

Geschichte des Uroselectans

von Prof. Dr. Arthur Binz in Berlin

Vorgetragen in der Berliner Urologischen Gesellschaft, Berlin, 17. November 1936

Mit 1 Abbildung

Die Arbeiten, welche zum Uroselectan und damit zur röntgenographischen Sichtbarmachung von Nieren und Harnwegen führten, gehören zu einer längeren Reihe von Untersuchungen über Derivate des Pyridins, die ich zusammen mit C. Räth und anderen Mitarbeitern in chemischen Fachzeitschriften veröffentlicht habe¹). Als ich über Uroselectan auf Einladung der American Urological Association im Juni 1930 in New York berichtete²), habe ich mich kürzer gefaßt, um die Zeit eines medizinischen Hörer- und Leserkreises nicht mit zu viel chemischen Einzelheiten zu belasten. Nun erfuhr ich aber vor kurzem von befreundeter urologischer Seite, meine Darlegungen seien allzu knapp gewesen. Man wünsche im einzelnen zu wissen, wie es zur Erfindung und Einführung des Uroselectans gekommen sei, da keine vollkommene Klarheit darüber herrsche.

Ich halte mich für verpflichtet, diesem Wunsche zu entsprechen.

Zu dem Forschungsgebiet, aus dem sich das Uroselectan entwickelt hat, gelangte ich in den Jahren 1918—1921 durch meine Stellung als Mitglied des Georg Speyer-Hauses in Frankfurt a. M. und als Leiter der dortigen chemischen Abteilung unter W. Kollo, dem Nachfolger von Paul Ehrlich. Dort hatte ich Gelegenheit zum Studium der Laboratoriumsbücher von Ehrlich und seinen chemischen Mitarbeitern, Hefte, in denen naturgemäß viel mehr steht, als in die Literatur übergegangen ist.

Als ich so den Werdegang des Salvarsans verfolgte, fiel mir auf, daß Ehrlich sich auf die Benzolreihe beschränkt und insbesondere in der heterozyklischen Reihe keine Arsenierungen versucht hatte. Das führte mich zu folgender chemotherapeutischer Arbeitshypothese: Die Benzolkkerne bestehen aus Kohlenstoffatomen, welche im Salvarsan die Träger der Arsenwirkung sind, ohne selber ausgesprochen biologisch aktiv zu sein. Die heterozyklischen Verbindungen dagegen, insbesondere die vom Alkaloidtypus, welche außer Kohlenstoff auch Stickstoff im Ring enthalten, können, wie am Beispiel des Chinins ersichtlich, Chemotherapeutika sein, obgleich sie kein Element, wie etwa Arsen, enthalten. Infolgedessen sind vielleicht von der

¹) 22. Mitteilung zur Kenntnis des Pyridins, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, Dezemberheft 1936. Ferner 7. Mitteilung zur Biochemie der Pyridinderivate. Biochem. Z. 257, 351 (1933).

²) J. of Urol. 25, Nr. 3, March (1931) und Binz und Räth, Klin. Wschr. 49, 2297, 2298 (1930).

Vereinigung solcher heterozyklischer Ringsysteme mit Elementen, wie Arsen, Antimon und Jod, kombinierte und verstärkte Wirkungen zu erwarten.

Diesen Gedanken hatte man, wie ich später hörte, auch in einem anderen Laboratorium gefaßt, aber man hatte ihn wieder fallen lassen, weil man glaubte, Ehrlich habe das alles schon versucht, und ferner wegen der Wahrscheinlichkeit, daß sich nur sehr giftige Verbindungen ergeben würden. Die letztere Befürchtung drängte sich mir ebenfalls auf; trotzdem beschloß ich, den Versuch zu wagen, und was die Ehrlichschen Arbeiten anging, so wußte ich darüber besser Bescheid, als es anderen Ortes der Fall sein konnte.









In Frankfurt war ich zu sehr mit dem Neo-Silbersalvarsan beschäftigt, das ich zusammen mit Kollé und H. Bauer erfunden hatte, als daß ich meinen Plan hätte ausführen können. Als ich indessen Herbst 1921 an die Landwirtschaftliche Hochschule Berlin berufen wurde, und Ministerialdirektor Warmbold mich frug, nach welcher Richtung ich mich als Chemiker für die Landwirtschaft betätigen wolle, antwortete ich, daß ich ein bestimmtes Programm habe, um die Anwendung chemotherapeutischer Methoden bei infektiösen Erkrankungen der Nutztiere zu versuchen. Dieser Plan fand Zustimmung und ich wurde nach einiger Zeit in die Lage versetzt, meinem chemischen Institut eine chemotherapeutische Abteilung anzugliedern.

Unter den Assistenten, die mir mein Vorgänger, J. v. Braun, hinterlassen hatte, fand ich als den fähigsten Curt Räth und mit ihm begann ich die Arbeit.

Wir fingen nicht mit den Alkaloiden an, sondern mit Pyridin, als dem einfachsten Alkaloidbaustein. Dies betrachteten wir als eine Vorstudie. Ich unterschätzte damals die Ausdehnung des Gebietes der Arsenierung und Jodierung des Pyridins und seiner Derivate, das mich nunmehr seit 14 Jahren unausgesetzt beschäftigt, ohne daß ein Ende abzusehen ist.

Es wurde mit dem Arsenieren auf dem Diazowege begonnen¹⁾, die

Tabelle 1. Dosis maxima bene tolerata in Milligramm pro Gramm Tiergewicht²⁾

 I N 0,75 iv. Ratte	 II N 0,08 iv. Maus	 III N 0,5 iv. Maus	 IV N 0,4 iv. Maus
 V N H 1,0 iv. Ratte	 VI N CH ₂ CO ₂ Na 4,0 iv. Ratte	 VII N H 4,0 iv. Ratte 6,2 sb. Maus	 VIII N CH ₂ CO ₂ Na 6,0 iv. Ratte

¹⁾ Das Ausgangsmaterial war 2-Aminopyridin (Tschitschibabin und Seide, Chem. Zbl. 1915 I, 1064). Näheres über unsere Arbeiten siehe in Maier-Bode und Altpeter, „Das Pyridin in Wissenschaft und Technik“, Halle 1934.

