(Aus der Universitätsaugenklinik zu Gießen [Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Dr. Vossius].)

Die Gefahren der Chemotherapie für das Auge, insbesondere über eine das Sehorgan schwer schädigende Komponente des Chinins und seiner Derivate¹⁾.

Von

Prof. A. Jess,
Oberarzt der Klinik.

Mit 11 Textabbildungen.

Der Chemotherapie gehört zweifellos eine große Zukunft im Kampfe gegen zahlreiche Krankheitserreger, die den menschlichen Körper bedrohen und in ihrer enormen Verbreitung den Bestand ganzer Völkernschaften untergraben. Und wenn wir bedenken, daß die Wissenschaft trotz des Höhepunktes, den die geniale Lebensarbeit Ehrlichs in der Entdeckung des Salvarsans gefunden hat, hier erst am Anfang einer Epoche steht, deren Verlauf und deren Erfolge gar nicht abzusehen sind, so dürfen wir hoffen, daß der von Ehrlich gewiesene und von hervorragenden Schülern Ehrlichs emsig weiter verfolgte Weg uns noch zu ungeahnten Zielen führen wird.

Die Grundforderungen jeder Chemotherapie parasitärer Erkrankungen ist bekanntlich die, daß bei möglichst starker Schädigung des im Körper verbreiteten Krankheitserregers keine oder nur eine unwesentliche und jedenfalls reparable Alteration von Organzellen jeglicher Art gesetzt wird. Die Parasitotropie muß größer sein als die Organotropie.

Die Verwendung mancher sonst äußerst wirksamer Chemikalien scheiterte von vornherein an dieser Klippe, bei anderen stellte sich erst im Verlauf ausgedehnter Behandlung mit dem Mittel heraus, daß diese oder jene Organzellen ebenfalls eine besondere Affinität zu ihm besaßen, es an sich fesselten und geschädigt wurden.

Gerade das Sehorgan nimmt hier eine besondere Stellung ein, sei es, daß seine Zellelemente, insbesondere die der Retina und des Sehnerven besonders leicht auf jede Veränderung des Blutes durch noch so geringe chemische Beimengungen reagieren, sei es, daß dieses

¹⁾ Auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Bad Nauheim am 24. IX. 1920 gehaltener Vortrag.

empfindliche Organ selbst minimale Zellschädigungen durch auffallende Funktionsstörungen besser als andere erkennen läßt.

Schon aus der Lehre von den Vergiftungen ist es seit langer Zeit bekannt, daß gerade die Augen durch die verschiedenartigsten organischen und anorganischen Stoffe hauptsächlich oder sogar allein geschädigt zu werden pflegen. Nach Lewin und Guillery¹⁾ wurde bereits in frühen Jahrhunderten „die Verdunkelung des Gesichts“ als eines der allgemeinen Symptome der Vergiftung angegeben und schon vor 250 Jahren sollen Fälle mitgeteilt sein, „in denen Kranke, die von Kurpfuschern Medikamente erhalten hatten, dadurch schnell ihr Augenlicht verloren und es nie wieder gewonnen hätten“.

Um nur wenige der bekanntesten Augenschädigungen durch Chemikalien hervorzuheben, sei an die Intoxikationen durch Arsen, Blei, Chinin, Nicotin und Methylalkohol erinnert.

Schon in der ersten Zeit der modernen Chemotherapie kamen schwere Augenstörungen zur Beobachtung. Robert Koch²⁾ erwähnt in seinem Bericht über die Bekämpfung der Schlafkrankheit, daß unter 900 mit Atoxyl behandelten Schlafkranken 22 Fälle von doppelseitiger Erblindung vorgekommen seien. Igersheimer³⁾ konnte über 14 weitere Fälle berichten. Eine spätere Zusammenstellung von Birch-Hirschfeld und Köster⁴⁾ ergab bereits 46 Fälle von Erblindung, die meist unheilbar waren und selten eine Besserung erfuhren.

Dabei waren die 22 ersten Kochschen Fälle nicht berücksichtigt, da sie nur unvollständig beschrieben wurden. Hochgradige Gesichtsfeldstörungen mit besonderer Schädigung des Blau-Gelbsinnes wurden wiederholt beobachtet. Der anfangs mitunter negative Befund ging bald in Sehnervenatrophie über. In seltenen Fällen wurden Netzhautblutungen und feine runde blaßgelbe Fleckchen erwähnt, die wieder verschwanden.

Ausgedehnte sorgfältige pathologisch-anatomische Untersuchungen am menschlichen Sehorgan wie auch an den Augen mit Atoxyl vergifteter Tiere durch Igersheimer und Birch-Hirschfeld und Köster ergaben vor allem Markscheidenzerfall des Sehnerven, Degenerationen der Ganglienzellen der Netzhaut und der Nervenfaserschicht, wobei besonders die Stäbchenkörner im Gegensatz zu den erhaltenen Zapfenkörnern geschädigt gewesen sein sollen. Jedenfalls ist durch diese Arbeiten einwandfrei bewiesen, daß das Atoxyl eine besondere

¹⁾ Lewin und Guillery, Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. 1. Band, S. 31. Berlin 1913, Hirschwald.

²⁾ Robert Koch, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 1889.

³⁾ Igersheimer, Experimentelle Studien über die Wirkung des Atoxyls auf das Auge. Heidelberg, Bericht 1908. — Über die Wirkung des Atoxyls auf das Auge. Arch. f. Ophthalmol. **71**, 2. 1909.

⁴⁾ Birch-Hirschfeld und Köster, Arch. f. Ophthalmol. **76**. 1910.

Affinität zum Sehorgan besitzt und mit Recht hat man die medikamentöse Verwendung dieser Chemikalie fast vollständig wieder aufgegeben.

Auch das Arsacetin, dessen Giftigkeit zwar geringer ist als die des Atoxyls, ist wegen seiner Schädlichkeit für die Augen aus dem Medikamentenschatz gestrichen worden, allerdings nicht ohne auch seinerseits vorher Schaden angerichtet zu haben. Nach Lewin und Guillery¹⁾ erblindeten von 134 Schlafkranken, die mit Arsacetin behandelt wurden, 3, von 104 Recurrenkranken einer und von 114 anderen wurden 2 amblyopisch. Ein zur Sektion gekommener Fall von perniziöser Anämie, der nach längerer Arsacetinverabreichung Sehstörungen zeigte, ergab nach C. H. Sattler²⁾ ausgedehnte Degeneration ebenfalls besonders an den Ganglienzellen und den Sehnervenfaseren. Auch bei trypanosomenkranken Ratten, die mit Arsacetin behandelt wurden, entstand Opticusatrophie.

Noch mehrere andere Arsenverbindungen, z. B. das Spirarsyl³⁾, das Soamin⁴⁾, das Orsodan⁵⁾ und das Indarsol⁶⁾ haben bei therapeutischer Anwendung beim Menschen und im Tierversuch Netzhaut- und Sehnervenschädigungen hervorgerufen.

Auch beim Salvarsan schien es anfangs, als sollte eine besondere Affinität zu den nervösen Elementen des Sehorgans die Einführung dieses so wertvollen Hilfsmittels im Kampfe gegen die Syphilis erschweren. Es sei daran erinnert, wie beunruhigend auf jeden Arzt nach den früheren Erfahrungen mit Arsenpräparaten die ersten Mitteilungen über Sehstörungen nach Salvarsanbehandlung von Syphilispatienten gewirkt haben, und wie manche hervorragende Ophthalmologen lange Zeit Bedenken trugen, das neue Heilmittel insbesondere auch bei metaluetischen Erkrankungen der nervösen Elemente des Sehorgans anzuwenden. Nach 10jähriger Beobachtung hat die Erklärung, welche Ehrlich und Benario⁷⁾ für die Schädigungen des Sehnerven wie auch anderer Hirnnerven durch den Begriff der Neurorezidive gegeben haben, fast allgemeine Anerkennung gefunden. Wir wissen jetzt, daß bei unzureichender Behandlung mit Salvarsan, wie sie in den ersten Jahren allerdings sehr häufig war, Spirochätennester an besonders geschützten Stellen sich halten und neueluetische Manifestationen, insbesondere basale Krankheitsprozesse der Hirnnerven hervorrufen können. Die jetzt übliche Salvarsanbehandlung vermag solche unangenehme Folge-

¹⁾ I. cit. 2, 425.

²⁾ C. H. Sattler, Arch. f. Ophth. 81, 546. 1912.

³⁾ Wegner, Klin. Monbl. f. Augenheilk. 1910.

⁴⁾ Henderson, Amer. Journ. of ophthalm. 27, 336. 1910.

⁵⁾ Clarke, Ophth. Rve. of the Unit. Kingd. Juni 1910.

⁶⁾ Birch - Hirschfeld und Inouye, Arch. f. Ophthalmol. 79. 1911.

⁷⁾ Benario, Neurorezidive nach Salvarsan und Hg-Behandlung. München 1911.

erscheinungen, welche das Salvarsan zu Unrecht einige Zeit mißkreditiert haben, mit fast völliger Sicherheit zu verhindern.

