

Summary

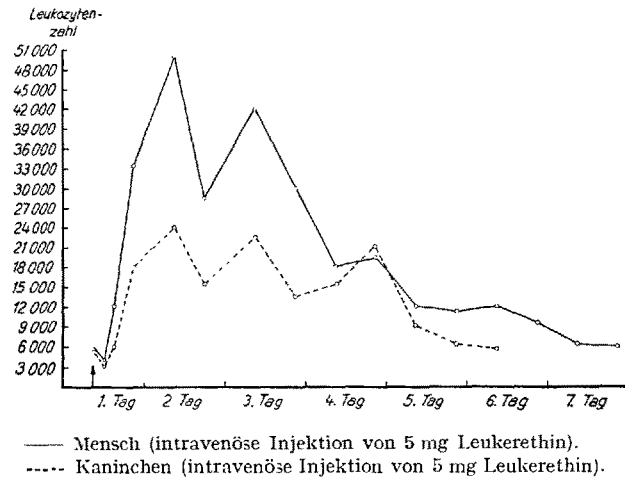
By means of intratracheal injection, particles of metallic silicium about five microns in size are introduced into the lungs of guinea pigs, and the secondary parenchymatous reactions are studied from 10 minutes to 105 days. In the dust cells, the silicium is progressively broken up into very small particles of less than 1 micron in size. The cells do not show degeneration or mummification as the ordinary silica cells (MAVROGORDATO) do.

dung niedrigerer Dosen kann der Temperaturanstieg und die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens der Versuchspersonen vermieden werden (Fall 3 der Tabelle). Allerdings ist dann die Leukozytosewirkung abgeschwächt. Behandlung des thermostabilen Leukerethins mit Trypsin oder Salzsäure führt zu Präparaten, die keine Nebenerscheinungen mehr verursachen, deren Wirkung auf das weiße Blutbild aber voll erhalten bleibt.

Über einen körpereigenen Leukozytose bewirkenden Faktor

Im Verlaufe von im Jahre 1940 begonnenen systematischen Untersuchungen im physiologischen Institut der Universität Halle über körpereigene Leukozytose bewirkende Stoffe gelang es 1943, mit Hilfe von Adsorptions- und Fällungsverfahren aus menschlichem und tierischem Harn Präparate zu gewinnen, die in Mengen von 2–6 mg beim Kaninchen und anderen Tieren sowie beim Menschen¹ einen starken, langanhaltenden Leukozytenanstieg hervorrufen (Abbildung). Das Blutbild weist dabei, wie die Tabelle zeigt, eine starke Linksverschiebung auf; in vereinzelten Fällen wurden sogar Myelozyten beobachtet. Das Knochenmark (Sternalpunktion) bietet das Bild einer starken Anregung der Leukopoese. Der Erythrozyten-, Hämoglobin-, Kalzium- und Blutzuckerwert erfährt keine bemerkenswerten Veränderungen, die absolute Lymphozytenzahl nur geringfügige Schwankungen oder eine Abnahme. Kurze Zeit nach der intravenösen Injektion des *Leukerethins*, wie wir den in Frage stehenden Stoff genannt haben, findet sich eine mehr oder weniger ausgesprochene Leukopenie. Parallel damit geht eine Erhöhung der Körpertemperatur. Bei hoher Dosierung kann es zu einem kurzdauernden Schüttelfrost kommen. Die Versuchspersonen klagen zu dieser Zeit häufig über Kopfschmerzen, Knochenschmerzen und Abgeschlagenheit. Nach einigen Stunden sind diese Erscheinungen wieder verschwunden. Durch Anwen-

¹ Eigenversuche sowie Versuche an etwa 100 Studenten und Patienten. Über die therapeutischen Erfolge soll später berichtet werden.



Eine Gewöhnung an das Leukerethin findet nicht statt. Eine Versuchsperson, der der Faktor in Abständen von mehreren Wochen insgesamt fünfmal injiziert wurde, reagierte stets in derselben Weise mit einem Leukozytenanstieg auf über 30 000. Auffallend ist die hohe Empfindlichkeit des Menschen gegenüber dem Leukerethin. Von den reinsten Präparaten bewirken bereits Dosen von 10 γ pro Kilogramm Körpergewicht eine deutliche Leukozytose. Im Tierversuch unwirksame Dosen sind beim Menschen noch stark wirksam.

