Über die Entwicklung und den derzeitigen Stand meiner Studien über verdorbene Luft.

Von W. Weichardt.

Daß verdorbene Luft schädlich ist, darüber gehen wohl kaum die Meinungen auseinander, aber darüber, wie hoch diese Schädlichkeit zu bemessen sei und worauf sie beruht, stehen sich die Ansichten zum Teil schroff gegenüber. Vor einigen Jahren vertrat Flügge und einige seiner Schüler die Anschauung, daß verdorbene Luft chemisch wirkungslos sei, daß aber die Schädigungen, welche wir gewöhnlich verdorbener Luft zuzuschreiben pflegen, rein physikalisch zu erklären und auf Wärmestauung zurückgeführt werden müßten.

Ich hatte zur damaligen Zeit eine besondere Übung und Technik beim langjährigen Arbeiten mit bestimmten höhermolekularen Eiweißspaltprodukten erlangt[1]). Es gelang mir, diese nicht leicht faßbaren labilen Molekularkomplexe verhältnismäßig rein darzustellen. Sie veranlaßten, kleinen Versuchstieren injiziert, recht charakteristische Symptome: Atemverlangsamung, Temperaturerniedrigung, Verminderung des Gasstoffwechsels und Sopor. Die Tiere erholten sich von diesen Symptomen verhältnismäßig rasch, und nur bei Anwendung sehr hoher Dosen trat der Tod ein. Ich nannte diese Giftspektra daher Kenotoxine.

Dabei konnte eine gewisse Charakterisierung dieser chemisch nicht faßbaren Molekularkomplexe dadurch herbeigeführt werden, daß sie durch ganz bestimmte antikörperartige Gruppen zu entgiften waren.

Auf Grund der mit all diesen Stoffen erlangten Übung und der besonders ausgebauten Technik suchte ich nach ihnen in Exkreten der Tiere und überall da, wo Abbauprozesse des Eiweißes vorkommen.

Den experimentellen Schwerpunkt bei diesen Versuchen legte ich auf die Entgiftung der charakteristisch wirkenden Spaltprodukte durch bestimmte Gruppen, ein Vorgang, an dessen genauerer Kenntnis vom Standpunkt der Immunitätsforschung aus besonders viel gelegen ist. Als Ausgangsmaterialien für die Herstellung meiner Präparate habe ich mich des Eiweißes verschiedenster Herkunft bedient. Nachzuweisen waren hochmolekulare Eiweißspaltprodukte auch in den kolloidalen Anteilen des Urins und auch im Wasser, durch das stundenlang durch Watte filtrierte Ausatemluft von Menschen geblasen war.

Es gelang mir durch besonders rasches Arbeiten bei niederen Temperaturen Produkte zu gewinnen, die alle die genannten von mir früher beobachteten Kriterien im Tierversuch zeigten. Dabei fanden sich unter vielen Versuchspersonen einige, vorwiegend ältere, die relativ reiche Ausbeuten an den von uns studierten Substanzen, also offenbar Eiweißspaltprodukte von bestimmter Molekulargröße lieferten.

Dagegen fand ich in den isotonisch gemachten Injektionsflüssigkeiten niemals Substanzen von stark giftiger alkaloidartiger Wirkung, wie sie als Anthroprotoxine von Brown-Séquard beschrieben worden sind. Ich habe diese Tatsache in meiner ersten Arbeit über diesen Gegenstand im Archiv für Hygiene Bd. 65, S. 261 niedergelegt: „Niemals habe ich selbst, mit meiner Technik heftig wirkende alkaloidähnliche Stoffe im Atemkondenswasser nachweisen können.“

Ferner auf Seite 261 „Kenotoxin ist nur unter ganz besonderen Umständen ein giftiger Molekularkomplex, nur dann, wenn es in sehr hohen Dosen einverleibt wird.“

Ich habe also stets die Anschauungen vertreten, daß der Organismus des normalen Warmblüters nur unter ganz besonderen Bedingungen durch das von mir mit Kenotoxin bezeichnete Giftspektrum der Spaltprodukte merkliche Schädigungen erkennen läßt. Lediglich zum Zwecke des Nachweises und zum Studium der Spaltprodukte wurden diese in einer die natürlichen Vorkommnisse weit übertreffenden Menge angereichert und konzentriert. Derartige Versuche waren jedoch nötig, erstens zum Nachweise überhaupt und, weil von anderer Seite immer wieder das Ausatemwasser, als ganz indifferent, dem destillierten Wasser gleichgestellt wurde[3]).

Daß das nicht zutrifft, geht ja auch aus zahlreichen Tatsachen hervor. Ich nenne hier nur die durch das Gewicht festzustellenden Mengen von Rückständen nach dem Verdunsten des Ausatemwassers (bis 86,4 mg pro Liter nach Lehmann und Jessen), ferner die quantitativ mit Permanganat titrierbaren Mengen in diesen Rückständen befindlicher organischer Substanz.

Was das von mir Kenotoxin genannte Giftspektrum höhermolekularer Spaltprodukte anbetrifft, so habe ich mich mit dessen Nachweis begnügt und über die praktisch hygienische Bedeutung dieser in Spuren nach außen gelangenden Substanzen nirgends etwas ausgesagt. Die Resultate waren ja durch Blasen in Wasser, also unter ganz besondern Bedingungen gewonnen. Wie aus den oben bereits zitierten Sätzen und aus anderen Veröffentlichungen von mir hervorgeht, war ich und bin auch jetzt noch der Meinung, daß eine übermäßige Bildung dieser Spaltprodukte nur durch pathologische Vorgänge oder eine behinderte Ausscheidung zu wirklich schädlicher Anhäufung führen kann.