Wir wollen aber nicht vergessen, daß eine wenn auch geringe neurotrope Wirkung dem Salvarsan nicht ganz abzusprechen ist, wobei konstitutionelle Momente jedenfalls eine bisher noch nicht aufgeklärte Rolle spielen dürften. In manchen, wohl sicher auf das Salvarsan zurückzuführenden Todesfällen wurde eine akute, hämorrhagische Encephalitis festgestellt. Auch ist es von Interesse, daß Igersheimer¹⁾ bei chronischer Anwendung des Salvarsans im Tierexperiment bei Katzen eine Schwarzfärbung der Markscheiden des Opticus (Marchireaktion Schreibers) neben anderen Erscheinungen beobachtete, die er auf eine Wirkung langsam abgespaltenen Arsens bezog. Dabei wurde allerdings mit Recht hervorgehoben, daß die experimentell-toxischen Dosen größer waren als die beim Menschen im allgemeinen angewendeten. Gerade bei neuen Modifikationen des Salvarsans wird man vielleicht gut tun, die Möglichkeit stärkerer Arsenabscheidung und damit direkter Schädigung der Augen nicht außer acht zu lassen. Von Wichtigkeit ist in dieser Hinsicht eine neueste Mitteilung von Hauck²⁾, welcher bei Anwendung von Silbersalvarsan auffallend häufige Hautschädigungen, von flüchtigen Exanthenen bis zu schweren universellen nässenden Dermatitisen erwähnt, von denen sogar ein Fall letal endete. Auch kam es unter 200 Fällen zweimal zu heftiger Conjunctivitis und einmal zu einem schweren perforierenden Hornhautgeschwür, das den Verlust des Sehvermögens des Auges zur Folge hatte.

Neue verheißungsvolle Ausblicke eröffnete sodann nach den Erfolgen Ehrlichs bei Protozoen- und Spirilleninfektionen die von Morgenroth³⁾ und seinen Mitarbeitern in Angriff genommene Chemotherapie bakterieller Infektionen. Sie erstreckte sich sowohl auf eine spezifische örtliche als auch auf eine allgemeine innere Desinfektion. Mit der Auffindung des Äthylhydrocupreins (Optochin), eines Chinaalkaloids, das im Reagensglas und Tierversuch eine stark bactericide Wirkung auf Pneumokokken entfaltet, war der erste Schritt getan. Zielbewußte Forschung im Sinne Ehrlichs ließ Morgenroth in zahlreichen Homologen des Optochins weitere Mittel finden, die auch die verbreitetsten Erreger von Wundinfektionen und Septicämien die Strepto- und Staphylokokken, erfolgreich anzugreifen gestatten. Für uns Ophthalmologen wurde das Optochin in zweifacher Richtung bedeutungsvoll. Zunächst in erfreulicher Beziehung, als uns mit ihm

¹⁾ Igersheimer, Die Wirkung des Salvarsans auf das Auge. Heidelberger Bericht 1912.

²⁾ Hauck, Über Silbersalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1079.

³⁾ Morgenroth und Levy, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 34.

ein Mittel dargeboten wurde, welches im Kampfe gegen das durch Pneumokokkeninfektionen der Hornhaut entstandene *Ulcus corneae serpens* eine neue Waffe zu werden versprach. Wenn sich in der Praxis auch nicht alle Erwartungen erfüllt haben, und wenn wir auch jetzt noch alter bewährter Behandlungsmethoden bei tiefen geschwürigen Infiltrationen nicht entraten können, so sind sich die verschiedensten Autoren doch darüber einig, daß das Optochin bei frühzeitiger Anwendung oberflächlichen Geschwüren gegenüber gute Erfolge verbürgt [Grüter¹⁾], daß es ferner auch zur Desinfektion des Bindehautsackes vor intraokularen Operationen von großem Wert ist. In weniger erfreulicher Weise aber hatten wir uns mit dem Optochin zu beschäftigen, als bald nach seiner Einführung in die innere Medizin mehr oder weniger schwere Sehstörungen in steigender Zahl zur Beobachtung kamen, welche bei Behandlung der Pneumonie mit dem neuen Mittel aufgetreten waren.

Die Literatur über die interne Anwendung des Optochins ist ebenso wie die über die Behandlung des *Ulcus serpens* außerordentlich umfangreich. Die meisten Erfahrungen erstrecken sich auf die Behandlung der Pneumonie, aber auch bei Pneumokokkenmeningitis, Meningitis epidemica, Malaria, Fleckfieber, Scharlach, Masern, Grippe, Angina, ja sogar bei Gonorrhöe wurden Heilungsversuche unternommen. Die besten Erfolge wurden entsprechend der Spezifität des Mittels naturgemäß bei Pneumonie erzielt, jedoch auch bei Malaria scheint eine Wirkung auf die Plasmodien unverkennbar, wie aus den Arbeiten von Grimaux²⁾, Baermann³⁾, Liefmann⁴⁾, Isar und Nikosia⁵⁾ und Rosenthal⁶⁾ hervorgeht. Letzterer glaubt sogar, daß das Optochin dem Chinin überlegen sei. Zweifellos wäre die Verwendung des Optochins demnach eine weit verbreitetere geworden, wenn nicht auch hier wieder die besondere Empfindlichkeit der Netzhaut und des Sehnerven ein Hindernis bedeutet hätten. Morgenroth⁷⁾ selbst gab schon 1914 an, daß sich bei innerer Darreichung bald als unerfreuliche Nebenwirkung eine Störung des Sehvermögens gezeigt habe, die er aber verhältnismäßig harmlos beurteilte, da es sich der Stellung des Mittels im chemischen System entsprechend, um den Charakter einer Chininamblyopie handle, welche nach Aussetzen der Behandlung eine rasche Restitutio ad integrum erfahren dürfe, weshalb ein Vergleich mit

¹⁾ Grüter, Optochin und Auge unter besonderer Berücksichtigung des *Ulcus serpens*. Zentralbl. f. d. ges. Ophthalmol. **3**, 81. 1920.

²⁾ Grimaux, Therap. d. Gegenw. 1915, S. 1.

³⁾ Baermann, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **18**, 29. 1914.

⁴⁾ Liefmann, Therap. Monatshefte 1915, Nr. 5, S. 260.

⁵⁾ Isar und Nikosia, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 9 und 10.

⁶⁾ Rosenthal, Therap. d. Gegenw. 1915, H. 5, S. 181.

⁷⁾ Morgenroth, Die Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion. Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 47, 48.

der Sehnervenatrophie nach Atoxylgebrauch nicht berechtigt sei. Über toxikologische Versuche, die Morgenroth und Ginsberg mit Optochin an Hunden vorgenommen, allerdings noch nicht abgeschlossen hatten, heißt es, „daß bei normalen Hunden dem Optochin gegenüber dem Chinin eine höhere Giftwirkung auf die nervösen Elemente nicht zukommt“. Es wird schon damals auf eine vorsichtige Dosierung gedrungen und die Verwendung von weniger leicht löslichen Optochinpräparaten (Optochinum basicum anstatt des salzsauren Salzes) in Aussicht genommen.

Leider hat sich in der Folgezeit herausgestellt, daß das Optochin für das Sehorgan doch eine größere Gefahr bedeutete und daß seine Verwendung allenfalls in großen Kliniken mit der Möglichkeit sorgfältigster Überwachung des Patienten, nicht aber in der allgemeinen Praxis zu empfehlen war. Immer mehr häuften sich die Berichte nicht nur über leichte vorübergehende Amblyopien, die man allenfalls hätte in den Kauf nehmen können, sondern auch über schwere Sehstörungen, ja Amaurosen, die sich nicht oder nur in geringem Grade zurückbildeten. Liest man den von E. v. Hippel¹⁾ im Jahre 1916 veröffentlichten tragischen Fall, in dem ein aus dem Felde zurückkehrender Feldunterarzt seinem an Pneumonie erkrankten Vater ohne Wissen des behandelnden Arztes Optochinum hydrochloricum in üblicher Dosis verabreichte, nachdem er diese Behandlungsart in einem Lazarett kennengelernt hatte, und erfährt man, wie der Vater in kürzester Zeit auf beiden Augen vollkommen erblindete, so kann man es verstehen, daß hier auf das dringendste vor wahlloser Verabreichung des Mittels gewarnt und der kurz vorher von einem Internisten geäußerten Ansicht, gerade der praktische Arzt solle von diesem Mittel ausgiebig Gebrauch machen, energisch widersprochen wird. Hatte doch schon vorher Schreiber²⁾ nicht weniger als 28 zum Teil schwere Fälle von Amblyopien, darunter drei eigene zusammengestellt, zu denen sich in der Folgezeit von allen Seiten neue Beobachtungen hinzugesellten. Es seien nur genannt die Mitteilungen von Birch-Hirschfeld, Dönner und Eisner, Feilchenfeld, O. Hess, Lorant, Pincus, Pincsohn, Pollnow, Schou, Stiel und Uhthoff, über welche von Oepen³⁾ eingehend zusammen mit einem weiteren Fall aus der Bonner Klinik berichtet hat.

Das klinische Bild wird von allen Autoren ziemlich übereinstimmend geschildert. Unter Flimmern und Nebelsehen trat eine schnell zuneh-

¹⁾ E. v. Hippel, Die Gefahren der Optochinbehandlung für das Sehorgan. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1089.

²⁾ Schreiber, Über Sehstörungen infolge innerlichen Optochingebrauchs. Arch. f. Ophthalmol. **91**, 305. 1916.

³⁾ v. Oepen, Über Optochinamblyopie. Inaug.-Diss. Bonn 1917 (s. hier Literatur bis 1917).

mende Sehschwäche auf, welche nach der Zusammenstellung von v. Oepen in der Mehrzahl der Fälle zu kompletter Amaurose führte, die je nach der Schwere des Krankheitsbildes von wenigen Stunden bis zu $6\frac{1}{2}$ Monaten andauerte, sich mehr oder weniger vollständig zurückbildete, vielfach aber dauernde hochgradige Amblyopie und Hemeralopie zurückließ. In dem Fall von Lorant¹⁾ bestand $6\frac{1}{2}$ Monate totale Amaurose, dann wurde angeblich Lichtschein wieder schwach empfunden, so daß hier praktisch von einer dauernden Erblindung gesprochen werden muß.

