

ferenzringe, welche verwaschen und diffus auftreten, anzusprechen. Die Intensitäten nehmen mit steigendem Abbeugungswinkel stark ab.

Zweifelsohne fallen die Interferenzen bei 1,6 und 1,1 Å mit keiner bekannten Keratinlinie zusammen, hingegen ist eine Koinzidenz von 2,1 Å mit (030) und (230) der dritten Schichtlinie des  $\beta$ -Keratins denkbar. Da aber diese Interferenzen des  $\beta$ -Keratins in Form von orientierten Sichel- bzw. Interferenzflecken vorliegen und von dem diffusen Halo bei 2,1 Å leicht zu unterscheiden sind, entfällt diese Möglichkeit.

Die neuen Interferenzen sind so wenig definiert, daß eine Beziehung zu Keratinstrukturen noch schwieriger gelingt als bei den Faserinterferenzen von Astbury. Stark belichtete Keratin-Röntgenogramme in zylindrischen Röntgenkammern gleichen im Typ den Röntgenaufnahmen von Flüssigkeiten bzw. amorphen Körpern, welche sich meistens durch einen starken diffusen Debye-Ring auszeichnen, welcher für den mittleren Abstand zwischen den Molekülen gilt. Solche Röntgenogramme enthalten außerdem intramolekulare Interferenzen<sup>4</sup>. Auch in unserem Falle kann die

<sup>4</sup> Vergl. H. Mark in K. H. Meyer u. H. Mark, „Hochpolymere Chemie“ Band I, Leipzig 1940.

starke und diffuse Schwärzung zwischen 3,9 und 4,6 Å von der Beugung der Röntgenstrahlen an den Einzelketten des amorphen Teiles herrühren. Zahlreiche andere Körper sind so aufgebaut, daß der mittlere Abstand zwischen den Ketten etwa 4 Å beträgt.  $3 \div 5$  Å rechnet man allgemein als ungefähren zwischenmolekularen Abstand. Die übrigen Interferenzen lassen sich als die zweite bis vierte Ordnung dieses Halos auffassen. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang dieser Interferenzen mit intramolekularen Periodizitäten, von denen einige in der Tabelle aufgeführt sind. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten läßt sich an Hand des bisher vorliegenden Materials nicht treffen.

#### Intramolekulare Periodizitäten bei Proteinen in Å.

##### I. Abstände.

C—C	1,54
C—N	1,33
C—O	1,21

##### II. Periodizitäten in der Kettenrichtung (Höhen).

C—C	1,26
CO—N	1,09
CHR—N	1,14
C—N—C	2,25

## Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise des 4.4'-Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methans beim Warmblüter

Von LUDWIG EMMEL und MARTIN KRÜPE

Aus dem Robert-Koch-Institut für Infektionskrankheiten Berlin

(Z. Naturforschg. 1, 691—695 [1946]; eingegangen am 4. Juni 1946)

Die vielseitige Verwendung des 4.4'-Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methans (DDT) in der Schädlingsbekämpfung hat die Nachprüfung seiner etwaigen Giftigkeit für den Warmblüter dringend erforderlich gemacht. Wenn überhaupt mit diesem lipoidlöslichen, neurotrophen chemischen Körper eine Vergiftung beim Warmblüter zu erwarten war, dann lag die Vermutung nahe, daß diese, ähnlich wie beim Insekt, ein äußerst interessantes Bild ergeben würde. In der Tat konnte R. Domenjoz<sup>1</sup> frühzeitig auf die Ähnlichkeit der Vergiftungssymptome beim Warmblüter und beim Insekt hinweisen. P. Läger, R. Pulver und

C. Montigel<sup>2</sup> haben sich mit der Wirkung des DDT beim Warmblüter ebenfalls eingehend befaßt und physiologisch-chemische Untersuchungen durchgeführt. Sie konnten mit niedrigen Organkonzentrationen starke biologische Effekte erzielen. Allerdings waren hierzu massive Dosierungen bei der peroralen Verabreichung erforderlich. Die Substanz bewirkt zunächst eine Ausschüttung des Leberglykogens und eine gleichzeitige Erhöhung des Blutzuckergehalts, dem wiederum ein erhöhter Zuckerverbrauch im Organismus unter gleichzeitiger Vermehrung der Milchsäureproduktion folgt.