Freilich wird man dann häufig neben den Symptomen der Wirkungen, wie sie durch rein hergestellte Spaltprodukte von Kenotoxincharakter in Erscheinung treten, auch noch andere Wirkungen, die durch den pathologischen Prozeß oder andere im Körper entstehende Spaltprodukte veranlaßt werden, eintreten sehen, z. B. krampfartige Erscheinungen, die zum Bilde der reinen Kenotoxinwirkung nicht gehören. Ich muß in dieser Beziehung auf meine Anaphylaxiearbeiten der letzten Jahre hinweisen, die zum größten Teil mit Schittenhelm[4]) gemeinsam veröffentlicht worden sind.

Somit ist es ohne weiteres klar, daß außer den von mir aus dem Ausgangsmaterial des Ausatemwassers hergestellten Kenotoxinen auch noch andere Spaltprodukte vorhanden sind.

Daß wir es hier mit Gemischen zu tun haben, habe ich wiederholt betont, so z. B. in Bd. 1, Heft 3 der Zeitschr. f. gesamt. experimentelle Medizin und in Nr. 35 der Münch. med. Wochenschr. 1912. Zu diesen Spaltprodukten gehört natürlich auch das Ammoniak als Derivat der Aminosäuren des Eiweißes.

Die Giftigkeit des Ammoniaks bei kleinen Tieren ist, dem stimme ich bei, recht verschieden, je nach dem Mäusematerial, welches dem jeweiligen Untersucher zur Verfügung gestanden

hat. Alle Angaben, bei denen nicht das Gewicht und die Temperatur der Versuchstiere vor dem Versuch angegeben sind, können gar nicht zum Vergleiche herangezogen werden.

Ich habe ausgedehnte Vorstudien über die Behandlung und Haltung von Mäusen zu Vergleichsversuchen angestellt und diese im technischen Teile meiner Ermüdungsstoffe[7]) niedergelegt.

Beachtet man die dort angegebenen Kautelen, so ist nach meinen Erfahrungen die normale Maus ein für Vergleichsversuche außerordentlich geeignetes Tier. Bei gleich schweren, gleich temperierten und gleich gehaltenen Mäusen sind die individuellen Differenzen nur gering.

Einer gut gehaltenen Maus von 15 g, deren Körpertemperatur über 37° ist, kann man 2 mg Ammoniak in $^1/_2$ ccm physiologischer Kochsalzlösung injizieren, ohne daß die Temperatur mehr als 2° fällt. Diese geringe Erniedrigung ist auf Rechnung der Injektion als solche zu setzen und gleicht sich bald wieder aus.

Kleinere Mäuse sind wesentlich empfindlicher, so daß man einer Maus von 11 g nicht mehr als 1 mg Ammoniak zumuten darf.

Da die Injektionsflüssigkeiten von mir vorher 3 Stunden dialysiert wurden, so konnte deren Wirkung nicht auf die Spuren des darin zurückgebliebenen Ammoniaks bezogen werden, sondern auf höhermolekulare, daher schwer dialysable Komplexe. Läßt man 6 mg[1]) Ammoniak in 10 ccm Wasser in Form von Kar-

[1]) Die höchste Menge, welche in der in Frage kommenden Zeit in das Kondenswasser überhaupt gelangen kann, ist nach den Literaturangaben 6 mg. Es müssen dann aber nach meinen Erfahrungen starke Zerfallsprozesse vorliegen.

Alle Ammoniakangaben in der Literatur sind unvollständig, sofern nicht genau die Zeit der Gewinnung und der Titration des Ausatemwassers angegeben ist. Denn es ist leicht ersichtlich, daß sehr rasch außerhalb des Körpers durch die wuchernden Bakterien aus der organischen Substanz Ammoniakbildung stattfinden wird, so daß man viel zu hohe Ausscheidungswerte bekommt. An normalen Personen ohne besondere Zerfallsprozesse — Personen mit solchen sind für derartige Versuche von vornherein auszuschalten — habe ich niemals Ammoniakwerte im Wasser, durch welches Ausatemluft geblasen wurde, gefunden, die Bruchteile eines Milligramm Ammoniak im ccm überschritten, sofern die Titration sofort nach der Gewinnung, d. h. nach einstündigem Durchblasen durch angesäuertes Wasser, vorgenommen wurde.

bonat 3 Stunden lang in dünner Schicht gegen fließendes Wasser durch ein Dialysiermembran dialysieren, so finden sich dann noch, wie man sich jederzeit quantitativ kolorimetrisch überzeugen kann, von diesem 0,00001 mg im ccm vor. Bei dem dann folgenden Eindunsten im Faust-Heimschen Apparate gehen noch weitere beträchtliche Anteile verloren, so daß schließlich etwa höchstens noch 0,00001 mg Ammoniak im eingeengten Dialysat nachzuweisen ist. Man kann also das wertvolle, mühsam von einer geeigneten Versuchsperson gewonnene Material sparen, ist nicht genötigt, nochmals einen Teil davon auf NH_3 zu untersuchen, da selbst im ungünstigsten Falle nur Bruchteile eines Milligramms injiziert werden.

Tabelle.

