

Summary

The real density of a porous matter is determined by means of the equation $V = a - b \cdot s$, where V is the volume of imbibition, related to the surface tension (s) of the liquid, while " a " and " b " are experimental coefficients. The examination of this equation led to the conclusion that " a " represents the total porous volume, while " b " is a function of the mean porous radius. The knowledge of the equation related to a given substance, allows to calculate immediately the real density.

Furthermore the ratio b/a defines a characteristic porosity index.

Gynergen und Penicillin als Antibiotika

Die Erkrankung der Hornhaut an *Herpes simplex* (febrilis) ist in ihrer leichten Form eine sehr lästige, in ihrer schweren Form eine für das Auge gefährliche Viruskrankheit. Vieles spricht für die intrazelluläre (endogene) Bildung des Virus (Elementarkörperchen), welche Auffassung keine Beeinträchtigung der Tatsache bedeutet, daß sich Herpesvirus vom Menschen auf das Tier und vom Tier auf den Menschen übertragen läßt. Entstehung und Heilung der Herpeskrankheit ist eine Angelegenheit des Zellchemismus^{1,2}.

Zum erstenmal fiel mir, als eine Nebenbeobachtung, die Heilwirkung des Gynergen Sandoz auf Herpes simplex auf, anlässlich einer Untersuchungsreihe mit Sulfanilamidsalbe³.

In der Regel heilt frische Erkrankung des Hornhaut-epithels an Herpes simplex durch Einnehmen von 4—6 mg Ergotamintartrat täglich (4—6 Tabletten Gynergen Sandoz) in durchschnittlich vier Tagen; ohne Gynergen beansprucht die Heilung wesentlich mehr Zeit. Das klinische Bild des Krankheitsverlaufs scheint mir durch den Grad des Erregungszustandes des Orthosympathikus stark beeinflußt zu sein⁴.

Neuestens habe ich Gynergenlösung, 1 cm³ = 0,5 mg Ergotamintartrat, direkt auf die herpetischen Stellen im Hornhautepithel gebracht, mit gutem Erfolg. Weitere Anwendung dieser Therapie wird lehren, ob die direkte Applikation der Gynergenlösung auf das herpetisch erkrankte Epithel die enterale oder parenterale Darreichung mit gleich gutem Erfolg ablösen kann.

Faßt man das Ergotamintartrat Stoll (Gynergen Sandoz) wie das Penicillin als ein Antibiotikum auf, mit der Fähigkeit, den Zellchemismus beeinflussen zu können, dann dürfte man dem Gynergen die Eigenschaft zubilligen, die intrazelluläre (endogene) Herpesbildung hemmen zu können. Nach heutiger Auffassung hat das Penicillin diese Eigenschaft Virusstoffen gegenüber nicht.

Zwischen beiden Stoffen bestehen gewisse chemische Berührungspunkte^{5,6}. Wichtiger erscheint mir die biologische Verwandtschaft. Beide Stoffe verdanken ihre Entstehung Pilzen ein und derselben Reihe: den Ascomyzeten. Der Pilz *Penicillium notatum*, aus dem das Penicillin gewonnen wird, gehört in dieser Reihe zur Gruppe der *Plectascales* (*Eurascomycetes*). Der Pilz *Claviceps purpurea*, dem wir das Ergotamintartrat

¹ DOERR und HALLAUER, Handbuch der Virusforschung, Band 1 und 2 und 1. Ergänzungsband, Springer, Wien 1938—1944.

² LEVADITI: Précis de virologie médicale, Masson, Paris 1945.

³ RUDOLF BIRKHÄUSER, Praxis, 5, 2 (1942).

⁴ RUDOLF BIRKHÄUSER, Schweiz. Ophthalm. Ges. 1942; Schweiz. med. Wschr. 34, 33 (1943); Ophthalmologica, 106, 214 (1943).

⁵ A. WITTSTEIN, Über Penicillin, Ciba AG., Basel 1946.

⁶ ARTHUR STOLL, Helv. chim. acta, 28, 1283 (1945).

Stoll verdanken, steht in der Gruppe der *Pyrenomyces* (*Eurascomycetes*).

Da die biologische Verwandtschaft beider Stoffe (und beider Pilze) eine nahe ist und sie chemische Berührungspunkte haben, darf man beim Gynergen, so wie es beim Penicillin geschah, nach antibiotischen Eigenschaften forschen. Beim Penicillin richten sich diese gegen Bakterien, beim Gynergen mit Wahrscheinlichkeit gegen Virusarten. Bei zwei Viruskrankheiten hat Gynergen Sandoz in vielen Fällen seine therapeutische Wirksamkeit schon bewiesen: beim Herpes zoster¹ und beim Herpes simplex².

