

Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung.

Ein Beitrag zum Studium der inneren Antisepsis.

Von

Dr. **H. Bechhold**, Mitglied des Instituts, und Geh. Med.-Rat Prof.
Dr. **P. Ehrlich**, Direktor des Instituts.

(Aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.)

(Der Redaktion zugegangen am 31. Januar 1906.)

Seit man chemische Mittel kennt, durch welche Mikroorganismen abgetötet werden, tauchen Versuche auf, den infizierten Organismus innerlich durch chemische Mittel zu desinfizieren¹⁾ und so zu heilen. Diese Versuche sind bisher von auffallend geringem Erfolge begleitet gewesen, man kennt eigentlich nur vier Substanzen, die eine solche, und zwar ganz spezifische Wirkung mit Sicherheit ausüben, nämlich Chinin gegen Malaria, Quecksilber gegen Lues,²⁾ Salicylsäure gegen fieberhaften Gelenkrheumatismus und Ehrlich's Trypanrot und Arsen (Laveran) gegen Trypanosomen.³⁾ Die

¹⁾ Vergl. Sommerbrodt's Versuche zur inneren Desinfektion vermittelst Kreosot. Behring. «Desinfektion am lebenden Tier» (Gesammelte Abhandlungen, Leipzig 1893, S. 345). Boer. «Über die Behandlung diphtherieinfizierter Meerschweinchen mit chemischen Präparaten». (Behring's gesammelte Abhandlungen, Leipzig 1893).

²⁾ Die von Baccelli empfohlenen intravenösen Sublimatinjektionen, insbesondere gegen Rinderpest und auch andere Tierkrankheiten, haben sich nicht bewährt; auch über die Erfolge bei intravenöser Injektion von kolloidalem Silber und kolloidalem Quecksilber, sowie Formalin gegen Sepsis sind die Ansichten noch sehr geteilt.

³⁾ Vergl. Ehrlich und Shiga, Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung (Berliner klin. Wochenschrift 1904, Nr. 13 u. 14) und Franke, Therapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung (Inaugural-Dissertation, Fischer, Jena 1905).

wenigen Stoffe zur inneren Desinfektion, welche wir kennen, richten sich somit nur gegen Protozoen. (Der Erreger des Gelenkrheumatismus ist noch unbekannt.)

Nun liegt kein innerer Grund vor, warum nicht ein Erfolg auch bei bakteriellen Infektionskrankheiten möglich sein sollte, sofern es gelingen würde, spezifisch wirkende Desinficientia zu finden, die also in gewissen Grenzen nur für einen bestimmten Mikroorganismus giftig sind (wie z. B. Chinin für Malaria, Trypanrot für Trypanosomen) oder möglichst allgemein wirkende Desinficientia, deren «relative Giftigkeit», wie Behring¹⁾ es ausdrückt, für den Infektionserreger größer ist, als für den befallenen Organismus. Aus diesem Grunde waren alle bisherigen Versuche, in denen die «relative Giftigkeit» nicht beachtet wurde (und das war meist der Fall), erfolglos.²⁾

Will man experimentell an das Studium der Frage herantreten, so muß man zunächst Substanzen suchen, die 1. im Reagensglas stark entwicklungshemmend oder abtötend auf Bakterien wirken, 2. praktisch ungefährlich für den Organismus sind, die schließlich 3. die Desinfektionswirkung auch im Organismus beibehalten.

Auf diese Weise liegt es im Bereich der Möglichkeit, die vielleicht etwas leichtere Aufgabe zu lösen, nämlich allgemein wirkende Substanzen für eine «innere Antisepsis» zu finden.

Wie ungemein schwierig auch diese Aufgabe ist, geht aus den erfolglosen Versuchen Robert Koch's zur inneren Desinfektion mittels Sublimat, sowie denen aller seiner Nachfolger hervor. Trotz aller Mißerfolge darf man sich aber bei der außerordentlichen Wichtigkeit der Frage nicht abhalten lassen, ihre Lösung stets von neuem zu versuchen.

Gewissermaßen als Vorarbeit zur Lösung der Aufgabe haben wir versucht, die Beziehung zwischen den wichtigsten chemischen Gruppen organischer Substanzen und deren Des-

¹⁾ Bekämpfung der Infektionskrankheiten, Leipzig 1894.

²⁾ Vgl. Rob. Koch, Mitteilungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes, Bd. I, S. 234; Löte, ref. Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. II, S. 189 (1887); Baumgarten und Washbourn, Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. V, Nr. 4 (1889); Cornet, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. V, S. 98 (1888).

infektionswirkung, soweit sie sich als relativ ungiftig und als nicht eiweißfällend erwiesen, festzustellen.

Es sei hier gleich vorausgeschickt, daß wir zwar auf Grund unserer Studien zu praktisch unschädlichen Substanzen gelangten, die in ihrer Desinfektionswirkung auf manche pathogene Bakterien die bisher bekannten organischen Desinficientia weit übertreffen, ja in begrenztem Sinne eine spezifische Wirkung auf die untersuchten pathogenen Bakterien ausüben, daß jedoch ihre Wirkung im Organismus versagt. Trotzdem glauben wir, daß auch ein praktisches Ziel erreicht ist, da einige der von uns gefundenen Substanzen zur Desinfektion bei chirurgischen Operationen insbesondere in der Bauchhöhle bzw. bei Blinddarmoperationen, ferner zur Desinfektion von Instrumenten, die Kochen nicht vertragen, Beachtung verdienen.

Untersuchungsmethode.

Die Bakterien.

Zum Versuch wählten wir ein pathogenes Bakterium von mittlerer Resistenz, den Diphtheriebazillus, dehnten jedoch in einzelnen Fällen unsere Versuche auch auf andere aus (*B. coli*, *pyocyaneus*, *typhi*, Streptococcen, Staphylococcen). — Versuche mit Sporen kamen wegen des Zieles unserer Untersuchung nicht in Betracht. — Wir benutzten eine 48 stündige Bouillonkultur.

Das Desinficiens.

Bei der Prüfung von Desinfektionsmitteln muß man unterscheiden zwischen Entwicklungshemmung (H.) und Abtötung (T.) der betreffenden Bakterien. Es gibt eine große Zahl von Desinfektionsmitteln (z. B. Farbstoffe, Formaldehyd in wässriger Lösung), die die Vermehrung der Bakterien auch in hoher Verdünnung hemmen, solange das betreffende Desinfektionsmittel anwesend ist; entfernt man es aber, so wuchern die Bakterien weiter. Für die Desinfektion von Kleidern, Räumen usw. kommen natürlich nur Desinfektionsmittel in Betracht, welche Bakterien abtöten, bei der Desinfektion des Or-

ganismus ist aber schon viel gewonnen, wenn man ein Desinficiens besitzt, welches die Entwicklung der Bakterien hemmt oder ihre Virulenz herabsetzt, denn dann könnte der Organismus schon mit ihnen fertig werden.

Als Vorversuch prüften wir die Entwicklungshemmung (H.). 2 ccm Bouillon wurden mit abfallenden Mengen des Desinficiens versetzt, das ganze mit physiologischer Kochsalzlösung auf 4 ccm aufgefüllt und mit 3 Tropfen der 48stündigen Bakterienkultur versetzt, in den Brutschrank gestellt. Nach 24 bis 48 Stunden waren die Kontrolle, welche kein Desinficiens enthielt, sowie die Röhren mit zu geringen Mengen Desinficiens trübe, während die anderen klar geblieben waren. Eine mikroskopische Kontrolle der trüben Röhren diente zur Prüfung, ob keine fremden Keime eingedrungen oder sonstige Fällungen die Trübung bewirkt hatten.

