KURZE WISSENSCHAFTLICHE MITTEILUNGEN.

DIE ABHÄNGIGKEIT DER WIRKUNG DER CHININ-ALKALOIDE AUF BAKTERIEN VON DER ALKALITÄT.

Von

L. MICHAELIS.

(Vorläufige Mitteilung einer gemeinschaftlich mit K. G. DERNBY aufgeführten Arbeit¹⁾)

Die MORGENROTHschen Chininderivate haben sich als höchst wirksame Desinfizienten auch bei Gegenwart von Eiweiß erwiesen. Trotzdem ist die Inkongruenz der Wirkung in vitro und in vivo so auffällig und unberechenbar, daß MORGENROTH neuerdings zu dem Schluß kommt, aus dem Reagenzglasversuch überhaupt keine Schlüsse auf das Verhalten von Desinfektionsmitteln in vivo ziehen zu können. Obwohl die Ursache dieser Diskrepanz gewiß komplexer Natur ist, hielten wir es doch für angebracht, zunächst eines derjenigen Momente näher zu untersuchen, welches wir als mit-schuldig an dieser Diskrepanz betrachten möchten.

Es hat sich nämlich herausgestellt, daß die Wirkung dieser Alkaloide in hohem Maße von der Alkalität der Lösung abhängt. Dieser ist aber in den Reagenzglasversuchen bisher keine Aufmerksamkeit geschenkt worden. Schon J. TRAUBE hat gefunden, daß bei Alkaloiden durch Zusatz von Alkali sowohl die Oberflächenaktivität wie die pharmakologische Wirksamkeit erhöht wird. Die Alkalität mißt er jedoch nicht durch Bestimmung des p_H , sondern legt immer noch der Titrationsalkalität allein Wert bei. Wir können aber zeigen, daß, wie in anderen Fällen, so auch hier, die Verhältnisse einfacher zu überblicken sind, wenn man die Alkalität durch das p_H ausdrückt. Auch RONA und BLOCH haben gezeigt, daß die Wirkung des Chinin auf Fermente und Zellen vom p_H abhängt.

Das geeignetste Objekt für das Studium war der *Staphylococcus pyogenes aureus*, weil er gegen Änderung von p_H bei Abwesenheit von Alkaloiden recht resistent ist. Innerhalb einer p_H -Zone von 5,7–8,5 ist seine Lebensfähigkeit von p_H unabhängig, während z. B. der Pneumokokkus nur eine schmale Resistenzzone von etwa 7,2–8,2 hat.

Der Einfluß der Alkaloide wurde auf zwei Weisen geprüft. Zunächst wurden eiweiß- und peptonfreie, dünne Pufferlösungen von reihenweise abgestuftem p_H mit Bakterien beimpft, und nach einer gewissen Zeit von diesen Lösungen durch Abimpfung auf Agarplatten die Lebensfähigkeit der Keime geprüft. Die Konzentration des Alkaloids wurde innerhalb jeder einzelnen Reihe konstant gehalten, und es wurden nur so niedere Konzentrationen verwendet, daß auch in den alkalischsten Röhren unserer Reihen keine Ausscheidung der Alkaloidbase erfolgte. Es zeigte sich nun durchweg, daß bei allen Chininderivaten das Desinfektionsvermögen einer gegebenen Menge des Alkaloids vom p_H abhängt, und zwar um so stärker wird, je alkalischer die Lösung ist. Das Maximum der Wirkung wird etwa bei $p_H=8$ erreicht; bei $p_H=7$ ist die Wirkung deutlich etwas schwächer, und bei $p_H=6$ ist sie gewaltig herabgedrückt. Eine Tabelle sei zur Demonstration herausgegriffen:

Nr.	p_H	Wachstum nach 24stündiger Einwirkung einer Eucupin-Konzentration von:				
		0	1 : 100 000	3 : 100 000	1 : 10 000	3 : 10 000
1	3,5	o	o	o	o	o
2	3,9	++	++	++	o	o
3	4,5	+++	+++	++	+	o
4	5,1	+++	+++	+++	+++	+
5	5,5	+++	+++	+++	+++	o
6	6,1	+++	+++	+++	+++	o
7	6,7	+++	+++	+++	o	o
8	7,4	+++	+++	++	o	o
9	8,0	+++	+++	o	o	o
10	8,5	o	o	o	o	o

Dünne Pufferlösungen (Nr. 1–5 Azetatpuffer, Nr. 6–10 Phosphatpuffer) werden mit Eucupin und mit Staphylokokken versetzt, 24 Stunden bei 37° gehalten und dann von jeder Lösung eine Öse auf eine gewöhnliche Agarplatte ab-

geimpft. Je nach der Konzentration des Eucupin und dem p_H zeigt sich beispielsweise folgendes Wachstum auf Agar (o nicht gewachsen, ++ üppige Kolonien).