<sup>1</sup> Schweiz. med. Wschr. 1944, Nr. 36, 952.

<sup>2</sup> Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 3, 3 [1945].



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

Bei unseren Untersuchungen, die sich damit befaßten, in welcher Weise das DDT auf den Warmblüterorganismus wirkt, stand die für die Anwendung dieses hochwirksamen Insektengifts wichtige Frage der möglichen Bedeutung einer chronischen Zuführung unterschwelliger Dosen im Vordergrund. Außerdem haben wir untersucht, in welcher Weise im Organismus der Transport des DDT an den Wirkort erfolgt und wie seine Verteilung sichtbar wird bzw. in welchen Organen eine Anhäufung festzustellen ist. Letzterer Punkt wurde noch durch die histologischen Untersuchungen über eventuelle Organschädigungen vervollständigt.

Wir haben im Herbst 1944 mit den im folgenden dargestellten Untersuchungen begonnen. Leider stand uns hierbei von der ausländischen Literatur lediglich die Arbeit von Domenjoz zur Verfügung. Die Untersuchungen sind in mancherlei Hinsicht unvollständig, da bereits in den Jahren, in denen sie durchgeführt wurden, die Materialbeschaffung und andere technische Unzulänglichkeiten den Fortgang der Arbeiten störten, die zudem noch frühzeitig abgeschlossen werden mußten. Dennoch haben wir die Arbeitsergebnisse zu einer Veröffentlichung zusammengefaßt, in der Annahme, daß sie ihr Teil zur Charakterisierung der DDT-Wirkung beitragen werden.

#### Zusammenfassung der wichtigsten Arbeitsergebnisse

a) Mit intracerebralen, percutanen, intravenösen, intraperitonealen, intramuskulären, subcutanen und perineuralen Gaben wurde auch bei hoher Dosierung keine Vergiftung erzielt. Lediglich mit der peroralen Verabreichung des in Öl gelösten DDT war es möglich, eine Wirkung beim Warmblüter zu erreichen.

b) In Fällen, in denen wir mit subcutaner und intramuskulärer Verabreichung dennoch typische Vergiftungen erhielten, konnte durch biologische Testung des Mageninhalts des vergifteten Tieres die sekundär durch Ablecken der Injektionsstellen erfolgte perorale Aufnahme des Wirkstoffs nachgewiesen werden.

c) Mittels Dauernarkose ließ sich bei Mäusen die durch DDT-Vergiftung hervorgerufene motorische Unruhe unterbrechen. In einigen Fällen gelang eine vollkommene Heilung.

d) Akustische und optische Reize sowie psychische Schocks bewirkten bei mit DDT vergifteten Mäusen und Meerschweinchen den rascheren Ablauf der Vergiftung und den beschleunigten Eintritt des Todes.

e) Die chronische Verabreichung unterschwelliger Dosen erbrachte äußerst unterschiedliche Ergebnisse. Es zeigte sich, daß die Dosis letalis erheblichen Schwankungen unterlegen ist, die in keiner Beziehung zum Gewicht der Versuchstiere stehen, sondern einerseits abhängig sind von der Resorptionsfähigkeit, andererseits aber auch von Schwankungen in der Stärke der Ausscheidung des aufgenommenen Giftes. So kann es bei der Verabreichung unterschwelliger Dosen infolge der geringen Ausscheidung des aufgenommenen DDT zu einer Kumulation im Organismus kommen, was bewirkt, daß die Dosis letalis durch erneute Hinzufügung einer unterschwelligen Giftmenge erreicht wird.

f) Mittels Fliegentests, d. h. Aufsetzen der sehr DDT-kontaktempfindlichen Stubenfliegen auf fein zerriebene und ausgebreitete Organe DDT-vergifteter Tiere unter „DDT-sterilen“ Kautelen konnte der Nachweis über das Vorhandensein von Wirkstoff in bestimmten Organen geführt werden. Die Methode gibt lediglich ein Bild von der relativen Giftmenge. Durch Testung der Organe von Mäusen, die in verschiedenen Zeitabständen nach der Verabreichung von DDT von uns getötet wurden, konnte ein Bild über die Art der Verteilung des Wirkstoffs im Warmblüterorganismus gewonnen werden, was durch Vergleich der Wirkzeiten, in denen die Fliegen nach Aufsetzen auf die mazerierten Organe in Rückenlage gelangten, möglich war.

