ARBEITEN AUS DEM STAATSINSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE UND DEM GEORG SPEYER-HAUSE ZU FRANKFURT A. M.

BEGRÜNDET VON PAUL EHRLICH

HERAUSGEGEBEN VON

DR. W. KOLLE
DIREKTOR DES STAATSINST. FÜR EXP. THERAPIE UND DES GEORG SPEYER-HAUSES
O. HONORARPROFESSOR AN DER UNIVERSITÄT FRANKFURT A. M.

Heft 29

W. Kolle und R. Prigge: Sind die Neutralisations- und Flockungsgeschwindigkeiten der Diphtheriesera von Einfluß auf die Heilwirkung.
W. Pockels: Experimentelle Studien über die Wirkung des Retikuloendothels auf die Toxizität und die Heilwirkung der Arsenobenzole.

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1934

Alle Rechte vorbehalten
Printed in Germany

Aus dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. Kolle).

I.

Sind die Neutralisations- und Flockungsgeschwindigkeiten der Diphtheriesera von Einfluß auf die Heilwirkung.

Von

W. Kolle und **R. Prigge.**

Sicher feststehend ist die für 4—6 Wochen, je nach Dosierung, wirksame Schutzkraft des Diphtherieserums gegen Ansteckung. Das ist durch die passive Immunisierung in Kinderkliniken hundertfach bestätigt. Ebenso ist die Heilkraft des Serums bei den meisten Fällen von Diphtherie, in denen es frühzeitig nach Beginn der Erkrankung angewandt wird, unumstritten. Aber es gibt viele Fälle von Diphtherie, und es kommen Epidemien vor, bei denen die Diphtherieserumtherapie versagt. Dieses Versagen des Antitoxins wird von den einzelnen Autoren in verschiedener Weise erklärt. Die einen führen Mischinfektionen an, andere nehmen besonders stark gift-erzeugende Stämme an, wieder andere schieben dem infizierten Organismus den Hauptanteil an dem Versagen zu. Am meisten hat bisher die Ansicht Anhänger gefunden, daß der Zeitpunkt, an dem das Diphtherieserum injiziert wird, von ausschlaggebender Bedeutung für die Heilwirkung ist. Die Frage, wie weit diese Annahme zutrifft, läßt sich experimentell beantworten und ist tatsächlich bearbeitet worden. So haben Kolle und Schlossberger im Jahre 1918/19 in großen Versuchsreihen an Meerschweinchen den Nachweis erbracht, daß mit Diphtheriegift vergiftete oder mit lebenden Diphtheriebazillen infizierte Tiere nur bis zu einem ganz bestimmten Zeitraum nach der Infektion, auch wenn größte Mengen des Antitoxins einverleibt werden, zu retten sind. Diese Autoren stellen deshalb als den dominanten Faktor beim Versagen des Diphtherieantitoxins in den Vordergrund, daß in dem Momente, in dem gerade eine für den Menschen tödliche Dosis des Diphtherietoxins von den lokalen Herden aus resorbiert und an bestimmte Elemente verankert ist, eine Rettung nicht mehr möglich erscheint. Für alle anderen Theorien, warum das Diphtherieserum versagt, fehlen bisher solche exakten Beweise. Weder Mischinfektionen noch eine besondere Virulenz der aus

malignen Diphtheriefällen isolierten Bazillen, noch konstitutionelle Momente konnten bisher klinisch oder experimentell als ausschlaggebend festgestellt werden. Dabei soll natürlich keineswegs in Abrede gestellt werden, daß nicht alle diese Faktoren, namentlich beim Zusammentreffen, von Bedeutung für die Fehlschläge der Serumtherapie der Diphtherie sein können. Zum mindesten ist zuzugeben, daß Diphtheriestämme, die sich besonders schnell vermehren oder besonders viel Gift produzieren, den Patienten schneller zu dem kritischen Punkt hinführen, an welchem die Serumtherapie zu spät kommt, als Stämme mit geringerer Virulenz. Es können auch Unterschiede in der Giftproduktion eines und desselben Stammes bei verschiedenen Menschen in Frage kommen.

Neuerdings ist nun die Aviditätsfrage der Antitoxine wieder zur Erklärung von Versagern bei der Serumbehandlung der Diphtherie herangezogen worden. R. Kraus war der erste, der Aviditätsunterschiede beim Diphtherieserum festgestellt hat. Er fand, daß Diphtherieantitoxin-haltige Sera, von verschiedenen Pferden gewonnen, sich nicht gleich in bezug auf die Bindungszeit des Antitoxins im Reagensglase verhielten; dies ließ sich in ausgedehnten Versuchsreihen feststellen. Kraus fand rasch und langsam das Toxin in vitro bindende antitoxische Pferdesera. Als Ramon die Flockung festgestellt hatte, die beim Mischen von Diphtherieantitoxin und Diphtherietoxin entsteht, fand er auch, daß Diphtheriesera von verschiedenen Pferden eine ganz verschiedene Flockungszeit mit einem und demselben Gift aufweisen können. Diese Beobachtungen sind nun von den Klinikern ebenso wie von den Serologen zur Erklärung der Versager ausgewertet worden. Es sollten die rasch flockenden und rasch in vitro Gifte-bindenden Sera, d. h. solche, die eine hohe „Avidität" aufwiesen, auch eine größere Heilkraft besitzen. Die Untersuchungen von Madsen und Schmidt, Schmidt, O'Brien, Glenny und Barr, Glenny, Barr, Ross und Stevens u. a. haben eine große Reihe wichtiger Feststellungen über die Flockungsgeschwindigkeit (Kf) der Diphtheriesera sowie über ihre Neutralisationsgeschwindigkeit in vitro (Kn) ermöglicht. Allerdings konnten sich bereits Madsen und Schmidt davon überzeugen, daß kein eigentlicher Parallelismus zwischen diesen beiden Werten besteht. Es ist aber von ihnen empfohlen worden, nur rasch das Toxin bindende Diphtherieserum für die Therapie beim Menschen zu verwenden. Diese Frage ist von großer Bedeutung für die Serumherstellungswerke. Sie würde, da nicht alle nach der Ehrlichschen Methode ausgewerteten Sera, welche einen höheren Wert an Antitoxineinheiten aufweisen, auch rasch binden, zu einer Verteuerung der Serumtherapie führen, da nur ein Teil der immunisierten Pferde Sera liefern, die bei hohem Gehalt an Antitoxineinheiten zugleich rasch flocken und binden.

Mit Rücksicht auf die theoretische und praktische Seite dieses Problems haben wir in ziemlich ausgedehnten Versuchsreihen an Meerschweinchen und Kaninchen vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Diphtherieseren angestellt. Es wurden zu diesen Versuchen neben dem nichtflockenden

Diphtherie-Standardserum schwach-avide und hochavide Sera herangezogen. Eine Uebersicht über die Neutralisations- und Flockungszeiten der zu den Heilversuchen herangezogenen Diphtheriesera gegenüber einem und demselben Diphtheriegift zeigt die Tabelle 1, in welcher die Sera nach ihrer Bindungszeit (Kn) angeordnet sind. Wichtig sind hierbei nur die gewaltigen Unterschiede in der Neutralisationsgeschwindigkeit der verschiedenen Sera, während die Einteilung in „schwachavide" und hochavide" Sera als mehr oder weniger subjektiv zu betrachten ist. Da die Neutralisationszeit des Serums D 789 ungefähr das Hundertfache des bei Serum D 924 gefundenen Wertes darstellte, haben wir die Grenze so gezogen, daß Sera, deren Flockungszeit bis zum Zehnfachen des Minimalwertes geht, als „hochavid" zu gelten haben, Sera mit einer zwischen dem Zehnfachen und Hundertfachen des Minimalwertes liegenden Flockungszeit dagegen als „schwachavid".

Tabelle 1.

Neutralisations- und Flockungszeiten der zu den Heilversuchen herangezogenen Diphtheriesera gegenüber dem Diphtheriegift T 32.

	Serum	Kn	Kf	Bemerkungen
1	D 789	24 Std.	48 Std.	schwachavid
2	RX 414 A	12 „	176 „	
3	B 2086	6 „	7 „	
4	RX 405 A	2 „	13 „	hochavid
5	H 3820	2 „	3 „	
6	Diphtherie-Standardserum	1 „	flockt nicht	
7	D 924	15 Min.	40 Min.	
8	E 835	.	.	Mischsera
9	IG. 3902	.	5 Std.	

Die Sera D 789 und D 924 wurden uns von Dr. Madsen (Statens Seruminstitut, Kopenhagen), die Sera RX 405 A, RX 414 A und H 3820 von Dr. O'Brien (The Wellcome Physiological Research Laboratories, Beckenham) und das Serum B 2086 von Prof. Schmidt (Behringwerke, Marburg a. L.) zur Verfügung gestellt. Die Sera E 838 und IG. 3902 waren Handelssera.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß die Tiere teils subkutan, teils intravenös Diphtherietoxin erhielten und daß dann nach wechselnden Zeiträumen intravenös Diphtherieantitoxin in wechselnden Dosen injiziert wurde. In einem Vorversuch, den Tabelle 2 wiedergibt, wurden Kaninchen nach subkutaner Injektion einer etwa 3 dl_{100}[1]) entsprechenden Giftdosis nach verschieden langer Zeit mit subkutan appliziertem Serum behandelt. Es ergab sich hierbei, daß eine Rettung der Versuchstiere noch 2 Stunden nach Einverleibung des Giftes möglich war. Bis zum Ablauf der 4. Stunde war nur bei einzelnen Tieren noch die Heilung zu erzielen. Und zwar hing diese offenbar von individuellen Faktoren, nicht von der Größe der Serumdosis ab. Nach 6 Stunden war eine Heilung nicht mehr möglich.

1) Als dl_{100} wird nach Trevan die kleinste Giftdosis bezeichnet, welche sämtliche Versuchstiere — 100 Proz. — innerhalb von 5 Tagen tötet (dosis certe letalis minima).

Es mag besonders betont werden, daß zu diesem wie zu allen folgenden Versuchen ausschließlich Kaninchen von etwa 1500 g Körpergewicht verwandt wurden; Tiere, die um mehr als 25 g von diesem Gewicht nach oben oder unten abwichen, wurden in keinem Falle herangezogen!

Tabelle 2.
Vorversuche mit einem Mischserum aus dem Handel.
Versuchstier: Kaninchen. Gift: subkutan. Serum: subkutan.

Vergiftung mit Gift T 107	Behandlung mit Serum E 835			
	Zeit nach Vergiftung	Dosis pro 1500 g		
		7,5 AE	15 AE	30 AE
0,039 ccm pro 1500 g = $3^1/_4$ dl_{100}	sofort	00	00	00
dgl.	1 Std.	0	0	0
„	2 „	00	00	00
„	3 „	(†)	†	0
„	4 „	0	0	†
„	6 „	†	†	†
„	8 „	†	†	†
„	24 „	†	†	†

Zeichenerklärung: † = akuter Tod (bis zum Ende des 5. Tages), (†) = Spättod (bis zum Ende des 10. Tages), 0 = überlebend. Die Zeichen stellen jeweils ein einzelnes Tier dar.

Im nächsten Versuche (Tabelle 3 A) wurde die Giftdosis etwas herabgesetzt, und das Serum wurde intravenös gegeben. Die zeitliche Grenze der Wirksamkeit des Serums war hierdurch etwas hinausgeschoben. Eine Rettung der Versuchstiere gelang noch nach 4 Stunden, später jedoch nur in einzelnen Fällen. Nach 18 Stunden war eine Beeinflussung der Vergiftung überhaupt nicht mehr möglich. Dabei ließ sich ein Unterschied in der Wirksamkeit der Sera nicht erkennen: während es 6 Stunden nach Vornahme der Vergiftung den Anschein hatte, als sei das „hochavide" Serum H 3820 besser wirksam als das „schwachavide" Serum RX 414 A (freilich auch besser als das „hochavide" Serum RX 405 A), schien 2 Stunden später das „schwachavide" Serum RX 414 A die Intoxikation besser zu beeinflussen als das „hochavide" Serum RX 405 A. Gerade die scheinbare Unregelmäßigkeit dieses Ergebnisses zeigt, daß nicht die Unterschiede in der Avidität der Sera, sondern nur Unterschiede in dem individuellem Verhalten der Versuchstiere eine Rolle spielten, nachdem die einer zuverlässigen Heilwirkung gesetzte Grenze von 4 Stunden einmal überschritten war.

In sehr illustrativer Weise wird dieses Versuchsergebnis durch die in Tabelle 3 B wiedergegebenen Versuche ergänzt. Es geht aus ihnen hervor, daß die Dosierung ebensowenig wie die Aviditätsunterschiede den Krankheitsverlauf zu beeinflussen vermag, wenn der kritische Zeitpunkt überschritten ist. Die Bedeutung des individuellen Verhaltens zeigt besonders deutlich der Umstand, daß einige Tiere durch 1,5 AE zu retten waren, während andere trotz Anwendung der 50fachen Serummenge der Vergiftung erlagen!

Tabelle 3.
A. Heilversuche mit einem schwachaviden und zwei hochaviden Diphtheriesera.
Versuchstier: Kaninchen. Gift: subkutan. Serum: intravenös.

Vergiftung mit Gift T 107	Behandlung				
	Dosis pro 1500 g	Zeit nach Vergiftung	Serum RX 414 A (schwachavid)	Serum RX 405 A (hochavid)	Serum H 3820 (hochavid)
0,024 ccm pro 1500 g = 2 dl_{100}	**30 AE.**	sofort*)	000	000	000
dgl.	dgl.	1 Std.	000	000	000
„	„	2 „	000	000	000
„	„	4 „	000	000	000
„	„	6 „	0(†)(†)	000(†)(†)(†)††	000
„	„	8 „	(†)(†)(†)	(†)††	00(†)
„	„	10 „	(†)††	0(†)(†)	0(†)†
„	„	12 „	†††	†††	0††
„	„	18 „	†††	†††	†††
„	„	24 „	†††	†††	†††

*) 3 Tiere, denen 0,15 ccm Normal-Pferdeserum pro 1500 g sofort nach der Vergiftung intravenös injiziert wurden, starben akut.

B. Einfluß der Dosierung auf die Heilbarkeit einer 6 Stunden zurückliegenden Diphtherieintoxikation.
Versuchstier: Kaninchen. Gift: subkutan. Serum: intravenös.

Vergiftung mit Gift T 107	Behandlung		
	Zeit nach Vergiftung	Dosis pro 1500 g	Serum RX 405 A hochavid
0,024 ccm pro 1500 g = 2 dl_{100}	6 Std.	150 AE	00
dgl.	dgl.	75 „	(†)(†)
„	„	42 „	(†)(†)(†)
„	„	37,5 „	0(†)†
„	„	33 „	00(†)
„	„	30 „	000(†)(†)(†)††
„	„	27 „	0(†)†
„	„	24 „	000
„	„	21 „	0(†)†
„	„	15 „	0(†)
„	„	7,5 „	(†)(†)
„	„	3 „	00
„	„	1,5 „	00
„	„	0,75 AE	††
„	„	0,3 „	(†)†
„	„	0,15 „	††
„	„	0,075 „	††
„	„	0,03 „	††
„	„	0,015 „	††

Das Fehlen eines Unterschiedes zwischen der Heilwirkung schwachavider und hochavider Diphtheriesera zeigen auch die in Tabelle 4 und 5 zusammengestellten Versuche, bei denen die Beeinflußbarkeit der intra-

venösen Vergiftung studiert wurde. Das Ergebnis dieser Versuche stimmte mit den übrigen Ergebnissen durchaus überein; nur war die zeitliche Grenze für die Wirksamkeit des Diphtherieserums viel enger gezogen als bei subkutaner Applikation des Toxins, ein Umstand, der sich ohne weiteres aus dem Wegfall aller der Resorption des Giftes entgegenstehenden Hemmungen erklärt.

Tabelle 4.
Heilversuche mit einem schwachaviden und einem hochaviden Diphtherieserum.
Versuchstier: Kaninchen. Gift: intravenös. Serum: intravenös.

Vergiftung mit Gift T 107	Behandlung			
	Dosis pro 1500 g	Zeit nach Vergiftung	Serum B 2086 (schwach-avid)	Serum D 924 (hochavid)
0,018 ccm pro 1500 g iv.	**150 AE**	sofort*)	000	000
„	„	2 Std.	††††	††††
„	„	4 „	††††	††††
„	„	6 „	††	††††

*) Drei Tiere, denen sofort nach der Vergiftung 1,5 ccm Normal-Pferdeserum pro 1500 g iv. injiziert wurden, starben akut.

