Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstraße 53

VERLAG:

GEORG THIEME / LEIPZIG

Antonstraße 15

Nummer 51

Freitag, den 22. Dezember 1922

48. Jahrgang

Bericht über die Prüfung von „Bayer 205“ in Afrika¹⁾.

Von F. K. Kleine und W. Fischer.

Die Prüfung von Bayer 205 in Deutschland seitens Martin Mayer und H. Zeiß, Händel und Joetten, Pfeiler, Mießner und Berger und anderen hatte ergeben, daß das Mittel bei Trypanosomenkrankungen alle früher erprobten weit übertrifft. Erfahrungsgemäß stimmen aber die Resultate von Laboratoriumsexperimenten oftmals nicht überein mit den Ergebnissen unter natürlichen Bedingungen. So hatten wir z. B. mit den verschiedenen Ehrlichschen Mitteln gegen Schlafkrankheit bei weitem nicht die Erfolge, die zu erhoffen Ehrlichs Laboratoriumsforschung uns berechnete. Auf die Gründe einzugehen, erübrigt sich hier. Da einige der afrikanischen Trypanosomenkrankheiten (die Nagana der Rinder, Pferde usw.; die Schlafkrankheit des Menschen) eine wirtschaftliche Bedeutung haben, wie kaum eine andere Seuche in der ganzen Welt, so beauftragten uns die Elberfelder Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co., in Afrika selbst unter den natürlichen Verhältnissen die Wirksamkeit ihres Medikaments zu studieren. Die englische Regierung gestattete, daß wir unsere Versuche in Rhodesia ausführen.

Als geeigneter Platz wurde uns die etwa 500 km von Broken Hill nordöstlich gelegene kleine Regierungsstation Mpika in Nord-Rhodesien genannt. Von dort gingen wir aber noch 50 km weiter bis zu dem Dorfe Ndombo, in dessen nächster Umgebung wir in reichlicherer Menge Tsetsefliegen (Glossinen) fanden, die Ueberträger der Nagana und der menschlichen Schlafkrankheit.

Wir beabsichtigten, Bayer 205 besonders nach 3 Richtungen zu prüfen: nach seiner Heilwirkung bei der Schlafkrankheit des Menschen, seiner Heilwirkung bei der Tsetsekrankheit des Viehs und seiner vorbeugenden Wirksamkeit bei der Verhinderung dieser Seuche. — Ferner sollte untersucht werden, ob bereits infektiöse Fliegen, die auf einem mit 205 behandelten Tier gesogen haben, danach ihre Infektiosität verlieren und — sofern dies nicht der Fall — ob in Fliegen, in denen die Entwicklung der Parasiten begonnen hat, der Entwicklungsgang durch das Saugen am behandelten Tier eine Unterbrechung erfährt, sodaß solche Glossinen nicht mehr infektiös werden.

Die Prophylaxe der Nagana ist von besonderer Wichtigkeit. Es gibt in Afrika viele Länder und Plätze, wo eine rationell betriebene Viehwirtschaft nur deshalb unmöglich wird, weil sie von einem sogenannten fly-belt, einem mehr oder weniger breiten Fliegengürtel umgeben sind. Die Landstriche selbst sind gesund, aber fast alle Rinder, die dort etwa zur Verbesserung der Zucht eingeführt werden, oder die man zum Verkauf von dort wegtreibt, erkranken, wenn sie den todbringenden Fliegengürtel durchschreiten. Hieraus erhellt, welche Bedeutung es hat, die Erkrankung auch nur auf eine bestimmte Zeit verhüten zu können.

Versuche dazu sind, insbesondere mit Arsenpräparaten, verschiedentlich unternommen. Wir selbst führten einmal früher 5 Esel vom Viktoriassee durch einen Fliegengürtel mit uns zum Tanganyika-see. Drei von den Tieren erhielten täglich eine bestimmte Menge Arsen mit dem Futter, die beiden übrigen dienten als Kontrollen. Als wir am Tanganyika anlangten, waren die drei mit Arsen gefütterten gesund geblieben — aber auch die beiden Kontrollen. Wir verlängerten das Experiment in einem Fliegenfeld mit dem Ergebnis, daß nunmehr alle 5 Esel starben.

Hieraus geht erstens hervor, daß Arsen in der von uns geübten Dosierung die Erkrankung nicht verhinderte, und ferner, daß Tiere, die, ohne infiziert zu werden, einen Fliegengürtel passieren, deshalb keineswegs gegen Nagana geschützt zu sein brauchen. Nur zufälligerweise sind sie auf dem Wege von keiner infektiösen Fliege gestochen. Die Zahl der infektiösen Fliegen ist nicht groß. Bei unsern künstlichen Infektionsversuchen am Viktoriassee und am Tanganyika konnten wir in der Regel nur wenige Prozent von Fliegen durch Fütterung an kranken Tieren infektiös machen.

