

Ein chemischer Beitrag zur Stütze des Princips der Selbstdesinfektion.

Von

Albert Edinger.

Hochgeehrte Versammlung!

Die grossen Fortschritte, welche die medizinische Wissenschaft in den letzten Dezennien gemacht hat, beruhen nicht zum Geringsten auf den Erfahrungen, welche die bakteriologischen Untersuchungen an's Licht gefördert haben. Wir wissen heut zu Tage mit Sicherheit, dass eine grosse Anzahl der gefährlichsten Infektionskrankheiten durch kleine Organismen — Bazillen genannt — verursacht werden. Wir wissen aber auch, dass nicht sowohl diese Bazillen selbst verderbenbringend für das Menschengeschlecht sind, als ganz besonders in einzelnen Fällen, die von den Bakterien abgesonderten Gifte.

Eine weitere Errungenschaft der pathologischen Forschung aber ist jene hochwichtige Thatsache, dass der menschliche Organismus selbst im Stande ist, Stoffe zu produziren, welche ihn vor der verderbenbringenden Wirkung zerstörender Bakterien schützen.

Dieser Vorgang wird allgemein als derjenige der Selbstdesinfektion des Organismus bezeichnet. Es ist nun wohl klar, dass sich die rein wissenschaftliche Chemie im Besonderen nur mit den von den Bakterien abgesonderten Giften und dann in erster Linie mit den vom Organismus produzierten Gegen-Giften befassen kann.

Was nun die von den Bakterien abgesonderten Gifte betrifft, so hat die heutige medizinische Forschung erklärlicher Weise der Chemie noch nicht so weit die Bahn ebnen können, dass man von diesem Standpunkte aus eine erfolgreiche Bekämpfung jener Gifte auf rein chemischen Wege hätte unternehmen können. Etwas anders

verhält es sich mit den auf dem Gebiete der Selbstdesinfektion zu Tage geförderten Thatsachen.

Wir wissen, dass der menschliche Organismus über Schutzkräfte verfügt, welche die Entstehung einer Infektionskrankheit verhüten können, ja sogar eine bereits eingetretene Infektion zu heilen oder zu beschränken vermögen und zwar sind diese Stoffe vor Allem in dem Sekret der Schleimhäute und der Speicheldrüsen, also hauptsächlich und zunächst im Munde selber zu suchen.

Herr Prof. ERNST ZIEGLER hat in seinem vor anderthalb Jahren, am 25. April 1892, gehaltenen Vortrage betont, dass der Schleim die gewöhnlichen Eiterkoken und die Choleraspirillen, falls solche nicht in zu grosser Menge vorhanden sind, ebenso wie andere schädliche Mikroorganismen, innerhalb Tagesfrist, abtödtet.

Eben derselbe Forscher hebt aber am gleichen Orte ein weiteres wichtiges Schutzmittel, welches der Organismus fabrizirt, hervor, nämlich jenes, welches in der saueren Beschaffenheit gewisser Sekrete, vornehmlich in dem Gehalt an Salzsäure besteht.

Diese beiden Thatsachen, die Desinfektionsfähigkeit des Speichels, verbunden mit der im Organismus produzierten Salzsäure, liessen, meines Erachtens, die Möglichkeit zu, gewisse, für die reine Chemie zugängliche Prozesse theoretisch aufzuklären und praktisch zu verwerthen.

Um nun einen klaren Einblick in jene in Frage kommenden Umsetzungen zu erlangen, muss ich Sie, meine Herren, ersuchen, mir auf einige Augenblicke in das Gebiet der Alkaloidchemie zu folgen, welche ich gerade bearbeitete, als die oben citirten Errungenschaften auf dem Gebiete der Selbstdesinfektion anfangen Gemeingut der Naturwissenschaften zu werden.