	In 1 ccm	
	0,0006 g	Ausgangsmaterial
	0,000011 g	Im Dialysierten nach 3 Stunden
Weniger als	0,000011 g	Im eingeengten Dialysierten

Es folgt hier ein Versuch, den ich gemeinsam mit Herrn Dr. Scholta angestellt habe, aus dem hervorgeht, wie stark Ammoniak schon bei niederen Temperaturen aus Waschflaschen, wie sie zu unseren Auffangsversuchen benutzt werden, in die Luft geht.

Versuch.

Es dienten 2 Waschflaschen von 20 ccm Inhalt, verbunden durch ein Rohr von 21,5 cm Länge und 5 mm lichter Weite, in welchem sich eine 80 mm lange Schicht brauner Watte befindet. Die erste Waschflasche, konstant im Wasserbad bei 37°, enthält die Versuchslösung. Die zweite Waschflasche enthält dest. Wasser. Das Rohr wurde durch eine kleine Flamme erwärmt, um Kondensation zu vermeiden. Die Luft wurde mit 30—40 cm Geschwindigkeit per Sekunde durchgesaugt.

Die Bestimmung des Ammoniaks geschah durch Destillation mit Lauge, Auffangen in überschüssiger Normalschwefelsäure und Rücktitration mit Normalkalilauge. Die Lösung enthielt 44,4 mg Ammonkarbonat in 10 ccm.

Inhalt der ersten Waschflasche 10 ccm Ammonkarbonatlösung.
„ „ zweiten „ 10 „ Wasser.

Es wurde zwei Stunden lang bei 37° C Luft durchgesaugt und nachher der Ammoniakgehalt beider Flaschen bestimmt.

Der Inhalt der ersten Waschflasche enthielt noch 11,9 mg Ammonkarbonat.

Der Inhalt der zweiten Waschflasche ergab 22,1 mg Ammonkarbonat.

Der Rest von 10,4 mg war nicht absorbiert worden.

Es geht also Ammonkarbonat mit Wasserdampf in nicht unbeträchtlichen Mengen in die Luft über und passiert sowohl Wattefilter als auch vorgelegte Waschflaschen. Selbst wenn also Ammoniak in nicht konzentrierten Waschwässern vorhanden sein sollte, ist doch der Prozentgehalt nach hochgradigem Konzentrieren gering. Unsere quantitativen Versuche mit konzentriertem Ausatemwasser entsprechen diesen Tatsachen.

Diese schon seit Jahren auf die verschiedenste Weise ausgeführten, jedoch noch nicht veröffentlichten Feststellungen dürften wohl genügend dartun, daß nur Spuren von Ammoniak bei meinen damaligen Versuchen beteiligt gewesen sein können, Spuren, die ohne jeden erheblichen Einfluß auf die Versuchsergebnisse sind.

Was nun die von mir zuerst angegebene Katalysatorenlähmung durch verdorbene Luft anbetrifft[5])[6]), so ist sie, wie ich das oft betont habe, auf die Wirkung einer ganzen Reihe von Substanzen zurückzuführen.

Diese können, wenn man die verdorbene Luft eines Zimmers mißt, natürlich von allenthalben, also auch von der Hautsekretion und auch aus anderen Quellen stammen.

Woher die Stoffe kommen, darüber müßten eigene Untersuchungen angestellt werden. So wären auch bei der nach außen geblasenen Luft gesonderte Untersuchungen über die Herkunft der verschiedenen wirksamen organischen und anorganischen Substanzen nötig.

Bei rein hygienischen Fragestellungen kommt zunächst ihr Vorhandensein in größerer oder kleinerer Menge überhaupt in Betracht.

Die Katalysatorenlähmung zeigt zunächst wiederum, daß das Ausatemwasser dem indifferenten destillierten Wasser keineswegs ganz gleich gestellt werden darf.

Wir verwandten Paalsches kolloidales Osmium als Kataly-

sator, welches nach erfolgter Schädigung durch Ausatemprodukte weniger O zu übertragen vermag.

Dieser Vorgang wurde nach Chodat und Bach unter Verwendung von Jodkaliumstärke als Indikator und gleichzeitiger Zugabe von Terpentinölwasser als Sauerstoffträger gemessen.

Die derzeitigen Grenzen der Methode habe ich selbst mit Schwenk[6]) eingehend studiert.

Will man die reine Katalysatorenlähmung feststellen, so ist in Kontrollen ohne Katalysator die Jodbindung und der Sauerstoffverbrauch zu bestimmen und von dem Gesamtresultat in Abzug zu bringen.

Ammoniak lähmt nach unseren Versuchen bis zur Verdünnung von 0,03 mg, doch kann man jederzeit durch Bestimmung des Ammoniakgehaltes des konzentrierten Ausatmungswassers [1]) nachweisen, daß auch noch andere katalysatorenlähmende Substanzen darin sein müssen, denn eine Kontrollprobe mit gleichen Gehalt an reinem Ammoniak lähmt viel weniger.

Auch kann man das Ausatmungswasser in einem Pergamentdialysator 3 Stunden in dünner Schicht gegen fließendes Wasser dialysieren, ohne daß es die lähmende Wirkung einbüßt.