Die Versuchsanordnung erlaubt, eine größere Anzahl von Substanzen miteinander zu vergleichen und zu berechnen, der wievielte Teil einer Gramm-Molekel des Desinfektionsmittels die Entwicklung der betreffenden Bakterienart in der Kulturflüssigkeit hemmt. Leider kam die schöne und sehr exakte Methode von Paul¹⁾ für uns nicht in Betracht, da bei den Nicht-Sporen bildenden pathogenen Bakterien von mittlerer Resistenz die Bakterien beim Trocknen schon derartig geschädigt werden, daß sie selbst schwächeren Desinfektionsmitteln unterliegen. Tabelle I gibt davon ein Bild.

Bei einer Reihe von Substanzen erschien uns eine Prüfung wünschenswert, die wir als Minimal-Abtötung (M-T.) bezeichnen wollen. Sie besteht darin, daß wir aus den Röhrenreihen, die zur Prüfung der Entwicklungshemmung bestimmt waren, je eine Öse auf schrägen Agar überimpften. Das Desinficiens diffundiert zum großen Teil in den Agar und erleidet dadurch eine bedeutende Verdünnung, so daß man ein angenähertes Bild bekommt, welche kleinste Dosis in 24 Stunden eine Abtötung bewirkt.

¹⁾ Entwurf zur einheitlichen Wertbestimmung chemischer Desinfektionsmittel (Berlin 1901).

Schließlich wurde die Abtötungswirkung geprüft bei solchen Substanzen, die sich im Vorversuch als stark entwicklungshemmend erwiesen.

Eine Reihe von Versuchen nach der Seidenfadenmethode¹⁾ überzeugte uns, wie bereits erwähnt, daß sie sich für unsere Zwecke nicht eigne. Wir wählten daher in Anlehnung an Löffler²⁾ eine Methode, die befriedigende Resultate ergab und die wir hier als Agarmethode bezeichnen wollen:

Röhrchen von ca. 10 ccm Inhalt, nur bis zur Mitte schräg mit Agar begossen, wurden mit einer Bakterienkultur geimpft. Nach 24 Stunden wurde jedes Röhrchen am Rande mit Vaseline eingefettet, abgebrannt und mit der Lösung des Desinficiens bis über den Agar gefüllt. Nach 5, 10, 15 etc. Minuten wurde das Desinficiens abgegossen und physiologische Kochsalzlösung eingefüllt, nach 15 Minuten ausgegossen und frische physiologische Kochsalzlösung eingefüllt; nach abermals 15 Minuten auch diese ausgegossen und von der so vom Desinficiens befreiten Bakterienkultur auf Agar übergeimpft. Beim Auswaschen geht zwar auch ein Teil der Bakterienkultur verloren, doch bleiben stets noch reichliche Mengen zurück; die Entfernung des Desinficiens ist eine sehr vollkommene. Die Methode gab stets gut übereinstimmende Resultate.

Als Maßstab für die Desinfektionswirkung wurde Phenol (Carbolsäure) gewählt.³⁾ Dafür war maßgebend, daß sämtliche untersuchten Substanzen in gewissem Sinne mit ihm

¹⁾ Man tränkt sterile, ca. 1 cm lange Seidenfäden mit einer Bouillonkultur des betreffenden Bakteriums, trocknet die Fäden im Brutschrank und taucht sie dann für eine bestimmte Zeit in die Desinfektionsflüssigkeit. Bringt man sie dann nach möglichster Entfernung des Desinficiens in sterile Bouillon, so zeigt sich nach 24 Stunden, ob die Bakterien abgetötet wurden oder nicht.

²⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, Nr. 10. Vergl. auch Abel, Zentralblatt für Bakteriologie, Abt. I, Bd. XIV, S. 416 und Bd. XXI, S. 508. Beck, Zeitschrift für Hygiene, Bd. XXXVII, S. 300. Fischer und Koske, Arbeiten des Kaiserl. Gesundheitsamtes, Bd. XIX, S. 603.

³⁾ Im Anfange nahmen wir zuweilen Sublimat als Maßstab und haben bei solchen Substanzen, welche sich nicht als starke Desinficiens erwiesen, die Versuche mit Phenol als Maßstab nicht wiederholt.

verwandt sind, ihre Wirkung dürfte den gleichen chemischen Ursachen zuzuschreiben sein.¹⁾ Sublimat, das gern als Maßstab herangezogen wird, eignete sich für uns nicht, da bei ihm die Eiweißfällungswirkung eine zu große Rolle spielt. Dem dürfte es zuzuschreiben sein, daß Sublimat bei Prüfung der Entwicklungshemmung sich in einzelnen Fällen unseren Substanzen unterlegen erwies, da die kleinen Sublimatmengen zum Teil auch von den Bestandteilen der Bouillon gebunden wurden, bzw. die Verteilung zwischen Bouillon und Bakterien eine zu ungünstige war, während es sich als Abtötungsmittel überlegen zeigte.

Tabelle I.

Die Seidenfadenmethode eignet sich nicht für weniger resistente Bakterien zur Bestimmung der Abtötung, wohl aber erlaubt sie einen Vergleich für mäßig wirksame Desinficientia.

Nach < 1' T heißt nach weniger als 1 Minute erfolgte Abtötung.

XXX heißt starkes Wachstum
 XX » mittleres »
 X » geringes »
 0 » kein »

	Seidenfadenmethode (Diphtherie)	Agarmethode (Diphtherie)
Tetrabrom- hydrochinon- phtaleinoxim	1 ⁰ / ₀₀ Lösung < 1' T	1 ⁰ / ₀₀ Lösung nach 10' keine T
	1 ⁰ / ₀₀ » < 5' T	1 ⁰ / ₀₀ » » 15' » »
Hexabrom- dioxydiphenyl- carbinol	1 ⁰ / ₀₀ Lösung < 3' T	1 ⁰ / ₀₀ Lösung nach 10' 3 Keime (nach 96h)
	1 ⁰ / ₀₀ » < 1' T	1 ⁰ / ₀₀ » » 15' 9 » (» 72h)

An Seidenfäden angetrocknete Diphtheriebazillen wurden sowohl vom Tetrabromhydrochinonphtaleinoxim als auch vom Hexabromdioxydiphenylcarbinol in 1⁰/₀₀iger Lösung bereits in weniger als 1' bzw. 3' und 5 Minuten abgetötet. Beide Desinficientia erscheinen somit als gleichwertig hoch wirksam. Aus dem Versuch nach der Agarmethode ergibt sich aber, daß das Hexabromdioxydiphenylcarbinol überlegen ist.

¹⁾ Die meisten unserer Substanzen kamen in alkalischer Lösung zur Verwendung.

Immerhin eignet sich die Seidenfadenmethode zum Vergleich weniger hoch wirksamer Desinficientia, wenn man bei deren Konzentration nicht zu tief herunter gehen will.

	Seidenfaden- methode		Agar- methode	
I. Bromhydrochinonphtaleïnoxim 1 ⁰ / ₁₀₀	1'	×××	2'	×××
	3'	×××	5'	×××
	5'	×××	10'	×××
II. Hexabromdioxydiphenylmethan 1 ⁰ / ₁₀₀	1'	×××	2'	×××
	3'	0	5'	×××
	5'	0	10'	×××
III. Hexabromdioxydiphenylcarbinol 1 ⁰ / ₁₀₀	1'	0	2'	×××
	3'	0	5'	×
			10'	3 Keime

Aus der Seidenfadenmethode ergibt sich die Überlegenheit von II gegenüber I, aus der Agarmethode die von III gegenüber II.

Wirkung der chemischen Gruppen.