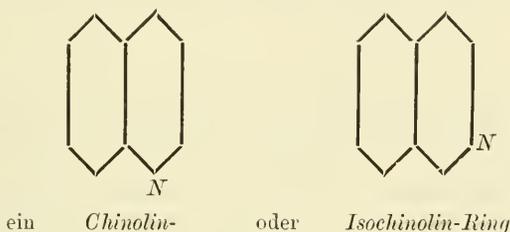
Sie wissen, dass wir unter der Bezeichnung der Alkaloide jene Klasse organischer, dem Pflanzenreich entnommener, meist stickstoffhaltiger Stoffe verstehen, welche sich durch hervorragende physiologische — sei es nützliche, sei es schädliche — Wirkungen auszeichnen.

Es war klar, dass man in chemischen Kreisen schon vor einer Reihe von Jahren bemüht war, die Konstitution und insbesondere das Gemeinschaftliche in der Konstitution dieser Körper mit genügender Sicherheit aufzuklären, und diese Bemühungen sind auch nicht ohne Erfolg geblieben.

Die eingehenden Arbeiten von SKRAUP über die *Chinaalkaloide*, die vielfachen Versuche von CLAUS über die Konstitution

oben derselben Körper und einer Reihe weiterer *Alkaloide*; ferner die Arbeiten von FREUND über das *Narkotin* und *Tarkotin*, diejenige von ROSER über das *Papaverin*, haben den geheimnissvollen Schleier, der bis dahin über diesen Körpern lag, stellenweise gänzlich, stellenweise zum Theil gelüftet.

Aus allen diesen und späteren Arbeiten ging mit zwingender Nothwendigkeit hervor, dass diesen hochkomplizirt-organischen Verbindungen gewissermassen als Skelett stickstoffhaltige Ringe zu Grunde liegen, welchen, wie wir später sehen werden, die folgende Konstitution zukommt: das heisst



oder aber, es sind solche Ringe vorhanden, welche sowohl *Chinolin-* wie *Isochinolinring-*Bildung aufweisen können¹.

Die definitive Lösung dieser Frage in allen ihren Einzelheiten, konnte wegen der experimentellen Schwierigkeiten noch nicht erzielt werden, obgleich das Vorhandensein jener stickstoffhaltigen Ringe als solcher heut zu Tage kaum mehr einen Zweifel unterliegt, denn, nachdem (von CLAUS) eine charakteristische Reaktion für die Erkennung solcher Ringe aufgestellt war, welche darin bestand, dass man die *Alkyl-*Additionsprodukte dieser Basen darstellte und diese Produkte der Einwirkung feuchten Silberoxyds und ätzender Alkalien unterwarf und dabei ganz charakteristische Erscheinungen bei jenen stickstoffhaltigen Ringe wahrnehmen konnte, so war auch ein Schlüssel zur Lösung dieser Fragen gegeben, wenn man die Skelette der Verbindungen mit *Halogenalkylen* addirte, dann mit ätzenden Alkalien und feuchten Silberoxyd zersetzte und analoge Erscheinungen wahrnehmen konnte, wie sie bei den *Alkaloiden* selbst auftraten.

Es ist nun hier, meine Herren, weder Zeit noch Ort, Ihnen diese Ergebnisse eingehend vorzutragen, nur Eines muss hier bemerkt werden, dass die Einwirkung der ätzenden Alkalien und feuchten

¹ cf. EDINGER, Habilitationsbericht, Freiburg, 1891.

Silberoxydes auf die *Alkaloide* eine andere ist, wie diejenige auf die *Chinolinbasen*¹.

In meiner Dissertation gelang es mir nun, nachzuweisen, dass die Additionsprodukte des *Isochinolins* bei ihrer Zersetzung mit feuchtem Silberoxyd und ätzenden Alkalien grosse Aehnlichkeit zeigen mit denjenigen der *Alkaloide*, welche bei analoger Zersetzung verschiedenartige Basen liefern. Somit konnte man das *Isochinolin* zunächst als das einfachst konstituirte *Alkaloid* auffassen.

Ein unbedeutend einfach gestalteter aromatischer Stickstoffkörper erschien mir nun in der Folge, das *Pyridin*, seine *Halogenalkyl*-Additionsprodukte waren schon in früheren Jahren von A. W. VON HOFFMANN der Einwirkung ätzender Alkalien, in der Hitze, unterworfen worden.

