

# Zeitschrift für angewandte Chemie

I. Band, Seite 333—340

Aufsatzteil

3. August 1915

## Die seltenen Erden in der Therapie.

Von C. RICHARD BÖHM.

(Eingeg. 28./6. 1915.)

Der Gynäkologe Sir James Simpson stellte 1854 als erster therapeutische Versuche mit Cersalzen an und fand, daß diese mit Vorteil gegen den Brechreiz der Schwangeren (Vomitus gravidarum) angewendet werden können. Anfangs empfahl er hierfür das wasserlösliche salpetersaure Cer, benutzte hingegen fünf Jahre später ausschließlich das wasserunlösliche Ceroxalat. Einmal auf diese günstige Eigenschaft der seltenen Erden aufmerksam geworden, empfahl 1865 Walsh das Ceroxalat in Verbindung mit Baldriantinktur gegen Seekrankheit, und zwei Jahre darauf nahm die britische Pharmakopöe das Cerium oxalicum medicinale auf. Nachdem schon 1860 F. Mayer für medizinisches oxalsaures Cer die Darstellungsmethode nach Bunsen im amerikanischen pharmazeutischen Journal beschrieben hatte, verlangte die britische Pharmakopöe ein reines Ceroxalat an Stelle der gemischten Erden. Denn während diese rotbraun sind, sollte das Cerium oxalicum medicinale als Kennzeichen seiner Reinheit ein hellgelbes Oxyd ergeben.

Nach Mayer wurde das Mineral Cerit mit konz. Schwefelsäure aufgeschlossen, die Lösung der Erden durch Schwefelwasserstoff von den Schwermetallen befreit und aus dem stark sauren Filtrat die Erden mit Oxalsäure gefällt. Die Oxyde glühte man nach dem Vorschlage Bunsens mit Magnesia, löste sie in Salpetersäure und kochte das Ganze in verd. Schwefelsäure. Das niedergefallene basische Cerisulfat wurde in Schwefelsäure gelöst und zu seiner Überführung in das Cerosalz mit Natriumhyposulfit versetzt. Durch Fällen des Filtrats mit Oxalsäure erhielt man dann das Cerium oxalicum medicinale.

Altfield schließt den Cerit mit Salzsäure auf, fällt aus der Lösung zur Beseitigung des Kalks die Erden mit Ammoniak, löst die gut ausgewaschenen Hydroxyde in Salzsäure, fällt mit Oxalsäure und extrahiert nach dem Vorschlage Rammsbergers Lanthanoxyd und Didymoxyd mit Hilfe einer konz. Chlorammoniumlösung.

Während die Mayersche Vorschrift zu einer verhältnismäßig reinen Cerase führte, wird man nach Altfields Vorschlage niemals zu einer solchen gelangen können. Denn die Extraktion mit Chlorammonium ist äußerst unvollkommen, wie schon Berlin 1864, Greenish 1876 und Brauner 1882 nachgewiesen haben. Daß Altfield in seinem Cerium oxalicum medicinale tatsächlich nur ein Gemisch der Ceriterden mit etwa 45% Cerdioxyd vor sich hatte, geht auch aus dem Umstand hervor, daß er seine gereinigte, stark geglühte Cerase in konz. Salzsäure löste und das Oxalat hierauf endgültig mit oxalsaurem Ammon fällt. Eine stark geglühte, reine Cerase ist nur durch Abdampfen mit konz. Schwefelsäure aufzuschließen, dagegen in sämtlichen Säuren unlöslich. Ein in Salpetersäure und Salzsäure lösbares Produkt kann nur etwa 45% Cerase enthalten, während der Rest hauptsächlich aus Lanthanoxyd, Neodymoxyd und Praseodymoxyd besteht. Interessant ist die Tatsache, daß Greenish medizinisches Ceroxalat nach den Angaben Altfields analysierte und nur ein mit anderen seltenen Erden stark verunreinigtes Cer erhielt. Mithin muß das offizinelle Präparat trotz des von einigen Pharmakopöen verlangten Reinheitsgrades schon zu damaliger Zeit ebenso wie später aus einem Gemisch der rohen Ceriterden bestanden haben, und die in der Literatur befindlichen therapeutischen Versuche mit Cerium oxalicum medicinale werden sich demnach allein nur auf ein solches und nicht auf reine Cerase beziehen.

In dem bekannten Hager'schen Handbuch der pharmazeutischen Praxis (1900, Bd. 1, S. 712) und in der Real-Enzyklopädie der gesamten Pharmazie von Moeller und Thoms (Berlin 1904, III. Bd., S. 461) finden wir ebenfalls die hellgelbe Farbe des Oxyds und dessen vollständige Löslichkeit in Salzsäure als Kennzeichen des Reinheitsgrades angegeben. Hieraus geht hervor, daß wohl niemand das offizinelle Ceroxalat zur Prüfung jemals geglüht hat und, wenn er es getan hätte, jemals ein hellgelbes Oxyd erhalten haben würde. Die Farbe des Ceroyds scheint chemischen Handbüchern entnommen worden zu sein. Es ist aber auffallend, daß man die Unlöslichkeit der Cerase gegenüber der leichten Löslichkeit der anderen Ceriterden übersehen hat. Selbst in den älteren Arbeiten finden wir gerade auf diesen Umstand hingewiesen. Somit steht fest, daß in der pharmazeutischen Literatur bezüglich der Oxydfarbe des Cerium oxalicum medicinale und der Löslichkeit des reinen Cerdioxyds fast ohne Ausnahme falsche Angaben gemacht werden. Die in Apothekerkreisen herrschende große Verwirrung über Ceroxalat kann man auch deutlich aus der verschiedenen Bezeichnung dieses Präparates erkennen. Der eine nennt es Ceroxalat oder Ceroyduloxalat, der andere Ceroydloxalat entsprechend einem Cerisalz; das Cer bildet aber in seiner vierwertigen Form gar keine Verbindung mit Oxalsäure, denn es wird durch letzteres sofort zu Cerosalz reduziert. Man verwendet daher auch Cersalze zum Titrieren von Oxalsäure. Die amerikanische Pharmakopöe wählt die Bezeichnung Cerii Oxalas. Im allgemeinen nimmt man für das gebräuchliche Ceroxalat 9 Moleküle Krystallwasser an und bezeichnet als maximale Einzeldosis 0,3 g, als maximale Tagesdosis 1 g.

Ausnahmslos ist Cerium oxalicum medicinale auch heute noch nur ein Gemisch der rohen Ceriterden, wie man dieselben durch Fällen des Ceritaufschlusses oder der Ablaugen der Thoriumfabrikation erhält. Nachdem bereits Greenish hierauf hingewiesen hatte, analysierte Orloff das offizinelle Präparat und fand darin 60% Didymoxalat. Dieses Resultat ist begreiflicherweise unrichtig, denn von den 60% Didymoxalat wird mindestens die Hälfte Lanthanoxalat gewesen sein. Power und Shedden veröffentlichten zwei Jahre später eine umfangreiche Experimentalarbeit über die Zusammensetzung und Bestimmung des medizinischen oxalsauren Cers, legten besonderen Wert auf den Wassergehalt der Ceritoxalate und kamen zu dem Resultat, daß die Oxalate des Cers und des Lanthans im Gegensatz zu dem Didymoxalat nicht 10, sondern 9 Moleküle Wasser enthalten. Die britische Pharmakopöe (Ausgabe 1898) scheint nur das Ceroxalat des Handels, also das unreine Salz — nicht das reine — anzuerkennen, denn sie stellt fest, daß es „gewöhnlich etwas Lanthan- und Didymoxalat enthält“, und daß „es bei schwacher Rotglut ein rotbraunes Pulver hinterläßt“, was natürlich auf die Gegenwart von Didym und anderen Begleitern hinweist. Es ist Tatsache, daß das Cerium oxalicum des Handels nicht allein von Didym, sondern hauptsächlich auch von Lanthan verunreinigt ist. Nach meiner Analyse enthielten die Handelspräparate des Jahres 1901/1902 51%  $\text{Ce}_2\text{O}_3$ , 24%  $\text{La}_2\text{O}_3$ , 16%  $\text{Nd}_2\text{O}_3$ , 8%  $\text{Pr}_2\text{O}_3$  sowie merkliche Mengen Samarium und Yttererden. Schon seit einiger Zeit ist der Cergehalt der Abfallprodukte der Thoriumfabrikation, die auf technisches und medizinisches Ceroxalat verarbeitet werden, etwas heruntergegangen und schwankt zwischen 40 und 45%.