Wollten wir die prophylaktische Wirksamkeit von Bayer 205 beweisen, indem wir vorbehandelte Tiere in einem Fliegenfeld hielten,

so müßten wir eine größere Menge solcher Tiere und sehr viele Kontrollen in dem Versuch verwenden, um sichere Resultate zu erlangen. Ein solches Experiment verbieten hier — abgesehen von den Kosten — die äußeren Umstände, z. B. auch der in Tsetsegegenden gewöhnliche Viehmangel.

Anstatt unsere Tiere — Affen, Rinder, Ziegen usw. — in ein Fliegenfeld zu schicken, beschlossen wir, in unserem Versuchslager viele Hunderte gefangene Tsetsefliegen (Gl. mors.) auf ihnen saugen zu lassen. So wurde das Eintreten einer Infektion vom Zufall unabhängig, und es bedurfte bei diesem Vorgehen verhältnismäßig weniger Versuchstiere; außerdem konnten wir mit dieser Methode die zeitliche Dauer der Schutzwirkung ziemlich genau ermitteln.

Die Heilwirkung des Medikaments prüften wir in gleicher Weise, d. h. an Tieren, die wir durch das Ansetzen von Glossinen krank gemacht hatten.

Die zur Fütterung am Säugetier bestimmten Fliegen hielten wir, wie früher an anderer Stelle beschrieben, in 10 cm hohen, 6,5 cm breiten Gläsern mit abgeschliffenem breitem Band, die wir von F. und M. Lautenschläger bezogen. Die Öffnung des Glases ist mit Gaze verschlossen, durch die die gefangenen Glossinen beim Saugen hindurchstechen.

Das Fangen und Ansetzen der Tsetsefliegen erfordert viel Zeit, und derartige Versuche konnten deshalb nur in einem beschränkten Umfange stattfinden. Um nicht ungenützt Zeit zu verlieren, unternahmen wir inzwischen zahlreiche orientierende und ergänzende Experimente, bei denen wir zur Infektion nicht Glossinen, sondern Trypanosomen benutzten, die dem Blut natürlich infizierter Tiere direkt entstammten oder nur ganz wenige Säugetierpassagen durchgemacht hatten. Von solchen Parasiten dürfen wir erwarten, daß sie in ihren biologischen Eigenschaften noch gar nicht verändert sind, im Gegensatz zu jenen oft viele Jahre lang im Tierkörper fortgezüchteten Trypanosomen, deren man sich in den Laboratorien Europas bedienen muß.

Die Trypanosomen, mit denen wir arbeiteten, waren Tr. brucei, Tr. rhodesiense, Tr. bovis (vielleicht identisch mit Tr. vivax, Tr. cazal-boui) und Tr. caprae. Die beiden ersten Arten sind von großer Wichtigkeit. Das Tr. brucei ist der Erreger der Nagana, das Tr. rhodesiense verursacht jene Abart der Schlafkrankheit, die man in Rhodesia trifft. Für identisch können wir beide Trypanosomenarten bis jetzt nicht halten, weil die Verbreitungszonen der beiden Seuchen sich durchaus nicht decken, und im Hinblick auf M. T. autes zahlreiche negative Versuche, das Tr. brucei auf Menschen zu übertragen.

Als Versuchstiere benutzten wir in erster Linie eine größere Menge — bisher über 180 — Affen. Die Affen (Cercopith. rufovir.) sind für Schlafkrankheit wie Nagana äußerst empfänglich, aber andererseits unter den natürlichen Bedingungen der Freiheit so gut wie nie infiziert, selbst in Gegenden, wo es von Tsetsefliegen wimmelt. In unserem Versuchslager konnten wir bei der Nähe der Glossinen in der Nachbarschaft nicht immer mit Sicherheit vermeiden, daß einzelne Fliegen von Besuchern des Lagers dorthin verschleppt wurden. Ist es doch eine bekannte Gewohnheit der Glossinen, auf dem Rücken von Mensch oder Tier sitzend stundenlang sich weitertragen zu lassen. Unter diesen Umständen war es äußerst wertvoll für uns, über Tiere zu verfügen, die zufälligen Infektionen nicht ausgesetzt sind. Affen sind sehr aufmerksam und verschrecken sofort jede Tsetsefliege, die ihnen naht. Die Insekten selbst ziehen ihrerseits aber auch das Blut von Rindern und Hunden dem der Affen vor. Vielleicht ist ihnen der Geruch der Affen unangenehm.

Die bei den Experimenten an Affen gesammelten Erfahrungen verwendeten wir bei der Behandlung anderer Tiere. Unsere Versuche begannen im Januar dieses Jahres.