Mit besonderer Genehmigung des verstorbenen Forschers unternahm ich es, die Zersetzung der Additionsprodukte des *Pyridins* mit feuchten Silberoxyd und ätzenden Alkalien in der Eiskälte zu vollführen und zwar unter solchen Bedingungen, welche einen Vergleich mit den entsprechenden Reaktionen der *Alkaloide* zuliesse² und hierbei ergab sich das Resultat, dass die Additionsprodukte des *Pyridins* bei der obenerwähnten Zersetzung und mithin die Funktionen des Stickstoffatoms des *Pyridins* dieselben waren wie diejenigen des *Isochinolins*.

Somit konnte man das *Pyridin* als das allereinfachste *Alkaloid* ansprechen. Es war nun bei den Zersetzungen der *Alkyl*-Additionsprodukte eine besondere strittige Frage, in welcher Form das Aetzkali auf jene Körper einwirke, insbesondere ob sauerstoffhaltige Basen entstünden oder nicht. Die diesbezüglichen Untersuchungen wurden ferner ganz ausserordentlich erschwert dadurch, dass die frisch mit Aetzkali dargestellten Basen an der Luft, trotz aller Vorsichtsmassregeln, complicirte Zersetzungen erlitten und eine direkte Bestimmung des Sauerstoffs, weil es eine solche nicht gibt, unmöglich war.

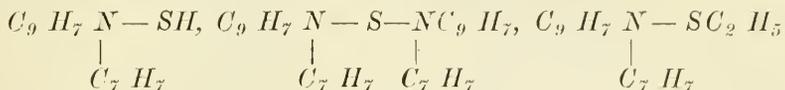
Aus diesem Grunde kam ich auf die Idee bei diesen Zersetzungsprozessen an Stelle von Sauerstoff den demselben reaktionell verwandten Schwefel zu verwenden und ich gelangte hierbei zu ausserordentlich interessanten Resultaten.

Ich liess nämlich auf *Chinolinbenzylchlorid*, *Kaliumsulfhydrat*, *Kaliumsulfid* und *Natrium-Aethylmercaptid* einwirken und erhielt

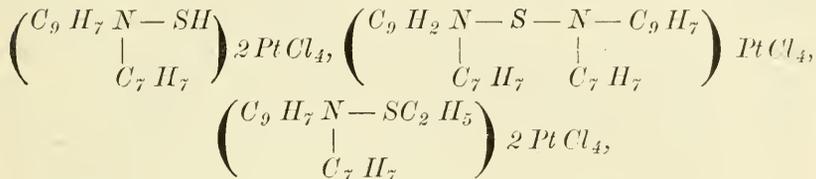
¹ CLAUS und TOSSE, Freiburg, Dissertation, 1883. Die weitere einschlägige Literatur ist in meiner Habilitationsschrift angegeben.

² Journal f. fr. Chemie, 1890.

hierbei, aber nur in ganz frischgefällten Zustande, die folgenden äusserst labilen Schwefelbasen:



Diese Verbindungen mit alkoholischer Platinchloridlösung behandelt, ergaben die merkwürdigen Platinverbindungen:



in denen also je 2 Cl durch 2 SH, S und 2 SC₂H₅ ersetzt waren, oder diese Platinverbindungen repräsentiren Derivate der H₂ Pt Cl₆ (Platinchlorwasserstoffsäure), in denen je 2 Cl in angegebener Weise ersetzt sind¹.

Mit diesen Untersuchungen, welche das Verhalten aromatischen Stickstoffs dem Schwefel gegenüber in den Schwefelalkalien präzisiren sollten, war ich gerade beschäftigt, als Herr Prof. ZIEGLER uns in dem bereits citirten Vortrage die Grundlagen des Prinzips der Selbstdesinfektion vorführte.

