(Aus dem Institut „Robert Koch“ [Abteilungsleiter: Dr. *Schiemann*].)

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Wunddesinfektionsmittel aus der Acridinreihe.

Von

Dr. K. Weise,

Assistent am Institut.

Die nachstehenden Untersuchungen bringen eine Weiterführung der Versuche von *Schiemann* und *Wreschner* in mehreren Richtungen. Zunächst war das inzwischen bekanntgegebene neue *Morgenrothsche* Präparat aus der Acridingruppe, Rivanol, nach der in den Wunddesinfektionsversuchen von *Neufeld* und *Reinhardt*, *Schiemann* und *Wreschner* benutzten Technik zu prüfen. Ferner erschien es wünschenswert, während die in der letztgenannten Arbeit gegenüber Streptokokken vorgenommenen Prüfungen der Wundantiseptica sich nur auf den hochvirulenten Streptokokkus Aronson erstreckten, außerdem noch verschiedene besonders frisch aus Infektionen vom Menschen gezüchtete Stämme für die Untersuchung der Wunddesinfektionsmittel zu verwenden. Besonders die aus eitrigen Prozessen des menschlichen Körpers stammenden Streptokokken zeigen im allgemeinen eine bedeutend geringere Virulenz als der Streptokokkus Aronson.

Schiemann und *Wreschner* hatten Vuzin nur in einzelnen Versuchen geprüft und dabei ziemlich unbefriedigende Ergebnisse erhalten. Mit Rücksicht auf die günstigen klinischen Berichte über Vuzin erschienen daher weitere vergleichende Versuche mit Trypaflavin und dem inzwischen empfohlenen Rivanol notwendig. Unter neuen Mitteln aus der Acridinstoffreihe wurden solche gefunden, die neben mehr oder weniger starker Wirkung auf Streptokokken in vitro hohe Beeinflussung gegenüber Staphylokokken zeigten. Diese zog ich daher auch zur Prüfung im Tierexperiment heran.

Weitere Versuche mit virulenten und weniger virulenten Streptokokken betreffen die Frage, wie lange nach der Infektion durch desinfektorische oder chirurgische Maßnahmen die Weiterverbreitung der Keime verhindert werden kann. Auch einige Versuche, durch Allgemeinbehandlung mit Trypaflavin oder Rivanol die lokale und die sich daran anschließende allgemeine Infektion zu beeinflussen, wurden unternommen.

Schließlich prüfte ich die Wirkung der Antiseptica auf Wundinfektionen mit anderen Erregern: mit Staphylokokken am Kaninchen und mit Tetanus und malignes Ödem haltiger Erde am Meerschweinchen.

Zunächst seien die Ergebnisse der *in vitro* für die Entwicklungshemmung gefundenen Werte mitgeteilt.

Reagensglasversuche mit Strepto- und Staphylokokken.

Tabelle 1.

Prüfung von 6 Acridinfarbstoffen und von Vucin auf die entwicklungshemmende Kraft gegenüber Streptokokken und Staphylokokken.

Die Lösungen werden in Aqua dest. (Vucin auch in Kochsalzlösung) in fallenden Verdünnungsstufen hergestellt. Zu je 3,6 ccm 10 proz. Serumbouillon Zusatz von je 0,4 ccm Antisepticumverdünnung. Danach Einsaat von $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{100}$ Tropfen Serumbouillonkultur.

a) Prüfung der Entwicklungshemmung in Serumbouillon. Volumen 4 ccm. Abstufung der Antisepticumverdünnungen in der Regel 1 : 2 : 4 usw. Es ist nur der letzte noch Entwicklungshemmung gebende Wert angegeben. Bei Benutzung der Abstufung 1 : 3 : 10 ist letzter negativer und erster positiver Wert angegeben.

	V.	Flavacid	Trypaflavin	Vucin		IX	Rivanol	1560
				in Aq.dest.	in NaCl-Lös.			
Streptokokkus Aronson	400 000 —	200 000 —	200 000 —	30 000 — 100 000 +	30 000 +	400 000 —	80 000 —	40 000 —
Staphylococcus aureus	800 000 —	400 000 —	80 000 —	80 000 —	.	200 000 — 400 000 ±	40 000 —	20 000 —

b) Toleranzprüfung an der Maus durch intraperitoneale Injektion von je 1 ccm der angegebenen Verdünnungen auf 20 g Maus.

Toleriert	1 : 10 000	1 : 8000	1 : 2000 (1 : 2500)	1 : 2000	.	1 : 2000	1 : 1000	1 : 500
Giftig	1 : 8000	1 : 6000	1 : 1500	1 : 1000	.	1 : 1000	1 : 500	(1 : 100)

Das in den Tabellen angeführte Präparat Flavacid ist von *Langer* empfohlen und nach *Schiemann* und *Wreschner* im Tierversuch gegenüber Streptokokkus Aronson nicht unwirksam, jedoch dem Trypaflavin nicht ebenbürtig, während es *in vitro* gleich gut wirkte: es hob die Entwicklung bis 1 : 200 000 auf. Gegenüber Staphylokokken verhielt es sich erheblich günstiger. Präparat 1560 (2-Äthoxy-9-Äthanolamino-acridin) von *Morgenroth*, *Schnitzer* u. *Rosenberg*, dem Rivanol nahestehend, diesem jedoch im Tierversuch unterlegen, das uns von Herrn Geh.-Rat *Morgenroth* freundlichst überlassen wurde, ergab *in vitro* gegenüber Streptokokkus Aronson ziemlich gleichgute Werte, gegenüber Strept. Männe, einem mittelvirulenten, in längeren Passagen der Maus angezüchteten Streptokokkenstamm, erwies es sich viel unwirk-

Tabelle II.

Wiederholte Prüfung zweier Streptokokkenstämme von verschiedener Resistenz gegenüber den in Tabelle I genannten Mitteln.
 — (+) bedeutet nach 24 Stunden Aufhebung der Entwicklung, bei Aussaat 1 Tropfen auf Blutagar erfolgt aber Wachstum.

Versuch	V.	Flavacid	Trypaflavin	Vuzin		IX.	Rivanol	1560
				in Aqu. dest.	in Nach-Lös.			
1	Streptokokk. Arons.	.	1:300 000 — (+)	.	.	.	1:30 000 —	1:30 000 —
2	"	.	1:200 000 —	.	.	1:400 000 —	1:80 000 —	1:40 000 —
3	"	1:200 000 —	1:200 000 —	1:30 000 —	1:30 000 +	.	1:30 000 —	.
4	"	.	1:200 000 —	.	.	{ 1:200 000 — 1:400 000 — (+) 1:400 000 —	.	.
5	"	1:200 000 —	1:200 000 —	.	.	.	.	.
1	Streptokokk. Männe	.	1:300 000 —	.	.	.	1:300 000 —	1:30 000 —
2	"	1:100 000 —	1:100 000 — (+)	1:30 000 —	1:30 000 ± (+)	.	1:100 000 — (+)	.
3	"	.	1:200 000 —	.	.	1:400 000 —	.	.
4	"	1:400 000 —	1:400 000 —	.	.	1:400 000 —	.	.

samer als Rivanol. V. und IX. sind neue Acridiniumverbindungen, die uns von den Elberfelder Farbenfabriken vorm. Bayer & Co. zur Verfügung gestellt wurden. Beide Präparate wirken wie Flavacid auch stark auf Staphylokokken, während die übrigen Mittel diesen gegenüber weit geringere Werte aufweisen. Wie aus Tab. II hervorgeht, wurde Trypaflavin mit allen Mitteln gleichzeitig geprüft. Starke Schwankungen in den gefundenen Werten ergaben sich bei V., während die anderen Antiseptica nur Schwankungen um eine Verdünnungsstufe aufzuweisen hatten. Ferner habe ich in der Tab. I gleichzeitig die bei intraperitonealer Injektion der Mittel für die Maus giftigen Dosen, berechnet auf 20 g Tiergewicht, mitgeteilt. Behring hatte schon darauf aufmerksam gemacht, daß die Desinfektionskraft der Antiseptica, sobald es sich um therapeutische Verwertbarkeit handelt, immer in Beziehung zur Giftigkeit für den Organismus gebracht werden muß. Berechnen wir nach den Versuchen in Tab. I einen solchen Quotienten, so ergeben sich, bezogen auf Streptokokken, gleiche Werte für Trypaflavin, Rivanol und 1560, günstiger verhält sich Präparat IX, schlechter V, Flavacid und Vuzin; bezogen auf Staphylo-

kokken sind die Unterschiede geringer; auch hier stellt sich IX am günstigsten, nach ihm V und Flavacid, während Rivanol, 1560 und Trypaflavin geringere Werte ergeben.

