

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.

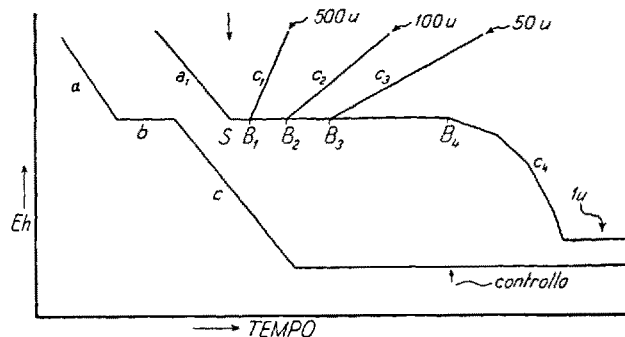


Fig. 1. Effetto della concentrazione di streptomina su Eh di crescita del *B. typhi*.

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. Le 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).

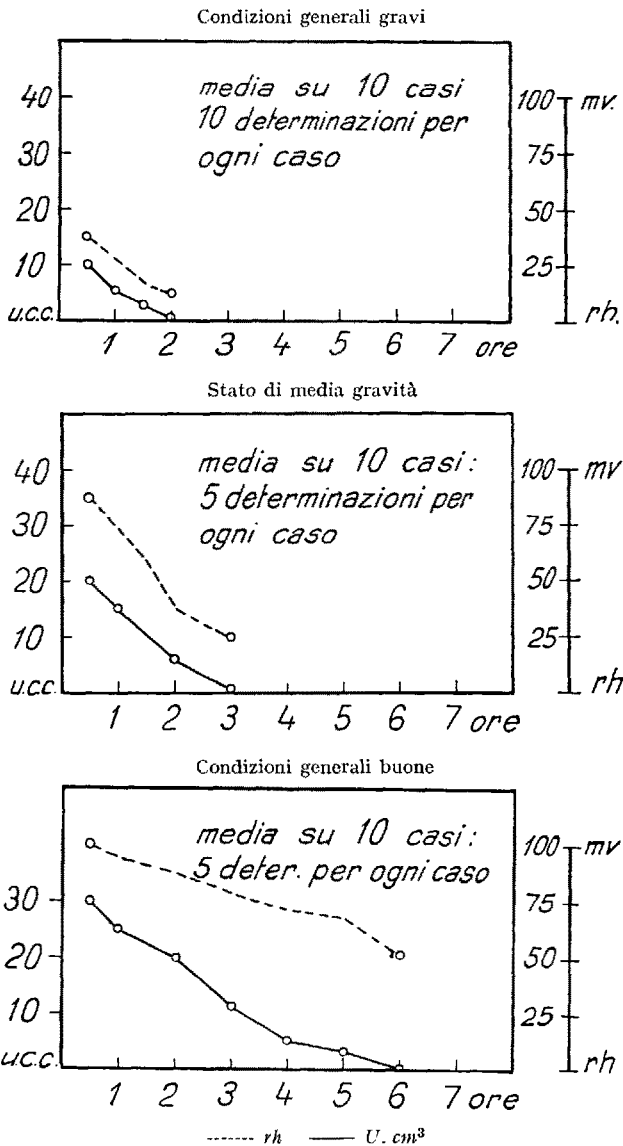
³ J. DUFRENOY e R. PRATT, *J. Bact.* 53, 657 (1947); 54, 127 (1947).

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.



Livello della streptomicina e del redossipoteniale nel sangue dopo una singola iniezione intramuscolare (Dose 5000 U. per kg)

Come appare dai grafici, il livello batteriostatico ed i valori di Eh, per eguali concentrazioni di streptomicina adoperate, scendono tanto più rapidamente quanto più gravi sono le condizioni del paziente.

I valori di Eh, quando più non si riscontra streptomina nel sangue, sono tanto più alti quanto migliori sono le condizioni del paziente; dopo l'iniezione di streptomina tali valori aumentano di 25–50 mV in soggetti in condizioni generali relativamente buone, di 10–20 mV in soggetti in gravi condizioni generali.

Dopo l'introduzione per via intramuscolare di 5000 U. pro chilo, il livello batteriostatico nel sangue scompare in media entro la seconda ora in ammalati le cui condizioni generali sono molto gravi, permane fino la quinta ora ed oltre in ammalati in buone condizioni.

I risultati ottenuti ci hanno indotti a vedere se la diminuita permanenza dell'azione della streptomina nel sangue e nel liquor di ammalati le cui condizioni sono più gravi, dipende da una particolare proprietà di tali liquidi organici, o da altri fattori.