Versuche an Affen. Therapie: Es liegt auf der Hand, daß bei einem Medikament, das per os prompt wirkt, diese Anwendungsweise vor jeder anderen große Vorzüge hat. Wir beobachteten an Affen (Cercopith. rufovir.) — ihre Fütterung mit Schlundsonde bietet keine Schwierigkeiten —, daß nach Darreichung von 0,25 g Bayer 205, in Wasser gelöst, die Trypanosomen (Tr. brucei und Tr. rhodesiense) nach 48 Stunden aus dem Blut verschwunden sind. Nach 24 Stunden haben sie meist ihre Beweglichkeit eingebüßt und sind nicht mehr infektiös. Bisweilen genügt eine einzige Dosis, um

¹⁾ Der Bericht wurde am 20. V. 1922 abgeschlossen.

definitive Heilung des erkrankten Tieres herbeizuführen. Von sieben Affen, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,25 g erhalten hatten, trat nach Wochen bei dreien ein Rückfall ein. Sieben Affen, die 3- oder 4mal an aufeinanderfolgenden Tagen mit 0,25 g behandelt waren, blieben bis jetzt (etwa 4 Monate) von Parasiten frei. Die Tiere sind mit Wahrscheinlichkeit als definitiv geheilt zu betrachten.

Wirkungsvoller als die Anwendungsweise per os ist die subkutane. Nach der Injektion von 0,05–0,15 g in physiologischer Kochsalzlösung verschwanden die Trypanosomen nach 24 Stunden, um in keinem einzigen Falle wiederzukehren. Es wurden 27 Affen so behandelt. Drei davon, die schon längere Zeit krank waren und in ihrem Blut sehr zahlreiche Parasiten hatten, starben am Tag nach der Injektion; wir nehmen an durch Giftwirkung der zerfallenden Trypanosomen.

Prophylaxe: Die Veranlassung für uns, die Therapie per os fast ganz aufzugeben und zur subkutanen Anwendung überzugehen, waren zuerst Beobachtungen bei der Prophylaxe. Es ist, wie gesagt, 0,25 g eine Dosis, die bei einem mit Schlafkrankheit oder Nagana infizierten Affen die Parasiten meist auf mindestens 2 Wochen aus dem Blut verschwinden läßt. Ihre prophylaktische Wirkung aber ist kurz und reicht nicht weiter als 2 Tage. Gibt man an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,25 g per os, so sind die Tiere — aber nicht ganz regelmäßig — für 4 Tage gegen eine nachfolgende Infektion geschützt. Die zeitliche Dauer des Schutzes, die bei gleicher Dosis selbstverständlich von der Körpergröße des Tieres abhängt, kann man durch täglich fortgesetzte Gaben verlängern. Für praktische Zwecke verwendbar ist der kurze Schutz kaum. So erkrankte eine Affe (Nr. 18), an dem wir im Verlauf von 14 Tagen 480 Fliegen fütterten, obwohl wir ihm vor Beginn der Fliegenfütterung an vier aufeinanderfolgenden Tagen 0,25 g per os und während des Versuches weiterhin an jedem vierten Tage die gleiche Dosis gaben. Die Wiederholung des Experiments (Affe Nr. 33) brachte dasselbe Resultat.

Nach der subkutanen Darreichung dagegen von 0,15 g in physiologischer Kochsalzlösung überstand ein Affe (Nr. 13), ohne infiziert zu werden, die Fütterung (25. I. bis 3. II.) von 854 Fliegen. Die Ausführung des Versuchs geschah in folgender Weise. Alle Glossinen, die unsere Fliegenfänger täglich brachten, wurden 2 Tage lang an einem Hund, dann 2 Tage lang an dem vorbehandelten Tier und zum Schluß 2 Tage lang an einem Affen gefüttert. Der Versuch wurde abgebrochen, nachdem der Hund wie der zweite Affe erkrankt waren. Die Benutzung der Kontrollen gab uns die Sicherheit, daß sich unter den Fliegen wirklich infektiöse befanden. Bei der großen Zahl der Glossinen war dies allerdings von vornherein wahrscheinlich.

Bei späteren Versuchen verwendeten wir vielfach jedesmal nur eine Kontrolle. Zuerst fütterten wir dann an dem eigentlichen Versuchstier und hinterher an der Kontrolle.

Der durch subkutane Injektionen mit Bayer 205 bewirkte Schutz ist von beachtlicher Dauer. Affe Nr. 90 wurde 1 Monat nach der prophylaktischen Injektion von 0,15 g den Stichen von 276 Glossinen ausgesetzt. Die Kontrolle (Hund) erkrankte, der Affe wurde nicht infiziert. An dem Affen Nr. 82 wurden 2 Monate nach der Injektion von 0,15 g 270 Fliegen gefüttert. Auch hier erkrankte der Kontrollhund, während der Affe gesund blieb. Die gleichen Beobachtungen machten wir bei Infektionsversuchen mit virulentem Blut.

Fragen wir uns, wie dieser außerordentliche Unterschied zwischen der zeitlichen Dauer des Schutzes zu erklären ist, den wir bei der Zuführung des Medikaments per os und bei der subkutanen Verabreichung erzielen, so ist unseres Erachtens die einfachste Erklärung die: Bei der subkutanen Injektion wird im tierischen Körper in irgendeiner Form ein Depot von Bayer 205 gesetzt, das erst ganz allmählich zum Abbau gelangt. Sollte der durch intravenöse Injektion erzielte Schutz von ähnlicher zeitlicher Ausdehnung sein wie bei der subkutanen Anwendung, so müssen wir auch für diesen Fall eine Depotbildung annehmen. Es wird Aufgabe der Therapie sein, die Dosierung und Anwendungsweise so zu gestalten, daß durch die Depotbildung keine Schädigung der inneren Organe herbeigeführt wird. Daß dies geschehen kann, unterliegt keinem Zweifel. Sieht man nach zu großen Dosen auch unmittelbar keine üblen Folgen eintreten, so ist man vor ihnen doch noch nach mehreren Wochen nicht sicher (Leberverfettung, Nephritis, Blutungen in der Darmschleimhaut usw.).