g) Die lipoidreichen Organe, wie Hoden, Nebenniere und Schilddrüse, erwiesen sich als Depots für das DDT.

h) Durch Ansetzen der auf angetrocknetem Spritzbelag sehr DDT-kontakt-resistenten Wanzen (*Cimex lectularius*) an DDT-vergiftete Meerschweinchen gelang es, nachzuweisen, daß das DDT sich im Organismus auf dem Blutwege verteilen kann, da die Wanzen kurze Zeit nach Aufnahme des Blutes an typischer DDT-Vergiftung eingingen. Durch Ansetzen von Wanzen in verschiedenen Zeitabständen nach Verabreichung des DDT ließ sich, gemessen an der Zahl der vergifteten Insekten, der Anstieg bzw. das Absinken des DDT-Spiegels im Blut des Meerschweinchens erkennen. Gleichzeitig war der Beweis erbracht,

daß die Wanzen, die bereits kurze Zeit nach der Aufnahme des DDT-haltigen Blutes eingehen, dem DDT gegenüber lediglich dann bedeutend resistenter sind, als andere Insekten, wenn sie mit ihm in äußeren Kontakt geraten.

## Besprechung der Versuche und ihrer Ergebnisse

### 1. Versuchstechnik

Der reine Wirkstoff wurde hauptsächlich in Olivenöl gelöst verabreicht. In einzelnen Fällen verwendeten wir zur Injektion in NaCl suspendierte DDT-Kristalle. Zur Feststellung von DDT-Spuren in den Organen bedienten wir uns einer biologischen Testmethode. Nach einer jetzt erst zur Verfügung stehenden Veröffentlichung von Läger, Pulver und Montigel<sup>2</sup> soll diese in ähnlicher Weise auch von Wiesmann entwickelt sein. Wir haben die zu untersuchenden Organe herauspräpariert und in einer dünnen Schicht auf Objektträgern ausgebreitet. Über diese derartig ausgebreiteten Organe ließen wir in Petri-Schalen, die nach vorheriger genauer Prüfung frei von DDT waren<sup>3</sup>, die sehr DDT-empfindlichen Stubenfliegen laufen. An Hand der Art des Vergiftungsbildes, d. h. des längeren oder kürzeren Vergiftungsablaufs (Endpunkt durch ständige Rückenlage der Fliegen angezeigt) wurde beurteilt, in welchen Organen DDT überhaupt vorhanden ist, und weiter, wo eine Anhäufung des Wirkstoffs erfolgt. Außerdem haben wir Bettwanzen (*Cimex lectularius*) zum Nachweis von DDT im Blut verwandt. Als Versuchstiere dienten uns Mäuse und Meerschweinchen.

### 2. Wirkung verschiedener Applikationsarten von DDT beim Warmblüter

Wir untersuchten zunächst, mit welchen Applikationen von DDT eine Vergiftung beim Warmblüter erzielt werden kann. Die intracerebrale Verabreichung von Kristall-Aufschwemmungen in NaCl und Olivenöl in der Konzentration 0,5 und 0,25 mg/Tier\* brachten bei weißen Mäusen keine Vergiftungserscheinungen. Eine perineurale Verabreichung blieb ebenfalls ergebnislos. Zum Zwecke dieser Applikation wurde der Ischiadicus freipräpariert und 5 mg DDT-Ölivenöl direkt auf den Nerv getropft, danach die Wunde verschlossen. Auch die intravenöse Verabreichung von in NaCl suspendierten DDT-Kristallen (Konzentration unbekannt) erbrachte kein Vergiftungsbild. Intramuskulär injizierten wir an beiden Oberschenkeln 20 und 25 mg Olivenöl-DDT ebenfalls ohne Ergebnis. In einem Falle erkrankten hierbei Mäuse dieser Versuchsreihen an typischer DDT-Vergiftung, doch ließ sich an Hand des biologischen Fliegentests nachweisen, daß eine perorale Auf-

nahme des Gifts durch Ablecken von aus der Wunde ausgelaufenem DDT-Öl vorlag. Der Mageninhalt erwies sich als stark DDT-positiv.