Wiederholt, aber nicht regelmäßig reproduzierbar, wurden Präparate erhalten, die nur eine pyrogene oder nur eine leukopenische oder nur eine Leukozytose verursachende Wirkung besaßen. Es muß daher angenommen werden, daß im Harn drei verschiedene Stoffe vorhanden sind, von denen einer die Körpertemperatur be-

Fall Nr.	Zeit in Stunden	Leukozyten	Differenzbild, %						Temperatur	Bemerkungen
			Eosinophile	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Monozyten		
1	0	6 800	2	—	5	61	27	5	36,6	Injektion (3 mg)
	1,5	2 000	2	—	4	55	36	3	37,4	Schüttelfrost
	3	8 000	—	1	22	65	12	—	39,6	Kopfschmerzen
	8	28 000	—	14	32	51	3	—	37,6	o. B.
	24	36 000	—	14	23	56	7	—	37,0	o. B.
2	0	5 800	3	—	2	68	24	3	36,7	Injektion (3 mg)
	1,5	2 400	—	—	10	68	22	—	37,8	Kopfschmerzen
	3	5 200	—	1	20	70	9	—	39,7	o. B.
	8	12 000	—	6	22	63	9	—	38,2	Beinschmerzen
	24	34 000	—	12	24	59	5	—	37,0	o. B.
3	0	6 000	4	—	1	53	42	—	36,6	Injektion (0,5 mg)
	4	12 400	1	—	22	63	14	—	36,8	o. B.
	10	16 400	—	—	17	66	17	—	36,7	o. B.
	21	5 800	4	—	1	59	36	—	36,6	o. B.

einflußt, ein zweiter Leukopenie und ein dritter Leukozytose hervorruft. Über die Versuche wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden. R. ABDERHALDEN

Basel, den 26. Dezember 1947.

Summary

In 1943 the author isolated from urine a thermostabile factor which causes a high leucocytosis both in man and animals. The factor is not destroyed by trypsin. The increase concerns only the granulocytes and lasts from 4 to 7 days. There is a shift to the left. In a dosis of 10 γ /kg body weight the purified preparations cause in the human organism, which is more susceptible than the animal, after a short initial leucopenia, a leucocytic increase up to 30,000–40,000 leucocytes.

Sul meccanismo di azione della streptomina

In una precedente nota sul meccanismo di azione degli antibiotici¹, abbiamo avanzata l'ipotesi che gli antibiotici agiscano per azione competitiva con gli ioni di idrogeno e variazione del potenziale di ossido-riduzione nel mezzo, così da inibire la respirazione dei germi per blocco degli enzimi deidrogenanti o degli intermediari accettori di idrogeno.

Tale azione per la penicillina è stata dimostrata sperimentalmente oltre che da noi², dai lavori di DUFRENOY e PRATT³. Recentemente CHAIN⁴ ha ammesso come ipotesi che la streptomina agisce per competizione tra l'antibiotico e gli ioni di idrogeno; in seguito MASSART e coll.⁵ hanno trovato che la streptomina, come i coloranti basici in generale, agiscono per spostamento dei ioni di idrogeno e formazione di complessi di adsorbimento elettrico. A tali conclusioni arriva anche COHEN⁶; questo autore ha trovato che la streptomina si combina con l'acido nucleico con formazione di composti di polimerizzazione.

Nella presente nota vengono esposti alcuni dati riguardanti le variazioni del potenziale di ossido riduzione indotte dalla streptomina *in vitro* ed *in vivo*: parallelamente allo studio del livello batteriostatico nel sangue e nel liquor di ammalati di meningite tubercolare, dopo ogni singola iniezione, ed in momenti diversi di malattia.

Noi sappiamo che in un terreno di cultura come il brodo di carne, ove si sviluppano dei germi, per degradazione della struttura delle sostanze organiche si ha produzione di energia libera ed abbassamento dei valori di Eh⁷. Se seguiamo le variazioni dei valori del potenziale durante lo sviluppo di una cultura, troviamo (per es. nel brodo di carne insemato con il bacillo del tifo) che il potenziale del brodo prima dell'innesco è sui 150 mV positivi, che l'inizio dello sviluppo coincide con valori che tendono alla negatività, e che a sviluppo ultimato tali valori arrivano ai 150–300 mV negativi.

Abbiamo potuto osservare che (fig. 1), se nel momento in cui inizia lo sviluppo, cioè quando il potenziale tende a valori negativi, si aggiunge alla cultura una soluzione

di streptomina a concentrazioni batteriostatiche variabili, a distanza di poco tempo i valori di Eh salgono tanto più rapidamente quanto più alta è la concentrazione di streptomina adoperata mentre i germi si arrestano nel loro sviluppo.