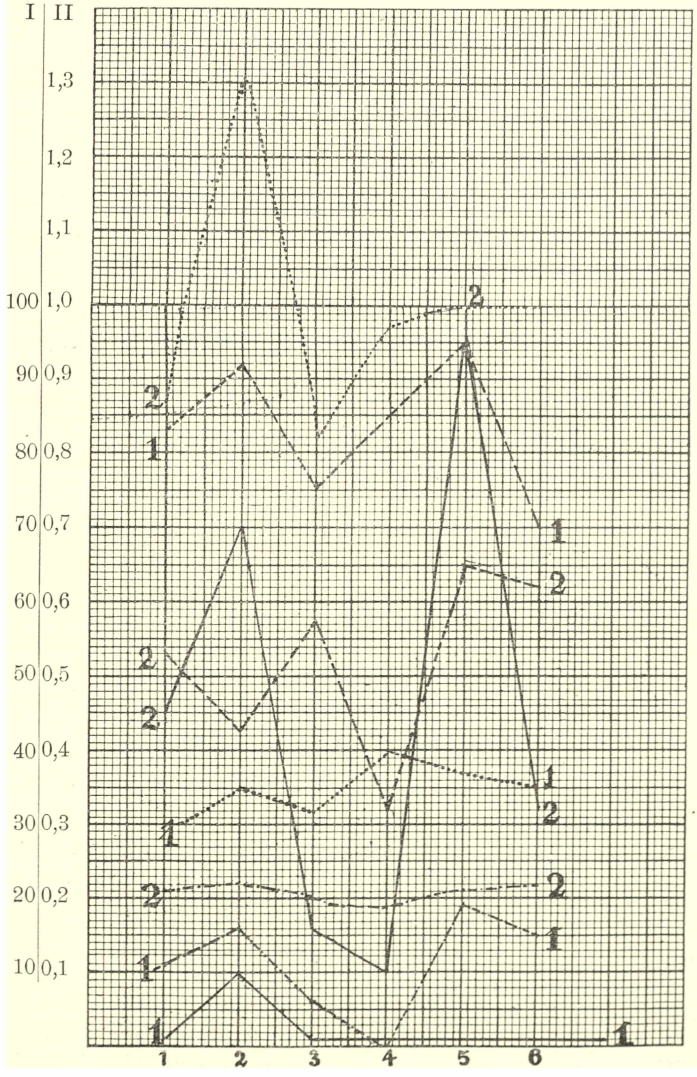
Versuch.

Das Ausatmungswasser wurde so gewonnen, daß eine Versuchsperson 1 Stunde lang in 10 ccm Wasser, dem 0,3 ccm Normal-Salzsäure zugesetzt worden war, blies. Sodann wurde die Flüssigkeit mit Natronlauge neutralisiert und 3 Stunden gegen fließendes Wasser dialysiert. Dann im Faust-Heimschen Apparate bei 37° auf 2 ccm eingedunstet, der Ammoniakgehalt bestimmt und der Rest zur Katalysatorenbeeinflussung benutzt.

Ausatmungswasser	NH_3-Gehalt in ccm	Lähmung. Differenz zwischen Kontroll- u. Versuchsröhrchen
Nach der Dialyse	weniger als 0,00001	= 0,24-n/1000-Natriumthiosulfat

[1]) Darunter ist stets Wasser zu verstehen, durch welches Expirationsluft geblasen worden ist.

Für praktische Verhältnisse genügt es, die Jodausscheidung in den Röhrchen mit Katalysator, durch welche verbrauchte Luft geleitet worden ist, nach Zugabe von Sauerstofftträger und Jodkaliumstärkelösung durch Titration mit n/1000-Natriumthiosulfat zu bestimmen und die erhaltenen Werte mit denen zu vergleichen, die mit unveränderten Kontrollösungen gewonnen worden sind.



Kurvenerklärung.

1 = Außenluft.

2 = Saal.

.... CO_2 Gehalt in Promille (Stab II).

---- Feuchtigkeit, rel. in Prozent (Stab I).

-.-. Temperatur (Stab I).

—— verminderte Jod-Ausscheidung (Stab II).

Nebenstehende Kurven geben die Titrationswerte der gleichzeitigen Untersuchungen von Außenluft und der eines Arbeitssaales wieder, in welchem mehrere Personen arbeiteten und in dem zeitweise über „verdorbene trockene Luft“ geklagt wurde.

Die Luft wurde zur Bestimmung der Lähmungswerte 1 Stunde lang mittels Aspirationsflaschen durch die a. a. O.[6]) beschriebenen Waschflaschen gesaugt (35 qbm.)

Man sieht, daß die CO_2 und Lähmungswerte in der verdorbenen Luft höher sind als in der Außenluft, jedoch besteht durchaus nicht ein vollständiger Parallelismus.

Auch in der Außenluft machen sich manchmal geringe Katalysatorenlähmungen geltend (vgl. Bestimmung 2). Wir führen das auf die Rauchgase zurück, die fallende Winde von umgebenden Schornsteinen häufig bis nach dem Beobachtungsorte drückten.

Jedenfalls sind besonders die Vergleichswerte zwischen Innen- und Außenluft bei der Katalysatorenlähmung von Interesse, da man an ihnen die eigene Luftverderbnis des Raumes erkennen kann.

Der praktischen Verwendbarkeit der Methodik steht zurzeit noch hinderlich entgegen, daß die Abstufbarkeit eine noch zu geringe ist und daß wir stets nur Vergleichswerte, keine absoluten besitzen. Die an sich interessanten Tatsachen müssen deshalb durch Ausbau der Methodik weiter verfolgt werden.

Bei den Injektionen von Mäusen, bei denen es ja nur galt, das Vorkommen dieser Substanzen überhaupt nachzuweisen, war eine hochgradige Steigerung der Versuchsbedingungen geboten. An Einverleibung kleiner Mengen gewöhnen sich die Tiere sehr rasch und sind dann gegen spätere Injektionen auch hoher Dosen unempfindlich.