Aus seinen Ausführungen schien mir hervorzugehen, dass jene desinfizirenden Kräfte nicht nur Lebewesen sind, welche den infizirenden Bazillen feindlich entgegenwirken, sondern dass auch chemisch definirbare Substanzen vorhanden sein müssten, welche den Organismus mit vor Infektionskrankheiten zu schützen vermochten, indem sie nämlich die feindlichen Bakterien selbst oder die von demselben produzierten Gifte unschädlich machten.

Und da nun richtete ich meine Aufmerksamkeit zunächst auf die chemische Zusammensetzung des Speichels und zum Verständniss der weiter folgenden Untersuchung gebe ich in Folgendem die von KÖNIG nach Untersuchungen von SIMON, BERZELIUS, FRERICHS und HAMMACHER aufgestellte Durchschnittstabelle für hundert Theile Speichel an.

Wasser	99,199 %
Speichelstoff oder Ptyalin	0,250 „

¹ Die ausführliche Publikation des chem. Theiles erfolgt in dem Januarheft des „Journals für prakt. Chemie“.

Schleim	0,164 %
Fett	0,019 „
Schwefelelyankalium	0,007 „
Gloralkalien	0,103 „
Sonstige Salze	0,258 „

Es war nun insbesondere der Gehalt an *Rhodankalium*, welcher meine Aufmerksamkeit auf sich zog, zumal nach anderen Untersuchungen, insbesondere von J. MUNK, der Gehalt an Sulfoeyansäure zu 0,01 % angegeben wurde. Diese schwankenden Angaben erscheinen mir heute, abgesehen von den rein technischen Schwierigkeiten derartiger Untersuchungen durchaus nicht wunderbar, denn wenn auch der Speichel im Munde meist schwach alkalisch reagiert, so finden doch Zeiten statt, wo derselbe ohne spezielle pathologische Zustände auch schwach sauer reagiert, nach HOPPE-SEILER geschieht dies ohne jede äussere Einwirkung hauptsächlich im nüchternen Zustande und nach vielem Sprechen¹. Das *Rhodankalium* aber wird sowohl durch schwache Säuren, wie ganz besonders durch Salzsäure in freie *Rhodanwasserstoffsäure* und *Chloralkalien* zerlegt. Die freie *Rhodanwasserstoffsäure* aber wird sich in einem solchen Falle, zumal die basischen Produkte des Speichels allmählich immer wieder die Oberhand gewinnen, mit diesen zu Rhodanaten vereinigen und diese mussten, nach meiner Ueberzeugung, wenn man überhaupt eine rein chemisch desinfizierende Kraft des Speichels voraussetzen durfte, in erster Linie in Betracht kommen².

Was lag mir damals näher, nachdem ich die Anlagerung von Schwefel an aromatischen Stickstoff als in gewissen Fällen durchführbar bewiesen hatte, als die Umsetzung solcher aromatischer stickstoffhaltiger Körper in Form ihrer halogenen *Alkyl*-Additionsprodukte mit Rhodankalium zu erproben; insbesondere nachdem ich in Erfahrung gebracht hatte, dass das *Rhodankalium* allein das Wachstum der Bakterien durchaus nicht, die Halogenalkyladditionsprodukte dasselbe nur in geringerem Masse hemmen.

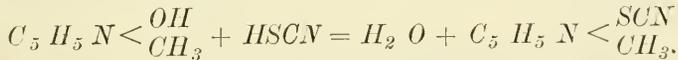
Ich erhielt dabei eine Anzahl chemisch sehr gut präzisirter und

¹ HOPPE-SEILER, Analyse. pag. 452.