Tabelle 5.
Heilversuche mit 2 schwachaviden und 2 hochaviden Diphtheriesera.
Versuchstier: Kaninchen. Gift: intravenös. Serum: intravenös.

Vergiftung mit Gift T 32	Behandlung					
	Zeit nach Vergiftung	Serum D 789 schwach-avid	Serum RX 414 A schwach-avid	Serum RX 405 A hochavid	Diphtherie-Standardserum hochavid	
		1 AE*)	1 AE	1 AE	1 AE	10 AE
0,0468 ccm pro 1500 g = 6 dl_{100}	sofort	00	00	00	00	0000
dgl.	1 Min.	00	00	00	00	00
„	2 „	00	00	00	00	00
„	5 „	00	††	0(†)	00	00
„	10 „	00	0(†)	0(†)	0†	00
„	15 „	(†)(†)	0(†)	(†)†	0†	000(†)
„	30 „	0†	(†)†	††	(†)†	00††
„	60 „	††	††	††	††	0†††
„	120 „	.	.	.	.	††††

*) Serumdosis pro 1500 g.

Auch Tabelle 6 A läßt erkennen, daß selbst durch Verwendung größerer Tierserien kein Unterschied in dem therapeutischen Vermögen der Sera nachzuweisen ist, die auf die Differenzen in der Avidität zurückgeführt werden können. Während es z. B. 15 Minuten nach der Vergiftung den Anschein hatte, als sei das „hochavide“ Serum etwas wirksamer, wurde die Irrigkeit dieser Annahme ohne weiteres evident, als nach weiteren 15 Minuten gerade von den mit „schwachavidem“ Serum gespritzten Tieren ein größerer Anteil gerettet wurde!

Während die früheren Versuche gezeigt hatten, daß nach Ueberschreitung des kritischen Zeitpunktes weder die Avidität der Sera noch die Dosierung an dem negativen oder zweifelhaften Ergebnis der Behandlung etwas zu ändern vermag, zeigt Tabelle 6 B, daß vor diesem Zeitpunkt ganz andere Verhältnisse bestehen: zwar sind Unterschiede in der Avidität, wie wir soeben zeigten, auch hier ohne Einfluß auf die Heilwirkung, nicht jedoch Unterschiede in der Dosierung. Durch Variation der Serumdosis ließ sich vielmehr zu einem Zeitpunkt, an welchem noch keine feste Bindung des Giftes an lebenswichtige Zellgruppen zustande gekommen war, nämlich 15 Minuten nach der Ueberschwemmung des Kreislaufes mit einer dem Sechsfachen der tödlichen Dosis entsprechenden Giftmenge eine völlige Verschiebung des Heilergebnisses erzwingen. Wenn die angewandte Antitoxinmenge verzehnfacht wurde, konnte die Heilwirkung ganz erheblich ge-

Tabelle 6.
Heilversuche mit einem schwachaviden und einem hochaviden Diphtherieserum.
A. Nach verschiedener Einwirkungsdauer des Giftes.
B. Mit verschiedenen Serumdosen.
Versuchstier: Kaninchen. Gift: intravenös. Serum: intravenös.

A.

Vergiftung mit Gift T 32	Behandlung							
	Dosis pro 1500 g	Zeit nach Vergiftung	Serum RX 414 A (schwachavid)			Serum RX 405 A (hochavid)		
			Zahl der Tiere	geschützt	Prozent	Zahl der Tiere	geschützt	Prozent
0,0468 ccm pro 1500 g = 6 dl_{100}	1 AE	5 Min.	12	10	**83**	12	12	**100**
dgl.	dgl.	10 „	12	9	**75**	12	12	**100**
„	„	15 „	22	15	**68**	22	19	**86**
„	„	20 „	10	8	**80**	9	8	**89**
„	„	25 „	10	8	**80**	10	5	**50**
„	„	30 „	22	11	**50**	22	4	**18**
„	„	45 „	10	0	**0**	10	1	**10**

B.

Vergiftung mit Gift T 32	Behandlung							
	Zeit nach Vergiftung	Dosis pro 1500 g	Serum RX 414 A schwachavid			Serum RX 405 A hochavid		
			Zahl der Tiere	geschützt	Prozent	Zahl der Tiere	geschützt	Prozent
0,0468 ccm pro 1500 g = 6 dl_{100}	15 Min.	10 AE	10	10	**100**	10	10	**100**
dgl.	dgl.	5 „	10	9	**90**	10	10	**100**
„	„	2 „	10	9	**90**	10	10	**100**
„	„	1 „	22	15	**68**	22	19	**86**
„	„	0,5 „	10	2	**20**	10	3	**30**
„	„	0,25 AE	10	0	**0**	10	0	**0**

steigert werden (auf 100 Prozent), während schon die Verringerung auf den vierten Teil genügte, um den Prozentsatz der heilbaren Tiere auf Null herabzudrücken. Diese Versuchsanordnung zeigt in besonders eindringlicher Weise, wie notwendig es ist, die Behandlung der Diphtherie nicht nur so früh wie möglich, d. h. vor dem Eindringen einer tödlichen Dosis in den Organismus, sondern auch so energisch wie möglich durchzuführen.

Die Heilversuche an Meerschweinchen, zu denen ausschließlich Tiere mit einem zwischen 240 und 260 g liegenden Körpergewicht herangezogen wurden, führten zu einem in allen Punkten mit den bei Kaninchen gewonnenen Erfahrungen übereinstimmenden Ergebnis. Tabelle 7 zeigt, daß sich eine mit 3 dl_{100} ausgeführte subkutane Intoxikation noch 3 Stunden später mit Sicherheit durch 1 AE heilen läßt, während nach 4 und 6 Stunden „hochavide" Sera ebensowenig wie ein „schwachavides" zuverlässige Wirkung erkennen ließen. Aber auch durch Steigerung der Antitoxindosis auf das 1000fache (intravenöse Injektion von 0,5 ccm eines 2000fachen Diphtherieserums) war die Wirkung in diesem Zeitpunkt nicht mehr zu verbessern. Und bereits 8 Stunden nach der Intoxikation war die Rettung in allen Fällen unmöglich.

Tabelle 7.

Heilversuche mit einem schwachaviden und zwei hochaviden Sera, sowie mit einem Mischserum aus dem Handel.
Versuchstier: Meerschweinchen. Gift: subkutan. Serum: intravenös.

Vergiftung mit T 32 a	Behandlung					
	Zeit nach Vergiftung	Serum RX 414 A schwachavid	Serum RX 405 A hochavid	Diphtherie-Standard-Serum hochavid	Serum IG. 3902 (Mischserum)	
		1 AE*)	1 AE	1 AE	1 AE	1000 AE
0,036 ccm pro 250 g = 3 dl_{100}	1 Std.	000	000	000	.	.
dgl.	2 „	000	000	000	.	.
„	3 „	0000000000	0000000000	0000000000	.	.
„	4 „	00(†)	00†	0000(†)(†)	000	000
„	6 „	0000(†)†††††	000(†)(†)†††††	000000(†)(†)††	0000†††††††	000000(†)†††
„	8 „	†††	†††	†††	†††	†††

*) Serumdosis pro 250 g.

Tabelle 8 zeigt ein mit dem eben mitgeteilten durchaus übereinstimmendes Versuchsergebnis. Nur war die Heilwirkung gegenüber einer mit 1 dl_{100} durchgeführten Vergiftung wesentlich länger feststellbar. Der in Tabelle 8 wiedergegebene Versuch zeigt, wie unerläßlich notwendig es ist, daß die Antitoxinbehandlung vor der Verankerung einer tödlichen Dosis an die Körperzellen oder besser noch vor der Bildung dieser Giftmenge durch die Diphtheriebazillen und vor deren Uebertritt aus den lokalen Infektionsherden in den Gesamtorganismus einsetzt. Irgendeine mit den Aviditätsunterschieden in Beziehung zu bringende Differenz in der Heilwirkung der verschiedenen Seren war nicht festzustellen.

Tabelle 8.

Heilversuche mit einem schwachaviden und 2 hochaviden Sera sowie mit einem Mischserum aus dem Handel.
Versuchstier: Meerschweinchen. Gift: subkutan. Serum: intravenös.

Vergiftung mit T 32a	Behandlung					
	Zeit nach Vergiftung	Serum RX 414 A schwachavid	Serum RX 405 A hochavid	Diphtherie-Standardserum hochavid	Serum IG. 3902 (Mischserum)	
		10 AE*)	10 AE	10 AE	10 AE	1000 AE
0,012 ccm pro 250 g = 1 dl_{100}	4 Std.	000	000	000	.	.
dgl.	6 „	000	000	000	.	.
„	8 „	000	000	000	.	.
„	10 „	00†	(†)††	0†††	.	.
„	12 „	00(†)	(†)(†)†	000	00†	0††
„	15 „	†††	(†)(†)†	00(†)	00†	00(†)
„	18 „	†††	†††	(†)†††	†††	†††
„	21 „	†††	(†)††	†††	.	.
„	24 „	†††	†††	†††	†††	†††

*) Serumdosis pro 250 g.

Auch Tabelle 9, in der ein das Gegenstück zu den Tabellen 4—6 bildender Versuch dargestellt ist, zeigt kein anderes Ergebnis. Es mag besonders darauf hingewiesen werden, daß das Serum D 789, das von allen untersuchten Seren die längste Bindungszeit (24 Stunden), also die geringste „Avidität" besaß, eine intravenöse Vergiftung von Meerschweinchen mit dem Sechsfachen der sicher tödlichen Dosis nicht schlechter beeinflußte als ein Serum mit einer vierundzwanzigmal kleineren Bindungszeit!

Tabelle 9.

Heilversuche mit 2 schwachaviden und 2 hochaviden Diphtheriesera.
Versuchstier: Meerscheinchen. Gift: intravenös. Serum: intravenös.

Vergiftung mit T 32a	Behandlung					
	Dosis pro 250 g	Zeit nach Vergiftung	Serum D 789	Serum RX 414 A	Serum RX 405 A	Diphtherie-Standardserum
			schwachavid	schwachavid	hoch avid	hochavid
0,048 ccm pro 250 g = 6 dl_{100}	1 AE	sofort	00	00	00	00
dgl.	dgl.	1 Min.	00	00	00	00
„	„	2 „	00	00	00	00
„	„	5 „	00	00	00	00
„	„	10 „	00	00	00	0(†)
„	„	15 „	00	00	00	0†
„	„	30 „	(†)†	0(†)	††	(†)†
„	„	60 „	††	††	††	††

Als Ergebnis der Versuche können wir die Tatsache verzeichnen, daß Unterschiede in der Heilwirkung zwischen hochaviden und schwachaviden

Sera nicht experimentell festzustellen sind. Sowohl bei intravenöser wie subkutaner Zufuhr des Giftes ist nur bis zu einem bestimmten Zeitraum nach der Toxinzufuhr auch durch intravenöse Zufuhr großer Serummengen eine Heilung der vergifteten Tiere zu erzielen. Nach intravenöser Zufuhr des Giftes sind es oft nur ganz kurze Zeiträume, innerhalb deren sich die Tiere durch Antitoxin retten lassen. Es ist dies nur durch die Annahme zu erklären, daß sehr rasch eine irreversible Verankerung des Giftes erfolgt ist, das nach intravenöser Zufuhr ja viel schneller als nach subkutaner Injektion an die empfindlichen Zellen gelangt, zu denen das Gift Avidität besitzt. Auch die größten intravenös gegebenen Serumdosen sind nicht in der Lage, das Gift wieder von den Zellen zu entfernen, an die es fest verankert ist und die dadurch zum Absterben gelangen. Nach subkutaner Zufuhr des Giftes, das ja erst im Laufe von Stunden resorbiert wird, liegen die Werte zwischen 8 und 10 Stunden bei Meerschweinchen, und bei Kaninchen ungefähr zur gleichen Zeit. Unterschiede treten natürlich zutage, die von der Größe der einverleibten Giftdosis abhängen. Daß eine Rettung der vergifteten Tiere nach Ablauf einer bestimmten Frist auch durch erhebliche Steigerung der Antitoxindosis nicht mehr mit Sicherheit zu erreichen ist, geht besonders deutlich aus Tabelle 7 hervor; diese zeigt, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen 6 Stunden nach der Intoxikation manche Tiere selbst durch große Serummengen (1000 AE pro 250 g Gewicht) nicht mehr geheilt werden können, obwohl andere durch geringe Bruchteile dieser Dosis (1 AE) noch zu retten sind.

Bei intravenöser Einverleibung des Toxins ist es nur wenige Minuten nach der Toxinzufuhr möglich, durch das intravenös gegebene Antitoxin die Tiere am Leben zu erhalten. Zudem vermögen bestimmte Antitoxinmengen, auch wenn sie unmittelbar nach dem Gift injiziert werden, nicht so viel Toxin zu neutralisieren, wie bei gleichzeitiger Einverleibung von Gift und Serum. Z. B. konnte eine Antitoxinmenge von 1 AE, wie sie zu den in Tabelle 5 wiedergegebenen Versuchen verwandt wurde, 0,24 ccm des bei diesen Experimenten benützten Giftes, d. h. mehr als 30 tödliche Dosen neutralisieren, wenn Serum und Gift gemischt injiziert werden.

Diese Befunde gestatten wichtige Schlüsse für die menschliche Therapie. Bei einem Kind, das an Diphtherie erkrankt, weiß man nie den Zeitpunkt, in dem bereits eine tödliche Dosis oder mehr verankert ist. Hier spielen natürlich individuelle Unterschiede eine große Rolle, auch die Fähigkeit der Diphtheriebazillen, im menschlichen Körper, namentlich auf den Mandeln, Toxin zu erzeugen, und die individuellen Unterschiede in der Vernichtung dieser Gifte innerhalb der erkrankten Tonsillen und ihre Neutralisierung durch vorhandenes oder entstehendes Antitoxin.

Wir können die Ergebnisse unserer Versuche dahin zusammenfassen, daß die Avidität der Diphtheriesera (Neutralisationsgeschwindigkeit und Flockungsgeschwindigkeit) von keinem erkennbaren Einfluß auf die Heilwirkung ist. Die Erfolge der Serumtherapie stehen dominant in Zusammen-

hang mit dem Zeitpunkt, in dem das Diphtherieserum zur Anwendung gelangt. Je frühzeitiger das Serum nach dem Beginn der Infektion, der durch sehr verschieden lange Zeiträume von dem Anfang der manifesten Erkrankung getrennt sein kann, injiziert wird, desto größer ist die Aussicht zu heilen, d. h. das Toxin mit Antitoxin abzufangen und zu neutralisieren, und zu verhindern, daß eine für einen Menschen tödliche Dosis des Toxins oder mehr irreversibel verankert wird. Ist das geschehen, so vermag die Anwendung auch größter Mengen des Antitoxins nicht, den tödlichen Ausgang der Vergiftung zu verhindern. Jedoch liegen die Verhältnisse bei der menschlichen Diphtherie im allgemeinen nicht ungünstig, weil eine Giftdosis, die den Tod des Erkrankten bedingen würde, nicht mit einem Schlage in den Organismus hinein gelangt, sondern erst im Laufe größerer Zeiträume, manchmal erst mehrerer Tage aus den Diphtheriebazillen frei wird. Wenn die Seruminjektion sofort nach dem Auftreten der ersten klinischen Erscheinungen vorgenommen wird, ist es daher in der Mehrzahl der Fälle möglich, durch Neutralisierung des nicht fest verankerten Toxins wie der nachträglich noch in den Organismus eindringenden Giftmengen den tödlichen Ausgang der Erkrankung zn verhüten.

Aus dem Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg Speyer-Haus
in Frankfurt a. M. (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. W. Kolle).

II.

Experimentelle Studien über die Wirkung des Retikuloendothels auf die Toxizität und die Heilwirkung der Arsenobenzole.

Von

Dr. **W. Pockels,**

Oberarzt an der Universitätskinderklinik Frankfurt a. M.,
Direktor Prof. Dr. v. Mettenheim.

