Zeitschrift: Acta Tropica

Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)

Band: 10 (1953)

Heft: 4

Artikel: Miscellanea : Konstitution und insektenabhaltende Wirkung neuer Amide und die verwendeten Testmethoden

Autor: Geigy, R. / Utzinger, G.E.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-310472

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 10.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Konstitution und insektenabhaltende Wirkung neuer Amide und die verwendeten Testmethoden.

Von R. GEIGY und G. E. UTZINGER.
Schweiz. Tropeninstitut und Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

(Eingegangen am 14. August 1953.)

Bei der Bewertung der insektenabstoßenden Wirkung einer Substanz spielt die biologische Testmethode eine nicht unbedeutende Rolle. Die Wirksamkeit solcher Stoffe kann entweder so geprüft werden, daß man sie auf tote Unterlagen wie Glas, Holz, Papier, Textilien usw. aufstreicht und dann beobachtet, ob die behandelten Flächen von Insekten gemieden, z. B. nicht überschritten werden. Andererseits besteht ja die Aufgabe der Repellentmittel häufig darin, menschliche oder tierische Haut vor den Stichen blutsaugender Insekten zu schützen, so daß zweckentsprechend auch folgende Testmethode angewendet werden kann: Man verteilt die zu prüfende Substanz in Form einer Lösung oder Paste an der Hautoberfläche eines Warmblüters, bringt eine Insektenart dazu, die für ihre Ernährung mehr oder weniger ausschließlich auf Blutmahlzeiten angewiesen ist und prüft, ob durch die Testsubstanz das Absitzen des Insekts auf der Haut oder dessen Saugakt verhindert werden kann.

Die auf Tabelle I verzeichneten Resultate geben Anlaß, eine Testmethode näher zu schildern, die im Lauf der letzten Jahre ausgearbeitet worden ist. Unter den blutsaugenden Insekten, die für derartige Teste beigezogen wurden, haben sich als brauchbar erwiesen: die gewöhnliche Stallfliege *Stomoxys calcitrans,* Tsetsefliegen-Arten wie z. B. *Glossina palpalis,* südamerikanische Raubwanzen wie z. B. *Triatoma*-Arten oder *Rhodnius prolixus*, die Lederzecke *Ornithodorus moubata,* verschiedene *Anopheles*- und *Culex*-Arten sowie die Gelbfiebermücke *Aedes aegypti.* Als Warmblüter können für Testversuche Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen, gegebenenfalls auch Pferde und Rinder verwendet werden, oder aber freiwillige menschliche Tester, die ihres subjektiven Urteils wegen noch willkommener sind. Nicht alle Menschen eignen sich gleich gut für diese Aufgabe, vor allem weil die Anziehungskraft, die sie auf Insekten ausüben, und ihre Hautempfindlichkeit gegenüber Insektenstichen individuell recht verschieden sein können. Es gibt bekanntlich Personen, welche blutsaugende Insekten — und zwar der verschiedensten Arten — auffallend stark anziehen, andere wieder, die wenig oder fast gar nicht gestochen werden. Es ist offenbar die chemische Zusammensetzung ihrer Hautausscheidungen, bzw. -ausdünstungen (Schweiß, Talg, Kohlendioxyd [1, 2, 3], Blutstoffe [4] usw.), die hierbei eine wichtige Rolle spielt und die aus den ersteren gute, aus den letzteren weniger geeignete Tester macht. Wichtig ist ferner, daß keine besonders starke Empfindlichkeit bezüglich der Nachwirkungen des Insektenbisses vorliegt, daß also der nach Stunden eintretende Juckreiz und die Quaddelbildung ein normales Maß nicht übersteigen. Es tritt übrigens bei Personen, die verschiedene solche Versuche über sich ergehen lassen, mit der Zeit eine gewisse Entsensibilisierung ein. Bei Testen, wie den nachfolgend geschilderten, die lediglich einer ersten Abklärung über Wirksamkeit, bzw. Unwirksamkeit einer Substanz dienen sollen, tritt jeweils nur *ein* Tester in Aktion, und zwar einer, der auf blutsaugende Insekten eine normale, mittlere Anziehungskraft ausübt. Eine Substanz, die als vielversprechend, d. h. als sog. «Repellent-Kandidat», erkannt worden ist, muß dann später an mehreren, verschieden disponierten Testern nachgeprüft werden, um schließlich daraus ein Handelsprodukt zu entwickeln, das allen individuellen Unterschieden gewachsen ist.

1. *Mückentest.*

In den hier zu erörternden Versuchen wurde die leicht im großen züchtbare *Aedes aegypti* als Testobjekt am Menschen verwendet.

Die für die Teste bestimmten Mücken wurden aus dem großen Flugkäfig herausgefangen und in den sogenannten Testkäfig verbracht. Das Käfiggestell und sein Boden sind aus Holz, desgleichen eine seitlich angebrachte Reinigungsklappe; die Wände sind mit feiner Baumwollgaze bespannt. An der Vorderwand über der Reinigungsklappe ist in der Tüllfläche eine runde, 16 cm weite Einschlupföffnung für den Arm angebracht, an welcher ein Ärmelstück, ebenfalls aus Tüllgaze, aufgenäht ist. Die Innenmaße des Käfigraumes sind: 41 cm hoch, 34 cm tief und 35 cm breit. Es können auch etwas größer dimensionierte Käfige zum Testen verwendet werden, ohne daß die Resultate dadurch beeinflußt würden; kleinere sind aber ungünstig, weil die Fluchtdistanz der Mücken vom behandelten Arm zur Käfigwand dadurch allzusehr verringert wird.

