

Über die Hemmwirkung einiger Amine auf das Wachstum von Tuberkelbazillen.

Im Rahmen einer von Th. Wagner-Jauregg und W. H. Wagner begonnenen Untersuchungsreihe hatten wir gemeinsam mit H. D. Vogelsang die hemmende Wirkung von Alkylphenolen auf Tuberkelbazillen im Sautonmedium studiert. Wegen der Unverträglichkeit bei lokaler Applikation (unveröffentlichte Versuche) wurde nach besser verträglichen, gut wirksamen Substanzen gesucht. Es lag nahe, Amine in den Bereich der Untersuchung zu ziehen, da Bloch, Erlenmeyer und Mitarbeiter sowie Feinstone und Mitarbeiter und auch Freedländer und French die hohe spezifische Wirksamkeit gewisser Amine festgestellt hatten. Die Austestung auf Sautonmedium gibt keinen eindeutigen Hinweis auf eine mögliche in-vivo-Wirksamkeit, da erfahrungsgemäß im Sauton-test als hochwirksam erkannte Substanzen oft durch Eiweißkörper inaktiviert werden. Das von Dubos angegebene Medium (Tween 80 und Serumalbumin enthaltend) bot uns die Möglichkeit, solche Substanzen von der weiteren Untersuchung auszuschließen. Wir sehen den Dubosnährboden als ein in grober Annäherung modellmäßig den physiologischen Gegebenheiten ähnliches Medium an, wobei pharmakologische Eigenschaften der Testsubstanzen freilich nicht berücksichtigt werden. Substanzen, die darin eine genügend hohe Hemmwirkung erreichen, haben bei entsprechend geringer Toxizität a priori eine größere Aussicht auf Wirkung im infizierten Organismus. Um diese Wirkungsmöglichkeit zahlenmäßig zu erfassen, setzen wir die Grenzkonzentration, bei der absolute Hemmung beobachtet wird (1 g Substanz in x ccm Dubosmedium), zu der an der Maus festgestellten Dosis tolerata maxima (1 g Substanz in y g Maus) in Beziehung und bezeichnen das Verhältnis $\frac{x}{y}$ als den „Chemostatischen

Quotienten“ = C. Q., wobei ein entsprechender Index (i. v., p. o., s. c.) die Applikationsart bei Ermittlung der Dosis tolerata maxima an der Maus angibt. Nach der von Hirsch angegebenen Methodik wurde die Beeinflussung der Ruheatmung von Mycobakterien im Warburgapparat untersucht und dabei die vorwiegend bakteriostatische Wirkungsweise der in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen festgestellt.

Nr.	Substanz	Hemmkonz. in		Dos. tol. max. 1g : y g Maus	C. Q. ($\frac{x}{y}$)
		Sauton-Medium	Dubos-Med. 1 g : x ccm		
1.	2-Methyl-6-amino benzoxazol	1 : 5 Mio.	1 : 128 000	1 : 2 000 i. v. 1 : 1 000 p. o.	64 i. v. 128 p. o.
2.	2-Aethyl-6-amino benzoxazol	1 : 5 Mio.	1 : 128 000	1 : 2 000 i. v. 1 : 1 000 p. o.	64 i. v. 128 p. o.
3.	2-Propyl-6-amino benzoxazol	1 : 5 Mio.	1 : 128 000	1 : 4 000 i. v. 1 : 1 000 p. o.	32 i. v. 128 p. o.
4.	2-Butyl-6-amino benzoxazol	1 : 1 Mio.	1 : 8 000	1 : 2 000 i. v. 1 : 1 000 p. o.	4 i. v. 8 p. o.
5.	p-n-Butylphenylguanidin	1 : 1 Mio.	1 : 256 000	1 : 20 000 i. v. 1 : 4 000 p. o.	12,8 i. v. 64 p. o.
6.	p-n-Butylbenzylamin	1 : 1 Mio.	1 : 256 000	1 : 15 000 i. v.	17 i. v.
7.	N ₁ -Methylenpentaoxy-pentyl-p-phenylendiamin	1 : 100 000	1 : 512 000	1 : 2 000 i. v.	256 i. v.
8.	1-Oxyäthylamino-2-amino-4-nitrobenzol	1 : 100 000	1 : 1 Mio.	1 : 4 000 i. v. 1 : 2 000 p. o.	250 i. v. 500 p. o.
9.	p-Butylcyclohexylamin	1 : 50 Mio.	1 : 128 000	1 : 12 000 p. o.	10 p. o.
10.	2-Amino-4-n-Butylacetanilid	1 : 100 000	1 : 1 Mio.	1 : 8 000 i. v.	125 i. v.
11.	n-Decylamin	1 : 10 000	1 : 64 000	1 : 8 000 i. v.	8 i. v.
12.	p-n-Butylacetanilid	1 : 10 Mio.	1 : 1 Mio.	1 : 1 000 p. o.	1000 p. o.
13.	1-n-Butyl-2, 4-diaminobenzol	1 : 500 000	1 : 250 000	1 : 12 000 i. v.	20 i. v.
14.	1-Chlor-2-Amino-4-n-Butylbenzol	1 : 500 000	—	—	—
15.	N ₁ -Bis (β-oxyäthyl)-m-phenylendiamin	1 : 5 Mio.	1 : 128 000	1 : 2 000 i. v.	64 i. v.
16.	p-Aminosalicylsäure	—	1 : 10 Mio.	1 : 2 000 i. v.	5000 i. v.