I. Allgemeiner Teil.

Im Verlaufe der letzten 20 Jahre hat sich die Meinung von der Rolle des retikuloendothelialen Systems (R.E.S.) als eines Trägers bedeutsamer physiologischer Funktionen und wichtigen Faktors im pathologischen Geschehen allenthalben durchgesetzt.

Nach den grundlegenden Arbeiten von Aschoff und seiner Schule stellt das R.E.S. einen Komplex von Zellen dar, deren besonderes Merkmal in der Intensität der Speicherung und Schnelligkeit der Phagozytose besteht. Das neuere Schrifttum unterscheidet ein R.E.S. im engeren und im weiteren Sinne. Zu jenem rechnet man die Retikulumzellen der Milzpulpa, die der Rindenknötchen, der Markstränge, der Lymphknoten und schließlich des sonstigen lymphatischen Gewebes; außerdem die Retikuloendothelien der Lymphsinus, der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Kupfferschen Sternzellen, der Kapillaren des Knochenmarks, der Nebenniere und der Hypophyse. Unter dem R.E.S. im weiteren Sinne versteht man außer den eben genannten Zellen auch noch die Histiozyten des Gewebes und die Splenozyten der Milz. Volterra, der die Bezeichnung „retikulohistiozytäres System" eingeführt hat, legt den größten Wert auf die Bedeutung der speichernden Zellen, die den retikulären Hüllen der Kapillargefäße und Drüsen aufgelagert sind. Sinke schließt sich den Anschauungen von Volterra an, lehnt aber auf Grund eingehender Untersuchungen ab, die Kapillarendothelien der Hypophyse als zum R.E.S. gehörig zu betrachten. Jaffé und andere Autoren möchten lieber den Namen „retikuloendotheliales System" durch „aktives Mesenchym" ersetzt wissen.

Zusammenfassend kann man also sagen: Das R.E.S. bildet im Organismus einen umfangreichen Funktionskomplex, ohne indessen ein anatomisch geschlossenes System darzustellen.

Der Umstand, daß die Zellgruppen des R.E.S. über den ganzen Körper verteilt sind, hatte zur Folge, daß dies Funktionsgebiet mit verschiedenen Methoden und von verschiedenen Standpunkten aus erforscht wurde. Vor allem ist die Milz als eines der größten Organe des R.E.S. experimentellen Eingriffen besonders zugänglich, so daß auch der größte Teil aller Arbeiten sich mit diesem Organ beschäftigt.

Es würde die Grenzen dieser Arbeit und überhaupt des zu besprechenden Gebietes überschreiten, wenn die mannigfaltigen Funktionen des R.E.S. ausführlich besprochen würden. Ich begnüge mich, nur die wichtigsten Tatsachen bzw. Forschungsergebnisse zu erwähnen.

Zahlreiche Arbeiten befassen sich mit den Beziehungen der Milz zum Stoffwechsel, ohne daß übereinstimmende Ergebnisse erzielt werden konnten. Randles berichtet über Versuche, in denen er keinen Einfluß der Milzexstirpation auf den Cholesterinspiegel feststellen konnte, während Lepehne nach diesem Eingriff den Blutcholesterinspiegel ansteigen sah. Rosenthal, Moses und Petzal berichten über experimentelle Untersuchungen, bei welchen nach Milzentfernung ein Anstieg des Blutcholesterinspiegels zu beobachten war. Nach Feststellungen von Abelous und Soula tritt die physiologische Hypercholesterinämie nicht ein, wenn die Milzexstirpation der Nahrungszufuhr vorausgegangen ist, doch kann durch Milzverfütterung der bei der Milzexstirpation ausgebliebene physiologische Anstieg wieder erreicht werden. Von großer Bedeutung für die Funktion des R.E.S. sind die Untersuchungen von Anitschkow, der die Affinität des R.E.S. zum Cholesterin nachwies. Er stellte fest, daß das R.E.S. Fettsubstanzen, besonders aber das Cholesterin im Blute abfängt, und daß bei experimenteller Verfütterung von Cholesterin die Versuchstiere eine hochgradige Cholesterinablagerung im R.E.S. aufweisen. Rémond verglich entmilzte Tiere mit rachitischen Tieren und zeigte, daß sowohl entmilzte als auch rachitische Tiere nicht imstande sind, Lipoide zu verwerten.

Weitere experimentelle Versuche zeigten die nahen Beziehungen zwischen Milzfunktion und Blutgerinnung. Bei splenektomierten Tieren konnte Viale eine Beschleunigung der Blutgerinnung nachweisen. Stephan sowie Nonnenbruch und Szyska konnten diesen Befund bestätigen.

Mayr und Moncorps sehen die Eosinophilie als Ausdruck einer Unterfunktion der Milz an. Sie beobachteten bei Hauterkrankungen nach Milzverabreichung Schwinden der Symptome unter gleichzeitiger günstiger Beeinflussung des Krankheitsverlaufes.

Nach Barcroft fällt der Milz auch die Funktion der Blutverteilung zu.

Aus dem großen Schrifttum über Milz und R.E.S. habe ich die oben angeführten Tatsachen besonders hervorgehoben, da sie für die Beurteilung der physiologischen Rolle der Milz wertvoll sind.

Zahlreiche Arbeiten weisen auf die Bedeutung hin, die der Milz und dem R.E.S. bei pathologischen Prozessen zufällt. Manche Autoren (Braunstein, Fichera und Mitarbeiter, Tinossi, Brueda, Maisin u. a.)

konnten tierexperimentell und in vitro nachweisen, daß der Milz eine hemmende Wirkung in bezug auf das Wachstum der Tumoren bei Tieren zukommt. In klinischen Untersuchungen gelang es Zacherl, eine erhöhte zytolytische Wirkung des Serums Krebskranker nachzuweisen, wenn die Patienten mit Milz vorbehandelt wurden. Fischer-Wasels kombinierte bei bösartigen Tumoren die Zufuhr von Milzsubstanz mit Gasatmung. Woglom versuchte durch Injektionen von Milzsubstanz Mäuse gegen Karzinome widerstandsfähiger zu machen. Nach Implantation von Milz und Thymus sah Theilhaber eine starke Abwehr gegenüber menschlichen Karzinomen auftreten. Fichera hat Milz, Thymus, Lymphdrüsen und Nebennieren von jungen Ziegen mit gutem Erfolge beim Menschen verwendet.

Von besonderem Interesse scheinen mir für meine experimentellen Versuche die Arbeiten von Caspari und seinen Mitarbeitern über die Beziehungen des R.E.S. zum Tumorenwachstum zu sein. Caspari konnte in großen Reihenuntersuchungen feststellen, daß bei schnellem Zerfall der Tumorzellen eine unspezifische Immunität gegen Tumoren auftritt, die auf eine Reizung des R.E.S. durch diese Zerfallsstoffe zurückzuführen ist. Diese, besonders bei Transplantationstumoren auftretenden Stoffe nennt Caspari „Nekrohormone". Bei der Transplantation treten diese Zerfallsstoffe besonders deutlich in Erscheinung, weil der größte Teil des Implantates nekrotisch wird. So tritt bei Transplantationstumoren ein starker Schub der Nekrohormone ins Blut und bewirkt z. B. die sehr ausgesprochene und bleibende Resistenz bei der ersten Uebertragung nicht hochgezüchteter Spontantumoren bei der überwiegenden Zahl der beimpften Tiere. Nach Calò entstehen während der Entwicklung eines Transplantationstumors in der Leber, Niere und Lunge zum größten Teil aus Histiozyten bestehende zirkumskripte vaskuläre Herde, die bis zum 7. Tage nach der Impfung wachsen und sich dann verkleinern. Gleichzeitig beobachtete er eine Vergrößerung und starkes Hervortreten der Kupfferschen Sternzellen. Die Milz reagiert auf die Transplantation mit einer lymphozytären Hyperplasie, die aber zurückgeht, um einer retikulären Hyperplasie Platz zu machen. Alle diese von Calò beschriebenen Reaktionen werden als Ausdruck unspezifischer Abwehrvorgänge aufgefaßt. Nach Caspari kommt der unspezifischen Nekrohormonwirkung eine „spezifische Komponente" zu, bedingt durch die verschiedene Zusammensetzung der Abbauprodukte beim Zerfall verschiedener Gewebe. Eine besonders ausgiebige Immunitätsreaktion muß nach dieser Vorstellung statthaben, wenn Gewebe, das dem R.E.S. selbst angehört, zu Zerfall geht. Von dieser Anschauung ausgehend, haben Caspari und Floercken den Einfluß der Milzunterbindung auf das Geschwulstwachstum untersucht. Dabei tritt allmähliche Nekrose großer Teile der Milz oder des ganzen Organs ein. Der Effekt dieses Eingriffs auf das Geschwulstwachstum war in der Tat besonders beweisend.

Die immunbiologische Funktion des R.E.S. ist von vielen Autoren untersucht worden. Daß die Milz hierbei das Zentralorgan für die Immunkörper

darstellt, haben erstmalig Pfeiffer und Marx festgestellt. Die große Bedeutung, die der immunbiologischen Funktion der Milz zukommt, haben Metschnikoff, Ribbert und Bieling durch den Nachweis der Toxinadsorption in der Milz erbracht. Ferner haben Bieling und Isaac gezeigt, daß die Einspritzung eines spezifischen Blutambozeptors dazu führt, daß die damit beladenen roten Blutkörperchen sich in großen Mengen in der Milz anhäufen und hier der Phagozytose verfallen. Aehnliche Verhältnisse findet man auch bei bakteriellen Infektionen. Intraperitoneal injizierte virulente Meningokokken konnten, nachdem das Blut frei von Erregern war, in der Milz, der Leber und im Knochenmark nachgewiesen werden (Thomson und Wulf). Meyer und Nielson und Feusier sahen bei intravenöser Injektion von lebenden Typhusbakterien den gleichen Vorgang. Aehnliche Erfahrungen liegen auch bei anderen Krankheitserregern vor (Verskow, Jensen Kobajaschi, Manwaring und Fritschen, Kuczynski). Aus allen diesen Untersuchungen geht hervor, daß Milz und Leber eine wichtige Rolle bei der Infektionsabwehr spielen.

Die eben erwähnten Versuche und Beobachtungen geschahen bei vollkommen intaktem R.E.S. Wird aber die Funktion des R.E.S. in irgendeiner Weise gestört, z. B. durch Milzexstirpation oder Blockade usw., so erfahren die immunbiologischen Vorgänge eine wesentliche Veränderung. Wenn auch, wie aus der Literatur hervorgeht, die teilweise erfolgte Ausschaltung des R.E.S. eine Beeinflussung der immunbiologischen Vorgänge im Organismus unbestritten zur Folge hat, so können die Versuchsergebnisse doch nicht als eindeutig bezeichnet werden, ja sie widersprechen sich geradezu. Den Grund hierfür kann man darin suchen, daß bei solchen Versuchen verschiedene Tierarten zur Verwendung kamen, ferner, daß es nicht gelingt, mit der heutigen Technik das ganze R.E.S. vollkommen auszuschalten, und daß die experimentell gesetzten Schädigungen des R.E.S. durch Regenerationsvorgänge und Proliferation der Endothelzellen im Organismus ausgeglichen werden können.

Vielfach aber kommt es bei den Maßnahmen, die die Ausschaltung des R.E.S. bezwecken, besonders aber bei der Blockade, nur zu einer temporären Lähmung mit nachfolgendem Reizzustand. So konnten Neufeld und Mayer feststellen, daß bei der Maus durch Entmilzung mit gleichzeitiger Eisen-Zuckerblockade die Ausbildung einer Immunität gehemmt wird. Nach Meyer geht durch die gleichzeitige Splenektomie und Eisen-Zuckerblockade die künstliche Immunität verloren.

Muretti wies nach, daß Mäuse und Ratten nach der Splenektomie empfindlicher sind als nicht entmilzte Tiere. Andererseits fanden Noothaas und Mayeda die Splenektomie bei experimenteller Kaninchenlues ohne Einfluß auf den Infektionsverlauf. Seiffert sah bei Meerschweinchentuberkulose keine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch Splenektomie. Dagegen konnte er feststellen, daß bei Meerschweinchen die Hautempfindlichkeit gegenüber Tuberkulin durch die Blockade des R.E.S. wesentlich gesteigert wird, je-

doch nicht durch die Entmilzung. Seiffert fand bei splenektomierten und blockierten Tieren sogar eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit gegenüber Paratyphusbazillen. Für die Verminderung der Immunität durch Ausschaltung des R.E.S. sprechen die Versuche von Kikuth, Gonder, Rodenwald und Penschew. Lauda und Kikuth zeigten, daß Ratten nach Entmilzung an Bartonellananämie zugrunde gehen, während unversehrte Tiere nicht erkranken.

Da nach diesen Versuchen durch Ausschaltung der Milz die Antikörperbildung geschwächt wird, wurde versucht, durch Zufuhr von Milz bzw. Milzextrakt die Antikörperbildung zu steigern. Paschen sah nach Milzexstirpation viel geringere Immunität gegen das Vakzinevirus. Schlack dagegen konnte durch Einverleibung eines eiweiß- und lipoid-freien Milzextraktes bei nicht entmilzten Tieren den Immunitätsgrad gegen Vakzinevirus erhöhen. Ebenso waren die Abwehrkräfte gegen Diphtheriebazillen und Staphylokokken gesteigert. Louros behandelte Mäuse prophylaktisch und therapeutisch mit Milzlipoiden und stellte bei Streptokokkeninfektionen eine weit größere Abwehrkraft der Versuchstiere im Vergleich zu den Kontrolltieren fest. Parallelversuche mit Kohlehydraten, Eiweißstoffen, Metallsalzen, Kohle, Pufferlösungen und Vitaminen ergaben viel geringere Wirkung. Louros glaubte deshalb, die Milzextrakte bei der Therapie der Sepsis wegen ihrer günstigen Einwirkung auf den Stoffwechsel empfehlen zu können.

Untersuchungen des Verfassers über die Wirkungen der Organextrakte des R.E.S. führten zu recht interessanten Ergebnissen, die hier kurz zusammengefaßt seien:

1) Durch die therapeutische sowie die prophylaktische Anwendung von eiweißhaltigem und eiweißfreiem Milz- und Lungenextrakt können die Abwehrkräfte bei Infektion der Mäuse mit verschiedenen Streptokokkenstämmen beträchtlich erhöht werden. Dagegen zeigten unbehandelte Tiere und solche, die mit Leberextrakt und Katalaselösungen behandelt wurden, keine Steigerung der Abwehrkräfte.

2) Während dem Milzextrakt eine gute therapeutische und prophylaktische Wirkung zuzuschreiben ist, ist Leberextrakt therapeutisch nur in sehr schwachem Maße wirksam.

3) Der Eiweißgehalt der Extrakte scheint bei der Streptokokkeninfektion nur eine geringe Rolle zu spielen. Im Gegensatz zu eiweißfreiem Milzextrakt hat Aolan bei Streptokokkeninfektion weder prophylaktische noch therapeutische Wirkung.

4) Infektionen der Mäuse mit Rattinbakterien, Geflügelcholera und einem mäusepathogenen Tuberkelbazillenstamm konnten durch Organextrakt nicht beeinflußt werden.

5) Eine stärkere Wirkung von Milzextrakt, verglichen mit Aolan, läßt sich bei mit Kükenruhr infizierten Mäusen nachweisen.

6) Intrapulmonal mit Tuberkelbazillen infizierte Meerschweinchen machten eine leichtere Erkrankung durch, wenn sie mit Lungenextrakt behandelt wurden.

7) Die intrakutanen Coli- und Staphylokokkeninfektionen beim Meerschweinchen wurden durch Milzextrakt sehr günstig beeinflußt, hingegen nicht durch Leber- und Lungenextrakt.

8) Die Wirkung des Diphtherie- und Tetanustoxins wird beim Meerschweinchen durch Injektion von Milzextrakt nicht aufgehoben. Die Wirkung des Toxins wird auch durch eine Mischung desselben mit Milzextrakt in vitro nicht herabgesetzt.

9) Ebenso wird die Schutzkraft des Rotlaufserums durch Beimengung von Milzextrakt in keiner Weise beeinflußt.

10) Bei der Immunisierung von Pferden und Mauleseln mit Rotlauf und Diphtherie wird durch Zufuhr von Milzextrakt ein wesentlich höherer A.E.-Titer erreicht.