Das Testen findet auf dem menschlichen Arm statt, der durch die erwähnte Einschlupföffnung in den Käfig eingeführt wird. Die unbehandelte Hand ist mit einem Wollhandschuh bewehrt, welcher wohl die Hautausdünstung durchläßt, der aber so dick ist, daß die Mücken bei ihren Stechversuchen mit dem Rüssel nicht bis in die Haut vordringen können. Der ganze Unterarm, vom Handschuh bis etwa 10 cm vor dem Ellbogen, wird mit dem gewünschten Quantum der Testsubstanz eingerieben. Da wo in der Ellbogengegend der behandelte in den unbehandelten Teil übergeht, wird der Tüllärmel mit einem Gummiband fest um den Arm angeschlossen, so daß die Mücken weder entweichen noch in der unbehandelten Zone Stechversuche unternehmen können. Die Behandlung des Unterarms muß je nachdem in verschiedenen Zeitabständen vor dem Testversuch vorgenommen werden. Liegen Stunden dazwischen, so deckt die Testperson während der Wartezeit den Arm mit einer besonderen, starren Schutzhülle, so daß die Hautoberfläche keinerlei Reibungen mit der Umwelt ausgesetzt ist. Beim Testen vieler Substanzen an verschiedenen Personen hat es sich nämlich gezeigt, daß je nach Individuum, aber auch je nach der chemischen Natur der Substanz, dieselbe sehr unterschiedlich fixiert werden kann; dringt sie nur ganz oberflächlich in die verhornte Oberhautschicht ein, so kann sie durch ständiges Reiben des Ärmels am Arm, oder durch Reiben des Armes an Gegenständen, Tischflächen usw. zum Teil wieder entfernt und damit die zu prüfende Repellentwirkung fühlbar herabgemindert werden. Das Haft- bzw. Penetrationsvermögen einer geeignet erscheinenden Substanz muß dann später in weiteren Testversuchen an mehreren Personen speziell geprüft werden.

Durchgehen wir nun beispielsweise einen solchen Testversuch, so ist folgendes dazu zu bemerken.

a) *Die Versuchsmücken.*

Pro Versuch werden jeweils 100 *Aedes aegypti* verwendet, und zwar nur Weibchen, da ja die Männchen nicht Blut saugen. Diese Individuen entstammen einem großen Flugkäfig, in welchem sie sich meistens schon einige Tage lang aufgehalten und Honigwasser sowie eine bis mehrere Blutmahlzeiten auf Meerschweinchen oder Kaninchen aufgenommen haben. Man wählt ausschließlich Mücken, die ihre letzte Blutmahlzeit weitgehend verdaut haben, sich also wieder im Hungerzustand befinden. Es ist aber empfehlenswert, nur Mücken in den Versuch zu nehmen, die bereits an das Ausführen des Stechaktes gewöhnt sind, da sie spontanere Reaktionen gegenüber dem Warmblüter zeigen. Das Testen darf nicht im Zuchtraum stattfinden, um die übrigen Mücken nicht durch chemische Düfte zu stören, sondern in einer besonderen, halbverdunkelten Kammer, in der eine Temperatur von 26° C und eine relative Luftfeuchtigkeit von ca. 85% aufrechterhalten wird. Nach unseren Beobachtungen sind

hungrige Mücken das ganze Jahr und den ganzen Tag über stechlustig, jedenfalls besteht weder in der einen noch in der anderen Hinsicht eine ausgesprochene Periodizität. Wieweit die Stechlust von Witterungsschwankungen abhängig sein kann, ist auf Grund von barometrischen Vergleichen nicht feststellbar; dagegen ist es wohl möglich, daß die Mücken direkt oder über ihren Wirt (z. B. verschieden starke CO_2-Abgabe je nach Witterung) von wechselnden atmosphärischen Bedingungen beeinflußt werden können.

Eine zum Saugakt disponierte Mücke nimmt schon auf größere Distanz die Gegenwart des Warmblüters, bzw. des menschlichen Armes wahr, fliegt denselben an, setzt sich zunächst auf die Haut ab, wechselt vielleicht mehrmals den Standort auf der Suche nach einer günstigen Einstichstelle und versenkt dann schließlich die Stechborsten unter die Haut. Zuweilen wird zwei- oder mehrmals hintereinander an verschiedenen Stellen eingestochen, bis eine Hautkapillare getroffen ist, worauf dann die Speichelabgabe einsetzt, der normalerweise unmittelbar das Aufsaugen des Blutes folgt.

b) *Vorsichtsmaßnahmen.*

Beim Prüfen solcher Substanzen auf dem menschlichen Arm wird der Tester darüber Auskunft geben können, wie das Mittel subjektiv empfunden wird; es läßt sich später auch feststellen, ob irgendwelche sekundäre Hautreizungen damit verbunden sind.

Bevor eine in Lösung befindliche Substanz in die Prüfung geht, muß selbstverständlich bekannt sein, bzw. in Vorversuchen abgeklärt werden, ob das Lösungsmittel selber keinerlei Repellentwirkung besitzt. Am zweckmäßigsten werden Alkohol, Äther, Aceton usw., also volatile Stoffe verwendet, die beim Versuchsbeginn gar nicht mehr auf der Haut sind. Zwischen dem Auftragen des Mittels und dem Beginn des Testversuches läßt man ohnehin im Minimum 10 bis 15 Minuten, meist aber mehr, verstreichen (vgl. 5. Kolonne der Tabelle I). Bei flüssigen Mitteln hat sich für die zu behandelnde Armoberfläche ein Quantum von 0,5 bis 1 ccm als genügend erwiesen (3. Kolonne). Durch vorheriges Waschen des Armes kann in Vergleichsversuchen festgestellt werden, ob das Mittel dem Wasser standhält (siehe z. B. Versuche 2/3, 6/7, 8/9 und 11—20).