² Dass in seltenen Fällen ein Rhodannachweis im Speichel nicht geführt werden kann, ändert an diesen Schlüssen nichts, da erstens ausser diesen Verbindungen noch jedenfalls Lebensprocesse im Speichel mitwirken, die ebenfalls auf die Bakterienbildung von Einfluss sind und zweitens natürlich noch andere chemisch wirksame Stoffe gefunden werden können und schliesslich auch weil die Disposition für Ansteckung bei verschiedenen Menschen eine wechselnde ist.

bakteriologisch höchst wirksamer Substanzen. Ziehen wir nun des Weiteren jene in *Pygalin* vorkommenden von wechselnder Zusammensetzung aufgefundenen *Albumine* und *Plomaine* in unseren Betrachtungskreis, so wissen wir, dass nach den Untersuchungen von BRIEGER denselben stickstoffhaltige *Aethylenbasen* zu Grunde liegen, die aber nach Untersuchungen von LADENBURG in Gegenwart von Salzsäure aus ihrer offenen, kettenförmigen Gestaltung gern in eine ringförmig geschlossene, unter Abspaltung von Ammoniak übergehen. So geht z. B. das *Cadaverin* in *Piperidin* über, oder rein chemisch ausgedrückt aus den *Pentamethylendiamin* wird *Hexahydroopyridin*.

Fassen wir alle diese Thatsachen zusammen, bedenken wir ferner, dass z. B. das *Pyridin* im Organismus, wie auch andere Basen methyrt und dabei auch oxidirt wird, dass nach den neuesten Untersuchungen von HOFMEISTER und RUDOLF COHN die Base $C_5 H_5 N < \begin{smallmatrix} OH \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ gewonnen wurde, die nämliche, die man beim Behandeln von $C_5 H_5 N < \begin{smallmatrix} Cl \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ mit *Ag OH* (feuchtem Silberoxyd) erhielt, und stellen wir uns die Einwirkung von nascirender *HSCN* (Rhodanwasserstoffsäure) auf einen solchen basischen Körper vor, so resultirt direkt



Die an diese Combination gestellten Erwartungen sind nun durch die in Frankfurt a. M. im städtischen Krankenhause durch Herrn Dr. LANDMANN und Herrn Dr. A. MÜLLER angestellten Versuche in vollem Masse bestätigt worden. Eine Reihe von mir dargestellter Rhodanate ist in ihrer Wirksamkeit auf Diphtherie, Cholera und Eiterbazillen geprüft worden¹. Unter Anwendung von *Chinolinbenzylrhodanat* wurden in einer Bouillon-Rhodanatlösung von:

5 pro Mille *Cholera* in **einer** Stunde,
 1 „ „ *Diphtherie*,
 15 „ „ *Staphylococcus aureus*
 vernichtet.

Für 24 Stunden: 3 ‰ *Cholera*,
 0,5 ‰ *Diphtherie*,
 3,5 ‰ *Staphylococcus*.

¹ Die eingehende Veröffentlichung der bakteriologischen Untersuchungen wird von den genannten Herren, denen ich auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank ausspreche, im „Centralblatt für Bakteriologie“ demnächst stattfinden.

Diese Versuche wurden so gemacht:
dass die Versuchslösung

- a) nach einer Stunde,
b) „ vierundzwanzig Stunden,

beide bei Bruttemperatur auf flüssigen Agarnährboden übertragen wurden und dann durften innerhalb vierundzwanzig Stunden keine Bakterien mehr wachsen. Mit weiteren Präparaten, die anderwärts genauer geschildert werden, konnten noch günstigere Resultate erzielt werden:

A) Vernichtet:

I. innerhalb zehn Minuten bei 16° C.:

<i>Staphylococcus aureus</i>	mit . .	1,6	%	Lösung,
<i>Diphtherie</i>	„ . .	0,5	„	„
<i>Cholera</i>	„ . .	0,05	„	„

II. innerhalb fünf Minuten bei 16° C.:

<i>Staphylococcus aureus</i>	mit . .	2	%	Lösung,
<i>Diphtherie</i>	„ . .	0,6	„	„
<i>Cholera</i>	„ . .	0,8	„	„

III. innerhalb einer Minute bei 16° C.:

<i>Staphylococcus aureus</i>	mit . .	3	%	Lösung,
<i>Diphtherie</i>	„ . .	0,9	„	„
<i>Cholera</i>	„ . .	0,3	„	„

B) Hemmt das Wachstum bei 37° C.:

am <i>Staphylococcus aureus</i>	bei . .	0,025	%	Gehalt,
„ <i>Diphtherie</i>	unter . .	0,01	„	„
„ <i>Cholera</i>	„ . .	0,01	„	„

Neben diesen günstigen bakteriologischen Resultaten kommt die relative Ungiftigkeit, Geruchlosigkeit und das Nichttöten dieser Körper in Betracht.