Über Störungen von seiten des Gehörs und über gleichzeitig auftretendes Schwindelgefühl wurde wiederholt berichtet. Die Pupillen waren im Stadium der akuten Vergiftung meist auffallend weit, und vollkommen lichtstarr, während die Konvergenzreaktion erhalten blieb. Die brechenden Medien waren in keinem Falle geschädigt, das Fundusbild ließ stets deutliche Alteration des retinalen Gefäßsystems erkennen, Verdünnung der Arterien wurde neben gleichzeitiger Erweiterung der Venen beobachtet, vielfach bestand ein deutliches Netzhautödem in der Umgebung der Papille und der Macula lutea, das wochenlang anhielt und einmal die Macula als deutlich kirschroten Fleck erkennen ließ [Feilchenfeld²⁾]. Auch eine fleckige Pigmentierung der Netzhautperipherie wurde beobachtet [Pincus³⁾]. Das Aussehen der Papille war im Anfangsstadium meist normal, selten etwas gerötet, nach wenigen Tagen abgeblaßt mit mehr oder weniger unscharfen Grenzen, schließlich nicht selten weiß-atrophisch. Gesichtsfeld und Farbensinn ebenso wie die Dunkeladaptation zeigten sich entsprechend den Fundusveränderungen oft erheblich gestört und blieben es nicht selten für immer.

Von Sektionsfällen, die eine pathologisch-anatomische Untersuchung des geschädigten Sehorgans gestatteten, verdanken wir die beiden ersten Uhthoff⁴⁾.

Es handelt sich in dem einen Falle um eine vorübergehende Amaurose bei einem 28jährigen an einer rechtsseitigen Pneumonie erkrankten Mann, der vom 3. Krankheitstage an alle 6 Stunden 0,5 g Optochinum hydrochloricum erhalten hatte, im ganzen etwa 3,5—4,0 g. Bereits am 4. Tage klagte er über Sehstörungen und am 5. Tag bestand völlige Amaurose. Am 6. Tage stellte sich wieder etwas Sehvermögen ein. R. $\frac{1}{10}$, l. $\frac{1}{30}$, dabei wurde beiderseits ein großes zentrales Skotom festgestellt. Der ophthalmoskopische Befund war normal, auch die Netzhautgefäße zeigten keine Veränderungen, die Pupillen waren ziemlich weit, reagierten jedoch gut auf Licht. Nach zunehmender Verschlechterung des Allgemeinbefindens,

¹⁾ Lorant, Optochinamaurose. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1355.

²⁾ Feilchenfeld, Optochinamaurose. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 320.

³⁾ Pincus, Zwei Fälle von schweren Sehstörungen nach innerlichen Optochingebrauch. Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1027.

⁴⁾ Uhthoff, Beiträge zur Optochinamblyopie. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 57, 514. 1916.

die eine weitere genaue Prüfung des Sehvermögens unmöglich machte, trat am 7. Tage bereits der Tod ein. Da die Augen erst 28 Stunden nach dem Tode mitsamt den orbitalen Sehnerven herausgenommen werden konnten, waren Untersuchungen auf feinere Veränderungen der Netzhaut, insbesondere der Ganglienzellen nicht durchführbar. In dem einen, nach der Marchi-Methode behandelten Sehnerven waren aber Veränderungen im Sinne eines Zerfalls der Markscheiden deutlich nachzuweisen.

Wenn Uhthoff nach dieser und zwei weiteren klinischen Beobachtungen eine völlige Analogie mit der Chininamaurose auch nicht feststellen konnte, so wird doch hervorgehoben, daß manche Ähnlichkeiten zwischen den bisher von ihm und anderen beschriebenen Optochinamblyopien und den Sehstörungen nach Chinin zweifellos bestehen. Sie wurden auch durch die spätere pathologisch-anatomische Untersuchung des zweiten Falles¹⁾ bestätigt, der ophthalmoskopisch nach 9 mal 2,5 g Optochinum hydrochloricum Rötung und Verwaschenheit der Papillengrenzen und Netzhautödem bei zweistündiger totaler Amaurose hatte erkennen lassen. Hier war der Opticusbefund kompliziert durch eine ältere Degeneration des papillomaculären Bündels infolge chronischen Alkoholismus des an gleichzeitiger Lebercirrhose und eitriger Peritonitis gestorbenen Patienten, es ließen sich aber deutliche frische Marchidegenerationen beider Sehnerven und vor allem dem ophthalmoskopischen Bilde entsprechend eine ödematöse Schwellung der Papille nachweisen, welche sich noch erheblich in die Umgegend erstreckte; auch die Ganglienzellen zeigten Veränderungen, die nicht lediglich als postmortale angesehen wurden.

Auch Abelsdorff²⁾, der den dritten Sektionsfall im Jahre 1919 beschreiben konnte, betont zunächst die Ähnlichkeit des klinischen Bildes der Chinin- und der Optochinamblyopie und macht dann darauf aufmerksam, daß unter den bis dahin vorliegenden 53 Fällen — neu hinzugekommen waren inzwischen je ein Fall von Weidner³⁾ und Bleisch⁴⁾ und 4 von Hensen⁵⁾ — in 5 Fällen Fleckung und Pigmentierung der Netzhaut, beschrieben wurde. Er glaubt aber, daß diese Zahl wahrscheinlich zu niedrig sei, da die Netzhautveränderungen erst eine Reihe von Wochen nach den Sehstörungen auftreten könnten. Der Fall, den Abelsdorff pathologisch-anatomisch zu untersuchen

¹⁾ Uhthoff, Ein weiterer Sektionsbefund von vorübergehender Optochinamaurose. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 58, 1. 1917.

²⁾ Abelsdorff, Über Optochinsehstörungen und ihre anatomische Grundlage. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 62, 31.

³⁾ Weidner, Sehstörungen nach innerlichem Gebrauch von Optochin. *Inaug.-Diss. Straßburg* 1917.

⁴⁾ Bleisch, Zur Optochinamblyopie. *Berl. klin. Wochenschr.* 1918, Nr. 19, S. 447.

⁵⁾ Hensen, Über Optochinerkrankungen des Auges. *Münch. med. Wochenschrift* 1918, Nr. 10, S. 268.

Gelegenheit hatte, ist deshalb besonders wertvoll, weil zwischen der Optochinsehstörung und dem Tode nicht weniger als 19 Monate verstrichen waren.

Es handelt sich um den früher schon von Pincsohn¹⁾ in seinen klinischen Erscheinungsformen veröffentlichten Fall einer 54jährigen Frau, die wegen krupöser Pneumonie mit pneumokokkenhaltigem Sputum innerhalb von 5 Tagen 6 g Optochinum hydrochloricum in Einzeldosen von 0,25 g 4—6 mal täglich erhalten hatte. Am 6. Tage klagte sie über Schwerhörigkeit und Verlust des Sehvermögens des rechten Auges, so daß sie in der Tat nur Finger in 10 cm Entfernung sehen konnte. Ophthalmoskopisch fand sich rechts Verengung der Gefäße, besonders der Arterien, und an dem oberen Ast der Zentralarterie auf der Papille eine umschriebene Erweiterung bei sonst normalem Augenhintergrund. Am linken Auge ließ sich keine gröbere Sehstörung feststellen, doch war die bettlägerige Patientin besonders indolent. Der Augenfundus war normal. Während die Sehschärfe rechts sich allmählich besserte, wurde bei andauernder Verengung der Gefäße nach einer Woche eine deutliche Abblässung der Papille sichtbar, auch links zeigte sich nach weiteren 4 Tagen eine deutliche Verengung der Gefäße und leichte Abblässung der Papille. Bei der Entlassung der Patientin nach etwa 4 Wochen waren beide Optici abgeblaßt, die Gefäße zeigten zwar bessere Füllung, doch waren an einzelnen Arterien deutliche Einscheidungen sichtbar. Das Sehvermögen war rechts auf $\frac{4}{10}$, links auf $\frac{4}{6}$ herabgesetzt, das Gesichtsfeld anscheinend beiderseits konzentrisch eingeengt. Nach weiteren 3 Wochen war zwar die Sehschärfe auf beiden Augen wieder normal ($\frac{5}{5}$), es wurde aber über hemeralopische Beschwerden geklagt. In der Folgezeit erkrankte die Patientin noch zweimal an Pneumonie, die letzte Erkrankung führte 19 Monate nach der Optochinsehstörung zum Tode. Leider war bei dem schlechten Allgemeinzustand eine vorherige Funktionsprüfung der Augen nicht möglich gewesen, eine oberflächliche Augenspiegeluntersuchung fand beide Optici abgeblaßt, den rechten mehr als den linken. Die Augen wurden mit einem 5 mm langen Stück Sehnerv bereits 30 Minuten nach dem Tode enucleiert und im Orthschen Gemisch fixiert. Ein längeres Stück des orbitalen Sehnervens wurde allerdings erst nach 36 Stunden entfernt und in Müllersche Flüssigkeit gelegt. Abelsdorff faßt die Resultate sorgfältiger histologischer Untersuchungen wie folgt zusammen:

Rechts: Netzhaut. Verdünnung der Nervenfaserschicht am nasalen Sehnervenrand und Degeneration der Ganglienzellen der ganzen Netzhaut. Wandverdickung der kleinen Gefäße, vor allem fibrilläre Verdickung der Adventitia und perivaskulären Scheiden, Erweiterung und Schlängelung der größeren Gefäßstämme mit Eindringen derselben tief in die äußere Körnerschicht und Zerstörung des benachbarten Sinnesepithels.

Zentralgefäße: Erhebliche Wandverdickung der Adventitia und perivaskulären Scheiden mit höchstgradiger Verengung des Lumens und kleiner aneurysmatischer Ausbuchtung der Zentralarterie.

Sehnerv: Die zunächst dem Bulbus auf den nasalen Teil beschränkte Atrophie erreicht an der Eintrittsstelle des Zentralgefäßes eine derartige Ausdehnung, daß der größte Teil des Nervengewebes zugrunde gegangen ist.