Natürlich kommen aber für die Beurteilung des therapeutischen Wertes noch andere Eigenschaften in Betracht. *Ehrlich* hat besonders auf die Verteilung im Organismus und die Organotropie und Parasitotropie der Mittel hingewiesen, d. h. den Grad ihrer Affinität einerseits zu den Geweben des Körpers, andererseits zu den Parasiten, Eigenschaften, die mit der Giftigkeit nicht parallel zu laufen brauchen. Sie können daher nur bei Anstellung von Heilversuchen aufgedeckt werden. Immerhin erscheint die Feststellung der relativen Giftigkeit beim Auswählen eines Desinfiziens für die Desinfektion im Tierkörper von Wert. Das haben auch *Morgenroth* und *Bieling* anlässlich ihrer Versuche mit Chininderivaten hervorgehoben. Neuerdings glaubt aber *Morgenroth* auf Grund seiner neuen Erfahrungen mit Acridinpräparaten den Wert des Reagensglasversuches sehr einschränken zu sollen. Er fand zunächst bei Untersuchung von homologen Alkoxyderivaten des 9-Äthanolaminoacridins, daß die im Reagensglas am besten wirksame Allylverbindung im Tierversuch schlechter wirkte als andere im Reagensglas nicht so wirksame Homologe, besonders als das oben erwähnte 2-Äthoxy-9-Äthanolaminoacridin. Letzteres wirkte aber im Tierversuch im Gegensatz zum *Vitro-Versuch* nur gegen bestimmte Streptokokkenstämme, während Rivanol ebenso wie Vuzin allen untersuchten Stämmen gegenüber wirksam war. Gerade auf Grund dieses letzteren auffallenden Befundes warnt *Morgenroth* davor, dem Reagensglasversuche entscheidende Bedeutung beizumessen, und verlangt eine Erprobung der Mittel im Tierversuch an einer großen Anzahl von Stämmen, um die in praxi notwendige „pantherapeutische“ Wirksamkeit festzustellen. Wir haben systematische Versuche in dieser Richtung nicht angestellt, bisher jedoch keine Beobachtungen gemacht, wo in der angegebenen Weise die Ergebnisse in vitro und in vivo bei ein und demselben Mittel auseinandergehen. Wenn in unseren Versuchen ein Mittel verschiedene Stämme der gleichen Bakterienart in vitro etwa gleichgut, in vivo dagegen deutlich verschieden beeinflusste, so konnten wir die Differenz stets darauf zurückführen, daß der in vivo schlechter beeinflusste Stamm virulenter war.

Der große Einfluß der Virulenz auf den Ausfall aller chemotherapeutischen Versuche sowohl bei örtlicher wie bei Allgemeinbehandlung hat sich uns immer wieder gezeigt, ebenso die Schwierigkeit, den jeweiligen Virulenzgrad genau zu erkennen. Neben dem Verhalten der Kontrollen ist ein wichtiges Mittel dazu, daß man in jedem Versuch ein in seiner Wirksamkeit bekanntes „Standard“mittel mitprüft.

In Tab. I waren alle Reagensglasversuche mit dem hochvirulenten Strept. Aronson vorgenommen. Da ein weniger virulenter Streptokokkus sich möglicherweise abweichend verhalten konnte, untersuchte ich in Tab. II auch den Strept. Männe, der im Tierexperiment eine weniger schnell verlaufende Allgemeininfektion von der Wunde aus erzeugte. Tab. II läßt erkennen, daß Rivanol gegenüber Strept. Aronson viel schlechter, gegenüber dem mittelvirulenten Strept. Männe dagegen ebensogut wirkt wie Trypaflavin. Dieses Verhalten ist insofern interessant, als auch im Tierversuch der Strept. Aronson vom Trypaflavin etwas besser beeinflußt wird als vom Rivanol, während auf den Strept. Männe letzteres etwas besser wirkt.

Tierversuche bei Wundinfektion mit Streptokokken verschiedener Virulenz.

Im folgenden gebe ich vergleichende Untersuchungen mit der von Schiemann und Wreschner geübten Versuchsanordnung wieder, d. h. die im Reagensglas bereits verwandten Mittel wurden an streptokokkeninfizierten Flächenwunden auf dem Rücken einer Maus geprüft. Die bis auf die Fascie reichenden Wunden hatten eine Ausdehnung von etwa $1-1\frac{1}{2}$ qcm; sie wurden mit 1 Tropfen Streptokokkenserumbouillonkultur unter Verreibung mit der Kuppe eines Uhlenhuthröhrchens infiziert. Die Desinfektion geschah im allgemeinen nach 60 Minuten durch Bespülen mit je 2 ccm des Antisepticums unter sorgfältiger Benetzung der Wundtaschen. Die zur Kontrolle dienenden Wunden wurden in gleicher Weise mit physiol. NaCl-Lösung ausgespült. In den in den Tabellen angeführten Versuchen starben mit einer einzigen Ausnahme sämtliche Kontrollmäuse an Allgemeininfektion durch Streptokokken. Der Nachweis dafür wurde durch mikroskopische und kulturelle Untersuchung des Herzblutes und der Milz erbracht. Mäuse, die zerbissen waren oder ohne nachweisbaren Streptokokkenbefund interkurrent starben, sind von der Statistik ausgeschlossen worden.

Mit Rücksicht auf die erwähnten Beobachtungen von Morgenroth wandte ich für die Infektion außer den schon genannten Strept. Aronson und Männe 5 weitere Stämme (s. Tab. IV) an, die zwar weniger virulent waren, aber bei den Kontrolltieren doch zum Tode an Streptokokkämie führten. Gewonnen waren die Stämme aus menschlichem Eiter, 1 Stamm aus dem Blut eines Sepsiskranken; sie hatten nur 1-2 Mauspassagen durchgemacht. 5 weitere, in gleicher Weise gezüchtete Streptokokkenstämme erwiesen sich so wenig virulent, daß sie von der Wunde aus keine tödlich verlaufende Erkrankung hervorzurufen vermochten. Diese Versuche sind daher nicht verwertet worden.

Für die Infektion verwandten wir nicht nur die Serumbouillonkultur, sondern auch direkt das Blut einer an Sepsis verendeten Maus, also *tierische* Bakterien.

v. Gaza hatte neuerdings die Ansicht geäußert, daß die Wundantiseptica in erster Linie nur gegen Strepto- und Staphylokokken von *saprophytischem* Charakter eine Heilwirkung entfalten dürften. Diese Meinung vertrat er auf Grund der später zu besprechenden *Friedrichschen* Versuche, der durch Wundumschneidung eine tödliche Infektion verhindern konnte, doch nur, wenn die Wunde durch Treppenstaub mit malignem Ödem, nicht aber, wenn sie mit Gewebssaft daran verendeter Tiere infiziert waren. Zunächst seien die vergleichenden Untersuchungen mit dem hochvirulenten Strept. Aronson angeführt.

Tabelle III.

Prüfung der bereits angeführten Antiseptica bei Wundinfektion an Mäusen mit Streptokokkus Aronson als Serumbouillonkultur und in „tierischem“ Zustande (aus Herzblut einer verendeten Maus).

Desinfektion der infizierten Rückenwunde durch Bespülen mit je 2 ccm Antisepticumlösung nach 60 Minuten. 3 : 1 (1) bedeutet: Von 3 Versuchsmäusen wurde 1 gerettet, (1) starb später als das letzte Kontrolltier.

