzündung der Konjunktiva.

IV. Injektionen mit 4 $[\text{SbFl}_3 \cdot \text{Fl}(\text{NH}_4)]$.

Ratte, 154 g, auf 100 g Tier 0,003 g Substanz = 0,00462 g total,
keine toxische Wirkung wahrnehmbar.

Ratte, 205 g, auf 100 g Tier 0,004 g Substanz = 0,00820 g total,
† nach 36 Stunden.

Es zeigten sich bei beiden Ratten starke lokale Entzündungen unter der Haut und Hypostasen in der Lunge. In den Gedärmen waren keine Besonderheiten zu konstatieren.

V. Injektionen mit $\text{Sb}(\text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CONH}_2)_3$.

Ratte, 255 g, auf 100 g Tier 0,008 g Substanz = 0,0204 g total,
 † nach 12 Stunden.

Ratte, 234 g, auf 100 g Tier 0,006 g Substanz = 0,0140 g total,
 † nach 22 Stunden.

Injektionsstelle stark entzündet, im Dünndarm Blutungen.

VI. Injektionen mit $\text{Sb}(\text{CH}_3)_4\text{J}$.

Ratte, 172 g, auf 100 g Tier 0,01 g Substanz = 0,0172 g total,
 zeigte keine toxischen Erscheinungen.

Ratte, 151 g, auf 100 g Tier 0,02 g Substanz = 0,0302 g total,
 zeigte keine toxischen Erscheinungen.

Ratte, 208 g, auf 100 g Tier 0,03 g Substanz = 0,0724 g total,
 † nach 60 Stunden.

Ratte, 234 g, auf 100 g Tier 0,04 g Substanz = 0,0936 g total,
 † nach 48 Stunden.

Sektion: Entzündung unter der Haut (Injektionsstelle); Blutungen
 im Dünndarm und in den Lungen; Leber etwas verfettet.

Auffallend erschien mir die toxische Wirkung bei dieser relativ nicht so hohen Dosierung im Vergleich zum Immunisierungsversuch (vide Versuch IV). Um zu eruieren, ob vielleicht das Jod in diesen Verbindungen eine Rolle gespielt haben könnte, injizierte ich eine Ratte mit der dem Jod entsprechenden Menge KJ und, da ohne Wirkung, dasselbe Tier nach 2 Tagen neuerdings mit derselben Menge Jodkali. Wiederum keine toxischen Symptome auftretend; offenbar mußte doch das Sb den Exitus herbeigeführt haben.

VII. Injektionen mit $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sb} \cdot \text{S}$.

Ratte, 170 g, auf 100 g Tier 0,01 g Substanz = 0,0170 g total,

„ 185 g, „ 100 g „ 0,02 g „ = 0,0370 g „

„ 327 g, „ 100 g „ 0,04 g „ = 0,1308 g „

„ 308 g, „ 100 g „ 0,06 g „ = 0,1848 g „

zeigten gar keine toxischen Erscheinungen.

Ratte, 347 g, auf 100 g Tier 0,10 g Substanz = 0,3470 g total,
 zeigte am 9. Tage starke Lähmungserscheinungen der hinteren Extremitäten;
 am 10. Tage abends erfolgte Exitus.

Zwei weitere Ratten mit derselben Dosierung (0,10 g Substanz auf
 100 g Tier) zeigten bereits am 3. Tage die bekannten Lähmungserscheinungen,
 am 4. Tage Exitus.

Sektion: Die Injektionsstelle war schwach entzündet, an einer
 Stelle zeigte sich eine gelbe Masse, offenbar ausgeschiedener
 Schwefel. Dünndarm hyperämisch, Lungen blaß; Leber sehr groß,
 bis 27 g; bei einem Tiere teilweise verfettet, beim andern total
 verfettet, ähnlich einer Phosphorleber. Die mit 0,06 g Substanz
 auf 100 g Tier injizierte Ratte seziierte ich nach 20 Tagen, um
 die Leber zu untersuchen. Auch hier zeigte sie sich sehr groß,
 doch makroskopisch waren keine Veränderungen daran zu kon-
 statieren.

VIII. Injektionen mit $\text{Mg}(\text{SbCl}_4)$.

Ratte, 126 g, auf 100 g Tier	0,08 g Substanz	= 0,1008 g total,
" 156 g, " 100 g "	0,10 g "	= 0,156 g "
" 235 g, " 100 g "	0,15 g "	= 0,3525 g "

zeigten keine toxischen Erscheinungen.