Links: Netzhaut und Aderhaut: Verdünnung der Nervenfaserschicht an dem nasalen Sehnervenrand mit Degeneration der Ganglienzellen der ganzen Netzhaut. In dem temporalen und sonst normalen Abschnitt inselförmige Degenerationsherde des Sinnesepithels bei normalem Verhalten der Gefäße und der Aderhaut, in dem nasalen Abschnitt Atrophie der Aderhaut, Degeneration und

¹⁾ Pincsohn: Über Sehstörungen nach Darreichung von Optochin. Berl. klin. Wochenschr. 1916. S. 376.

Pigmentierung der angrenzenden Netzhaut mit Gefäßveränderungen, die zum Teil denjenigen des rechten Auges analog, zum Teil durch die Pigmentierung bedingt sind.

Zentralgefäße: Mäßige Verdickung der Adventitia und perivaskulären Scheiden ohne Verengung des Lumens.

Sehnerv: Keilförmige, nasale, kaudalwärts abnehmende Atrophie.

Von diesen Veränderungen hält Abelsdorff die Gefäßverdickung mit vorwiegender Beteiligung der Adventitia und der perivaskulären Scheiden für eine direkte Giftwirkung, ebenso die ausgedehnte Degeneration der Ganglienzellen und die Schädigungen des Sinnesepithels. Bei den Degenerationsprozessen des Sehnerven dürfte neben direkter Giftwirkung auch die durch die Gefäßveränderung bedingte Zirkulationsstörung in Betracht zu ziehen sein. Die auffallenden Netzhautpigmentierungen im linken Auge, welche mit Aderhautatrophien vergesellschaftet sind, faßt A. nicht als sekundäre, den Untergang des Sinnesepithels begleitende Pigmenteinwanderung auf; bei dem Mangel jeder entzündlichen Veränderung hält er sie auch nicht für den Endausgang einer tuberkulösen oderluetischen Infektion, sondern glaubt, daß sie Spätfolgen der Optochineinwirkung seien, wie sie von Pincus¹⁾ 3 Monate nach der Vergiftung ophthalmoskopisch beobachtet und mit den bei kongenitaler Lues vorkommenden Netzhautpigmentierungen verglichen wurden. Besonders hervorgehoben wird noch, daß die Stäbchen offenbar stärker geschädigt waren als die Zapfen, welche noch intakt gefunden wurden, wo die Stäbchen bereits vollkommen zerfallen waren. Außerordentlich wichtig ist es jedenfalls, sofern man die hier beschriebenen pathologischen Veränderungen wirklich alle auf die Optochinvergiftung beziehen darf, daß solche schweren Spätfolgen noch eintreten können, nachdem anfangs eine fast völlige funktionelle Restitutio ad integrum verzeichnet wurde. Es ist deshalb dringend notwendig, alle durch Optochin geschädigten Augen, wenn irgend möglich, nachzukontrollieren. Vielleicht würde mancher Fall, der, wie dieser von Pincus²⁾ zuerst beschriebene, als verhältnismäßig harmlose Erkrankung in die Literatur übergegangen ist, später ein ganz anderes Gesicht erhalten haben und das Schuldkonto des Optochins noch mehr belasten.

Die Annahme, daß die Optochinamblyopie identisch oder wenigstens nahe verwandt sei mit der Chininsehsstörung, ist ja bei der chemischen Ähnlichkeit beider Präparate durchaus nicht von der Hand zu weisen. Uhthoff drückte sich, wie gesagt, in dieser Beziehung etwas vorsichtig aus. Birch-Hirschfeld²⁾ dagegen sagt, daß es keinem Zweifel unterliegen könne, daß „die Optochinamblyopie der Chininamblyopie min-

¹⁾ l. c.

²⁾ Birch-Hirschfeld, Zum Kapitel der Intoxikationsamblyopien (Methylalkohol, Optochin, Granugenol). Zeitschr. f. Augenheilk. 35, 1.

destens sehr nahe stehe, wenn nicht mit ihr identisch“ sei. Und wenn man die umfangreiche Literatur über Chininamauosen durchstudiert, so fallen ja auch auf Schritt und Tritt große Übereinstimmungen in die Augen, sei es im ophthalmoskopischen Bild oder in den Funktionsstörungen, im klinischen Verlauf, in den Nebenerscheinungen (Gehörschädigungen) und schließlich auch im pathologisch-anatomischen Bild, wie es uns für die Chininschädigungen der Netzhaut aus vielen experimentellen Arbeiten bekannt ist, die mit Birch-Hirschfeld¹⁾ und mit Druault²⁾ darin übereinstimmen, daß neben Gefäßveränderungen eine primäre toxische Störung der Ganglienzellen der Retina und der Sehnervenfaser charakteristisch ist. Auch v. Oepen hebt die Gleichheit beider Krankheitsbilder hervor und ebenso weist Wunderlich³⁾, der gelegentlich eines kürzlich in der Jenenser Augenklinik beobachteten Falles von Chininamaurose die neueren Ergebnisse der Literatur über Chininsehstörungen zusammenstellte, darauf hin, daß die Erscheinungen und die anatomischen Befunde der Optochinvergiftung und der Chinin-Intoxikation analog seien.

Wenn auch nach den unangenehmen Erfahrungen, die mit Optochin gemacht wurden, eine sehr vorsichtige Medikation Platz griff, sowohl die Dosierung herabgesetzt, als auch anstatt des leicht löslichen Optochinum hydrochloricum das schwerer lösliche Optochinum basicum und der Salicylester verwendet und durch gleichzeitige Milchdiät die langsamere Resorption noch verstärkt wurde, so ist doch die Weiterbenutzung dieses zur chemotherapeutischen Vernichtung der Pneumokokken anerkannten Mittels an vielen Orten eingestellt worden, ja während des Krieges wurde es durch eine Verfügung des Sanitätschefs für die Lazarette überhaupt verboten.

Neuerdings scheint es, als solle bei einem zweiten Mittel ähnlicher Art sich das Schicksal des Optochins, wenn auch nicht in gleichem Maße, wiederholen.

Das dem Optochin chemisch verwandte Eucupin ist als Isoamylhydrocuprein bezeichnet und eins der vielen Homologen der Chinaalkaloide, welche von Morgenroth und seinen Schülern auf ihre chemotherapeutische Wirksamkeit hin geprüft wurden. Es erwies sich besonders wirksam gegenüber Strepto- und Staphylokokken, wurde schon 1917 von Bier für die Behandlung von Abscessen, infektionsverdächtigen und infizierten Wunden empfohlen und spielt bei der von Klapp eingeführten sog. Tiefenantisepsis in der Chirurgie neben dem sog. Vuzin, dem Isooctylhydrocuprein, eine Rolle.

¹⁾ Derselbe, Arch. f. Ophthalmol. **50**, 166.

²⁾ Druault, Arch. d'ophthalmol. **22**, 19. 1920.

³⁾ Wunderlich, Chininintoxikation usw. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **64**, 270. 1920.

Auch in der inneren Medizin fand es schnell Eingang, zumal bei dem gehäuften und schweren Auftreten der Grippepneumonien der letzten Jahre jedes Erfolg versprechende Mittel begierig aufgenommen wurde. Die Urteile der inneren Mediziner sind im allgemeinen günstig. Leschke¹⁾ hat selbst bis zu 10 g am Tage genommen, und auch in schweren Streptokokkensepsisfällen dieselbe Dosis ohne nachteilige Nebenwirkung gegeben, empfiehlt aber vorsichtigerweise, vorläufig nicht mehr als 3 g täglich in Dosen von 0,5 zu verordnen. Von den Velden²⁾, Rosenfeld³⁾, Böhme⁴⁾ u. a. berichten über günstige Erfolge bei Grippepneumonien, Alwens⁵⁾ glaubt, daß das Eucupin sich wohl leichter allgemein Eingang verschaffen werde, „da es im Vergleich zum Optochin vollkommen unschädlich zu sein scheint“.

Auch Kraus⁶⁾ schreibt in einem kurzen Aufsatz zur Behandlung der Grippe: „Wir geben regelmäßig Eucupin und Grippeserum“, rät aber bei ausgedehnter Anwendung zu größter Vorsicht wegen der möglichen Gefahr für die Augen und schlägt nur 1,2 g pro die und 3 g im ganzen vor.

Nun haben kürzlich Franke und Hegler⁷⁾ aus dem St.-Georg-Krankenhaus in Hamburg über die ersten, teilweise schwersten Sehstörungen nach Eucupingebruch berichtet, die im Anfang dieses Jahres innerhalb von 3 Wochen in drei Fällen zur Beobachtung kamen. Die Krankengeschichten seien hier mitgeteilt.

Fall 1. 37jähriger Mann. In der Familie keine Lungenkrankheiten. Seit 1906 verheiratet. Kinder gesund. 1915—1919 im Feld. 1915 Blutvergiftung. Vor 10 Jahren soll vorübergehend die Sehkraft auf beiden Augen herabgesetzt gewesen sein. Nach Einnahme von Arznei seien jedoch die Erscheinungen in wenigen Tagen zurückgegangen. Näheres über die Art der damaligen Erkrankung ist nicht mehr festzustellen.

Am 13. I. 1920 plötzlich erkrankt mit Schüttelfrost, Husten, Kopfschmerz und Fieber.

Am 14. I. eingeliefert mit 39° Fieber, blasser, leicht cyanotischer Haut, beschleunigter Atmung, starkem Hustenreiz und dem Befund einer Pneumonie des linken Unterlappens.

Pat. erhält vom 14. I. abends bis 17. I. morgens vierstündlich 0,5 g Eucupin basicum, insgesamt 6 g in 60 Stunden.

Am 17. I. vormittags erklärt Pat. plötzlich, daß er nichts mehr sehe.