Die britische Pharmakopöe sagt, daß Ceroxalat in Wasser unlöslich sei, was nicht ganz richtig ist, denn Jolin fand, daß es in 8175 Teilen reinen Wassers und in 375 Teilen 4%iger Schwefelsäure löslich ist.

Die Angabe, daß „es, zu Asche verbrannt, 53% seines Gewichtes verliert“, ist von der Formel mit 10 Molekülen

Wasser rechnerisch wohl ganz richtig abgeleitet, entspricht aber nicht der Analyse. Denn Power und Shedden wiesen nach, daß es sich nur um 9 Moleküle Wasser handle, und somit das Ceroxalat beim Glühen nur 51,28% seines Gewichtes verlieren könne.

Es ist auch nicht ganz richtig, daß der durch Glühen erhaltene Rückstand „sich beim Kochen in Salzsäure ohne Aufbrausen löst“, denn infolge des Freiwerdens von Chlor wird immer etwas Aufbrausen stattfinden. Offenbar wollte man durch dieses Aufbrausen den Beweis für das Vorhandensein von Carbonaten bringen. Einwandfrei kann man deren Gegenwart jedoch nur in den unverglühten Salzen feststellen, da beim Glühen das Carbonat in Oxyd zersetzt wird. Die Prüfung mit Kaliumsulfat kann über den Cergehalt keinen Aufschluß geben, weil alle Ceriterden schwerlösliche Doppelsulfate bilden, während als Reaktion auf Cer nur das Wasserstoffsuperoxyd in Betracht kommt.

Die beim Glühen des Ceroxalats auftretende rötlich-braune Farbe ist ein unzweideutiges Zeichen für Vorhandensein von Didym und auch ein positiver Nachweis für Lanthan, welches das Didym stets begleitet. Zur qualitativen Prüfung löst man etwas Ceroxalat in verd. Salzsäure auf. Wenn kein Aufbrausen stattfindet, sind Carbonate nicht zugegen gewesen. Gab Schwefelwasserstoff keine Färbung der Lösung, so sind Schwermetalle abwesend. Um auf die Gegenwart von Eisen, Chloriden, Sulfaten und Phosphaten zu prüfen, muß man das Ceroxalat in verd. Salpetersäure lösen. Nach Abscheidung der Ceriterden als Hydroxyde mittels Ätzkalis setzt man zu einem Teil des Filtrats Chlorammonium, um auf Aluminium, zu einem anderen Teil Schwefelammonium, um auf Zink zu prüfen.

Raucht man Ceroxalat mit etwas reiner Schwefelsäure ab, bis jede Gasentwicklung aufhört, löst das Sulfat in Wasser und fällt die Erden mit Ammoniak, kocht die verd. Lösung und setzt dann zum Filtrat Natriumphosphat hinzu, so erhält man bei Gegenwart von Magnesium einen Niederschlag. Alkalien und alkalische Erden weist man durch Färbung der Bunsenflamme nach.

Ein Prüfungsschema auf dieser Basis arbeitete ich aus (Pharm. Ztg. 1902, 297, 345—346, 737—739), und ich wies auf die Komplexität des medizinischen oxalsäuren Cers nachdrücklich hin. Während man sonst in der Medizin bestrebt ist, immer nur die reinsten Präparate zu verwenden, muß es auffallen, daß z. B. die britische Pharmakopöe beim Ceroxalat eine Ausnahme machte. Es entstand nun die Frage, ob überhaupt bei Anwendung des reinen und des technischen oxalsäuren Cers ein Unterschied in der physiologischen Wirkung vorhanden ist, und ob die Gegenwart von Lanthan und Didym irgendwelchen Einfluß ausübt. Hierzu kam, daß seit der Erfindung des Gasglühlichtes Cer zu einem verhältnismäßig billigen Preise auf den Markt gebracht und außerdem, daß Ceroxalat nur in sehr kleinen Dosen für medizinische Zwecke verwendet wird.

Deshalb veranlaßte ich 1901/1902 den bekannten Berliner Gynäkologen Robert Müllerheim, diesbezügliche Versuche mit den reinen Oxalaten der Ceriterden zu machen, indem ich ihm Cer-, Lanthan- und Didymoxalat zur Verfügung stellte. Die große Ähnlichkeit der Ceriterden unter sich ließ schon vermuten, daß ein Unterschied in der Wirkung derselben nur in geringem Maße vorhanden sein könne. Und in der Tat bestätigten Müllerheim's Untersuchungen die Richtigkeit dieser Annahme. Es war vollständig gleichgültig, ob man den an Brechreiz leidenden schwangeren Frauen die Oxalate der gemischten oder der reinen Erden verabreichte. Auch nach Robert ist zwischen Neodym- und Praseodymsalzen kein Unterschied in der Wirkung. Seine Ansicht, daß die therapeutische Verwendung der Cersalze zu widerrufen und diejenige des Cerium oxalicum wertlos ist, weil das Mittel offenbar unresorbiert bleibt, steht aber im Gegensatz zu den zahlreichen Erfolgen, die mit Cerium oxalicum erzielt wurden.

Nachdem wir die chemischen Eigenschaften und die Darstellungsmethoden des Ceroxalats beschrieben haben, können wir jetzt wieder auf die therapeutischen Wirkungen desselben zurückgehen.

In den siebziger Jahren erzielte Frantz ebenfalls wie Simpson sehr gute Erfolge mit Ceroxalat bei Vomitus

gravidarum. In 42 Fällen versagte dieses Mittel nur zweimal, in hartnäckigen steigerte man die Dosis von 0,2 auf 0,3 g. Waldenburg und Simon zweifelten zwar diese günstigen Resultate an; dessenungeachtet wurde Cerium oxalicum medicinale dem Arzneischatz noch anderer Pharmakopöen als der englischen (in Amerika, in der Schweiz, in den Niederlanden, in Japan usw.) einverleibt.

Die Einzeldosis beträgt 0,05 bis 0,2 g, doch wird dieses in China und Japan zu einem Volksmittel gewordene Präparat in weit größeren Dosen und ohne ärztliche Verordnung gegen den erwähnten Brechreiz der Schwangeren genommen, und es ist jedenfalls nicht uninteressant, zu erfahren, daß für diese Zwecke von Deutschland nach China und Japan jährlich mehrere Tausend Kilogramm Ceritoxalate exportiert worden.

Auch gegen Magen- und Darmkatarrh, gegen Dyspepsie und Pyrosis sollen täglich drei Darreichungen von 0,05 bis 0,12 g Ceroxalat (zweimal täglich) empfehlenswert sein. Ostankoff berichtet über seine bei gastrischen Krisen mit Ceroxalat erzielten günstigen Erfolge. Das Mittel wurde während einer Krisis drei- bis viermal täglich in Dosen von 0,05 bis 0,1 g, ja selbst bis zu 0,13 g verabreicht. Der therapeutische Effekt bestand darin, daß die Dauer der Krise bedeutend abgekürzt und die Heftigkeit des Erbrechens bis zum Minimum herabgesetzt wurde; die frühere große Zahl der Anfälle (täglich 200) sank innerhalb zweier Tage auf sechs bis acht, und am dritten waren nur drei und noch weniger Anfälle zu verzeichnen. Auch die Schmerzen des Brechaktes, der gewöhnlich von heftigen Magenschmerzen, starkem Durst und quälenden Gefühlen der Übelkeit begleitet war, konnten mit Hilfe von Ceroxalat bedeutend abgeschwächt werden, und ebenso erfuhren die psychischen Erscheinungen eine erhebliche Hemmung. Boas, Oppenheim und Basch stellten Parallelversuche mit Strychnin und Antipyrin an und gelangten zu dem Resultat, daß man im Ceroxalat (0,2—0,3 g pro dosi) eine nicht unwesentliche Bereicherung für die Behandlung gastrischer Krisen erklicken kann.

Auch gegen Husten und Erbrechen beim Keuchhusten, ferner gegen Seekrankheit, Epilepsie, Migräne und Hysterie empfahl man Ceroxalat.

Da man bisher fast ohne Ausnahme das unlösliche Ceroxalat verwendet hatte und jedenfalls die giftige Oxalsäure vermeiden wollte, da ferner eine Verbindung mit Citronensäure gerade Übelkeit und Brechreiz unterdrückt, und nicht zuletzt ein lösliches Salz eine promptere Wirkung versprach, stellte Mackey durch Auflösen des Cerhydroxyds in einer Lösung von citronensaurem Ammonium eine lösliche Verbindung für medizinische Zwecke her und ließ sich dieses Verfahren in England 1880 schützen.