Zum Verständnis der nachstehenden Tabellen sei folgendes beachtet. Als absolute Wirkung eines Desinficiens bezeichnen wir die höchste Verdünnung eines solchen, in der es noch entwicklungshemmend wirkt; diese Zahl ist meist das Mittel aus mehreren Versuchen. Die Zahl ist natürlich innerhalb gewisser Grenzen schwankend, da die Kulturen des gleichen Bakterium das eine Mal etwas mehr, das andere Mal etwas weniger widerstandsfähig ausfallen. Ein besserer Maßstab ist der «Vergleich mit Phenol = 1000», das heißt, wenn zum Beispiel 1000 Gewichtsteile Phenol erforderlich wären, um eine bestimmte Bakterienmenge in einer bestimmten Flüssigkeitsmenge in der Entwicklung zu hemmen, so wären zum gleichen Zweck (siehe Tab. II) nur 80 Gewichtsteile Trichlorphenol oder 10 Gewichtsteile Pentabromphenol erforderlich.

Tabelle II.
Die Einführung von Halogenen in den Benzolkern von Phenolen erhöht die Desinfektionskraft.

	Diphtheriehemmung			Diphtherieabtötung (T)			Das Präparat stammt von
	Absolute Wirkung (Mittel)	Verglichen mit Phenol = 1000 Gewichtsprozent	Molekeln				
Phenol C_6H_5OH	1 : 800	1000	1000				
Trichlorphenol $C_6H_2Cl_3OH$	> 1 : 10 000	> 80	> 40				de Haën
Tribromphenol $C_6H_2Br_3OH$	> 1 : 10 000	> 80	> 22				Merck
Tetrachlorphenol C_6HCl_4OH	1 : 20 000	40	16				Biltz, Kiel
Pentachlorphenol C_6Cl_5OH	1 : 40 000	20	7				Biltz, Kiel
Pentabromphenol C_6Br_5OH	1 : 80 000	10	2				Auwers
				Seidenfadenmethode dch. $HgCl_2$ 1‰ in 1'	Agarmethode		
p-Dioxydiphenylmethan $OHC_6H_4CH_2C_6H_4OH$	1 : 8 000	100	47				
Tetrabrom-p-dioxydiphenylmethan $OHC_6H_2Br_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_2Br_2OH$	1 : 80 000	10	1,8	1‰ Lösung nach 10'	1‰ Lösung binnen 15' kein T	keine Typhus H bei 1 : 600	Zincke
Hexabrom-p-dioxydiphenylmethan $OHC_6HBr_3 \cdot CH_2 \cdot C_6HBr_3OH$	< 1 : 80 000	< 10	< 1,4	1‰ Lösung nach 1'			Zincke
Dibrom-p-oxybenzylalkohol $Br_2C_6H_2OHCH_2OH$	1 : 400						Auwers
Tetrabrom-p-oxybenzylalkohol $Br_4C_6OHCH_2OH$	1 : 800						Auwers
Dioxydiphenylsulfon $OHC_6H_4SO_2C_6H_4OH$	< 1 : 2 000						
Tetrabromdioxydiphenylsulfon $OHC_6H_2Br_2 \cdot SO_2 \cdot Br_2C_6H_2OH$	< 1 : 4 000						selbst hergestellt
	M. T. (Minimalabtötung in 24h)						
Phenolphthaleïnoxim	0						selbst hergestellt
Tetrabromphenolphthaleïnoxim	1 : 12 000						selbst hergestellt (Oxim des Antinosin bezw. Nosophen)
Tetraiodphenolphthaleïnoxim	1 : 1 500						selbst hergestellt (nicht analysiert)
Tetrabromdioxyanthrachinon (Tetrabromalizarin)	1 : 8 000						selbst hergestellt
Hexachlordioxyanthrachinon	1 : 80 000						Bad. A. u. Sodafabr.

Chemisch korrekt ist jedoch nicht der Vergleich von Gewichtsmengen, sondern von Molekeln. Wenn also zur Entwicklungshemmung einer bestimmten Bakterienmenge in einer bestimmten Flüssigkeitsmenge 1000 Molekeln Phenol erforderlich sind, so sind zum gleichen Effekt etwas mehr als 40 Molekeln Trichlorphenol und nur 2 Molekeln Pentabromphenol erforderlich.

Tabelle II zeigt, daß die Einführung von Halogen, das heißt von Chlor und Brom in Phenole, die Desinfektionskraft entsprechend der Zahl der Halogenatome ganz bedeutend steigert. Dies wird besonders deutlich, wenn man das Verhältnis der Wirksamkeit, bezogen auf das Molekulargewicht, betrachtet. So haben z. B. 16 Molekeln Tetrachlorphenol (mit 4 Chloratomen) und gar nur 2 Molekeln Pentabromphenol (mit 5 Bromatomen) die gleiche Desinfektionswirkung auf Diphtheriebazillen, wie 1000 Molekeln Phenol. Chlor und Brom scheinen ziemlich gleichen Effekt zu haben. Zu einem feineren Vergleich zwischen Chlor, Brom und Jod reichen jedoch diese Daten nicht aus.

Auf die Stellung der Atome in der Molekel haben wir hier keine Rücksicht genommen; es gibt ja zahllose Beispiele, daß diese von Einfluß ist. Es soll z. B. nach Spengler¹⁾ das p-Chlorphenol stärker wirksam sein, als die Ortho- und Meta-Verbindung.²⁾ Das gleiche gilt von den drei Mono-Bromphenolen.³⁾

¹⁾ Semaine médicale (1894 v. 31. Okt.).

²⁾ Wir wollen hier erwähnen, daß p-Chlorsalol $C_6H_3ClOHCOCOC_6H_5$ stärker wirksam ist als Salol $C_6H_4OHCOOCOC_6H_5$. (Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. IV, 1, S. 226). Also auch hier die verstärkende Wirkung von Halogen!

³⁾ Fränkel, Arzneimittelsynthese, Berlin 1906, S. 566. Fränkel sagt in seinem trefflichen Buch auf Grund der von ihm gefundenen Literaturangaben: «Die Anhäufung von Halogen im Kern der aromatischen Verbindungen erhöht nicht gerade wesentlich deren antiseptische Kraft, es steigt auch die Giftigkeit nicht an.» — Unsere Untersuchungen (siehe Tab. II u. Tab. VIII) erweisen jedoch, daß beides nicht zutrifft. Es ist auch sehr wesentlich, stets anzugeben, gegen was für Bakterien geprüft wurde (Hexabromdioxydiphenylcarbinol gegen Diphtherie 250 mal so stark wie Phenol, gegen Wasserbakterien vielleicht nur halb so stark wie Phenol, s. S. 193). Nach Fränkel sind verschiedene Di- und Trihalogenphenole, sowie entsprechende Salole, und Mono-, sowie Dihalogenoxybenzoesäuren zu Desinfektionszwecken hergestellt, konnten jedoch keinen Eingang in der Praxis finden.

Dank den Untersuchungen von Hammerl,¹⁾ Fränkel,²⁾ Buttersack,³⁾ Schütz,⁴⁾ Gruber⁵⁾ Seybold⁶⁾ u. a. wissen wir, daß die Kresole, also die drei Körper $C_6H_4OHCH_3$, eine höhere Desinfektionskraft haben als C_6H_5OH : schon Koch,⁷⁾ besonders aber Lübbert⁸⁾ haben die hohe Wirksamkeit von Thymol $C_6H_3OH \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix}$ erkannt. Diese Erhöhung der Wirksamkeit ist offenbar den Alkylgruppen zuzuschreiben. Wir haben daher Phenole geprüft, die neben Halogenen auch Alkyle enthielten.

