

concentration of paraoxon is maintained in the blood for a longer period.

J. KUBIŠTOVÁ

*Institute of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Praha, January 31, 1956.*

### Zusammenfassung

Es werden quantitative Angaben über die Bildung von Paraoxon aus Parathion und seine weitere Aufspaltung durch Inkubation mit Leber- und Nierenschnitten und Rattendarm gemacht. Unter der Voraussetzung, dass die Inkubation der Gewebeschnitte im wesentlichen den Verhältnissen im Organismus entsprechen, würde das die Umwandlung bewirkende Enzymsystem im Verlaufe von 24 h etwa 75% des anwesenden Parathions zu Paraoxon überführen.

### Antiallergische Wirkung bakterieller Polysaccharide

In früheren Arbeiten unseres Laboratoriums wurde die spezifische Wirkung bakterieller und anderer Polysaccharide auf die Chemotaxis der Leukozyten<sup>1</sup>, die entzündlichen Reaktionen des Bindegewebes in Form des Fremdkörpergranuloms<sup>2</sup> und auf verschiedene Infektionsphänomene<sup>3</sup> beschrieben. Auf Grund der vorliegenden Befunde schien es angezeigt, festzustellen, ob derartige Polysaccharide imstande sind, andere Reaktionen des mesenchymalen Apparates, besonders anaphylaktische Phänomene, ebenfalls zu beeinflussen.

Es ergab sich, dass in bestimmter Weise aufgearbeitete Polysaccharide aus Bakterien die Erscheinungen eines typischen anaphylaktischen Schocks beim Meerschweinchen (Eieralbumin als Antigen, intravenös verabreicht) hemmen. Im allgemeinen wurden die Polysaccharide eine Stunde vor Auslösung des Schocks intraperitoneal injiziert. Einzelne der im anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens wirksamen Präparate unterdrücken überdies das beim sensibilisierten Kaninchen durch Pferdeserum ausgelöste Arthusphänomen (intravenöse Injektion 1 h vor der intrakutanen Injektion des Antigens). Zwischen der Wirkung in beiden Testen scheinen in dem verwendeten Dosenbereich keine gesetzmässigen Wechselbeziehungen zu bestehen, indem gewisse Polysaccharidpräparate entweder im einen Falle wirksam waren und nicht im andern, dagegen andere in beiden wirkten.

Die für eine Hemmung der allergischen Phänomene benötigten Dosen von Polysacchariden sind gering, indem 0,1–0,5 mg/kg i. p. und 0,1–1  $\gamma$ /kg i. v. beim anaphylaktischen Schock und nur 0,01–0,05 mg/kg i. v. beim Arthusphänomen genügen. Sie sind wirksamer als bekannte Antiallergika, da Pyribenzamin als ein typischer Vertreter der Antihistaminika erst in etwa 10 bzw. 1000mal höheren Dosen den anaphylaktischen Schock hemmt und auch in noch höheren Dosen bei Prüfung am Arthusphänomen wirkungslos ist. Die Auf-

klärung ihres Wirkungsmechanismus erscheint deshalb von besonderem Interesse.

Eine direkte Wirkung gegenüber dem beim Schock freigesetzten Histamin oder eine Änderung der Histaminreaktivität ist auszuschliessen, da mit Polysacchariden behandelte Meerschweinchen wie auch die isolierten Organe solcher Tiere die gleiche Histaminempfindlichkeit wie unbehandelte aufweisen. Es ist jedoch nicht auszuschliessen, dass andere mit der Anaphylaxie möglicherweise in Zusammenhang stehende humorale Faktoren wie 5-Hydroxytryptamin<sup>4</sup> durch Polysaccharide beeinflusst werden; so wird das durch 5-Hydroxytryptamin-Aerosol erzeugte Asthma beim Meerschweinchen<sup>5</sup> abgeschwächt. Die Wirksamkeit der Polysaccharide in diesem Test genügt jedoch nicht zur Erklärung der antianaphylaktischen Wirkung.

Wie andere bakterielle Polysaccharide bewirken auch die von uns untersuchten am Kaninchen eine nach relativ kurzer Zeit einsetzende Leukopenie, die durch relativ hohe Dosen eines Sympathikolytikums (Regitin) ebensowenig gehemmt wird wie die bekannte Erhöhung der Rektaltemperatur; von HUMPHREY<sup>6</sup> ist gezeigt worden, dass eine allerdings auf andere Weise (Anti-Leukozyten-Serum) erzielte Leukopenie für die Hemmung des Arthusphänomens verantwortlich ist. Die Leukopenie kann aber kaum die alleinige Ursache der Wirksamkeit der Polysaccharide sein, indem nach wenigen Stunden eine Leukozytose mit Neutrophilie folgt, trotzdem eine einmalige Behandlung mit wirksamen Polysacchariden das Arthusphänomen während 48 h unterdrückt, das heisst während der vollen Dauer seiner möglichen Ausbildung.