Auch bei intraperitonäaler Applikation der Dosen von 5 bis 20 mg DDT blieben die Mäuse ohne Befund. Bei der subcutanen Verabreichung von 5 bis 25 mg DDT beobachteten wir wiederholt eine Depotbildung in einer Bindegewebskapsel. In diesen Versuchsreihen starben ebenfalls einige Mäuse an DDT-Vergiftung. Mittels Fliegentests gelang es auch hier, die peroral erfolgte Einnahme des Wirkstoffs einwandfrei nachzuweisen. Mit der percutanen Applikation von 25 mg DDT konnte ebenfalls kein Ergebnis erzielt werden. Bei allen diesen Versuchen wurden sämtliche Tiere zur Erfassung einer eventuellen Spätwirkung bis 4 Wochen, zeitweise sogar darüber hinaus kontrolliert.

Bei einem Mittel von so ausgesprochener Lipoidlöslichkeit waren bei den obenerwähnten Applikationsarten und der Form der Verabreichung des Mittels die Dosen wahrscheinlich zu niedrig, um überhaupt einen Erfolg zu erzielen. D o m e n j o z<sup>4</sup> hat im Gegensatz zu unseren Versuchsergebnissen noch mit unter den von uns angewandten Dosierungen liegenden DDT-Mengen Vergiftungen erzielt (subcutan: ca. 20 mg/Maus, percutan ca. 5 bis 10 mg/Maus, bei wiederholter percutaner Applikation 1 mg/Maus täglich). Da D o m e n j o z nicht die DDT-Testung des Mageninhalts durchführte, ist die perorale Vergiftung seiner Versuchstiere nicht gänzlich ausgeschlossen.

Wir konnten bis jetzt lediglich mit einer peroralen Verabreichung von in Öl gelöstem Wirkstoff bei Mäusen und Meerschweinchen Vergiftungen erzielen, die denen der Insekten, wie allgemein bekannt und von D o m e n j o z eingehend beschrieben, äußerst ähnlich sind und die Wirkung des DDT als Nervengift erkennen lassen. Die Vergiftungserscheinungen machten sich zunächst durch starke motorische Unruhe bemerkbar, denen im Endstadium eine schlaffe Lähmung folgt, die im allgemeinen caudal-cranialwärts verläuft. Nicht selten beobachteten wir, ähnlich wie bei Insekten, eine Füllung des gesamten Darmtraktes mit Luft, hervorgerufen durch die krampfartige Betätigung des Atemmechanismus. Es gelang uns, durch Dauernarkose bei vergifteten Meerschweinchen und Mäusen — wir verwendeten Äther und Chloroform — die motorische Unruhe zu unterbrechen und den Eintritt des Todes hinauszuschieben. In einigen Fällen gelang uns hierbei sogar eine Heilung. Deutlich war, daß der Vergiftungsablauf durch akustische und optische sowie psychische Reize, wie Ängstigen der Maus durch Fangen und Kneifen, bedeutend verkürzt werden konnte, so daß der Tod beschleunigt eintrat.

### 3. Bedeutung der chronischen Verabreichung unterschwelliger DDT-Dosen und Nachweis der Verteilung und Anreicherung des DDT im Warmblüterorganismus mittels biologischen Tests

In mehreren Versuchsreihen haben wir die Bedeutung einer sich über längere Zeit erstreckenden Verabreichung von unterschweligen Dosen untersucht und dabei recht unterschiedliche Ergebnisse erhalten. So wurden

<sup>3</sup> L. E m m e l, noch nicht veröffentlicht.

\* Die im folgenden gemachten Angaben sind immer als Dosis/Tier zu verstehen. Auf eine Umrechnung der Dosis/kg haben wir aus den im Text ersichtlichen Gründen verzichtet.



