Bemerkungen zu der Arbeit von Prof. Römer, Prof. Gebb und Privatdozent Löhlein: „Experimentelle und klinische Untersuchungen über die hemmende und abtötende Wirkung von Anilinfarbstoffen auf augenpathogene Keime.“

Dieses Archiv Bd. LXXXVII, 1.

Von
Oberarzt Dr. A. Vogt,
in Aarau.

In ihrer sehr interessanten Arbeit bemerken Römer, Gebb und Löhlein bei Besprechung meiner Untersuchungen über die Wirkung der Anilinfarbstoffe auf das Auge, die ich als Assistenzarzt der Universitäts-Augenklinik Basel anstellte¹⁾, unter anderem auf S. 61:

„Vogt vertrat ferner die Ansicht, dass neben der Basicität noch andere Faktoren hinsichtlich der Giftigkeit der Anilinfarbstoffe in Betracht kommen. Nun wäre es nicht ganz ausgeschlossen, dass diese Faktoren zum Teil bei Anwendung der wässrigen Lösungen fortfallen.“

(Ich selber hatte nämlich die Farbstoffe in Pulverform verwendet, was jedoch nicht zur Fehlerquelle werden konnte, da alle Farbstoffe in derselben Weise appliziert wurden: unlösliche und saure Farbstoffe erzeugten trotz der Pulverform keine Reizung. Übrigens ergibt ja die zweite meiner beiden oben zitierten Arbeiten, dass gerade zur Feststellung der Bedeutung anderer chemischer Eigenschaften als der Basicität vielfach Lösungen verwendet wurden.)

Gegenüber den zitierten Worten, die vielleicht zu einer irrtümlichen Auffassung von der Bedeutung der chemischen Eigenschaften

¹⁾ 1. Weitere experimentelle und klinische Untersuchungen über den schädlichen Einfluss von künstlichen Anilinfarben auf das Auge. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. XIII und Arch. d'opht. Avril 1906.

2. Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der chemischen Eigenschaften der basischen Anilinfarbstoffe für deren schädliche Wirkung auf die Augenschleimhaut. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. XV, 1.

der basischen Anilinfarbstoffe für deren Toxicität führen könnte, möchte ich, besonders im Interesse der praktisch wichtigen Untersuchungen Römers, Gebbs und Löhleins hier feststellen, dass gerade der Einfluss anderer chemischer Eigenschaften als des blossen Basicitätsgrades ein ausserordentlich bedeutender ist, ja den der Basicität zum Teil weit übertrifft.

Bei meinen Untersuchungen über die Bedeutung der chemischen Eigenschaften für den Toxicitätsgrad (Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. XV. S. 58) ging ich in folgender Weise vor:

1. verglich ich die Reizerscheinungen bei isolierter Anwendung der Mineralsäure eines als wirksam erkannten basischen Farbstoffs mit dem Farbstoff selbst, wobei die Säuremengen äquivalent waren.

2. war ich in der Lage, die freie Farbbase eines solchen Farbstoffs diesem selbst gegenüber zu stellen.

Die zweite dieser Methoden ergab ein einwandfreies Resultat, indem es meinem Mitarbeiter, Herrn Dr. Rey, gelang, die Base von Rhodamin B extra in wässriger Lösung zu erhalten, so dass ich einen Vergleich mit einer entsprechend starken Lösung ihres Chlorhydrates machen konnte. Die von mir verwendete Lösung der kristallisierten Base war 2,6%. Zum Vergleich heranzuziehen war eine Lösung von Rhodamin B extra (Chlorhydrat) von 2,3%, um gleichviel Farbstoff im gleichen Quantum Wasser zu haben. Resultat am Kaninchenauge: Die freie Base erzeugte eine starke eitrige Conjunctivitis, das Chlorhydrat nur sehr geringe Reizung. Nach diesem durch die Kontrolle bestätigten Versuch ist es klar, dass die Mineralsäure keinen Einfluss auf die Toxicität des Farbstoffs hat, sondern dass die letztere einzig durch die Farbbase hervorgerufen wird. Dieser Versuch wurde dadurch bestätigt, dass ich, da andere in der Tränenflüssigkeit lösliche freie Farbbasen ausser Rhodamin nicht existieren, verschiedene einfachere, basischen Farbstoffen zugrunde liegende Anilinderivate (Anilin und Anilinchlorhydrat, Paraphenylendiamin und Paraphenylendiaminchlorhydrat) in ihrer Wirkung als freie Base und als Mineralsalz verglich. Auch diese Versuche ergaben wieder, dass die Mineralsäure die Schädlichkeit der Base nicht verstärkt, sondern (bei gleicher Löslichkeit von Base und Salz) sie eher herabsetzt.

3. konnte ich die Bedeutung der allen basischen Farbstoffen gemeinsamen sog. chromophoren Gruppe an Hand von Leukofirnbau Chlorhydrat und Brillantfirnbau Chlorhydrat einwandfrei feststellen. Leukofirnbau stellt die farblose Verbindung eines toxischen basischen Farbstoffes (Brillantfirnbau) vor, welche die chromophore

Gruppe nicht enthält, sonst aber die genau gleiche Konstitution aufweist wie der Farbstoff. Die Versuche ergaben, dass die Leukoverbindung sich als ebenso wirksam erwies, wie der Farbstoff, so dass die chromophore Gruppe nicht der Gifträger sein konnte.