Tabelle III zeigt die Wirkung der Einführung von Alkylgruppen, die ebenfalls eine Steigerung der Desinfektionskraft bewirken. Man vergleiche z. B. Tribomphenol $C_6H_2Br_3OH$ mit Tribrom-m-Xylenol $C_6(CH_3)_2Br_3OH$, das ca. 20mal so wirksam ist wie ersteres (auf Molekulargewichte bezogen).

Halogen und Alkyl haben somit eine ähnliche Wirkung. Es erwies sich das Tetrabrom-o-Kresol als ein Desinficiens von ganz hervorragender Wirksamkeit, das bereits in einer Verdünnung von 1 : 180000, zuweilen sogar in einer von 1 : 320000 (dem Gewichte nach) die Entwicklung von Diphtheriebazillen vollkommen hemmt, so daß man zum gleichen Effekt die 250fache Menge Phenol und auf das Molekulargewicht berechnet mehr als die 1000fache Menge braucht. In 24 Stunden erfolgte sogar eine Abtötung (Minimalabtötung) noch in einer Verdünnung von 1 : 320000. Diphtheriebazillen werden durch eine 1%ige Lösung in weniger als 2 Minuten, Coli, die durch 1%ige Karbolsäure in 60 Minuten nicht abgetötet wurden, bereits in weniger als 5 abgetötet. (Vergl. auch Tab. VIII f.) Dabei sei noch hervorgehoben, daß die Substanz sehr wenig giftig ist (ca. halb so giftig wie Phenol).

¹⁾ Über die baktericide Fähigkeit und Giftigkeit der drei isomeren Kresole und des Phenols. Hygienische Rundschau, Bd. IX, Nr. 20.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, Bd. VI, S. 521, 1889.

³⁾ Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. VIII, S. 357, 1892.

⁴⁾ Hygienische Rundschau 1896, S. 289.

⁵⁾ Archiv für Hygiene, Bd. XVII, S. 618.

⁶⁾ Zeitschrift für Hygiene, Bd. XXIX, S. 377.

⁷⁾ Mitteilungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes, Bd. I, S. 234, 1882.

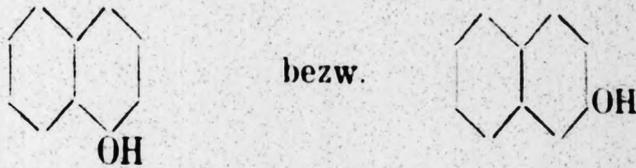
⁸⁾ Biologische Spaltpilzuntersuchungen. 1886.

Tabelle III.

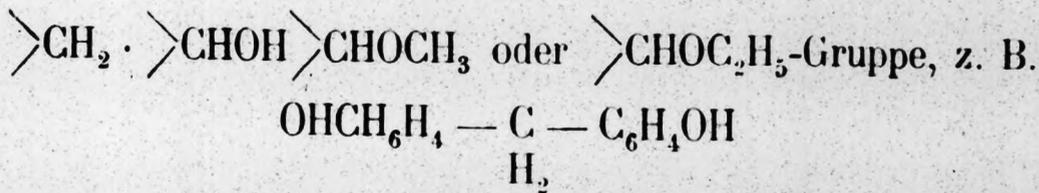
Die Einführung von Alkylgruppen in den Benzolkern erhöht die Desinfektionskraft.

	Diphtheriehemmung			Diphtherieablötung (Agarmethode)	Coliabtötung (Agarmethode)	Das Präparat stammt von
	Absolute Wirkung (Mittel)	Verglichen mit Phenol = 1000 Gewichts- prozent	Molekeln			
Phenol C_6H_5OH	1 : 800	1000	1000			Biltz, Kiel
Tetrachlorphenol C_6HCl_4OH	1 : 20 000	40	16			
Tetrabrom-o-Kresol $C_6Br_4 \cdot CH_3 \cdot OH$	1 : 180 000	4	0,9	1% Lösung < 2' (durch 1% Phenol nicht nach 10')	1% Lösung < 5' (durch 1% Phenol > 60')	Auwers- Anselmino
Tetrabrom-m-Kresol $C_6Br_4 \cdot CH_3 \cdot OH$	1 : 80 000	10	2,2			Auwers- Anselmino
Tetrabrom-p-Kresol $C_6Br_4 \cdot CH_3 \cdot OH$	1 : 160 000	5	1,1			Auwers- Anselmino
Tribromphenol $C_6H_3Br_3OH$	1 : > 10 000	> 80	> 22			Merck
Dibrom-p-Xylenol $C_6H_4(CH_3)_2Br_2OH$	1 : 40 000	15	3,9			Auwers
Tribrom-m-Xylenol $C_6(CH_3)_3Br_3OH$	1 : < 160 000	< 5	< 1,3			Auwers
Dibrompseudocummenol $C_8(CH_3)_2Br_2OH$	1 : 40 000	20	6,5			Auwers- Anselmino

Nach Bouchard sind α - und β -Naphtol weit stärkere Desinficientia als Phenol. Bei ihnen sind zwei Benzolkerne in folgender Weise verbunden: ¹⁾



Einen ähnlichen Effekt, d. h. Steigerung der Desinfektionskraft erreicht man durch Zusammenschweißen zweier Phenole bzw. halogenisierter Phenole durch direkte Bindung zu Biphenolen ($\text{OHC}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$) oder durch Vermittlung einer



(siehe Tab. IV). So sind z. B. das Tetrachlor-o-biphenol und das Tetrabrom-o-biphenol (siehe auch S. 192) Desinficientia von ganz hervorragender Wirksamkeit, die allerdings noch eine gewisse Giftigkeit bei Injektion aufweisen. Sie hemmen die Entwicklung von Diphtheriebazillen noch in einer Verdünnung von 1 : 400000 bis 1 : 640000, bewirken eine Abtötung binnen 24 Stunden noch in einer Verdünnung von 1 : 320000. Eine 1%ige Lösung tötet Diphtheriekulturen (nach der Agarmethode) in weniger als 2 Minuten und eine Colikultur in weniger als 5 Minuten, während derselben von 1%igem Phenol in 1 Stunde nicht abgetötet waren und 5%iges Phenol zwischen 5 und 15 Minuten dazu erforderte. Praktisch ungiftig bei gleichzeitig sehr hoher Desinfektionskraft ist das Hexabromdioxydiphenylcarbinol, auf das wir später noch ausführlicher kommen werden.

Merkwürdigerweise hat eine Verkuppelung zweier Phenolgruppen durch CO oder SO₂ die gegenteilige Wirkung: Die Desinfektionskraft sinkt (siehe Tab. V).

¹⁾ Über die Wirkung von halogenisierten Naphtolen ist uns nichts bekannt.

Tabelle IV.

Die Verbindung von Phenolgruppen zu Biphenol in direkter Bindung (OH · C₆H₄ — C₆H₄OH) oder durch Vermittlung einer CH₂, CHOH, CHOCH₃ oder CHOC₂H₅-Gruppe erhöht die Desinfektionskraft.