	Versuch Nr.				Gesamtergebnis
	1 $\frac{1}{10}$ Tr. Serumbouillonkultur (S. B. K.)	2 $\frac{1}{10}$ Tr. S. B. K.	3 $\frac{1}{10}$ Tr. S. B. K.	4 $\frac{1}{10}$ Tr. verdünntes Herzblut („tier.“ Bak.)	
Trypaflavin 1 : 500	2 : 2	2 : 2	3 : 0	3 : 3	10 : 7
Rivanol 1 : 100	3 : 2	3 : 2 (1)	3 : 0	2 : 2	11 : 6 (1)
Vuz. 1:100 in phys. NaCl.-Lös.	.	.	.	3 : 0	3 : 0
Acridin V 1:1000	.	3 : 1 (1)	.	.	3 : 1 (1)
„ IX 1:250	.	.	1 : 0	1 : 0	2 : 0
„ 1560 1:100	3 : 0 (1)	.	.	.	3 : 0 (1)
Flavacid 1:500	.	3 : 0	.	.	3 : 0
Rivanol 1:500	3 : 0	.	.	.	3 : 0
1560 1:500	3 : 0 (1)	.	.	.	3 : 0 (1)
Die Kontrollen starben nach Tagen	2, 2, 3	2, 2, 2	1, 2, 4	2, 2, 2	

Wie die Zusammenstellung zeigt, ergab, abgesehen vom Versuch 3, in dem alle angewendeten Antiseptica versagten, Trypaflavin die günstigsten Resultate. Ihm steht Rivanol im Erfolge am nächsten. Von den übrigen Mitteln vermochte nur der Acridinfarbstoff V in der Konzentration 1 : 1000 von 3 Tieren 1 zu retten, 1 starb mit Verzögerung. Die nicht ang führten Verdünnungen 1 : 2000 und 3000 schützten nicht. Rivanol in der Konzentration 1 : 500 wurde nur in einem Versuch an 3 Mäusen verwandt, ohne therapeutischen Effekt, und ist dann in allen weiteren Experimenten als Lösung 1 : 100, also in recht hoher

Konzentration, angewandt worden. Diese ist nicht nur absolut, sondern auch relativ im Verhältnis zur Giftigkeit für Mäuse stärker als die für Trypaflavin benutzte. Andererseits ist die Verdünnung 1:500 Rivanol sowohl bezüglich der Wirkung auf Strept. Aronson in vitro wie bezüglich der Toxizität für Mäuse schwächer als die Trypaflavinlösung 1:500, die in den hier mitgeteilten Versuchen benutzt wurde. Der letzteren würde etwa eine Rivanollösung 1:200 entsprechen, die wir bisher aber nicht versucht haben. Dagegen erwies sich in früheren Versuchen die doppelt schwächere Konzentration von Trypaflavin (1:1000) mehrfach gut wirksam (*Reinhardt, Wreschner*).

Ferner lehrt die Tabelle, daß „tierische“ Bakterien ebenso wie Kulturbakterien durch desinfektorische Maßnahmen beeinflusst werden können. In dem einzigen Versuch (Nr. 3), in dem alle Desinfizientien ganz erfolglos blieben, sind gerade Kulturbakterien benutzt worden.

Die erwähnte Tatsache wird des weiteren durch die Tab. IV bestätigt, in der die aus eingangs erwähnten Gründen vorgenommenen Prüfungen verschiedener weniger virulenter Streptokokken enthalten sind.

Tabelle IV.

Prüfung der Wundantiseptica im vergleichenden Tierversuch bei Infektion mit 6 verschiedenen Streptokokkenstämmen.

Desinfektion nach 60 Minuten.

Bezeichnung des Streptokokkus-Stammes	Versuch Nr.								Gesamtergebnis
	5	6	7	8	9	10	11	12	
Art der Bakterien	$\frac{1}{4}$ Tr. S. B. K.	$\frac{1}{4}$ Tr. „tier.“ Bakt.	$\frac{1}{4}$ Tr. S. B. K.	$\frac{1}{4}$ Tr. S. B. K.	$\frac{1}{4}$ Tr. S. B. K.	$\frac{1}{4}$ Tr. S. B. K.	$\frac{1}{4}$ Tr. „tier.“ Bakt.	$\frac{1}{4}$ Tr. S. B. K.	
Trypaflavin 1:500	3:2 (1)	3:3	2:2	3:1 (2)	1:0 (1)	3:3	3:3	1:1	19:15 (4)
Rivanol 1:100 . .	3:3	2:2	2:2	1:1	2:2	3:3	3:1 (2)	2:2	18:16 (2)
Vuz. i. aq. dest. 1:500	.	.	.	.	.	3:2	3:0 (3)	.	6:2 (3)
Vuzin i. NaCl.-Lös. 1:500	.	2:0 (1)	2:0 (2)	.	2:2	.	.	.	6:2 (3)
Acridin IX. 1:250	3:3	1:1	.	3:1	.	.	.	.	7:5
„ 1560 1:250	.	.	.	.	1:1	.	.	1:1	2:2
Flavacid 1:1000 .	3:1 (1)	.	.	.	.	.	.	.	3:1 (1)
Die Kontrollen starben nach Tagen:	4, 6, 6	2, 3, 4	2, 6	1, 2, 3	3, 3	6, 16, 17	2, 2, 3	5, 7 1 Maus lebt	

*) Strept. Kühne stammt aus dem Blut eines an Sepsis erkrankten Arztes.

Wie in Tabelle III, so zeigt sich auch hier eine ziemlich gleich gute Wirkung des Trypaflavins und Rivanols, die sich zugunsten des letztgenannten in geringem Maße dadurch verschiebt, daß bei ihm die Spättodesfälle an Streptokokken nicht auftreten. In Versuch 8 star-

ben nämlich von den trypaflavinbehandelten Mäusen 2 nach 6 bzw. 10 Tagen, in Versuch 9 eine Maus erst nach 13 Tagen mit spärlichem Streptokokkenbefund in der Milz; im Herzblut waren mikroskopisch keine Kokken nachweisbar, kulturell ging nur 1 Kolonie an.

Für „tierische“ und Kulturbakterien ergaben sich, wie schon gesagt, keine Unterschiede in der Wirkung der Mittel.

Nächst Rivanol und Trypaflavin zeitigt IX 1 : 250 gute Erfolge. Viel unwirksamer erweist sich Vuzin, sowohl in physiol. NaCl-Lösung wie in aqua dest. Bei einzelnen Streptokokkenstämmen wirkt es gut oder leidlich in der einen wie in der anderen Lösungsform, während es der Mehrzahl der Stämme gegenüber in seiner Desinfektionskraft dem Rivanol und Trypaflavin bei weitem unterlegen ist. Ebenfalls als schwach wirksam erscheint Flavacid 1 : 1000, während 1560 in der Dosierung 1 : 250 in Versuch 9 und 12 je 1 Maus rettete. Je 2 Tiere waren in beiden Versuchen totgebissen worden, so daß dieser Erfolg nicht hoch zu bewerten ist. Ferner ist zu bedenken, daß in Versuch 12 von den Kontrolltieren 1 am Leben blieb. Daher ist der Versuch nicht ganz als vollwertig anzusehen. In Anbetracht dieser Zufälle und der schlechten Wirksamkeit in Tab. III ist das Mittel jedenfalls nicht dem Trypaflavin und Rivanol gleichzusetzen.

5 weitere Versuche mit anderen frischgezüchteten Streptokokkenstämmen sind in der Tabelle nicht angeführt, da sie von der Wunde aus keine Allgemeininfektion bei den unbehandelten Tieren zu erzeugen imstande waren. Von ihnen vermochte nur 1 Stamm in 2 Versuchsserien 1 Kontrollmaus von 3 tödlich zu infizieren.

Im folgenden geben wir eine übersichtliche Zusammenstellung der meist angewandten Wundantiseptica wieder, in der der Heilerfolg prozentual berechnet ist.

Tabelle V.
Zusammenfassung von Tabelle III und IV.