Eine andere lösliche Verbindung fand man in einem neuen Ceralbuminat, nachdem man bekanntlich mit verschiedenen Albuminaten, wie z. B. mit dem officinellen Liquor ferri albuminati gute Erfolge erzielt hatte. Proteine wie Albumine und Albumosen bilden mit Cer sehr schwerlösliche Verbindungen; unterwirft man sie aber einer Behandlung mit Albumoselösungen, so entstehen unbekannte, in Wasser leicht lösliche Ceralbuminate, die für therapeutische Zwecke Verwendung finden sollen.

In eine Lösung von 500 g Eieralbumin läßt man unter Umrühren eine Lösung von 50 g Cernitrat oder andere lösliche Cersalze einfließen. Nach dem Filtrieren wird der Niederschlag mit Ceralbumin mit Wasser gewaschen und noch in feuchtem Zustande bei gewöhnlicher Temperatur langsam in 350 g 30%ige Albumoselösung eingetragen. Man digeriert bei 40 bis 50°, bis sich alles gelöst hat, und kann alsdann bei derselben Temperatur im Vakuum auch ohne Filtrieren zur Trockne eindampfen. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und das Ganze unter langsamem Rühren bis zum Sieden erhitzt. Nun filtriert man wieder und dampft das Filtrat im Vakuum von neuem ein.

Die so erhaltene Cerproteinverbindung stellt ein nicht hygroskopisches, sich in Wasser leicht zu einer klaren, hellgelben Flüssigkeit lösendes Pulver dar und ist aus seiner Lösung weder durch Eiweiß, noch durch Oxalsäure fällbar; in Alkali, Alkohol und Äther ist es unlöslich, hingegen in verd. Mineralsäuren löslich. Aus der wässrigen Lösung

wird das Cer durch Schwefelwasserstoff und Schwefelammonium nicht gefällt, während Alkalien einen voluminösen Niederschlag geben. Die Cerproteinverbindung enthält 8 bis 9% Cer; ihre wässrige Lösung koaguliert beim Kochen nicht und wird auch nicht durch den Einfluß des Lichtes dunkel gefärbt.

Cerbromid, das man im wasserfreien Zustande durch Überleiten von Bromwasserstoffsäure über Ceroxalat und Cersulfid als weißes, krystallinisches und sehr hygroskopisches Pulver erhält, und dessen Hydrat von unbestimmtem Wassergehalt durch Lösen von Cerhydroxyd oder Cercarbonat in Bromwasserstoffsäure dargestellt wird, finden wir in pharmazeutischen Handbüchern (s. z. B. H a g e r s Handbuch der pharmazeutischen Praxis 1900, Band I, S. 711 und Realenzyklopädie der gesamten Pharmazie von Möller und T h o m s, Berlin 1904, Band III) beschrieben, aber es war mir unmöglich, irgend etwas über dessen Verwendungszweck festzustellen. B u l l o c k wies schon 1871 im An. Journ. of. Pharmacy darauf hin, daß man aus dem Cerium oxalicum medicinale medizinisches Cerbromid leicht darstellen könne. Cerxalat läßt sich ebenso wie die schwerlöslichen Doppelsulfate durch Kochen mit Soda oder Ätzalkalien in Carbonate bzw. Hydroxyde umwandeln. Diese gut ausgewaschenen Produkte lösen sich dann, wie oben erwähnt, leicht in wässriger Bromwasserstoffsäure und können darauf zur Trockne eingedampft werden. Cerbromid muß besonders vorsichtig und gegen Licht geschützt aufbewahrt werden. Ich vermute, daß man analog dem Bromkalium, das eine so ausgedehnte Verwendung in der Medizin gefunden hat, Cerbromid in die Therapie einführen wollte. Dieselbe Absicht scheint mir beim Cerium hypophosphorosem (Ceriumhypophosphit), das man u. a. gegen Phthisis (natürlich ohne Erfolg) empfohlen hat, vorgelegen zu haben. Denn bekanntlich spielt das analoge Calciumhypophosphit in der Medizin schon seit langem, besonders in Form von 1%igen sirupösen Lösungen als Sirupus hypophosphit (sog. Compound Siroup) eine Rolle. Da die seltenen Erden Ähnlichkeit mit den alkalischen Erden, z. B. mit dem Kalk aufweisen, so kam man vielleicht auf die Idee, das Calcium hypophosphorosem durch das entsprechende Cersalz zu ersetzen.

In der Therapie scheint es auf die Säure anzukommen, mit welcher man die Base verbindet. Daß die Salicylsäure ein vorzügliches Antisepticum ist, braucht nicht besonders erwähnt zu werden. Nachdem man Didymsulfat (Anreicherungen von Didym) als Streupulver zur Rohdesinfektion empfohlen hatte, lag es nahe, Salicylsäure mit Didymerde zu verbinden, deren baktericide und antiseptische Eigenschaften D r o ß b a c h nachgewiesen hatte. Man könnte also vermuten, daß im salicylsauren Didym die günstigsten antiseptischen Eigenschaften der Säure und der Base addiert würden, und in der Tat hat sich das von den Vereinigten Chininfabriken Z i m m e r & C o. in Frankfurt a. M. als Dymal in den Handel gebrachte Präparat schon seit einiger Zeit einen Platz in der Therapie erworben.

Dymal ist ein voluminöses, sehr feines, geruch- und geschmackloses, schwach rosa gefärbtes Pulver, das aus den Salicylaten der Cererden, im wesentlichen aus salicylsaurem Didym, besteht. Seine Formel ist  $\text{Di}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}.\text{COO})_3$ , worin Didym teilweise durch Lanthan und Cer ersetzt ist. Dymal ist unlöslich in Wasser, läßt sich aber leicht zu Salben verarbeiten, ebenso, da es sehr voluminös ist, vorteilhaft auf die Haut oder wunde Stellen aufpudern.

Durch Übergießen mit verd. Eisenchloridlösung wird Dymal violett gefärbt. Schüttelt man 1 g Dymal mit 2 cm Salpetersäure, so wird Salicylsäure als weißer Niederschlag in Freiheit gesetzt; fügt man nun 10 cm Äther zu und schüttelt durch, so löst sich die Salicylsäure im Äther, und es entstehen zwei klare Schichten, von denen die obere die Salicylsäure enthält, welche nach dem Verdunsten des Äthers leicht identifiziert werden kann. Die wässrige Schicht besitzt schwach rosarote Färbung und zeigt im Spektroskop die charakteristischen Absorptionslinien des Didyms.

Die ersten klinischen Versuche mit Dymal hat der bekannte Kliniker C. K o p p in München angestellt. Danach hat es sich als ungiftiges und reizloses, sekretbeschränkendes und austrocknendes, antiseptisches Wundstreupuder bei

Schnitt-, Riß- und Quetschwunden bewährt, wobei es sowohl als einfaches Streupulver, wie als 10%ige Lanolinsalbe den Heilungsverlauf günstig beeinflusste. Auch bei Verbrennungen 2. und 3. Grades wurde der vorzügliche Effekt des Dymals in Pulver- und Salbenform beobachtet. In der dermatologischen Praxis bewährte es sich ferner bei nässenden Ekzemen auf chronisch infiltrierter Basis, bei Behandlung der Impetigo contagiosa, in erster Linie aber als Pulverapplikation in Fällen von Hyperhydrosis und einfachen Intertrigoformen, wobei die kühlende und austrocknende Wirkung, das rasche Schwinden jedes häßlichen Geruchs, die prompte Überhäutung und Heilung sekundärer Exkoriationen und Rhagaden und die jucklindernde Wirkung besonders bemerkenswert erscheinen. Schließlich hat sich das Dymal auch in Fällen ausgedehnter Ichthyosis, sowie bei Hautgangrän, Decubitus, Ulcus cruris und anderen Hautkrankheiten als sehr brauchbar erwiesen. Die Beobachtungen K o p p s wurden von vielen anderen Ärzten bestätigt und später auch auf die Zahnheilkunde und auf die Veterinärpraxis ausgedehnt.

Gerade in der Tierheilkunde hat Dymal sich ganz vorzüglich als reizloses, ungiftiges und geruchloses Streupulver bewährt, das der Arzt mit Ruhe dem Laien zur Anwendung überlassen kann. Ein nicht zu unterschätzender Vorteil gegenüber den sonstigen antiseptischen Mitteln, wie Jodoform, Xeroform, Dermatol usw. ist der geringe Preis des Dymals, der besonders in der Tierheilkunde, in der meist erhebliche Quantitäten zur Verwendung gelangen, schwer ins Gewicht fällt. Die Literatur über Dymal ist sehr umfangreich und kann daher hier nicht vollständig berücksichtigt werden.