Mäuse schon mit der einmaligen Verabreichung von 1 mg DDT getötet, während andere diese und höhere Dosen (1,6 mg, 2 mg, 4 mg/Tier) über mehrere Tage, ohne zu erkranken, vertrugen oder nur leichte, reversible Vergiftungserscheinungen zeigten. In einem Ausnahmefall wurde sogar die einmalige Verabreichung von 10 mg Olivenöl-DDT/Tier vertragen, und es traten bei diesem Tier nur schwache Vergiftungserscheinungen auf. Die gleiche Maus vertrug noch an darauffolgenden Tagen bis zum 27. Tag insgesamt 12 mg in 1-mg- und 0,5-mg-Dosen.

Diese Beobachtungen trafen auch für Meerschweinchen zu. Hier wurden 50 und 75 mg Olivenöl-DDT/Tier ohne Vergiftungserscheinungen vertragen. Mit 100 mg DDT/Tier wurden teilweise leichte Erkrankungen ausgelöst. Mit 150 mg DDT/Tier scheint bei Meerschweinchen die Dosis letalis erreicht zu sein, obgleich auch hier diese hohe Dosis vereinzelt von den Tieren ohne weiteres vertragen wurde, ebenso wie aber auch einige Meerschweinchen bereits durch Verabreichung von 50 mg Olivenöl-DDT schwer erkranken konnten und eingingen. Eine direkte Abhängigkeit der Dosis letalis vom Gewicht des Versuchstieres war nicht feststellbar. Vielmehr scheint uns die schwankende Resorptionsfähigkeit eine bedeutende Rolle zu spielen. Wenn man bedenkt, daß bei der peroralen Verabreichung, infolge der schlechten Löslichkeit des DDT in wäßrigen Medien, nur ein äußerst geringer Teil der verabreichten Dosis resorbiert wird, ist es auch erklärlich, daß die Menge des tatsächlich aufgenommenen Giftes starken Schwankungen unterliegen muß. Die über einen längeren Zeitraum sich erstreckende perorale Verabreichung unterschiedlicher Dosen mit ihren unterschiedlichen Wirkungserfolgen zeigt dies besonders deutlich. Sowohl die Kumulation des DDT als aber auch Schwankungen in der Ausscheidung des aufgenommenen Giftes sind von Bedeutung<sup>4</sup>. Um Anhaltspunkte über die Art der Verteilung und des Transports des DDT im Warmblüterorganismus zu erhalten, haben wir zunächst DDT-vergiftete Mäuse und Meerschweinchen in verschiedenen Zeitabständen nach der Verabreichung getötet und eine Reihe von Organen sowie Blut und Harn biologisch getestet. Bei unserer Methode konnten wir nur Angaben über die relative Giftmenge machen. Das angeführte Beispiel zeigt (Tab. 1), daß 1½ Stdn. nach der Verabreichung von 5 mg DDT-Olivenöl zunächst lediglich im Magen große Giftmengen vorhanden sind, während im Blut, in der Leber und den Nieren sowie im Mittelhirn die DDT-Menge noch äußerst gering ist, was sich, wie eingangs erwähnt, daran erkennen läßt, daß die auf diese Organmazerierungen aufgesetzten Stubenfliegen erst nach 24 Stdn. so stark vergiftet werden, daß sie in Rückenlage gelangen. Kleinhirn, Großhirn und Hoden sind in dieser Zeitspanne nach der Verabreichung noch DDT-frei. 2½ Stdn. später ist das Bild bereits verändert: der Mageninhalt ist noch stark DDT-positiv, dazu sind Leber und Nieren mit DDT behaftet. Blut, Mittelhirn, Kleinhirn, Großhirn und Hoden zeigen, erkenntlich an der langen Latenzzeit,

<sup>4</sup> Das ausgedehnte Belegmaterial wird aus Raum-mangel nicht gebracht und kann vom Verf. erbeten werden.