Zur Austestung wurde der in Bioch. Z. 317, 256 (1944) beschriebene avirulente Stamm (A-Stamm) benutzt.

Die unter lfd. Nr. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 15 bezeichneten Substanzen sind, soweit hier feststellbar, noch nicht beschrieben. Die unter lfd. Nr. 8 getestete Substanz wurde von Th. Wagner-Jauregg synthetisiert; die Darstellung ist bei H. Hippchen Ber. 80, 263 (1944) veröffentlicht.

Die zur Testung benutzte p-Aminosalicylsäure verdanken wir dem lebenswürdigen Entgegenkommen der Dr. Wander-A.G., Bern. Ausführliches Literaturverzeichnis kann bei den Verfassern angefordert werden.

Aus dem Chemotherapeutischen Forschungsinstitut „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt/Main.

Th. Wagner-Jauregg,
W. H. Wagner, H. Vonderbank.

Eingegangen am 10. Januar 1949.

Die Bedeutung der Mikroflora der wurzelnahen Zone für die Resistenz von Wurzeln gegen Pilzkrankheiten.

Durch verschiedene Untersuchungen (vgl. Rippel¹⁾) ist sichergestellt, daß in der Rhizosphäre, der wurzelnahen Zone, vom übrigen Boden stark abweichende Bedingungen herrschen, die eine starke Mikrobenentwicklung auslösen. Die Wurzel ist also von einer mikrobenreichen Hülle umgeben. Wieweit die Zusammensetzung dieser Flora von der Art der Pflanzenwurzeln abhängig und konstant ist, muß angesichts der widersprechenden Literaturangaben zweifelhaft bleiben. Bodenbewohnende Parasiten müssen jedoch zunächst diese wurzelnahen Zone durchdringen, dann aber auch einen größeren Bereich der Rhizosphäre in der Längsrichtung durchsetzen, um deutliche Krankheitssymptome auszulösen, weil sie entweder bis zur Halmbasis vordringen müssen, um dort das Wurzelsystem und die Wasserversorgung zentral abzuschneiden, oder um welkauslösende toxische Stoffe in genügender Menge in die Wurzel abzuscheiden. Es erscheint daher möglich, daß dieser Mikrobenmantel bei resistenten Pflanzen die Infektion verhindert bzw. abschwächt. Eigene Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

An Erbsen stark pathogene *Ascochyta pinodella* und *Fusarium culmorum* infizierten Weizen und Mais in natürlichem Boden nicht. Der Mais wurde sogar durch die Gegenwart dieser *Fusarium*-Art in seiner Entwicklung gefördert (s. u.). Bei steriler Aufzucht auf Agar oder Sand, die mit Zinzadze-Lösung angesetzt bzw. befeuchtet waren und auf denen der Pilz nur schwach wuchs, erwiesen sich diese Pilze an beiden Pflanzen als pathogen. Dabei entwickelt *Ascochyta pinodella* auf der Oberfläche der Weizenwurzeln, deren Seitenwurzelbildung deutlich gehemmt ist, einen dichten, dunklen Hyphenmantel und dringt in die Rindenschicht ein. Es entsteht so ein Bild, das durchaus an die