²⁾ iv. = intravenös, sb. = subkutan. Die Zahlen betreffen zum Teil Ratten (nach Versuchen von Dr. Junkmann) und sind der Größenordnung nach miteinander vergleichbar. Einzelheiten siehe in meiner zusammenfassenden Darstellung „Biochemie und medizinische Bedeutung neuerer Pyridinderivate“, Z. angew. Chem. 48, 425 (1935).

Synthese von Jodverbindungen folgte. Wir erhielten dabei sowohl Derivate des Pyridins als auch des 2-Pyridons¹⁾, von denen zunächst eine kleine Auswahl in Tabelle 1 (S. 74) zusammengestellt ist.

Bei der Prüfung der Giftigkeit, welche bekanntlich der Prüfung auf Heilwirkung vorauszugehen hat, fanden wir einen merkwürdigen Unterschied zwischen Pyridin- und Pyridonderivaten. Pyridon (V) ist etwas verträglicher als Pyridin (I). Wenn man in letzteres Arsen (II), Antimon (III) und Jod (IV) einführt, so steigt die Giftigkeit, ganz wie wir erwartet hatten. Die Giftigkeit der Arsenverbindung ist sogar sehr erheblich. 2-Pyridon wird zwar noch verträglicher, wenn man am Stickstoff den Rest des essigsäuren Natriums einführt (VI), wir dachten aber, bei Einführung der Elemente, welche das Pyridin giftiger machen, werde sowohl beim 2-Pyridon (V) als auch bei seinem Derivat VI eine starke Giftwirkung zutage treten. Überraschenderweise ist das Gegenteil der Fall. Die Einführung sowohl von Arsen als auch die von Jod ergab Verbindungen von einer unerhörten Verträglichkeit, wie sie in der ganzen Arsen- und Jodchemie bisher unbekannt war²⁾. Das Natriumsalz der 2-Pyridon-5-arsinsäure (VII)³⁾ ist auf Arsen berechnet 396mal verträglicher als Arsenik, 124mal verträglicher als Tryparsamid, 17mal verträglicher als Atoxyl. Die Verträglichkeit des Jodes in 2-Pyridon-5-Jod-N-essigsäurem Natrium (VIII) erwies sich als 6mal so groß wie die des 2-Pyridons. Diese Verbindung VIII ist das später sogenannte Uroselectan. Die Giftigkeit des Jodes in Uroselectan ist nur ungefähr $\frac{1}{4}$ von der der gleichen Menge Jod im Natriumjodid, $\frac{1}{88}$ von der im Alival (Abb. 1)⁴⁾. Die in Abb. 1 genannten Präparate Selectan und Selectan neutral, von denen noch die Rede sein wird, sind ebenfalls Jodderivate des 2-Pyridons und viel verträglicher als andere organische Jodpräparate, wie Yatren und Alival.

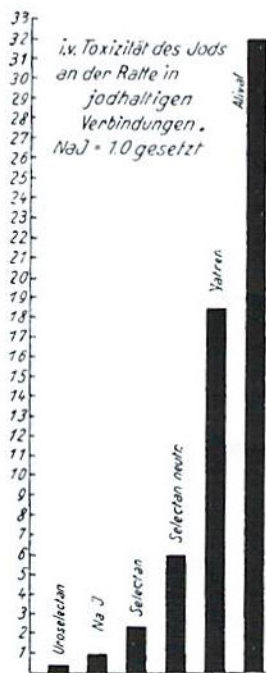


Abb. 1. (Nach Junkmann, Z. angew. Chem. 48, 428 (1935).)

¹⁾ Man numeriert die Atome des Pyridinkernes:



Die Bezeichnung

2-Pyridon bedeutet, daß am zweiständigen Kohlenstoffatom ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom eingetreten ist, so daß eine Ketongruppe CO entsteht.

²⁾ Wir haben auch Antimonderivate des 2-Pyridons dargestellt. Die Verträglichkeit ist etwas größer als die des Pyridinderivates III, indessen ist die Reindarstellung derartiger Antimonverbindung besonders schwierig, sie sind mit Antimontrioxyd verunreinigt, so daß ein genaueres Studium einstweilen unterblieben ist.

³⁾ Da mein Institut anfänglich noch nicht auf Tierversuche eingerichtet war, hatte auf meine Bitte hin Herr Joachimoglu die Freundlichkeit, die ersten Toxizitätsbestimmungen auszuführen.

⁴⁾ Das entsprechende Schaubild für die zahlreichen von uns hergestellten Arsenverbindungen ist in der Z. angew. Chem. 48, 428 (1935) wiedergegeben.

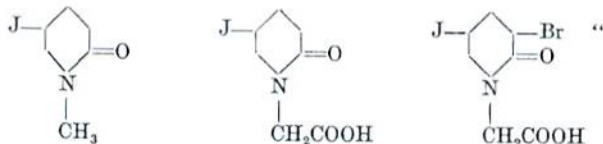
Die Verträglichkeit ist vielfach eine Funktion der rascheren Ausscheidung, insofern sie auf leichter Löslichkeit beruht. Letzteres kann hier nicht ausschlaggebend sein, weil alle in Tabelle I aufgeführten Verbindungen sich sehr leicht in Wasser lösen¹⁾. Die Ursache der großen Verträglichkeit der Pyridonverbindungen VI, VII und VIII muß also auf einer Beziehung zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirkung beruhen, die sich etwa²⁾ folgendermaßen ausdrücken läßt: Arsen und Jod werden durch Pyridonringe entgiftet.