Trotzdem, wie erwähnt, nicht von einer Periodizität der Stechlust im Jahres- oder im Tageslauf gesprochen werden kann, wird doch im Interesse eventueller späterer Nachprüfungen das Datum und die Tageszeit des Versuchsbeginns notiert (6. Kolonne). Wird eine Substanz in verschiedenen Zeitabständen oder Konzentrationen nacheinander durchgetestet, so kann nicht immer wieder dieselbe Gruppe von 100 Mücken zur Verwendung kommen. Zunächst haben einmal verschiedene von ihnen beim vorherigen Versuch Blut aufgenommen und sind daher für den Repellenttest nicht mehr vollwertig. Wir begnügen uns aber nicht damit, diese gegen Hungermücken auszuwechseln, sondern wir verwenden überhaupt eine ganze neue Gruppe und räumen unterdessen der ersten (in welcher jetzt die vollgesaugten Mücken gegen frische ausgetauscht werden) die nötige Erholung ein, bis sich die durch die Chemikalien gestörten Reaktionen sichtlich wieder normalisieren. Wenn man im Wechsel zwei bis drei Mückengruppen in Zeitabständen von zwei bis fünf Stunden in den Versuch nimmt, so darf mit einer relativ normalen und konstanten Disposition der Versuchsmücken gerechnet werden (vgl. Tabelle I, Versuche 2/3, 11/12, 13/14 usw.).

c) *Vorgehen des Testers und Regeln, die er zu beobachten hat.*

Die Person, welche den Test durchführt, hat also den einen behandschuhten und behandelten Arm in den Testkäfig eingeführt. Sie beobachtet nun aufmerksam das Verhalten der Aedes-Weibchen gegenüber dem Handschuh und der

behandelten Haut, indem sie die Bewegungen mit den Augen verfolgt und gleichzeitig die Einstiche zählt, die sie auf der Haut spürt. Alle diese Feststellungen werden mit der freien Hand nebenan auf dem Tisch notiert, und da dies rasch vor sich gehen muß, erleichtert man die Arbeit durch vorbereitete Tabellen, in deren Kolonnen lediglich senkrechte Striche eingetragen werden müssen (vgl. Abb.). Erfahrungsgemäß genügt eine Versuchsdauer von 20 Min., um sich ein abgerundetes Bild zu machen.

Geht von der behandelten Armoberfläche eine starke Repellentwirkung aus, so wird sie von den Mücken aus Distanz wahrgenommen, und diese vermeiden es, dort anzufliegen oder abzusitzen. Da sie aber hungrig sind, werden sie andererseits von den Ausdünstungen der unbehandelten Hand auf den Wollhandschuh gelockt und unternehmen dort ergebnislose Stechversuche. Die Zahl der auf den Handschuh absitzenden Individuen ermöglicht also, die Stechlust der Mücken zu kontrollieren. Je abstoßender die Testsubstanz wirkt, desto exklusiver und zahlreicher werden sich die Mücken auf den Handschuh konzentrieren, wobei allerdings gewisse Nebenwirkungen vom benachbarten behandelten Unterarm her dieses Resultat wieder beeinträchtigen mögen, indem dadurch vielleicht sogar einige hungrige Individuen vom Handschuh ferngehalten werden.

Bei der Beurteilung des Verhaltens der Mücken hat der Tester von der Tatsache auszugehen, daß sich ein Stechakt eigentlich in vier Phasen gliedert, nämlich in das Anfliegen aus Distanz, das Absitzen auf der Haut, das Einstechen in dieselbe unter fast gleichzeitigem Einspritzen des Speichels (wodurch beim Wirt die bekannte kleine Schmerzempfindung ausgelöst wird), und schließlich das eigentliche Blutsaugen. Ein gutes Repellent sollte selbstverständlich alle vier Phasen völlig unterbinden, d. h. das Insekt effektiv in Distanz halten. Nun gibt es aber unter den auszutestenden Mitteln, abgesehen von den total unwirksamen, häufig solche, denen gewisse, aber unvollständige Repellent-Eigen-

schaften zukommen. Ein solches Mittel ist vielleicht nur imstande, die vierte Phase des Stechaktes auszuschalten; dann stechen die Mücken ein, geben Speichel ab, sind aber nicht imstande, den Blutsaugakt zu vollziehen, und verlassen den Wirt unverrichteter Dinge. Oder es wird die dritte und vierte Phase unterbunden, dann sitzen die Mücken ab, stechen aber nicht. Wenn solche Mittel auch für die Praxis nicht brauchbar sind, so können sie doch wertvolle Komponenten enthalten, die in neuer Kombination zu einem wertvollen Repellent führen, und es ist deshalb für den Chemiker wichtig, daß auch solche Repellent-Kandidaten erfaßt werden können.