Es ergibt sich aus zahlreichen Versuchen in verschiedenen Anordnungen als minimal tödliche Eucupin-Konzentration je nach dem p_H :

p_H	tödliche Konzentration
4,5	30 : 100 000
5,1	30 : 100 000
5,5	20 : 100 000
6,1	20 : 100 000
6,7	6 : 100 000
7,4	3 : 100 000
8,0	2 : 100 000

Bei $p_H=8,5$ braucht man überhaupt kein Eucupin zur Abtötung mehr; hier töten allein die OH'-Ionen schon. Wenn man will, kann man von einer Kombination der OH'- und der Eucupinwirkung sprechen und den Sachverhalt etwa so ausdrücken: durch an sich unschädliche OH'-Mengen kann die Wirkung einer bestimmten Eucupinmenge verstärkt werden. Besser aber noch ist es, sich die Beziehungen von p_H zur Wirkung der Alkaloide folgendermaßen vorzustellen. Diese Alkaloide sind *sehr schwache Basen* mit einer Dissoziationskonstante von etwa 10^{-7} . Je saurer die Lösung ist, umso mehr Ionen bzw. Salze der Alkaloidbase sind in Lösung, je alkalischer die Lösung, um so größer ist die Menge der freien, undissoziierten Base. Nur die letztere hat aber eine desinfizierende Wirkung, wie ja auch die große Oberflächenaktivität, welche J. TRAUBE beschrieben hat, nur der freien Base, nicht ihren Salzen zukommt. Deshalb ist eine gegebene Alkaloidmenge um so wirksamer, je größer die OH'-Konzentration, je größer p_H ist. Wurde das Desinfektionsvermögen der verschiedenen Alkaloide bei konstantem p_H verglichen, so ergab sich die von MORGENROTH schon festgestellte Reihenfolge der Wirksamkeit: Chinin < Optochin < Eucupin < Eucupin-
notoxin < Vuzin.

Die zweite Art der Versuche bestand darin, daß direkt in eine Reihe von Bouillonröhrchen mit abgestuftem p_H und einer gegebenen Konzentration an Alkaloid das Wachstum des Staphylokokkus geprüft wurde. Hier erhält man ebenfalls sehr eindeutige, gut reproduzierbare, geradezu zu Demonstrationszwecken geeignete Resultate, welche am besten durch folgendes Schema versinnbildlicht werden:

Die obere Reihe zeigt das Wachstum eingeimpfter Staphylokokken bei Abwesenheit von Eucupin nach 24 Std. bei 37°; die Stärke der Trübung, versinnbildlicht durch die Stärke der Schraffierung, ist das Maß des Wachstums. Die untere Reihe zeigt, wie das Wachstum in derselben p_H -Reihe durch Zusatz von Eucupin 3 : 100 000 verändert wird. Interessant ist folgendes. Wenn man mit den älteren Methoden, ohne Messung von p_H , eine „auf Lackmuspapier schwach alkalische Bouillon“ herstellt, so erhält man nach meinen Erfahrungen Bouillons, deren p_H zwischen 7,0 und 7,5 zu stehen pflegt. Aus der schematischen Abbildung sieht man nun aber, daß dieses p_H -Bereich von 7,0 bis 7,5 gerade das „kritische“ ist, wenn man so sagen darf; d. h. gerade in diesem Bereich kommt es auf kleine Änderungen von p_H besonders an. Bei der Eucupinkonzentration 3 : 100 000 findet man in einer Bouillon von $p_H=7,0$ praktisch gar keine Wachstumshemmung, bei $p_H=7,4$ aber schon eine beinahe vollständige Unterdrückung des Wachstums. Dieses p_H -Bereich aber ist es gerade, um welches es sich im lebenden Organismus handelt. Im Blut ist p_H rund

¹⁾ Erscheint ausführlich i. d. Zeitschrift für Immunitätsforschung.