	Diphtheriehemmung			Diphtherieabtötung	Coliabtötung	Das Präparat stammt von
	Absolute Wirkung (Mittel)	Verglichen mit Phenol = 1000 Gewichtsprozent	Molekeln			
Phenol C ₆ H ₅ OH	1 : 800	1000	1000			
p-Dioxydiphenylmethan OH · C ₆ H ₄ · CH ₂ · C ₆ H ₄ OH	1 : 8 000	100	47			selbst hergestellt
Tetrachlorphenol C ₆ HCl ₄ OH OH · H 1 : 3	1 : 20 000	40	16			Biltz (Kiel)
Tetrachlor-o-biphenol OHC ₆ H ₂ Cl ₂ — C ₆ H ₂ Cl ₂ OH	1 : 400 000	2	0,7	(Agarmethode) 1 % Lösung < 2'	(Agarmethode) 1 % Lösung < 5'	Diels
Tetrabrom-o-biphenol OHC ₆ H ₂ Br ₂ — C ₆ H ₂ Br ₂ OH	1 : 400 000	2	0,4			Diels
Tetrachlordioxydiphenyl	1 : 40 000	20	6			John Cain
Tetrabrom-p-dioxydiphenylmethan OH · C ₆ H ₂ Br ₂ — CH ₂ — C ₆ H ₂ Br ₂ OH	1 : 80 000	10	1,8	(Seidenfadenmethode) 1 % Lösung 10'		Zincke
Hexabrom-p-dioxydiphenylmethan OH · C ₆ HBr ₃ — CH ₂ — C ₆ HBr ₃ OH	< 1 : 80 000	< 10	< 1,4	1 % Lösung 1'		Zincke
Hexabromdioxydiphenylcarbinol OH · C ₆ HBr ₃ — CHOH — C ₆ HBr ₃ OH	1 : 200 000	4	0,6	(Agarmethode) 1 % Lösung < 2'	3 % Lösung > 60'	selbst hergestellt
Hexabromdioxydiphenylmethoxymethan OH · C ₆ HBr ₃ — CHOCH ₃ — C ₆ HBr ₃ OH	1 : 200 000	4	0,5	1 % Lösung < 2'		selbst hergestellt
Hexabromdioxydiphenyläthoxymethan OH · C ₆ HBr ₃ — CHOC ₂ H ₅ — C ₆ HBr ₃ OH	1 : 200 000	4	0,5			selbst hergestellt

Auch die Einführung der CO_2H -Gruppe in den Phenolkern hat eine abschwächende Wirkung, wie aus Tab. VI. hervorgeht.¹⁾

Tabelle V.

Die Verbindung zweier Phenolgruppen durch CO oder SO_2 vermindert die Desinfektionskraft.

	Diphtheriehemmung			Das Präparat stammt von
	Absolute Wirkung (Mittel)	Verglichen mit Phenol = 1000 Gewichtsprozent	Mo- lekeln	
Phenol	1 : 800	1000	1000	
Tetrabromdioxydiphenylmethan $\text{OHC}_6\text{H}_2\text{Br}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{OH}$	1 : 80 000	10	1.8	Zincke
Tetrabromdioxybenzophenon $\text{OHC}_6\text{H}_2\text{Br}_2 - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{OH}$	> 1 : 1 000	> 1000	> 177	selbst hergestellt
Tetrabromdioxydiphenylsulfon $\text{OHC}_6\text{H}_2\text{Br}_2 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{OH}$	< 1 : 4 000	< 200	< 34	selbst hergestellt

¹⁾ Bekannt ist ja, daß Salicylsäure (Orthoxybenzoesäure) $\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCOOH}$ einen sehr viel geringeren Desinfektionswert hat als Phenol (vgl. Löffler, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 10); die Meta- und Paraverbindung sind sogar vollkommen wirkungslos. Während α -Naphtol $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{OH}$ ein kräftiges Desinficiens ist, ist die α -Oxynaphtoesäure $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{OHCOOH}$ nur von sehr schwacher Wirkung (Lübbert, Fortschr. der Medizin, 1888, Nr. 22/23); dasselbe gilt von Naphtolsulfosäure $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{OHSO}_3\text{H}$ (Heintz und Liebrecht, Berliner klinische Wochenschrift, 1892, S. 1158). Von den Kresotinsäuren $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3\text{OHCOOH}$, die sich zum Kresol wie die Oxybenzoesäuren zum Phenol verhalten, ist nur diejenige von erheblicher Wirksamkeit, welche der Salicylsäure entspricht (Fränkel, Arzneimittelsynthese, 2. Aufl., S. 494). Die Kresolsulfosäuren stehen hinter den Kresolen zurück (Löffler, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 10).

Tabelle VI.

 Die CO₂H-Gruppe vermindert die Desinfektionskraft von Phenolen.

	Diphtheriehemmung			Das Präparat stammt von
	Absolute Wirkung (Mittel)	Verglichen mit Phenol = 1000		
		Ge-wichts-prozent	Mo-lekeln	
Tetrachlorphenol C ₆ HCl ₄ OH	1 : 20 000	40	16	Biltz (Kiel)
Tetrachlor-m-oxybenzoesäure C ₆ Cl ₄ OHCOOH	1 : 400	2000	683	Biltz (Kiel)
Trichlorphenol C ₆ H ₃ Cl ₃ OH	> 1 : 10 000	> 80	> 40	Merck
Trichlorphenoxyessigsäure C ₆ HCl ₃ OHCH ₂ COOH	> 1 : 400	> 2000	> 740	C. A. Bischoff
Tribromphenol C ₆ H ₂ Br ₃ OH	1 : 10 000	80	22	Merck
Tribromphenoxyessigsäure C ₆ HBr ₃ OHCH ₂ COOH	> 1 : 400	> 2000	490	C. A. Bischoff

Tabelle VII.

Beschreibung einzelner wirksamer, neuer Desinfektionsmittel.

H = Entwicklungshemmung, T = Abtötung, MT = Minimalabtötung in 24 Stunden.

a) Tetrabromhydrochinonphtalein.

Diphtherie H: 1 : 80000 (Sublimat H = 1 : 200000)
 „ T: Seidenfadenmethode 1% Lösung > 2' < 6' (Sublimat 1% < 1')
 „ „ 0,5% „ 10'

Typhus. H: 1 : 400 keine Typhus H

Pyocyaneus T: Agarmethode 3% Lösung in 60' keine T (Sublimat 5% < 15')

Tierversuch:

Meerschwein ca. 250 g 3 ccm 1% subkutan ohne Wirkung
 „ „ 250 „ 3 „ 1% intraperitoneal † nach 3 × 24h an In-
 vagination des Darms
 „ „ 250 „ 3 „ 1% intraperitoneal † nach 5 × 24h an In-
 vagination des Rectum u. Peritonitis
 „ 380 „ 5,7 „ 1% durch Schlundsonde, munter
 „ 370 „ 5,6 „ 1% „ „ „

Ist somit subkutan und per os nicht giftig, reizt intraperitoneal das Peritoneum und Darm.

b) Tetrabromhydrochinonphtaleinoxim.

Diphtherie H: 1 : 80 000 (Sublimat H 1 : 200 000)
 „ T: Seidenfadenmethode: wechselnde Resultate 2 — > 10'
 Agarmethode: 1⁰/₁₀₀ Lösung > 15'
 Typhus MT: 0 bei 1 : 200
 Gonococcen MT: 1 : 1600.

Tierversuch:

Meerschwein ca. 250 g subkutan (schmerzhaft) 3 ccm 1⁰/₁₀₀ in den Rücken
 ohne Wirkung
 „ „ 250 „ intraperitoneal: 1 ccm 1⁰/₁₀₀ „ „
 „ 510 „ 7,65 ccm 1⁰/₁₀₀ durch Schlundsonde, keine Tem-
 peraturerhöhung, Freßlust
 nach 9 Tagen weitere 16 ccm durch Schlundsonde
 „ 2 „ „ 16 „ „ „
 „ 5 „ Auftreten von Eiweißspuren im Harn, sonst keine Schädigung.

c) Hexabromdioxydiphenylcarbinol.