Die obigen Mitteilungen erklären die Bedeutung der vier letzten Kolonnen (a—d) unserer Tabelle. Die in a und b enthaltenen Zahlen ermittelt der Tester durch rasches Auszählen, was bei einiger Übung bis zu einer unwesentlichen Fehlergrenze möglich ist. Die Zahl der effektiv Stechenden in Kolonne c erhält der Tester, indem er die Einstiche subjektiv spürt und später ergänzend auf seinem Arm die geröteten Stellen nachzählen kann; das eigentliche Anschwellen der Mückenstiche erfolgt ja erst einige bis viele Stunden später, offenbar als Reaktion der Hautgewebe auf die Speichelinjektion, denn die Schwellungen treten auf, auch wenn dem Einstich kein Saugakt gefolgt ist. Die Zahlen in der Kolonne d sind leicht zu erhalten durch Auszählen sämtlicher Mücken, die vom Blut geschwellte und gerötete Bäuche aufweisen.

d) *Biologische Beurteilung der Resultate.*

Auf der Tabelle I sind Substanzen aufgeführt, die recht unterschiedliche Repellentwirkung zeigen. Ungenügende Resultate liefern u. a. die Einzelsubstanzen 45, 42 und 36 (Versuch 1—4). Wenn sich z. B. bei 42 wenig Mücken auf dem Kontrollhandschuh ansammeln, so nicht etwa deshalb, weil keine Stechlust vorhanden ist, sondern weil diese ebensogut, wenn nicht besser, auf dem mit einem unwirksamen Mittel behandelten Unterarm befriedigt werden kann (44 Individuen stechend und saugend!). Ungenügend bis schlecht sind ebenfalls zu beurteilten die Mischungen 41/49 und 41/46 (Versuche 13—16).

Relativ verheißungsvoll ist bereits die Einzelsubstanz 41 (Versuch 5): massives Absitzen (54 Indiv.) auf dem Kontrollhandschuh weist auf starke Stechlust, also gute Disposition der Versuchsmücken hin; nur 25mal werden ganz kurze Absitzversuche vorgenommen, wobei es sich deutlich zeigt, daß den Mücken ein längeres Verweilen auf der behandelten Haut zuwider ist; nur 5 offenbar etwas weniger empfindlichen Individuen unter den 100 gelingt es, einzustechen und kurz zu saugen. Das Mittel bietet also während 3 Stunden befriedigenden, wenn auch nicht 100%igen Schutz, vor allem auch gegen den Stich, nicht nur gegen das Blutsaugen. Über die Dauer der Wirkung bei einem solchen Produkt müssen dann weitere Versuche nach 5, 10 und mehr Stunden Aufschluß geben. Mit Individualunterschieden ist bei den Versuchsmücken immer zu rechnen, und wie bei den Insektiziden, so gibt es auch bei den Repellentsubstanzen unter den Insekten sog. Durchbrenner, Individuen also, die wohl eine natürliche erhöhte Resistenz besitzen.

Die beste Repellentwirkung kommt offensichtlich den Einzelsubstanzen 50 und 38 (Versuch 6 bis 9) zu. Bei beiden führt das Abwaschen der Hautoberfläche mit kaltem Wasser zu einer relativ unbedeutenden Abschwächung der Wirkung; ähnliches beobachtet man auch bei den Versuchen 2 und 3, 11 und 12, 15 und 16. Das Produkt 41/37 (Versuch 11 und 12) ist befriedigend insofern, als vor dem Abwaschen mit Wasser keine einzige Mücke den Saugakt vollzieht. Ungünstig ist lediglich — speziell auch im Gegensatz zu Produkt Nr. 41 —, daß relativ viele Mücken (23 Indiv.) ungehindert einstechen.

In ähnlicher Weise befriedigend wirkt das Produkt Nr. 41/48 (Versuch 17) noch nach 3 Stunden: massive Stechlust, allerdings häufiges Absitzen auf den

TABELLE I.

Resultate einiger Repellent-Versuche an Aedes aegypti.

Versuchsdauer überall 20 Minuten.

	Versuch Nr.	Produkt[1] Nr. und Prozent	Aufgetragene Quantität in cm³	Aedes ♀♀	Versuchsbeginn nach Stunden	Datum und Tageszeit	Ohne bzw. mit Abwaschen mit kaltem Wasser	Zahl der Mücken, die: auf dem Handschuh absitzen und stechen a	auf dem behandelten Unterarm nur kurz absitzen ohne zu stechen b	auf dem betreffenden Unterarm absitzen und stechen c	davon saugen d	Gesamtzahl der Anflüge (Summe von a, b u. c)
Einzelsubstanzen	1	45 25%	0,5	100	2½	16. 10. 51 16.50	ohne	27	36	11	11	74
	2	42 10%	1,25	100	3	10. 6. 52 14.48	ohne	6	14	44	44	64
	3			100 (neue)	3½	15.17	mit	15	5	38	38	59
	4	36 25%	0,5	100	3	25. 1. 51 17.19	ohne	169	49	34	34	252
	5	41 25%	0,5	100	3	30. 1. 51 17.15	ohne	54	25 sehr kurz	5	5 kurz	84
	6	50 25%	0,5	100	3	6. 8. 53 11.45	ohne	60	58	2	0	120
	7				3½	12.15	mit	33	36	8	2	77
	8	38 25%	0,5	100	3¼	22. 9. 53 11.35	ohne	60	21	0	0	81
	9				3¾	12.00	mit	50	13	3	3	66
	10	53 25%	0,5	100	3	14. 8. 53 11.15	ohne	100	108	11	1	219
Mischungen	11	41/37 18 : 7%	1	100	3	30. 5. 52 14.11	ohne	32	70	23	0	125
	12				3½	14.39	mit	23	43	30	11	96
	13	41/49 18 : 7%	1	100	3	30. 5. 52 15.09	ohne	25	80	48	9	153
	14				3½	15.40	mit	37	39	22	7	98
	15	41/46 18 : 7%	1	100	3	5. 6. 52 14.28	ohne	42	29	37	19	108
	16			100 (neue)	3½	14.59	mit	16	7	43	27	66
	17	41/48 18 : 7%	1	100	3	6. 6. 52 15.06	ohne	50	106	24	3	180
	18			100 (neue)	3½	15.39	mit	11	13	43	20	67
	19	41/51 18 : 7%	1	100	3	9. 6. 52 15.05	ohne	51	58	15	2	124
	20			100 (neue)	3½	15.36	mit	47	59	20	5	126
	21	41/50/53 11:7:7%	0,5	100	3	18. 8. 53 11.08	ohne	80	114	5	1	199
	22	41/50/37 10:10:5%	0,5	100	3	22. 9. 53 12.26	ohne	100	100	32	3	232
	23	KIK Handelsprodukt	0,5	100	3	21. 8. 53 11.10	ohne	85	48	—	—	133