Wir haben diesen Satz auch durch andere, hier nicht aufgeführte Beispiele bestätigen können. Auch Uroselectan B und Perabrodil reihen sich dieser Regelmäßigkeit ein (s. unten). Das Uroselectan ist also kein zufällig gefundenes Einzelpräparat, sondern ein Spezialfall innerhalb einer in systematischer Forschung entdeckten biochemischen Regelmäßigkeit. Diese fiel uns zum erstenmal beim Arsenpräparat II im Jahre 1923 auf³⁾, beim Jodpräparat VIII fanden wir sie im Dezember 1926. Letzteres ist also der Geburtsmonat des Uroselectans. Das Laboratoriumsheft meiner damaligen technischen Assistentin, Fräulein Gerda Wilke, verzeichnet als Tag der biologischen Prüfung den 10. Dezember 1926. Man sieht auf dem Blatt⁴⁾ die Formel des Uroselectans und die Zahlen für Dosis toxica und Dosis tolerata, subkutan und intravenös, an der Maus geprüft.

Wir hatten, wie ich noch darlegen werde, inzwischen die Unterstützung der Technik gewonnen, und mit ihrer Hilfe wurden fast alle unsere Arsen-, Antimon- und Jodpräparate im Hinblick auf die Möglichkeit therapeutischer Verwendung zu Patent angemeldet, darunter auch das spätere Uroselectan. Das betreffende deutsche Patent trägt die Nummer 506 425 und ist vom 12. Mai 1927 datiert. Es trägt den Titel: „Verfahren zur Erhöhung der Löslichkeit von halogensubstituierten Oxypyridinen⁵⁾ in Wasser.“

Dann heißt es weiter: „Die Erfindung bezweckt, in Wasser schwer lösliche Verbindungen der Pyridinreihe, die Hydroxylgruppen und außerdem noch Halogenatome, wie Jod, Brom oder auch mehrere verschiedene dieser Elemente im Kern substituiert enthalten, in dem erwähnten Mittel leicht löslich zu machen und auch nach anderer Richtung ihre Eigenschaften in therapeutischer Hinsicht zu verbessern, z. B. derart, daß Reizwirkungen bei ihrer Verwendung beseitigt oder vermindert werden. . .“

„Als Produkte der Reaktion kommen beispielsweise Verbindungen nach folgenden Formeln in Betracht:



¹⁾ Hierbei wurden Verbindungen I und IV mit Salzsäure neutral gestellt.

²⁾ Bei einer genauen biochemischen Formulierung ist noch zu berücksichtigen, daß Arsen und Jod sich in 3- oder 5-Stellung befinden müssen. Nur dann sind sie fest gebunden, nicht aber in 2-, 4- und 6-Stellung.

³⁾ Binz und Räh, DRP. 528 113. Weitere Literatur siehe in Maier-Bode und Altpeter, „Das Pyridin und seine Derivate in Wissenschaft und Technik“, Halle 1934.

⁴⁾ Bei dem Vortrag vor der Deutschen Urologischen Gesellschaft wurde das Blatt im Lichtbild gezeigt.

⁵⁾ Oxypyridine sind tautomer mit den entsprechenden Pyridonen. Beide Bezeichnungen sind bei ein und derselben Substanz zulässig.

Es wird dann in der Patentschrift ausführlich auf die Wasserlöslichkeit der neuen Verbindungen und insbesondere auf die große Löslichkeit des „Natriumsalzes der 2-Oxo-5-jodpyridin-N-essigsäure“ hingewiesen. Es ist dies — in der vom Patentamt vorgeschriebenen Nomenklatur — das später Uroselectan genannte Präparat.

Das Laboratoriumsbuch (1926) und die Patentschrift (1927) zeigen also, daß wir das Uroselectan schon in jener Zeit dargestellt und seine große Wasserlöslichkeit und Ungiftigkeit erkannt hatten. Es ist darum sehr zu bedauern, daß ich nicht schon damals die Beziehung zu Herrn v. Lichtenberg hatte, der im September 1928 auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Berlin in längeren Diskussionsbemerkungen darlegte¹⁾, er müsse seine Enttäuschungen mitteilen, er habe versucht, teilweise durch Verstärken der Ausscheidung, durch Suchen nach Präparaten, die besonders schnell und dicht durch die Niere ausgeschieden werden, sogar durch physikalische Überlegungen und Besprechungen mit sehr bedeutenden Röntgenologen und Röntgenphysikern Methoden zu finden, mit denen man die photographischen Bilder besonders verstärken könne. Das sei aber alles nicht gegangen, wenigstens nicht mit Sicherheit, daß man die Methode hätte klinisch einführen können. „Ich wünsche“, so schloß Herr v. Lichtenberg, bezugnehmend auf vorausgegangene Vorträge, „den Herren Roseno und Hryntschak, daß sie vielleicht mit mehr Ausdauer als wir und durch eine glückliche Idee zu einer Lösung kommen. Wenn das gelingen sollte, so würden wir sehr wertvolle Ergänzungen unseres bisherigen diagnostischen Rüstzeugs erhalten. Daß sie aber auf dieser Basis zunächst weiterkommen, glaube ich nicht.“

