

serums nach Ehrlich als Mass für den Heilwert des Serums angezwifelt. Wir haben die Versuche von Roux, Cruveilhier einer Nachprüfung unterzogen und sind, wie eine demnächst erscheinende Arbeit (im Zentralblatt für Bakteriologie, Kraus und Schwöner) zeigen wird, auch für das Diphtherieserum zu gleichen Ergebnissen gelangt wie beim Cholera- und Dysenterietoxin. Es dürfte danach die in den Vordergrund gestellte Avidität der Antitoxine von prinzipieller Bedeutung für den Heilwert der antitoxischen Sera überhaupt sein und sollte bei therapeutischen Seris eigens bestimmt werden.

Es ist, wie wir sehen, unsere Wertbestimmung des Dysenteriserums wohl begründet und erfüllt die Anforderungen, die wir an die therapeutisch anwendbaren Sera zu stellen haben, vollkommen.

Nach alledem sind wir berechtigt, die von uns geforderte getrennte Prüfung des Dysenteriserums als die bisher einzig richtige anzusehen. Als das geeignetste Prüfungstier zur Auswertung der Dysenterietoxine und -Antitoxine ist nach unseren jahrelangen Erfahrungen das Kaninchen anzusehen. Das Kaninchen reagiert sowohl auf die aus Bouillonkulturen gewonnenen Gifte als auch auf die aus Agar extrahierten gleichmäßig. Dagegen erweisen sich weiße Mäuse den Bouillonkulturgiften gegenüber viel weniger empfindlich als Kaninchen und reagieren gleichmäßig nur auf Agarextraktgifte. Da das Kaninchen ein für beiderlei Dysenterietoxine giftempfindliches Tier ist, ziehen wir auch aus diesem Grunde dasselbe für die Auswertung auch in Zukunft der Maus vor.

Literatur: 1. Kraus, Monatsschrift für Gesundheitspflege 1904, No. 11. — 2. Kraus und Doerr, Wiener klinische Wochenschrift 1905, No. 42. — 3. Kraus und Doerr, Wiener klinische Wochenschrift 1905, No. 7. — 4. Doerr, Wiener klinische Wochenschrift 1906, No. 41. — 5. Kraus und Doerr, Wiener klinische Wochenschrift 1906, No. 38. — 6. Kraus und Doerr, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1906, Bd. 55. — 7. Doerr, Das Dysenterietoxin, Jena 1907. — 8. Doerr, Wiener klinische Wochenschrift 1907, No. 1. — 9. Doerr, Das Dysenterietoxin, Handbuch von Kraus und Levaditi. — 10. Doerr, Das Dysenterietoxin, Handbuch von Kraus und Levaditi.

Aus den Runcorn Research Laboratories der Liverpool School of Tropical Medicine.

### Weitere Beobachtungen über Atoxyfestigkeit der Trypanosomen.

Von A. Breim und M. Nierenstein

Die Arzneifestigkeit der Trypanosomen gegenüber Atoxyl und anderen trypanociden Agentien wie Parafuchsin, Trypanblau etc. wurde zuerst von Ehrlich<sup>1)</sup> beobachtet. Es gelang ihm, Stämme zu züchten, die diese Resistenz durch zahlreiche Generationen in Mäusen beibehielten. Diese Beobachtungen wurden von mehreren Seiten bestätigt und in letzter Zeit von Mesnil und Brimont<sup>2)</sup> erweitert.

Diese letzteren arbeiteten mit einem atoxyfesten Stamm von T. evansi, welcher ihnen in einem Esel von der Insel Mauritius gesandt wurde. Sie fanden hierbei, daß die Atoxyfestigkeit nur für den Esel gut hielt. In Mäusen, welche mit diesen Trypanosomen infiziert wurden, hatte Atoxyl den gewöhnlichen Effekt, indem es die Trypanosomen zum Verschwinden brachte. Sie kamen daher zu der Schlussfolgerung, „que la race est résistante à l'atoxyl dans un organisme donné“.