Nach meinen bisherigen Anschauungen konnte ich, wie aus dem oben angeführten Passus aus einer früheren Arbeit von mir hervorgeht, den von mir als Kenotoxin beschriebenen Eiweißspaltprodukten bei der von mir oftmals betonten geringen Giftigkeit stärkere Wirkung nur zuweisen bei durch pathologische Prozesse gesteigerter Produktion oder gehinderter Ausscheidung.

Auch war es ja recht fraglich, ob diese Spaltprodukte injiziert nicht viel stärker wirken wie durch die Lunge.

Ich habe deshalb die Versuche von K. v. Angerer

mit großem Interesse verfolgt, denn auch aus negativen Versuchsergebnissen läßt sich ja oft Erhebliches lernen. Übrigens kann ich nur finden, daß die Resultate in keiner Weise mit meinen Vorstellungen, die ich mir auf Grund früherer andersartiger Versuche bildete, in Widerspruch stehen.

Daß Spuren von allen möglichen Spaltprodukten in die Luft gelangen können, daran ist nicht zu zweifeln. Über die feineren Vorgänge im einzelnen sind wir noch nicht unterrichtet. Wir müssen uns zunächst mit der Tatsache als solcher begnügen. Für allzuweit gehende spekulative Betrachtungen fehlen m. E. die experimentellen Grundlagen vollkommen. Diese können erst geschaffen werden, wenn uns die in Frage kommenden Substanzen genauer bekannt sind. Ich habe von jeher besonders Gewicht auf die mechanischen Momente, die bewegten Luftströme und die von der Dampfdestillation her bekannte Wirkungen der Wasserdämpfe gelegt.

Es folgen hier einige Versuche aus einer größeren Reihe von Überführungsversuchen, die ich mit Herrn Dr. Scholta anstellte, und aus denen in Hinblick auf die praktisch hygienische Seite hervorgeht, wie Substanzen der verschiedensten Molekulargröße weithin geführt werden können, selbst durch Filter brauner Watte, und zwar ohne daß man makroskopisch von diesem Überführungsprozeß irgend etwas wahrnimmt.

Versuchsanordnung wie oben beschrieben.

1. Cyanamid.

Die Bestimmung des Cyanamids geschah auf folgende Weise: Wir fällten das Cyanamid in schwach amoniakalischer Lösung mit einem Überschuß einer gemessenen Silbernitratlösung und titrierten nach erfolgter Filtration von Silbercyanamidniederschlag in einem aliquoten Teil des Filtrats das nicht verbrauchte Silbernitrat mit Ammoniumrhodanatlösung zurück.

Verwendet wurde eine 1%ige Lösung von Cyanamid. 10 ccm dieser Lösung brauchen zur Abstättigung 30 ccm $^1/_{10}$n-Ag NO_3.

Versuch.

Inhalt der ersten Waschflasche 10 ccm Cyanamidlösung
„ „ zweiten „ 10 „ H_2O.

Es wurde 2 Stunden lang bei 37° Luft durchgesaugt. Nach dem Durchleiten verbrauchte der Inhalt der ersten Waschflasche nur 18,4 ccm $^1/_{10}$ n-$AgNO_3$. Das gibt eine Differenz von 11,6 ccm; d. h. 38,6% des vorhandenen Cyanamids sind mit dem Wasserdampf fortgeführt worden. In der zweiten Waschflasche tritt auf Zusatz von Silbernitrat nur eine ganz schwache Trübung auf.

Versuch.

Es wurde dann mit der gleichen Versuchsanordnung noch ein zweiter Versuch gemacht. Nur wurde 3 Stunden lang Luft durchgesaugt. Nach dem Durchleiten verbrauchte der Inhalt der ersten Waschflasche nur 13,5 ccm n-Ag NO_3. Die Differenz beträgt hier 16,5 ccm, der Verlust an Cyanamid 55%. In der zweiten Waschflasche konnten wieder nur ganz geringe Spuren Cyanamid nachgewiesen werden. Es werden also durch das Waschen nur geringe Mengen zurückgehalten, welche jedoch genügen, um auffällige Lähmung des Katalysators hervorzurufen. Der größte Teil des Cyanamids geht mit dem Wasserdampf weiter in die Luft.

Daß aber auch Spuren höhermolekularer Substanzen bei unserer Anordnung in der zweiten Waschflasche nachgewiesen werden können, zeigten folgende Versuche:

Die Versuchsanordnung war die oben angegebene. Verwendet wurde rein hergestelltes Globin und Wittepepton. Zum Nachweis der überführten Substanz bedienten wir uns der quantitativ bestimmbaren Katalysatorenlähmung in der zweiten Waschflasche.

Um die stark schäumenden Proteinsubstanzen in die oben beschriebene Versuchsanordnung einfügen zu können, verwendeten wir zur Aufnahme der gelösten Substanz eine Waschflasche von 50 cm Höhe und 4,5 cm lichter Weite, so daß für die Schaumbildung genügend Raum vorhanden war. Die zuströmende Luft wurde am Boden der Waschflasche durch siebartig angeordnete Löcher verteilt. Der aufsteigende Schaum wurde durch eine Bausch von Glaswolle vollkommen zurückgehalten. Auf die Waschflasche setzten wir einen Kugelaufsatz, um jedes Überspritzen zu vermeiden. Die abgeführte Luft ging wieder in der oben beschriebenen Weise durch ein Wattefilter.