Augenbefund: Pupillen eng, auf Lichteinfall nicht reagierend außer mit vielleicht geringer wurmförmiger Bewegung. Augenhintergrund ohne Veränderungen.

Lungenbefund und Allgemeinbefinden wesentlich besser. Sensorium völlig frei.

Im Urin Urobilin positiv, leichte Eiweißtrübung, keine Cylinder.

¹⁾ Leschke, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 46.

²⁾ v. d. Velden, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 52.

³⁾ Rosenfeld, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 31.

⁴⁾ Böhme, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 26.

⁵⁾ Alwens, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 626.

⁶⁾ Kraus, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 9.

⁷⁾ Franke und Hegler, Sehstörungen nach Eucupin. Med. Klin. 1920, Nr. 24.

18. I.: Pat. gibt heute an, daß er wieder etwas, allerdings undeutlich, blauverschommen sehe. Die Pupillen sind noch immer lichtstarr. Im Augenhintergrund nichts Besonderes, vielleicht leichte Verengung der arteriellen Gefäße.

21. I.: Temperatur normal. Rückgang des Lungenbefundes links hinten unten, Urin o. B. Sehvermögen etwas besser, deutlicher Lichtschein, links Fingerzählen auf 40 cm unsicher. Arterielle Gefäße am Augenhintergrund links deutlich etwas enger als rechts. Sonst normaler Augenhintergrund. Versuchsweise erhält Pat. Einatmung von Amylnitrit 0,2. Ohne Einfluß auf das Sehvermögen.

28. I.: Gutes Allgemeinbefinden. Von Lungenentzündung nichts mehr nachzuweisen. Wassermannsche Reaktion negativ (mit Ausnahme der warm angestellten Reaktion auf Cholesterin-Herz). Pupillen noch lichtstarr. Sehvermögen bessert sich langsam, aber heute deutliche Abblassung der linken Papille.

2. II.: Erhebliche Besserung des Sehens; Pat. kann jetzt Schrift auf den schwarzen Tafeln der gegenüberliegenden Betten in Entfernung von 6 m lesen.

5. II.: Eine Wiederholung der Wassermannschen Reaktion wird ebenso wie eine Lumbalpunktion abgelehnt. Beide Pupillen noch lichtstarr.

Augenspiegelbefund: Links nahezu weiße Papille, arterielle Gefäße deutlich verengt, rechts: Papille deutlich abgeblaßt. Arterielle Gefäße etwas verengt. Pat. wird auf Wunsch entlassen. Weiterbehandlung in der Poliklinik für Augenranke.

Bei der Vorstellung am 7. II. ist notiert: Linker Sehnerv weiß, atrophisch, enge Arterien, Pupille kaum mittelweit, geringe Lichtreaktion.

Sehschärfe: Fingerzählen exzentrisch dicht vor dem Auge.

Rechter Sehnerv deutlich in toto abgeblaßt, Arterien eng, Sehschärfe $\frac{4}{20}$ exzentrisch. Pupillenreaktion rechts wie links. Genaue Gesichtsfelduntersuchung konnte leider nicht mehr vorgenommen werden, da Pat. sich nicht wieder vorstellte. Die exzentrische Fixation spricht für das Vorhandensein von zentralen Skotomen.“

Fall 2. 48jähriger Mann. Vor 16 Jahren Rheumatismus. Sonst nie krank. Am 4. I. erkrankt mit Schüttelfrost, Seitenstechen, Fieber. Aufnahme ins Krankenhaus am 6. I. (3. Krankheitstag) mit hohem Fieber, beschleunigter, kupierter Atmung: Pneumonie des linken Unterlappens. Puls 108, regelmäßig gut gefüllt und gespannt. Bewußtsein leicht benommen, mäßige Cyanose.

Kontinuierliches Fieber von 39° bis $39,6^{\circ}$, leichte Benommenheit. Im Urin Eiweißstrübung, Sediment o. B.

Pat. erhielt vom 6. I. nachmittags bis 10. I. mittags vierstündlich 0,5 g Eucupin basicum, insgesamt in beinahe 4 Tagen $11\frac{1}{2}$ g. Am 11. I. kritischer Temperaturabfall.

Seit 13. I. Bewußtsein weniger getrübt. Im Anschluß daran glatte Genesung mit schließlich völlig normalen Lungen und Herzbefund.

Am 4. II., also 25 Tage nach Aussetzen der Eucupinbehandlung, klagt Pat., der sich im übrigen sehr gut befindet, zum ersten Male über Sehstörungen, die seiner Angabe nach bereits in der Zeit der Entfieberung sich gezeigt hätten. Beide Pupillen sind von gleicher, mittlerer Weite und reagieren auf Lichteinfall träge.

Augenbefund. Hintergrund o. B., auch bei erweiterter Pupille. Sehschärfe rechts $\frac{6}{12}$, links $\frac{6}{8}$. Gläser bessern nicht. Linkes Gesichtsfeld: für Weiß normale Außengrenzen, aber zentrales Skotom für Grün ($\frac{1}{2}$ qcm). Pat. hat während seiner ganzen Genesung außer Mixt. solv. keine weitere Medizin erhalten, auch keinerlei Spirituosen (Methylalkohol).

12. II. Die Sehbeschwerden sind noch nicht wesentlich besser, Pat. wird auf Wunsch, von der Grippe geheilt, zwecks Weiterbehandlung seiner Augen in die Augenpoliklinik entlassen, in der er sich leider nicht wieder vorgestellt hat.

Fall 3. 21jährige Frau, bisher nie krank. Letzte Periode Mitte Juni 1919. Bisher keine Kinder, keine Fehlgeburten. Seit 4 Tagen erkrankt mit Kopf- und Gliederschmerzen. Seit gestern heiser und Husten.

Befund: Groß, kräftig, 63½ kg schwer, fieberhaft gerötetes Gesicht. Gaumen und Rachen leicht geschwollen, düsterrot, Stimme heiser.

Geringe Schallverkürzung über dem rechten Unterlappen mit entfernt klingendem Bronchialatmen. Über dem rechten Oberlappen unbestimmtes Atmen. Über der ganzen rechten Lunge reichlich Rasselgeräusche. 39,2 Temperatur. Puls 110. Schlecht gefüllt und gespannt.

Diagnose: Grippe mit broncho-pneumonischen Herden am 4. Krankheitstag, kompliziert durch Gravidität siebenten Monats.

Pat. erhält vom 11. II. (4. Krankheitstag) abends, bis 13. II. vormittags Eucupin basicum, 4stündlich 0,3, insgesamt 3,6 g in nicht ganz 48 Stunden. Nebenbei Digitalis und Mixt. solv. Am 13. II. starke Dyspnöe, hochgradige Unruhe. Morgens 9 Uhr plötzlich völlige Amaurose beider Augen.

Bei der Augenuntersuchung vier Stunden später fand sich: Pupillen fast maximal weit, keine Reaktion auf Licht, dagegen deutlicher Hippus. Augenhintergrund normal, vielleicht Arterien etwas verengt, völlige Amaurose.

Am 14. II. zunehmende Verschlechterung, Puls klein und flatternd. Dämpfung über beiden Unterlappen. Zahlreiche klingende Rasselgeräusche über allen Lungenabschnitten.

Pupillen heute morgen beiderseits gleich weit, kaum mittelweit, lichtstarr, kein Hippus. Infolge der Enge der Pupillen und der hochgradigen Unruhe läßt sich der Augenhintergrund schwer spiegeln, jedenfalls an Sehnerven keine sichtbaren Veränderungen.

Trotz Kampher, Coffein erfolgt abends 9½ Uhr der Exitus.

Obduktionsbefund: Bronchopneumonische Herde über beiden Lungen, Reste alter Pleuritis links. Schlaffes, stark dilatiertes Herz. Geringer weicher Milztumor. Fettleber. Gravidität im siebenten Monate mit 45 cm langem Kinde weiblichen Geschlechts. Hirnwindungen gut ausgeprägt. Die Gefäße der weichen Hirnhaut stark gefüllt. Hirnsubstanz frei von Herden, zeigt reichlich Blutpunkte beim Durchschneiden. In den Hirnventrikeln leicht vermehrte klare Flüssigkeit. Sehnerven beiderseits makroskopisch von normalem Aussehen.

Die mikroskopische Untersuchung der Augen, von denen allerdings erst 28 Stunden nach dem Tode die Sehnerven und nur die hinteren Abschnitte entfernt wurden, ergab nach einer späteren Mitteilung Frankes¹⁾ keine Veränderungen am Opticus, Chiasma, Tractus und nur geringe Veränderungen der Ganglienzellenschicht der Netzhaut, bei denen aber nicht auszuschließen war, ob bei der späten Herausnahme der Augen nicht auch postmortale Veränderungen eine Rolle spielten.

Diese vorläufig spärlichen Veröffentlichungen über Eucupin-schädigungen des Auges sollen uns gewiß nicht veranlassen, den Stab über dieses neue, als Spezificum gegen Strepto- und Staphylokokken anerkannte chemotherapeutische Mittel zu brechen, zumal gegen den 2. Fall Bedenken erhoben werden können. Sie mahnen aber zu erhöhter Vorsicht. Vielleicht wird es genügen, durch Verwendung weniger lös-

¹⁾ Franke, Schädigung des Sehorgans durch Eucupin. Heidelberger Ophth.-Vers. 1920; Klin. Monatsbl. f. Kinderheilk. 65, 400.

licher Salze und entsprechende Diät wie beim Optochin die Gefahr für das Sehorgan genügend herabzusetzen.

Bei Verwendung des Vuzins (Isoctylhydrocuprein), das nur zur lokalen Desinfektion, allerdings bei der Klappschen Tiefentherapie auch zu intramuskulären Injektionen angewandt wurde, sind bisher Augenstörungen nicht veröffentlicht worden.