Bei der Injektionsstelle zeigte sich sehr bald eine stark sich verbreitende Nekrose. Die nach 8 Tagen mit Chloroform getöteten Tiere ergaben folgenden Sektionsbefund: sehr schwache Hyperämie des Dünndarmes, alles andere normal.

IX. Injektionen $[\text{Sb}(\text{CH}_3)_4]_2\text{S}$.

Ratte, 297 g, auf 100 g Tier	0,06 g Substanz	= 0,1782 g total,
† nach 48 Stunden.		
Ratte, 151 g, auf 100 g Tier	0,08 g Substanz	= 0,1208 g total,
† nach 20 Stunden.		

Sektionsbefund: Injektionsstelle stark entzündet, Darm und Magen hyperämisch, Lungen desgleichen; Herz bräunlich.

X. Injektionen mit $[\text{Sb}(\text{CH}_3)_4]_2\text{SO}_4$.

Ratte, 288 g, auf 100 g Tier	0,04 g Substanz	= 0,1152 g total,
" 196 g, " 100 g "	0,06 g "	= 0,1184 g total,
zeigten keine toxischen Erscheinungen.		
Ratte, 217 g, auf 100 g Tier	0,10 g Substanz	= 0,2170 g total,
† nach 168 Stunden.		

Sektion ergibt: lediglich schwach hyperämischen Dünndarm und eine katarrhalische Entzündung der Konjunktiva.

XI. Injektionen mit Pyridin-Metachlorantimoniat $(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})\text{H}(\text{SbCl}_6)$, 29,78% Sb, durch Zusatz von etwas Glyzerin wasserlöslich gemacht.

Ratte, 265 g, auf 100 g Tier 0,08 g Substanz = 0,2080 g total, zeigt keine toxische Erscheinung, Injektionsstelle stark nekrotisch.

XII. Injektionen mit dem basischen Salz der Metachlorantimonsäure des Pyridin, $\text{H}(\text{SbCl}_6) \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 32,22% Sb.

Ratte, 217 g, auf 100 g Tier	0,08 g Substanz	= 0,1936 g total,
† nach 24 Stunden.		

Sektion erwies leichte Entzündung der Injektionsstelle und starke Hyperämie des Dünndarms.

XIII. Injektionen mit dem basischen Salz der Metachlorantimonsäure des Chinolins, $\text{H}(\text{SbCl}_6) \cdot 2 \text{C}_9\text{H}_7\text{N}$, 30,20% Sb.

Ratte, 314 g, auf 100 g Tier	0,08 g Substanz	= 0,2512 g total,
† nach 24 Stunden.		

Injektionsstelle ebenfalls stark entzündet, Dünndarm leicht hyperämisch.

Die drei letztgenannten Salze wurden mir von Prof. Dr. Fichter in lebenswürdigster Weise übermacht. Leider reichten die Mengen nicht aus, um auch Resorptionsversuche mit denselben an Hunden auszuführen; da aber jene Versuche doch nichts zur Klärung der verschiedenen Giftwirkung beigetragen hätten, so ist der Wegfall nicht von Bedeutung.

Auch bei diesen Rattenversuchen hat sich wieder, wie bei denen über Brechwirkung und Angewöhnung, ein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Substanzen ergeben. Wir können auch hier die Sb-Präparate in zwei Gruppen teilen, solche, die schon in Dosen von 0,005 g auf 100 g Rattengewicht innerhalb einigen Stunden den Tod des Tieres herbeiführen und solche, die erst in viel größeren Dosen und erst nach 1 bis mehreren Tagen die Tiere vergiften. Eine Vergleichung der früher als besonders schädlich wirkend erkannten Präparate mit den für die Rattenversuche verwendeten ergibt, daß es sich um dieselben Substanzen handelt.

Ich stelle im folgenden die bei den Ratten erhaltenen Resultate in einer Tabelle zusammen, bei welcher auch die früher ermittelte Brechdosis eingefügt ist.