Ganz gleiche Beobachtungen waren in unserem Laboratorium von Moore Nierenstein und Todd schon im Herbst 1907 gemacht worden. In noch unveröffentlichten Experimenten konnten sie den Nachweis erbringen, daß ein atoxyfester Stamm von Trypanosoma Brucei in Mäusen diese Eigenschaft nur wieder in Mäusen zeigte, dagegen bei Passage in Ratten, Hunden und Meerschweinchen diese Eigenschaft verlor. An der anderen Hand, ein atoxyfester Naganastamm in Ratten reagierte gegenüber Atoxyl in normaler Weise bei Ueberimpfung auf einen Hund und auf Mäuse. Gleichzeitig wurde beobachtet, daß es viel weniger Schwierigkeiten unterliegt, einen atoxyfesten Trypanosomenstamm in Eseln zu erhalten als in den kleineren Versuchstieren wie Ratten, Mäusen etc.

Im Durchschnitt (26 Esel wurden verwendet) zeigten Naganastämme in Eseln eine deutliche Resistenz gegen-

<sup>1)</sup> Ehrlich, Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 9 bis 12. — <sup>2)</sup> Mesnil et Brimont, Comptes Rendus de la Société de Biologie 1908, T. 64, p. 637.

über Atoxyl nach einer dreieinhalbmonatigen Behandlung bei zweimal wöchentlichter Injektion von 1 g Atoxyl.

Für unsere Experimente verwendeten wir einen Stamm von Trypanosoma Brucei von einem Esel nach dreimonatiger Atoxybehandlung.

Es wurden von ihm am 11. Oktober 1907 Subinokulationen in Ratten gemacht. Dieselben zeigten Trypanosomen in ihrem Blute am nächsten Tage nach der Injektion. Am 14. Oktober war das Blut dieser Ratten voll mit Parasiten (60—80 in einem mikroskopischen Gesichtsfeld), und eine Atoxybehandlung wurde begonnen. Erst nach einer zweimaligen Injektion von 0,5 ccm einer 5%igen Atoxylösung waren die Trypanosomen am dritten Tage nach Beginn der Behandlung aus deren Blute verschwunden (in Kontrollexperimenten mit einem normalen Stamm von Trypanosoma Brucei verschwanden die Parasiten 6—19 Stunden nach Injektion von Atoxyl). Die zweite Generation dieses Stammes in Ratten verhielt sich gegenüber Atoxyl ganz wie die Kontrolltiere.

Diese Beobachtung zeigt, daß bei Subinokulation eines atoxyfesten Stammes von Trypanosoma Brucei von einem Esel in Ratten nur in der ersten Generation eine leichte und vorübergehende Atoxyfestigkeit beobachtet werden konnte.

Dieser erwähnte Naganastamm wurde im hiesigen Laboratorium unter Beobachtung gehalten und am 13. April 1908 nach einer 14maligen Passage durch Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten in einen Esel injiziert. (Bemerkenswert ist, daß während dieser Zeit keine, auch nur die geringste Atoxyfestigkeit in diesen Tieren festgestellt werden konnte.)

Der Esel zeigte Parasiten im peripherischen Blute am siebenten Tage nach der Injektion; dieselben waren durch 26 Tage kontinuierlich in größerer oder geringerer Anzahl anwesend, und am 26. Mai wurde die Atoxybehandlung begonnen. Die folgende Tabelle zeigt die Blutbefunde während der Behandlung.