Immunität: Affen, die durch die Darreichung von Bayer 205 per os gegen eine wenige Tage darauf nachfolgende Infektion mit Schlafkrankheit oder Nagana geschützt waren, zeigen sich hinterher gegen spätere Impfungen mit denselben oder mit anderen Trypanosomenstämmen relativ immun. Wir haben bis jetzt 8 derartige Affen, die während dreier Monate mehrfach infektiöses Blut injiziert erhielten. Zwei Affen erkrankten nach der dritten, 4 nach der vierten Injektion. Der Rest ist noch gesund; über das weitere Ergehen werden wir später berichten. — Es handelt sich um eine aktive Immunität, die erworben wird durch das Überstehen einer leichten, der mikroskopischen Beobachtung meist nicht wahrnehmbaren Infektion. Eine Schutzwirkung von Bayer 205 liegt nicht vor, da wir bei Beginn dieser Versuche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,25 g per os gaben, eine Dosis, die nur auf etwa 4 Tage schützend wirkt.

Daß die erworbene relative Immunität bei der Bekämpfung der Trypanosomenkrankheiten, z. B. der Nagana der Rinder, eine praktische Bedeutung gewinnen wird, ist uns sehr zweifelhaft. Es fehlt noch der Nachweis, daß die Immunität unserer Affen auch der Infektion durch Fliegen standhält. Und wenn es der Fall sein sollte, so mag das Gleiche für Rinder doch nicht zutreffen. Bisher hat es an keiner Stelle in Afrika gegen Tr. brucei wirklich immune Rinder gegeben. In der Natur also kommt selbständig nie eine Immunisierung der Rinder zustande. Aus der Betrachtung anderer Seuchen aber wissen wir, daß, was unter natürlichen Verhältnissen nie geschieht, auch der Mensch mit künstlichen Immunisierungsmethoden nicht zu erreichen pflegt.

Gewöhnung der Trypanosomen an Bayer 205: Gelegentlich unserer Experimente über Prophylaxe suchten wir, wie oben erwähnt, durch wiederholte Darreichung von Bayer 205 per os zwei Affen gegen eine natürliche Infektion mit Nagana zu schützen. Die angewandte Dosis genügte nicht, und beide Affen wurden infiziert. Um sie von ihren Trypanosomen zu befreien, unterzogen wir sie nunmehr einer Behandlung, die sonst niemals versagt hatte. Wir gaben ihnen an vier aufeinanderfolgenden Tagen 0,25 g per os. Trotzdem verschwanden bei beiden Tieren die Parasiten nur auf kurze Zeit, bei dem einen nur auf 8 Tage. Auf innerliche Dosen, die in manchen Fällen für eine definitive Heilung ausgereicht hatten, reagierten die Trypanosomen nur noch ganz wenig. Selbst bei der subkutanen Behandlung kehrten sie wieder. Wir sahen, daß eine Gewöhnung an das Medikament eingetreten war. Es ist dieselbe Erscheinung, die Protozoen gegenüber Chinin, Atoxyl, Arsen und anderen Präparaten zeigen. — Bei der Behandlung menschlicher Krankheiten beobachtet man ähnliche Vorgänge an den Körperzellen. Auch sie gewöhnen sich nach einiger Zeit an Medikamente, die dann die gewünschte Wirksamkeit nicht mehr ausüben (Digitalis, Theobromin, Morphin usw.).

Versuche an Rindern. Therapie: In tsetsegefährdeten Gegenden sind Rinder wertvoll und schwer zu beschaffen. Wo es Vieh gibt, gibt es in der Regel keine Glossinen, und wo Glossinen leben, fehlt das Vieh. Um nach Möglichkeit Verluste zu vermeiden, stellten wir unsere Experimente deshalb vorerst auf keine breite Basis, sondern gingen allmählich vor.

Eine Anzahl Versuchstiere durften wir aus dem Regierungsvieh in Mpika beziehen.

Zur subkutanen Anwendung des Medikaments lösten wir 2–3 g in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung und machten die Einspritzungen rechts oder links neben der Wirbelsäule unter die Haut des Rückens. Tritt eine ödematöse Schwellung ein, so behindert sie an dieser Stelle das Tier nicht. Abszesse sahen wir nicht.

