Studien über die Amöbendysenterie.

(I. Mitteilung.)

Von

Dr. med. K. Ujihara,

Chefarzt am Tainanhospital des Generalgouvernements zu Formosa.

(Hierzu Taf. II.)

I. Morphologische Bestimmung der auf Formosa vorkommenden Dysenterieamöben.

1. Einleitung.

Im Jahre 1907 entdeckte Viereck eine neue Amöbe, die er *Entamoeba tetragena* Viereck benannte. Er hat indes die vegetative Form nicht von der *Entamoeba coli* scharf unterscheiden können. Die vegetative Form wurde etwas später von Hartmann genauer beschrieben, der sie für eine neue Art, *Entamoeba africana*, hielt. Als er 1908 die Zysten der betreffenden Form auffand, stellte er fest, daß es sich hier um die *Entamoeba tetragena* Viereck handelte. Hiernach nahmen die Autoren an, daß es zwei Arten pathogener Amöben, die letzterwähnte und die *Entamoeba histolytica* Schaudinn gibt. Die Angaben Hartmanns wurden später durch Werner (1908), Withmore (1912) und Huber (1910) bestätigt. Jürgens (1909) und Doflein (1909) beschrieben Fälle, in denen sie zwar keine *Entamoeba histolytica* vorgefunden hatten, aber auf *Entamoeba tetragena* gestoßen waren. Withmore (1911) untersuchte Fälle auf Saigon und Manila und konstatierte bei allen das Vorkommen von *Entamoeba tetragena*. Chatton (1912) hält beide Arten für identisch. Akashi (1912) konstatierte, daß die in Japan, Korea und der Mandschurei vorkommenden pathogenen Amöben durchweg *Entamoeba tetragena* seien.

Die meisten Autoren haben sich zwar der Meinung Hartmanns angeschlossen, doch sind einzelne Autoren der Ansicht, daß es *Entamoeba histolytica* gäbe. Seit Juni 1912 befaßte ich mich auf Formosa mit der morphologischen Untersuchung von pathogenen Amöben, deren Resultate ich nachstehend bringe.

2. Material und Untersuchungsmethode.

Das Material lieferten mir die innerhalb des Zeitraumes Juni 1912 bis August 1913 an Amöbendysenterie erkrankten Patienten, welche im Tainan-Hospital Formosa aufgenommen wurden. Meine Beobachtungen erstreckten sich in Fällen von langer Dauer auf 8, in solchen von kurzer Dauer auf 2 Monate, wobei Sterbefälle ausgenommen sind. Zur Untersuchung der vegetativen Formen habe ich sofort nach der Kotentleerung die schleimigen Partikel mikroskopiert.

Zur Vitalfärbung benutzte ich 0.05prozentiges Methylenblau und Neutralrotlösung. Für therapeutische Zwecke stellte ich mit 0.3prozentigem Methylenblau ein Klistier her und machte hierbei die interessante Entdeckung, daß kurz nach der Kotentleerung in den schleimigen Partien eine vegetative Form vorhanden war, deren Kern sowie Entoplasma schön blau gefärbt und in lebhafter Bewegung war.

Den Kern färbte ich mit Heidenhains Eisenalaun-Hämatoxylin und Weigerts Eisen-Hämatoxylin. Da letzteres nach kurzer Zeit eine Färbung hervorruft, ist sie für klinische Zwecke besonders geeignet. Für die Chromatin- und Chromidienfärbung benutzte ich Ehrlichs Hämatoxylinlösung, zur Fixierung die Schaudinnische Lösung. Bei Untersuchung der Zysten läßt man den Kot am besten ungefärbt. Unter Zuhilfenahme meiner nachstehend erwähnten Anreicherungs-methode sind die Zysten besonders leicht zu untersuchen. Die Zystenfärbung ist dieselbe wie bei der vegetativen Form. Die durch die Anreicherungs-methode gewonnenen Zysten können nicht ohne weiteres auf ein Deckglas aufgeklebt werden und werden daher vorher mit sehr stark verdünntem Eiereiweiß vermischt, sodann auf das Deckglas gestrichen und dann zwecks Erhärtung in die erwärmte Schaudinnische Lösung getaucht. Es ist besonders darauf zu achten, daß das Eiereiweiß nicht zu dick ist, da sonst eine schöne deutliche Färbung nicht erzielt werden kann. Die Färbung läßt sich auch in der Weise vornehmen, daß man in ein angereicherte Zysten enthaltendes Zentrifugenglas Schaudinnische Lösung gießt, schüttelt und nach 3 Minuten zentrifugiert. Die obere Flüssigkeit wird sodann abgegossen und Jodalkohol in das Glas eingefüllt; hierauf wird geschüttelt und nach 5 Minuten wiederum zentrifugiert. Nach abermaligem Abgießen der