4. Von ganz ausserordentlicher, hier besonders hervorzuhebender Bedeutung sind aber die in die Amidogruppen eingeführten Alkyle. Eine sehr grosse Zahl von Versuchen, welche in beiden der oben erwähnten Arbeiten mitgeteilt sind, ergeben übereinstimmend, dass mit vermehrtem Eintreten von Methyl- und Äthylgruppen in das salzsaure Rosanilin die ätzenden Eigenschaften des entstehenden Farbstoffes zunehmen¹⁾, trotzdem durch die Alkylierung die Basicität abnimmt. Diese Zunahme der Toxicität ist von der damit Hand in Hand gehenden erhöhten Dissoziation der Säure unabhängig (vgl. loc. cit. S. 60), sie kann also nur auf die partielle oder totale Vertretung der Amido-*H*-Atome des Rosanilinsalzes durch die Alkylgruppen zurückzuführen sein.

Diese Regel, dass die Einführung von Alkylen in die Amidogruppen bei sonst gleichbleibender Konstitution stets Steigerung der Giftigkeit des Farbstoffs zur Folge hat, wurde auch an basischen Farbstoffen zugrunde liegenden, einfachen, farblosen Anilinderivaten auf ihre allgemeine Gültigkeit geprüft. So wurden Anilinchlorhydrat mit Diäthylanilinchlorhydrat, Paraphenyldiaminchlorhydrat mit Diäthylparaphenyldiaminchlorhydrat usw. verglichen. Um die ungleiche Löslichkeit einzelner dieser Verbindungen auszuschalten, wurden sie in Form von Lösungen angewendet, und zwar wurden zur exakten Vergleichung solche Lösungen gewählt, die im gleichen Quantum Wasser dem Molekulargewicht entsprechend gleiche Mengen der Grundverbindung enthielten.

Auch diese Versuche ergaben übereinstimmend die Tatsache, dass Alkylierung der Amidogruppen basischer Anilinfarbstoffe, wie auch einfacherer basischer Anilinderivate eine bedeutende Vermehrung der Schädlichkeit dieser Verbindungen gegenüber der Augenschleimhaut zur Folge hat. Die Vermehrung der Giftigkeit geht proportional der Zahl der eingeführten Alkyle.

5) Aus weiteren Versuchen ging, um mich kurz zu fassen, hervor, dass die Anhäufung von Benzolkernen auf die Schädlichkeit der be-

¹⁾ Infolgedessen kann man bei den Rosanilinderivaten eine dem Grade der Alkylierung entsprechende Toxicität unterscheiden: es ergibt sich die Reihe Fuchsin, Violett 4 R N, Methylviolett, Äthylviolett, Kristallviolett, in der die Toxicität parallel mit dem Grade der Alkylierung zunimmt.

treffenden Verbindungen keinen wesentlichen Einfluss hat, während zur Erreichung einer toxischen Wirkung der Phenylrest in Verbindung mit der Amidogruppe Bedingung ist. Mit der Alkylierung dieser Gruppe wächst, wie gezeigt, die Giftigkeit.

6. Um endlich die Bedeutung des Basicitätsgrades für die Schädlichkeit nachzuweisen, verglich ich Rhodamin B mit Rhodamin 3B (Anisolin). Rhodamin B besitzt, bei sonst gleicher Konstitution, einen geringeren Basicitätsgrad als Anisolin, indem ersteres eine freie Carboxylgruppe enthält, während diese beim Anisolin esterisiert und dadurch gleichsam neutralisiert ist, wodurch die Basicität erheblich steigt. Dementsprechend fand ich für Anisolin eine bedeutend höhere Toxicität als für Rhodamin B.

Diese Regel, dass die Schädlichkeit mit dem Basicitätsgrade zunimmt, wird aber zuweilen dadurch verdeckt, dass andere, weit stärker die Schädlichkeit beeinflussende Momente in den Vordergrund treten. So sahen wir, dass die Alkylierung des salzsauren Rosanilins die Basicität herabsetzt, während doch die Schädlichkeit in bedeutendem Masse erhöht wird. Es ist also die durch Eintritt der Alkylgruppen bedingte Zunahme der Giftigkeit grösser als die Abnahme derselben infolge der geringer werdenden Basicität.

In bezug auf die Beweisführung für das hier Gesagte verweise ich auf die zweite meiner oben zitierten Arbeiten (Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. XV, 1).

Diese von mir gemachten Bemerkungen ergänzen und erweitern vielleicht die interessanten Ausführungen der oben genannten Autoren, und es scheint mir nicht unwahrscheinlich, dass die hier zitierten, von mir gefundenen Tatsachen für eine systematische Untersuchung der basischen Anilinfarbstoffe auf ihre baktericiden Eigenschaften von Wert sein können.