Diphtherie H: 1 : 128 000 bis 1 : 320 000 (Sublimat 1 : 160 000)
 „ 1 : 200 000 (Phenol 1 : 800)
 „ MT: 1 : 320 000
 „ T: Seidenfadenmethode 1⁰/₁₀₀ Lösung > 1' < 3'
 „ 1⁰/₁₀₀ „ < 1'
 „ Agarmethode 1⁰/₁₀₀ „ 2' bis > 10'
 „ 1⁰/₁₀₀ „ nach 10' bzw. 15'
 nach 3 bzw. 9 Keime
 Pseudodiphtherie H: 1 : 128 000
 Streptococcen H: 1 : 5 000
 Coli H: 1 : 80
 Pyocyaneus H: 1 : 400
 Coli T: Agarmethode 3⁰/₁₀₀ Lösung > 60' (Phenol 5⁰/₁₀₀ nach 15')
 Staphylococcen T: 1⁰/₁₀₀ in Tetramethylammonhydrat gelöst > 30' < 60'
 (1⁰/₁₀₀ Phenol > 60', 5⁰/₁₀₀ Sublimat < 15')
 Pyocyaneus T: 5⁰/₁₀₀ in NaOH > 15' < 30' (5⁰/₁₀₀ „ < 15')

Trockensubstanz auf mit Staphylococcen besäten Agar gestreut hindert die Entwicklung in einer ca. 0,5 cm breiten Zone, besser wirkt das Äthylendiaminsalz, am stärksten das Piperazinsalz.

Sterilisierung von Fleisch war mit 1 : 200 nicht möglich

„ „ Serum mit 1 : 100 nach 12 × 24^h 3 Keime
 „ „ „ 1 : 200 „ 4 × 24^h ∞ „
 „ „ „ 1 : 400 Phenol „ 12 × 24^h 0 „
 „ „ Milch (mit Leitungswasser infiziert) mit 1 : 1000

nicht möglich (begünstigt die Entwicklung der sporenbildenden Butter-säurebakterien, indem es die andern Bakterien unterdrückt).

Tierversuch:

Weißer Maus	ca. 15 g	0,4 ccm	1 ^o / ₁₀₀	intraperitoneal,	munter
»	»	»	»	»	† nach 30'
Kaninchen	2500	» 26	» 1,5 ^o / ₁₀₀	intravenös	munter
»	2200	» 41	» 1,5 ^o / ₁₀₀	»	»
»	2200	» 45	» 1,5 ^o / ₁₀₀	»	†
»	2100	» 13	» 3 ^o / ₁₀₀	»	†

Das den gestorbenen Tieren kurz nach dem Tod entnommene Blut gibt ein nur schwach gerötetes Serum (unbedeutende Hämolyse). Die Alkalität ist somit nicht von wesentlicher Bedeutung.

Meerschwein 300 g 1,5 ccm 1^o/₁₀₀ intracardial, munter
 » 300 » 1 » 3^o/₁₀₀ » »

(anfängs Lähmung der Hinterbeine, bald Erholung).

Zwei Meerschweine, 500 bzw. 620 g schwer, erhielten je 25 ccm 1^o/₁₀₀ durch Schlundsonde in den Magen. Nach 2 Tagen stellte sich wieder die ursprüngliche Fresslust ein. Im Kot erscheinen große Mengen Brom, die am 7. Tag verschwinden. Im Urin lassen sich kleine Mengen Brom nachweisen. Der Urin ist im übrigen normal (kein Eiweiß, kein Zucker); es findet somit keine Nierenreizung statt).

Die 1^o/₁₀₀ige Lösung hat unangenehm brennenden Geschmack, 10 ccm davon wurden vom einen von uns ohne Folgen vertragen.

Mit Hexabromdioxydiphenylcarbinol wurde eine große Zahl von Versuchen zwecks Desinfektion des mit Diphtheriebazillen infizierten Organismus angestellt. Die Infektion erfolgte mit verschiedenen Diphtheriestämmen an Meerschweinchen und Kaninchen, die Injektion des Desinficiens unter den verschiedensten Bedingungen subkutan, intraperitoneal, intravenös (bei Kaninchen), intracardial (bei Meerschweinchen); Erfolge wurden nicht erzielt. Ebensowenig gelang eine Desinfektion von Mäusen, die mit Streptococcen und mit Trypanosomen infiziert waren.

d) Hexabromdioxydiphenylmethoxymethan.

Diphtherie H: 1:200 000 bis 1:640 000 (Phenol 1:800)
 » MT: 1:320 000
 » T: Agarmethode 1^o/₁₀₀ Lösung < 2'

Pyocyaneus H: 1:400

Tierversuch:

Weißer Maus ca. 15 g 0,8 ccm 1^o/₁₀₀ Lösung † nach 36^h. Nekrose an der Injektionsstelle.

Weißer Mäuse mit Trypanosomen infiziert und mit subletalen Dosen Hexabromdioxydiphenylmethoxymethan behandelt starben an Trypanosomen.

e) Tetrachlor-o-biphenol (Abkürzung TCl)
und Tetrabrom-o-biphenol (Abkürzung TBr).

Diphtherie	H	(TCl): 1:400 000 bis 1:640 000 (Phenol 1:800)
	H	(TBr): 1:200 000 bis 1:640 000 (Phenol 1:800)
	MT	(TCl): 1:320 000
	T	(TCl): Agarmethode 1% Lösung < 2' (Phenol 1% > 10')
B. coli	T	(TCl): 1% > < 5' (Phenol 1% > 60') (Phenol 5% < 15' > 5')
	T	(TBr): 1% > < 30' (Phenol 5% > 60')

Tierversuch:

Meerschwein 250 g 0,3 g TBr in 10 ccm subkutan † nach 2h. Starke Verätzung des subkutanen Brust- und Bauchgebiets.

Weißer Mäuse	ca. 15 g	0,5 ccm	1% TBr	intraperitoneal	†	nach 15'
	15	0,1	1% TBr		†	1h
	15	0,5	1% TBr	subkutan	†	21h
	15	0,25	1% TBr		†	21h

Weißer Mäuse mit Streptococccen infiziert und mit subtdlichen Dosen TBr injiziert starben gleichzeitig mit den Kontrollen. Leider erweist sich das so hochwertige Desinficiens TBr als ein nicht unerhebliches Gift.

f) Tetrabrom-o-kresol.

Diphtherie	H:	1:200 000 bis 160 000 (Phenol 1:800)
	MT:	1:320 000
	T:	Agarmethode 1% Lösung < 2' (Phenol 1% > 10')
B. coli	T:	1% > < 5' (Phenol 1% > 60')

Tierversuch:

Meerschwein 670 g, 1 g gelöst in 16,5 ccm Wasser unter Zusatz der erforderlichen Menge NaOH subkutan, am 1. Tag keine Fresslust, dann wieder munter, † nach 28 Tagen, Gewicht 300 g, Todesursache nicht erkennbar.

Weißer Maus: Tödliche Dosis für 1000 g. Weißer Maus bei subkutaner Injektion = 0,44 g.

Weißer Mäuse mit Streptococccen infiziert und mit Tetrabrom-o-kresol injiziert starben gleichzeitig mit den Kontrollen.

Tab. VII a bis f gibt eine eingehendere Darlegung von Versuchen mit verschiedenen stark desinfizierenden Stoffen, unter denen wir besonders auf Tetrabrom-o-Kresol (Tab. VII f), Tetrachlor- und Tetrabrom-o-biphenol (Tab. VII e) und Hexabromdioxydiphenylcarbinol (Tab. VII c) hinweisen.