	Gegen Strept. Aronson		Andere Streptokokken		Insgesamt	
	von Gesamtz.	gerettet in %	von Gesamtz.	gerettet in %	von Gesamtz.	gerettet in %
Trypaflavin 1 : 500	10	70	19	78,9	29	75,8
Rivanol 1 : 100	11	54,5	18	88,8	29	75,8
Vuzin aq. dest. 1 : 500 . . .	.	.	6	33,3	6	33,3
Vuzin in NaCl-Lösung 1 : 500	3	0	6	33,3	9	22,2
Acridin IX 1 : 250	2	0	7	71,4	9	55,5

Die Tab. V zeigt, daß die Wirkung von Trypaflavin und Rivanol in den angewandten Konzentrationen im Gesamtergebnis eine gleichgute ist: Etwa 76% aller Tiere wurden durch Behandlung mit den genannten Mitteln gerettet. Von allen geprüften Substanzen zeigen sie

also den günstigsten therapeutischen Effekt. Ihnen steht der Acridin-farbstoff IX 1:250 mit 55,5% Heilung am nächsten.

Versuche mit einem Streptokokkus von besonders hoher Virulenz.

Weiterhin prüften wir in 2 Versuchsreihen nochmals gleichzeitig Trypaflavin 1:500, Rivanol 1:100, IX 1:250 und 1:1000, V 1:1000 und Flavacid 1:1000 gegenüber einer Kultur des Strept. Aronson von besonders hoher Virulenz (1:100 Millionen intraperitoneal tötete in 1–2 Tagen).

Im 1. Versuch dieser Art starben von je 3 Mäusen sämtliche mit Trypaflavin, Rivanol, IX 1:250 und 1:1000 und V behandelten Tiere, davon bei IX 1:250 und 1:1000 und V 1:1000 je 1 mit Verzögerung von 3–4 Tagen, von den 3 Flavacidmäusen blieb 1 am Leben, 1 starb mit 8 tägiger Verzögerung. Bei Wiederholung desselben Versuches blieben von 3 Trypaflavinmäusen 2 am Leben, bei Rivanol 1 von 3, bei IX 1:250 starben 2 Mäuse interkurrent nach 3 Tagen ohne Streptokokkenbefund, 1 Tier an Sepsis; bei IX 1:1000 erlagen 2 der Streptokokkenallgemeinfektion, 1 starb interkurrent. Von den mit V 1:1000 behandelten 3 Tieren überlebten 2 die Infektion, bei Flavacidbehandlung 1 von 3 Mäusen; die anderen beiden starben 1, bzw. 2 Tage nach den Kontrollen.

Die folgende Tab. VI zeigt das Ergebnis beider Versuche.

Tabelle VI.

Zwei Versuche mit Streptokokkus Aronson von besonders hoher Virulenz.
Infektion mit 1 Tropfen Serumbouillonkultur. Desinfektion nach 60 Minuten.

Versuch Nr.	Trypaflavin 1:500	Rivanol 1:100	IX 1:250	IX 1:1000	V 1:1000	Flavacid 1:1000	Die Kontrollen starben nach Tagen
13	3:0	3:0	3:0 (2)	3:0 (1)	3:0 (1)	3:1 (1)	2 2 2
14	3:2	3:1	1:0	2:0	3:2	3:1 (2)	2 2 3

Das Resultat in Versuch Nr. 13 und 14 ist insofern merkwürdig, als die giftigsten Präparate V und Flavacid, die bei den bisher mitgeteilten Versuchen hinter anderen Mitteln erheblich zurückstanden, gegenüber maximal virulenten Keimen die beste Wirksamkeit entfalten. Auch Trypaflavin erwies sich hier dem am wenigsten giftigen Rivanol überlegen. Durch diese Beobachtung in 2 aufeinanderfolgenden Versuchsreihen ist man versucht, hier einen ursächlichen Zusammenhang zu sehen.

An dieser Stelle sei daher eine vergleichende Untersuchung über die Schnelligkeit der Abtötung von Streptokokken durch die beim Tierversuch benutzten Konzentrationen der Mittel in Serumbouillon mit-

geteilt. Als Antiseptica wurden V 1:1000, Trypaflavin 1:500 und Rivanol 1:100 verwandt. Geprüft wurden diese Mittel gegenüber Strept. Aronson und Männe.

Tabelle VII.

Abtötungsversuch mit V 1:1000, Trypaflavin 1:500 und Rivanol 1:100 gegenüber Streptokokkus Aronson und Männe.

Zu 1½ ccm 10proz. Serumbouillon, die mit dem Antisepticum vermischt ist, Zusatz von ½ ccm Streptokokkenbouillonkultur, so daß das Antisepticum dann die zum Tierversuch verwandte Konzentration erreicht. Davon wird je ¼ Tropfen nach Verbleiben von 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten und 24 Stunden im Brutschrank in 15 ccm 10proz. Serumagar gebracht und auf Platten ausgegossen. Ablesen des Ergebnisses nach 24 Stunden.

	Anzahl der gewachsenen Kolonien nach			
	30 Min.	60 Min.	120 Min.	24 Std.
Streptokokkus Aronson.				
V 1:1000	900	0	0	0
Trypaflavin 1:500 . . .	5 000	1 800	60	0
Rivanol 1:100	11 000	30 000	5 000	0
Kontrolle	30 000	40 000	50—60 000	150 000
Streptokokkus Männe.				
V. 1:1000	60	0	1—30	0
Trypaflavin 1:500 . . .	5 000	10 000	5 000	0
Rivanol 1:100	2 000	1 000	100	0
Kontrolle	10 000	15 000	18 000	30 000

Wie der Versuch zeigt, tritt die Überlegenheit des giftigen Präparates V bezüglich der Schnelligkeit der Keimabtötung am deutlichsten hervor: Strept. Aronson wies bereits nach ½ Stunde eine sehr geringe Keimzahl auf, nach 1 Stunde waren alle Streptokokken abgetötet.

Auch Trypaflavin bewirkte eine erheblich schnellere Keimabtötung gegenüber Strept. Aronson als das am wenigsten giftige Rivanol: Nach 2 Stunden waren bei Trypaflavin 60 Keime auf der Platte nachweisbar, während bei Rivanol noch 5000 gezählt wurden.

Die mit Streptokokkus Männe vorgenommene Untersuchung zeigte ebenfalls die Überlegenheit des Präparates V in der Schnelligkeit der Keimabtötung, während hier Rivanol besser als Trypaflavin wirkte: Nach 2 Stunden wies die Rivanolagarplatte nur 100 Keime, Trypaflavin dagegen 5000 Kolonien auf. Nach 24 Stunden war weder bei Strept. Aronson noch bei Männe ein Unterschied festzustellen: Sämtliche Keime waren abgetötet.

Im Zusammenhang mit dem Ergebnis der Versuche 13 und 14 (Tab. VI) scheint daher die Vermutung berechtigt, daß gerade bei höchstvirulenten Keimen die Schnelligkeit der Abtötung von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Als Nebenfund sei erwähnt, daß die in den Agarplatten gewachsenen Kolonien von Strept. Aronson zum Teil eine gelbe Färbung, ähnlich wie bei Staphyl. aur., aufwiesen, so waren bei V nach 30 Minuten sämtliche Kolonien mit starker Gelbfärbung angegangen, bei Trypaflavin nach 30 Min. zum Teil leicht gelblich, zum andern Teil durchsichtig, der Norm entsprechend, nach 60 Min. deutlich gelb, und ebenso zeigte sich bei Rivanol nach 2 Stunden ein leicht gelbliches Wachstum. Es handelt sich um eine Variante, die wir auch sonst gelegentlich ohne Einwirkung von Chemikalien bei demselben Streptokokkus gesehen haben.

Versuche mit spät einsetzender Behandlung.

In allen bisher angeführten Tierexperimenten war die Desinfektion der Wunden nach 1 Stunde vorgenommen worden. *Schiemann* und *Wreschner* hatten gegenüber dem hochvirulenten Strept. Aronson bei Behandlung 4 Stunden nach der Infektion keine Wirkung der Mittel mehr gesehen.