[1] Formeln der Produkte siehe Tabelle II.

behandelten Arm (106 Indiv.), aber nicht eben häufig (24 Indiv.) kommt es zum Einstechen und noch viel seltener (3 Indiv.) zum Saugakt. Der Ergänzungsversuch Nr. 18 zeigt jedoch, daß durch Waschen mit kaltem Wasser die Wirkung praktisch verschwindet. Ähnlich sind die Versuche 19 und 20 zu interpretieren, wobei allerdings nach dem Waschen die Wirkung weniger abgeschwächt ist.

Auf die Bedeutung der Gesamtanflugzahlen (letzte Kolonne) wird im Kapitel 3 näher eingegangen.

2. *Ameisen-Test.*

Da die Repellent-Prüfungen normalerweise einem dafür spezialisierten Institut überlassen werden müssen, sei hier noch ein Orientierungstest [2] beschrieben, welcher vom Chemiker selbst durchgeführt werden kann und ihm erlaubt, ein neu gewonnenes Präparat schnell als minderwertig, bzw. als Repellentkandidaten, zu beurteilen.

Für diesen Orientierungstest werden rote Waldameisen *(Formica rufa)* benutzt, welche man in einer großen weithalsigen Flasche mit Tannennadeln vom Ameisenbau monatelang halten kann. Der Test wird in einem engmaschigen, zusammengerollten Drahtnetz (Länge 20 cm, Durchmesser 5 cm), welches an beiden Enden mit je einem großen Korken verschlossen ist, durchgeführt. In den Testkäfig wird ein mit der Repellent-Lösung getränktes halbes Rundfilter von ca. 5 cm Durchmesser neben die andere Filterhälfte, die ungetränkt als Kontrollpapier dient, gelegt. Für jeden Test werden 10—15 neue Ameisen verwendet.

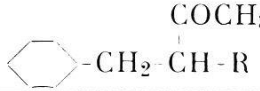
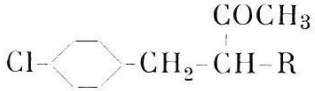
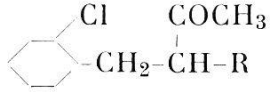
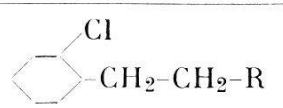
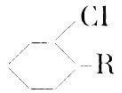
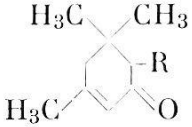
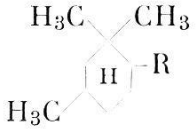
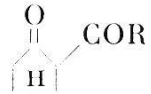
Die bekannten Repellent-Substanzen zeigen gegen Ameisen in diesem Test keine abhaltende Wirkung, ihr Gang auf dem getränkten Filterpapier wird lediglich mehr oder weniger beschleunigt und unruhig, so daß das bloße Betreten des Papiers zur Auswertung nicht geeignet ist. Zum Ausruhen bevorzugen die Ameisen hingegen die ungetränkte Hälfte des Filters, so sind Vergleichsmöglichkeiten gegeben, die in Zahlen ausgedrückt werden können. Jedes 3 Sekunden lange Stehenbleiben einer Ameise auf einer der Papierhälften wird mit einem Strich, für Repellent- und Kontrollfilter gesondert, registriert und nach total 100 Strichen auf beiden Filterhälften zusammen, die Verhältniszahl der Striche auf dem Kontrollfilter zur Gesamtzahl 100, vermerkt (z. B. 85/100). Aus der Differenz (15/100) ergibt sich die Prozentzahl der nicht abgehaltenen Ameisen. (9 Sekunden langes Stehenbleiben wurde mit drei Strichen vermerkt usw., doch wurden bei einem längeren Verweilen einer einzelnen Ameise nicht mehr als 10 Striche registriert.) Die Aktivität der Ameisen ist stark von den Wetterverhältnissen abhängig. Durch das Auszählen einer Verhältniszahl (Prozente) wird jedoch diese Variable eliminiert. Die Einfachheit des Testes gestattet auch ohne weiteres einige Wiederholungen.

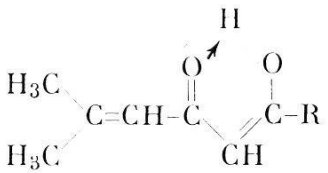
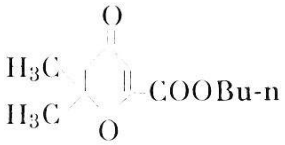
Die Prozentzahlen der hier verwendeten Substanzen sind auf Tabelle II zusammengestellt. Darauf sind auch die Zahlen der Mückenteste von Tabelle I zum Vergleich, ebenfalls in Prozentzahlen umgerechnet, eingetragen. Wie ersichtlich, sind die Zahlen genügend reproduzierbar.