Als bequeme Dosierungsform dienen Dymalstreudosen zu 25 oder 50 g in Originalpackung „Zimmer“; für Verbrennungen werden Dymalbrandbinden von 5 m Länge und verschiedenen Breiten in Originalblechdosens geliefert.

K u n h e i m & C o. bringen neuerdings mehrere als „Ceolat“ bezeichnete Cersalze der Fettsäurereihe in den Handel. Die Ceolatlösung enthält 10% neutrales Ceracetat,  $\text{Ce}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ . Die klare, farblose Flüssigkeit riecht sehr schwach nach Essigsäure und rötet Lackmuspapier. Auch in nicht völlig gefüllter Flasche verkorkt aufbewahrt, bleibt sie monatelang klar, ohne Opalescenz und ohne einen Bodensatz auszuscheiden. Ihr spez. Gewicht bei 17,5° ist 1,060. Auf Zusatz von doppeltem Volumen Alkohol tritt keine Opalescenz oder Ausscheidung auf, erst nach längerem Stehen bilden sich Kryställchen, die aber auf Zusatz von Wasser wieder langsam in Lösung gehen.

Die Ceolatlösung gibt alle bekannten Cerreaktionen, Eisenchloridlösung färbt sie dunkelrot. Von Arsen, Eisen und anderen Schwermetallen, insbesondere von Blei und Kupfer, ist die Ceolatlösung frei. Der Cergehalt läßt sich leicht durch Oxalsäurefällung bestimmen.

Ceolatpulver besteht aus stearinsäurem Cer,  $\text{Ce}(\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2)_3$ , einem leichten, feinen, sehr zarten Pulver. Es ist unlöslich in Wasser, wenig löslich in Alkohol. In fetten Ölen löst es sich beim Erwärmen ziemlich reichlich.

Dem einfachen Verglühen ist die Oxalsäurefällung nach vorherigem Lösen in Mineralsäure bei der quantitativen Bestimmung des Cers vorzuziehen.

Ceolatsalbe ist eine weiße, fettfreie Paste, die 30% Cerstearat enthält und sehr leicht resorbiert wird.

Die Ceolatpräparate sollen als Ersatz der Tonerdepräparate, insbesondere des Liquor Aluminiumi aceticum zu äußerlichen Zwecken verwendet werden. Um Verwechslungen zu vermeiden, empfiehlt es sich aber, Ceracetat und Cerstearat nicht mit einem und demselben Namen „Ceolat“ zu belegen. A n s e l m i n o hat die chemischen Reaktionen der Ceolatlösung dem Liquor Aluminiumi aceticum gegenübergestellt, so daß auf dessen Arbeit in der Apothekerzeitung (1913, Nr. 10) verwiesen sei. H a s s e n s t e i n hingegen hat im Archiv für wissenschaftliche und praktische Tierheilkunde (39, Heft 6 [1913]) eine umfangreiche Studie über die therapeutischen Wirkungen des Ceolats veröffentlicht.

Das Ceolatpulver erwies sich als ein starkes Antisepticum. Die Eiterung nahm stets sehr rasch, zuweilen schon nach einmaliger Anwendung erheblich ab und machte einem sparsamen, gutartigen Wundsekret Platz. Es eignet sich in

vielen Fällen zur Wundbehandlung und kann mittels Pulverbläfers bequem angewendet werden. Ebenso wie Dymal ist Ceolatpulver sehr voluminös, so daß schon wenige Gramm für eine umfangreiche Wundbehandlung genügen.

Ceolatpulver fühlt sich zwischen den Fingern etwas fettig an, ähnlich dem Talkum, und haftet überhaupt sehr gut an allen trockenen Gegenständen. Mit Glycerin läßt es sich sehr gut zu einer Paste verreiben, die folgende Zusammensetzung hat:

Glycerin . . . . .	40,0
Ceolatpulver . . . . .	20,0
Gummi arabicum pulv. . . . .	5,0

Der Gummizusatz gibt der Paste mehr Konsistenz und erleichtert wesentlich deren Herstellung.

Da sich im Dermatol das Wismut in Form seiner pyrogallussaurigen Verbindung sehr gut bewährt hat, stellte man auch Wismut-Cersalicylat (als Darmantisepticum) und Wismut-Ceroxalat für den gleichen Zweck her.

Ebenso wie man beim salicylsäuren Didym, dem sog. Dymal, eine Addition der antiseptischen Eigenschaften dieser beiden Komponenten vermuten konnte, ebenso durfte man annehmen, daß eine Verbindung von Cer mit Phenolen ein Antisepticum von besonders günstigen Eigenschaften ergeben müsse, und in der Tat soll dies der Fall sein. Denn die Cer-Phenolverbindungen sollen sich durch ihre große desinfizierende Kraft, welche diejenige der Phenole und der bekannten Phenol-Wismutverbindungen übertrifft, auszeichnen. Ihre Toxizität ist angeblich viel geringer als die der letzteren, und sie sollen auch weniger reizen als die Phenole selbst. Nach dem D. R. P. 214 782 der Chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering) in Berlin soll man antiseptische Cerverbindungen nach folgenden Vorschriften erhalten.

#### I. Cerphenolat.

380 g Phenol werden mit 160 g Natronhydrat in 500 ccm Wasser aufgelöst und mit einer wässrigen Lösung von 450 g Ceronitrat versetzt. Der entstandene Niederschlag von Cerphenolat wird filtriert, gewaschen und im Vakuum zweckmäßig getrocknet. Die neue Verbindung ist von hellbrauner Farbe, geruchlos, in Wasser und sonstigen Lösungsmitteln unlöslich und enthält 31% Ceroxyd.

#### II. Cer-Guajacolverbindung.

200 g Guajacol werden in Alkohol gelöst und mit 65 g in wenig Wasser gelöstem Natronhydrat vermischt. Darauf fällt man die rosa gefärbte Cer-Guajacolverbindung mit 260 g Cernitratlösung aus. Erstere ist unlöslich in Wasser, Alkohol und Äther, wenig löslich in Benzol und Toluol.

#### III. Cer-Kresolverbindung.

160 g Trijod-m-kresol werden in einer Lösung von 30 g Natronhydrat in 300 g Wasser gelöst und mit 150 g Ceronitratlösung gefällt. Der anfangs weiße Niederschlag nimmt beim Trocknen selbst im Vakuum eine schwach violette Färbung an. Er kann in Alkohol, Äther und Chloroform, nicht aber in Wasser gelöst werden.

#### IV. Cer- $\beta$ -Naphtholverbindung.

Man löst 500 g  $\beta$ -Naphthol in einer wässrigen Lösung von 140 g Natronhydrat und fügt eine Lösung von 450 g Ceronitrat hinzu. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen und bildet in trockenem Zustande ein hellgraues, staubfeines Pulver mit einem Gehalt von 30% Ceroxyd. Das Produkt ist unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Äther, Benzol und Chloroform.

Die Verbindungen von Cer mit Nitro- und Aminophenolen werden in der gleichen Weise gewonnen und stellen gelb bis braun gefärbte Produkte dar.

Nachdem Müller-Jacobs die antiseptische Eigenschaft der Zirkonerde und ihrer Salze festgestellt hat, will L. Weiß, der sich schon seit Jahren für die Verwertung derselben sehr interessiert, Verbindungen der Salicylsäure, Pyrogallussäure, der Phenole und ähnlicher Stoffe mit Zirkonerde für therapeutische Zwecke verwendet wissen. Aber schon die Zirkonerde allein soll wegen ihrer völligen Unlöslichkeit in Säuren und Basen sowie wegen ihrer ge-

ringen Reizwirkung als austrocknendes Mittel in Form von Puder an Stelle des bekannten Zinkoxyds treten. Zirkonoxyd besitzt eine große Deckkraft. Weil es einmal vollständig ungiftig ist, und das andere Mal die sich bisweilen unter der Einwirkung der sauren Teile des Schweißes aus den unlöslichen Verbindungen bildenden löslichen Salze niemals zu ungünstiger Beeinflussung der Haut Veranlassung geben, kann das Zirkonoxyd in seinen anorganischen Verbindungen, z. B. als basisches Sulfat oder als basisches Carbonat in Form von Streupulver, ähnlich wie Salicylstreupulver verwendet werden. Die Zirkonerde ist sehr voluminös und daher auch sehr ergiebig.