Datum	Blutbefund	Behandlung
16. Mai	1—2 Trypanosomen im Gesichtsfeld	1 g Atoxyl subkutan
17. "	1—2 "	2 g "
18. "	1—5 "	2 g "
19. "	1—2 "	2 g "
20. "	negativ	"
21. "	negativ	"
22. "	negativ	"
23. "	negativ	"
24. "	1—5 Trypanosomen im Gesichtsfeld	1 g "
25. "	5 "	1 g "
26. "	1—5 "	1 g "
27. "	10 "	"
28. "	70 "	"
29. "	"	"

Am 30. Mai wurde der Esel mit 10 ccm einer 1%igen Natriumantimoniatraktlösung behandelt, und schon am nächsten Tage waren die Parasiten von der peripherischen Zirkulation verschwunden. Zwei Ratten, welche mit dem parasitenhaltigen Blute des Esels vor der Behandlung, am 15. Mai, injiziert wurden, verhielten sich gegenüber Atoxyl ebenso wie die Kontrollratten, während bei zwei Ratten, die am 27. Mai injiziert wurden, die Trypanosomen eine gewisse Resistenz gegen Atoxyl zeigten, indem sie erst nach einer zweimaligen Injektion von 0,5 ccm einer 5%igen Atoxylösung von der peripherischen Zirkulation verschwanden; in der zweiten Generation in Ratten verhielten sich die Trypanosomen gegenüber Atoxyl ebenso wie in den Kontrolltieren.

Beim Vergleich dieses Experiments im Esel mit unseren früheren Erfahrungen ergibt sich, daß die verwendeten Trypanosomen sicher atoxyfest waren, indem in allen unseren früheren Experimenten (26 Esel) die Parasiten gewöhnlich an dem der ersten Injektion von 1 g Atoxyl folgenden Tage verschwunden waren und bei fortgesetzter Behandlung während eines Zeitraumes von beinahe drei Monaten bei mikroskopischer Beobachtung im peripherischen Blute nicht mehr gesehen werden konnten.

Diese Experimente führen daher zu der **Schlussfolgerung**, daß die erworbene Atoxyfestigkeit nur für die betreffende Tierspezies gut hält, in welcher die Atoxyfestigkeit erworben wurde, und sich sogar während einer längeren Passage durch Tiere verschiedener Spezies (sieben Monate) für diese eine Spezies erhält.

Schon Ehrlich (l. c.) hat darauf hingewiesen, daß es sich bei seinen Beobachtungen „um einen schönen Beweis für die Vererbung erworbener Eigenschaften handelt“. Die oben angeführten Experimente bekräftigen und erweitern diese Anschauung, daß wir es hier mit einem eklatanten Falle

von Vererbung einer erworbenen Eigenschaft zu tun haben.

Die Frage, ob der Atoxylfestigkeit analoge Erscheinungen auch bei anderen Protozoen vorkommen, ist sehr interessant. Einige Erfraktungen in Malaria können wohl am einfachsten so erklärt werden, daß die Malariaparasiten eine Quininesfestigkeit erwerben, welche sie durch Generationen beibehalten.

Die oben angeführten Experimente weisen ferner darauf hin, daß Trypanosomen ziemlich leicht sich neuen Verhältnissen anpassen. Ist nicht die Möglichkeit vorhanden, daß sich die zahlreichen Trypanosomenstämme nur auf einige wenige Formen zurückführen lassen, welche durch äußere Umstände, Lokalität etc. variierten.

Vom therapeutischen Standpunkte aus dürfte sich die Gefahr ergeben, durch unzureichende Behandlung von Schlafkranken atoxylfeste Stämme von Trypanosoma gambiense künstlich zu züchten, was sicherlich gegenwärtig eine schwere Gefahr bedeutet, zumal es in unserem Laboratorium bereits gelungen ist, in Meerschweinchen Trypanosoma gambiense arsenikfest zu machen.