= 7,4; innerhalb der Zellen darf man es wohl nach MICHAELIS und KRAMSTYK durchschnittlich = 7,0 veranschlagen, und in entzündlicher Flüssigkeit sinkt es nach SCHADE, NEUKIRCH und HALPERT bis auf 6,5 und sogar darunter.

Man kann daher die Desinfektionswirkung des Eucupin in einer gewöhnlichen „schwach alkalischen“ Bouillon, noch dazu ohne genau bekanntes p_H , nicht mit der Desinfektionswirkung unter den p_H -Bedingungen des lebenden Organismus vergleichen.

Welche praktische Bedeutung haben nun diese Untersuchungen? Zunächst ist es nur ein Fingerzeig, den wir dem chemotherapeutischen Forscher geben können. Die bisher bekannten Chininalkaloide erreichen ihr Wirkungsoptimum erst bei etwa $p_H = 8$, was niemals im lebenden Organismus vorkommt. Bei Blutreaktion, $p_H = 7,4$, ist die Aktivität zwar noch *nicht viel* kleiner, aber gerade in den gesäuerten, entzündlichen Flüssigkeiten sind die Bedingungen schon bedeutend verschlechtert. Es muß also das Bestreben dahin gehen, Alkaloide von gleich hoher absoluter Wirksamkeit wie die Chininderivate zu suchen, deren Aktivitätsoptimum aber schon bei geringerer Alkalität, etwa bei $p_H = 7$, erreicht wird. Solche Alkaloide müßten noch schwächere Basen sein als es die bisher bekannten Chininalkaloide sind. Die Lösung einer solchen Aufgabe scheint im Bereich der Möglichkeit zu liegen, und dieses Prinzip läßt sich ebenso auf andere Klassen von baktericiden Basen glatt übertragen.

ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DES MENSCHLICHEN STOFFWECHSELS DURCH CHLOROPHYLLPRÄPARATE¹⁾.

Von

Privatdozent Dr. HARRY KOENIGSFELD.

In früheren Untersuchungen konnte ich nachweisen, daß durch die chemisch wirksamsten Strahlen des Lichtes, durch die ultravioletten, eine erhebliche Einwirkung auf den gesamten Stoffwechsel des Menschen, besonders auf den N-Umsatz, im Sinne einer Steigerung ausgeübt wird. Hierbei spielen möglicherweise photokatalytische Vorgänge eine Rolle. Daher wurde untersucht, ob chemische Vorgänge im Organismus, die unter dem Einfluß des Lichtes schneller als im Dunkeln verlaufen, eine Beeinflussung erfahren, wenn dem Organismus Substanzen zugeführt werden, die bei Belichtung eine besondere Wirkung entfalten. Als solche Substanzen kommen besonders fluoreszierende Stoffe in Frage. Es wurde der Einfluß von Chlorophyll auf den menschlichen Stoffwechsel geprüft, wobei als chlorophyllhaltiges Präparat das Bürgische Chlorosan verabreicht wurde, in einer eisenfreien Darstellung.

In drei Versuchen wurde in einem Vorversuch die Einstellung des Organismus auf eine bestimmte Nahrung festgestellt und in dem darauffolgenden Hauptversuch der Einfluß des verabreichten Chlorosans auf den Stoffwechsel untersucht. Im Urin und Kot wurde der Stickstoff bestimmt, im Urin ferner Kochsalz, Schwefel und Phosphor. Es zeigte sich im Hauptversuch eine kleine, aber deutliche Steigerung der Phosphor- und Schwefelsausscheidung im Urin gegenüber dem Vorversuch. Ebenso zeigt der Gesamt-N-Umsatz eine mäßige, aber deutliche Steigerung, die bedingt ist durch eine

Vermehrung der N-Ausscheidung im Kot, während die N-Ausscheidung im Urin in Vor- und Hauptversuch etwa gleich bleibt.

Es gelingt also, durch Zufuhr von Chlorophyllpräparaten einen Einfluß auf den menschlichen Stoffwechsel im Sinne einer Steigerung auszuüben. (*Med. Univ.-Poliklinik Freiburg i. Br.*)

DIE BEWEGUNG DER ATEMLUFT IN DEN ALVEOLARGÄNGEN DER LUNGEN.

Von Prof. Dr. H. DRESER.