Als diese entsagungsvollen Worte gesprochen wurden, befand sich in derselben Stadt, einige hundert Meter entfernt, das Präparat, das die Erfüllung bringen sollte, in meinen Händen. Es ist weiter zu beklagen, daß die Bemühungen der Firma Schering-Kahlbaum, dasselbe Präparat pyelographisch verwerten zu lassen, ganz ohne Erfolg waren. Es wurde auf Veranlassung meiner dortigen Freunde, Professor Schoeller und Dr. v. Schickh, am 24. Oktober 1927 an Dr. H. Hryntschak in Wien geschickt, ohne daß dieser den Wert des Präparates erkannte, da er es nur am Kaninchen geprüft hatte²⁾. Ich habe Anlaß, all das nicht nur sachlich, sondern auch persönlich zu bedauern, weil eine frühere Erkenntnis die Sorge und Verantwortung beendet hätte, die ich schon seit Jahren trug und nun noch weitere 2 Jahre zu tragen hatte. Denn derartige breit angelegte Arbeiten auf dem Grenzgebiet zwischen Chemie und Medizin erfordern große Mittel, und es ist sehr unerfreulich, wenn man den staatlichen und privaten Geldgebern schließlich

¹⁾ Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Urologie, VIII. Kongreß, Berlin 1928. Z. Urol. Sonderband, S. 435. Georg Thieme, Leipzig 1929.

²⁾ Die weitere Entwicklung wurde hierdurch 2 Jahre verzögert. Hryntschak gibt an (Z. Urol., Sonderband 1929, S. 434), er habe nahezu 50 Präparate in 150 Tierversuchen angewendet, ohne daß sie vollständig den von ihm gewünschten Bedingungen genügten. Hryntschak stand ebenso wie v. Lichtenberg unter dem Banne des Pessimismus, denn in seinen „Studien zur röntgenologischen Darstellung von Nierenparenchym und Nierenbecken auf intravenösem Wege“ (Z. Urol. 23, 895 (1929)) heißt es: „... Zunächst wird das intravenöse Pyelogramm das von unten her ausgeführte wohl niemals an Schattendichte erreichen, da einerseits die intravenös eingeführte Substanz niemals im Harn eine 25%ige Konzentration erreichen kann und da andererseits diese Substanz niemals einen so hohen Prozentsatz an Jod wie das Jodlithium (Umbrenal) besitzen kann.“

eingestehen muß, daß — abgesehen von rein wissenschaftlichen Veröffentlichungen — nichts erreicht worden ist. Ich hatte diese Verantwortung auf mich genommen, weil ich in den ersten 2½ Jahren des Zusammenarbeitens mit Râth die Überzeugung gewonnen hatte, daß es auf Grund unserer Laboratoriumsergebnisse berechtigt und notwendig sei, nicht nur die Hilfe des Staates, sondern auch die der Industrie zu erbitten, und es war mir eine Genugtuung, daß die erste große Firma, an die ich mich im Juli 1924 wandte, sofort ihre Hilfe für unser ganzes Arbeitsgebiet zusagte.

Die Industrie pflegt in solchen Fällen nach Möglichkeit einen Schutzwall von Patentanmeldungen um ein neues Gebiet zu legen, so daß wir schließlich allein in Deutschland zu 15 Arsen- und 10 Jod- und anderen einschlägigen Patenten gekommen sind, wozu sich bei besonders wichtig erscheinenden Erfindergedanken noch die Auslandspatente gesellten. Solche Patentierungen bedeuten ein mit Arbeit, Sorge und Kosten verbundenes Aufstapeln wissenschaftlich-technischer Möglichkeiten, aber nur in den seltensten Fällen wirtschaftlichen Gewinn. Das zeigt die Statistik unseres Patentamtes, wonach kaum mehr als 1% aller Patente die höchstzulässige Lebensdauer von 18 Jahren erreichen, alle übrigen aber wegen mangelnden Erfolges und Nichtzahlung der Gebühren vorher verfallen. Unsere Großindustrie ist trotzdem wagemutig, bis zu dem Zeitpunkte, wo bei schwindenden Aussichten die Unkosten zu hoch erscheinen. Das erfuhren auch wir nach 2jährigem Zusammenarbeiten im November 1926, als uns weitere Hilfe versagt wurde.

Eine zweite Firma, an die ich mich nun wandte, wollte unsere Arsenarbeiten unterstützen, hatte aber kein Zutrauen zu unserem Jodgebiete. Erst eine dritte Firma, die Schering-Kahlbaum A.G., erklärte sich zur Fortführung des Ganzen bereit.

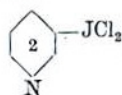
Während all dieser Jahre hatte ich zahlreiche Doktoranden; die einen wurden mit Arsenierungen, die anderen mit Jodierungen beschäftigt. Da ich vielfach durch andere akademische Pflichten in Anspruch genommen war, so vertraute ich die Jodabteilung Râth an, und auf meinen Wunsch vereinbarten wir, daß etwaige Patentanmeldungen auf dem Jodgebiete auf den Namen Râth lauten sollten. Er stellte im Laufe der Zeit eine große Anzahl Jodverbindungen dar, von denen in Tabelle 2 und 3, als zu den Akten der Erfindung des Uroselectans gehörig, diejenigen verzeichnet sind, die in einwandfrei reinem Zustande erhalten wurden, mit Einschluß der bereits in Tabelle 1 genannten Verbindungen, die dort als IV und VIII bezeichnet sind. Râth stellte auch die Wirkung der in Tabelle 3 verzeichneten Präparate Nr. 34 und 40 gegen Streptokokken fest, und im Jahre 1927 konnten wir das erstgenannte Präparat als Selectan und bald darauf das zweite als Selectan neutral gegen die Mastitits der Kuh herausbringen unter der Aegide des Ministers für Landwirtschaft, Domänen und Forsten.