1. Tsetsekrankes kleines Rind (Nr. 8) erhielt vom 5. IV. bis 7. IV. subkutan in Dosen von 2,5 g im ganzen 7,5 g Bayer 205. Vom 23. IV. ab wurde sein Blut alle 14 Tage auf Affen verimpft zur Prüfung, ob es frei von Tr. brucei war. Die mikroskopische Untersuchung im dicken Tropfen genügt nicht, da im Blut der Rinder häufig ein anderer von dem Tr. brucei nicht immer ohne weiteres unterscheidbarer Parasit, das Tr. bovis, sich findet. Dies Trypanosoma ist für Affen nicht pathogen. Der am 8. V. geimpfte Affe erkrankte.

2. Tsetsekrankes kleines Rind (Nr. 4) erhielt am 8. III. bis 24. III. subkutan in Dosen von 2 und 3 g im ganzen 12 g Bayer 205. Vom 31. III. ab wurde sein Blut alle 14 Tage auf Affen verimpft zur Prüfung, ob es frei von Tr. brucei war. Der am 28. IV. geimpfte Affe erkrankte.

3. Tsetsekrankes kleines Rind (Nr. 5) erhielt vom 14. III. bis 25. III. subkutan in Dosen von 2 und 3 g im ganzen 14 g Bayer 205. Vom 31. III. ab wurde sein Blut alle 14 Tage auf Affen verimpft zur Prüfung, ob es frei von Tr. brucei war. Bisher kein Rückfall.

Prophylaxe: 1. Zwei kleine Rinder (Nr. 4 und Nr. 5) erhielten vom 1. II. bis 4. II. täglich 5 g Bayer 205, also zusammen je 20 g in Salzwasser zu trinken. Am 6. II. wurde ihnen etwas Blut eines tsetsekranken Hundes subkutan injiziert. Am 9. und 10. wie am 15. und 16. II. bekamen die Rinder wieder jedesmal 5 g Bayer 205 in Salzwasser. Beide Tiere erkrankten. Im Hinblick auf unsere nicht befriedigenden Erfahrungen mit der intrastomachalen Prophylaxe bei Affen haben wir vorläufig derartige Versuche bei Rindern aufgegeben.

2. Bullenkalb (Nr. 3) erhielt am 10. I. 5 g Bayer 205 subkutan, 14 Tage darauf wurde es mit dem Blut eines tsetsekranken Hundes geimpft. Das Rind blieb gesund. Die Kontrolle (Hund) erkrankte.

3. Das oben erwähnte Bullenkalb (Nr. 3) erhielt am 11. und 12. III. je 2 g Bayer 205 subkutan. Vom 12. bis 19. IV. wurden 852 Fliegen an ihm gefüttert. Am 1. V. verimpften wir 3 ccm Blut des Rindes auf einen Affen. Der Affe wurde infiziert.

4. Rind (Nr. 6) erhielt am 12. und 14. III. je 2 g, am 21. und 22. III. je 3 g, im ganzen also 10 g Bayer 205 subkutan. In der Zwischenzeit (vom 14. bis 22. III.) wurden an ihm 756 Fliegen gefüttert. Die Kontrolle (Hund) hatte am 27. III. Trypanosomen im Blut. Vom 4. IV. ab wurde das Blut des Rindes alle 14 Tage auf Affen verimpft zur Prüfung, ob es frei von Tr. brucei war. Eine Infektion des Rindes wurde bisher nicht festgestellt.

5. Rind (Nr. 7) erhielt am 12. und 14. III. je 2 g, und am 21. und 22. III. je 3 g, im ganzen also 10 g Bayer 205 subkutan. Dann wurden an ihm (vom 22. III. bis 2. IV.) 648 Fliegen gefüttert. Die Kontrolle (Hund) hatte bereits am 2. IV. Trypanosomen im Blut. Vom 8. IV. ab wurde das Blut des Rindes alle 14 Tage auf Affen verimpft zur Prüfung, ob es frei von *Tr. brucei* war. Am 12. V. erkrankte das Rind aus unbekannter Ursache plötzlich auf dem Wege nach Mpika, wohin es der besseren Weide wegen getrieben werden sollte. Es wurde notgeschlachtet. 30 ccm Blut verimpften wir zur Prüfung der Infektiosität auf 4 Affen. Eine Infektion des Rindes wurde bisher nicht festgestellt.

Aus den wenigen therapeutischen Versuchen an Rindern ersieht man, daß diese Tiere leider nicht so leicht zu heilen sind, wie Affen (*Cercopithecus rufus*). Die Hoffnung, die Rinder mit wenigen mäßig großen, kurz aufeinanderfolgenden Dosen erfolgreich zu behandeln, scheint gering. Wir wollen nunmehr zu einer längeren Behandlungsdauer in größeren Etappen übergehen. Vorerst werden wir auch weiterhin subkutane Einspritzungen bevorzugen. Angesichts der großen Entfernungen in Afrika, wo Farmer oft viele Wochen Reisezeit abseits von fachmännischer Hilfe wohnen, ist es von Nutzen, eine Behandlungsart zu wählen, die Laien ohne Schwierigkeit erlernen. Voraussichtlich werden wir in nächster Zeit mehr über therapeutische Resultate berichten können, denn in unserer wenige Tagesmärsche entfernten Nachbarschaft wurden unter dem Vieh einige Tsetseerkrankungen beobachtet.