Es schien von Interesse, ob bei weniger virulenten Stämmen, wie wir sie in den Versuchen in Tab. IV benutzt haben, nicht noch mit Desinfektion in späteren Zeiträumen Erfolge erzielt werden konnten. Dies war von vornherein nach den Beobachtungen *Reinhardts* bei Wundinfektion mit Hühnercholera und Pneumokokken zu erwarten. Auf Grund der Beobachtungen *Friedrichs* hatte man die Vorstellung gebildet, daß die Wunddesinfektionserreger zunächst eine Umwandlung in „tierische“ Bakterien durchmachen müßten und nach dieser Umwandlung, die sich in etwa 6 Stunden vollziehen sollte, einer Desinfektion nicht mehr zugänglich seien. Wie u. a. aus den soeben mitgeteilten Versuchen hervorgeht, ist diese Annahme zum mindesten für die von mir untersuchten Erreger unrichtig. Die Zeit, während der eine erfolgreiche Wunddesinfektion möglich ist, läßt sich nicht schematisch festlegen, sondern hängt ceteris paribus von der Schnelligkeit ab, mit der der betreffende Erreger in das Gewebe eindringt und sich im Wirtskörper vermehrt, und diese Eigenschaft ist einer der wesentlichsten von denjenigen Faktoren, die die Virulenz bedingen.

Für die Versuche mit spät einsetzender Behandlung verwandte ich daher den Streptokokkus Männe, der eine längere Inkubationszeit hat.

Tabelle VIII. Infektion mit Strept. Männe.

Versuch Nr.	15		16		
	8	6	4	8	24
Desinfektion nach Stunden:					
Trypaflavin 1:500	3:3	3:3	1:1	1:1	3:2
Rivanol 1:100	3:3	2:2	1:1	1:1	3:0
Vuzin in aq. dest. 1:500 .	3:0	3:0 (2)	.	.	.
Kontrollmäuse starben nach Tagen:	6 und 7		8 und 13		

Die im 1. Versuche dieser Art (Nr. 15) nach 3 und 6 Stunden vorgenommene Desinfektion hatte für Trypaflavin und Rivanol einen vollen Erfolg: Alle Tiere wurden gerettet. Hingegen vermochte Vuzin bei 2 Tieren nur eine Verzögerung zu erzielen, merkwürdigerweise bei den nach 6 Stunden behandelten Tieren, während alle anderen mit den Kontrollen zusammen der Infektion erlagen. Vuzin wurde daher im nächsten Versuch (Nr. 16) nicht mehr angewandt. Allerdings starben von den nach 4 und 8 Stunden behandelten Tieren sehr viele interkurrent, so daß sie für eine Verwertung nicht in Betracht kommen. Immerhin geht aus der Tabelle hervor, daß auch nach 24 Stunden mit Trypaflavin eine Heilung durch Desinfektion der Wunde möglich ist, wenn auch nicht mit sicherem Erfolge. Rivanol wirkte nur bis zu 8 Std., alle 3 nach 24 Stunden behandelten Mäuse starben an Streptokokkensepsis.

Besondere Versuchsanordnung bei Wundinfektion mit Streptokokken.

Es schien erwünscht, den beispielsweise bei Sektionen oder Operationen vorliegenden Mechanismus der Keimübertragung im Tierversuch nachzuahmen. Es wurden dabei folgende Möglichkeiten ins Auge gefaßt:

1. Die Keime gelangen während der Verletzung mit dem Instrument, das sie verursacht, in die Wunde.
2. Die Wunde ist anfänglich nicht infiziert, und die Keime gelangen nachträglich hinein.

Zur Nachahmung des ersten Falles wurde die Spitze eines Skalpell in das Herzblut einer kurz zuvor an Strept. Aronson gestorbenen Maus eingetaucht und am Rücken einer Maus ein bis auf die Fascie reichender Schnitt von etwa 1 cm Länge angelegt. In beiden Versuchsreihen dieser Art nahm ich die Desinfektion nach 15 bzw. 60 Minuten vor, und zwar mit Trypaflavin in Lösung 1 : 500 und als 5proz. Puder. Die Frühbehandlung wurde angewandt, da Reinhardt bei ähnlichen Versuchen mit Pneumokokken nur nach ganz kurzer Zeit Erfolge erzielt hatte. Bei dem 1. Versuch (Nr. 17) mit Behandlung nach 15 Minuten rettete Trypaflavin in Lösung alle 3 Mäuse, 5proz. Puder 2 von 3 Mäusen. Die Anwendung des Antisepticums nach 60 Minuten (Nr. 18) vermochte in Form von Lösung von 3 Tieren nur 1 zu retten, als Puder bewirkte es bei einer Maus Verzögerung um 8 Tage, die beiden anderen Tiere starben in derselben Zeit wie die Kontrollen. Die schlechtere Wirkung des Puders ist vielleicht dadurch zu erklären, daß er trocken aufgetragen wurde: er wurde in dicker Schicht mit einer Hohlsonde in die Wunde gepreßt. Schieman und Wreschner berichten, daß in ihren Versuchen trockener Puder leicht abfiel, und erzielten ihre guten Resultate wohl deshalb, weil sie die Wunde vor Auftragung des Puders

anfeuchteten. Sämtliche Kontrolltiere erlagen der Infektion durchschnittlich nach 1–2 Tagen.

Die Ursache der schlechteren Beeinflußbarkeit bei dieser Versuchsanordnung ist vor allen Dingen wohl darin zu suchen, daß im Gegensatz zu den früheren Versuchen mit größeren, klaffenden Wunden in diesem Falle eine wirksame Bespülung der infizierten Wunde bei deren Kleinheit nicht möglich ist. Vielleicht würde eine Umspritzung, wie sie *Morgenroth* bei seinen Versuchen vornimmt, günstigere Resultate ergeben. Daß „tierische“ Bakterien an sich nicht schlechter zu beeinflussen sind als Kulturbakterien, geht aus den in Tab. III und IV mitgeteilten Versuchen hervor.

Die zweite Modifikation bestand darin, daß ich mit einem sterilen Skalpell eine 1 cm lange Wunde am Rücken einer Maus anlegte und diese erst nachträglich mit 1 Tropfen „tierischer“ Bakterien unter starkem Verreiben in die Wundränder infizierte. In diesem Versuche (Nr. 19) wurde die Desinfektion nach 60 Minuten ausgeführt; das Ergebnis war ganz ähnlich wie in Versuch Nr. 18: Trypaflavin in Lösung rettete von 3 Tieren 1, 5proz. Puder keines. Auch bei dieser Versuchsanordnung sind die Erreger für das Mittel wohl erheblich schwerer erreichbar als bei den anderen Versuchen mit klaffenden Flächenwunden.

Tabelle IX. Infektion mit *Streptokokkus Aronson* („tierische“ Bakterien).

Versuch	17	18	19
Art der Infektion	Infiziertes Skalpell		1 Tr. „tier.“ Bakt. aufgeträufelt
Desinfektion nach:	15 Min.	60 Min.	60 Min.
Trypaflavinlösung 1:500	3 : 3	3 : 1	3 : 1
Trypaflavinpuder 5%	3 : 2	3 : 0 (1)	3 : 0

Die Kontrollen starben durchschnittlich nach 2 Tagen.

Versuche mit Umschneidung der Wundränder nach Friedrich.

Im ersten Versuch dieser Art wurde bei 12 Mäusen auf dem Rücken eine etwa 1 cm lange, die Haut gerade durchtrennende Schnittwunde mit einem Skalpell, dessen Spitze durch Eintauchen in das Herzblut einer an *Strept. Aronson* verendeten Maus infiziert war, angelegt. Nach 15, 60 und 120 Minuten wurde bei je 3 Mäusen die Hautwunde in einer Entfernung von etwa 2 mm umschnitten. Trotz Entfernung der Wundränder wurde kein Tier gerettet: Alle Mäuse starben in gleicher Zeit wie die unbehandelten 3 Kontrollen. Ebenso wenig konnte ich bei einem weiteren Umschneidungsversuch, bei dem zur Infektion der in gleicher Weise mit einem sterilen Skalpell angelegten Rückenwunde der weniger virulente *Strept. Männe* in Serumbouillonkultur angewandt worden war, einen Erfolg erzielen, auch nicht bei den 3 Mäusen, bei denen

die Umschneidung schon nach 15 Minuten vorgenommen worden war. Sämtliche 12 Tiere, einschließlich der Kontrollen, erlagen nach 4 bis 8 Tagen der Infektion.