Da die Ameisen mit den Repellentsubstanzen unbeschwerter Kontakt nehmen als Mücken, geben sie bessere Hinweise auf die Toxizität der Substanzen. Indalon Nr. 51 z. B., welches in Handelsprodukten bis zu einem Gehalt von 33,3% (7) zugelassen wurde, tötet die Ameisen nach einstündiger Kontaktmöglichkeit und 24stündiger Latenzzeit zu über 80%. Die in der letzten Kolonne der Tabelle II angeführten Toxizitäten haben nur relative Gültigkeit, da sie an gefangengehaltenen und daher etwas anfälligen Ameisen ermittelt wurden,

[2] Der Test wurde unter Mithilfe von *A. Hoelle* (5, 5 a) ausgearbeitet.

TABELLE II.

Produktnummer	Formel $R{=}CON\langle^{C_2H_5}_{C_2H_5}$ (In allen Formeln)	Prozentzahl der nicht abgehaltenen Ameisen[3]			*Aedes aegypti*, Prozentzahl		Toxizität auf Ameisen, abgerundete Prozentzahl	Kosmetische Eigenschaften, Bemerkungen	Schmelz- oder Siedepunkte
		1. Zählung	2. Zählung	3. Zählung	Stiche/ Gesamtzahl Anflüge	Saugen/ Gesamtzahl Anflüge			
45		59	60	60	15	15	—	fast geruchlos	Smp. 60°
42		27	35	26	69	69	—	geruchlos, kristallisiert auf Haut leicht aus	Smp. 104°
36		16	12	18	13,5	13,5	30	fast geruchlos	Kp. 158-159°/ 0,2 Torr
41		24	15	19	6	6	30	fast geruchlos	Smp. 49°
50[5]		11	0	0	1,8 10,4	0 1,8	00	feiner, herber zimtartiger Geruch	Kp. 187-189°/ 14 Torr
53		11	35	10	5	0,5	20	ähnlich 50	Kp. 189-191°/ 14 Torr
38[6]		8	10	13	0 4,5	0 4,5	00	Apfelmusgeruch, zieht auf der Haut	Smp. 39°
37		0	0	—	—	—	50	Honiggeruch, durch Haut leicht resorbierbar	Smp. 57°
49		—	—	—	—	—	—	stark duftend	Kp. 93°/ 0,1 Torr
46		—	—	—	—	—	—	fast geruchlos	Smp. 103-108°

48		0	14	—	—	—	80	anfangs geruchlos, am Licht unstabil	Smp. 60-61°
51[7]		0	3	—	—	—	80	aufdringlich herber Geruch	
41/37 18:7%		1	0	—	18,5	0	40		
41/49 18:7%		0	1	8[4]	31	5,8	40		
41/48 18:7%		—	—	—	13	1,7	—		
41/46 18:7%		—	—	—	34	15	—		
41/51 18:7%		—	—	—	12	1,6	—		
52	ARITA Handelsprodukt, Zusammensetzung unveröffentlicht	21	13	—	—	—	80	stark duftend	
41 50 53 11:7:7%		0	0	0	2,5	0,5	10	wie 50	
41 50 37 10:10:5%		—	—	—	12,8	1,2	—	wie 50	
	KIK Handelsprodukt	0	0	—	0	0	20	zieht auf der Haut	

[3] Von 10 mg Substanz in 25%iger Lösung in Isopropanol auf halbes Hartfilter von 5 cm Durchmesser aufgetragen.
[4] Nach 12 Stunden.
[5] Unveröffentlicht, zugänglich aus 41, durch Abspaltung der Acetylgruppe mittels methanolischem KOH.
[6] J. R. Geigy AG., Basel, D.P. Anm. p. 38783 IVa/451 (1948). [7] Ford Kilgore Development Corp., A.P. 2138540 (1938).

während sie bei Versuchen mit unmittelbar der Freiheit entnommenen Ameisen wesentlich niedriger ausfallen. Durch kurzen Zwangsaufenthalt in einem allseits getränkten Käfig und anschließender Latenzzeit ließen sich diese Zahlen leicht präzisieren.

Aus den bisher möglichen Vergleichen zu schließen, ist diese Toxizität für Ameisen nicht spezifisch, sondern äußert sich in Organschädigungen am Meerschweinchen. Am Menschen macht sich die Giftigkeit noch durch Hautreizungen bemerkbar (7). Gereizte Hautflächen mit erhöhter Blutzirkulation wirken nach dem Abklingen der Repellentwirkung auf blutsaugende Insekten anziehend.

3. Wirksamkeiten und Eigenschaften in Beziehung zur Konstitution.

Die Substanzen der Tabellen I und II wurden nach folgenden Gesichtspunkten neu synthetisiert oder ausgewählt:

1. Die Diäthylamidgruppe wurde vom Orlando-Institut (6) in systematischen Untersuchungen von den verschiedenen fraglichen funktionellen Gruppen als die durchschnittlich wirksamste befunden.

2. Eine große Zahl von natürlichen Repellents, wie ätherische Öle (7—10), enthalten eine geminale Dimethylgruppe und C=C-Doppelbindungen einzeln oder konjugiert.

3. Praktisch verwendete synthetische Insektizide und Repellents enthalten Chlor.

Es wurden daher eine Reihe von einfach zugänglichen neuen Substanzen hergestellt, welche zwei bis drei dieser Merkmale möglichst kombiniert aufweisen, und mit einfacheren Grundstoffen oder mit bekannten Abhaltemitteln verglichen.