Die Erfolge waren anfangs groß¹⁾. Von 1065 frischen Mastitisfällen wurden 797 geheilt, von 517 alten Fällen 183. Ähnlich war es bei Druse (von 92 behandelten Pferden 78 geheilt) und bei Ferkelsepsis (von 172 behandelten Tieren 164 geheilt). Bald aber kamen gegenteilige Nachrichten, so daß Selectan und Selectan neutral heute nur noch eine bescheidene Rolle

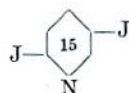
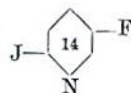
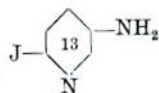
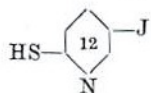
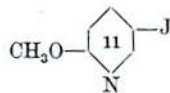
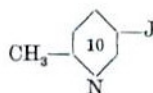
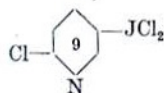
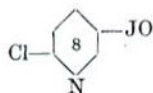
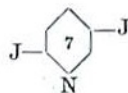
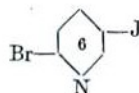
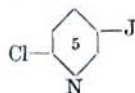
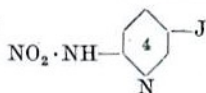
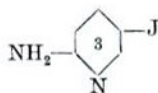
¹⁾ Binz und Râth, Tierärztl. Rundschau 34, 887 (1928).

Tabelle 2. Jodderivate des Pyridins

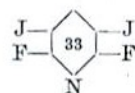
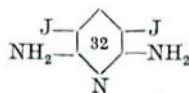
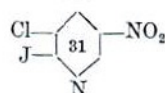
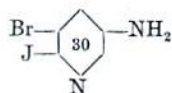
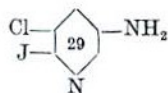
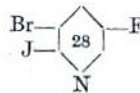
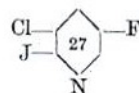
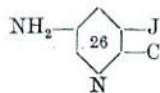
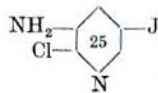
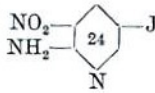
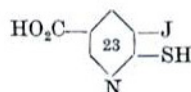
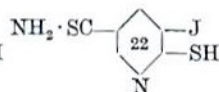
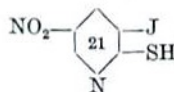
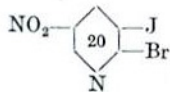
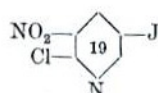
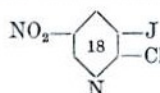
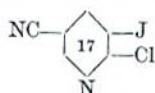
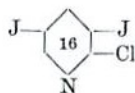
I. Mit 1 Substituenten:



II. Mit 2 Substituenten:



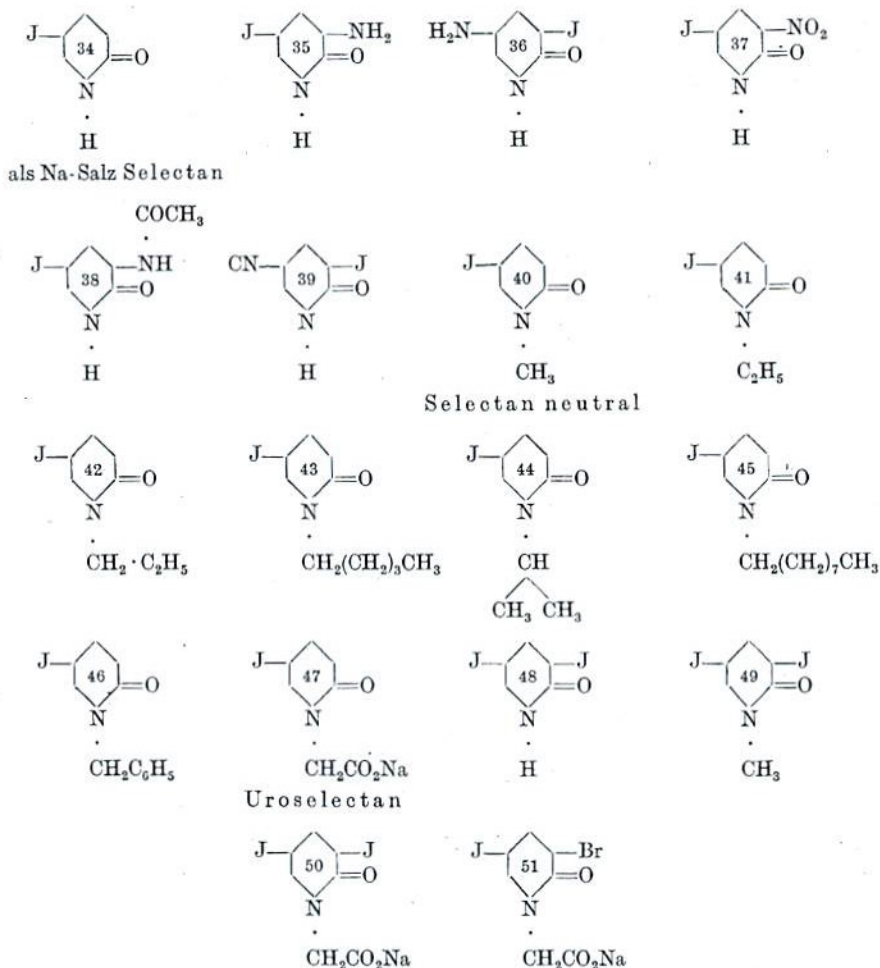
III. Mit drei und vier Substituenten:



in der Veterinärmedizin spielen. Derartige Rückschläge sind in der Geschichte der Medizin nicht unbekannt. In unserem Falle war der Sachverhalt vielleicht der, daß wir anfangs auf Kuhbestände mit wenig virulenten Infektionserregern gestoßen waren, während das später anders wurde.