Soluzioni di streptomina di 10, 25, 50, 100 e 500 microgrammi venivano aggiunte ad un cm³ di sangue defibrinato prelevato la mattina a digiuno, o di liquor provenienti da ammalati in diverso stato di malattia. La quantità di streptomina presente veniva saggiata con il metodo delle piastre, misurando il diametro della zona di inibizione dello sviluppo. La tabella rappresenta i dati di una di tali esperienze eseguita sul sangue.

Effetto sull'attività della streptomina del sangue proveniente da ammalati di meningite tubercolare in diverso stato di malattia

Streptomina U./cm ³	10	25	50	100	500
Stato di malattia					
grave	1	4	7	12	20
media gravità	3	6	7	13	20
buono	5	8	10	15	24
Controllo	5	8	10	15	25

Inibizione espressa in millimetri

Stipite usato *S. aureus*.

Come si nota dalla tabella, il diametro della zona di inibizione, ottenuta da soluzione di streptomina aggiunta a sangue proveniente da ammalato in grave stato generale, è di tre, 4 mm più piccolo di quello ottenuto con la stessa soluzione di streptomina aggiunta a sangue proveniente da ammalato in buone condizioni generali.

Dobbiamo qui ricordare i lavori di vari autori¹, i quali dimostrano che l'attività della streptomina è influenzata notevolmente dall'ambiente.

Le nostre esperienze ripetute numerose volte in ammalati di meningite tubercolare ed in momenti diversi della loro malattia, ci dimostrano che nel sangue e nel liquor di tali ammalati ed in certi momenti della loro malattia, che coincidono con l'aggravarsi dello stato generale, esistono condizioni tali da influire sull'azione della streptomina in modo da inibire il suo effetto.

Tali condizioni noi possiamo pensare che avvengano per lo stabilirsi dei bassi valori di Eh, quali si osservano in ammalati gravi e sono l'espressione della presenza nel mezzo di sostanze riducenti.

I dati da noi ricavati *in vitro* confermano i dati ricavati *in vivo*, e ci indicano che per avere nel sangue e nel liquor un livello costante di streptomina, per una terapia efficace, è necessario variare la dose in rapporto alla gravità dell'ammalato.

F. MULÈ

Istituto di Clinica delle malattie infettive, Università di Roma, il 2 gennaio 1948.

Summary

A study was undertaken on the variations of the redox potential level produced by streptomycin *in vitro* and *in vivo*. We have been able to show that, owing to an oxidative effect, streptomycin produces an increase of

¹ G. I. WALLACE, I. G. O. RHYMER e M. SHATTUCK, *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.* 60, 127 (1945). – E. WOLINSKY e W. STEENKEN, Jr., *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.* 62, 162 (1946). – S. H. BERKMAN e R. D. HOUSEWRIGHT, *J. Bact.* 53, 567 (1947). – I. RHYMER e G. I. WALLACE, *J. Bact.* 54, 521 (1947).

the redox potential level. This oxidative effect varies in degree according to the condition of the patient.

We also found that in the blood and in the spinal fluid of patients suffering from tubercular meningitis factors are present which inhibit the action of streptomycin.

The results of our findings lead to the conclusion that the dose of streptomycin must be varied according to the condition of the patient if the constant level required for an efficient therapy is to be maintained in the blood and in the spinal fluid.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Contribution to the Physics of Cellulose Fibres

By P. H. HERMANS

221 pp., 13 figures, 3 plates

(Elsevier Publishing Company, Inc., Amsterdam, 1946)

Der Verfasser dieser Schrift, die in der Serie «Monographs on the progress of Research in Holland» erschienen ist, hat als Leiter des «Institute of Cellulose Research» in Utrecht während des Krieges eingehende Studien zur einwandfreien Bestimmung der physikalischen Konstanten der Zellulose durchgeführt. Den Ausgangspunkt bilden isotrope Viskosefäden, die in der Zelluloseliteratur als HERMANSSCHE Fäden bezeichnet werden. An diesem ausgezeichneten Material kann der Verlauf der Orientierung der Zellulose bei Dehnung quantitativ verfolgt werden. Die physikalischen Konstanten werden daher bei genau definiertem Orientierungsgrade ermittelt. Ebenso wichtig ist die systematisch durchgeführte Variation des Feuchtigkeitsgrades (Quellung). Aus den erhaltenen Abhängigkeiten der Dichte und der optischen Konstanten von Feuchtigkeitsgrad und Orientierung wird auf die experimentell schwer zugänglichen Zustände der absoluten Wasserfreiheit und absoluten Parallelorientierung extrapoliert. Auf diese Weise können die Konstanten absolut trockener regenerierter Zellulose ermittelt und Vergleiche mit der nativen Zellulose angestellt werden.