Von den prophylaktisch subkutan behandelten Rindern erkrankte bisher nur eins, und zwar das, was einen Monat vor der Infektion eine verhältnismäßig kleine Dosis Bayer 205 erhalten hatte. Bei den andern beiden Rindern, die kürzere Zeit vor der Fliegenfütterung mit größeren Dosen behandelt waren, konnten wir bisher eine Infektion nicht feststellen. Wir halten aber für durchaus möglich, daß doch eine Infektion eingetreten ist und nur die Weiterentwicklung der Parasiten durch das Medikament vorerst verhindert wurde. Fortgesetzte Blutabimpfungen bei neuen Experimenten werden Gewißheit bringen und zugleich die Art unseres weiteren Vorgehens bestimmen.

Beobachtungen an anderen Trypanosomenarten. Gleich beim Beginn unserer Rinderuntersuchungen machten wir eine Beobachtung, die den Fortgang unserer Arbeit verzögerte und die schnelle Beurteilung der gewonnenen Resultate recht erschwerte. In dem Blut vorbehandelter Rinder traten Trypanosomen derselben Art auf, die wir vor Jahren am Tanganyikasee *Tr. bovis* genannt hatten. Wir ließen damals die Frage offen, ob der Parasit mit dem *Tr. vivax* und *Tr. cazalbovi* identisch sei oder nur zur gleichen Gruppe gehöre. Die Schilderung, die Ziemann von dem *Tr. vivax* gibt, weicht in wesentlichen Punkten von unseren Beobachtungen am *Tr. bovis* ab. Aber wir halten es doch für möglich, daß die Parasiten identisch sind und die abweichenden Angaben Ziemanns durch eine in der damaligen Zeit, wo die Trypanosomenforschung noch in ihren Anfängen stand, leicht erklärliche Mischinfektion bedingt waren. Es handelt sich bei uns wahrscheinlich um ein für Rinder ziemlich spezifisches Trypanosoma. Ueber den Grad seiner Pathogenität haben wir kein abschließendes Urteil. Vielleicht ist er gering. Dies Trypanosoma reagiert auf Bayer 205 nicht in der gleichen Weise, wie es *Tr. brucei* und *Tr. rhodesiense* tun. Bei den von uns angewendeten Dosen sahen wir es (8 Beobachtungen) auf allerhöchstens 9 Tage aus dem Blut der Rinder verschwinden.

Außer durch seine Spezifität und einige morphologische Eigentümlichkeiten unterscheidet sich das *Tr. vivax* von dem *Tr. brucei*, *gambiense*, *rhodesiense* dadurch, daß es sich nicht in dem Darm der übertragenden Glossine entwickelt und schließlich in die Speicheldrüsen einwandert, sondern sein Entwicklungsgang ist lediglich auf den Rüssel des Insektes beschränkt. Zu diesem zweifellos bedeutenden biologischen Unterschied gesellt sich jetzt die differente Empfindlichkeit gegen ein chemisches Präparat. Je mehr wir in das weite Gebiet der Trypanosomenkrankheiten eindringen, desto mehr lernt man einsehen, wie verschieden doch die äußerlich für unser Auge so ähnlichen Trypanosomen sind.

Wie das Rindertrypanosoma verhält sich das ihm nahestehende wenig oder nicht pathogene *Tr. caprae*, das man in Afrika bei Ziegen und Schafen sieht. Wir fütterten einen Ziegenbock (Nr. 53), dessen Blut von *Tr. caprae* wimmelte, an vier aufeinanderfolgenden Tagen mit je 2 g Bayer 205, ohne die geringste Einwirkung auf die Parasiten. Einer Ziege (Nr. 51), die an einer Mischinfektion von *Tr. caprae* und *Tr. brucei* litt, injizierten wir am 21. I. 2 g Bayer 205 intravenös mit dem Erfolg, daß das *Tr. caprae* bis zum 30. des Monats verschwunden blieb. Das *Tr. brucei* aber kehrte überhaupt nicht wieder. Als die Ziege am 18. III. aus äußeren Gründen geschlachtet wurde, war ihr Blut bei der Verimpfung für Affen nicht mehr infektiös.

Verlieren Glossinen nach dem Saugen an einem mit Bayer 205 vorbehandelten Tier ihre Infektiosität?

Wir erwähnten wiederholt Versuche, in deren Verlauf wir Fliegen erst an einem vorbehandelten Tier und hinterher an einer gesunden Kontrolle fütterten. Neun derartige Experimente hatten das gleiche

Ergebnis. Das vorbehandelte Tier blieb gesund. Die Glossinen, die an ihm gesogen hatten, infizierten aber stets das zweite Tier. Die Infektiosität der Fliegen war durch die Fütterung an dem mit Bayer 205 vorbehandelten Tier nicht vernichtet worden.