Das Tetrabrom-o-Kresol haben wir bereits auf S. 183 gewürdigt. Tetrachlor- und Tetrabrom-o-biphenol verdient

ebenfalls eine eingehendere Prüfung auf seine praktische Verwendbarkeit. Hexabromdioxydiphenylcarbinol ist eine Substanz, die noch in einer Verdünnung bis zu 1 : 320 000 die Diphtherieentwicklung hemmt, die in gleicher Verdünnung binnen 24 Stunden sogar eine Abtötung (Minimalabtötung) bewirkt. 1%ige Lösung tötet Rasen auf Agar binnen 2 bis 10 Minuten und selbst in 1‰iger Lösung bleiben nach 10 bzw. 15 Minuten Einwirkung nur noch vereinzelte Keime übrig. Es muß bei Durchsicht der Tabelle auffallen, wie sehr die Desinfektionswirkung bereits bei resistenten Mikroorganismen z. B. *B. coli* abfällt. Ganz besonders interessant aber ist, daß dieses Desinficiens, welches gegen Diphtherie dem Phenol um etwa das 250fache überlegen ist, in seiner Wirkung gegen Wasserbakterien hinter ihm zurücksteht. So war z. B. eine Sterilisierung von Serum mit einer Lösung 1 : 200 nicht möglich. Daran scheiterten auch die Versuche, das erwähnte Desinficiens zur Desinfektion von Milch und Fleisch zu benutzen. Auch die Methoxy- und Äthoxyverbindung, die statt CHOH CHOCH_3 und CHOC_2H_5 enthalten, sind Desinficientia von ähnlicher Stärke (siehe Tab. IV und VII d), aber nicht ganz so unschädlich wie das Carbinol.

Wie steht es nun mit der zweiten von uns geforderten Bedingung, mit der relativen Ungiftigkeit für den Organismus? Auch in dieser Richtung haben wir gewisse Erfolge zu verzeichnen.

Die hoch halogenisierten Phenole erfüllen nicht die gestellte Bedingung. Die Einführung von einem Bromatom vermindert zunächst die Krampfwirkung, die dem Phenol in hohem Grade zukommt, und vermindert auch die Giftigkeit, wie in Tab. VIII ein Vergleich von o-Monobromphenol mit Phenol zeigt; weitere Einführung von Halogen sistiert die Krampfwirkung vollkommen, statt dessen tritt aber ein pharmakologisch noch nicht bestimmtes Moment ein, das die Giftigkeit des Phenols entsprechend der Zahl der eingeführten Halogene steigert. Wir sehen, daß Trichlorphenol und Tribromphenol bereits wieder

etwa gerade so giftig wie Phenol sind und das Tetrachlorphenol, noch mehr aber Pentachlorphenol, als recht giftige Substanzen bezeichnet werden müssen.

Tabelle VIII.

Tödliche Dosis der Halogenphenole und des Tetrabrom-o-Kresol.

Die tödliche Dosis wurde an weißen Mäusen durch subkutane Injektion einer 0,5%igen Lösung bestimmt und diejenige Dosis als tödlich bezeichnet, welche binnen 24 Stunden den Tod herbeiführte. Bei Tetrabrom-o-Kresol mußte 1%ige Lösung genommen werden, um nicht mit zu großen Flüssigkeitsmengen zu operieren. Die Angaben beziehen sich auf 1000 g Maus.

Um einen richtigen Vergleich zu erzielen, wurden alle Lösungen mit der gleichen Alkalimenge versetzt, so daß 100 ccm Lösung 6,5 ccm Normal-NaOH enthielten. Wie die Angaben in unserer Tabelle zeigen, wird z. B. die Giftigkeit von Phenol und o-Kresol durch Alkali herabgesetzt.

	Tödliche Dosis für 1000 g weiße Maus		
	bei Alkaligehalt von 6,5 ccm NaOH in 100 ccm Lösung g	ohne Alkali g	
Phenol	0,25	0,20	sofort Krämpfe
Monobromphenol	0,35	—	sofort Krämpfe
Trichlorphenol	0,24	—	Krämpfe beginnen nach einigen Minuten
Tribromphenol	0,28	—	Krämpfe beginnen nach einigen Minuten
Tetrachlorphenol	0,12	—	kurz vor dem ev. Tod treten leichte Krämpfe ein
Pentachlorphenol	0,056	—	keine Krämpfe
o-Kresol	0,41	0,32	sofort Krämpfe
Tetrabrom-o-Kresol	0,44	—	keine Krämpfe

Merkwürdigerweise ist Tetrabrom-o-Kresol von un-
gemein geringer Giftwirkung, was ebenfalls aus Tab. VIII
hervorgeht. Die Gegenwart der CH₃-Gruppe gleicht also in ge-

wissem Maße die Giftwirkung des Halogens aus, wobei zugleich durch das Halogen die Krampfwirkung aufgehoben wird.

Auch Tetrachlor-o-Biphenol ist, wie Tab. VIIe zeigt, ziemlich giftig, wenn auch nicht so intensiv wie Tetrachlorphenol, während Hexabromdioxydiphenylcarbinol praktisch ungiftig ist.

Wir hatten somit im Tetrabrom-o-Kresol und im Hexabromdioxydiphenylcarbinol zwei Substanzen gefunden, die gegenüber pathogenen Bakterien, soweit sie darauf geprüft sind, insbesondere gegen Diphtherie, eine desinfizierende Wirkung von außerordentlicher Kraft besitzen und gleichzeitig praktisch wenig giftig sind, so daß es möglich war, dem Tierkörper ohne Schaden Dosen einzuverleiben, von denen schon weniger als der hundertste Teil genügt haben würde, die Bakterien in vitro in der Weiterentwicklung zu hemmen bzw. in 24 Stunden sogar abzutöten.

Wie bereits im Anfange mitgeteilt, versagten trotzdem alle unsere Mittel bei der inneren Desinfektion. Wir versuchten Tetrabromhydrochinonphtalein, Hexabromdioxydiphenylcarbinol usw. besonders gegen Diphtherie an Meerschweinchen, Kaninchen, und auch gegen Streptococcen an weißen Mäusen, Tetrabrom-o-Kresol gegen Streptococcen an weißen Mäusen. Der Erfolg blieb aus.

Damit lag die Frage nahe, ob vielleicht das Blutserum die Desinfektionswirkung hindere. Wir stellten daher einige Parallelversuche zwischen Bouillon und Pferdeblutserum an. Röhrchen mit je 2 ccm sterilem Pferdeserum (Vollserum) bzw. Bouillon wurden mit abfallenden Mengen des Desinficiens versetzt, mit physiologischer Kochsalzlösung auf gleiches Volumen (4 ccm) verdünnt und mit je 3 Tropfen einer Diphtheriebouillonkultur infiziert. Nach 24 Stunden wurde auf schrägen Agar übergeimpft.

Wir sehen somit, daß unsere Desinficientia im Serum zwar eine erhebliche Hemmung im Wachstum der Diphtheriebazillen bewirkt hatten, daß aber das Desinficiens keineswegs so zur Wirkung kam wie in Bouillon, trotzdem keine der drei Substanzen eine Eiweißfällung bewirkte.