Von besonderem Interesse sind die Berechnungen über den prozentualen Anteil an kristallisierter und an nicht-kristallisierter Zellulose in den Fasern. Für absolut trockene Viskose wird nachgewiesen, daß in einem solchen Xerogel keine submikroskopischen Räume vorhanden sind; entgegen der allgemeinen Auffassung besitzen derartige vollkommen getrocknete Objekte keine Porosität (verhornte Gele). Der lückenlose Zusammenschluß der Fadenmoleküle setzt eine Nahordnung im gequollenen Zustande voraus.

Das anregende Buch behandelt den weitschichtigen Stoff in vier Abschnitten, von denen der erste die Sorptionserscheinungen (Quellung und Entquellung), der zweite die Dichte, der dritte das Brechungsvermögen (Doppelbrechung) und der vierte die Röntgenanalyse (Studium der Faserorientierung) behandeln.

A. FREY-WYSSLING

Dynamic Aspects of Biochemistry

By E. BALDWIN

457 pp., 27 tables, 34 figures

(Cambridge, at the University Press, 1947) (21s net)

Vielfach besteht die Meinung, die physiologische Chemie sei im wesentlichen eine Chemie biologisch interessanter Stoffe. In Wahrheit stellt dieses letztere Gebiet,

an dessen Erschließung Chemiker, Physikochemiker und Biochemiker Hand in Hand arbeiten, als deskriptive Biochemie nur eine Einleitung zur eigentlichen Biochemie dar. Die obgenannte irrtümliche Auffassung wird durch manche Lehrbücher unterstützt, die der deskriptiven Biochemie einen großen Raum gewähren, während das Hauptanliegen der Biochemie, die chemische Dynamik des tierischen Organismus, eher stiefmütterlich behandelt wird.

Es ist angesichts dieser Sachlage sehr zu begrüßen, daß E. BALDWIN ein Lehrbuch geschrieben hat, bei dessen Abfassung organische Chemie und deskriptive Biochemie als bekannt vorausgesetzt wurden, so daß um so mehr Platz für die Beschreibung der Bedeutung und des Schicksals der «Bausteine» der Zelle zur Verfügung stand.

Im Zentrum der Ausführungen steht der Fermentbegriff. Ihm und der Katalyse sind die Eingangskapitel gewidmet. Die Abschnitte über die einzelnen Fermente bleiben nicht in einer bloßen Aufzählung stecken, sondern vermitteln eine Fülle von interessanten Tatsachen und Beziehungen. Ein nützliches Kapitel über die Prinzipien der Enzym- und Stoffwechselmethodik leitet zu dem Abschnitt über Verdauung und Resorption über. Mehr als die Hälfte des Buches sind dem Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Stoffe, der Kohlehydrate und der Fette eingeräumt. Eine Bereicherung bilden die an geeigneten Stellen eingestreuten vergleichend-biochemischen Abschnitte.

Nicht nur die Gesamtanlage, sondern auch verschiedene Darstellungsmittel weichen von der Bahn des Gewohnten ab. Selbstverständlich mußte aus der Fülle des Materials eine engere Auslese getroffen werden. Sie erfolgte im ganzen sehr geschickt und vermittelt einen guten Einblick in den derzeitigen Stand einiger Problemkreise der Biochemie. An der Verteilung der Akzente ist die Herkunft des Buches aus Cambridge (England) deutlich erkennbar. Wir erhalten gewissermaßen eine offiziöse Darstellung der in einem der aktivsten Zentren der biochemischen Forschung geltenden Lehrmeinung. Das Werk ist sinngemäß dem Begründer der Schule, Sir FREDERICK G. HOPKINS, gewidmet.

Das Buch ist äußerst sorgfältig redigiert, so daß nur wenige Druckfehler und Unbenheiten stehenblieben, die leicht korrigiert werden können, und die deshalb hier angeführt werden sollen: Seite 78: Indigo ist ein Indoxyl-, nicht ein Indolglykosid; Seite 86: der Kohlehydratnachweis stammt von MÖLISCH, nicht von MÖLICH; Seite 114: im Reaktionsschema fehlt ein Buchstabe; Seite 244: Dibromtyrosin wurde nicht aus der Koralle *Gorgonia*, sondern *Primnoa* gewonnen. Die Bezeichnung Bromgorgosäure wurde offensichtlich aus Analogie zu Jodgorgosäure gewählt, die tatsächlich aus *Gorgonia*-stengeln isoliert wurde; Seite 246: in der Formel der Kynurensäure fehlt die zu Stickstoff paraständige Oxy-