### Aus der Universitäts-Augenlinik in Göttingen. Ein Beitrag zur Serumtherapie bei Erkrankungen des Auges.

Von Prof. A. v. Hippel.<sup>1)</sup>

Das Bestreben, die Resultate der Immunitätsforschung auch bei Erkrankungen des Auges zu verwerten, fand seinen ersten Ausdruck in der Anwendung des Behringschen Serums bei der Diphtherie der Conjunctiva. Ueber seinen Nutzen in allen denjenigen Fällen, wo der Loefflersche Bacillus allein die Erkrankung hervorruft, und keine Mischinfektion vorliegt, herrscht wohl allgemeine Uebereinstimmung. Ich selbst habe wiederholt, und zwar nicht nur bei den leichten croupösen Formen, sondern auch bei den in den letzten Dezennien immerhin recht seltenen Fällen von sehr schwerer Conjunctivaldiphtherie die besten Erfolge mit der Serumtherapie erzielt. Wenn sie bei einer einmal eingetretenen Erkrankung der Cornea das Fortschreiten derselben nicht immer zu hindern vermag, so liegt dies daran, daß jene viel seltener durch Diphtheriebazillen als durch Streptococci herbeigeführt wird. Es ist daher unsere Pflicht, durch möglichst frühzeitige Injektion des Serums in genügend grober Dosis die Mitbeteiligung der Hornhaut zu verhüten.

Ein neues Feld versuchte Römer der Serumtherapie bei dem durch Pneumococceninfektion hervorgerufenen Ulcus serpens zu erschließen; allein bei voller Anerkennung der von ihm bewiesenen Ausdauer und des wissenschaftlichen Interesses seiner Bestrebungen muß ich es doch offen aussprechen, daß der therapeutische Nutzen seines Serums nach dem Urteil der Mehrzahl dieser, die damit Versuche angestellt haben, ein sehr geringer ist, selbst wenn man bei seiner Anwendung zugleich die aktive Immunisierung der Kranken zu Hilfe nimmt. Römer hat übrigens diese Tatsache in seinem in der letzten Heftelberger ophthalmologischen Gesellschaft gehaltenen Vortrag selbst angegeben (Sitzungsbericht 1907, S. 29). Er wird es daher erklärt finden, daß bisher nur wenige Ophthalmologen geneigt waren, bei einer Erkrankung, die das Auge in so hohem Grade gefährdet wie das Ulcus serpens, bei ihren Patienten Versuche mit einer neuen Behandlungsmethode anzustellen, von deren Wirksamkeit ihr Erfinder bisher überzeugende Beweise nicht erbracht hat. Wenn Römer den Nachdruck auf die prophylaktische Wirkung seines Serums legt und der Hoffnung Ausdruck gibt, es werde durch Behandlung der Aerzte geübt, die besonders gefährdeten Teile unserer Bevölkerung gegen die Pneumococceninfektion rechtzeitig zu immunisieren oder bei Eintritt derselben durch sofortige Seruminjektion ein Fortschreiten des Prozesses zu verhindern, so gibt er sich einer Illusion hin. Schon heute ist es nicht die Schuld der Aerzte, wenn die große Mehrzahl der Ulcera serpentia erst in vorgeschrittenem Stadium in spezialistische

<sup>1)</sup> Nach einer im Verein der niedersächsischen Augenärzte am 31. Mai in Göttingen gehaltenen Vortrag.

Behandlung gelangt; die Ursache liegt in der Indolenz und dem Indifferentismus der arbeitenden und wenig gebildeten Bevölkerung gegenüber allen Erkrankungen, welche nicht von stärkeren Schmerzen begleitet sind. Bringt das Serum ein Pneumococcengeschwür nur im ersten Entstehen zur Heilung, so wird ein Zweifel an seinem therapeutischen Wert nicht unberechtigt sein, denn hundertfältige Erfahrungen lehren, daß zu dieser Zeit in der Mehrzahl der Fälle ein feuchtwarmer Verband genügt, um das gleiche Ziel zu erreichen. Ob es Römer auf Grund seiner Aggressionsforschung gelingen wird, ein auch in vorgeschrittenen Fällen wirksames Pneumococcenserum darzustellen, muß erst die Zukunft lehren. Von einer „Vollendung der Serumtherapie bei Ulcus serpens“ dürfte er daher meines Erachtens nicht sprechen; wir stehen vielmehr in den ersten Anfängen derselben, und ausgedehntere Versuche von seiten der Fachgenossen werden erst dann angängig sein, wenn Römer präzise Vorschriften für die Art der Anwendung seines neuen Serums gegeben haben wird, an denen es bisher noch fehlt.