R. BIRKHÄUSER

Basel, den 15. April 1946.

Summary

Herpes corneæ simplex (febrilis) is a virus disease. In 1942 the author found out that the purely epithelial forms of *Herpes corneæ* are cured on an average within four days, if the patients took 4—5 milligrams of «Gynergen Sandoz» (Ergotamin-tartrate Stoll) a day. According to the newest observations fresh *Herpes corneæ* can also be cured through rinsing with a solution of 0.5 mg of Gynergen (2 cm³ a day).

The development of the *Herpes* disease and its cure is a chemical process of the cells, which, according to the author, is influenced by Gynergen. — Ergotamin is won out of *secale cornutum*, which owes its origin to the fungus *Claviceps purpurea*. This fungus together with the *Penicillium notatum* belongs to the *Ascomycetes* group. Both are biologically related and their substance has chemical points of contact. — With respect to bacteria, Penicillin is antibiotic, the author presumes antibacterial properties against *Herpes* in Ergotamin (Gynergen Sandoz), the study of which he suggests should be gone into more thoroughly. With two different viruses Gynergen Sandoz has been known to bring about a cure in many cases: namely *Herpes zoster ophthalmicus*, and *Herpes corneæ simplex* (febrilis).

¹ V. FRIS, Übersetzung aus Ugeskrift for Laeger, 102, 43 (1940) (Bei Sandoz AG.)

² RUDOLF BIRKHÄUSER, Schweiz. Ophthalm. Ges. 1942; Schweiz. med. Wschr. 34, 33 (1943); Ophthalmologica 106, 214 (1943).

Über Beziehungen der Molekülgröße und -gestalt zur physiologischen Wirkung

Aus klinischer Notwendigkeit und angeregt durch die Arbeiten von CHARGAFF¹ und besonders KARRER² haben wir den Aufbau halbsynthetischer Antikoagulantia durch Sulfurierung hochmolekularer Kohlehydrate und anderer polymerer Produkte aufgenommen. Dabei war wichtig, zu wissen, ob eine Beziehung zwischen Molekülgröße bzw. -gestalt und physiologischer Wirksamkeit bestünde. KARRER, der einzige, der bisher bezüglich der genannten Produkte in dieser Richtung vorstieß, sieht bei sulfurierten Kohlehydraten bzw. Kohlehydratderivaten keinen sicheren Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und Viskosität. Wir selbst haben zur Klärung dieser Frage polymerhomologe Reihen sulfuriertes Hexosane, Pentosane und von Polyvinylalkoholen hergestellt und die Wirkung dieser Stoffe, die einen sehr unterschiedlichen, aber wohl definierten Polymeri-

¹ CHARGAFF, BANCROFT and STANLEY-BROWN, J. biol. Chem. 115, 148, 155 (1936).

² KARRER, KÖNIG und USTERI, Helv.-chim. acta 26, 1296 (1943).

sationsgrad hatten, auf die Gerinnung des rekalzifizierten Menschenplasmas *in vitro* untersucht. Da wir einen beachtlichen hemmenden Effekt der genannten Antikoagulantia auf die Hitzekoagulation des Menschenplasmas sowie auf die Milchgerinnung sahen, wurden auch diese einbezogen. Neben der Toxizitätsfrage wurde

lich mit diesem wächst (Kol. 8). Gleches gilt für die polymerhomologe Reihe sulfuriertes Polyvinylalkohole (Kol. 2 und 7). Analog dem antikoagulierenden Effekt zeigt sich auch ein hemmender Effekt auf die Milchgerinnung, der mit zunehmender Molekülgroße schwindet (Kol. 6). Die sulfurierten Xylene, die sich hinsicht-