Für die schärfstwirkenden Mittel ist die

Maximaldosis <i>subcutan</i>	. .	0,2	pro Ko,
„ <i>per os</i>	. .	0,3	„

bei Kaninchen.

Ferner wurde die Wirksamkeit dieser Körperklasse als Streupulver untersucht und Stichkanalkulturen unter Einwirkung der *Rhodanate* angefertigt.

Die Vernichtung von *Staphylococcus aureus* geschah bei einer Länge des Stichkanals von 40 mm bei den verschiedenen Rhodanpräparaten auf 5,10 und 30 mm.

Es wird Sie nun kein Wunder mehr nehmen, dass der menschliche Speichel als solcher vom rein chemischen Standpunkt aus be-

trachtet, hervorragend desinfektive Eigenschaften hat, zumal wenn man bedenkt, dass nach TUCZEK diejenige Speichelmenge, welche innerhalb vierundzwanzig Stunden vom Menschen abgesondert wird, beim erwachsenen Mann zwischen 476 und 773 gr schwankt, was einer Produktion von 0,0773 gr *Sulfocyankali* als solche entspricht und einer ungleich grösseren Menge an Alkylrhodanat gleichkommt.

Ich glaube, durch die Ihnen vorgeführten Thatfachen einen deutlichen Beweis geliefert zu haben, dass man auch auf rein chemischem Wege einen Beitrag zum Prinzip der Selbstdesinfektion liefern kann.

Ich bin weit davon entfernt, in den hier aufgeführten Mitteln schon etwas Vollkommenes zu erblicken oder zu glauben, vielleicht die genaue Constitution der im Speichel und den Sekreten enthaltenen chemisch definirbaren Stoffe als feststehend gegeben zu haben, wohl aber lege ich Werth auf die Methode als solche, und meine, dass man dadurch noch fernerhin zu günstigen Resultaten gelangen wird, wenn man die erwähnten und eine Reihe weiterer im Organismus vorkommender chemisch definirbarer Stoffe, unter Berücksichtigung der erwähnten Prinzipien, aufeinander einwirken lässt, ich glaube, dass unter diesen Körpern solche zugegen sind, denen die Bindung $\equiv N - S - C \equiv$ eigen ist.

Die von mir mit den geschilderten Körpern gemachten Versuche sind, soweit sie in vitro gemacht sind, ziemlich als abgeschlossen zu betrachten und berechtigen, sobald man die aus dem Theer entnommenen Rohbasen für desinfektive Zwecke verwendet, zu der Hoffnung, ein billiges, relativ ungiftiges und energisches Desinfektionsmittel zu erhalten, welches in seiner Wirkungskraft stellenweise dem *Carbol* und *Sublimat* nahekommt, ohne dessen giftige, ätzende und — was das *Carbol* betrifft — übelriechende Eigenschaft zu haben. Die theureren Derivate des reinen *Chinolins*, *Orychinolins* etc. versprechen für den menschlichen Organismus, sowohl als Streupulver, wie per os verwendet, brauchbare Substanzen zu werden, ohne damit heute die Frage dieser Brauchbarkeit irgendwie definiren zu wollen.

Eine eventuelle technische Verwerthung habe ich den Höchster Farbwerken (Meister, Lucius und Brüning) übertragen und bin selbst damit beschäftigt, die neuen Gesichtspunkte nach verschiedenen Richtungen hin näher zu verfolgen.

Freiburg i. B., im November 1894.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte der naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau](#)

Jahr/Year: 1895

Band/Volume: [9](#)

Autor(en)/Author(s): Edinger Albert

Artikel/Article: [Ein chemischer Beitrag zur Stütze des Princips der Selbstdesinfektion. 165-173](#)