Somit hatte ich zwei Firmen zu großen Ausgaben veranlaßt, das Landwirtschaftsministerium in Anspruch genommen, und außerdem waren mir erhebliche Mittel vom Ministerium des Innern und von der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft bewilligt worden. Es bedrückte mich, daß alles ohne wesentlichen praktischen Erfolg war. Ich mußte ferner mit dem baldigen Übertritt von Ræth in die Technik rechnen, der tatsächlich im folgenden Jahre stattfand, so daß mir dann nur noch jüngere und weniger

Tabelle 3. Jodderivate des 2-Pyridons



erfahrene Assistenten verblieben. Da ich indes trotz aller Schwierigkeiten überzeugt war, daß in unseren Präparaten etwas Brauchbares verborgen lag, so entschloß ich mich nun zu einem Vorstoß in die Humanmedizin und frug im Mai 1927 meinen Schwager C. von Noorden, damals in Frankfurt a. M., ob er mir helfen könne.

Für den klinischen Erfolg der Arbeiten war das der Wendepunkt. v. Noorden versuchte das verträglichste Arsenpräparat bei Psoriasis und Anämie von Diabetikern und verwies mich im übrigen an Professor Lichtwitz in Altona. Ich besuchte Herrn Lichtwitz am 22. Mai 1927 und übergab ihm zunächst Selectan, später auch Selectan neutral. Er konnte mir am 20. Januar 1928 von Erfolgen bei Streptokokkeninfektion berichten, wobei er hinzufügte, er werde darangehen, die Ausscheidung durch Nieren und Leber zu prüfen, und am 29. November 1928 kündigte Herr Lichtwitz seinen Besuch in Berlin an, da er mir etwas Wichtiges mitzuteilen habe. Nun

erfuhr ich, daß Selectan neutral bei intravenöser Anwendung als Kontrastmittel für Nieren und Harnwege in Betracht komme.

Inzwischen hatte Dr. Swick aus New York angefangen, bei Lichtwitz zu arbeiten. Im Frühjahr 1929 führte mir Herr Lichtwitz in Berlin Herrn Swick zu und sagte, Swick werde seine Arbeit bei v. Lichtenberg fortsetzen, weil dort ein größeres Material sei. Alle drei Herren wurden von mir bei der Firma Schering-Kahlbaum eingeführt. Nach einiger Zeit erklärte mir Herr v. Lichtenberg, er müsse im Juni 1929 nach Amerika fahren, er habe die Fälle für intravenöse Pyelographie ausgesucht und Swick angewiesen, die Präparate auszuprobieren, die ich ihm geben werde. Wir kamen überein, daß es Präparate sein sollten, mit einem Maximum an Jod, Löslichkeit und Verträglichkeit, insbesondere mit fester Bindung des Jodes. Das waren Selbstverständlichkeiten.

Ferner ist die Nierenfähigkeit¹⁾ wichtig, sie steht aber in keinem bekannten Zusammenhang zur chemischen Konstitution, so daß dieses Moment nur nachträglich klinisch festgestellt werden kann und dem Chemiker bei seinen Synthesen leider keinen Hinweis gibt²⁾.

Die klinischen Versuche ruhten nun in den Händen von Swick unter v. Lichtenbergs Verantwortlichkeit.

Swick, der bis dahin mit Selectan neutral gearbeitet hatte, kam eines Tages in mein Institut und sagte, Selectan neutral werde nicht gut vertragen, er glaube, die Methylgruppe sei Schuld, da Methylalkohol giftig sei³⁾, er bitte um ein anderes Präparat.

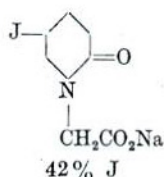
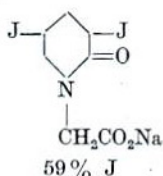
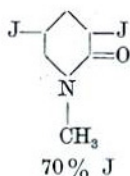
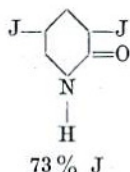
Ich schied nun aus meiner Liste (Tabelle 2 und 3) alle diejenigen Präparate aus, von denen ich wußte, daß sie toxisch waren oder hätten sein können. Zunächst alle Pyridinderivate der Tabelle 2, da von ihnen gemäß unserer biochemischen Regel nichts Gutes zu erwarten war, während hiernach die Pyridonderivate der Tabelle 3 wegen ihrer größeren Verträglichkeit eher in Betracht kamen. Hier ergab sich eine engere Auswahl durch Ausscheidung von Präparaten 35—39, da die klinischen Wirkungen der in ihnen enthaltenen Gruppen NO_2 , NH_2 , NHCOCH_3 , CN nicht vorauszusehen waren. Die Monojodverbindun-

¹⁾ v. Lichtenberg, Arch. klin. Chir. 171, 12 (1932).

²⁾ A. Binz und H. Maier-Bode, Biochem. Z. 252, 16 (1932).

³⁾ Der Theorie von der Giftigkeit der Methylgruppe ist entgegenzuhalten, daß im Antipyrin, Pyramidon, Methylenblau und dem später erfundenen Uroselectan B ebenfalls N-CH_3 -Gruppen enthalten sind. Im Theobromin des Kakaos befinden sich sogar zwei N-CH_3 -Gruppen. Dr. Swick, der unmöglich den langen und verwickelten Werdegang der Binz-Räth-Arbeiten überschauen und beurteilen konnte, verfiel dem irrtümlichen Glauben, seine Methylgruppentheorie habe Einfluß auf die Erfindung des Uroselectans gehabt, und er gab im American Journal for Surgery vom Februar 1930 eine entsprechende Darstellung. Ich brauche mich nicht im einzelnen zu dieser Veröffentlichung zu äußern, nachdem ich oben den Sachverhalt klargelegt habe. — Eine objektive Darstellung des klinischen Werdeganges der Arbeiten wurde durch eine Aussprache erreicht, die unter neutralem Vorsitz zwischen den Herren v. Lichtenberg, Renner (als Vertreter des erkrankten Herrn Lichtwitz) und Swick stattfand. Ich war zu jener Zeit leider nicht in Berlin und konnte deshalb nicht teilnehmen. Das Ergebnis der Aussprache waren die Veröffentlichungen von Swick und der darauffolgenden von v. Lichtenberg und Swick in der Klinischen Wochenschrift vom 5. November 1929. Siehe ferner Binz, Räth und v. Lichtenberg, Z. angew. Chem. 43, 452 (1930) und Lichtwitz, Chirurg 2, 357 (1930).