Um zu zeigen, daß die Lähmung des Katalysators nicht durch die durchgeleitete Luft sondern durch das Globin herbeigeführt wird, wurde bei den folgenden Versuchen noch eine dritte Waschflasche verwendet, welche in gleicher Weise beschickt war wie die zweite. Es wurde mit gleicher Geschwindigkeit Luft durchgesaugt und die mit dem Inhalt der dritten Waschflasche erhaltene Lähmung von jener der zweiten abgezogen.

Versuch.

Inhalt der ersten Waschflasche 50 ccm 0,05 % Globinlösung.
„ „ zweiten „ 10 „ Osmiumlösung.
„ „ dritten „ 10 „ „ .

Zusätze außer Jodkali und Terpentinölwasser	I	II	Mittel	Diff.
Reines Osmium	5,64	5,72	5,68	
Osmium aus 2	3,90	3,85	3,87	1,81
Osmium aus 3	4,87	4,84	4,85	0,83

Wirkliche Lähmung 0,98.

Versuch.

Inhalt der ersten Waschflasche 0,5 g Wittepepton in 100 ccm Wasser.
„ „ zweiten „ 10 ccm Osmiumlösung.
„ „ dritten „ 10 „ „ .

Es wurde 2 Stunden bei 37° C Luft durchgesaugt.

Zusätze außer Jodkali und Terpentinölwasser	I	II	Mittel	Diff.
Reines Osmium	6,34	6,30	6,32	
Osmium aus 2	4,75	4,85	4,80	1,52
Osmium aus 3	6,03	6,00	6,01	0,31

Lähmung 1,21.

Versuch.

Inhalt der ersten Waschflasche 0,5 g Wittepepton in 100 ccm Wasser.
„ „ zweiten „ 10 ccm Osmiumlösung.
„ „ dritten „ 10 „ „.

Es wurde 3 Stunden bei 37° C durchgesaugt.

	I	II	Mittel	Diff.
Reines Osmium	6,15	6,05	6,10	
Osmium aus 2	3,25	3,20	3,23	2,87
Osmium aus 3	5,55	5,55	5,55	0,55

Lähmung 0,32.

Das Experiment zeigt also, daß geringere und größere Quantitäten der verschiedensten Eiweiße und Eiweißspaltprodukte unter Bedingungen, wie sie in der Praxis jederzeit vorzukommen pflegen, weithin mit Wasserdämpfen fortgetragen werden und sogar Wattefilter passieren.

Da nun die Versuche von jeher für naturwissenschaftliche Beurteilung ausschlaggebend sind, haben sich alle theoretischen Erwägungen dem Versuchsausfalle anzupassen.

Schließlich könnte es dem Betrachter scheinen, daß es wohl eitel Spielerei sei, derartigen minimalen Substanzmengen, wie sie als höhermolekulare Spaltprodukte in der Luft vorkommen, nachzujagen. Ja, von den Autoren, die nur rein physikalische Schädigung gelten lassen, wurde das Beachten minimaler Mengen von Spaltprodukten in der Ausatemluft sogar ein Mangel an quantitativem Denken genannt. Dieser Anschauung kann ich mich nicht anschließen.

Wir leben in einer Periode biologischer, insbesondere medizinischer Forschung, in der das Studium der Überempfindlichkeit uns ganz erstaunliche Wirkungen kleiner und kleinster Mengen von Eiweiß- und Eiweißspaltprodukten kennen gelehrt hat. Ich erinnere an die außerordentlich geringen Substanzmengen, welche bei gegen Polleneiweiß empfindlichen Personen schwere Heufieberanfälle hervorzurufen imstande sind.

Bekanntlich sind am Hamburger hygienischen Institute quantitative Untersuchungen über diese Verhältnisse angestellt worden.

Am Erlanger hygienischen Institute wurde ein Fall von hochgradiger Überempfindlichkeit gegen Wittepepton beobachtet. Der betreffende ganz gesunde junge Mann bekam nur dann asthmatische Anfälle, sobald er einen Raum betrat, in dem ein Gefäß mit Wittepepton, was er nicht sehen konnte, offen stand. War letzteres gut verschlossen, so trat der Anfall niemals ein.

Man kann an derartigen Erfahrungen die außerordentliche Relativität der Begriffe gerade auf dem Lüftungsgebiete verstehen. Für den Heufieberkranken sowie für den für Wittepepton Empfindlichen ist also eine Luft, welche für die große Mehrzahl der Menschen als geradezu ideal bezeichnet werden muß, durchaus ungeeignet.

Es ist deshalb zweifellos verfehlt, in Lüftungsfragen zu schematisieren und das ganze Gebiet nur von einem Gesichtspunkte aus zu beurteilen.

Hierzu kommt, daß die Zustände chronischer Überempfindlichkeit am Menschen, also die mit unbestimmten Symptomen, vorderhand noch recht wenig studiert sind und sich deshalb zurzeit unseren Deutungen zumeist sogar ganz entziehen.

Nachdem ich an der Hand von Versuchen zuerst im Archiv für Hygiene, Bd. 74 auf die Wichtigkeit künstlich überempfindlich gemachter Tiere für das Studium dieser Fragen hingewiesen hatte, haben später Rosenau und Amos an der Havard-Universität eine große Anzahl von Meerschweinchen mit dem in größter Sorgfalt aufgefangenen, durch filtrierte Luft gewonnenen Kondenswasser sensibilisiert und sie dann nach Wochen mit menschlichem Eiweiß wieder injiziert.