Ein drittes Serum, welches bei Erkrankungen der Augen empfohlen wurde, aber anscheinend noch wenig Verwendung gefunden hat, ist von Deutschmann dargestellt und zuerst in No. 19 der Münchener medizinischen Wochenschrift 1907, sodann in eingehender Weise in dem Heft 69 der Beiträge zur Augenheilkunde bekannt gegeben. In der Art seiner Gewinnung unterscheidet es sich insofern von allen anderen zur Verwendung gelangenden, als nicht Tiere mit pathogenen Mikroben oder deren Toxinen geimpft, sondern mit lebenden Hefezellen nach einer bestimmten Methode gefüttert werden. In dem Serum dieser soll dann ein bisher nicht näher bekannter Stoff enthalten sein, der weder bakterizid noch antitoxisch wirkt, dabei aber die Fähigkeit besitzt, Infektionen durch Staphylococci, Streptococci, Pneumococci, ja selbst Tuberkelbazillen zu heilen. Der Leukocytengehalt des Blutes der mit Hefe gefütterten Tiere ist nach Deutschmann nicht vermehrt, der opsonische Index des Serums unterscheidet sich nicht von dem des normalen. Es handelt sich also hier nicht um ein spezifisches, sondern um ein polyvalentes Serum, dessen Wirkung noch einer Erklärung harret. Empfohlen wurde es von Deutschmann:

1. bei ulzerösen und anderen entzündlichen Hornhautprozessen ohne Hypopyon teils phlyctanulären, teils infektiösen Ursprungs;
2. bei Ulcus serpens mit Hypopyon;
3. bei Keratitis parenchymatosa mit Verdacht einer tuberkulösen Grundlage;
4. bei Iritis plastica und serosa;
5. bei infektiösen Prozessen nach Verletzungen und Operationen.

Da das Serum nach Deutschmanns Angaben beim Menschen keinerlei unangenehme Nebenwirkungen hervorruft und völlig unschädlich ist, so entschloß ich mich vor einem halben Jahr zu seiner Anwendung und habe seitdem bei 40 Kranken davon Gebrauch gemacht, nachdem ich gleich in dem ersten Fall eine überraschend günstige Wirkung beobachtet hatte.

Er betraf eine Patientin, die an einer außerordentlich schweren Iritis plastica ohne nachweisbare Ursache bereits auswärts ohne Erfolg in der üblichen Weise zwei Wochen behandelt war. Bei ihrem Eintritt in die Klinik bot das rechte Auge folgenden Befund: oberes Lid ödematös, hochgradige conjunctivale und ciliare Injektion mit Chemosie der Conjunctiva, vordere Kammer zum großen Teil von einem dicken Exsudat eingenommen, welches Iris und Pupille verdeckt; heftige Schmerzen, Visus bis auf Lichtschein aufgehoben. Patientin wurde drei Tage lang mit Atropin, Kataplasmen, Punktion der Vorderkammer und Aspirin ohne jeden Erfolg behandelt und erhielt dann eine subkutane Injektion von 2 cem Serum. Schon am nächsten Tage zeigte sich eine Abnahme der Entzündungserscheinungen; drei weitere Injektionen — einen Tag um den andern ausgeführt — bewirkten eine völlige Resorption des Exsudats, die Pupille erweiterte sich jetzt auf Atropin, der anfangs diffus getrübe Glaskörper hellte sich schnell auf, und Patientin konnte nach 28 Tagen mit S=0.7 entlassen werden.

Vier weitere Fälle von ungewöhnlich schwerer Iritis plastica, die der üblichen Behandlung Trotz geboten hatten, wurden durch drei bis fünf Seruminjektionen gleichfalls relativ schnell geheilt.