Organe	1 <sup>h</sup> 30'	2 <sup>h</sup> 30'	5 <sup>h</sup> 30'	22 <sup>h</sup>
Mageninhalt .	1 <sup>h</sup>	1 <sup>h</sup>	1 <sup>h</sup>	1 <sup>h</sup>
Blut . . . . .	24 <sup>h</sup>	24 <sup>h</sup>	24 <sup>h</sup>	11 <sup>h</sup> 30'
Leber . . . . .	24 <sup>h</sup>	11 <sup>h</sup> 30'	10 <sup>h</sup> 25'	4 <sup>h</sup>
Nieren . . . . .	24 <sup>h</sup>	14 <sup>h</sup>	10 <sup>h</sup> 25'	8 <sup>h</sup> 50'
Mittelhirn . .	24 <sup>h</sup>	24 <sup>h</sup>	11 <sup>h</sup> 35'	7 <sup>h</sup> 30'
Kleinhirn . .	—	24 <sup>h</sup>	24 <sup>h</sup>	7 <sup>h</sup> 30'
Großhirn . . .	—	24 <sup>h</sup>	11 <sup>h</sup> 30'	11 <sup>h</sup> 30'
Hoden . . . . .	—	24 <sup>h</sup>	24 <sup>h</sup>	5 <sup>h</sup>

Tab. 1. Verteilung von DDT im Organismus der weißen Maus, erkennbar an den durch biologischen Fliegentest ermittelten Wirkzeiten. Die Organe stammen von Mäusen, die in verschiedenen Zeitabschnitten nach der peroralen Verabreichung von 5 mg DDT getötet wurden.

geringe Giftspuren. 5½ Stdn. nach der peroralen Verabreichung ist der Mageninhalt immer noch stark positiv, desgleichen die Gehirnabschnitte. Der Hoden ist mit geringen Mengen beladen. Das Abschlußbild zeigt nach 22 Stdn. eine allgemeine Verteilung des DDT über den Gesamtorganismus.

Bei Meerschweinchen, die z. Tl. an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen DDT in Olivenöl erhielten, haben wir eine größere Reihe von Organen getestet. Nachdem die Tiere an der DDT-Vergiftung eingegangen waren, wurden die Organe herauspräpariert. Das Ergebnis der Untersuchungen ist aus der Tab. 2 ersichtlich. Das Meerschweinchen (Körpergewicht 247 g) erhielt innerhalb von 5 Tagen zweimal 110 mg DDT im Abstand von 96 Stdn., wobei es nach der ersten Gabe bereits leicht erkrankte.

Mäuse und Meerschweinchen, besonders jene, die eine tägliche unterschwellige Dosis von DDT in Olivenöl erhielten, zeigten in der Nebenniere, Hoden und Schild-

Organe	9 <sup>h</sup> 30'	Organe .	9 <sup>h</sup> 30'
Dünndarm- inhalt . . .	24 <sup>h</sup>	Mittelhirn . .	6 <sup>h</sup> 40'
Blut . . . . .	9 <sup>h</sup> 45'	Kleinhirn . .	6 <sup>h</sup> 40'
Leber . . . . .	6 <sup>h</sup> 50'	Großhirn . . .	8 <sup>h</sup> 40'
Nieren . . . . .	7 <sup>h</sup> 40'	Hypophyse . .	11 <sup>h</sup> 20'
Harn . . . . .	9 <sup>h</sup> 35'	Hoden . . . . .	2 <sup>h</sup> 30'
Nebennieren .	4 <sup>h</sup> 45'	Pankreas . . .	8 <sup>h</sup> 45'
		Schilddrüse . .	8 <sup>h</sup> 40'

Tab. 2. Das Vorhandensein von DDT in Organen eines Meerschweinchens (247 g), das 220 mg des Insektizids in 2 Gaben im Abstand von 96 Stdn. peroral erhalten hat und 9.30 Stdn. nach der zweiten Gabe verendete. Eine Beurteilung der relativen Giftmenge ist durch Vergleich der Wirkzeiten, die durch den biologischen Fliegentest ermittelt wurden, möglich.

drüse stärkere Giftanreicherungen, erkenntlich an dem besonders raschen Verlauf der Vergiftung bei den auf die Organmacrierungen aufgesetzten Stubenfliegen. Der Lipoidreichtum dieser innersekretorischen Drüsen und die Lipoidlöslichkeit des DDT scheinen uns die Ursache für die Ansammlung des Insekticids in diesen Organen zu sein.