I. Gruppe der stark wirkenden Sb-Präparate.

Präparat	Brech- dosis	auf 100,0 Ratte angewandtes Salz	auf 100,0 Ratte Sb-Gehalt	† in Stunden
$\text{Sb}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 3 \cdot \text{K}_2 \text{C}_2\text{O}_4$ 13,65 Proz. Sb.	0,25 g	0,01 0,008	0,0013 0,0011	8,5 26
$\text{SbFl}_3 \cdot (\text{SO}_4)(\text{NH}_4)_2$ 38,56 Proz. Sb.	0,09 g	0,01 0,007 0,008 0,005	0,0038 0,0026 0,0030 0,0025	36 15 2 (intraperit.) 12
$\text{SbFl}_3 \cdot \text{KFl}$ 51,71 Proz. Sb.	0,02 g	0,003 0,004	0,0015 0,0020	nicht † 36
$4[\text{Sb} \cdot \text{Fl}_3 \cdot (\text{NH}_4)\text{Fl}]$ 60,56 Proz. Sb.	0,03 g	0,003 0,004	0,0018 0,0024	nicht † 60
$\text{Sb}[\text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CONH}_2]_3$ 34,39 Proz. Sb.	0,10 g	0,008 0,006	0,0034 0,0025	12 22
$[\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOK}]$ $[\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COO} \cdot (\text{SbO})_2]$ 36,65 Proz. Sb.	0,05 g	0,01	0,0036	6
Mittel:	0,09 g	0,0072	0,0025	23,35

II. Gruppe der schwach wirkenden Sb-Präparate.

Präparat	Brech- dosis	auf 100,0 Ratte angewandtes Salz	auf 100,0 Ratte Sb-Gehalt	† in Stunden
Sb (CH ₃) ₄ J 39,77 Proz. Sb	1,50 g	0,01	0,0039	nicht †
		0,02	0,0078	" †
		0,03	0,0117	60
		0,04	0,0156	48
(C ₆ H ₅) ₃ Sb · S 31,36 Proz. Sb	1,0 g	0,06	0,0181	nicht †
		0,10	0,0313	276
		0,10	0,0313	72
		0,10	0,0313	93
Mg [Sb Cl ₇] 22,53 Proz. Sb.	0,80 g	0,08	0,0180	nicht †
		0,10	0,0225	" †
		0,15	0,0337	" †
[Sb (CH ₃) ₄] ₂ SO ₄ 52,07 Proz. Sb.	1,50 g	0,06	0,0312	" †
		0,10	0,0520	168
[Sb (CH ₃) ₄] ₂ S 61,26 Proz. Sb.	1,0 g	0,06	0,0367	30
		0,08	0,0490	20
H ₂ Sb ₂ O ₇ K ₉ 42,70 Proz. Sb.	1,0 g	0,10	0,0427	nicht †
(C ₅ H ₅ N) H [Sb Cl ₆] 29,78 Proz. Sb.		0,08	0,0237	nicht †
H [Sb Cl ₆] ₂ C ₅ H ₅ N 32,22 Proz. Sb.		0,08	0,0257	24
H [Sb Cl ₆] ₂ C ₉ H ₇ N 30,20 Proz. Sb.		0,08	0,0241	24
Mittel:	1,13 g	0,0785	0,0333	95,87

Das aus diesen Tabellen gezogene Mittel erstreckt sich auf die umgestandenen Ratten, exkl. die intraperitoneal injizierte, und den 3 zuletzt angeführten Versuchen der Pyridin- und Chinolinsalze.

Aus diesen beiden letzten Tabellen ergibt sich, im Gegensatz zu den Resorptionsversuchen, eine sehr starke Differenz zwischen den Präparaten, so daß die Trennung in zwei scharf voneinander charakterisierte Gruppen möglich ist. Die Brechdosis der einen Gruppe beträgt nur ca. den zehnten Teil von der der anderen und ebenso ist die allgemeine Giftigkeit bei jener auch ca. zehnmal größer, oder wenn man die wesentlich kürzere Lebensdauer der Tiere mit in Betrachtzieht, sogar ca. dreißigmal größer. Die Differenzen sind also recht beträchtlich.

Damit ist das Material zur Beantwortung unserer eingangs gestellten Frage über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung gegeben.