11) Im Gegensatz zu der Metallsalztherapie und der Anwendung unspezifischer Reize kann man durch Milzextrakt gerade schlecht zu immunisierende und refraktäre Tiere günstig beeinflussen. Dasselbe gilt auch für die schwer zu immunisierenden Hammel.

12) Der Titer der Hämolyse läßt sich durch Metallsalze nicht aufhalten, wohl aber durch Milzextrakt.

13) Bei Kindern läßt sich durch kombinierte Behandlung mit Diphtherietoxin und Milzextrakt ein rascherer, aber kein höherer A.E.-Anstieg erreichen als bei normal aktiv immunisierten Kindern.

II. Experimenteller Teil.

Die Frage, welche Rolle dem retikuloendothelialen System beim Mechanismus der chemotherapeutischen Heilwirkung des Salvarsans zufällt, hat bis jetzt noch keine eindeutige Klärung gefunden.

Bekanntlich steht dem stärksten chemotherapeutischen Effekt in vivo eine äußerst geringe parasitizide Wirkung in vitro gegenüber. Bereits Ehrlich wies darauf hin, daß die maximale Heilwirkung des Salvarsans nicht allein auf einer parasitiziden Wirkung des Präparates beruhen kann, sondern daß höchst wahrscheinlich irgendwelche immunbiologische Vorgänge diese Heilwirkung unterstützen. Kolle und Schlossberger vertreten die Anschauung, daß neben der direkten parasitiziden Wirkung des Arsenmoleküls oder seiner Abbauprodukte die Arsenobenzole einen starken Zellreiz ausüben, der die Zelle zur Bildung spezifischer Antikörper anregt. Demnach wird der bisher unübertroffene Heileffekt des Salvarsans teils durch direkte parasitizide Wirkung des Salvarsans, teils durch spezifische immunbiologische Vorgänge im Organismus bedingt.

Zur Klärung der Rolle des immunbiologischen Faktors ist das retikuloendotheliale System, als Hauptsitz der Antikörperproduktion, zu experimentellen Versuchen herangezogen worden. Durch operative Eingriffe und Störung der Funktion des R.E.S. suchte man auf Grund der eintretenden Ausfallserscheinungen Rückschlüsse auf die Bedeutung des R.E.S. bei dem Zustandekommen des therapeutischen Effektes des Salvarsans zu ziehen. Die Ver-

suche haben gezeigt, daß durch Funktionsstörung des R.E.S. oder seine fast vollkommene Ausschaltung die therapeutische Wirkung des Salvarsans ungünstig beeinflußt werden kann. Die einander widersprechenden Ergebnisse dieser Versuche, ferner die Bedeutung, die der Klärung dieser Frage nicht nur in wissenschaftlicher Beziehung zukommt, sondern die sie auch für die Praxis in höherem Maße gewinnen kann, haben mich veranlaßt, auf Anregung von Herrn Geh.-Rat Kolle den Einfluß des R.E.S. auf das Zustandekommen der chemotherapeutischen Wirkung des Salvarsans nochmals nach bestimmten Richtlinien experimentell zu untersuchen.

Der experimentelle Teil vorliegender Arbeit zerfällt in folgende Gruppen:

I. Versuche über Infektion der Mäuse mit:

1. Trypanosoma Prowazeki,
2. Russischer Rekurrensspirochäte

nach vorherigen operativen Eingriffen in das R.E.S., und zwar:

a) Milzexstirpation,
b) Milzunterbindung,
c) Milzimplantation,
d) Tuscheblockade des R.E.S.

II. Die Auswertung der Toxizität des Neosalvarsans und Neosilbersalvarsans für die Maus nach vorhergegangenen Eingriffen in das R.E.S. (a—d).

III. Therapeutische Versuche mit Neosalvarsan und Neosilbersalvarsan an Mäusen nach Infektion mit Trypanosoma Prowazeki bei intaktem und experimentell ganz oder teilweise ausgeschaltetem R.E.S. (a—d).

IV. Vergleichende chemotherapeutische Versuche mit Einschluß anderer Arsenobenzolderivate und der Arsinsäure.

Soll die zur Beobachtung kommende Veränderung der Heilwirkung des Salvarsans durch operative Eingriffe in das R.E.S. kausal bedingt sein, so muß dies auch beobachtet werden, wenn alle anderen Möglichkeiten, die eine solche Veränderung des Heileffekts vortäuschen könnten, ausgeschaltet werden. Es wäre z. B. möglich, daß durch eine teilweise oder vollkommene Ausschaltung der R.E.S.-Funktion die natürliche Resistenz des Organismus herabgesetzt und die Abwehrkräfte verringert würden, so daß die Infektion viel stürmischer verliefe. Dies könnte ein Mißverhältnis zwischen Stärke der Infektion und der chemotherapeutischen Wirkung schaffen, d. h. bei gleichbleibender chemotherapeutischer Wirkung des Salvarsans wäre der Heilerfolg geringer. Diese Herabsetzung der Heilwirkung würde in diesem Falle also nicht von dem verminderten chemotherapeutischen Effekt des Salvarsans herrühren, sondern sie wäre eine Folge der veränderten Reaktion des Körpers auf den betreffenden Erreger, bedingt durch den Eingriff am retikuloendothelialen System.

Ferner wurde geprüft, ob infolge der operativen Eingriffe in das R.E.S. die Art der Verteilung der Arsenobenzole im Organismus wesentlich verändert wird, derart, daß eine erhöhte oder verminderte Verträglichkeit der Arsenobenzole nachzuweisen wäre.

Der Infektionsverlauf wurde bei Mäusen mit intakter R.E.S.-Funktion und solchen, die den verschiedenen Eingriffen unterworfen waren, beobachtet.

Zu diesem Zwecke wurde bei einer großen Serie von Mäusen Entmilzung, Milzunterbindung, Milzimplantation und Tuscheblockade vorgenommen. Die auf diese Weise vorbehandelten Tiere wurden alsdann teils mit russischer Rekurrensspirochäte teils mit Trypanosoma Prowazeki infiziert. Dieser Vorversuch umfaßt allein 270 Mäuse. Zur Kontrolle dienten unvorbehandelte Tiere.

Diese Infektionen sowie die weiteren Toxizitätsprüfungs- und chemotherapeutischen Versuche wurden in verschiedenen Zeitabschnitten nach den operativen Eingriffen ausgeführt. Diese Arbeitsmethode sollte gleichzeitig zur Feststellung dienen, wann die Funktionsveränderung des R.E.S. ihren Höhepunkt erreicht und ob durch Regeneration und Proliferation der R.E.S.-Zellen der Ausfall der Funktion ersetzt wird.

Die Stärke der Infektion ist ausschlaggebend für den Verlauf der Krankheit. Es läßt sich z. B. bei leichter Trypanosomeninfektion der Krankheitsverlauf für mehr als 6 Tage verlängern, während bei schwerer Infektion die Tiere bereits am 3. Tage, spätestens am 4. Tage der Krankheit erliegen. Infiziert man die Tiere nicht gleich stark, dann verläuft auch die Krankheit nicht gleichmäßig; es können unter Umständen Schwankungen des Krankheitsverlaufes eine tatsächlich nicht vorhandene Reaktion des experimentell geschädigten R.E.S. vortäuschen. Bei allen Versuchen wurde daher auf möglichst gleich starke Infektionen geachtet.

Zur Infektion wurde frischgewonnenes Blut einer Maus benutzt, deren Blutbild in jedem Gesichtsfeld bei 450facher Vergrößerung 30 und mehr Trypanosomen aufwies. Das Blut wurde mit physiologischer Kochsalzlösung so stark verdünnt, daß im Gesichtsfeld 12—15 Trypanosomen vorhanden waren. Von dieser Emulsion erhielt jede Maus 0,5 ccm subkutan. Mit dieser Dosis erzielt man einen gleichmäßigen, nicht allzu stürmischen Krankheitsverlauf.

Da die Ergebnisse dieses Versuchs zusammenfassend wiedergegeben werden können, möge Tabelle 1 (S. 20) nur als Beispiel der zahlreichen Tabellen für die Versuchsanordnung und den Verlauf der Trypanosomeninfektion in Mäusen mit unterbundener Milz dienen. Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, wurde die Infektion am 6., 10. und 14. Tage nach der Milzunterbindung gesetzt. Die Infektion verlief bei den vorbehandelten Tieren genau wie bei den unvorbehandelten Kontrolltieren.

Faßt man die Ergebnisse dieser Versuche zusammen, so läßt sich sagen, daß der Verlauf der experimentellen Trypanosomiasis durch Ausschaltung oder Störung der R.E.S.-Funktion weder durch Milzexstirpation noch durch Milzunterbindung, Milzimplantation und Tuscheblockade nennenswerte Veränderungen im Vergleich zu den Kontrollen erfährt.

Diese Befunde stehen in vollem Einklang mit denen anderer Forscher. So haben Kritschewski und seine Schüler ebenfalls bei allen von ihnen

Tabelle 1.

Verlauf der Trypanosomeninfektion nach verschiedenen Zeitintervallen in milzunterbundenen Mäusen.

Nach 6 Tagen					Kontrollen				
Tage p. inf.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	Tage p. inf.	1. Tag	. Tag	3. Tag	4. Tag
6	+ ssw	++	+++	tot	d	sw	+++	+++	tot
7	+ ssw	+++	+++	tot	e	sw	tot		
8	+ ssw	+++	+++	tot	f	sw	+++	+++	tot
9	+ sw	+++	+++	tot					
10	+ sw	+++	+++	tot					
Nach 10 Tagen									
16	++	+++	tot		a	+	+++	tot	
17	+++	+++	tot		b	sw	+++	tot	
18	+++	+++	tot		c	+	+++	tot	
19	++	+++	tot						
20	+++	+++	tot						
Nach 14 Tagen									
47	+ ssw	+++	+++	tot	a	ssw	++	+++	tot
48	+ ssw	++	tot		b	ssw	+++	tot	
50	+ ssw	+++	tot						
51	+ ssw	++	+++	tot					
52	+ ssw	++	+++	tot					

geprüften Trypanosomenarten in bezug auf den Verlauf der Infektion bei der Maus keinen Unterschied gefunden, wenn irgendwelche Eingriffe in die Funktion des R.E.S. geschahen. Sie kommen zu dem Schluß, daß die experimentelle Trypanosomiasis bei der Maus vollkommen unabhängig von der Tätigkeit des R.E.S. verläuft. Nur Krumbhaar behauptet, daß bei mit Trypanosoma equiperdum infizierten splenektomierten Hunden die Infektion wesentlich schwerer verläuft. Hierbei war es gleichgültig, ob die Splenektomie kurz vor oder kurz nach der Infektion vorgenommen wurde. Rosenthal und Spitzer haben dagegen nach Splenektomie und Eisenblockade keine Verminderung der trypanoziden Immunkörper feststellen können. Diese Beobachtungen beziehen sich auf Trypanosomeninfektion bei Hunden und Kaninchen, bei denen der Infektionsverlauf einen mehr chronischen Charakter aufweist, so daß die Antikörperproduktion einen wesentlichen Anteil an dem Ausgang der Infektion hat.

Bei der Infektion der Mäuse mit russischer Rekurrensspirochäte wurde ebenfalls sorgfältig darauf geachtet, daß bei allen Versuchen eine gleichstarke Infektion gesetzt wurde. Zur Infektion wurde frischgewonnenes Blut einer Maus benutzt, die sich auf der Höhe der Infektion (++ bis +++ Spirochäten) befand. Das Blut wurde mit physiologischer Kochsalzlösung derart verdünnt, daß im Dunkelfeld 1—2 Spirochäten vorhanden waren. Die Infektion geschah intraperitoneal; es wurden 0,2 ccm der verdünnten Blutemulsion injiziert.

Der Infektionsverlauf mit russischer Rekurrens wurde durch die genannten Eingriffe in das R.E.S. in keiner Weise wesentlich verändert, auch nicht, wenn die Infektion zu verschiedenen Zeiten nach den Eingriffen ausgeführt wurde. Weder war die Sterblichkeit erhöht oder vermindert, noch die rezidivfreie Periode verkürzt oder verlängert.

Tabelle 2 und 3 zeigen den unveränderten Infektionsverlauf der russischen Rekurrens bei entmilzten und tuscheblockierten Mäusen im Vergleich zu den gleichzeitig infizierten Kontrolltieren.

Tabelle 2.

Verlauf der Rekurrensinfektion bei mit Tusche blockierten Mäusen nach verschiedenen Zeitintervallen.

No.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag	10. Tag
Nach 1 Tag										
209	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	+	
210	+ sw	++	+++	+ w	—	—	—	—	—	+ ssw
211	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+
212	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	+ sw	
213	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	+ sw	
214	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	+ sw	
215	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	+	
Kontrollen										
297	+ sw	+	+++	+++	—	—	—	—	—	+ sw
298	+ w	+++	+++	—	—	—	—	—	—	+
299	+ sw	++	+++	+++	—	—	—	—	+ sw	
300	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	+	
301	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	+	
Nach 6 Tagen										
236	+ sw	+	+++	—	—	—	—	—	+ sw	
237	+ ssw	+	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw
238	+ ssw	+	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw
239	+ ssw	+ sw	—	—	—	—	—	+		
240	+ ssw	+ sw	—	—	—	—	—	—	+ sw	
Kontrollen										
396	+ sw	+	+++	+++	+ sw	—	—	—	—	+ sw
397	+ sw	+ sw	+++	—	—	—	+ sw			
398	+ sw	+ sw	—	—	—	—	+ sw			
399	+ sw	+ sw	—	—	—	—	+ sw			
Nach 14 Tagen										
288	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw
289	+ ssw	++	+++	—	—	+ sw				
290	+ sw	++	+++	—	—	+ sw				
291	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw
292	+ sw	++	+++	+++	—	—	—	—	—	+ sw
Kontrollen										
483	+ sw	++	+++	+++	+++	tot				
484	sw	++	+++	+++	+++	tot				
485	+ sw	++	+++	+++	+++	+++	tot			
486	+ sw	++	+++	+++	+++	++	—	—	—	++
487	+ sw	+	+	+++	+++	+++	—	—	—	++

Tabelle 2 (Fortsetzung).

No.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag	10. Tag
				Nach 21 Tagen						
317	+ sw	++	+++	+ sw	—	—	—	—	—	+ sw
318	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw
319	+ ssw	++	+++	+++	—	—	—	—	—	+ sw
320	+ sw	++	+++	+++	—	—	—	—	—	+ sw
321	+ sw	++	+++	+++	—	—	—	—	—	+ sw
322	+ sw	+++	+++	++	—	—	—	—	—	+ sw
323	+ sw	++	+++	+ sw	—	—	—	—	—	+ sw
324	+ sw	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	+ sw
				Kontrollen						
574	+ sw	++	+++	+++	—	—	—	—	+ sw	
575	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw
576	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+
577	+ sw	++	+++	+++	—	—	—	—	—	+ sw
578	+ sw	++	+++	++	—	—	tot			
579	+ sw	++	+++	+++	—	—	—	—	—	+ sw
580	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw
581	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw

Tabelle 3.

Verlauf der russischen Rekurrensinfektion bei milzexstirpierten Mäusen nach verschiedenen Zeitintervallen.

No.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag	10. Tag
				Nach 1 Tag						
374	+ ssw	+ sw	+	+++	—	—	—	—	+ ssw	
375	+ ssw	+ sw	+	+	+++	—	—	—	—	+ sw
376	+ ssw	+ sw	+	+++	—	—	—	—	+ sw	
377	+ ssw	+ sw	+	+++	—	—	—	—	+ sw	
378	tot									
				Kontrollen						
395	+ ssw	+	++	+++	—	—	—	—	—	+ sw
396	+ ssw	+	—	—	—	—	—	—	+ sw	
397	+ ssw	+ sw	+	—	—	—	+ sw			
398	+ ssw	+ sw	+	—	—	—	+ sw			
399	+ ssw	+ sw	+	—	—	—	+ sw			
				Nach 6 Tagen						
80	+ sw	++	+++	—	—	—	—	—	+ w	
81	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	+ sw	+ w	+
82	+ sw	++	+++	+++	+ sw	+	+	—	—	+ sw
83	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw
84	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw
85	+ ssw	++	++	—	—	—	+ sw	+ sw	—	
				Kontrollen						
143	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	—	+ sw	
144	+ ssw	++	+++	+++	+++	tot				
145	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	—	—	+ sw
146	+ ssw	++	+	—	—	—	—	—	—	+ sw
147	+ ssw	++	+++	+++	—	—	—	—	—	—

Tabelle 3 (Fortsetzung).