Ein großer Prozentsatz dieser Tiere bekam schwere charakteristische Überempfindlichkeitserscheinungen.

Da zum Sensibilisieren nur außerordentlich geringe Mengen Eiweiß nötig sind, so ist diese Probe eine der allerfeinsten. Da ferner die Überempfindlichkeitsreaktion wie die anderen Immunitätsreaktionen spezifisch ist, so daß z. B. mit Menscheneiweiß sensibilisierte Tiere bei Reinjektionen nur auf Menscheneiweiß reagieren, so sind gerade diese Versuche unwiderlegliche

Beweise dafür, daß auch hochmolekulare Eiweiße, denn nur solche können Anaphylaxie erregen, in der Ausatemluft vorkommen.

Über die Mengen dieser Substanzen kann allerdings die Anaphylaxiemethode nichts aussagen. Diese Befunde von hochmolekularen Eiweißen der amerikanischen Forscher und die meinen von höhermolekularen Spaltprodukten, endlich die niederen Stufen der Aufspaltung in dem nach außen geblasenen Wasser deuten darauf hin, daß eine ganze Skala von Spaltprodukten mit verfeinerten Methoden wird dereinst nachgewiesen werden können.

Durch das Hineinbeziehen der Überempfindlichkeits- und Immunitätsfragen wird allerdings das ganze Gebiet noch um ein gutes Teil komplizierter. Wenn wir daher im Regnault-Reisetschen Apparate an einigen Mäusen keine Symptome durch verbrauchte Luft erkennen können, so können wir m. E. diese Tatsache zunächst nur konstatieren und müssen uns dabei beruhigen, daß für normale Mäuseindividuen bei dieser Versuchsanordnung eine objektiv wahrnehmbare Schädigung nicht einzutreten pflegt. Darüber, inwieweit bei dieser Versuchsanordnung neben der Kohlensäure noch andere Substanzen mit entfernt werden, können wir nur Vermutungen anstellen. Erst wenn wir also eine sehr große Anzahl von Versuchsindividuen, mindestens etwa hundert, diesen Verhältnissen unterworfen haben, um ein Urteil darüber zu gewinnen, ob nicht ein gewisser Prozentsatz dieser Tiere schon von vornherein anders reagiert, ist es gestattet, vorsichtig Schlüsse zu ziehen.

Besonders nach Vorbehandlung mit der gleichen Schädlichkeit in ganz verschieden abgestuften Zeitintervallen wäre eine Sensibilisierung der Tiere zu versuchen: Es müßten also die Tiere nach verschiedenen Zeitperioden öfter in den Apparat gebracht werden. Auch dürfte eine gewisse Arbeitsleistung der Tiere nicht fehlen, bei größeren Tieren womöglich auch des phonetischen Apparates. Erst dann wird den natürlichen Verhältnissen voll genügt. Endlich sollten die Versuche, lediglich Kohlensäure zu absorbieren, vervollkommnet und weiter durchgeführt werden.

Nachtrag.

Inzwischen sind während des Druckes in der Zeitschrift für Hygiene, Bd. 78, H. 1, von jetzigen und früheren Assistenten Flügges, Stabsarzt Dr. Konrich und Dr. Korff-Petersen, Arbeiten erschienen, welche dessen eingangs erwähnte Wärmestauungstheorie stützen sollen. Konrich veröffentlich sein bereits 1912 in der Zeitschrift für Schulgesundheitspflege erschienenes experimentelles Malerial nochmals, ohne auf die Einwände, die gegen seine Deutungen von anderer, schulhygienischer Seite erhoben wurden, einzugehen.

In Korff-Petersens Arbeit wird ganz erstaunlicherweise alle und jede Beziehung der hochmolekularen Eiweißspaltprodukte zu den Ermüdungserscheinungen in Frage gestellt und zwar auf Grund außerordentlich zahlreicher, stets negativ verlaufender Experimente. Dabei scheinen aber doch Tatsachen bemerkt worden zu sein, welche Vorsicht geboten, denn auf S. 64 wird klipp und klar gesagt: „es zeigen sich zweifellos mancherlei Übereinstimmungen bei der Ermüdung und bei der Vergiftung mit höhermolekularen Eiweißabbaustoffen.“

Einheitliche Resultate werden auf diesem Gebiete nur zu erzielen sein, wenn die verschiedenen Autoren durchaus streng einheitlich vorgehen.

Wie wenig das der Fall gewesen ist, beweisen die Schulexperimente der psychologisch Arbeitenden. Es haben die einen, Fr. Lorentz, Lobsien und Hacker, die Flüssigkeiten in der gefüllten Schulklasse zwischen den Kindern versprayt, damit deren Einatemluft mit möglichst viel Antikenotoxin gesättigt sei. Konrich versprayte im leeren Schulzimmer, das verschlossen war, und ließ dann erst die Kinder herein, offenbar von der Meinung befangen, die Eiweißspaltprodukte würden sich noch nach einiger Zeit ebenso reichlich wie anfangs beim Versprayen schwebend in der Klassenluft vorfinden, gewiß ein verhängnisvoller Irrtum.