Dass andere bekannte Auswirkungen der Polysaccharide, wie etwa Blutdrucksenkung oder Stimulation der Nebennierenrinde für die Schutzwirkung gegenüber den anaphylaktischen Reaktionen verantwortlich sind, erscheint vorläufig unwahrscheinlich, weil weder das blutdrucksenkende Hydralazin noch Corticosteroide eine vergleichbare Wirkung entfalten. Es erscheint dagegen nicht unwahrscheinlich, dass Beziehungen zu dem durch Typhusbazillen hervorgerufenen Zustand der «Promunität»<sup>7</sup> und zum sogenannten Properdinsystem<sup>8</sup> bestehen.

Polysaccharide dürften somit einen besonderen und komplexen, aus variablen Einzelkomponenten resultierenden Wirkungsmechanismus besitzen. Dies dürfte sich auch in ihrem Verhalten am Arthusphänomen zeigen, indem einzelne Polysaccharide nur einzelne Komponenten dieser besonderen Form der allergischen Entzündung (zum Beispiel Ödem, Blutung) hemmen oder sekundär zu einer Verstärkung führen können.

Ebenso komplexer Natur erscheint die Wirkung der Polysaccharide bei Prüfung am sogenannten Schwartzman-Phänomen (Kaninchen), indem sie je nach den Versuchsbedingungen sowohl präparatorische als auch provokatorische Eigenschaften besitzen und zudem das Phänomen selbst hemmen können. (Vgl. ALECHINSKY'S Versuche mit Filtraten von Colikulturen.<sup>9</sup>)

Eine einfache «Immunisierungsreaktion» kann ebenso nicht die Ursache der antianaphylaktischen Wirkung sein. Die Polysaccharide sind in Dosen, die ein Vielfaches

<sup>4</sup> J. H. HUMPHREY und R. JAKES, J. Physiol. 119, 43 P (1955); 128, 9 (1955).

<sup>5</sup> H. HERXHEIMER, J. Physiol. 120, 65 P (1953).

<sup>6</sup> J. H. HUMPHREY, Brit. J. exper. Path. 36, 268 und 283 (1955).

<sup>7</sup> J. ORSKOV und F. KAUFFMANN, Z. Hyg. 119, 65 (1936).

<sup>8</sup> G. PILLEMER, M. D. SCHOENBERG, L. BLUM und L. WURZ, Science 122, 545 (1955).

<sup>9</sup> A. ALECHINSKY, Ann. Inst. Pasteur 82, 412 (1952).

<sup>1</sup> R. MEIER, Z. exper. Med. 87, 283 (1933). – R. MEIER und B. SCHÄR, Exper. 9, 93 (1953); 10, 376 (1954).

<sup>2</sup> R. MEIER, P. A. DESAULLES und B. SCHÄR, Arch. exper. Path. Pharm. 224, 104 (1955).

<sup>3</sup> R. MEIER und L. NEIPP, Schweiz. med. Wschr. 86, 249 (1956). – R. MEIER und F. KRADOLFER, Exper. 12, 213 (1956).

der antianaphylaktisch wirksamen darstellen, beim Meerschweinchen nicht antigen.

Die verschiedenen Polysaccharide führten beim Kaninchen in den verwendeten Dosen ebenfalls nicht zum Auftreten von in heparinisiertem Plasma in der Kälte ausfallendem Fibrinogen, wie es von anderer Seite<sup>10</sup> nach sehr hohen Dosen von Polysacchariden aus *Serratia marcescens* beschrieben wurde; eine Veränderung dieses Gerinnungssystems dürfte somit kaum für die beobachtete Hemmung verantwortlich sein.

Auf Grund unserer Befunde erscheint die Annahme berechtigt, dass sich die Wirkung der Polysaccharide auf

<sup>10</sup> L. THOMAS, R. T. SMITH und R. VON KORFF, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 86, 813 (1954).

ein neuartiges und eigenartiges physiologisches System erstreckt, welches die mesenchymale Abwehrreaktion entscheidend beeinflusst.