Als Testzeit wurde bei den Mückentesten die vierte Stunde nach dem Einreiben des Repellents auf die Haut gewählt, da brauchbare Abhaltemittel zu dieser Zeit noch die volle Wirksamkeit entfalten sollen. Eine Anzahl Substanzen, welche dieser Anforderung nicht genügten, wurden nicht in die Tabelle aufgenommen. Die beiden Varianten, Mückentest an *Aedes aegypti* und Ameisentest, wurden deshalb gewählt, weil sich mit diesen am einfachsten ein erstes Bild über den Wert der Substanzen gewinnen läßt, wobei eine gewisse Wirkungsbreite auch schon wahrscheinlich ist.

Beim Vergleich der beiden Teste hat man sich zu vergegenwärtigen, daß die Zahlen des Mückentestes aus der Gegenwirkung des Repellents einerseits und des anziehend wirkenden Hautblutkreislaufs anderseits hervorgehen, während beim Ameisentest auf getränktem Filterpapier die reine Abhaltewirkung ohne anziehende Gegenkraft ermittelt wird. Durch das Auseinanderhalten dieser beiden Komponenten gelangen wir für einige Abweichungen zu interessanten Einzelheiten, auf welche unten eingegangen wird.

Das Factum, daß die Zahlen des Mückentestes Differenzen zweier Zahlen von ungefähr gleicher Größe sind, wobei die eine Größe, die attraktive Wirkung, noch starken subjektiven Schwankungen unterworfen ist, macht es verständlich, daß diese Zahlen mit einer ziemlich weiten Fehlergrenze behaftet sind. Letztere ist am größten in Kolonne b und fällt bis zur vorletzten Kolonne d auf wenige Stiche mit Saugen. Ein Urteil über die praktische Verwendbarkeit eines Präparates erlauben natürlich nur die von allen möglichen teils schwankenden Faktoren beeinflußten Resultate des Mückentestes am lebenden Organismus. Für das Auffinden einer Beziehung zwischen Konstitution und reiner Abhaltewirkung sind jedoch die weniger beeinflußten Ameisenzahlen zunächst aufschlußreicher.

In Bezug auf die oben erwähnten Gesichtspunkte ergeben die Teste folgendes Bild:

1. Das Beispiel, welches als Merkmal nur eine Diäthylamidgruppe enthält, wie Substanz Nr. 45, wirkt schwach. Ähnliche Beispiele sind aus der Literatur bekannt (6).

2. Die Beispiele mit geminaler Dimethylgruppe und C=C-Doppelbindung kombiniert wirken, wie die natürlichen Vorbilder, zunächst gut, deren Wirkung ist aber nicht anhaltend, da diese Substanzen (Nr. 42, 37, 51) von der Haut leicht resorbiert werden oder unstabil sind.

Das Beispiel Nr. 49 mit geminaler Dimethylgruppe neben der Diäthylamidgruppe wirkt auf die Ameisen kräftig und irritierend. Diese und ähnliche Substanzen wurden daher nur als Zusatz zum neutralen Repellent Nr. 41 weiter getestet.

3. Die Substanzen mit Chlor- und Diäthylamidgruppe zeigen im Ganzen eine gute, anhaltende Wirkung. Diese ist am ausgeprägtesten bei Nr. 38 und Nr. 50. Bei den Substanzen mit paraständigem Chlor Nr. 36 und Nr. 53 ist das Bild durch eine kräftige Nebenwirkung auf den Arm des Testers, welche sich nur beim Mückentest geltend machen kann, verwischt.

Die mit Nr. 41 isomere Substanz Nr. 36 ergibt beim Mückentest gegenüber Nr. 41 eine unverständlich schlechtere Wirkung, während sie im Ameisentest innerhalb der Fehlergrenze gleich wie Nr. 41 wirkt. Die Auszählung im Ameisentest erfordert bei Nr. 36 allerdings mehr Zeit, da die Ameisen in Anwesenheit von Nr. 36 hastige Bewegungen zeigen und sich nur kurze Ruhe gönnen. Eine Erklärungsmöglichkeit für solche Divergenzen finden wir in den Gesamtanflugszahlen der verglichenen Substanzen im Mückentest. Die Gesamtanflugzahl von 252 weist auf eine enorm hohe Aktivität der Mücken, bei Gegenwart eines mit Nr. 36 eingeriebenen Armes. Diese Zahl fiel bei Wiederholungen immer ähnlich hoch aus. (Die Witterungsverhältnisse waren kontrolliert, mit den gebräuchlichen Instrumenten konnte nichts Besonderes ermittelt werden.) Dies macht wahrscheinlich, daß Nr. 36 die Blutzirkulation im behandelten Arm stimuliert, wodurch die Mücken vermehrt angelockt werden. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, daß Atmung und Kreislauf anregende Mittel, wie Coramin, Cycliton und Neospiran (11), alle die unseren Repellents gemeinsame Diäthylamidgruppe aufweisen. Immerhin ist festzuhalten, daß diese Gruppe nicht so wirken muß, sondern kann.

Daß die Gesamtanflugszahlen im Mückentest, mit einer Ausnahme, durch das Abwaschen mit kaltem Wasser immer erheblich sinken, steht wahrscheinlich damit im Zusammenhang, daß die durch Respiration der Haut in dieser angesammelten Anlockstoffe weggewaschen werden, wobei allerdings beim Abwaschen auch Repellents, soweit sie unlöslich sind, hauptsächlich mechanisch, entfernt werden, wodurch die Stichzahl am abgewaschenen Arm in der Regel etwas ansteigt.