Während man für therapeutische Zwecke ohne Ausnahme Cerosalze empfahl, gingen Albertoni, Garella und Barbieri von dem Gedanken aus, daß man die günstigen oxydierenden Eigenschaften des vierwertigen Cers in einer unlöslichen Cerverbindung erhalten und ein solches Präparat als Antisepticum verwenden könne. Garella stellte durch elektrolytische Oxydation auf lukrative Weise ein Cerikaliumsulfat dar und ließ dieses von dem Apotheker Locatelli in Ferrara unter der Bezeichnung „Ceriform“ — eine analoge Wortbildung der Antiseptica Xeroform und Jodoform — auf den Markt bringen. In dem Ceriform soll der aktive Sauerstoff des Cerials unbegrenzt haltbar sein, und daraus erklären sich auch die baktericiden Eigenschaften dieses Präparates. Dasselbe erwies sich als ganz unschädlich und ungiftig, da es, auf Wunden gebracht und in das Bauchfell eingeführt, nicht die geringsten Nebenerscheinungen hervorruft. Die Wunde wird durch „Ceriform“ trocken gehalten und vernarbt leicht und schnell. Besonders bei Krampfadergeschwüren soll es ähnliche Präparate übertreffen. Auch bei Affektionen des Zahnfleisches und des Mundes konnte Albertoni das Cerikaliumsulfat mit Erfolg anwenden. (Schluß folgt.)

## Jahresbericht über die neuen Arzneimittel 1914.

Von Dr. RICHARD LÜDERS.

(Fortsetzung von S. 328.)

Die Klasse der Darmdesinfizientien ist ausschließlich von den Elberfelder Farbenfabriken ausführlich bearbeitet worden. Nach D. R. P. 268 932<sup>49)</sup> dargestelltes basisch gallo-carbonsaures Wismut ist ein innerlich und äußerlich anwendbares Mittel, das hervorragende Eigenschaften besitzen soll. Die Firma benutzt ferner die Gallo-carbonsäure nach D. R. P.-Anm. F. 37 239, Kl. 12q<sup>50)</sup>, zur Darstellung Jod und Wismut enthaltender Derivate, indem sie Wismutoxyjodid auf die genannte Säure oder Jodwasserstoff auf das Wismutsalz einwirken läßt.

D. R. P. 279 958<sup>51)</sup> behandelt die Darstellung von Alkylestern der verwandten Triacetyl-gallussäure auf die übliche Art, mit Ausschluß des Methylesters, der pharmakologisch unwirksam ist.

Zu dem gleichen Zwecke dienenden Mitteln gelangt dieselbe Firma nach D. R. P. 269 336<sup>52)</sup> durch Darstellung von Estern der Oxybenzoyl-o-benzoesäure oder ihrer Homologen und Substitutionsprodukte, wiederum nach gebräuchlicher Arbeitsmethode.

Bei der Betrachtung der nun folgenden Antiseptica des Harns ist vorerst zu erwähnen, daß den Höchster Farbwerken das D. R. P. 270 180<sup>53)</sup>, Darstellung von Salzen des Hexamethylentetramins mit Camphersäure, erteilt wurde, auf welchem ihr im Jahre vorher eingeführtes Harnantisepticum Amphotropin basiert. Das Präparat wird durch Lösen von 2 bzw. 1 Mol. Hexamethylentetramin und 1 Mol. Camphersäure in indifferenten Mitteln und darauf folgendes Auskrystallisieren erhalten.

Die D. R. P.-Anm. P. 32108, Kl. 12p<sup>54)</sup>, vom Pharm. Institut Ludwig Wilhelm Gans, behandelt ein Verfahren

<sup>49)</sup> Angew. Chem. 27, II, 116 [1914].

<sup>50)</sup> Angew. Chem. 27, II, 473 [1914].

<sup>51)</sup> Angew. Chem. 27, II, 689 [1914].

<sup>52)</sup> Angew. Chem. 27, II, 116 [1914].

<sup>53)</sup> Angew. Chem. 27, II, 205 [1914].

<sup>54)</sup> Angew. Chem. 27, II, 609 [1914].

Weise erhaltenen Sulfoverbindungen sollen nicht nur löslicher als das Atophan sein, sondern auch einen angenehmeren Geschmack besitzen. Ein weiteres Patent dieser Firma, D. R. P. 275 963<sup>129)</sup>, betrifft die Gewinnung von Estern der erwähnten Phenylchinolincarbonsäure bzw. deren im Pyridin- oder Benzolkern substituierten Derivaten, dadurch gekennzeichnet, daß man wasserlösliche Salze dieser Säuren mit Halogenalkyl bei Gegenwart von Wasser erhitzt. Die im D. R. P. 252 643 schon vor längerer Zeit geschützte Darstellung vom Amid der Phenylchinolincarbonsäure wird im Zusatzpatent 277 438<sup>130)</sup> in allgemeiner Art auch auf die 2-Piperonylchinolin-4-carbonsäure oder ihre Homologen ausgedehnt. D. R. P. 279 195<sup>131)</sup> behandelt die Herstellung von Derivaten des Atophans, entweder aus 2·2'-, 2·3'- oder 2·4'-Nitrophenylchinolin-4-carbonsäure mittels reduzierender Mittel oder auch aus Anilin, Brenztraubensäure und o-, m- oder p-Aminobenzaldehyd, die man in alkoholischer Lösung aufeinander wirken läßt. Die so resultierenden Aminoverbindungen sollen das Atophan gleichsam ergänzen, weil sie in Fällen benutzt werden können, bei denen die Anwendung der Säure nicht angezeigt erscheint.

Ein neues Mittel mag nun zunächst genannt werden, ob schon es an und für sich nur neu als Kombination ist. Dieses ist das von den Elberfelder Farbenfabriken vertriebene Acitrin compositum. Es besteht aus dem Ester der Phenyleinchoninsäure oder Acitrin und dem alten, bei Herzkranken nicht anwendbaren Gichtmittel Colchicin. Es ist im Verhältnis von 0,5 g des ersteren mit 0,003 g des letzteren verbunden. Das Mittel hat durch L a m p é<sup>132)</sup> und P a x a l i s<sup>133)</sup> ärztliche Beachtung gefunden.

Als Strontiumsalz der gleichen Säure bzw. des Atophans wurde noch das I r i p h a n von der Fabrik W. Wolff & Co. in Elberfeld eingeführt.

Aus dem alten soeben genannten Gichtmittel Colchicin ist durch Anwendung des modernen synthetischen Hilfsmittels der Hydrierung mittels Palladium in kolloidaler Lösung nach D. R. P. 279 999<sup>134)</sup> von Hoffmann-La Roche & Co. Tetrahydrocolchicin erhalten worden; es soll weniger giftig sein als das Colchicin selbst.

Aus der Galle bereitet R. N ö h r i n g, Dresden, nach D. R. P. 280 108<sup>135)</sup> ein wirksames Präparat, dadurch, daß er diese zweckmäßig nach Wasserzusatz mit Säure behandelt, von dem ausgefallenen Farbstoff abfiltriert und aus dem Filtrat mit Alkalien das feste Arzneimittel abscheidet.

Aus einem Produkt der Galle, der Cholsäure, wird von Knoll & Co. nach D. R. P. 273 317<sup>136)</sup> das Kupfersalz aus dem Natriumsalz durch Umsetzung mit Lösungen von Kupferoxydsalzen in Gegenwart von Alkohol dargestellt.

#### Diätetica, Nähr-, Blut- und Eisenpräparate.

Der Kriegszustand hat die Industrie der Nährpräparate um einen neuen Zweig vermehrt, welcher in dem Bestreben begründet war, den Soldaten unsere Genußmittel in möglichst konzentrierter, praktischer, dabei doch leicht verwendbarer Form zu bieten. In zahlreichen Varietäten entstanden Tee-, Kaffee-, Milch-, Rumppräparate usw. Zur Vermeidung der Erschöpfung unserer unentbehrlichsten Nahrungsmittel kamen dann weiter außer den vorbeugenden Maßnahmen der Behörden, Kriegsbrot u. a., Vorschläge auf, neue bisher unbenutzte Nährquellen zu erschließen. Hefe, Strohmehl, Bluteiweiß und Sojabohnenmehl hat man zur Ernährung von Menschen und Tieren vorgeschlagen.