R. MEIER, H. J. BEIN und R. JAUQUES

*Biologische Laboratorien, CIBA Aktiengesellschaft, Basel, den 28. März 1956.*

#### Summary

It is shown that certain bacterial polysaccharides possess marked antianaphylactic properties. These hitherto unknown effects, which are not due to a change in sensitivity to histamine, result from a complex and peculiar mechanism of action.

## Informations - Informationen - Informazioni - Notes

### COGITATIONES

#### Die Tuberkulose in ihrer Beziehung zu Individuum und Gesellschaft

Von H. BIRKHÄUSER, Basel\*

Alles, was wir bei wachem Bewusstsein vor uns sehen, zeigt zunächst eine helle, klare Seite, welche sich der rational-naturwissenschaftlichen Analyse zugänglich erweist. Es bewahrt aber auch stets einen dunklen, unzugänglichen und deshalb unverständlichen Anteil, wobei es gleichgültig ist, ob wir ihn für «noch nicht» aufgeklärt halten, oder ob wir der Meinung sind, er berge Realitäten, welche dem Verstand verschlossen bleiben. Im ersten, überblickbaren Feld zeigen sich regelmässige Beziehungen zwischen den Dingen und ihren Bestandteilen. Diese Relationen lassen sich bisweilen zu Gesetzen verdichten, welche zutreffende Voraussagen gestatten und uns sogar das Recht verleihen, in den Gang der Ereignisse einzugreifen, wenn sich bedrohliche Entwicklungen anzeigen.

Auch die menschliche Gestalt ist zu einem Teil überblickbar, und wenn sich in diesem hellen Bezirk Regelmässiges, Arttypisches herausstellt, so nehmen wir uns das Recht heraus, es gleichfalls in Gesetze zu fassen und allenfalls darauf zu dringen, dass sich jedermann in ihren Grenzen halte. Innerhalb dieses gesetzmässig abgesteckten Raumes muss das Individuum auf Freiheit verzichten, wenn es sich in Gegensatz zu wichtigen, allgemein verbindlichen Forderungen stellt. Jenseits dieser Zone liegt jedoch sein rational unbestimmbarer Anteil – der unerhellte Bezirk seiner Persönlichkeit, der vor allem ihm selbst gehört. Weil niemand stichhaltige Aussagen über seine Inhalte zu machen vermag, verfügt auch nie-

mand über das Recht, unmittelbar in diesen Raum der persönlichen Freiheit einzugreifen.

Es könnte die Frage erhoben werden, was diese allgemein gehaltene Einleitung mit dem Thema der Tuberkulose zu schaffen habe. Es ist darauf zu antworten, dass die Medizin, in deren Rahmen unser Gegenstand gehört, ohnehin eine Stufe der Entwicklung erreicht hat, auf welcher sie sich in vermehrter Masse mit solchen Allgemeinheiten beschäftigen muss, und es ist überdies zu hoffen, dass die Antwort aus den folgenden Ausführungen hervorgehen wird.

Nachdem Wissen und Unwissen sogar in der vornehmsten der exakten Naturwissenschaften – der Physik – hart aufeinanderstossen und mancher darüber beunruhigt ist, dürfen wir uns um so freimütiger gestehen, dass das seit jeher in ausgesprochener Weise für die Medizin gegolten hat, insbesondere für ihr Teilgebiet der Infektionskrankheiten und in diesem natürlich auch für die Lehre von den tuberkulösen Erkrankungen.

Bis weit in die zweite Hälfte des letzten Jahrhunderts blieb sowohl dem Tuberkulösen als auch seinem Arzt nicht viel mehr übrig, als den Verlauf der Krankheit als ein unverstandenes Schicksal abzuwarten. In der grossen Zeit der Bakteriologie wurde jedoch ein säurefester Bazillus als ihr Erreger entdeckt, und man hatte damit zwar eine elementare, aber doch grundsätzlich wichtige Stufe der Kenntnis erreicht: ohne Tuberkelbazillus gibt es keine Tuberkulose.

Als eine negative Aussage fordert dieses Gesetz zur Umkehr in eine positive auf, die folgendermassen lautet: die Gegenwart von Tuberkelbazillen im Organismus bedingt regelmässig Erkrankung an Tuberkulose. Man scheint wirklich mit einer solchen direkten Kausalbeziehung gerechnet zu haben, denn anders wäre das grosse Aufsehen nicht verständlich, welches im Jahre 1900 die bekannte Publikation von NÄGELI<sup>1</sup> machte.

<sup>1</sup> O. NÄGELI, *Über Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose*, Virch. Arch. 160, 426 (1900).

\* Tuberkulosefürsorgestelle.