Tabelle X.

Anlegen einer 1 cm langen Rückenwunde; Infektion mit „tierischen“ bzw. Kulturbakterien. Umschneidung der Wundränder nach *Friedrich*.

Versuch	Umschneidung der Wundränder nach:	15 Min.	60 Min.	120 Min.	Kontrollen starben in
20	Strept. Aronson („tier.“ Bakterien)	3 : 0	3 : 0	3 : 0	1, 2, 2 Tagen
21	Strept. Männe (in Serumbouillonkult.)	3 : 0	3 : 0	3 : 0	4, 4, 8 Tagen

Vergleichen wir diese Resultate mit denen bei Behandlung mit Trypflavin, so zeigt sich in unseren Versuchen mit Streptokokken eine Überlegenheit der antiseptischen Wundbehandlung gegenüber der Umschneidungsmethode. Das spricht dafür, daß die Antiseptica nicht nur die oberflächlich gelegenen, sondern auch noch die bis zu einer gewissen Tiefe in die Gewebe eingedrungenen Erreger unschädlich zu machen imstande sind.

Versuche mit Schwanzwunden an der Maus und anschließender Amputation.

In einem früher bereits von *Schiemann* und *Wreschner* mitgeteilten Versuche von mir hatte die Amputation des Schwanzes 2 cm oberhalb der mit Strept. Aronson infizierten Schwanzwunde, vorgenommen 1 Std. nach der Infektion, vollen Erfolg gezeigt: Sämtliche Mäuse blieben am Leben, wobei zu bemerken ist, daß von den 5 Kontrolltieren 1 der Infektion nicht erlag. Ich versuchte daher, ob gegenüber dem weniger virulenten Strept. Männe bei Amputation 4 und 8 Stunden nach erfolgter Infektion noch Heilerfolge zu erzielen waren. Ebenso wie in dem erwähnten Versuche von *Schiemann* und *Wreschner* wurde bei 9 Mäusen 2 cm oberhalb des Schwanzendes ein Stückchen Haut abgetragen, die so entstandene Wunde mit dem Skalpell scarifiziert und dann mit 1 Tropfen Kulturbakterien infiziert. Die 3 Kontrollmäuse starben nach 4–10 Tagen, bei Amputation nach 4 Stunden blieb von 3 Tieren 1 am Leben, von den nach 8 Stunden amputierten Mäusen starben 2 nach 5 bzw. 7 Tagen ohne Streptokokkenbefund, 1 Tier wurde gerettet. Diese Ergebnisse zeigen wiederum, daß die Bedingungen bei *Schimmelbuschs* Versuchen mit Milzbrand doch recht einseitig und offenbar besonders ungünstig gewesen sind; die tödliche Allgemeininfektion schließt sich jedenfalls bei Streptokokken durchaus nicht immer so schnell an eine lokale Infektion an, wie man viel-

fach auf Grund der *Schimmelbusch*schen Versuche angenommen hat. Insofern scheint die mitgeteilte Beobachtung von erheblicher allgemeiner Bedeutung zu sein. Unsere Versuchsbedingungen entsprechen wohl nach Möglichkeit den natürlichen Verhältnissen.

Im Anschluß an die Milzbrandversuche von *Schimmelbusch* stellten *Schimmelbusch* und *Ricker* Untersuchungen über die Schnelligkeit der Resorption von Bakterien an. Sie brachten in Rückenwunden von Kaninchen große Mengen (1 Öse Agarkultur oder Bestreichen der Wunde mit einem in unverdünnte Bouillonkultur getauchten Glasstab) von apathogenen Keimen wie Wurzelbacillen und *Bacillus pyocyaneus* und konnten bei der Untersuchung der 5–10 Minuten darauf getöteten Tiere regelmäßig die Keime in den inneren Organen nachweisen. Dieser Zeitraum würde den Erfahrungen *Schimmelbusch*s bei seinen Amputationsversuchen entsprechen, wonach später als 5 Minuten nach der Infektion die Amputation des Schwanzes die Mäuse nicht mehr retten konnte. *Schimmelbusch* und *Ricker* sagen diesbezüglich: „Wenn in einigen Minuten die Bacillen schon in die inneren Organe geschleppt sind, dann ist naturgemäß auch die Lokalthherapie eine vergebliche.“ Danach müßte die antiseptische Wundbehandlung ebenso wie der schwere Eingriff einer Amputation, wenn sie später als 5 Minuten nach der Infektion angewandt wird, gleich zwecklos sein, zumal nach *Schimmelbusch*s Versuchen „bei hochvirulenten, septischen Keimen, bei welchen die Anwesenheit eines *Bacillus* oder *Kokkus* genügt, um die tödliche Erkrankung herbeizuführen, auch die Aufnahme dieses Keimes in den Blutkreislauf identisch mit dem Exitus des Tieres ist“. Nun fanden aber *Schimmelbusch* und *Ricker* bei Untersuchung milzbrandinfizierter Kaninchen in der Zeit von 1–3½ Stunden nach der Infektion keine Keime in den inneren Organen, und auch bei Mäusen waren Milzbrandbacillen zwar viel früher in den inneren Organen nachweisbar, jedoch offenbar zunächst hochgradig geschädigt; denn bei Transplantation der inneren Organe auf gesunde Mäuse ging die Infektion nach 1 und 1½ Stunden nicht an, während kulturell bereits ½ Stunde post infectionem Bakterien nachgewiesen wurden. Ich verweise auch auf die Beobachtungen von *Morgenroth* und seinen Mitarbeitern *Schnitzer* und *Munter*, wonach virulente Streptokokken im Mäusekörper eine Veränderung dahin erleiden, daß sie zum Teil auf Blutplatten grünes Wachstum aufweisen und gleichzeitig in ihrer Virulenz erheblich abgeschwächt werden.

Sollten unter natürlichen Bedingungen, also bei Infektion von Wunden mit den gewöhnlichen Eitererregern, vereinzelte Keime wirklich so schnell verschleppt werden, so zeigen unsere Versuche, daß sie nicht immer sogleich zur Erkrankung zu führen brauchen, und darauf kommt es in der Praxis an.

Versuch mit Streptokokkeninfektion von Muskelwunden.

Um festzustellen, ob auch tiefergehende, in die Muskulatur reichende Wunden einer antiseptischen Behandlung zugänglich seien, führte ich folgenden Versuch aus:

An dem Oberschenkel einer Maus wurde mit der Schere ein die Haut und die Muskulatur tief durchtrennender Schnitt gelegt; es entstand so eine flache, offene Muskelwunde. Nachdem die im Anschluß daran verhältnismäßig starke Blutung zum Stillstand gekommen war, wurde die Wunde mit 1 Tropfen Serumbouillonkultur von Strept. Männe infiziert und die Erreger mit der Kuppe eines Uhlenhuthröhrchens in die Wunde verrieben. Die Desinfektion geschah nach 15 und 60 Minuten durch Besspülen mit je 2 ccm von Trypaflavin- bzw. Rivanollösung, bei den Kontrollen mit physiol. NaCl-Lösung.

Tabelle XI.

Anlegen einer tiefen Muskelwunde, Infektion mit 1 Tropfen Strept. Männe in Serumbouillonkultur. Desinfektion nach 15 und 60 Min. durch Besspülen mit je 2 ccm Antiseptieumlösung.

	Desinfektion nach	
	15 Minuten	60 Minuten
Trypaflavin $\frac{1}{100}$	3 : 1 (2)	2 : 1 (1)
Rivanol $\frac{1}{500}$	3 : 2	3 : 1 (1)
Die Kontrollen, mit phys. NaCl-Lösung behandelt, starben nach Tagen . .	4, 5, 6	2, 5, 5

Von den 3 nach 15 Minuten behandelten Trypaflavinmäusen blieb 1 am Leben, 1 starb mit Verzögerung von 5 Tagen, eine 10 Tage später als die letzte Kontrollmaus und zeigte bei der Sektion eine von der Wunde ausgehende, sich nach der Bauchgegend erstreckende Phlegmone. Mikroskopisch und kulturell waren sowohl Streptokokken wie Staphylococcus aureus nachweisbar, im Herzblut und Milz Streptokokken. Von den beiden nach 60 Minuten mit Trypaflavin behandelten Tieren blieb 1 am Leben, das andere starb mit einer Verzögerung von 2 Tagen. Rivanol rettete nach 15 Minuten 2 Mäuse von 3, nach 60 Minuten eine, eine weitere starb mit 5tägiger Verzögerung.