Kolonnen-Nr. Vereistes Präparat	Schwefelgehalt in %	Durchschnittlicher Polymerisationsgrad	Molekülfonn	Verlängerung der Blutgerinnungszeit <i>in vitro</i> um %				Verlängerung der Hitzekoagulationszeit des Plasmas bei 90° um % (10 mg/ml)	Hemmung der Milchgerinnung (2 mg/ml)	Dosis Lkt. min. in mg intravenös pro kg Kaninchen	Antikomplementäre Wirkung, Hemmende Dosis in µ pro ml Komplement
				Konz. 12,5 γ/ml	Konz. 7,5 γ/ml	Konz. 7,5 γ/ml	Konz. 4,5 γ/ml				
Zellulose aus Baumwolle	17,18	49	Faden	733		142		566	+++	über 60	8
Zellulose aus Baumwolle	19,2	132	Faden	400						30	
Zellulose aus Baumwolle	17,1	692	Faden	298						3	8
Amylose	17,6	224	Faden			73			+		80
Stärke abgebaut	17,9	29	verzweigt			125		366	+++		
Amylopectin	17,6	172	verzweigt			89			+		80
Glykogen abgebaut	17,2		Sphärokolloid			42		330	+		80
Glykogen hochmolekular	17,2		Sphärokolloid			-13					
Xylan	17,1	23	Faden				^ 2300				
Xylan	17,3	24	Faden				^ 2300	277	+++		
Xylan	17,5	28	Faden				^ 2300		+++		80
Xylan	16,3	52	Faden				217		+		
Polyvinylalkohol	20,1	294	Faden		517			255	++	< 30	80
Polyvinylalkohol	18,42	522	Faden		180				+		80
Polyvinylalkohol	21,65	945	Faden		153				(+)	> 30	80
(Liquoid) Polyanethol		?	Faden?					900	+		80
Heparin	12,5		Faden?					-20	(+)		8000

schließlich die antikomplementäre Wirkung geprüft, da nach ECKER und PILLEMER¹ sulfurierte Zellulosen und Polyvinylalkohole antikomplementär wirken sollen.

In der obigen Tabelle gehören Auswertungszahlen je einer Kolonne (1-8) zusammen, da sie in demselben Test gewonnen sind. Aus den aufgeführten Werten, die nur ein Beispiel für viele sind, läßt sich klar erkennen, daß bei sulfurierten Zellulosen die antikoagulierende Wirkung im reziproken Verhältnis zum Polymerisationsgrad steht (Kol. 1), während die Toxizität ganz erheb-

lich ihres gerinnungshemmenden Effektes allen anderen Substanzen überlegen zeigen, weisen ähnliche Verhältnisse auf (Kol. 4 und 6).

Die Beziehungen zwischen Molekülgestalt und Wirksamkeit sind aus Kolonne 3 schön ersichtlich. Hinsichtlich der Blutgerinnung sind Fadenmoleküle weitaus am wirksamsten, während bei verzweigten Molekülen die Wirksamkeit wesentlich geringer ist, um bei Sphärokolloiden fast zu verschwinden. Sehr große Kugelmoleküle wirken sogar gerinnungsfördernd.

In analoger Weise wurde die Wirkung dieser Präparate auf das weiße Blutbild nach dem Vorgang von STAUB

¹ ECKER und PILLEMER, J. Immun. 40, 81, 89 (1941).

und BUCHER¹ untersucht. Es ergab sich, daß beim Kaninchen intravenöse Gaben von 2,5 mg/kg sulfurierter Zellulose vom Polymerisationsgrad 692 zu einer schnell einsetzenden Leukopenie mit Hyperleukozytose nach 60 Minuten führen, während ein kleines Spaltstück vom Polymerisationsgrad 12 unter den genannten Bedingungen jede Wirkung auf das weiße Blutbild vermissen läßt, ein Befund, der sich zwanglos in den Rahmen der übrigen einfügt.

Bei der Hemmung der Hitzekoagulation des Eiweißes sind die Verhältnisse weniger klar, während die anti-komplementäre Wirkung der genannten Substanzen keine Beziehung zur Molekülgroße und -gestalt zeigt. Heparin hat bei einer 100mal schwächeren antikomplementären Wirkung keinen Effekt auf die Hitzekoagulation und sehr wenig auf die Milchgerinnung, so daß schon aus diesem Befund den aufgeführten halbsynthetischen Antikoagulantien ein anderer Wirkungsmechanismus zugeschrieben werden muß als dem Heparin.

K. N. VON KAULLA und E. HUSEMANN

Chirurgische Klinik und makromolekulare Forschungsabteilung des Chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg i. Br., den 1. April 1946.

Summary

The behaviour of sulphurated high molecular carbohydrates and similar compounds shows that certain physiological properties (anticoagulation, tolerance) depend not only on the size of the molecule but also on its structure. Toxic properties increase but anticoagulation action decreases with the size of the molecule. Thread-like molecules are more effective than spherocolloids. Differences in size and structure of the molecule have no influence on other effects.

¹ STAUB und BUCHER, Schweiz. med. Wschr. 904 (1943).