Während die Versuche über die Hefe als Eiweißbildner zur Ernährung der Haustiere sich noch im Versuchsstadium befinden, kann wohl die Strohmehlfrage von F r i e d e n t h a l schon als erledigt gelten. Nach Versuchen von Z u n t z erwies sich das Strohmehl als ungeeignet. Der Körper verliert bei der Darreichung sogar Eiweiß, statt

dieses zu vermehren. Dagegen hat das tierische Blut, richtig präpariert, Aussicht auf erfolgversprechende Verwendung. Auch das Sojabohnenmehl kommt als Eiweißträger zur Ernährung in Frage, seitdem es gelang, die aus der Mandschurei stammende Pflanze bei uns zu akklimatisieren.

Unter den Arzneimitteln dieser Gruppe hat das Lecithin noch nicht aufgehört, das Hauptthema der Bearbeitung zu bleiben, da es nach wie vor den wichtigsten Bestandteil der Nähr- und Eisenpräparate bildet. B e r g e l l und die Firma J. D. Riedel, die beide schon seit einigen Jahren dieses Gebiet bearbeiten, erhielten wieder je ein Patent. Dem ersteren wurde im D. R. P. 268 103<sup>137)</sup> ein Verfahren der Darstellung von Lecithinsalzen geschützt, dadurch gekennzeichnet, daß man 1 Mol. Citronensäure mit einer Lösung von 1,2 oder 3 Molekülen Lecithin bzw. 1 Mol. Glycerinphosphorsäure mit einer Lösung von 1 oder 2 Mol. Lecithin vermischt und die entstandenen Lecithinsalze auf eine der üblichen Weisen abscheidet.

(Fortsetzung folgt.)

## Die seltenen Erden in der Therapie.

Von C. RICHARD BÖHM.

(Schluß von S. 336.)

Von großem Interesse ist die Entdeckung der Radioaktivität des Thoriums, die, hauptsächlich in jüngster Zeit, durch die Arbeiten H a h n s in den Vordergrund getreten ist. G. C. S c h m i d t und Madame C u r i e entdeckten nämlich, daß die von Thorverbindungen ausgehenden Strahlen ebenso wie die Becquerelstrahlen durch viele Körper hindurchgehen, auch durch Metalle, z. B. durch Aluminium, Kupfer, Messing usw. D e b i e r n e fand dann in der Pechblende ein der Thorerde sehr nahe verwandtes neues Element, das er Aktinium nannte, und das mit dem später von G i e s e l entdeckten Emanium identisch ist. R u t h e r f o r d und S o d d y beobachteten ebenfalls, daß aus dem Thorium durch eine einfache Ammoniakfällung ein intensiv radioaktiver Bestandteil abgeschieden werden kann, und sie gaben dem neuen Stoff den Namen Thoriumemanation.

Ebenso wie C r o o k e s (1900) aus Uranverbindungen einen stark radioaktiven Bestandteil abschied und denselben U r X nannte, ebenso gelang es R u t h e r f o r d und S o d d y (1900), aus dem Thorium den wirksamen Bestandteil Th X anzureichern und in seinem gasförmigen Zerfallprodukt die sog. Emanation zu erkennen. In analoger Weise haben G o d l e w s k i Aktinium X und G i e s e l Emanium X als wirksame Bestandteile dieser Elemente isoliert. Aus 2500 kg des neuen Minerals Thorianit vermochte H a h n 1905 das Radiothorium zu isolieren und fügte neuerdings noch das Mesothorium hinzu, über welche Entdeckung selbst die Tageszeitungen ausführlich berichtet haben. Von größtem Interesse für die Thoriumindustrie ist die Tatsache, daß dieses Element — von stärkerer Radioaktivität als das eigentliche Radium — aus den Abfallprodukten der Thoriumfabrikation gewonnen werden kann. Hierdurch stellt sich der Preis nur auf etwa die Hälfte des Radiumpreises. H a h n glaubt, daß sich aus den Thoriumrückständen alljährlich eine Menge Mesothoriumbromid gewinnen ließe, die etwa 10 g reinem Radiumbromid entspricht.

Es ist eigentümlich, daß die radioaktiven Vorgänge und Erscheinungen bisher ausschließlich an solchen Stoffen beobachtet worden sind, die in der Natur in Gemeinschaft mit seltenen Erden vorkommen, und es eröffnet sich durch diese Entdeckung dem Forscher der seltenen Erden ein weiteres Arbeitsfeld als bisher.

Augenblicklich ist man in den meisten Thoriumbetrieben eifrigst bestrebt, die radioaktiven Substanzen bei der Fabrikation des Thoriums in Form von Anreicherungen abzuscheiden, um diese, meistens erst später, auf reinere Präparate zu verarbeiten. Die Thoriumfabrik von Dr. O. K n ö f l e r & Co. in Plötzensee bei Berlin, die Chemischen Werke Reierstieg in Hamburg und die beiden Thoriumfabriken der Deutschen Gasglühlicht (Auer-) A.-G. bringen schon seit einiger Zeit Mesothorium und Thorium X auf den Markt, und binnen kurzem dürften andere Fabriken diesem Beispiel folgen.

<sup>137)</sup> Angew. Chem. 27, II, 34 [1914].

<sup>129)</sup> Angew. Chem. 27, II, 530 [1914].

<sup>130)</sup> Angew. Chem. 27, II, 610 [1914].

<sup>131)</sup> Angew. Chem. 27, II, 610 [1914].

<sup>132)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 20.

<sup>133)</sup> J. de med. de Paris 1914, Nr. 22.

<sup>134)</sup> Angew. Chem. 27, II, 690 [1914].

<sup>135)</sup> Angew. Chem. 27, II, 690 [1914].

<sup>136)</sup> Angew. Chem. 27, II, 353 [1914].



Die Herren der Wissenschaft stehen heute nicht mehr an, sich ihre geistigen Produkte in Form von Patenten schützen zu lassen. So nahm der englische Gelehrte F. S o d d y auf die Gewinnung von Mesothorium aus den Abfallprodukten der Thoriumfabrikation ein so generelles Patent, daß er gewissermaßen ein Monopol beansprucht, und zwar auf die einfache Übertragung des bekannten Verfahrens zur Herstellung des Radiums auf diejenige des Mesothoriums. Es ist begreiflich, daß sich die Industrie hiergegen wehrte und gegen die Erteilung des Patentes mit Erfolg Einspruch erhob.

Das Mesothorium besitzt ähnliche chemische Eigenschaften wie das Radium. Es ist das erste Zerfallprodukt des Thoriums und die Muttersubstanz des schon länger bekannten Radiothoriums. Nach H a h n besteht das Mesothorium aus zwei Produkten, dem strahlenlosen Mesothorium I und dem  $\beta$ - und  $\gamma$ -strahlenden Mesothorium II. Mesothorium I zerfällt in  $5\frac{1}{2}$  Jahren zur Hälfte, Mesothorium II in  $6\frac{1}{3}$  Stunden, so daß letzteres schon innerhalb etwa eines Tages nach Herstellung des Mesothoriums I zerfallen ist und dann beide Präparate sich genau wie eine einheitliche radioaktive Substanz, die man eben Mesothorium nennt, verhalten. Man hat es hier also mit ähnlichen Eigenschaften wie beim Radium zu tun, denn die durchdringenden Strahlen kommen nicht dem Radium selbst, sondern dessen Zerfallprodukten, vor allen Dingen dem Radium C zu.

Das Mesothorium bildet bei seinem allmählichen Zerfall das Radiothorium, dieses wieder seine Zerfallprodukte: Thorium-X, Emanation und Thorium A, B, C und D. Da das Mesothorium langsamer zerfällt, als das Radiothorium entsteht, so nimmt die Strahlungsintensität der frisch hergestellten Mesothoriumpräparate zu. Nach  $3\frac{1}{5}$  Jahren wird das Maximum dieser Intensität, das Maximum der Aktivität also, erreicht. Hierauf tritt eine langsame Abnahme derselben ein, und erst nach 10 Jahren erfolgt die Abklingung mit der Halbwertszeit des Mesothoriums von  $5\frac{1}{2}$  Jahren im Gegensatz zu derjenigen des Radiums von 1800 Jahren.