Hiernach sind also auch mit Streptokokken infizierte tiefe Muskelwunden einer lokalen Desinfektion zugänglich, wenn auch, wie zu erwarten, die Erfolge ungünstiger sind als bei einfachen Hautwunden.

Versuche mit Allgemeinbehandlung der Wundinfektion durch intraperitoneale Einverleibung der Antiseptica.

Schließlich war die Frage zu untersuchen, ob angesichts der von Neufeld und Schiemann gefundenen chemotherapeutischen Eigenschaften

des Trypaflavins bei Allgemeinbehandlung bakterieller Infektionen Mäuse, die in einer Rückenwunde mit Streptokokken infiziert waren, durch intraperitoneale Applikation der Mittel geheilt werden könnten. In drei Versuchen dieser Art gelangte einmal Strept. Aronson und zweimal Strept. Männe zur Anwendung. Die Applikation der Antiseptica Trypaflavin und Rivanol geschah nach 60 Minuten. Trypaflavin wurde in der Verdünnung $\frac{1}{3000}$ und Rivanol $\frac{1}{4000}$ gegeben. Durch die intraperitoneale Behandlung konnte bei keiner Maus der Tod an Streptokokkenallgemeininfektion verhindert werden, jedoch starb 1 Maus, die Trypaflavin i. p. erhielt, mit einer Verzögerung von 2 Tagen nach dem Tode der letzten Kontrollmaus. Dies deutet wohl darauf hin, daß ein Erfolg auf diesem Wege zum mindesten nicht grundsätzlich ausgeschlossen ist. Die beim 1. Versuch (Nr. 23) zum Vergleich herangezogene lokale Behandlung schützte dagegen sämtliche Tiere.

Tabelle XII.

Rückenwunde einer Maus mit 1 Tropfen Kulturbakterien infiziert. Vornahme der Allgemeinbehandlung nach 60 Minuten.

	Versuch Nr.			
	23		24	25
Art des Streptokokkenstammes . .	Strept. Männe		Strept. Aronson	Strept. Männe
Art der Applikation des Mittels . .	i. p.	lokal	i. p.	i. p.
Trypaflavin $\frac{1}{3000}$	2 : 0	3 : 3	3 : 0	3 : 0 (1)
Rivanol $\frac{1}{1000}$	2 : 0	3 : 3	3 : 0	2 : 0
Die Kontrollen starben nach Tagen	5, 5, 8		1, 2, 2	3, 5, 6

Die Allgemeinbehandlung von infizierten Rückenwunden durch i. p. Injektionen von Trypaflavin zeigte sich auch bei 2 weiteren Versuchen mit Strept. Aronson und Männe erfolglos. Hier wurde die i. p. Injektion von Trypaflavin $\frac{1}{2500}$ nach verschiedenen Zeiten vorgenommen, und zwar nach 15, 60 und 120 Minuten. Sämtliche 24 Tiere in beiden Versuchsreihen erlagen der Streptokokkeninfektion.

Die Aussichten, durch i. p. Injektion des Antisepticum eine von der Wunde ausgehende Infektion zu verhüten, waren bei Verwendung des hochvirulenten Strept. Aronson von vornherein geringe. Es mag dahingestellt bleiben, ob bei Benutzung von Erregern mit noch längerer Inkubationszeit und bei frühzeitiger, vielleicht intravenöser Injektion des Mittels nicht doch bessere Erfolge möglich sind. Das ist nicht unwahrscheinlich, da ja durch Trypaflavin und 3,6 Diaminoacridinitrat in früher mitgeteilten Versuchen mit Pneumokokken und Hühnercholera i. p. infizierte Mäuse durch subcutane Einspritzung gerettet werden konnten, mit Streptokokken i. p. infizierte Mäuse aller-

dings bisher nur durch i. p. Behandlung. Für weitere Forschungen wird man allerdings sich das Ziel setzen, zur Allgemeinbehandlung nach Mitteln zu suchen, die geringere Organotropie zeigen als Trypaflavin und besonders Rivanol, und die demgemäß für die lokale Behandlung ungeeignet sein würden.

Die bisherigen Ergebnisse berechtigen wohl zu der Hoffnung, daß sich in der Acridinreihe, mit deren Durchforschung nach dieser Richtung man sich erst kurze Zeit beschäftigt, noch bessere Stoffe finden werden, die zum Teil für lokale, zum Teil für allgemeine Behandlung geeigneter sind als die bisher bekannten. Weniger wahrscheinlich ist es, daß ein Stoff gleichzeitig für beide Anwendungsarten optimal geeignet sein wird.

Staphylokokkenwundversuche am Kaninchen.

Für die Praxis sind natürlich Mittel erwünscht, die nicht nur Streptokokken, sondern auch Staphylokokken beeinflussen. Trypaflavin ist bekanntlich empirisch in erster Linie gegen Staphylokokken empfohlen worden. Tierversuche in dieser Richtung liegen bisher unseres Wissens nicht vor; uns selbst ist eine zuverlässige Wundinfektion mit Staphylokokken bei Mäusen bisher nicht gelungen. In vitro beeinflußt Trypaflavin Staphylokokken unregelmäßig und jedenfalls lange nicht so hoch wie Streptokokken. Nach einer summarischen Mitteilung von *Morgenroth* konnte *Wreschner* eine bei Kontrollmäusen zur Abscedierung führende subcutane Staphylokokkeninfektion durch Umspritzung mit Rivanol copieren. In vitro wirkt Rivanol entwicklungshemmend auf Staphylokokken bis 1 : 40000 gegenüber 1 : 80000 bei Streptokokken. Da der Acridinfarbstoff IX nach meinen Reagensglasversuchen auch gegenüber Staphylokokken so wirksam wie auf Streptokokken war, prüfte ich ihn zusammen mit Rivanol und V am Kaninchen.

An beiden Oberschenkeln eines Kaninchens wurden nach Abscheren der Haare je zwei gerade, bis auf die Fascie reichende, ca. 1½ cm lange Skalpellschnitte angelegt und sämtliche vier Incisionswunden mit ½ cm einer Aufschwemmung von Staphylokokken, enthaltend je ½ Öse *Staphylococcus aureus* und albus gemischt, infiziert. Nach 1 Stunde fand eine einmalige Desinfektion durch Spülung mit je 2 ccm Rivanol 1 : 100, V 1 : 2000 und IX 1 : 500 statt; die vierte Wunde wurde mit 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung als Kontrolle ausgewaschen.

Die Kontrollwunde zeigte am ersten Tage geringe Schwellung, wenig Sekret, das aber mikroskopisch massenhaft Staphylokokken bei geringer Phagocytose enthält. Am zweiten Tage waren die Wundränder stark entzündet und geschwollen, auch die Umgebung der Wunde entzündet; das Sekret war dicketrig, also eine typische Wundeiterung. Mikroskopisch massenhaft Staphylokokken. Auch nach 5 Tagen waren die Wundränder noch wallartig geschwollen und die Umgebung entzündlich infiltriert. Mikroskopisch im dicketrigen Sekret massenhaft Staphylokokken. Am zehnten Tage hatte sich eine Kruste gebildet, und die Entzündungserscheinungen waren im Abnehmen begriffen. Nach 19 Tagen waren diese abge-

klungen; man sah eine linsengroße, mit Schorf bedeckte Stelle in der Mitte des Schnittes; die Infiltration konnte man noch durch Betasten nachweisen.