Der eine von ihnen, Hacker, legte zwischen die Versuche und Kontrollversuche ganz ungenügende Zwischenräume (meist nur einen Tag) so daß infolge der Nachwirkung eventuelle Unterschiede der Leistung sich verwischen mußten. Am schwerwiegendsten aber ist es, daß Untersucher, welche käufliche Präparate verwendeten, über deren Wirksamkeit in keiner

Weise sich vorher vergewissert haben, auch noch als sie am Ausfall der Untersuchungsresultate ernstlich hätten daran zweifeln sollen. So sind z. B. nach meinen Nachuntersuchungen die von Hacker verwendeten Präparate keineswegs gleichmäßig wirksam gewesen. Also ist auch bei unseren Retardinen nach Monaten mit deutlichem Nachlaß der Wirkung zu rechnen, genau so wie bei manchen Seren. Die klare Flüssigkeit in den verschiedenen Ampullen verhält sich durchaus nicht ganz gleich. Dieser unangenehme Nachlaß der Wirksamkeit konnte natürlich erst im Laufe der Zeit zur Beobachtung kommen.

Auf meinen Wunsch hat nun die chemische Fabrik Kalle, welche die schwierige Herstellung des Retardins rein zu wissenschaftlichen Versuchen seiner Zeit in uneigennützigster Weise übernommen hatte, die Abgabe weiterer Präparate eingestellt. Unsere Interessen sind in den letzten Jahren, wie die in der Zeitschr. für physiol. Chemie, Bd. 83, H. 5 und Zeitschr. für Immunitätsf. Bd. IXX, H. 5 veröffentlichten Arbeiten ergeben, der chemischen Charakterisierung der in Retardinen sowohl wie im Kenotoxin befindlichen wirksamen Gruppen zugewandt.

Forscher, die noch mit Mischpräparaten arbeiten, müssen notwendig durch den Tierversuch vorher die Wirksamkeit, d. h. die gegenseitige Entgiftungsfähigkeit des Kenotoxins und Antikenotoxins feststellen. Korff-Petersen hat zweifellos kein reines, vollkommen absättigbares Kenotoxin unter den Händen gehabt. Er nimmt zwar an, daß die Technik der Darstellung eines von nicht absättigbaren Produkten genügend gereinigten Kenotoxins einfach sei, befindet sich jedoch dabei im Irrtum. Es mißlingt vielmehr diese Darstellung des labilen Kenotoxins auch dem Geübten gelegentlich. Wie ich mit Schwenk[6]) gezeigt habe, muß der Darsteller sehr gut auf die Dialysatoren und bei Darstellung mittels der Elektrolyse auf die Tonzellen eingearbeitet sein. Sehr neue und sehr alte Apparate versagen gewöhnlich. Neue sind solange in Gebrauch zu nehmen, bis wirksame, vollkommen absättigbare Toxine, die von ganz bestimmter Molekulargröße sind, erzielt werden.

Die gelungene Absättigung zeigt sich an erheblichen Temperaturdifferenzen zwischen Mäusen, die nur mit Kenotoxin und

solchen, welche mit der Kenotoxinretardinmischung injiziert wurden. Diese Differenzen, welche 5—7° betragen müssen, überschreiten bei weitem individuelle Schwankungen. Stirbt von den behandelten Tieren ein großer Teil, wie in den Korff-Petersen-Versuchen, so darf man ohne weiteres annehmen, daß ein Kenotoxin zur Verwendung kam, welches deletäre, nicht absättigbare Komponenten enthielt, dafür sprechen auch dessen gleichverlaufende Versuche mit Wittepepton.

In meinen Ermüdungsstoffen ist auf S. 49 gesagt:

Weder das Herabgehen der Körpertemperatur, noch die Atemverlangsamung, noch auch schwerer Sopor beweisen allein, ohne gelungenen Absättigungsversuch an einer Kontrollmaus das Vorhandensein reinen Kenotoxins; denn es gibt eine große Anzahl von Eiweißspaltprodukten, die in größerer Menge injiziert, eines oder das andere dieser Symptome ebenfalls veranlassen können.

Das Kriterium für die Reinheit eines Kenotoxinpräparates ist die Möglichkeit antikörperartiger Beeinflussung.

Endlich ist das Verlangen nicht unbillig, daß zur Beurteilung des Standes unserer Forschung die letzten Arbeiten berücksichtigt werden und nicht nur die jahrelang zurückliegenden.

Literatur.

1. Weichardt, W., Über Ermüdungsstoffe. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, Bd. II, 2, S. 1499.
2. — —, Über verbrauchte Luft. Archiv für Hygiene, Bd. 65, S. 252 und Bd. 74, S. 185 und Bd. 75, S. 265.
3. Inaba, Zeitschr. für Hygiene, Bd. 68.
4. Schittenhelm, A., u. Weichardt, W., Zeitschr. für Immunitäts- etc., Bd. 14, Heft 6.
5. Weichardt-Kelber, Münch. Med. Wochenschr. 1912, Nr. 35.
6. Weichardt-Schwenk, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 83, H. 5., Zeitschr. f. Immunitätsforschung etc., Bd. 19, Heft 5, S. 528 und Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin, Bd. 1, Heft 3/4.
7. Weichardt, W., Über Ermüdungsstoffe. Stuttgart, Ferdinand Enke 1912.
8. Konrich und Korff-Petersen. Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 78, H. 1.
9. Lobsien, M., Die Wirkung des Antikenotoxin auf den Menschen. Archiv f. Pädagogik, Teil II, Jahrg. II, H. 4 und Jahrg. I.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen

Jahr/Year: 1913

Band/Volume: 45

Autor(en)/Author(s): Weichardt Wolfgang

Artikel/Article: Über die Entwicklung und den derzeitigen Stand meiner Studien über verdorbene Luft. 247-264