Unsere histologischen Untersuchungen der Organe, die bei DDT-vergifteten Tieren sich als DDT-Depots erwiesen, erbrachten bei Anwendung verschiedener Spezialfärbungen, daß lediglich die Leber bei chronischer Verabreichung unerschwelliger Dosen Gewebsschädigungen in Form von Rundzellenbildung in der Nachbarschaft der Gefäße und fettiger Degenerationserscheinungen reagiert. Wir beobachteten weiter eine gewisse Spermenarmut der Hoden weißer Mäuse, doch ist nicht sicher, ob dieser Befund sich weiter bestätigen wird.

Der Nachweis des DDT im Blut gelang uns noch durch folgenden Versuch. Bekanntlich sind die Bettwanzen erheblich kontakt-resistent. Sie werden auch bei hohen DDT-Flächenkonzentrationen auf einem ange-trockneten Spritzbelag erst nach Tagen getötet. Diese Besonderheit machten wir uns zunutze, um zu versuchen, ob bei der peroralen Verabreichung von DDT eine Tötung der Wanzen erreicht wird und ob auf diese Weise ein exakter Nachweis von DDT im Blut gelingt. Tatsächlich wurden die Wanzen schon kurze Zeit nach der Aufnahme von Blut der an DDT-Vergiftung erkrankten Meerschweinchen getötet oder zumindest stark geschädigt. Setzten wir größere Mengen Wanzen (je 40 Stück) in Zeitabständen nach Verabreichung des Giftes am Meerschweinchen an, so war deutlich der allmähliche Anstieg und später ein Absinken des DDT-Spiegels im Blut wahrnehmbar (Tab. 3). Die höchste Konzentration wurde nach unseren Beobachtungen bei der Gabe von 160 mg/Tier im Blut etwa 4 bis 7 Stdn. nach der Verabreichung erreicht. Bei einer höheren Dosierung wird dies allerdings früher der Fall sein, da mit hoher peroraler Dosierung auch der Vergiftungsablauf verkürzt und der Eintritt des Todes beschleunigt werden konnte. Ein Teil der Wanzen wurde geschädigt, wenn Meer-

schweinchen noch keine Vergiftungserscheinungen zeigten, doch reichen nach unseren bisherigen Beobachtungen unerschwellige Dosen, die das Meerschweinchen ohne zu erkranken verträgt, nicht aus, um den erforderlichen DDT-Spiegel im Blut zu erzielen, der dazu führt, daß die Wanzen bei einmaliger Blutaufnahme sämtlich getötet werden. Eine 100-proz. Tötung sämtlicher Wan-

Stdn. nach d. Verabreichg.	Vergiftungsersch. d. Meerschweinch.	Von 40 Wanzen haben ge- sogen	sind DDT- vergiftet	
			Anzahl	%
1	o. B.	39	2	5
2	o. B.	36	8	22
3	o. B.	35	12	34
4	leichtes Zittern	33	11	33
11	o. B.	39	9	23

Tab. 3. Anstieg und Absinken des DDT-Spiegels im Blut des Meerschweinchens, kenntlich an der toxischen Wirkung auf angesetzte Wanzen. Dosis: 160 mg/Tier. Gewicht des Meerschweinchens: 275 g.

zen, die Blut gesogen haben, wird also erst dann erreicht, wenn die Dosis verabreicht wird, die das Meerschweinchen tötet oder seine Erkrankung zur Folge hat. Unsere genaueren und vergleichenden Versuche mit den als DDT-kontakt-empfindlich bekannten Insekten sind nicht abgeschlossen, so daß erst in einer späteren Veröffentlichung darüber zu berichten sein wird. Zunächst ist jedenfalls durch die obigen Versuchsergebnisse bewiesen, daß die Wanzen zwar DDT-kontakt-resistent sind, aber durch perorale Aufnahme des Insekticids in kurzer Zeit so vergiftet werden können, daß der Tod eintritt, und weiter, daß das DDT im Warmblüterorganismus sich auf dem Wege über das Blut verteilt. Letzteres schließt nicht aus, daß noch andere Möglichkeiten seines Transports an den Wirkort, z. B. auf dem Lymphwege, vorhanden sind.