Diese für reine Präparate in Betracht kommenden Zahlen sind nicht direkt auf das technische Mesothoriumpräparat übertragbar, da letzteres ohne Ausnahme Radium (3 : 1) enthält. Das Maximum der Aktivität der technischen Präparate tritt nach etwa drei Jahren ein, aber die Abklingung erfolgt nach beliebiger Zeit langsamer, als es der Periode des reinen Mesothoriums entspricht. Nach 10 Jahren ist die Aktivität noch etwas stärker als zur Zeit der Herstellung, nach 20 Jahren aber ist sie ungefähr nur halb so stark, und schließlich bleiben, wenn alles Mesothorium zerfallen ist, die 25% Radium übrig.

Der Radiumgehalt des Monazitsandes ist von dessen Urangehalt abhängig. 3 kg Uran entsprechen nur 1 mg Radium. Da der Urangehalt des Monazitsandes schwankt, so muß auch der Radiumgehalt der technischen Mesothoriumpräparate verschieden sein, und das früher auf Radiothorium verarbeitete uranreiche (10—20% Uran enthaltende) seltene Mineral Thorianit ergab demnach sehr stark radiumhaltiges Radiothorium. Der Gehalt des Monazitsandes an Uran beträgt etwa 0,1%, und 1 t, also 1000 kg Monazitsand, enthält etwa 2,5 mg Mesothorium.

Während reines Mesothorium nur  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlen emittiert, bedingt der Radiumgehalt des technisch hergestellten Mesothoriums, daß auch ein gewisser Prozentsatz  $\alpha$ -Strahlen vorhanden ist, zu dem im Laufe der Zeit noch  $\alpha$ -Strahlen des aus dem Mesothorium entstehenden Radiothoriums in so großer Menge hinzutreten, daß die  $\alpha$ -Aktivität sehr hohe Werte erreicht.

Es war zu erwarten, daß die Strahlen der technisch hergestellten Mesothoriumpräparate sich in therapeutischer Hinsicht — und zwar bei der lokalen äußeren Applikation — ähnlich verhielten, wie die der reinen Radiumsalze, während die Verhältnisse bei der Emanationsanwendung angesichts der in wenigen Minuten vollständig zerfallenden Thoriumemanation anders geartet sein mußten. Dagegen scheint das ständig Emanation entwickelnde Thoriumprodukt Thorium X, eine leicht lösliche, feste Substanz, deren Lebensdauer derjenigen der Radiumemanation gleich ist, bei intratumoraler bzw. intravenöser Applikation gewisse Vorteile zu besitzen.

Biologische experimentelle Versuche mit Mesothoriumpräparaten haben F l e m m i n g, H e r t w i g, B i c k e l,

N i n a m i e, E m s m a n n u. a. gemacht. Dabei wurde konstatiert, daß die Wirkungen infolge der größeren Aktivität der Mesothoriumpräparate denjenigen der Radiumpräparate teilweise überlegen waren, zum mindesten ihnen aber gleich kamen. So z. B. zeigte sich nach einer 10 Minuten langen Bestrahlung der Haut mit 6 mg Mesothorumbromid bald früher, bald später eine Rötung der bestrahlten Stelle. Nach mehrstündiger Bestrahlung des Kaninchenauges trat schwere Konjunktivitis, Hornhauttrübung usw. auf, an der Haut Haarausfall, Borkenbildung usw., kurz Erscheinungen, deren klinisches Bild mit demjenigen nach der Radiumbestrahlung übereinstimmte und durch die  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlen des Mesothoriums verursacht wurde.

Da die Radiumemanation ein Gas ist, so wirkt sie nur so lange, wie man ihr im geschlossenen Raum ausgesetzt ist. Sobald man das Emanatorium verlassen hat, wird das Gas bis auf einen geringen im Blute verbleibenden Bruchteil ausgeschieden. Während die Lebensdauer der Radiumemanation  $3\frac{1}{2}$  Tage beträgt, ist diejenige der Thoriumemanation nur 54 Sekunden lang. Letztere zerfällt also während der Dauer eines Blutkreislaufes, so daß die Zerfallsprodukte dem Körper verbleiben (P l e s c h). Schon 1903 empfahl man gegen Lungentuberkulose Thornitrat zur Inhalation. Die Eigenschaft des Thoriums, eine flüchtige radioaktive Substanz, die sog. Thoriumemanation, zu erzeugen, finden wir beim Thoriumhydroxyd in weit höherem Maße als beim Thornitrat. Überhaupt wird das Emanationsvermögen von physikalischen und chemischen Umständen, z. B. von Temperatur und Feuchtigkeit, beeinflusst.

Mit Thorium X macht man auch Trinkkuren analog den Radiumtrinkkuren. Bei der Inhalationsbehandlung wird der ganze Körper gleichmäßig unter Emanationswirkung gebracht, bei der Trinkkur hingegen gelangt die Emanation vom Darm zur Leber oder durch den Ductus thoracicus direkt zum rechten Herzen, von da in die Lungen, um dann rasch an die Atemluft abgegeben zu werden. Nur ein Teil kommt von den Lungen in den großen Kreislauf und an die Gewebe. Nach dem Trinken soll mehr Emanation in der Atemluft erscheinen als nach dem Aufenthalt im Emanatorium.

Das Thorium X ist ein in Wasser sehr leicht lösliches Umwandlungsprodukt des Radiothoriums, und es können durch Injektion von 1 ccm Flüssigkeit viele Millionen Macheinheiten appliziert werden. Diesen Weg hält P l e s c h für den besten, weil man auf ihm die wenig durchschlagfähigen, aber wirksamen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Strahlen im ganzen Körper bzw. Tumor verteilen kann. Radium kommt seines hohen Preises wegen hierfür gar nicht in Betracht. Zahlreiche Tierversuche ergaben, daß nach Injektion von Thorium X die Leukocyten stark beeinflusst werden, aus dem zirkulierenden Blute sogar vollständig verschwinden, und daß die Tiere infolgedessen unter Schwächeerscheinungen zugrunde gehen. Bei richtiger Dosierung wurde keine Schädigung des Organismus beobachtet. Diese elektive Wirkung des Thorium X ist derjenigen ähnlich, die man bei enormen Dosen von Radiumemanation auf kleine Versuchstiere und bei Anwendung hochdosierter Röntgenbestrahlung beobachtete, übertrifft aber beide an Wirksamkeit. Deshalb wird es nicht wundernehmen, wenn man bei der Leukämie und bei der perniziösen Anämie mit Thorium X-Behandlung noch Erfolge erzielte, nachdem Radiumemanation und Röntgenbehandlung versagt hatten. Es ist auch sehr wichtig, daß man bei Applikation des Thoriums ganz genaue Dosierung einhalten kann und bei Anwendung von Silberkapseln nicht mit den Schädigungen der Haut, die infolge der Röntgenbestrahlungen auftreten, zu rechnen hat.

P l e s c h suchte an Tieren die Maximaldosis des Thorium X festzustellen und fand, daß bezüglich seiner Giftigkeit außerordentlich große individuelle Differenzen entstehen. G u d z e n t hat nach Applikation von 5 Mill. Macheinheiten des Thorium X einen an chronischem Gelenkrheumatismus leidenden Patienten unter den Erscheinungen hämorrhagischer Diathese verloren. Ganz besonders im Magen- und Darmkanal zeigten sich Blutungen. Es wäre nun verkehrt, wollte man, wie K r a u s ganz richtig sagt, in diesem Falle das Kind mit dem Bade ausschütten. Denn in der verhältnismäßig kurzen Zeit seiner Anwendung

konnte bereits konstatiert werden, daß das Thorium X ganz bemerkenswerte therapeutische Erfolge und nicht nur heftige biologische Wirkungen gibt. Zweifellos ist Thorium X ein gefährliches Mittel und darf, wie alle starken Mittel, nur sehr vorsichtig und in nicht allzu großen Dosen verwendet werden. Um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, muß man allerdings mit größeren Dosen arbeiten und wird sicher Mittel und Wege finden, die unliebsamen Nebenerscheinungen zu vermeiden.

Thorium X besitzt eine Halbwertsperiode von 3,7 Tagen, d. h. in 3,7 Tagen wird z. B. seine Aktivität von 1 Million auf 0,5 Million sinken, und in weiteren 3,7 Tagen klingt diese wieder auf die Hälfte, also auf 0,25 Million ab usw. Demnach zeigt das Thorium X eine ganz bestimmte Aktivitätsabklingungskurve.

Plesch untersuchte, wie lange das Thorium X im Körper verweilt, und wie es ausgeschieden wird. Nach 43 Stunden wurden nur etwa 2% des gesamten eingegebenen Thorium X durch den Harn, etwa 16% durch den Darm und etwa 0,25% durch den Schweiß ausgeschieden, so daß ungefähr 80% im Organismus verblieben.