Bei infektiösen Fliegen sitzen die *Tr. gambiense*, *brucei*, *rhodesiense* in den Speicheldrüsen des Insekts. Vor Eintritt der Infektiosität wandern sie vom Darmtraktus dorthin. Kann man, wie wir sehen, die Parasiten in den Speicheldrüsen selbst nicht mehr mit Bayer 205 beeinflussen, so ist dies vielleicht noch während des Entwicklungsganges im Darm möglich. Die Frage läßt sich entscheiden, wenn man eine größere Menge im Laboratorium aus Puppen gezüchtete, von Trypanosomen freie, also nicht infektiöse Glossinen zuerst an einem tsetse- oder schlafkranken und dann an einem mit 205 vorbehandelten Tier einige Tage füttert. Werden bei weiterer Beobachtung solche Insekten nach der für den Entwicklungsgang der Trypanosomen notwendigen Zeit — etwa 3 bis 4 Wochen — nicht infektiös, so sind die beim Saugen am kranken Tier aufgenommenen Trypanosomen nachträglich im Fliegendarm durch das 205-haltige Blut des vorbehandelten Tiers abgetötet, und die Entwicklung ist unterbrochen worden. Bei der Bedeutung, die dieser Vorgang für die Seuchenbekämpfung gewinnen kann, unternehmen wir Untersuchungen in dieser Richtung. Zu einem Abschluß sind wir noch nicht gekommen.

Behandlung Schlafkranker. Seitens der Regierung Rhodesias war bis Mitte April der auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung wohlbekannte Regierungsarzt Dr. A. Kinghorn beauftragt, Schlafkrankheitsfälle zu suchen und unserer Beobachtung zugänglich zu machen. Bisher haben wir leider erst 6 Fälle gesehen. Da Kinghorn nicht mehr abkömmlich ist, riet uns der Principal Medical Officer in Livingstone, selbst in den Lundazidistrikt, den Herd der Seuche, zu gehen und nach Kranken zu forschen. Sobald unsere Tierversuche einen gewissen Abschluß gefunden haben, werden wir den Rat befolgen. Am Viktoriasee wie am Tanganyika standen uns seinerzeit stets viele Hundert Kranke zur Verfügung. Es scheint schon jetzt ziemlich sicher, daß wir mit ähnlichen Zahlen hier nicht rechnen dürfen, aber vielleicht wird es auch an einem verhältnismäßig kleinen Material gelingen, die Wirksamkeit von Bayer 205 zu erproben.

1. J. M., Europäer, etwa 48 Jahre alt, erkrankte am 10. XII. 1921. Unregelmäßiges Fieber. Gewichtsabnahme 30 Pfund. Leichte Oedeme an den Füßen. Wird in recht elendem Zustand am 14. I. 1922 in unser Lager gebracht. Im Blut zahlreiche Trypanosomen. Keine Drüsenschwellung. 1 g Bayer 205 per os. Am 15. I. des morgens und des abends je 1 g. Am 16. I. ebenso. Am 17. I. sind die Trypanosomen aus dem Blut verschwunden. Patient erhält 1,2 g Bayer 205 intravenös. 19. I. im Urin Eiweißspuren, keine Zylinder usw. 24. I. Patient erhält 1 g intravenös. Schnelle Kräftigung, Temperatur normal. Urin eiweißfrei. Patient verläßt uns bereits am 27. I. Ihm werden nach 14 Tagen noch einmal 2 g Bayer 205 zur inneren prophylaktischen Medikation nachgeschickt. Ob beim Patienten später Trypanosomen wieder aufgetreten sind, wissen wir nicht. Die intravenöse Behandlung wurde vorzeitig abgebrochen, da Patient nicht bleiben wollte.

2. Pitala ♂, etwa 26 Jahre alt. Patient wird am 20. II. in sehr heruntergekommenem Zustand in unser Lager gebracht. Er kann vor Schwäche ohne Hilfe nur wenige Schritte gehen. Unregelmäßiges Fieber. Im Blut zahlreiche Trypanosomen. 1 g Bayer 205 per os am 21., 22. und 23. II. je 2 g per os. Die Trypanosomen verschwinden nicht völlig aus dem Blut. Am 28. II. und 2. III. je 0,5 g subkutan. Vom 3. bis 17. III. bleibt das Blut frei von Parasiten. Am 18. III. 0,5 g, am 20. III. 1 g, am 23. III. 1,5 g und am 8. IV. 1 g subkutan, jedesmal in 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Seit dem 24. II. deutliche Eiweißreaktion des Harns; keine Zylinder. Seit dem 21. III. ist Patient dauernd von Trypanosomen frei. Er hat an Körpergewicht beträchtlich zugenommen. Geht rasch und energisch. Bisweilen geringe Temperaturschwankungen um 37° herum, die mit einer chronischen Malaria in Zusammenhang stehen mögen. Seit 29. IV. wird Patient auf eigenen Wunsch in unserem Lager als Arbeiter beschäftigt.