Betrachten wir nun daraufhin die beiden Gruppen der Sb-Präparate auf ihre besonderen Eigenschaften, so ergibt sich, daß zunächst allerdings der Sb-Gehalt eine Rolle spielt, indem ein höherer Gehalt im allgemeinen auch eine stärkere Toxizität bedingt. Daneben aber sind Präparate mit einem mittleren Gehalt von ca. 30 Proz. Antimon, die sich untereinander total verschieden verhalten. Auch das nur 13 proz. Sb-haltende Präparat muß, wie die Immunisierungs- und Rattenversuche ergaben, offenbar trotz seines sehr niedrigen Gehaltes doch zu den stark wirkenden Körpern gerechnet werden, wenn gleich die Brechdosis etwas höher liegt, als im Durchschnitt bei den stark wirkenden. Wäre dieses Präparat mit dem geringen Sb-Gehalt, dem kein Analogon der anderen Gruppe entspricht, bei der Berechnung eliminiert worden, so wäre die Differenz noch wesentlich größer ausgefallen, indem die mittlere Dosis für Brechwirkung dann nur 0,058 g betragen hätte, gegenüber 1,13 g der anderen Gruppe. Also ist der Sb-Gehalt nicht maßgebend.

Ebenso wenig läßt sich aber auch eine Wegleitung finden durch die Art der an der Bildung der Sb-Präparate teilnehmenden chemischen Gruppen. Das wäre eigentlich zu erwarten gewesen. Wir finden z. B. bei den As-Verbindungen ein solches Verhalten, indem sich für Rekurrenzspirillen das Arsenophenylglycin gar nicht, das Arsacetin schwach, das Salvarsan sehr stark wirksam erwies. Wie schon eingangs erwähnt, besteht aber zwischen den Sb- und As-Präparaten auch insofern ein Unterschied, als mit den ersteren sich nach den bisherigen Versuchen keine Sb-festen Stämme von Trypanosomen ausbilden lassen, was ja bekanntlich mit fast allen As-Präparaten gelingt. Man ist also offenbar nicht berechtigt, eine Verschiedenheit der Wirkung nach Maßgabe der übrigen Molekülbestandteile, wie sie beim As zu bestehen scheint, auch von den Sb-Präparaten zu erwarten. Tatsächlich finden wir in den beiden Gruppen der Sb-Körper sowohl rein anorganische Doppelsalze, als auch die verschiedenartigsten organischen Bindungen, ohne daß sich irgend ein bestimmender Einfluß hieraus auf die pharmakologische Wirkung ergäbe.

Der einzige Unterschied, welcher die zwei Gruppen charakterisiert, der aber auch ein ganz durchgreifender ist, besteht in der chemischen Bindung des Sb an das betreffende Gesamtmolekül: Alle stark wirkenden Präparate enthalten ein dreiwertiges, alle schwach wirkenden fünfwertiges Antimon.

Derartige Beispiele, daß pharmakologische Wirkungen Valenzfragen eines einzigen Elementes in einem großen Molekül darstellen, liegen schon mehrere vor; oft ändert sich ja mit dem Grade der

Valenz nicht nur die Toxizität, sondern auch der ganze Charakter der Wirkung.

Auffallend ist bei der Übersicht der verwendeten Präparate noch die Tatsache, daß selbst das Tetramethylstibinjodid und das entsprechende Sulfat und Sulfid keine besondere Giftwirkung aufweisen, während doch sonst die Verbindung eines Metalles mit Methyl die Giftigkeit der erstern unabhängig vom Charakter des Metalles wesentlich steigert.

Auf Grund der bevorstehenden Ergebnisse ist die Annahme berechtigt, daß wir in der biologischen Methode ein Mittel besitzen um die Wertigkeit des Antimons in einer chemischen Verbindung zu entscheiden.

Auffallend sind die Lähmungen, die durch das Sulfoform bedingt werden; sie sind in dieser Klarheit bei keinem anderen Präparat, weder der drei- noch der fünfwertigen Gruppe, beobachtet worden. Eine Erklärung hierfür fehlt vorläufig. Daneben hat sich das Sulfoform entsprechend einer fünfwertigen Bindung als relativ ungiftig gezeigt.

Im übrigen hat sich bei diesen Untersuchungen ergeben, daß eine Angewöhnung auch mit den schwach wirkenden Präparaten lange nicht in dem Umfange möglich ist, wie beim As, wobei speziell hervorzuheben sei, daß eine Angewöhnung mit den dreiwertiges Antimon enthaltenden Präparaten überhaupt gar nicht möglich ist, während die Angewöhnungsversuche bei As sich gerade auf die dreiwertigen Körper beziehen; ferner ist der Befund von Cloetta, daß bei längerer Darreichung von Sb-Präparaten die Resorption eher zu- als abnimmt, verallgemeinert worden. Bei dem Suchen nach wirksamen Sb-Präparaten zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten können vielleicht die vorstehenden Ergebnisse mitdienen.