Die Unruhe der Ameisen und Mücken in Gegenwart von Nr. 36 deutet darauf hin, daß diese Substanz nicht nur auf den Kreislauf des Warmblüters wirkt, sondern auf die Insekten selbst, daß also die hohen Zahlen durch eine stimulierende Wirkung auf beide Organismen zustande kommen.

Eine gut durchblutete Gesichtshaut verursacht ein Wohlgefühl, zumal in schwüler Luft, in welcher man schwerer atmet. Umgekehrt gibt es Substanzen, welche die peripheren Gefäße des eingeriebenen Armes so adstringieren[8], daß die Blutzirkulation zurückgedrängt wird. Eine solche Substanz ist Nr. 38. Die Gesamtanflugzahl ist dann niedrig, unter den vorliegenden Testbedingungen in

[8] Analeptica und Pseudo-Adstringentia werden, da beide Arzneimittel auf Gefäße wirken, pharmakologisch zusammen klassiert. Die einen wirken mehr zentral, die anderen peripher. Die eigentlichen Adstringentien, wie Borax, Tannin und die mehrwertigen Metallsalze, adstringieren oberflächlich durch Fällen von Eiweiß in der Haut.

der Regel unter 100, und deren größter Anteil entfällt auf Kolonne a. (Unter dem Kontrollhandschuh ist kein Repellent eingerieben!) Solche Substanzen sind auf der Haut durch ein Ziehen spürbar. Im Gesicht reduzieren sie das Frischegefühl. Es scheint so, daß man sich für ein verträgliches Repellent, bei welchem Nebenwirkungen umgangen werden sollen, mit Vorteil an Substanzen oder Gemische mit mittleren Anflugzahlen zwischen 100 und 200 hält.

Die Ortho-Chlorderivate verhalten sich demnach am günstigsten. Die Wirkung dieser Substanzen geht wahrscheinlich über die «Geschmacksorgane» (nebenbei bemerkt schmecken sie für den Menschen bitter), denn die Mücken setzen sich auf dem Kontrollhandschuh und auf dem behandelten Arm in ungefähr gleicher Zahl ab, verlassen aber letzteren schnell wieder.

Einzelbeispiele mit spezifischer Distanzwirkung sind auf den Tabellen nicht vorhanden. Die bekannteste Substanz dieser Art — aus Tausenden von Testen hervorgegangen — das Dimethylphthalat, reizt die Augenschleimhäute, hält sich nur in den kühleren nordischen Ländern auf der Haut bis zur vierten Stunde und ist in Wasser (beim Baden und beim Schwitzen) löslich. Ähnlich, wenn auch weniger spürbar, verhält sich 2-Aethyl-hexandiol (7, 8).

In mittleren und heißen Klimazonen ist man für die kosmetischen Belange empfindlicher und zieht meistens ein durch Haut, Augen und Nase nicht spürbares Mittel einem solchen mit kurzer, aber nebenbei störend empfundener Distanzwirkung vor (12). Den kosmetischen Ansprüchen, welche mit den Jahren vom Publikum an vorderste Stelle gerückt wurden, werden die Substanzen Nr. 41 und Nr. 50, welche nicht spürbar sind, am ehesten gerecht. Diese sind, wie alle chlorierten Substanzen, in Wasser unlöslich und haften auf der Haut beim Baden und Schwitzen. Weitere Anforderungen an ein Repellent, Indifferenz gegenüber Textilien und Verträglichkeit auf der Haut, erfüllen sie ebenfalls.

In Mischungen erscheinen Wirksamkeit und Nebenwirkung meist in stärkerem Maße, als die Summe der Einzelwirkungen erwarten läßt. Diese Synergismen sind bei Kombinationen, wovon einige Beispiele auf den Tabellen zu finden sind, gut zu beachten. Dabei sei nochmals festgehalten, daß die vorliegenden Testzahlen über die Intensität der Wirkung in der vierten Stunde aussagen, nicht aber über deren Dauer.

Zusammenfassung.

Wirksamkeit und Eigenschaften einer Anzahl neuer insektenabhaltender Substanzen (Insect-Repellents) bei Verwendung zweier eingehend geschilderter Testmethoden an *Aedes aegypti* und *Formica rufa* werden beschrieben.

Literatur.

1. *Van Thiel, P. H.* (1947). Acta Tropica, *4*, p. 10—20.
2. *Van Thiel, P. H. & Weurman, C.* (1947). Acta Tropica, *4*, p. 1—9.
3. *Reeves, W. C.* (1953). Amer. J. trop. Med. & Hyg., *2*, p. 325—331.
4. *Kupka, E.* (1951). Österr. Zool. Zs. *3*, Nr. 3/4.
5. *Utzinger, G. E. & Hoelle, A.* (1952). Helv. Chim. Acta, *35*, p. 1370 & p. 2062.

5a. *Utzinger, G. E.* (1952). Helv. Chim. Acta, *35*, p. 1359.

6. *Travis, B. V.* a. o. (1949). J. econ. Entomol., *42*, p. 686—694.
7. *Draize, H.* a. o. (1948). J. Pharmacol. & exper. Therap. *93*, p. 26—39.
8. *Utzinger, G. E.* (1951). Angew. Chemie, *63*, p. 430.
9. *Mayer, K.* (1952). Pharmazie, p. 150—157 & p. 217—222.
10. *Radtke, W.* (1953). Der praktische Desinfektor, Heft 9.
11. *Møller, K. O.* (1947). Pharmakologie, Basel: Benno Schwabe & Co., p. 402.
12. *Dethier, V. G.* (1947). Chemical Insect Attractants and Repellents. Philadelphia/Toronto: The Blakiston Company, p. 201 & p. 214.