La figura illustra i dati rappresentativi di un esperimento in cui la streptomina è aggiunta a tubi di brodo inoculati con 5000 organismi e mantenuti in termostato per due ore. Le variazioni di Eh sono contrassegnate in:

- a, a_1 fase latente
- $b, SB_1, SB_2, SB_3, SB_4$ fase iniziale dello sviluppo
- c fase logaritmica di crescita
- S momento in cui viene aggiunta la streptomina
- c_1, c_2, c_3, c_4 variazioni di Eh dopo aggiunta di streptomina a concentrazioni variabili.

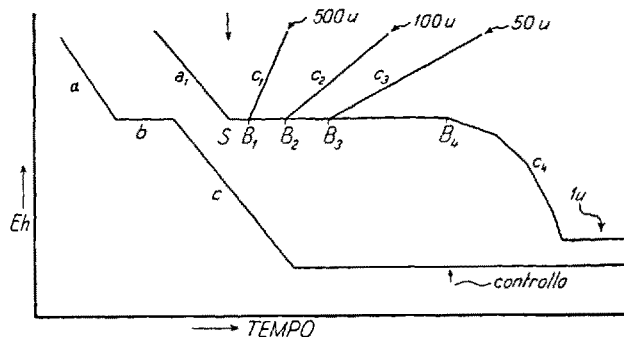


Fig. 1. Effetto della concentrazione di streptomina su Eh di crescita del *B. typhi*.

Con l'inoculazione della streptomina in S , la fase iniziale di sviluppo, contrassegnata nel controllo da b , si accorcia con 500 unità per cm^3 (SB_1), si allunga con concentrazioni più basse. L'andamento di c_1, c_2, c_3 ci indica che i valori di Eh influenzati dalla streptomina, aumentano tanto più rapidamente quanto più alte sono le concentrazioni di streptomina adoperate: l'azione della streptomina ha un periodo di latenza tanto più lungo quanto più piccole sono le concentrazioni, confronta SB_1, SB_2, SB_3, SB_4 . Con concentrazioni subbatteriostatiche (una U. cm^3) i valori di Eh si abbassano dopo un periodo di latenza prolungato SB_4, c_4 assume un andamento curvilineo. La variazioni di Eh sono l'espressione dell'assorbimento di energia libera da parte della streptomina, energia prodotta nella fase di latenza dagli enzimi deidrogenanti dei germi inoculati e necessaria per il loro accrescimento e moltiplicazione. Una quantità insufficiente nel mezzo di energia libera, determinata dagli alti valori di Eh, impedisce l'accrescimento dei germi e produce la batteriostasi.

L'aumento dei valori del potenziale di ossido-riduzione ci sta ad indicare che la streptomina ha agito per ossidazione del mezzo, cioè per assorbimento di energia libera nella cultura.

Tale concetto ci ha indotti a seguire *in vivo* su ammalati che praticavano terapia con streptomina, le variazioni del potenziale di ossido-riduzione nel sangue e nel liquor e confrontarlo con il livello batteriostatico espresso dalla zona di inibizione in piastre.

Le esperienze sono state eseguite su trenta ammalati di meningite tubercolare ove le misurazioni del potenziale venivano praticate a digiuno, dopo una singola iniezione di streptomina, sul sangue o sul liquor mantenuti al di fuori del contatto dell'aria.

Per la misura del potenziale si è adoperato il metodo elettrotecnico classico, avendo come elettrodo di confronto l'elettrodo a calomelano.

Nella tabella vengono riassunti i dati riguardanti le misurazioni sul sangue, per il liquor i risultati sono sovrapponibili.

¹ F. MULÈ, *Comun. Accad. Med. di Roma*, 20 aprile 1946.

² F. MULÈ, *Ann. Igiene* 6, 298 (1946).

³ J. DUFRENOY e R. PRATT, *J. Bact.* 53, 657 (1947); 54, 127 (1947).

⁴ E. CHAIN, Conferenza all'Università di Ghent, 24 aprile 1947.

⁵ L. MASSART, G. PEETERS e A. VANHOUCHE, *Exper.* 3, 289 (1947).

⁶ S. S. COHEN, *J. biol. Chem.* 166, 393 (1946).

⁷ L. F. HEWITT, *Oxidation-reduction potentials in Bacteriology and Biochemistry*, 4th ed., London County Council, London, 1936.