No.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag	10. Tag
				Nach 10 Tagen						
379	++	+++	+++	+++	+	++	—	—	+ sw	
380	++	+++	++	—	—	—	+ sw			
381	++	+	+++	+++	+ sw	—	—	—	—	+ ssw
382	++	++	++	+	—	—	—	—	—	+ sw
383	++	+++	+++	+++	+ sw	—	—	—	+ sw	
				Kontrollen						
488	++	+++	+++	tot						
489	++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	+ ssw
490	++	+ sw	+++	+++	+++	+++	tot			
491	+	++	+++	+++	—	—	—	—	+	
492	+	++	+++	+++	+++	—	—	—	+ ssw	
				Nach 14 Tagen						
384	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	++	++	
385	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	—	+ sw	
386	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	+ w		
387	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	+ sw		
388	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	—	+ sw	
				Kontrollen						
562	+ sw	++	+++	+++	tot					
583	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	—	+ sw	
564	+ ssw	++	+++	+++	+++	—	—	—	+ sw	
565	+ ssw	+ sw	—	—	—	—	—	+ sw		
566	+ ssw	++	+++	—	—	—	—	+ ssw		

Diese Ergebnisse, die bei einer großen Anzahl von Versuchstieren gefunden wurden, weichen von den Befunden einiger Forscher, die gleichfalls die Beziehungen des R.E.S. zu dem Verlauf der Rekurrensinfektion untersucht haben, wesentlich ab. Jungeblut hat nach Milzexstirpation und Blockade einen schweren Verlauf der Krankheit, der 48 Stunden post infectionem zum Ausdruck kam, beobachtet, und eine Mortalität von 62,5 Proz. bei entmilzten und blockierten Tieren gegen 11 Proz. bei Kontrolltieren festgestellt. Kritschewski und Rubinstein sowie Lisgunowa und Butjagina haben bei splenektomierten und blockierten Mäusen einen „katastrophalen" Einfluß auf den Verlauf der Rückfallfieberinfektion beobachtet. Sie fanden eine Mortalität von 88,8 Proz. Nach 4mal 24 Stunden starben nach Kritschewski nur noch 59,6 Proz.; nach 7mal 24 Stunden nur noch 15 Proz. Wurden die Tiere nach Milzexstirpation + Blockade infiziert, so fanden diese Autoren eine Mortalität von 90 Proz., während von nur blokkierten Tieren 46,15 Proz. starben.

Feldt und Schott hatten die gleichen Resultate wie Verf. Diese beiden Autoren haben ebenfalls keinen Unterschied des Infektionsverlaufes der russischen Rekurrens bei entmilzten und blockierten Tieren im Vergleich zu normalen und intakten Tieren feststellen können. Auf Grund der gegenteiligen Ansicht der genannten Autoren wurden die Versuche von Feldt

Tabelle 4.

Toxizitätsversuch mit Neosalvarsan 2318 bei Milz-exstirpierten Mäusen.

		Nach 1 Tag		
	1/200	1/150	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.		
		Kontrollen		
	1/200	1/150	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.		
		Nach 6 Tagen		
	1/150	1/125	1/100	1/80
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	
		Kontrollen		
	1/150	1/125	1/100	1/80
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	tot mtr.	mtr. mtr.	
		Nach 10 Tagen		
	1/150	1/125	1/100	1/80
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.		
		Kontrollen		
	1/150	1/125	1/100	1/80
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. tot	tot tot	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr.		
		Nach 14 Tagen		
	1/200	1/150	1/125	1/100
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	
		Kontrollen		
	1/200	1/150	1/125	1/100
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. tot	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr.	

und Schott an einem weit größeren Material nochmals wiederholt mit dem Ergebnis, daß bei einwandfreier Technik der Milzexstirpation und bei entsprechendem Tiermaterial kein Unterschied des Krankheitsverlaufs zwischen entmilzten und blockierten Mäusen gegenüber normalen bei Rekurrensinfektion besteht. Nachdem ein Mitarbeiter Kritschewskis feststellte, daß die Infektion mit Spirochaete usbekistanica nach Entmilzung und Tucheblockade nicht stürmischer verlief, als ohne diese Eingriffe, meint Kritschewski, den hier vorhandenen und in meinen Versuchsergebnissen ebenfalls auftretenden scheinbaren Widerspruch dadurch erklären zu können, daß er die Virulenzstärke der einzelnen Stämme hierfür verantwortlich macht. Er nimmt an, daß bei schwach virulenten Stämmen des übriggebliebene R.E.S. zur Antikörperbildung ausreicht, während bei stark virulenten Stämmen nur ein intaktes R.E.S. imstande ist, die nötigen Antikörper zu bilden.

Tabelle 4a.

Toxizitätsversuch mit Neosilbersalvarsan 290 bei Milz-exstirpierten Mäusen.

		Nach 1 Tage		
	1/250	1/200	1/150	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr.	
		Kontrollen		
	1/250	1/200	1/150	
1. Tag:	mtr. mtr.	krk. tot	krk. tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr.	tot	
		Nach 6 Tagen		
	1/250	1/200	1/150	1/100
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. tot	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr.	
		Kontrollen		
	1/250	1/200	1/150	1/100
1. Tag:	tot mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot
2. Tag:	mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	
		Nach 10 Tagen		
	1/250	1/200	1/150	1/100
1. Tag:	mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot
2. Tag:	mtr.	mtr. mtr.	tot tot	
		Kontrol'en		
	1/250	1/200	1/150	1/100
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. tot	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr.	
		Nach 14 Tagen		
	1/250	1/200	1/150	1/100
1. Tag:	mtr.	mtr. mtr.	tot tot	tot
2. Tag:	mtr.	mtr. mtr.		
		Kontrollen		
	1/250	1/200	1/150	1/100
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	krk. tot	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot	

Ferner wurde die Verträglichkeit der Arsenobenzole durch intravenöse Injektion von Neosalvarsan und Neosilbersalvarsan bei Mäusen geprüft, die vorher den schon vielfach genannten Eingriffen unterworfen waren. Die Toxizitätsprüfung geschah auch hier in verschiedenen Zeitabschnitten nach dem vorgenommenen Eingriff. Hierbei wurde Neosalvarsan sowie Neosilbersalvarsan in abfallenden Mengen in die Schwanzvene injiziert, und zwar 1 ccm auf 20 g Maus berechnet. Dieser Versuch umfaßt insgesamt 444 Tiere. Zur Kontrolle dienten normale unvorbehandelte Mäuse.

Als Beispiel für die Versuchsanordnung möge Tabelle 4, 4a, 5 und 5a dienen, die die Toxizitätsauswertung von Neosalvarsan und Neosilbersalvarsan nach Milzexstirpation und Milzimplantation darstellt. Die Wiedergabe aller Tabellen ist aus Raummangel nicht möglich gewesen.

Tabelle 5.

Toxizitätsversuch mit Neosalvarsan 2318 nach Milzimplantation.

		Nach 1 Tag		
	1/200	1/150	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.		
		Kontrollen		
	1/200	1/150	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.		
		Nach 6 Tagen		
	1/150	1/125	1/100	1/80
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot mtr.	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr.	
		Kontrollen		
	1/150	1/125	1/100	1/80
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	tot mtr.	mtr. mtr.	
		Nach 10 Tagen		
	1/150	1/125	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	tot tot	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.			
		Kontrollen		
	1/150	1/125	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. tot	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr.		
		Nach 14 Tagen		
	1/200	1/150	1/125	1/100
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. tot	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr.	
		Kontrollen		
	1/200	1/150	1/125	1/100
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. tot	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr.	

Der Ausfall dieser Versuche hat gezeigt, daß die Toleranz gegen Arsenobenzole durch die Eingriffe in das R.E.S. weder erhöht noch vermindert wird. Die zwischen Prüfung der Toleranz und Eingriff verflossene Zeit spielt hierbei keine Rolle.

Als Endergebnis der bisherigen Versuche steht also fest, daß kein Eingriff in das R.E.S. an sich den Verlauf der Infektion oder die Verträglichkeit der geprüften Salvarsanverbindungen nennenswert beeinflußt.

In Folgendem soll nun die Hauptfrage untersucht werden, ob Eingriffe in das R.E.S. die Heilwirkung der Salvarsanverbindungen irgendwie beeinflussen.

Diese Versuche wurden nach der von W. Kolle und F. Leupold für die Auswertung der Salvarsane ausgearbeiteten Prüfungsmethode ausgeführt.

Tabelle 5a.

Toxizitätsversuch mit Neosilbersalvarsan 290 nach Milzimplantation.

		Nach 5 Tagen			
	1/250	1/200	1/150	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.			
		Kontrollen			
	1/125	1/200	1/150	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.		
		Nach 6 Tagen			
	1/300	1/250	1/200	1/150	1/100
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. tot	mtr. tot	tot tot	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr.	mtr.		
		Kontrollen			
	1/300	1/250	1/200	1/150	1/100
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. tot	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	
		Nach 10 Tagen			
	1/300	1/250	1/200	1/150	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr.	
		Kontrollen			
	1/250	1/200	1/150	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. tot	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr.		
		Nach 14 Tagen			
	1/250	1/200	1/150	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.			
		Kontrollen			
	1/250	1/200	1/150	1/100	
1. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.	tot tot	
2. Tag:	mtr. mtr.	mtr. mtr.	mtr. mtr.		

Diese Methode liegt auch den staatlichen Vorschriften für die Prüfung der Salvarsane zugrunde. Sie beruht darauf, daß der Heilwert der Salvarsane nicht mit einer Dosis bestimmt wird, sondern daß zur Bestimmung des Heilwertes verschiedene Verdünnungen in absteigenden Mengen verwandt werden. Nach W. Kolle wird der Heilwert eines Salvarsans mit dem eines Standardsalvarsans verglichen. Der Kernpunkt einer solchen Heilwert bestimmung liegt darin, daß die Schwankungen des Heilwertes hierdurch ausgeschaltet werden können, die teils durch die Stärke der gesetzten Infektion, teils durch die zeitweise auftretenden Schwankungen der Arsenempfindlichkeit der Trypanosomen, und schließlich durch die Reaktionsfähigkeit des Tiermaterials bedingt sein können. Diese von W. Kolle eingeführte Prüfungsmethode ist inzwischen überall eingeführt worden.

Mit Hilfe dieser Auswertungsmethode lassen sich schon geringe Abweichungen des Heilwertes feststellen.

Bei der Dosierung ging ich von den staatlich festgelegten Heilwertdosen aus. Diese sind so gewählt, daß die größte Verdünnung keinen oder nur sehr geringen Heilwert bei der experimentellen Trypanosomeninfektion der Mäuse besitzt (1/12000—1/15000 bei Neosalvarsan). Die zweite Dosierung (1/8000) stellt die Dosis non certe curativa dar, d. h. es werden nicht alle Mäuse sterilisiert, und schließlich wird noch eine Verdünnung von 1/5000 injiziert, bei der sämtliche Tiere geheilt werden müssen, d. h. sie ist so bemessen, daß die Tiere mindestens 10 Tage frei von Trypanosomen bleiben.

Die Infektion der Tiere geschah nach der eingangs ausführlich beschriebenen Methode.

Die Therapie setzte 24 Stunden post infectionem bei einem Trypanosomenbefund +sw bis +w ein. Sowohl das Neosalvarsan wie das Neosilbersalvarsan und die anderen Verbindungen wurden in die Schwanzvene der Maus injiziert. Durch tägliche mikroskopische Untersuchungen des Blutes wurde der Heilerfolg dauernd kontrolliert.

Im folgenden seien die Heilergebnisse der einzelnen Präparate gesondert besprochen.

1. Die Heilwirkung des Neosalvarsans.

a) Nach Milzexstirpation.

Der Heilversuch wurde bei den entmilzten Tieren nach 1, 6, 11 und 14 Tagen angesetzt (Tabelle 6). Es sei hier noch bemerkt, daß die Infektion bei den Versuchstieren und den Kontrolltieren gleichzeitig und stets mit der gleichen trypanosomenhaltigen Blutaufschwemmung ausgeführt wurde.

Tabelle 6 zeigt, daß nach Entmilzung der Heilwert des Neosalvarsans herabgesetzt ist. Während 1 Tag nach der Entmilzung der Heilwert nur wenig verringert wird, tritt die Dystherapie 6 Tage nach der Entmilzung bereits deutlicher hervor. 14 Tage nach der Milzexstirpation ist selbst

Tabelle 6.
Heilversuch mit Neosalvarsan nach Entmilzung.

Verdünnung von Neosalvarsan	nach 1 Tage		nach 6 Tagen		nach 14 Tagen	
	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle
1/20000			†	†	†	†
„			†	†	†	—
1/15000	†	†	†	—	†	—
„	†	—	†	—	†	—
1/12000	—	—	—	—	†	—
„	†	—	†	—	†	—
1/8000	—	—	†	—	†	—
„	—	—	—	—	†	—
1/5000	—	—	—	—	†	—
„	†	—	†	—	†	—

Das Zeichen † bedeutet: keine Heilung.
„ „ — „ : Heilung.

bei der Dosierung von 1/5000 die Heilwirkung des Neosalvarsans in diesem Versuch vollkommen aufgehoben.

Die Wiederholung des Heilversuches 14 Tage nach Entmilzung ist bei einer größeren Versuchsreihe in Tabelle 7 wiedergegeben. Der Ausfall des Versuches zeigt, daß auch hier 14 Tage nach der Entmilzung der Heilwert des Neosalvarsans stark vermindert ist.

Tabelle 7.
Heilversuch mit Neosalvarsan nach Entmilzung.
(14 Tage nach Entmilzung.)

Verdünnung von Neosalvarsan	Versuch	Kontrolle	Verdünnung von Neosalvarsan	Versuch	Kontrolle
1/20000	†	†	1/12000	—	—
„	†	†	„	†	—
„	†	†	„	†	—
„	†	†	1/8000	†	—
„	†	†	„	—	—
1/15000	†	—	„	—	—
„	†	—	„	—	—
„	†	—	„	†	—
„	†	—	„	†	—
„	†	†	1/5000	—	—
1/12000	—	—	„	†	—
„	†	—	„	—	—
„	—	—	„	†	—
			„	†	—

121 und 241 Tage nach der Entmilzung konnte kein Unterschied im Heilwert mehr festgestellt werden (dieser Versuch ist in der Tabelle nicht angeführt). Wahrscheinlich ist in dieser langen Zeitspanne die funktionelle Störung wieder ausgeglichen worden.

b) Nach Milzunterbindung.

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich ist, wurden bei den milzunterbundenen Tieren die gleichen Dosen Salvarsan beim Heilversuch angewandt. Die Versuche wurden 1 Tag, 5, 10, 14 und 22 Tage nach der Milzunterbindung angestellt.

Tabelle 8.
Heilversuch mit Neosalvarsan nach Milzunterbindung.

Verdünnung von Neosalvarsan	Nach 1 Tage		Nach 5 Tagen		Nach 10 Tagen		Nach 14 Tagen		Nach 22 Tagen	
	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle
1/15000	†	†								
„	†	—								
1/12000	—	—	†	—	†	—	†	—	†	—
„	—	—	†	—	†	—	†	—	†	—
1/8000	—	—	†	—	†	—	†	—	—	—
„	—	—	†	—	†	—	†	—	†	—
1/5000	†	—	—	—	—	—	†	—	†	—
„	—	—	†	—	—	—	†	—	†	—

Während am ersten Tage nach der Milzunterbindung kaum ein Unterschied im Vergleich zu den Kontrollversuchen nachweisbar war, war das Neosalvarsan bereits 5 Tage nach der Milzunterbindung mit einer Ausnahme (Dosis 1/5000) vollkommen wirkungslos. Ebenso war die Wirkung nach 10, 14 und 22 Tagen im Vergleich zu den Kontrollen äußerst stark herabgesetzt. Der gleiche Versuch (Tabelle 9), der an einer größeren Tierreihe angestellt wurde, fiel ebenso aus.

Tabelle 9.
Heilversuch mit Neosalvarsan nach Milzunterbindung
(nach 14 Tagen).