gen 41—46 und 51 ließ ich außer Betracht, weil ihr Jodgehalt gering ist, und die Wasserlöslichkeit nicht ausreicht oder ganz fehlt. Es blieben nur vier Verbindungen. Diese waren nach fallendem Jodgehalt geordnet:



Ich übermittelte darauf, nach vorheriger Feststellung der jeweiligen Dosis tolerata, Herrn Swick zunächst die Dijodprodukte 48, 49, 50. Die klinischen Ergebnisse befriedigten nicht. Bei Nr. 48 war die Dosis tolerata wegen Unlöslichkeit in Öl-Emulsion bestimmt worden. Das Präparat mußte peroral gegeben werden und lieferte kein Pyelogramm. Nr. 49 und Nr. 50 lösten sich nur mäßig in Wasser und wurden mehr durch den Darm als durch die Nieren ausgeschieden. Somit mußte ich zur Reihe der Monojodverbindungen zurückkehren, und da ich wußte, daß unter ihnen an Löslichkeit und Verträglichkeit Präparat Nr. 47 alle anderen übertraf, so gab ich dieses an Swick¹⁾, nachdem ich es bis dahin wegen des relativ geringen Gehaltes von nur 42% Jod zurückgestellt hatte. Auch in diesem Falle hatte ich vorher im Tierversuch die höchste verträgliche Dosis erneut prüfen lassen, da ich mir der Verantwortung wohl bewußt war, die mit der klinischen Anwendung verbunden ist.

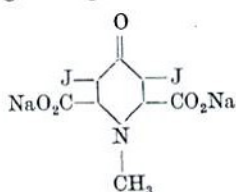
Kurze Zeit darauf rief Swick mich an und sagte, das Ergebnis sei glänzend, jede beliebig große Menge dieses Präparates sei verwendbar.

Es liegt außerhalb der Zuständigkeit des Chemikers, über die klinische Auswirkung der auf diese Weise erfolgten Erfindung und Einführung des Uroselectans zu sprechen. Dagegen konnte ich bereits darauf hinweisen²⁾, daß mit dem Uroselectan für die Chemie der Jodverbindungen ein grundsätzlich neuer Gesichtspunkt gewonnen worden ist. Denn während man bisher alle Jodverbindungen für mehr oder weniger giftig oder unverträglich gehalten hatte, wußte man jetzt, daß Jod in geeigneter organischer Bindung, selbst in großen Gaben, und intravenös, vollkommen ungiftig sein kann. Es ist charakteristisch, wie sich eine solche neue Erkenntnis auswirkt: Seit den ersten Versuchen von Völcker und v. Lichtenberg im Jahre 1906 hatte man vergeblich nach unschädlichen Kontrastmitteln zur

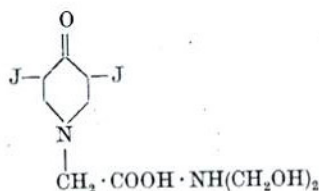
¹⁾ A. v. Lichtenberg sagt im Arch. klin. Chir. 171, 24 (1932): „Nachdem Versuche mit dem Selectan neutral aus dem oben dargelegten Grunde auch bei mir fehlschlügen, konnten mir Binz und Rāth (vgl. Z. angew. Chem. 43, 452 (1930)), die sich zur weiteren Mitarbeit bereitwilligst zur Verfügung stellten, nach einigen Fehlschlägen aus den von ihnen synthetisierten Selectanpräparaten bald die geeignete Substanz liefern.“ Zu dieser Schilderung der kritischen Tage aus der Geschichte des Uroselectans habe ich zu bemerken, daß Rāth sich nicht zur Verfügung stellen konnte, weil er am 1. Oktober 1928 mein Institut verlassen hatte, und was mich anbetrifft, so war es umgekehrt so, daß mir Dr. Swick zur Verfügung gestellt war. Ihm, nicht Herrn v. Lichtenberg, lieferte ich die geeignete Substanz, denn Herr v. Lichtenberg war in Amerika.

²⁾ Biochem. Z. 257, 360 (1933).

intravenösen Pyelographie gesucht, und Fachleute wie v. Lichtenberg und Hryntschak verneinten die Möglichkeit, daß man sie finden werde. Im Gegensatz dazu häufen sich seit der Einführung des Uroselectans im Dezember 1929 die neuen, als Pyelographika empfohlenen Jodpräparate. Von Bedeutung sind geworden:



Uroselectan B



Perabrodil



Uroselectan B (Schering-Kahlbaum A.G.) und Perabrodil (J. G. Farbenindustrie) stammen ebenfalls, wie die Formeln zeigen, aus der Reihe der Pyridone, sind jedoch im Gegensatz zum Uroselectan Derivate des 4-Pyridons. Auch diese Präparate bestätigen die von Binz und R  th bei Arsen- und Jodpräparaten gefundene biochemische Regel, daß Pyridonringe diejenige Verträglichkeit bewirken, welche für Pyelographika erforderlich ist. Im Perabrodil ist das Natrium durch eine organische Base (Diäthanolamin) ersetzt. Derartige Verbindungen sind noch leichter in Wasser löslich als die 2-Pyridonderivate, infolgedessen konnte man in diesen beiden Fällen Dijodverbindungen herstellen, während Dijodderivate der 2-Pyridone (Nr. 49 und 50) zu schwer löslich sind.