Wenden wir uns nun zur chemischen Konstitution der hier behandelten Mittel, so ist ja bekannt, daß sie sich vom Chinin ableiten. Die Strukturformel des Chinins setzt sich zusammen aus zwei stickstoffhaltigen Kernen, dem sog. Chinolinkern und dem Loiponkern, beide verbunden durch eine Carbinolbrücke, wie folgendes Schema es erkennen läßt.

Bei der Darstellung des Äthylhydrocupreins oder Optochins treten zwei Änderungen auf, zunächst eine Reduktion, indem sich an die Vinylseitenkette des Chinins zwei Wasserstoffatome anlagern, sodann eine Umwandlung der am Chinolinkern vorhandenen Methoxygruppe in eine Äthoxygruppe. Es entsteht dann folgende Strukturformel:

Die höheren Homologen ergeben sich durch entsprechende weitere Modifikationen, so z. B. Eucupin durch Ersatz der Methylgruppe durch eine Isoamylgruppe:

Ferner wurden von Morgenroth und seinen Mitarbeitern unter anderen hergestellt und auf ihre chemotherapeutische Wirksamkeit geprüft: das Heptylhydrocuprein, das Isoctylhydrocuprein, das Decylhydrocuprein, das Dodecylhydrocuprein, die alle mehr oder weniger bactericide Eigenschaften haben, von denen aber vor allem das zweite, als Vuzin bekannt, während des Krieges ausgedehnte Anwendung in der Chirurgie gefunden hat. Neuerdings ist von Morgenroth und Bumke¹⁾ noch mitgeteilt, daß die frühere Ansicht, die antiparasitäre Wirkung des Chininmoleküls sei an das intakte Vorhandensein des Loiponrestes gebunden, nicht richtig sei, sondern daß auch nach Aufspalten dieses Kernes, die an seiner Stelle nur mehr einen Piperidinrest übriglasse, die spezifische trypanocide Wirkung nicht nur erhalten bleibe, sondern sogar eine Steigerung erfahre. Er nannte die Chemikalie, deren Strukturformel hier wiedergegeben sei, das Eucupinotoxin und betont, daß seine Wirkung dem des Eucupins überlegen sei, ebenso wie das auf gleiche Weise gewonnene Vuzinotoxin das ursprüngliche Vuzin übertreffe.

Andererseits ergaben frühere Versuche von Morgenroth und Bumke²⁾, daß mit Aufspaltung des Loiponkernes beim Optochin

¹⁾ Morgenroth und Bumke, Zur chemotherapeutischen Desinfektion durch Chinaalkaloide und ihre Abkömmlinge. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 729.

²⁾ Morgenroth und Bumke, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 11.

die Pneumokokkenwirkung ihr Ende finde, daß also hier das intakte Kerngerüst des Chinins die Grundbedingung für die Wirkung bildet.

Welche Komponente und welche Änderung des Chininmoleküls auch immer für eine mehr oder weniger parasitotrope oder organotrope Wirkung verantwortlich zu machen sein mögen, für die Beurteilung der Augenstörungen scheint es von Bedeutung, hier auf experimentelle Untersuchungen über Augenschädigungen durch chemische Mittel hinzuweisen, mit denen ich mich bereits vor dem Kriege beschäftigte, deren weiterer Ausbau aber durch meine Abwesenheit im Felde und die Ungunst der äußeren Verhältnisse verzögert wurde.

Bei vielfachen Versuchen mit den verschiedensten Chemikalien, die allerdings nicht chemotherapeutische Zwecke verfolgten, sondern ursprünglich beabsichtigten, experimentelle Linsenschädigungen zu erzielen, hatte ich gefunden, daß das reine Chinolin, also der eine Hauptteil des Chinins, für das Auge ein ganz außerordentlich gefährliches Gift darstellte. Dies war bis dahin völlig unbekannt geblieben, ja das Chinolin war als fieberherabsetzendes Mittel sogar kurze Zeit verwendet worden, bis es durch andere, besser wirkende Substanzen abgelöst wurde und aus der deutschen Pharmakopöe verschwand, während es z. B. in der österreichischen noch genannt wird.

Das Chinolin C_9H_7N hat folgende Konstitutionsformel;

Es ist eine ölige, nach Bittermandelöl riechende Flüssigkeit, in Wasser unlöslich, in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzin leicht löslich. Als einwertige Base bildet es mit anorganischen Säuren Salze. Ich habe sowohl das reine Chinolin als auch das salzsaure und das weinsaure Salz verwendet, welches letzteres sich in Wasser spielend löst und deshalb zu subcutaner und intravenöser Applikation besonders geeignet ist. Es ist gleichgültig, ob man das Chinolin Kaninchen per os gibt, unter die Haut spritzt oder in die Blutbahn bringt. Schon nach Applikation von 0,1—0,2 g pro Kilo Körpergewicht sieht man in der Netzhaut eigenartige kleine, runde, weiße Fleckchen auftreten, die meist in der unteren Peripherie des Bulbus gelegen und ganz unregelmäßig verstreut sind. Dabei pflegt die Papille sich leicht zu röten, die Gefäße erscheinen etwas erweitert. Die Pupille hat im Anfangsstadium der Vergiftung öfter die Neigung, sich zu verengen, später ist sie mitunter abnorm weit. Setzt man in den nächsten Tagen die Chinolindarreichung fort, und steigert man die Einzeldosis, wenn die Anfangserscheinungen ausbleiben, auf 0,3—0,4 g, so zeigt sich oft eine überraschende Vermehrung und Vergrößerung der weißen Netzhautherde.

In mehreren Fällen konnte ich bereits nach 3—6 Stunden den ganzen Augenhintergrund des Versuchstieres übersät finden mit im Spiegelbild bis stecknadelkopfgroßen runden hellweißen und anscheinend ein klein wenig prominierenden Flecken (Abb. 1). Nahe aneinander gelegene Fleckchen konfluieren schließlich und bilden große intensiv weiße Herde (Abb. 2). Setzt man die Medikation dann nicht mehr fort, so verlieren die Flecke ihre hellweiße Farbe, werden etwas grauer und zeigen einen schmalen rosa Saum, Erscheinungen die offenbar auf Resorption der umschriebenen kleinen Ödeme zurückzuführen sind. Bald zeigt sich Pigmentierung, so daß schließlich ein eigenartig gesprenkelter

Augenhintergrund sich darbietet. Die anfangs gerötete Papille ist inzwischen abgeblaßt, die zuerst stark gefüllten Arterien

sind vielfach fadendünn geworden, hier und da sieht man, daß eine der Arterien kaum erkennbar aus der Tiefe der Sehnervenexkavation her-

Abb. 1. Kaninchen 35. 1550 g. 0,5 g Chinol. tartar. in physiol. Kochsalzlösung. Augengrundbild 6 Stunden nach der subcutanen Injektion.

Abb. 2. Dasselbe Tier 2 Tage später, nachdem es nochmals die gleiche Dosis erhalten hatte.

vorkommt, als feinsten roter Strich auf den Markflügeln verläuft, um stellenweise plötzlich wieder das alte normale Kaliber zu erreichen. Die Gefäße sehen dann an dieser Stelle wie abgeschnürt aus. Interessant ist das Verhalten der einzelnen markhaltigen Sehnervenfasern. Wo diese nach unten und oben vereinzelt verlaufen, sieht man, wie sie ihre gleichmäßig schlanke Gestalt verlieren, unregelmäßig werden, sich hier verbreitern und dort wie angenagt aussehen. Offenbar hat man es hier mit einem intravital zu beobachtenden Markscheidenzerfall der Sehnervenfasern zu tun.

Wenn man in diesem Stadium fortfährt, Chinolin in womöglich steigenden Dosen zu geben, so treten immer wieder frische weiße Herde zwischen den alten auf, es kann schließlich fast der ganze Augenhintergrund in eine grau-weißlich reflektierende Fläche verwandelt werden, wobei nur die Partien direkt unter den Markflügeln verhältnismäßig lange noch ein einigermaßen normales Aussehen bewahren.

Besonders interessant ist es, daß in älteren Fällen bei wochenlang anhaltender Applikation kleiner Mengen Chinolins, wozu man am besten die subcutane Injektion von in warmen destillierten Wasser gelöstem Chinolinum tartaricum wählt, hier und da zwischen den Netzhautherden oder auch in ihnen gelegen winzige helle Pünktchen auftreten, welche wie kleine Krystalle das Licht reflektieren. Glaskörper und Linse sind anfangs immer ganz klar. Selbst bei ausgedehntester Netzhautveränderung sah ich nach längerer Zeit erst hier und da feine radiäre oder von oben nach unten verlaufende glasklare Speichen auftreten, ab und zu auch wohl eine zarte konzentrische Linsentrübung, doch bildete sich niemals eine totale Katarakt aus, im Gegenteil hatten die Trübungen die Tendenz zur Rückbildung. Es ist natürlich damit nicht entschieden, ob bei noch länger ausgedehnter chronischer Chinolin-Intoxikation nicht schließlich doch noch eine neue experimentelle Starform zu erzielen sein dürfte.

Es hat aber bei der für den übrigen Körper ebenfalls nicht indifferenten Wirkung der Chemikalie seine Schwierigkeiten, die Tiere unter ständiger Weiterdarreichung von Chinolin am Leben zu erhalten. Wer zuerst mit diesem Mittel arbeitet, wird unter Umständen schon nach den ersten Versuchen über Tierverluste zu klagen haben, da offenbar leicht Herzlähmung eintritt und die Kaninchen hier und da bald nach der Injektion oder der Einführung in den Magen ganz plötzlich eingehen, wobei es zu heftigen Krämpfen kommen kann. Ich habe mir in solchen Fällen durch vorherige Camphergabe und vorsichtige Einverleibung des Mittels geholfen.