3. Yatula ♀, etwa 30 Jahre alt. Ausreichender Ernährungszustand. Nach ihren Angaben seit November 1921 krank. Wird am 20. II. mit Fall 2. zusammen eingeliefert und in der gleichen Weise per os behandelt, mit dem Erfolg, daß die Trypanosomen aus dem Blut auf 5 Tage verschwinden. Am 2. und 4. III. 0,5 g subkutan, am 21. III. 1,2 g subkutan und am 24. III. 1,5 g subkutan in 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Seit dem 24. II. Eiweißspuren im Harn, keine Zylinder. Seit dem 3. III. ist Patientin dauernd von Trypanosomen frei. Sie hat an Körpergewicht erheblich zugenommen und befindet sich vollkommen wohl. Auch ihr Brustkind gedeiht.

4. Chimuwira ♂, etwa 40 Jahre alt. Nach Mitteilung von Kinghorn seit November 1920 schlafkrank. Macht körperlich einen ziemlich rüstigen Eindruck, psychisch etwas eigenartig. Einige Halsdrüsen geschwollen. Am 24. und 27. III. je 1,5 g subkutan in 15 ccm Kochsalzlösung. Seit dem 5. IV. Eiweißspuren im Harn, seit dem 25. III. sind die Trypanosomen aus dem Blut verschwunden. Geisteszustand normal. Seit dem 1. V. wird Patient auf eigenen Wunsch in unserem Lager als Arbeiterin beschäftigt.

5. Iseke ♂, etwa 15 Jahre alt, schwer krank. Kann kaum ohne Hilfe gehen. Leichter Aszites. Im Harn Spuren von Eiweiß. Rosenkranzartige Schwellungen der Nackendrüsen. Puls 127. Am 25. III. 1,5 g subkutan, am 29. III. und 14. IV. je 1 g subkutan. Schnelle Besserung. Der früher ganz apathische Kranke zeigte Aufmerksamkeit für alle Vorgänge der Umgebung, geht schnell und ohne Hilfe. Puls 100. Urin Spuren von Eiweiß wie vor der Behandlung. Seit dem 26. III. sind die Trypanosomen aus dem Blut verschwunden. Seit dem 1. V. wird Patient auf seinen Wunsch in unserem Lager mit leichter Arbeit beschäftigt.

6. Chizilicho ♂, etwa 24 Jahre alt. Seit September 1921 erkrankt. Rosenkranzartige, harte, über bohnen große Lymphdrüsen zu beiden Seiten des Halses. Gesichtsausdruck stumpf, Benehmen durchaus apathisch. Am 10. V. und am 16. V. je 1,5 g Bayer 205 subkutan, in 15 ccm physiologische Kochsalzlösung. Starke Fieberreaktionen. Eiweiß im Harn. Bereits am 16. V. sind die Lymphdrüsen ganz weich und verkleinert. Seit dem 11. V. ist das Blut von Trypanosomen frei.

In Anbetracht der Schwere des Falls wird Patient in der ersten Hälfte des Juni noch einmal eine Einspritzung von 1,5 subkutan erhalten.

Nachdem wir uns bei Fall 2 und 3 davon überzeugt hatten, daß die Anwendung von Bayer 205 per os wenig wirkungsvoll war, gingen wir zur subkutanen über. Diese Behandlung würde unter den primitiven afrikanischen Verhältnissen für eine Massenbehandlung besonders geeignet sein. An den Injektionsstellen, wir injizierten gewöhnlich unter die Haut des Rückens, entsteht oft eine leichte ödematöse Schwellung, die nach wenigen Tagen schwindet. Abszesse sahen wir nicht. Nach der ersten Injektion pflegt Fieber von ein- bis zweitägiger Dauer einzusetzen. Die Eiweißausscheidung im Harn, die nach den Injektionen häufig auftritt, muß man bei der Behandlung einer sonst tödlichen Krankheit in den Kauf nehmen.

Bis auf weiteres werden wir Schlafkranke in mäßigen Zwischenräumen zwei bis drei große Dosen (1 bis 1,5 g) Bayer 205 intravenös oder subkutan geben. Kleinere Gaben werden wir vermeiden, damit durch eine unzureichende Medikation keine Gewöhnung der Parasiten an das Präparat eintritt.

Aus unseren Ausführungen geht hervor, daß Bayer 205 im Blut von Mensch und Tier auf jene Trypanosomenarten eine starke Wirkung ausübt, die im Insekt am Schluß ihres Entwicklungsganges in die Speicheldrüsen eindringen, also auf die Erreger der menschlichen Schlafkrankheit und der Tsetsekrankheit des Viehes. Die Intensität der Wirkung ist wechselnd nach der Virulenz der Trypanosomen und vor allem nach der befallenen Tiergattung. Da die Ausscheidung des Präparates aus dem Säugetierkörper allmählich erfolgt, so erstreckt sich sein Nutzen auf eine verhältnismäßig lange Zeitdauer.

Bei den mikroskopischen Untersuchungen wie bei allen übrigen Laboratoriumsarbeiten wurden wir von der technischen Assistentin Fr. H. Ockelmann aufs Beste unterstützt.