Die Überwinterung des Erregers der Bitterfäule

Die Bitterfäule der Kirschen, seltener der Pflaumen und Äpfel, wird durch den Pilz *Gloeosporium fructigenum* Berk. verursacht. Die Krankheit führt, wie ihr Name sagt, zu einer geschmacklichen Veränderung des Fruchtfleisches; sie ist zwar für unser Land nicht neu, flammt jedoch im Jahre 1939 neu auf und vermindert seither als zyklische, progressive Epidemie in den Hauptkirschengebieten der deutschen Schweiz den Ertrag um 50–70%.

Typisch für diese Kirschenfäule sind die ungeheure Plötzlichkeit ihres Auftretens und ihre erstaunlich schnelle Ausbreitung über die Früchte eines ganzen Baumes. Um diese beiden Tatsachen zu erklären, haben wir versucht, die Infektion des *Gloeosporium fructigenum* auf seinem Hauptwirt, dem Kirschbaum, kennenzulernen. Wir fragen uns: Ist die Infektion dieses Erregers *homogen* (d. h. ist er wirtstreu), *heterogen* (wirtswchselnd), *diskontinuierlich* oder *kontinuierlich* (d. h. kann er saprophytische Phasen überstehen oder nicht)?

Die Primärinfektion erfolgt durch die *Frucht* entweder direkt durch die Epidermis oder durch die Spaltöffnungen geröteter und weich gewordener Kirschen. Infolge Verletzung der Epidermis wird die Transpiration erhöht; die Kirschenhaut, übersät von unzähligen *Acervuli* («Pusteln»), aus denen rosarote Sporen-

schleim in Menge hervorbricht, legt sich in Falten und schrumpft mit dem Fruchtfleisch bis auf den Stein zusammen. Wenn dieses unverkennbare Krankheitsbild erreicht ist (anfangs August), beginnt die *Fruchtstielinfektion*. Der Pilz wächst rückwärts in den Baum hinunter und verbreitet sich rasch in den jungen *Zweigen*, die im nächsten Frühjahr ein spärlicheres Blühen zeigen.

Nach diesem zweiten *Organwechsel* scheint die Infektion abzubrechen; denn noch nie wurden Fruktifikationsreservoir, wie Perithezien (Hauptfruchtform) oder

Infizierte Knospenschuppen auf Friskokirschen.

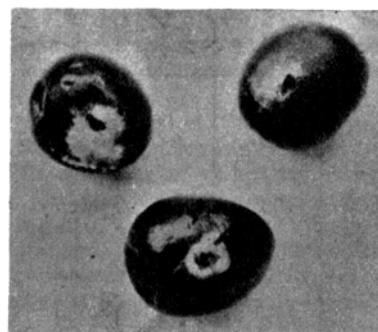


Fig. 1. Natürliche Größe.

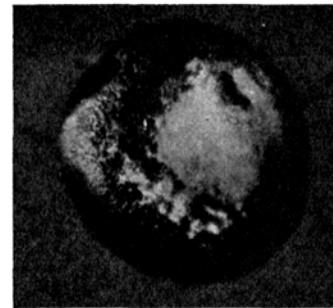


Fig. 2. Vergrößert 2:1.

Acervuli (Nebenfruchtform), die die gewaltige Streuung des Erregers für die nächste Vegetationsperiode sichern würden, auf oder in Zweigen gefunden. Die Streuung zur Reifezeit der Kirschen muß also von einem andern Organ oder von einem noch unbekannten Nebenwirt ausgehen. Diese Auffassung wird durch den folgenden Versuch gestützt, der einen *dritten Organwechsel* aufdeckte.

Legt man nämlich sorgfältig abgetrennte, sterilisierte Knospenschuppen oder kleine Zweigstücke, die von sichtlich gehemmten Astpartien stammen, im Herbst oder im Frühling in Feuchtschalen auf mit Sublimat (1%) und sterilem Wasser gewaschene Friskokirschen, so wächst im Verlaufe von ein bis zwei Wochen das hellgraue Myzel von *Gloeosporium fructigenum* aus den Geweben der Schuppen oder der Zweigstücke heraus und macht die darunterliegende Kirsche *bitterfaul* (Fig. 1 und 2).

Da die Knospenschuppen, wie die Kirschen, vorher mit Sublimat und sterilem Wasser desinfiziert wurden, vegetiert der Pilz nicht äußerlich auf der Epidermis oder Kutikula, sondern wuchert *intramatrikal* (Fig. 3 und 4; Tabelle 1).