Das pathologisch-anatomische Bild ist äußerst interessant. In frisch aufgeschnittenen Augen sieht man die ganze Netzhaut übersät mit zahllosen, feinsten grau-weißlichen Punkten. Besonders die der

Ora serata benachbarten Partien sind oft von flächenhaften, dichten grau-weißlich sich abhebenden Flecken besetzt. Bei Lupenvergrößerung und scharfer Bogenlampenbeleuchtung heben sich diese in der innersten Netzhautschicht liegenden Herde prachtvoll gegen die noch normalen und durchsichtigen Netzhautstellen ab. Hier und da hat man den Eindruck leichter Prominenz. Nach den Markflügeln zu nehmen die Herde zwar an Zahl und Größe ab, doch finden sie sich auch zwischen den einzelnen Nervenfibrillen. Auf Flächenpräparaten der frischen Netzhaut hat man hier und da den Eindruck, als seien körnige Massen in den Herden abgelagert, auch finden sich in einigen Fällen Blutungen im Bereich der Markflügel und Rundzellenanhäufungen. In den seltenen Fällen chronischer Vergiftung, in denen es zur Bildung der kleinen, hellglitzernden Partikel gekommen war, sah man schon im frischen Präparat zahllose kleine Krystalle in Briefkuvert- und Garbenform. (Abb. 3 u. 3a). Beim Versuch, die frische Netzhaut vom Pigmentepithel zu lösen, zeigte sie sich an vielen Stellen, oft flächenartig mit der Unterlage verklebt und es blieb ein dünner Überzug von Netzhautgewebe auf dem Pigmentepithel haften. Das Pigmentepithel selbst ließ in frischen Flächenpräparaten vielfach eine auffallende Depigmentierung aller Zellen erkennen, deren Pigmentkörnchen oft überall nach der gleichen Zellwand zusammengedrängt, oft aber auch in der Mitte der Zellen angehäuft waren, wie man es auch im lebenden Auge hier und da mit dem Augenspiegel wahrnehmen konnte.

In mikroskopischen Schnitten fanden sich im frischen Stadium umschriebene Vakuolen verschiedenster Größe in der Nervenfasern- und in der Ganglienzellschicht, durch die oft die innere Netzhautschicht buckelartig gegen den Glaskörper vorgetrieben war. (Abb. 4). In diesen Auftreibungen, die oft erheblichen Umfang einnahmen, fand sich ein strukturiertes Exsudat, das aber keine Fibrinfärbung erkennen ließ.

Die Ganglienzellen waren vielfach zugrunde gegangen. In älteren Fällen sah man derartige umschriebene Ödeme auch in den Körnerschichten und in den Zwischenkörnerschichten, ferner stellenweise völliges Verschwundensein der Stäbchen und Zapfen. Hier waren die äußeren Körner vorgefallen, das Pigmentepithel dagegen erstreckte sich oft zapfenartig in die äußere Körnerschicht hinein (Abb. 4 u. 5). Hier und da fand sich auch im mikroskopischen Schnitt eine der bereits im frischen Flächenpräparat gesehenen eigenartigen Krystallbildungen, die vorwiegend in der Nervenfasern- und Ganglienzellschicht gelegen (Abb. 6), mitunter aber auch ganz vereinzelt in den äußeren Schichten der Retina zu sehen waren.

Alles in allem ähnelt das Krankheitsbild also ebenso wie auch der histologische Befund ganz außerordentlich den schweren toxischen

Abb. 3. Kaninchen 14. 1530 g. Krystallbildung in der Netzhaut. Frisches Flächenpräparat. Erhielt in 21 Tagen 13 mal 0,2—0,45 reines Chinolin in Öl per os, im ganzen 3,4 g. 105fache Vergrößerung.

Abb. 3a. Dasselbe Tier. Krystall in der Netzhaut bei 300-facher Vergrößerung.

Abb. 4. Kaninchen 18. 1550 g. Netzhautherde. Ödembildung in der Nervenfaserschicht. Vorfall der äußeren Körner. Zerstörung der Stäbchen und Zapfen. Verklebung mit dem Pigmentepithel. 165fache Vergrößerung. Erhielt in 5 Tagen 0,2; 0,7; 0,5 g Chinolin in Öl subcutan.

Abb. 6. Kaninchen 14. Garbenförmige Krystallbildung in der Nervenfaserschicht im Schnitt. 300fache Vergrößerung (Chinolin).

Abb. 5. Kaninchen 18. Netzhautherd der Abb. 4 in 300facher Vergrößerung (Chinolin).

Netzhautveränderungen und Krystallablagerung nach Chinolintoxikation.

Veränderungen, wie sie seit der Entdeckung der Naphthalinschädigungen der Augen von Bouchard und Charrin aus dem Jahre 1886 bekannt sind. Auch hier haben wir als Anfangssymptom das Auftreten weißer Netzhautflecken, die auf die gleiche umschriebene Ödembildung in Nervenfaserschicht und Ganglienzellenschicht zurückzuführen sind, auch hier finden sich ganz ähnliche Herde in den Körnern und Zwischenkörnerschichten mit Zugrundegehen der Zellelemente und auch in diesen Fällen kommt es zu frühzeitigem Schwund der Stäbchen und Zapfen, Vorfall der äußeren Körner und Wanderung von Pigment-schollen aus dem Pigmentepithel in die Netzhaut hinein. Schließlich kann in beiden Fällen die Netzhaut vollkommen zerfallen und atrophisch werden, ebenso wie der Sehnerv bei längerer Vergiftung natürlich atrophiert. Die Abbildungen 7—10 lassen alle Stadien einer Naphthalin-Intoxikation erkennen. Auffallend ist die Anordnung eines großen Degenerationsherdes in Abb. 9, welcher alle Schichten der Netzhaut umgreift und in seiner Gestalt fast an einen Tuberkel mit zerfallenem Zentrum erinnert. Besonders interessant

und merkwürdig ist es, daß es auch hier zu ausgedehnter Krystallbildung kommen kann, und zwar gleichen die Krystalle in Form und Lage außerordentlich den nach Chinolinvergiftung von mir beobachteten. Sie haben dieselbe Briefkuvert- oder Garbenform (Abb. 7), hier und da sieht man auch rosettenartige Gebilde (Abb. 10). Über die Natur dieser Krystalle haben alle früheren Autoren sich den Kopf zerbrochen. Daß sie keine Naphthalinprodukte waren, erschien schon nach der Konfiguration unwahrscheinlich; da wir sie jetzt auch bei einer ganz anderen Vergiftung, nämlich der durch Chinolin, entstehen sehen, müssen wir annehmen, daß hier eben eine besondere Reaktion intraokularer Gewebe oder Flüssigkeiten vorliegen muß. In anderen Organen werden die Krystalle nie gefunden.

Schon Panas hat

auf die äußere Ähnlichkeit der nach Naphthalinzufuhr entstehenden Netzhautkrystalle mit Calciumoxalat hingewiesen, und in der Tat ähneln sie ja sehr den im Harn oft zur Abscheidung kommenden Calciumoxalatkrystallen.

Ich habe mit Hilfe von Herrn Professor Feist, früherem pharmazeutischen Chemiker unserer Universität, versucht, durch einige mikrochemische Reaktionen über die Natur dieser Krystalle ins klare

Abb. 7. Kaninchen 13. 3420 g. In 19 Tagen 71,5 g Naphthalin in Emulsion per os. Krystallbildung in der Netzhaut. Frisches Flächenpräparat. 105fache Vergrößerung.

Abb. 8. Dasselbe Tier. Ödematöser Herd in der Nervenfaserschicht mit eingelagertem Krystall. 300fache Vergrößerung (Naphthalin).

Abb. 9. Dasselbe Tier. Völlige Zerstörung der Netzhaut. Tuberkelähnlicher Herd nach Naphthalin. 105fache Vergrößerung.

Abb. 10. Dasselbe Tier. Rosettenartige Krystallbildung im Glaskörperraum (Naphthalin). 300fache Vergrößerung.

Netzhautveränderungen und Krystallablagerung nach Naphthalinvergiftung.

zu kommen, was bei der verhältnismäßig geringen Menge, welche zur Verfügung stand, natürlich recht schwierig war. Es konnte aber doch folgendes festgestellt werden: Die Krystalle sind in Wasser und Salzlösungen unlöslich, Erhitzt man sie mit carbonathaltiger Kalilauge, so werden die Krystalle trüb, vielleicht durch Bildung von Calciumcarbonat an der Oberfläche. Entfernt man die Kalilauge durch Auswaschen und setzt Essigsäure hinzu, so hellen sich die vorher trüben Krystalle wieder auf. Es entsteht ein durchsichtiger Rand. Die Krystalle erscheinen wie anfangs, nur kleiner. Auf Zusatz von Salzsäure erfolgt vollständige Lösung. Weitere Versuche, die Natur der Krystalle zu klären, sind in Aussicht genommen, ich werde später darüber berichten.

Sind also zwischen beiden Intoxikationen, der Naphthalin- und der Chinolinvergiftung des Auges auch mannigfache Übereinstimmungen vorhanden, so besteht doch keine völlige Analogie. Zunächst bedarf es bedeutend größerer Naphthalinmengen, meist der 10fachen Dosis, um die Augenstörungen zu erzielen. Das Chinolin ist also bedeutend gefährlicher, was vielleicht auf die Schwerlöslichkeit des Naphthalins zurückzuführen ist. Dann treten bei Naphthalinzufuhr sehr häufig zuerst Linsentrübungen auf, die schnell zur totalen Starbildung führen, dabei können die Netzhautveränderungen anfangs geringfügig sein. Auch gleichen sie in ihrer Anordnung nicht den nach Chinolinvergiftungen. Während hier zahllose, gleichmäßige kleine Fleckchen den Augengrund wie einen Sternhimmel erscheinen lassen, sieht man bei der Naphthalin-Intoxikation häufiger einzelne größere und unregelmäßige weiße Herde. Die Linsen scheinen auf Chinolin sehr wenig zu reagieren, es ist mir bisher nicht gelungen, durch dieses Mittel einen totalen oder auch nur partiellen Star hervorzurufen, auch wenn lang dauernde Zufuhr von Chinolin die Netzhaut schon fast zerstört hatte. Immer zeigten sich nur die obenerwähnten leichten und der Rückbildung fähigen Speichen und Corticalistrübungen.