Verdünnung von Neosalvarsan	Versuch	Kontrolle	Verdünnung von Neosalvarsan	Versuch	Kontrolle
1/12000	†	—	1/8000	†	—
”	†	—	”	†	—
”	†	—	”	—	—
”	†	—	”	†	—
”	†	—	1/5000	—	—
”	†	—	”	—	—
”	†	—	”	—	—
”	†	—	”	†	—
1/8000	†	—	”	†	—
”	†	—	”	†	—
”	†	†	”	†	—
”	†	—	”	†	—

Sogar 271 Tage nach der Milzunterbindung war der therapeutische Effekt noch deutlich herabgesetzt.

c) Nach Milzimplantation.

Die therapeutischen Versuche bei milzimplantierten Tieren wurden ebenfalls 6, 11, 13 und 14 Tage nach der Milzimplantation ausgeführt. Die Versuchsergebnisse zeigt Tabelle 10. 6 Tage nach der Implantation ist der Heilwert der gleiche wie beim Kontrollversuch. Bemerkenswert ist, daß

Tabelle 10.
Heilversuch mit Neosalvarsan nach Milzimplantation.

Verdünnung von Neosalvarsan	Nach 6 Tagen		Nach 11 Tagen		Nach 13 Tagen		Nach 14 Tagen	
	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle
1/20000	†	†	—	†	—	†	†	†
”	†	†	—	†	—	†	†	—
1/15000	—	—	—	—	—	—	†	†
”	—	—	—	—	—	—	—	—
1/12000	—	—	—	—	—	—	—	—
”	—	—	—	—	—	—	—	—
1/8000	—	—	—	—	—	—	—	—
”	—	—	—	—	—	—	—	—
1/5000	—	—	—	—	—	—	—	—
”	—	—	—	—	—	—	—	—

nach dem 11. und 13. Tage nach der Milzimplantation der Heilwert deutlich erhöht ist. Während die Kontrollen durch eine Verdünnung von 1/15000 geheilt werden, werden implantierte Tiere bereits mit einer Verdünnung von 1/20000 geheilt. Am 14. Tage nach der Implantation scheint die Wirkung wieder ausgeglichen zu sein.

d) Nach Tuscheblockade.

Die Tuscheblockade hat weder nach dem 2. Tage noch nach dem 7. und 14. Tage nach der Blockade den Heilwert nennenswert beeinflußt (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11.
Heilversuch mit Neosalvarsan nach Tuscheblockade.

Verdünnung von Neosalvarsan	Nach 2 Tagen		Nach 7 Tagen		Nach 14 Tagen	
	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle
1/20000	†	—	†	†	†	†
”	†	†	†	†	†	†
1/15000	—	—	—	†	—	—
”	†	—	†	—	†	—
1/12000	—	—	—	—	—	—
”	—	—	—	—	—	—
1/8000	—	—	—	—	†	—
”	—	—	—	—	—	—
1/5000	—	—	—	—	—	—
”	—	—	—	—	—	—

2. Die Heilwirkung des Neosilbersalvarsans.

a) Nach Entmilzung.

Mit der gleichen Versuchsanordnung wurde der Heilwert des Neosalvarsans nach den verschiedenen Eingriffen in das R.E.S. mit dem Heilwert an Kontrollen verglichen. Die therapeutischen Versuche wurden bei den entmilzten Tieren in Zeitabschnitten von 1, 6, 10 und 14 Tagen nach der Entmilzung angesetzt. Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Heilwertbestimmung. Auch die Wirkung des Neosilbersalvarsans ist nach der Ent-

Tabelle 12.
Heilversuch mit Neosilbersalvarsan nach Entmilzung.

Verdünnung von Neosilbersalvarsan	Nach 1 Tag		Nach 6 Tagen		Nach 10 Tagen		Nach 14 Tagen	
	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle
1/6000	†	†	†	†	†	†	†	†
”	†	†	†	†	†	†	†	†
1/4000	†	†						
”	†	—	†	—	†	—	†	—
”	—	—	†	—	—	—	—	†
1/3000	†	†						
”	—	—	†	—	—	—	—	—
”	—	—	†	—	—	—	—	—

milzung herabgesetzt. Auch bei Neosilbersalvarsan war die Verminderung des Heilwertes am 1. Tage nach Entmilzung nicht so deutlich nachweisbar wie nach dem 6. Tage. Die Verdünnungen 1/4000 und 1/3000 haben die Kontrollen trypanosomenfrei gemacht, während die gleichen Dosen bei den entmilzten Tieren nach 6 Tagen unwirksam sind. Nach 10 Tagen ist kaum verminderte Wirkung zu beobachten; nach 14 Tagen war der Heileffekt bei den entmilzten Tieren und Kontrollen der gleiche. An einer größeren Tierreihe wurde der Versuch 14 Tage nach der Entmilzung nochmals wiederholt (Tabelle 13). Bei diesem Versuch war die Heilwirkung des Neosilbersalvarsans 14 Tage nach der Entmilzung deutlich herabgesetzt.

Tabelle 13.
Heilversuch mit Neosilbersalvarsan nach Entmilzung
(nach 14 Tagen).

Verdünnung von Neosilbersalvarsan	Versuch	Kontrolle	Verdünnung von Neosilbersalvarsan	Versuch	Kontrolle
1/7000	†	†	1/3000	—	—
,,	†	†	,,	—	—
,,	†		,,	†	—
,,	†		,,	†	—
1/6000	†	†	,,	†	—
,,	†	†	,,	—	—
,,	†	†	1/2500	—	—
,,	†	†	,,	—	—
,,	†	†	,,	—	—
,,	†	†	,,	—	—
1/4000	†	—	,,	—	—
,,	—	—	,,	—	—
,,	†	—	1/2000	—	—
,,	†	—	,,	—	—

b) Nach Milzunterbindung.

Die dystherapeutische Wirkung der Milzunterbindung auf den Heileffekt des Neosalvarsans konnte auch bei Anwendung des Neosilbersalvarsans festgestellt werden (Tabelle 14). Die Versuche wurden 1, 5, 10 und

Tabelle 14.
Heilversuch mit Neosilbersalvarsan nach Milzunterbindung.

Verdünnung von Neosilbersalvarsan	Nach 1 Tag		Nach 5 Tagen		Nach 12 Tagen		Nach 14 Tagen	
	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle
1/6000	†	†	†	†	†	†	†	†
,,	†	†	†	†	†	†	†	—
,,	†	†						
1/4000	—	—	†	†	—	—	†	—
,,	†	—	†	†	†	—	†	—
,,	—	†						
1/3000	—	—	†	—	—	—	†	—
,,	—	—	†	—	—	—	—	—
,,	†	—						

14 Tage nach der Unterbindung vorgenommen. Hier tritt der hemmende Einfluß auf den therapeutischen Effekt 14 Tage nach der Unterbindung am stärksten auf. Während bei den Kontrolltieren bereits bei einer Dosierung von 1/6000 eine Heilwirkung erscheint, konnte bei den milzunterbundenen Tieren der gleiche Heileffekt erst mit einer Verdünnung von 1/3000 erreicht werden.

Auch dieser Versuch (14 Tage nach der Milzunterbindung [Tabelle 15]) wurde bei einer größeren Anzahl von Tieren mit dem gleichen Ergebnis wiederholt.

Tabelle 15.
Heilversuch mit Neosilbersalvarsan nach Milzunterbindung
(nach 14 Tagen).

Verdünnung von Neosilbersalvarsan	Versuch	Kontrolle	Verdünnung von Neosilbersalvarsan	Versuch	Kontrolle
1/7000	†	†	1/4000	†	†
,,	†	†	,,	†	—
,,	†	†	,,	†	—
1/6000	†	†	1/3000	—	—
,,	†	†	,,	—	—
,,	†	†	,,	†	—
,,	†	†	,,	†	—
,,	†	†	,,	—	—
,,	†	†	,,	†	—
1/4000	†	—	1/2500	—	—
,,	†	—	,,	†	—
,,	—	—	,,	—	—
,,	†	†	,,	—	—

c) Nach Milzimplantation.

Die bei milzimplantierten Tieren vorgenommenen therapeutischen Versuche hatten im Gegensatz zu den Versuchen mit Neosalvarsan und Neosilbersalvarsan einen kaum nachweisbaren Einfluß auf die Heilwirkung (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16.
Heilversuch mit Neosilbersalvarsan nach Milzimplantation.

Verdünnung v. Neosilbersalvarsan	Nach 6 Tagen		Nach 10 Tagen		Nach 14 Tagen	
	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle
1/6000	†	†	†	†	†	†
,,	†	†	†	†	†	†
1/4000	—	—	†	—	†	—
,,	—	—	†	—	—	†
1/3000	—	—	—	—	—	—
,,	—	—	—	—	—	—

d) Nach Tuscheblockade.

Ebenso wie bei Neosalvarsan hatte die Tuscheblockade auch auf die Heilwirkung des Neosilbersalvarsans nur eine sehr geringe dystherapeutische Wirkung. Die Versuche wurden am 1. und 6. Tage ausgeführt (Tabelle 17).

Tabelle 17.
Heilversuch mit Neosilbersalvarsan nach Tuscheblockade.

Verdünnung von Neosilbersalvarsan	Nach 1 Tage		Nach 6 Tagen	
	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle
1/6000	†	†	†	†
„	†	†	†	†
1/4000	†	†	†	—
„	†	†	†	—
1/3000	†	—	†	—
„	—	—	†	—
1/2500	—	—	—	—
„	—	—	—	—

3. Heilwirkung des Sulfoxylsalvarsans.

Außer den genannten Salvarsanen wurde aus bestimmten, später noch zu besprechenden, Gründen das Sulfoxylsalvarsan bei entmilzten und milzunterbundenen Mäusen ausgewertet.

Der therapeutische Versuch wurde 20 Tage nach der Entmilzung resp. Milzunterbindung ausgeführt. Für jede Verdünnung des Sulfoxylats wurden 4 Mäuse benutzt. Aus den Tabellen 18 und 18a ist zu ersehen, daß beim Sulfoxylat die Heilwirkung kaum herabgesetzt ist.

Tabelle 18.
Heilversuch mit Sulfoxylsalvarsan nach Entmilzung.

Verdünnung von Sulfoxylsalvarsan	Nach 20 Tagen		Verdünnung von Sulfoxylsalvarsan	Nach 20 Tagen	
	Versuch	Kontrolle		Versuch	Kontrolle
1/1000	†	†	1/500	—	†
„	†	†	„	†	†
„	†	†	1/400	†	—
„	†	†	„	—	—
1/800	†	†	„	†	†
„	†	†	„	—	—
„	†	†	1/250	—	—
„	†	†	„	—	—
1/500	†	—	„	—	—
„	†	†	„	—	—

Tabelle 18a.
Heilversuch mit Sulfoxylsalvarsan nach Milzunterbindung
(nach 20 Tagen).

Verdünnung von Sulfoxylsalvarsan	Versuch	Kontrolle	Verdünnung von Sulfoxylsalvarsan	Versuch	Kontrolle
1/1000	†	†	1/500	†	†
„	†	†	„	†	†
„	†	†	1/400	†	—
„	†	†	„	—	—
1/800	†	†	„	†	†
„	†	†	„	—	—
„	†	†	1/250	—	—
„	†	†	„	—	—
1/500	†	—	„	—	—
„	†	†	„	—	—

4. Heilwirkung der Arsinsäure.

v. Jancsó hatte festgestellt, daß das R.E.S. Neosalvarsan, Neosilbersalvarsan und Arsinsäuren verschieden stark speichert. Ich habe die Heilwirkung der Arsinsäure daraufhin geprüft. Die Arsinsäure wurde entmilzten Tieren 6 und 14 Tage nach der Entmilzung und 24 Stunden post infectionem injiziert.

6 Tage nach der Entmilzung ließ sich bei diesen Mäusen und Kontrolltieren kaum ein Unterschied im Heilwert feststellen. Dagegen war 14 Tage nach der Entmilzung der Heilwert bei den entmilzten Mäusen stark herabgesetzt.

Dieser Versuch wurde mit einer größeren Anzahl von Tieren wiederholt (Tabelle 19). Neben entmilzten wurden entmilzt-blockierte, ferner nur blockierte und schließlich normale Mäuse nach vorhergegangener Infektion mit Arsinsäure behandelt. Die Blockierung geschah 24 Stunden vor der Behandlung.

Tabelle 19.
Heilversuch mit Aminophenolarsinsäure
(14 Tage nach den verschiedenen Eingriffen in das R.E.S.).

Verdünnung von Arsinsäure	Entmilzte Mäuse	Entmilzte u. blockierte Mäuse	Blockierte Mäuse	Normale Mäuse	Verdünnung von Arsinsäure	Entmilzte Mäuse	Entmilzte u. blockierte Mäuse	Blockierte Mäuse	Normale Mäuse
1/1000	†	†		†	1/600	†	†		—
„	†	†	†	†	„	†	†	†	—
„	†	†	†	†	„	†	†	†	†
„	†	†	†	†	„	†	†	†	—
„	—	†	†	†	„	†	†	†	†
„	†	†	†	†	„	†	†	†	—
„	†	†	†	†	„	†	†	—	†
„	†	†	†	—	„	†	†	†	—
„	†	†	†	†	„	†	†	—	—
1/800	†	†	†	—	1/400	†	†	—	—
„	†	†	†	†	„	—	†	—	—
„	†	†	†	—	„	—	†	—	—
„	†	†	†	†	„	†	†	—	—
„	†	†	†	†	„	—	†	—	—
„	†	†	†	†	„	†	—	—	—
„	†	†	†	†	„	†	—	†	—
„	†	—	†	—	„	—	†	—	—
„	†		†		„	—	—	—	—

Von den normalen unvorbehandelten Mäusen sind bei einer Verdünnung von 1/400 alle 9 Mäuse, bei 1/600 6 von 9 Mäusen geheilt, bei 1/800 noch 3 von 9 Mäusen; bei 1/1000 findet keine Heilwirkung mehr statt.

Von 9 normalen blockierten Mäusen wurden bei einer Verdünnung von 1/800 8 geheilt.

Bei den entmilzten und entmilzt-blockierten Mäusen war bei einer Verdünnung von 1/600 kein therapeutischer Effekt nachweisbar. Bei einer Verdünnung von 1/400 wurden bei den entmilzten von 9 Mäusen 5, bei den entmilzt-blockierten von 9 Mäusen 3 geheilt.

Wie der dystherapeutische Effekt der Arsenobenzole nach Eingriffen in das R.E.S. zustandekommt, soll später erörtert werden. Hier seien nur die Ergebnisse der Teilversuche kurz zusammengefaßt. Aus allen Heilversuchen geht hervor, daß ein Eingriff in die Funktion des R.E.S. nicht ohne Einfluß auf den Heilwert der Arsenbenzole bleibt, und zwar in dystherapeutischem Sinne. Auffallend ist, daß die Verminderung des Heilwertes nicht unmittelbar oder kurze Zeit nach dem Eingriff am deutlichsten zutage tritt, sondern mit der seit dem Eingriff in das R.E.S. verflossenen Zeit zunimmt.

Das R.E.S. ist keine anatomische, sondern eine funktionelle Einheit, in der über den Körper zerstreute Zellkomplexe vereinigt sind. Daher ist es schwer, seine Funktion zu analysieren. Es ist nur möglich, die Gesamtfunktion festzustellen. Hierzu schlug man zwei Wege ein. Einmal wird das Schicksal parenteral zugeführter Stoffe biochemisch verfolgt und aus den Vorgängen in der Endothelzelle ein Rückschluß auf die Funktion des R.E.S. gezogen. Die andere Methode besteht darin, daß die Funktion des R.E.S. durch Blockade teilweise oder völlig aufgehoben wird, oder daß durch Entfernung funktionell wichtiger Zellverbände die Tätigkeit des R.E.S. zum großen Teile ausgeschaltet, und aus den Ausfallssymptomen auf die Art der physiologischen Funktion geschlossen wird.