Von dem bereits seit längerer Zeit bekannten monojodsulfonsauren Natrium, dem Abrodil der I. G. Farbenindustrie, wußte man, daß das Jod sehr fest haftet. Diese früher unwillkommene Eigenschaft wurde wertvoll, als am Uroselectan die Verwendbarkeit derartiger Verbindungen zur intravenösen Pyelographie erkannt worden war.

Das dijodmethansulfonsaure Natrium $\text{CHJ}_2 \cdot \text{SO}_3\text{Na}$ hat A. v. Lichtenberg¹⁾ auf meine Veranlassung für pyelographische Versuche herangezogen.

Im trijodmethansulfonsauren Natrium, $\text{CJ}_3\text{SO}_3\text{Na}$ ²⁾, welches des Vergleiches wegen erwähnt sei, ist das Jod nicht mehr so fest gebunden wie in den vorher genannten Präparaten. Es ist deshalb pyelographisch nicht verwendbar.

Zu dem aus der älteren Literatur bekannten Verbindungen gehört auch die o-Jod-hippurs  ure³⁾, $\text{C}_6\text{H}_4\text{J} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{COH}_2$, deren Natriumsalz unter der Bezeichnung Hippuran als Pyelographicum empfohlen worden ist⁴⁾.

¹⁾ British Journ. of Urology 165, 199 (1931). Das Präparat wurde von Binz und Maier-Bode in Anlehnung an ein Verfahren von Backer dargestellt, vgl. Biochem. Z. 252, 19 (1932).

²⁾ Schering-Kahlbaum A. G., DRP. 546 354, 575 678. — A. Binz und B. Hughes, Ber. dtsch. Chem. Ges. 68, 1513 (1935).

³⁾ Mosse und Neuberg, Hoppe-Seylers Z. 37, 435 (1902). — Johnson und Meade, Amer. Chem. J. 36, 296 (1906).

⁴⁾ Jaches und Swick, Radiology 1934, Nr. 2.

Zum Schluß sei auf die Bromverbindungen¹⁾ hingewiesen; sie geben, wie wir gefunden haben, starke Schatten, aber nicht mit den Strahlen derjenigen Wellenlängen, welche bei kurzer Expositionszeit wirken.

So ist aus dem Uroselectan ein Gebiet hervorgegangen, dessen Entwicklung nicht als beendet anzusehen ist. Auch ist der Gedanke, heterozyklische Jodverbindungen zu diagnostischen Zwecken heranzuziehen, nicht auf die Pyelographie beschränkt. Neuere Arbeiten haben zu einem jodhaltigen Chinolinderivat geführt, welches von Dohrn und Diedrich im Hauptlaboratorium der Schering-Kahlbaum A.G. synthetisiert wurde und unter dem Namen Choloselectan kürzlich Einführung in die klinische Praxis zur Sichtbarmachung der Galle gefunden hat²⁾.

Ich gedenke mit Dankbarkeit derjenigen staatlichen Stellen, welche die Arbeiten in dem von mir geleiteten Institut durch viele Jahre hindurch unterstützt haben: des Preußischen Ministeriums für Landwirtschaft, Domänen und Forsten, der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft, des Reichsministeriums des Innern, des Reichs- und Preußischen Ministeriums für Wissenschaft, Erziehung und Volksbildung, welches mir zur Zeit nach meiner Emeritierung, die Fortsetzung meiner Arbeiten ermöglicht.

Die Sterilisierung des Mannes³⁾

von

Boeminghaus, Marburg/Lahn

Mit 2 Abbildungen

Ich möchte zunächst darauf hinweisen, daß die Kenntnis der Unfruchtbarmachung des Mannes durch Eingriffe am Samenleiter, sog. Sperroperation, noch nicht allzu alt ist. Frühere Zeiten kannten zur Unfruchtbarmachung nur die doppelseitige Hodenexstirpation, also die Kastration.

Meines Wissens war Lambert der erste, der den Samenleiter unterbrach. Er glaubte, auf diese Weise eine Hodenatrophie zu erreichen; seine Maßnahme zielte also auch noch auf eine Kastration hinaus.

Zum Zweck der Sterilisation aus bevölkerungspolitischen bzw. eugenischen Rücksichten hat meines Wissens zuerst der Chikagoer Arzt Ochsener 1898 eine Unterbrechung des Samenleiters vorgeschlagen und vorgenommen.

¹⁾ Siehe z. B. Nr. 51 in Tabelle 3 und in der oben zitierten Patentschrift 506 425. Näheres siehe in der Arbeit von Binz, Ráth, Maier-Bode und Hermann, Z. angew. Chem. 45, 713 (1932). Auf das dort behandelte recht verwickelte physikalische Gesetz, welches die Absorption der Röntgenstrahlen durch die Atome regelt, kann hier nur kurz verwiesen werden. Die Abhängigkeit des Absorptionskoeffizienten eines Elementes von der Wellenlänge stellt keine kontinuierliche Kurve dar, sondern weist „Absorptionsbandkanten“ auf, d. h. der atomare Absorptionskoeffizient steigt mit der Wellenlänge, um dann plötzlich abzustürzen und erneut zu steigen. Diese Ab- und Anstiege liegen für Brom und Jod bei verschiedenen Wellenlängen, so daß innerhalb gewisser Bereiche Jod stärker absorbiert, innerhalb anderer Brom.

²⁾ Vgl. B. O. Pribram, Münch. med. Wschr. 83, 1838 (1936).

³⁾ Referat, gehalten auf der I. Tagung der Gesellschaft Reichsdeutscher Urologen zu Eisenach, 1. bis 3. X. 1936.