Hiernach wird man verstehen, weshalb man bei Applikation von Thorium X die größte Vorsicht zu beobachten hat, und daß bei längerem Verweilen von etwa 20% der verabreichten hohen Aktivitätsmengen im Darm direkte Verbrennungserscheinungen auftreten können, die Diarrhöen usw. zur Folge haben. Durch reichliche Kost, die viel Schlacke zurückläßt, und durch öfters wiederholte Auswaschungen, die für eine gründliche Reinigung des Darmes, besonders des Dickdarmes, zu sorgen haben, will man diese nachhaltigen Nebenwirkungen abschwächen oder aufheben.

Thorium X wirkt zuerst ermattend, nach einigen Tagen jedoch verliert sich das Schwächegefühl. Wie schon erwähnt, sind die Wirkungen individuell verschieden. Viele Personen verhalten sich absolut indolent, selbst gegen die höchsten Dosen, wohingegen es Patienten gibt, die schon auf ganz schwache Dosen heftig reagieren. Als Maximaldosen für den Menschen nehmen Plesch und Karczag 3–5 Mill. Macheeinheiten an. Selbstverständlich muß man diese Dosis nicht nur individualisieren, sondern sie auch, je nachdem man Zerstörungs- oder Reizwirkung erzielen will, variieren. Gudzent ist der Meinung, daß die schädlichen Nebenwirkungen der Thoriumpräparate auf die Beimengung des Radiothoriums zurückzuführen seien, und daß man ihre  $\gamma$ -Strahlung, um deren Stärke festzustellen, messen solle. Plesch schließt sich dieser Ansicht nicht an und hebt hervor:

1. Das frisch hergestellte Thorium X enthält weniger Thorium A, B, C, D als dem sich erst nach zwei Tagen einstellenden Gleichgewichtszustande entspricht. Aus diesem Grunde gibt die  $\gamma$ -Strahlenmessung teils zu niedrige, teils ganz ungenaue Werte.

2. Es ist bis jetzt unmöglich, aus der Thorium X- $\gamma$ -Strahlung auf die  $\alpha$ -Aktivität zu schließen, weil das Verhältnis  $\frac{\gamma}{\alpha}$  noch nicht genau bekannt und jedenfalls anders als beim Radium ist.

Plesch und Karczag haben sich durch die Abklingungskurve des Radiothoriums, der Muttersubstanz des Thorium X, davon überzeugt, das von einem Übertreten des Radiothoriums in die Thorium X-Lösung keine Rede sein kann, die erwähnten schädlichen Nebenwirkungen mithin nicht, wie Gudzent behauptet, dem Radiothorium zuzuschreiben sind.

Keetmann und Mayer von der Deutschen Auer-Gesellschaft, sowie Metzner und Cammerer von der Chemischen Fabrik Dr. Knöfler & Co. haben Beiträge zur Messung von Thorium X-Präparaten geliefert. Es steht fest, daß die  $\alpha$ -Strahlenmeßmethode weit empfindlicher ist und somit viel schwächere Aktivitäten zu messen erlaubt als die  $\gamma$ -Strahlenmeßmethode. Erstere soll nach Ansicht von Metzner und Cammerer ziemlich unsicher sein und daher Fehlerquellen einschließen. Da der Gehalt der Präparate an  $\gamma$ - und  $\alpha$ -Strahlen wechselt, so kann man die von den verschiedenen Forschern erzielten Resultate nicht direkt miteinander vergleichen. Zu erwähnen

wäre noch, daß eine Firma ihr Thorium X-Präparat unter der Bezeichnung „Doramad“ in den Handel bringt.

Lokale Bestrahlungen führt man nicht mit Thorium X, sondern mit Mesothorium aus. Man bedient sich für direkte Einwirkung auf oberflächliche Stellen einer Glimmerkapsel, während man zur Tiefenwirkung unter Vermeidung von Hautbeschädigungen einen kleinen Silberschirm oder eine Silberkapsel, in welcher das Mesothorium eingeschlossen ist, benutzt. Celluloid- und Aluminiumkapseln erwiesen sich als nicht so brauchbar, wenngleich bei ihnen die weichen  $\beta$ -Strahlen in höherem Maße zu verwerten sind. Während die Glimmerkapsel die Wirkung der letzteren zuläßt, wird beim Gebrauch des Silberschirmes oder der Silberkapsel der größte Teil dieser Strahlen absorbiert und gelangt demnach nicht zur Wirkung. Die Bestrahlung mit den stark radioaktiven Mesothoriumpräparaten darf über ein bestimmtes Zeitmaß nicht hinausgehen, damit nicht durch die sog. Fernwirkung der Mesothoriumbestrahlung Schüttelfrost und Fieber, akute erysipelartige Erytheme, ödematöse Schwellungen der Haut unter Brennen und Schmerzen als Nebenerscheinungen hervorgerufen werden. Mit Mesothorium erzielte man große Erfolge bei Lupus und Krebs.

Die Strahlung besteht — da es sich nach der Zerfallskonstante nur um Thorium X handelt — im wesentlichen aus  $\alpha$ - und langsamen  $\beta$ -Strahlen, denn nur das Endprodukt, Thorium D, hat  $\gamma$ -Strahlen. Die starke Wirkung des Thorpräparates wird darauf zurückgeführt, daß sich aus dem Thorium X unmittelbar die Thoriumemanation bildet, diese sich durch Diffusion etwas von dem Orte des Depots entfernt und bei ihrem Zerfall nicht allein selbst sehr kräftig strahlt, sondern auch kräftig strahlende Produkte hervorbringt. Dadurch kann sich nach Ramsauer die Wirkung weiter ausdehnen, als es sonst bei der an sich äußerst wirksamen, aber auch sehr absorbierbaren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Strahlung der Fall ist.

Trotzdem sich die Erfahrungen bei Behandlung mit Mesothorium und mit Thorium X auf eine verhältnismäßig kleine Anzahl von Fällen beziehen, was durch die Neuheit der Mittel bedingt ist, so läßt sich doch heute schon mit Sicherheit behaupten, daß das Mesothorium dem Radium mindestens ebenbürtig ist, ja daß es, wie Versuche Czernys ergeben haben, bei der Behandlung oberflächlich gelegener Tumoren diesem sogar überlegen sein dürfte. Vervollkommenung der Apparatur und Technik werden auch eine weitere günstige Entwicklung dieser vielversprechenden Behandlungsmethode herbeiführen. Nach Pinkuss, Nahmacher u. a. hat die Mesothoriumbestrahlung auch einen sicheren Wert als Unterstützungs- und Ersatzbehandlung bei oder nach chirurgischen Eingriffen, weil bei vorsichtiger Anwendung etwaige Schädigungen ferngehalten werden können. Ferner steht fest, daß durch die Mesothoriumbehandlung in mannigfacher Hinsicht (Tiefenwirkung, Dosierbarkeit, Anwendungsweise) bessere Erfolge erzielt werden als durch die Röntgenbestrahlung.

Für die verschiedenen günstigen Erfolge, die man mit Röntgenstrahlen, Radium- und Thoriumpräparaten bei Krebskranken erzielt hatte, suchte man nach einer Erklärung, und Werner glaubt, sie in der Zersetzung des Leithins, eines bekannten chemischen Körpers, der im Eidotter, in der Nervensubstanz und in vielen anderen Organen des menschlichen und tierischen Körpers als normaler Bestandteil vorkommt, gefunden zu haben. Es bildet sich Cholin, ein ebenfalls bekannter chemischer Körper. Spritzte man den an Krebs erkrankten Versuchstieren Cholinlösungen ein, so beobachtete man eine erstaunliche Rückbildung der Geschwülste, ja, die Cholinbehandlung machte eine Bestrahlung fast überflüssig. Das Cholin zerstört demnach die Krebszellen, und zwar durch Erweichung und Schrumpfung.

Darum darf man das Cholin noch nicht ein neues positives Mittel gegen Krebs nennen. Man ist nur berechtigt, von einem neuen Wege zur Behandlung des Krebses zu sprechen. So schreitet die Wissenschaft unaufhaltsam vorwärts, Erfolg reiht sich an Erfolg, und das Ergebnis des wissenschaftlichen und technischen Fleißes bietet uns einen weiten, klaren Blick in die Zukunft<sup>1)</sup>. [A. 7.]

<sup>1)</sup> Näheres vgl. C. Richard Böhm. Die Verwendung der seltenen Erden, Leipzig bei Veit & Co.