So stützt sich ein großer Teil der Ergebnisse auf Beobachtungen nach Blockade des R.E.S. Die Ergebnisse der Blockadeversuche widersprechen einander vielfach. Hierfür möchte ich die Verschiedenheit der Zellreaktion auf die Blockade verantwortlich machen. Die Blockade soll durch massenweise zugeführte Stoffe, z. B. Tusche u. dgl. die Endothelzellen verstopfen, sie am Speichern anderer Stoffe hindern und dadurch die Tätigkeit des R.E.S. aufheben. Die Blockademethode geht von der Eigenschaft des R.E.S. aus, parenteral zugeführte Stoffe, sei es in echter Lösung, sei es grob oder fein dispers (kolloidal) zu speichern. Nach neuerer Ansicht stellt die Speicherung einen rein physikalisch-chemischen Vorgang dar und beruht nicht auf der Tätigkeit des lebenden Zellprotoplasmas. Nach Schulemann wandert z. B. das negativ geladene Goldteilchen ebenso wie die Säurefarbstoffe zur Mesenchymzelle als Anode. Dort wird das Goldteilchen absorbiert, metachromasiert und schließlich ausgeflockt. Diese Ansicht vertreten auch Leites und Riabow. Sie stellten 2 Phasen der Reaktion des R.E.S. auf die Blockade fest. Die erste Phase besteht in einer Abnahme der Speicherungsfähigkeit, die zweite in einer Zunahme. Durch die Blockade kann man nach Leites und Riabow die Tätigkeit des R.E.S. aufheben, aber auch anregen. Andere Forscher weisen auch darauf hin, daß die Blockade sowohl Zellreizung wie Zellähmung und schließlich Zelltod zur Folge haben kann, je nach dem Grad der Blockade. Diese Tatsachen berechtigen zu der Auffassung, daß wir durch die Blockade keinen einheitlichen Effekt erzielen, sondern mit fließenden Uebergängen von

der Zellreizung über die Zellähmung zum Zelltod zu rechnen haben, wobei die Zeit als wichtiger Faktor einzusetzen ist. Diese im Endeffekt verschiedenen Störungen der Funktion des R.E.S. dürfen auch zur Erklärung für die einander widersprechenden Versuchsergebnisse herangezogen werden.

Eine vollkommene Ausschaltung des R.E.S. durch höchste Speicherung mit Tuscheblockade erscheint R. Freund recht zweifelhaft. Er fand nicht nur eine Doppelspeicherung mit Gold und Eisenzucker, sondern auch eine dreifache Speicherung mit diesen Stoffen und Karmin.

Die Tuscheblockade kann also die Funktion des R.E.S. nicht völlig ausschalten. Sie kann nur die Tätigkeit des R.E.S. anregen oder teilweise aufheben.

Die andere Methode zur Ausschaltung der R.E.S.-Funktion besteht in der Entfernung der Organe, die Träger des R.E.S. sind, besonders der Milz, demnächst der Leber, Niere und Thymus. Die gebräuchlichste Methode besteht in der Ausschaltung der Milz, da die Milz kein streng lebenswichtiges Organ darstellt und als Hauptträger des R.E.S. anzusehen ist.

Die von mir angewandten Operationsmethoden: Entfernung und Unterbindung der Milz, schalten die Funktion der Milz aus, haben aber nicht die gleichen Folgen.

Die Entmilzung setzt einen großen Teil des R.E.S. außer Tätigkeit. Dafür tritt aber Ersatz ein. Die R.E.S.-Zellen der anderen Organe vermehren sich. Diese Vermehrung ist histologisch nachgewiesen. Dieser Ausgleichsvorgang beginnt schon sehr bald nach dem Eingriff, dauert sehr lange an und klingt langsam ab. Seine Stärke ist von der Reaktionsfähigkeit des Organismus abhängig und ist daher individuell verschieden.

Die Milzunterbindung. Die unterbundene Milz schrumpft und wird fast restlos mit der Zeit resorbiert. Die hierbei entstehenden Abbauprodukte, „Nekrohormone“ nach Caspari, „Autohormone“ nach Miyagawa, üben eine spezifische Wirkung aus, die sich in einer lebhaften Vermehrung der R.E.S.-Zellen anderer Organe kundgibt (Volterra). Die Zellvermehrung ist nach Milzunterbindung besonders lebhaft und dauert sehr lange an (Caspari und Floercken). Dauernder Reiz dieser Art lähmt schließlich die kompensatorische Tätigkeit des R.E.S.

Bei der Milzimplantation spielt sich etwa folgender Vorgang ab: die implantierte Milz wird ebenfalls nekrotisch, und zwar viel schneller als die unterbundene. Die hierbei entstehenden Nekrohormone können ganz verschiedene Effekte auslösen, je nach dem Zustande des R.E.S. des Wirtstieres. Funktioniert es normal, so kann der Effekt mehr oder weniger anregend sein. Befindet es sich aber im Reizzustande, so kann der Eingriff den Reiz steigern oder durch Ueberreizung zur Lähmung führen. Dieser Lähmung kann aber auch wieder hyperkompensatorische Reizung folgen. Ist das R.E.S. vorher gelähmt, so kann der Eingriff die Lähmung auf-

heben oder steigern, je nach der Reaktionsfähigkeit des R.E.S. Es ist daher auch verständlich, daß durch Entfernung oder Unterbindung der Milz die Heilwirkung des Neosalvarsans herabgesetzt, durch Implantation dagegen gesteigert wurde.

Die Beteiligung des R.E.S. an der chemotherapeutischen Wirkung der Arsenobenzole.

Um zu entscheiden, inwieweit das R.E.S. bei der chemotherapeutischen Wirkung der Arsenobenzolverbindungen beteiligt ist, muß man sich zunächst fragen, ob das Wesentliche die unmittelbaren Folgen des operativen Eingriffes an sich sind, wie bisher in der Literatur allgemein angenommen wurde, d. h. die funktionelle Ausschaltung des R.E.S., oder ob die Nachwirkung des Eingriffes und somit die Reaktion des Gesamtorganismus auf die Ausschaltung der Milz für den therapeutischen Effekt den Ausschlag gibt. Diese Frage tritt bei der Deutung der Versuchsergebnisse deshalb in den Vordergrund, weil in meinen Versuchen die dystherapeutische Wirkung nicht von Anfang an am stärksten war, sondern erst im Verlauf längerer Zeit anstieg. Da der Höhepunkt der dystherapeutischen Wirkung zeitlich zusammenfällt mit dem Maximum der histopathologischen Veränderungen, d. h. einer starken Vermehrung der Kupfferschen Sternzellen in der Leber und den Gefäßuferzellen, so liegt es nahe anzunehmen, daß beide Zustände ursächlich verknüpft sind.

Indessen sind trotz zahlreicher Untersuchungen die Ansichten der Forscher über den Einfluß des R.E.S. auf die chemotherapeutische bzw. dyschemotherapeutische Wirkung der Arsenobenzolverbindungen noch geteilt.

So meint Kritschewski, daß das Salvarsan von den Zellen des R.E.S. gespeichert wird und diese später verläßt, um wieder in den Körperkreislauf zu gelangen, und daß nach Ausschaltung eines großen Teils des R.E.S. die dystherapeutische Wirkung eintritt. Jungeblut meint, daß das Salvarsan von den R.E.S.-Zellen gespeichert und während der Dauer seines intrazellulären Aufenthaltes in eine arsin-oxydartige Verbindung umgewandelt wird, die ihrerseits nach Verlassen des R.E.S. parasitizid wirkt.

Diese Hypothesen legen also das Hauptgewicht auf die Speicherung im R.E.S. und erklären das Zustandekommen der dystherapeutischen Wirkung nach Entmilzung und Blockade durch die Einengung der R.E.S.-Funktionen.

Nach Feldt wirken die Chemotherapeutika dadurch, daß sie das R.E.S. als immunbiologisches Abwehrzentrum aktivieren; die Chemotherapeutika sind die Aktivatoren des Retikuloendothels.

Diese Hypothesen stützen sich nur auf die Ergebnisse tierexperimenteller Beobachtungen.

Im Gegensatz hierzu geht die Hypothese von v. Jancsó nicht nur von den Ergebnissen experimenteller Beobachtungen, sondern auch histochemischer Untersuchungen aus. Mit seiner mikrochemischen Untersuchungsmethode konnte er nachweisen, daß die verschiedenen Arsenobenzolverbindungen vom

R.E.S. nicht gleichmäßig gespeichert werden. So fand er, daß Neosilbersalvarsan am meisten, Neosalvarsan weniger, noch weniger Sulfoxylsalvarsan und fast gar nicht die Arsinsäure gespeichert wird. Er meint, daß das gespeicherte Salvarsan in Form eines Präzipitates eine Zeitlang in den Endothelzellen verweilt und so nicht chemotherapeutisch wirken kann. Hier begegnet sich seine Anschauung mit der Giemsas, der zur Erklärung der Wirkung der Chininpräparate die Bildung von Arzneidepots in verschiedenen Organen annimmt. Indessen, so sicher auch diese Anschauung durch experimentelle Beobachtungen gestützt erscheint, sie führt zu Widersprüchen. v. Jancsó bemerkt ja selbst, daß die Ergebnisse seiner Speicherungsversuche mit den von W. Kolle und F. Leupold erhobenen Befunden über die chemotherapeutische Wirksamkeit der Arsenobenzolverbindungen bei Trypanosomiasis übereinstimmen. Dagegen vermag er seine Ergebnisse bei den Speicherungsversuchen nicht in Einklang zu bringen mit der Wirkung der Arsenobenzole bei Rekurrens. Er fand z. B., daß Sulfoxylsalvarsan und Arsalyt, die fast gar nicht gespeichert werden, bei Rekurrens sehr stark chemotherapeutisch wirken.

Diese Auffassung von v. Jancsó entspricht indes nicht den Tatsachen, insofern es feststeht, daß Sulfoxylsalvarsan z. B. im Körper der Maus stark gespeichert wird, hauptsächlich in den Mesenchymzellen der Haut; das beweisen die Versuche von W. Kolle und F. Leupold, die zeigen konnten, daß eine einmalige Injektion von Sulfoxylsalvarsan Mäuse gegen Infektion mit Rekurrensspirochäten 10 Tage schützt.

Meine Versuche zeigen, daß die Heilwirkung der untersuchten Arsenobenobenzolverbindungen bei Trypanosomiasis der Mäuse durch die operativen Eingriffe, ausgenommen die Tuscheblockade, herabgesetzt wird.

Hierbei ergab sich ein Befund, der bisher noch nirgends erwähnt ist, nämlich, daß die Heilwirkung nicht unmittelbar nach der Operation am stärksten herabgesetzt ist. Vielmehr tritt diese Verminderung erst allmählich und in steigendem Maße nach der Operation ein, um etwa am 14. Tage ihr Maximum zu erreichen.

Auf Grund dieser neuen Feststellungen glaube ich zu dem Schlusse berechtigt zu sein, daß die dystherapeutische Wirkung keine unmittelbare Folge der Einengung der R.E.S.-Funktion ist, sondern im Zusammenhang mit der durch den Eingriff hervorgerufenen spezifischen Reaktion des Körpers, d. h. der starken Vermehrung der R.E.S.-Zellen stehen muß.

Diese Tatsache kann nun durch die von mir ausgeführten Tierversuche allein nicht erklärt werden. Folge ich aber dem Gedankengang von v. Jancsó, dann erklärt sich die Verminderung der Heilwirkung durch die Annahme, daß das Salvarsan durch die Speicherung an der Heilwirkung verhindert wird. Daß nicht alles Salvarsan durch die R.E.S.-Zellen gespeichert wird, ist von vornherein anzunehmen und geht z. B. auch daraus hervor, daß der dystherapeutische Effekt nur bei ganz bestimmten Dosen Salvarsan nachzuweisen ist. Es wurde bereits oben erwähnt, daß die Versuche stets mit

absteigenden — mengenmäßig nur wenig verschiedenen — Dosen angestellt wurden. Z. B. wurden Dosen von 1/20000, 1/15000, 1/12000, 1/8000 und 1/5000 angewandt. In Milligramm umgerechnet entsprechen diese Verdünnungen Mengen von 0,05 mg, 0,06 mg, 0,08 mg, 0,12 mg und 0,20 mg. Diese Umrechnung zeigt deutlicher, wie gering die Differenzen der einzelnen Salvarsandosen untereinander waren. Oft lag die Grenze des dystherapeutischen Effektes schon zwischen 0,08 und 0,12 mg. Das beweist, daß wenn auch nur ganz geringe Mengen Salvarsan der Heilwirkung entzogen werden, schon ein dystherapeutischer Effekt eintritt. Wählt man etwas stärkere Dosen, und bleibt die der Therapie entzogene Menge unverändert, dann ist ein dystherapeutischer Effekt nicht mehr nachweisbar.

R. Prigge hat die Heilwirkung des Neosalvarsans nach operativer Störung des R.E.S. an Mäusen geprüft, die mit Kaninchenhodenschankersubstanz geimpft waren. Er begann die Therapie zu einer Zeit, in der Pallidaspirochäten im Mäusegehirn nachgewiesen werden können. Dabei konnte er feststellen, daß die Entmilzung die Heilwirkung des Salvarsans in keiner Weise beeinflußt. Prigge kommt daher zu dem Schlusse, daß wenigstens bei experimenteller Mäusesyphilis ein Zusammenhang zwischen Heilwirkung des Salvarsans und Tätigkeit des R.E.S. vorderhand nicht bewiesen ist.

Nun steht aber einwandfrei fest, daß die Arsenobenzole bei Trypanosomiasis nach vorangegangener Störung des R.E.S. dystherapeutisch wirken. Dasselbe gilt nach Ansicht einiger Forscher auch für Rekurrens. Dagegen bleibt die experimentelle Störung der R.E.S.-Funktion bei Syphilis wirkungslos. Diese scheinbar miteinander unvereinbaren Befunde können durch die Ergebnisse meiner Versuche wohl in Einklang gebracht werden. Die Heilwirkung der Arsenobenzole bei Trypanosomen infizierten Tieren mit experimentell gestörtem R.E.S. ist nämlich nicht ganz und gar aufgehoben, sondern nur bis zu einem gewissen Grade herabgesetzt. Dies gilt wenigstens für Infektion mit Trypanosoma Prowazeki, bei der schon ganz geringe Gaben Salvarsan heilen. Bei den mengenmäßig so wenig verschiedenen, in meinen Versuchen angewandten Dosen zeigte es sich, daß, wenn auch nur Bruchteile von Milligrammen des Salvarsans infolge der Funktionsstörung des R.E.S. der Therapie entzogen werden, bereits der dystherapeutische Effekt sichtbar wurde. Nimmt man aber etwas größere Dosen, dann hat diese Entziehung von allerkleinsten Substanzmengen, wahrscheinlich verursacht durch das infolge der experimentell erzeugten Funktionsstörung vermehrte Speicherungsvermögen des R.E.S., keinen dystherapeutischen Effekt mehr zur Folge.

Erwägt man, daß bei meinen Versuchen mit Trypanosomen Dosen von 1/20000 bis 1/5000 verwendet wurden, bei Rekurrens solche von 1/300 bis 1/135 verwendet werden müssen, und Prigge bei Mäusesyphilis Dosen von 1/50 fraktioniert gab, so folgt hieraus, daß bei Infektionen mit verschiedenen Erregern die Unterschiede der zuzuführenden Salvarsandosen ganz gewaltig

sind. Zur Heilung der Trypanosomiasis sind nur einige Hundertstel Milligramme Substanz überhaupt erforderlich. Eine Dosis von 0,08 mg Neosalvarsan reicht zur Sterilisierung normaler mit Trypanosoma Prowazeki infizierter Mäuse aus. Bei entmilzten Mäusen dagegen leistet diese Dosis nicht mehr als 0,06 mg bei normalen Mäusen. Dies kann vielleicht so erklärt werden, daß bei entmilzten Mäusen 0,02 mg Neosalvarsan reichlicher vom R.E.S. gespeichert und so der Therapie entzogen werden als bei normalen Mäusen. Nimmt man nun an, daß bei normalen Mäusen durch die physiologische Funktion des R.E.S. eine ähnliche Menge von 0,02 mg unwirksam gemacht wird, so würden also von einer Dosis von 0,08 mg bei entmilzten Mäusen 0,02+0,02=0,04 mg, d. h. 50 Proz. der Gesamtdosis im R.E.S. verbleiben. Demnach würden als therapeutisch wirksam nur 0,04 mg übrigbleiben, die aber nicht mehr genügen, um die Mäuse zu heilen: also ein dystherapeutischer Effekt.