Verdünnung in Gewichtsprozenten	Tetrabrom-o-Kresol		Hexabromdioxydiphenylcarbinol		Tetrachlor-o-biphenol	
	Serum	Bouillon	Serum	Bouillon	Serum	Bouillon
1: 10000	—	—	ganz vereinzelte Kolonien	—	ganz vereinzelte Kolonien	—
1: 20000	vereinz. Kolonien	—	dasselbe	—	××	—
1: 40000	dasselbe	—	—	—	vereinzelt	—
1: 80000	dasselbe	—	ganz vereinzelte Kolonien	—	×	—
1: 160000	×	—	dasselbe	—	×	—
1: 320000	vereinz. Kolonien	—	vereinzelt	—	×	—
∞	××	×××	××	×××	××	××

Wenn wir nun sehen, daß bereits Serum in so hohem Maße die Wirkung dieser Desinficientia hemmt, so kann es uns nicht wundernehmen, wenn der Erfolg im Tierkörper ganz versagt, wo die Verhältnisse doch viel ungünstiger liegen, wo ein mehr oder weniger großer Teil der Zellsubstanzen für die Festlegung und daher für die Unwirksammachung der eingeführten Chemikalien verantwortlich zu machen ist. Dabei ist nicht zu vergessen, daß in kürzerer oder längerer Zeit die Konzentration des Desinficiens vermindert wird, teils durch Elimination mit den Sekreten (Galle, Darm usw.), teils durch chemische Veränderung in unwirksame Substanzen, und es ist wohl anzunehmen, daß auch die Wachstumsbedingungen der Bakterien im Organismus unendlich viel günstigere sind als im Reagensglas.

Bereits Robert Koch kam bei seinen grundlegenden Versuchen zu der Überzeugung, daß die Desinfektion mit Sublimat im Tierkörper deshalb versage, weil es von den Eiweiß-

bestandteilen des Organismus fixiert werde. Da jedoch ein prinzipieller Unterschied zwischen unseren Substanzen und Sublimat besteht, indem erstere Eiweiß nicht fällen, so hatten wir wohl Grund, uns größeren Hoffnungen hinzugeben. Wenn diese nicht erfüllt wurden, so müssen wir daraus wohl schließen, daß dieser Unterschied mehr scheinbar, als in Wirklichkeit besteht, daß eben doch eine chemische oder physikalische Bindung zwischen unseren Substanzen und den Serumbestandteilen bzw. den Zellsubstanzen erfolgt. Wer auf dem Boden der Ehrlichschen Anschauungen steht, wird ferner daraus schließen, daß die Bindung unserer Desinficientia durch die Bakterien, welche zugleich die Desinfektionswirkung bedingt, eine nur lockere sein kann, die mehr oder weniger gelöst wird, sobald andere Substanzen (Serum, Zellbestandteile) hinzukommen, welche ebenfalls die betreffenden Desinficientia chemisch oder physikalisch zu binden vermögen, derartig, daß das Verteilungsverhältnis ein für die Bakterien ungünstiges wird.

Aus alledem müssen wir schließen, daß die von uns eingangs sub 1 und 2 (Seite 174) gestellten und von uns erfüllten Bedingungen noch nicht genügen, um eine innere Desinfektion zu erzielen, daß vielmehr noch eine weitere hinzukommen muß: das Desinficiens muß zu den Bakterien eine größere Verwandtschaft haben, als zu den Körperbestandteilen. Daß die Erfüllung dieser Bedingung nicht unmöglich ist, haben die eingangs erwähnten Heilerfolge an Protozoen bewiesen. Unsere Versuche zeigen, wie schwierig die Erfüllung dieser Bedingung bei Bakterien ist.

Damit aber ist noch nicht das letzte Wort in dieser so ungemein wichtigen Frage gesprochen.

Zum Schluß ist es uns noch ein Bedürfnis, den Herren Prof. Dr. Max Neisser, Dr. Schubert, Dr. Shiga und Dr. Henry Smidt, sowie denjenigen Herren, welche uns mit Präparaten versahen und in den Tabellen genannt sind, für ihre Unterstützung zu danken.

Zusammenfassung der Resultate.

Wir stellten die Beziehungen zwischen Desinfektionswirkung und chemischer Konstitution einer Gruppe von Substanzen fest, die mit Phenol in gewissem Sinn verwandt sind, die Eiweiß nicht fällen und deshalb Aussicht boten, sich, soweit ungiftig, zur inneren Desinfektion des Organismus verwenden zu lassen.

Die Versuche wurden in der Hauptsache an Diphtheriebazillen, teilweise auch an anderen pathogenen Bakterien (*B. coli*, *pyocyaneus*, *typhi*, Streptococcen, Staphylococcen) ausgeführt.

Hierbei zeigte sich:

1. Die Einführung von Halogen (Cl, Br) in Phenol steigert die Desinfektionskraft entsprechend der Zahl der Halogenatome (1 Molekel Pentabromphenol hat die gleiche Wirkung auf Diphtheriebazillen wie 500 Molekeln Phenol).

2. Die Einführung von Alkylgruppen in Phenol bzw. Halogenphenole steigert die Desinfektionswirkung (Tribrom-m-xylenol ist 20 mal so wirksam wie Tribromphenol, Tetrabrom-o-Kresol mehr als 16 mal so wirksam wie Tetrachlorphenol).

3. Die Verbindung zweier Phenole bzw. Halogenphenole direkt (Biphenole) oder durch Vermittlung einer CH_2 -, CHOH -, CHOCH_3 - oder CHOC_2H_5 -Gruppe steigert die Desinfektionskraft (Einzelheiten vgl. Tabelle IV).

4. Die Verbindung zweier Phenolgruppen durch CO oder SO_2 vermindert die Desinfektionskraft.

5. Die Einführung von CO_2H in den Kern vermindert die Desinfektionskraft.

6. Unter unsern neu gefundenen Desinficientia von großer Wirkung gegen gewisse pathogene Bakterien sind besonders hervorzuheben:

Tetrabrom-o-Kresol (praktisch sehr wenig giftig),
entwicklungshemmend auf Diphtherie 1 : 200 000 (Phenol 1 : 800);

abtötend in 1%iger Lösung auf Diphtherie in weniger als 2 Min. (Phenol 1% mehr als 10');

abtötend in 1%iger Lösung auf Coli weniger als 5' (Phenol 1% mehr als 60');

Tetrachlor-o-biphenol (etwas giftig);

Tetrabrom-o-biphenol (etwas giftig);

entwicklungshemmend auf Diphtherie bis 1 : 640 000 (Phenol 1 : 800);

abtötend in 1%iger Lösung auf Diphtherie weniger als 2' (Phenol 1%o mehr als 10');

abtötend in 1%iger Lösung auf Coli weniger als 5' (Phenol 1%o mehr als 60');

Hexabromdioxydiphenylcarbinol (praktisch ungiftig);

entwicklungshemmend auf Diphtherie 1 : 200 000 (Phenol 1 : 800);

abtötend in 1%iger Lösung auf Diphtherie 2 bis mehr als 10' (Phenol 1%o mehr als 10').

7. Hexabromdioxydiphenylcarbinol, das gegen gewisse pathogene Bakterien hoch wirksam ist, ist gegen Wasserbakterien wenig wirksam und eignet sich nicht zur Desinfektion von Nahrungsmitteln.

8. Mit Einführung von Halogen in Phenol sinkt zunächst die Giftigkeit (Monobromphenol), steigt dann wieder an, erreicht bei Tribrom- und Trichlorphenol etwa die gleiche Höhe wie bei Phenol und erhöht sich stark im Tetra- und Pentahalogenphenol. Die Einführung von Halogen vermindert die Krampfwirkung des Phenols und Kresols und hebt sie bei den höheren Halogenverbindungen ganz auf.

Die Einführung der CH_3 -Gruppe kompensiert die Giftwirkung des Halogens.

9. Unsere wirksamsten Desinficientia (Tetrabrom-o-Kresol, Hexabromdioxydiphenylcarbinol, Tetrachlor-o-biphenol) versagen in Serum, obgleich sie es nicht fällen.

Damit erklärt sich, daß uns eine innere Desinfektion (besonders gegen Diphtheriebazillen an Meerschweinchen und Kaninchen und gegen Streptococcen an Mäusen) nicht gelang.