Sieht man sich die Strukturformel des Naphthalins an, bekanntlich aus zwei kondensierten Benzolringen bestehend, so könnte man ja auf den Gedanken kommen, daß vielleicht ein aus beiden Chemikalien nach Ringsprengung im Körper entstehendes drittes Produkt gerade für das Sehorgan toxisch wirken könnte. Man kann ja das Chinolin als Naphthalin auffassen, in welchem ein C-Atom durch ein N-Atom ersetzt wurde.

Ich habe vielfach Versuche mit entsprechenden Körpern, so mit Benzol und Pyridin gemacht. Weder mit dem Benzol C_6H_6

noch mit dem Pyridin C_5H_5N

ließen sich gleiche oder auch nur ähnliche Resultate erzielen. Auch zahlreich andere Derivate beider Chemikalien, welche durchuntersucht wurden, erwiesen sich als vollkommen harmlos. Es würde zu weit führen, über alle diese toxikologischen Arbeiten hier zu berichten, zumal die Versuche noch lange nicht zum Abschluß gekommen sind.

Kehren wir zum Chinin und seinen Derivaten, dem Optochin und dem Eukupin zurück, deren chemotherapeutische Anwendung uns hier beschäftigt. Wir hatten also gesehen, daß ein wichtiger Teil des Moleküls aller dieser Chemikalien, der Chinolinkern, eine oder vielleicht die für das Auge schädliche Komponente der Chininderivate darstellt. Diese Tatsache sollte bei weiteren chemotherapeutischen Versuchen in dieser Richtung zukünftig vielleicht mehr beachtet werden. Der Chemotherapeut will ja wie Morgenroth und Bumke¹⁾, die Worte Ehrlichs gebrauchend, schreiben, „versuchen immer schärfer chemisch zielen zu lernen, die grundlegenden Fragen des Zusammenhanges von chemischer Konstitution und chemotherapeutisch desinfizierender Wirkung nach Möglichkeit zu verfolgen“. Der Grundgedanke Ehrlichs ist es, durch verschiedenartigste Substitutionen am Molekül einer chemotherapeutisch wirkungsvollen Chemikalie die parasitotropen Eigenschaften zu steigern, andererseits aber die organotropen Nebenwirkungen nach Möglichkeit zurückzudämmen, oder überhaupt auszuschalten. Wenn wirklich, wie ich annehmen möchte, die besondere Giftigkeit des Chinolins die Ursache der Augenstörungen durch das Chinin und seine Derivate sein sollte, so würde es jetzt Aufgabe der Chemiker sein, durch entsprechende Modifikationen gerade an diesem Teil des Moleküls die für uns Ophthalmologen so unerfreulichen Nebenerscheinungen vollkommen auszuschalten.

Eine weitere Gruppe von Chemikalien, die neuerdings chemotherapeutische Verwendung gefunden haben, sind die Acridinfarbstoffe,

¹⁾ Morgenroth und Bumke, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 729.

von welchen vor allen das Trypaflavin und die Silberverbindung Argoflavin zu nennen sind. Es besteht bereits eine ziemlich umfangreiche Literatur über erfolgreiche Anwendung dieser Chemikalien nicht nur zur Behandlung infizierter Wunden, sondern auch bei Septicämien, bei denen intravenöse Applikation großer Mengen ohne jede schädliche Nebenwirkung vertragen werden soll. Es sind bei dieser neuen Gruppe bisher noch keine Störungen von seiten der Augen bekannt geworden. Ich möchte aber nicht versäumen darauf hinzuweisen, daß mit der allen diesen Mitteln zugrunde liegenden Substanz, dem reinen Acridin $C_{13}H_9N$, welches folgende Strukturformel besitzt,

ebenfalls Netzhautstörungen im Tierversuch hervorgerufen werden können. Die Schädigungen sind zwar bedeutend geringer wie die oben

beschriebenen durch Chinolin hervorgerufenen, sie beschränken sich auf wenige umschriebene Ödembildungen in der Nervenfaserschicht, wie sie auf Abb. 11 zu erkennen sind. Versuche, welche ich bisher, allerdings nur im beschränkten Maße, mit Trypaflavin anstellen konnte, ergaben bei Kaninchen keine ophthalmoskopisch sichtbaren Netzhautveränderungen. Feinere mikroskopische Untersuchungen stehen noch aus, es wird später über sie berichtet werden. Nach den obigen Darlegungen dürfte es jedenfalls empfehlenswert sein, auch diesen neueren Mitteln gegenüber eine gewisse Vorsicht gelten zu lassen, bis sich ihre völlige Unge-

Abb. 11. Kaninchen
78. Netzhautherd
nach Acridin-
vergiftung, 105fache
Vergrößerung.

fährlichkeit herausgestellt hat.

Wir haben also gesehen, daß manche der wichtigsten chemotherapeutisch verwendeten Mittel eine ganz auffallende elektiv schädigende Wirkung auf das Sehorgan, speziell auf Retina und Sehnerv auszuüben imstande sind, und daß diese Wirkung immer erst nach kürzerer oder längerer praktischen Anwendung am Patienten zutage trat.

Wenn wir daran denken, daß, ohne hier die Arsenpräparate hervorzuheben, allein durch das Optochin über 50 Menschen mehr oder weniger lange völlig erblindeten und größtenteils dauernden erheblichen Schaden an ihrer Sehkraft erlitten, so müssen wir uns fragen, ob es nicht möglich sein wird, derartige Vorkommnisse in Zukunft zu vermeiden, welche die so aussichtsreiche Chemotherapie schließlich ganz zu diskreditieren

imstande wären. Das könnte zweifellos geschehen, wenn von seiten aller experimenteller Therapeuten die dauernde ophthalmoskopische Untersuchung der Versuchstiere vorgenommen würde, oder wenn jede neue Chemikalie in möglichst steigenden Dosen zuerst an Kaninchen unter Überwachung ihres Augenhintergrundes ausprobiert würde. Kein Pharmakologe sollte in Zukunft versäumen, der Retina und des Sehnerven als pharmakologischen Reagens sich zu bedienen. Gewiß würden hier und da schon intravital sichtbare Veränderungen auf die Gefährlichkeit des betreffenden Mittels hinweisen, sollte das nicht der Fall sein, so würde das mikroskopische Präparat insbesondere auf toxische Schädigungen der großen Ganglienzellen der Netzhaut und auf Marchi-Zerfall der Nervenfasern hin zu untersuchen sein. Bei der therapeutischen Anwendung am Menschen sollte schließlich nach den bisherigen Erfahrungen von vornherein eine sorgfältige Überwachung nicht nur der zentralen Sehschärfe, sondern auch des Gesichtsfeldes mit seinen Farbengrenzen und vor allem auch eine häufige Prüfung der Dunkeladaptation zur Regel gemacht werden. Sind es doch gerade diese letzteren Funktionen, welche bei leichteren Schädigungen der Netzhaut zuerst eine Herabsetzung erfahren.

Ich möchte hoffen, daß diese Vorschläge zur Verhütung weiterer Augenschädigungen beitragen und dadurch das in ärztlichen Kreisen leider weit verbreitete Mißtrauen gegen die moderne Chemotherapie verringern helfen. Bedauern muß ich aber, nicht schon vor dem Kriege, als das Optochin zuerst zur internen Darreichung empfohlen wurde, ausdrücklich und in diesem Zusammenhang auf die schweren toxischen Wirkungen des Chinolins hingewiesen zu haben. Ich habe damals sogleich an Kaninchen auch mit Optochin Versuche gemacht, jedoch keine deutlichen Augenschädigungen erzeugen können, die mich berechtigt hätten, vor dem Mittel zu warnen. Meine kurze Mitteilung über Netzhautveränderungen durch Chinolin, die ich 1913 machte¹⁾, dürfte wenig beachtet sein, eine ausführliche Veröffentlichung, welche unter dem Namen „Eine neue experimentelle Retinitis“ für den internationalen Kongreß in St. Petersburg im Jahre 1913 bestimmt war, ging mit allen Bildern als Manuskript in Rußland verloren. Inzwischen ist es Schanz²⁾ gelungen, durch perorale Einverleibung von Optochin bei Kaninchen ebenfalls Veränderungen hervorzurufen, welche offenbar den von mir durch Chinolin erzeugten ziemlich gleichen. Er beschreibt bei einem mit Optochin behandelten Tier „in der unteren Hälfte der Netzhaut zahlreiche hellere Fleckchen, etwa denen ähnlich,

¹⁾ Sitzungsbericht der hessischen und hessen-nassauischen Augenärzte. Frankfurt. 1913.

²⁾ Schanz, Wirkungen des Lichtes bei toxischen Amblyopien. Zeitschr. f. Augenheilk. 43, 73.

welche wir bei der senilen Degeneration der Netzhautmitte beim Menschen finden“. Sollten weitere Versuche ergeben, daß in der Tat durch das Optochin dieselben, wenn auch weniger hochgradige Veränderungen in der Netzhaut des Kaninchens zu erzielen sind, wie ich sie zuerst nach Chinolin sah, so dürfte damit wohl meine Annahme, daß das Chinolin die für das Auge schädliche Komponente des Chinins und seiner Derivate ist, eine letzte kräftige Stütze finden.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrat Vossius danke ich auch an dieser Stelle für sein freundlich bewiesenes Interesse an meinen Arbeiten.