Eine analoge Berechnung für die Behandlung der Mäusesyphilis ergibt folgendes: zur Heilung der Mäusesyphilis müssen 20 mg Neosalvarsan gegeben werden. Angenommen, daß bei entmilzten und mit Spirochaeta pallida infizierten Tieren ebenfalls 0,04 mg vom R.E.S. gespeichert und der Therapie entzogen werden, so entsprechen diese 0,04 mg von 20 mg einem Verlust von nur 0,2 Proz. Dieser winzige Verlust kann aber kaum den therapeutischen Effekt merklich beeinflussen. Daher ist es auch verständlich, daß R. Prigge bei seinen mit Spirochaeta pallida infizierten Tieren keinen Einfluß des geschädigten R.E.S. auf die Heilwirkung des Neosalvarsans nachweisen konnte. Prigges Versuchsergebnisse widersprechen also den meinigen nur scheinbar: vielmehr stimmen sie nach dem eben Gesagten mit meinen Ergebnissen überein.

Die vorliegende Arbeit sollte zur Klärung beitragen, ob durch Tucheblockade einerseits, durch Entmilzung bzw. Milzunterbindung andererseits das R.E.S. zum Teil oder völlig ausgeschaltet werden kann, und ferner, ob die maximale Heilwirkung der Arsenobenzole durch ein funktionelles Mitwirken des R.E.S. bedingt ist.

Frühere Untersuchungen hatten, wie wir gesehen haben, gezeigt, daß die Blockade nicht immer im gleichen Sinne wirkt: je nach dem Grad der Blockierung wird die Tätigkeit des R.E.S. angeregt, eingeschränkt, gelähmt oder ganz aufgehoben. Man kann aber mit der Blockade die Funktion des R.E.S. niemals unmittelbar vollkommen ausschalten.

An und für sich müßte man annehmen, daß eine Entfernung der Milz, als dem Hauptsitz der R.E.S.-Funktion, gleichbedeutend ist mit der Einengung und damit einer partiellen Ausschaltung dieser Funktion. Jedoch sprechen meine Versuchsergebnisse entschieden für die Auffassung, daß der Körper auf den operativen Eingriff mit einer sofort einsetzenden Zellvermehrung reagiert und so den Funktionsausfall ausgleicht oder sogar überkompensiert. Die Entmilzung schränkt also die Funktion des R.E.S. keineswegs teilweise ein. Vielmehr tritt beim reaktionsfähigen Individuum in kürzerem oder längerem Intervall eine Funktionssteigerung auf.

Die Tatsache, daß die Verminderung des Heilwertes der Arsenobenzole noch lange Zeit nach der operativen Störung der R.E.S.-Funktion anhält

und bis zum 14. Tage nach der Operation in zunehmendem Maße nachzuweisen ist, spricht dafür, daß diese Verminderung nicht durch eine Ausschaltung, sondern vielmehr durch eine Erhöhung der Tätigkeit des R.E.S. hervorgerufen ist. Ich möchte sogar annehmen, daß eine dauernde „Ausschaltung" des R.E.S., falls man sie wirklich erreichen könnte, ihren Ausdruck nicht in einem dystherapeutischen, sondern im Gegenteil in einem eutherapeutischen Effekt fände.

Die maximale parasitizide Wirkung der Arsenobenzole in vivo im Gegensatz zu ihrer minimalen in vitro kann also durch funktionelle Beteiligung des R.E.S. an dem Vorgang der Heilung nicht erklärt werden.

Es ist mir ein angenehmes Bedürfnis, an dieser Stelle Herrn Geh.-Rat W. Kolle für die mir im Chemotherapeutischen Forschungsinstitut „Georg Speyer-Haus" gewährte Arbeitsmöglichkeit und dem Leiter der Experimentellen Biologischen Abteilung, Herrn Dr. M. Rothermundt, für seine wertvollen Ratschläge bei Ausführung der Versuche meinen besten Dank auszusprechen.

Zusammenfassung.

1. Der Infektionsverlauf der Trypanosoma Prowazeki bei weißen Mäusen wird durch tiefgreifende Eingriffe in das R.E.S., wie Entmilzung, Milzunterbindung, Milzimplantation und Tuscheblockade weder günstig noch ungünstig beeinflußt. Auch spielen zeitliche Intervalle zwischen Eingriff und Infektion keine nachweisbare Rolle.

2. Die eben erwähnten Eingriffe in das R.E.S. haben auf den Infektionsverlauf der russischen Rekurrens keinen Einfluß. Auch wenn die Infektion zu verschiedenen Zeiten nach den Eingriffen ausgeführt wurde, ließen sich im Vergleich zu den Kontrollen keine nennenswerten Unterschiede feststellen. Weder war die Sterblichkeit erhöht oder vermindert, noch die rezidivfreie Periode verkürzt oder verlängert.

3. Die Salvarsantoleranz (Neosalvarsan, Neosilbersalvarsan), die ebenfalls zu verschiedenen Zeitabschnitten nach den Eingriffen in das R.E.S. geprüft wurde, war im Vergleich mit der bei normalen Tieren nicht verändert. Eine geringere Verträglichkeit war nur am 1. Tage nach der Blockade festzustellen, die aber mit größter Wahrscheinlichkeit auf den geschwächten Allgemeinzustand der Tiere zurückgeführt werden muß, und nicht der Funktionsstörung des R.E.S. zuzuschreiben ist.

4. Die Entmilzung setzt den Heilwert des Neosalvarsans deutlich herab. Hierbei spielt die zwischen Operation und Infektion verflossene Zeit eine Rolle. Die stärkste Herabsetzung des Heilwertes wird 14 Tage nach dem operativen Eingriff beobachtet. 121 und 241 Tage nach der Operation war der Heileffekt des Neosalvarsans nicht vermindert.

5. Wesentlich stärker wird die Wirkung des Neosalvarsans durch die Milzunterbindung beeinflußt. Selbst die Dosis von 1/5000 war fast ohne Ausnahme wirkungslos. Im Gegensatz zur Entmilzung war die verminderte Heilwirkung nach Milzunterbindung auch noch 271 Tage deutlich nachweisbar.

6. Nach Milzimplantation wird der Heilwert des Neosalvarsans nicht vermindert, vielmehr ist 11 und 13 Tage nach der Implantation eine deutliche Erhöhung des Heilwertes festzustellen.

7. Die Tuscheblockade beeinflußt am 1., 3., 7. und 14. Tage den Heilwert des Neosalvarsans nicht merklich.

8. Fast ebenso wie bei Neosalvarsan wird auch bei Neosilbersalvarsan die Heilwirkung durch die verschiedenen Eingriffe in das R.E.S. herabgesetzt.

9. Durch die Milzimplantation wurde der Heilwert des Neosilbersalvarsans im Gegensatz zum Neosalvarsan kaum beeinflußt.

10. Die Tuscheblockade beeinflußt den Heilwert des Neosilbersalvarsans nicht.

11. Die Heilwirkung des Sulfoxylsalvarsans wird durch Entmilzung und Milzunterbindung ebenfalls herabgesetzt, aber viel geringer als bei Neo- und Neosilbersalvarsan.

12. Die Heilwirkung der Arsinsäure wird ebenfalls durch Exstirpation und Unterbindung der Milz deutlich herabgesetzt; hierbei spielt die zwischen operativem Eingriff und therapeutischem Versuch verflossene Zeit eine Rolle.

13. Der durch operative Eingriffe erzielte dystherapeutische Effekt der Arsenobenzole beruht nicht auf der experimentellen Einengung der Funktion des R.E.S., sondern muß in Zusammenhang gebracht werden mit der als Folge der Eingriffe eintretenden reaktiven Vermehrung der Zellen des R.E.S.

14. Da durch die experimentellen Eingriffe nur geringe Mengen der zugeführten Arsenobenzole dem therapeutischen Effekt entzogen werden, kann die Folge des Eingriffes nur dort sichtbar werden, wo überhaupt nur ganz geringe Mengen Substanz die Heilwirkung hervorrufen. In den Fällen aber, wo große Dosen gegeben werden müssen, um zu heilen, spielt der geringe Bruchteil, der verloren geht, keine wesentliche Rolle.

Diese Tatsache spricht dagegen, daß zwischen der Funktion des R.E.S. und der Heilwirkung der Arsenobenzole ein ursächlicher Zusammenhang besteht und dem Zustandekommen der parasitiziden Wirkung der Salvarsanverbindungen im Organismus eine dominante Rolle zuzuschreiben ist.

Schrifttum.

1. Aschoff, Med. Klin., 1915, Nr. 20.
2. Abelous und Soula, Compt. Rend. Soc. Biol., T. 94, 1926, p. 268.
3. Anitschkow, Münch. med. Wochenschr., 1913, Nr. 46; Med. Klin., 1914, Nr. 11; Zieglers Beitr., 1914, Nr. 57.
4. Barcoft, Poule a. Stephans, Journ. of Physiol., Vol. 64, Nr. 1, 1927.
5. Baskin, Ztschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 61, 1929, S. 499.
6. Bauer, H., Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther. u. d. Chemotherapeut. Forschungsinstitut „Georg Speyerhaus", Jena 1919, H. 8, S. 45.

7. Bieling, Handb. d. path. Mikroorg. (Kolle-Kraus-Uhlenhuth), 3. Aufl., Bd. 2, I. Teil und die dort angegebene Literatur.
8. — und Isaac, ebenda.
9. Brueda, Münch. med. Wochenschr., Nr. 40, 1929.
10. Calò, Ztschr. f. Krebsforschg., Bd. 37, 1932, S. 151.
11. Caspari, Strahlentherapie, Bd. 42, 1931; Ztschr. f. Krebsforschg., Bd. 19, 1922 S. 74; Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther. u. Georg Speyerhaus, Jena, H. 27, 1933.
12. — und Flörcken, Ztschr. f. Krebsforschg., Bd. 36, 1932, S. 546.
13. Feldt, Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 110, Beiheft 1929, 228.
14. — und Schott, Ztschr. f. Hyg., Bd. 107, 1927, S. 4531.
15. — und Eisenmenger, C., Ztschr. f. Hyg., Bd. 109, 1928, S. 4101.
16. Freund, R., Virchows Arch., Bd. 286, 1932, S. 526.
17. Fischer-Wasels, Frankf. Ztschr. f. Path., Bd. 39, H. 1—3, 1930.
18. Fichera, Tumori, Vol. 17, 1931, p. 5.
19. Gonder, R., und Rodenwaldt, E., Zentralbl. f. Bakt. I., Orig. Bd. 54, 1910, S. 236.
20. Jaffé, Virchows Archiv, Bd. 228, 1920, S. 366.
21. Jungeblut, Ergebn. d. Hyg., Bakt., Immunitätsforschg. u. exp. Therapie, Bd. 11, 1930, S. 1; Ztschr. f. Hyg., Bd. 107, 1927, S. 357; Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 60, 1929, S. 480.
22. Jancsó, Ztschr. f. exp. Med., Bd. 61, 1928, S. 63; Bd. 65, 1929, S. 98; Klin. Wochenschr., 1931, Nr. 12, S. 537.
23. Kikuth, Zentralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 113, 1919, S. 1.
24. Kolle und Leupold, Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther. u. Georg Speyerhaus, Jena, H. 18, 1927.
25. Kolle und Prigge, Die symptomlose Infektion. Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther. u. Georg Speyerhaus, Jena, H. 28, 1933.
26. Kritschewski, Zentralbl. f. Bakt. I., Orig., Bd. 104, Beiheft 1927, S. 214. — Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 47, 1926, S. 407; Bd. 51, 1927, S. 27; Bd. 53, 1927, S. 506; Bd. 59, 1928, S. 1; Bd. 56, 1928, S. 308.
27. — und Meersohn, J. S., Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 47, 1926, S. 407.
28. — und Rubinstein, P. L., Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 51, 1927, S. 27. Bd. 59, 1928, S. 1; Bd. 56, 1928, S. 308.
29. — und Schapiro, Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 56, 1928, S. 308.
30. — und Schwarzmann, Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 56, 1928, S. 322.
31. — Baskin und Lebedjewa, Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 64, 1929, S. 382.
32. — Semzowa und Ratner, Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 67, 1930, S. 417.
33. Krumbhaar, Journ. inf. dis., 22, 1918, p. 34.
34. Kuczynski, zit. n. Beling.
35. Lauda, cit. n. Paschen.
36. Leites und Riabow, Ztschr. f. exp. Med., Bd. 58, 1927, S. 314.
37. Lepehne, Zieglers Beiträge, 1917, Nr. 64; 1919, Nr. 65. — Therapie d. Gegenwart, Jg. 70, 1929, S. 458 u. 504.
38. Lisgunowa, Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 57, 1928, S. 292; Bd. 58, 1928, S. 93.
39. — und Budjagina, Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 51, 1927, S. 56.
40. Louros, Berichte über d. ges. Gynäkol. u. Geburtshilfe sowie deren Grenzgebiete, H. 9, 1928.
41. Manwaring und Fritschen, cit. n. Bieling.
42. Mayr und Moncorps, Münch. med. Wochenschr., Nr. 17, 1925; Nr. 43, 1926. — Virchows Archiv, Bd. 256, 1925, S. 19.
43. Meyer, Ztschr. f. Hyg., Bd. 106, 1926, S. 124.
44. Meyer-Neilson und Feusier, zit. n. Bieling.
45. Metschnikow, Immunität u. Infektionskrankh., Jena 1902.
46. Moretti, Journ. di batteriol., Jahrg. 2, 1927, Nr. 12.
47. Myagawa, Japanese Journ. of exp. Med., Vol. 8, Nr. 3, June 20, 1930.
48. Neufeld und Meyer, Ztschr. f. Hyg., Bd. 103, 1924, S. 595.
49. Nonnenbruch und Szyska, Münch. med. Wochenschr., Nr. 37, 1925.
50. Nothaas und Mayeda, Münch. med. Wochenschr., Nr. 37, 1928, S. 1603.
51. Paschen, Vortrag Biol. Vereinigg. Hamburg, 1928, Sitzungsbericht Klin. Wochenschr., Bd. 7, 1928, S. 285.
52. Pentschew, Klin. Wochenschr., Nr. 43, 1929.
53. Pfeiffer und Marx, Ztschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898, S. 272.
54. Pockels, Monatsschr. f. Kinderheilkde., Bd. 44, 1929, S. 123. — Jahrb. f. Kinderheilkde., Bd. 130, 1931, S. 172. — Acta Paediatr., Vol. 11, 1930. — Sonderabdruck a. d. Verhandl. d. dtsch. Pharmakol. Gesellsch., 1931. — Immunität, Allerg. u. Infektionskrankh., Bd. 3, H. 4—6.
55. Prigge, Med. Klin., Jahrg. 1931, Nr. 27.
56. Randles, Journ. of biol. Chem., Bd. 67, Nr. 2, 1926.

57. Rémond, Bull. l'acad. de Méd., T. 100, Nr. 28, 1928.
58. Rippert, Ztschr. f. allg. Physiol., Bd. 4, 1904, S. 201.
59. Rosenthal, Moses, Petzal, Ztschr. f. exp. Med., Bd. 41, 1924, S. 405.
60. — und Spitzer, Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 40, 1924, S. 529.
61. Schlossberger, Ueber die Bedeutung des Retikuloendothels f. d. chemotherapeut. Vorgänge. Sonderabdruck a. d. Arb. d. II. Abt. d. wissenschaftl. Stefan-Tisza-Ges. in Szeged, Bd. 3, Heft 2, 1929.
62. Schulemann, Dtsch. med. Wochenschr., Bd. 53, 1927, S. 149. — Dtsch. med. Wochenschr. 1931, No. 10.
63. Sincke, Ztschr. f. exp. Med., Bd. 63, 1928, S. 223.
64. Stephan, Strahlentherapie, Nr. 11, 1920. — Münch. med. Wochenschr., Nr. 11, 1920; Nr. 24, 1921; Nr. 10, 1924. — Med. Klin., Nr. 17, 1921.
65. Seifert, Klin. Wochenschr., 1922, Nr. 48, S. 2375.
66. Schlack, Ztschr. f. Immunitätsforschg., Bd. 57, 1928, S. 499.
67. Theilhaber, zit. n. Fischer-Wasels.
68. Thomson und Wolf, zit. n. Bieling.
69. Verskow-Jensen-Kobajaski, zit. n. Bieling.
70. Viale, Riv. pat. sper. 1928. — Arch. di Biol., 12, 1928.
71. Zacherl, Münch. med. Wochenschr., Nr. 42, 1929.