Der Gaswechsel zwischen Lungenluft und dem Blut der Lungenkapillaren findet erst im Bereich der Alveolargänge statt. Die länglich-zylindrische Gestalt der Alveolargänge wäre für die Lüfterneuerung sogar ziemlich ungünstig, wenn nicht die Natur diesen Nachteil durch eine sehr sinnreiche Einrichtung in dem anatomischen Bau von Endbronchiolus und Alveolargang kompensierte. — Das Lumen des Endbronchiolus hat nämlich nur etwa den 4. Teil des Durchmessers vom Alveolargang, in den er einmündet. Diese „gedrosselte“ Luftzuführung hat 2 Vorteile: Bei der Inspiration gelangt die neue Atemluft zu dem am schwierigsten zu erreichenden Blindsack des Alveolargangs zu allererst. Bei jeder Expiration wird diejenige Luftmenge, welche in dem respiratorischen Elementarorgan am längsten gewellt hatte, zuerst hinausbefördert. Aus CO_2 -Analysen einer in 2 Portionen geteilten Ausatmung und dem Volum der ersten Portion läßt sich rechnerisch die ungefähre Größe des „schädlichen Raums“ am Lebenden zu etwa 150 ccm ermitteln. Bei 2 Phthisikern mit Kavernen ergaben sich 177 und 169 ccm nach diesem Verfahren.

Auf Grund rechnerischer Betrachtungen zeigte sich, daß beim Bau der Ductuli alveolares das in der Natur uns so oft begegnende Minimumprinzip Maupertius' nicht eingehalten werden konnte, weil offenbar die Diffusion der Atemgase durch das nur 4 μ dicke Alveolarepithel doch nicht mit der erforderlichen Raschheit erfolgt. Da diese notwendige Prämisse nicht erfüllt ist, bilden die inneren Oberflächen der Alveolargänge auch keine Minimaloberflächen.

Eine physikalisch interessante Eigenschaft mancher Inhalationsmittel ist ihre Fähigkeit, die Oberflächenspannung wässriger Flüssigkeiten zu erniedrigen, wodurch Sekret, welches die feinsten Bronchiolen ausfüllt, leichter beweglich werden muß.

Die zu diffundierende Schicht des Alveolarepithels (4 μ) kann bei seröser Transsudation (beginnendes Lungenödem) zunehmen und die Diffusion der Atemgase erheblich erschweren. Es wird die Frage erörtert, ob die Steigerung des Sauerstoffpartiardrucks in der Lungenluft von den gewöhnlichen 20 % auf eine volle Atmosphäre Sauerstoff die durch die seröse Transsudation bedingte Verdickung der Zwischenschicht auch entsprechend kompensieren könne. Die rechnerische Erörterung nach dem Gesetz für stationäre Strömung (Diffusion) eines Gases, hier des Sauerstoffs, lehrt aber, daß die Überwanderung des Sauerstoffs nicht direkt proportional der Verdickung der Zwischenschicht, erschwert wird, sondern daß sie sogar in wachsend ungünstigerem Maße sich gestaltet als die Verdickung zunimmt.

PRAKTISCHE ERGEBNISSE.

TUBERKULINPROBE UND SKROPHULOSE NACH DEN ERFAHRUNGEN BEI DER AUGENÄRZTLICHEN KLIENDEL.

Von

Dr. FRITZ LANDENBERGER.

Aus der Univ.-Augenklinik in Würzburg. (Vorstand: Prof. Dr. WESSELY.)

Schon bald, nachdem die cutane Tuberkulinprobe — vornehmlich die nach der Methode v. PIRQUETS — allgemeinere

Verbreitung gefunden hatte, zeigte es sich, daß ihr positiver oder negativer Ausfall nicht über Aktivität oder Inaktivität des nachgewiesenen tuberkulösen Prozesses zu entscheiden vermochte. Nur daß der Körper „irgendwann und irgendwie einmal mit Tuberkelbacillen infiziert“ war, konnte aus einer positiven Reaktion geschlossen werden. Es ergab sich, daß im 1. Lebenshalbjahr schon 5 %, im 14. Lebensjahr schon 70 % aller Untersuchten auf Tuberkulin positiv reagierten (nach v. PIRQUET), Zahlen, die mit der von pathologisch-anatomischer Seite erwiesenen Tatsache durchaus übereinstimmen, daß mit zunehmendem Lebensalter ein immer größerer Prozentsatz

¹⁾ Erscheint ausführlich in der Zeitschr. f. d. ges. experim. Med.