Im Gegensatz zu diesen deutlichen, wenn auch lokal beschränkten und spontan zurückgehenden Infektionssymptomen heilten die desinfizierten Wunden ohne oder mit geringen entzündlichen Erscheinungen. Insbesondere erzielte IX einen durchschlagenden Erfolg. Hier waren die Wundränder am 2. Tage leicht verklebt, das Sekret bräunlich dünnflüssig und enthielt mikroskopisch nur spärlich phagocytierte Kokken. Auch in der Folge trat keine Infiltration auf und Staphylokokken waren nicht nachzuweisen.

Am 6. Tage war die Wunde verschorft, am 10. Tage in Abheilung begriffen. Am 19. Tage war auch durch Betasten keine Infiltration nachzuweisen.

Die mit Rivanol behandelte Wunde zeigte nach 3 Tagen geringe Entzündungserscheinungen (Rötung, Schwellung und geringe Infiltration); während nach 2 Tagen wenig Staphylokokken gefunden wurden, waren sie nach 3 Tagen etwas vermehrt. Am 6. Tage war auch hier keine Entzündung mehr nachweisbar. Am 10. Tage war die Wunde in Abheilung begriffen und am 19. Tage vernarbt, jedoch noch eine geringe Infiltration fühlbar.

Ganz ähnlich verhielt sich die mit V behandelte Wunde. Am 2. Tage waren die Wundränder leicht verklebt, im hellbräunlichen Sekret fanden sich spärlich Staphylokokken, von denen anscheinend mehr als bei Rivanol phagocytiert waren. Nach 3 Tagen bestand geringe Rötung und Schwellung der Wundränder und war ein geringes Infiltrat fühlbar. Am 6. Tage war die Wunde mit Schorf bedeckt und ohne Entzündungserscheinungen. Am 10. Tage begann die Abheilung. Am 19. Tage war die Wunde verheilt, in der Tiefe aber noch ein geringes Infiltrat fühlbar. Zur eitrigen Sekretion kam es also bei keiner von den drei behandelten Wunden.

Durch Ausstreichen einer Öse Wundsekret auf eine Agarplatte wurde der Keimgehalt jeder Wunden kontrolliert. Die unbehandelte Wunde ergab in den ersten 6 Tagen 800 und mehr Kolonien, und zwar mehr Staph. albus als aureus, später meist aureus. Der Ausstrich von der mit Rivanol behandelten Wunde ergab am 2. Tage 0 Staphylokokken, am 3. Tage ca. 80 Kolonien meist albus. Auch der Ausstrich von der mit V behandelten Wunde ergab am 3. Tage 2—300 Staphylokokkenkolonien, hauptsächlich albus. *Die Ausstriche von der mit IX behandelten Wunde blieben stets steril.*

Hiernach haben alle untersuchten Mittel eine deutliche Heilwirkung bei einer Staphylokokkenwundinfektion; am besten wirkte der Acridinfarbstoff IX.

Anhang.

Ein Versuch mit Tetanus am Meerschweinchen.

Nach Brunner soll ein brauchbares Wundantisepticum außer gegen Eitererreger möglichst auch gegen die anaerobe Infektion wirksam sein. In dieser Beziehung wurden von Brunner Jodpräparate und neuerdings auch Vuzin wirksam befunden. Brunners Versuchsanordnung bestand darin, daß er Meerschweinchen in der Nackengegend einen bis in die Muskulatur reichenden, 3 cm langen Skalpellschnitt beibrachte und diesen mit 0,05 g Münsterlinger Erde infizierte und vernähte; er hatte Erfolge mit Behandlung bis zu 18 Stunden nach der Infektion.

Ich habe einen ähnlichen Versuch mit je 0,05 g von Brunner zugesandter Münsterlinger Erde mit Trypaflavin angestellt. Ein Meerschweinchen, behandelt 5 Stunden nach der Infektion durch Einbrin-

gen von 0,2 g 5proz. Trypaflavinpuders (= 0,01 g Trypaflavin) wurde gerettet, während das nach 20 Stunden behandelte Tier ebenso wie die Kontrolle nach 2 $\frac{1}{2}$ Tagen unter ausgesprochen tetanischen Erscheinungen zugrunde ging.

Schlußsätze.

1. Bei weiteren vergleichenden Wunddesinfektionsversuchen mit verschiedenen Streptokokkenstämmen nach der Methode von *Reinhardt* wirkten Spülungen mit Trypaflavin (1 : 500) und Rivanol (1 : 100) eine Stunde nach der Infektion etwa gleich gut.

2. Gegenüber einem besonders virulenten Stamm des Streptokokkus *Aronson* hatten einige andere Acridinverbindungen, die sonst nicht so wirksam und dabei recht giftig waren, auffallend guten Erfolg. Vermutlich hängt das damit zusammen, daß dieselben Mittel in vitro Streptokokken besonders *schnell* abtöten.

3. Bei Infektion mit weniger virulenten Streptokokken waren die Ergebnisse, wie zu erwarten, erheblich besser als die von *Schiemann* und *Wreschner* mit dem hochvirulenten Streptokokkus *Aronson*. Bei einigen Versuchen mit einem Streptokokkus, der Mäuse von Wunden aus zwar ebenfalls sicher, aber langsamer (in 6—13 Tagen) durch Allgemeininfektion tötete, gelang die Rettung von Tieren durch Rivanol noch 8 Stunden, durch Trypaflavin noch 24 Stunden nach der Infektion.

4. Vuzin ergab viel schlechtere Erfolge als die genannten beiden Acridinstoffe.

5. Wundinfektionen mit „tierischen“ Erregern, d. h. mit Gewebssaft oder Blut von Streptokokkenmäusen wurden ebenso gut beeinflußt wie Infektionen mit Bouillonkulturen.

6. In infizierten linearen Schnittwunden sind die Erreger sowohl für antiseptische Spülungen als auch für Pulver schwerer zugänglich und die Erfolge daher schlechter als bei klaffenden Flächenwunden.

7. Mit Streptokokken infizierte tiefe Muskelwunden ergaben ebenfalls weniger gute Heilresultate; auch hier gelang es aber, durch einmalige Spülung 1 Stunde nach der Infektion einen Teil der Tiere zu retten.

8. Umschneidung der Wundränder von Hautwunden $\frac{1}{4}$ bis 2 Stunden nach der Infektion mit Streptokokken rettete im Gegensatz zur antiseptischen Behandlung keins unserer Versuchstiere.

9. Bei Infektion am Mäuseschwanz mit mäßig virulenten Streptokokken wurden durch Amputation noch nach 8 Stunden einzelne Mäuse gerettet, während in *Schimmelbuschs* Milzbrandversuchen die Operation schon nach 10 Minuten erfolglos blieb.

10. Bei einer (nicht tödlich verlaufenden) Staphylokokkenwundinfektion am Kaninchen zeigten sowohl Rivanol wie auch 2 neue, wegen

ihrer starken *vitro*-Wirkung auf Staphylokokken ausgewählte Acridinverbindungen eine deutliche Heilwirkung.

11. Auch auf die Infektion mit Anaeroben hatte Trypaflavin, in einem Versuch nach *Brunners* Methode geprüft, einen Einfluß.

Literaturverzeichnis.

- ¹) *Behring*, Bekämpfung der Infekt.-Krankh. 1912. — ²) *Browning, Gulbransson, Kenneway und Thornton*, Brit. med. journ. 1917, S. 73—78. — ³) *Brunner, von Gonzenbach und Ritter*, Bruns' Beiträge **111**, 572 und **125**, 277. — ⁴) *von Gaza*, Grundriß der Wundversorgung und Wundbehandlung, S. 38. — ⁵) *Langer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1015. — ⁶) *Morgenroth*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbild., Januarheft 1919. — ⁷) *Morgenroth*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8, S. 353. — ⁸) *Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 44. — ⁹) *Morgenroth und Bieling*, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 31. — ¹⁰) *Neufeld und Schiemann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 31. — ¹¹) *Reinhardt*, Zeitschr. f. Hygiene **95**, 27. — ¹²) *Schiemann und Wreschner*, Zeitschr. f. Hygiene **95**, 424. — ¹³) *Schimmelbusch*, Fortschr. d. Med. 1895. — ¹⁴) *Schimmelbusch und Ricker*, Ebenda. — ¹⁵) *Schnitzer und Munter*, Zeitschr. f. Hygiene **94**, 107.