oberen Flüssigkeit wird 75prozentiger Alkohol zugegossen, das Ganze durchgeschüttelt und nach 5 Minuten zentrifugiert. Die Flüssigkeit wird hierauf ausgeschüttet, und der Farbstoff hinzugefügt. Nach 1 bis 2 Stunden beobachtet man eine deutliche Färbung der Zysten. Nach einer mit Wasser vorgenommenen Waschung wird das Präparat in Glyzeringelatine eingelegt.

3. Vegetative Formen.

Um den Histolytica- und den Tetragenatypus in vegetativen Formen voneinander zu unterscheiden, betrachtet man hauptsächlich das Kernbild. Der Histolytickern ist im allgemeinen chromatinarm, die Kernmembran ist sehr dünn und schwach entwickelt; nur hier und da verdichtet sich die schwache Chromatinmasse; bei der Bewegung des Tieres wird die Kernmembran verzerrt. Auch ist das Karyosom klein, und der zyklische Umsatz fehlt oder ist nur schwach angedeutet.

Dagegen ist der Tetragenakern chromatinreich, die Kernmembran dick, das Karyosom und die zyklischen Veränderungen sind deutlich sichtbar, immerhin aber chromatinärmer als der des Kerns der Koli-amöben.

Ich habe über 22 Fälle von den der Reihe nach fortgesetzt beobachteten Amöbenkranken daraufhin untersucht, ob sie von dem Histolytica- oder Tetragenatypus verursacht worden sind. 5 Fälle davon waren Zystenträger, die weichen oder festen Stuhl entleerten und für ganz gesund gehalten wurden. In 10 akuten und subakuten Fällen habe ich die typische Tetradenaform und in 7 so verlaufenden Fällen die mehr dem Histolyticatypus ähnliche Form nachgewiesen. Aber auch in drei von diesen letzteren (Fall 1, 6, 8) trat die Tetradenakernfigur im Verlauf der Krankheit zutage, und in der Rekonvaleszenz fand ich stets bei allen oben erwähnten Fällen, mit Ausnahme der Todesfälle, die typische Tetradazyste. Darum bezweifle ich nicht, daß beide Typen eigentlich identisch sind, und ihre Formen sich bei der Entwicklung ineinander umgestalten können. Hartmann stellte fest, daß der Histolyticatypus eine Degenerationsform der Tetradena sei. Akashi behauptet überdies, daß man stets die Histolyticaform beobachten kann, wenn man bei ungenügender Färbung eine starke Differenzierung vorgenommen hat. Ohne diese beiden Meinungen ablehnen zu wollen, läßt sich noch eine andere Möglichkeit für die Entstehung des Histolyticatypus denken; zum Belege hierfür möchte ich namentlich auf Taf. II, Fig. 2 verweisen. Die Differenzierung des Ekto- und Entoplasmas ist so deutlich, das Kernbild so schön entwickelt und während lebhafter Bewegung fixiert, daß man kaum an eine Degenerationsform und ungenügende Färbung glauben kann.

Vergleicht man das Bild mit der Tetrageraform, so sieht man leicht den Unterschied mit der letzteren: Die Kernmembran ist ziemlich dünn, das Karyosom klein, der zyklische Vorgang nicht sichtbar, so daß hieraus der Typus der Histolytica resultiert. Besonders die junge vegetative Form der Tetragera mit ihrem noch sehr spärlichen Kernchromatin und daher oft kaum angedeuteten zyklischen Umsatz weist nicht selten dieses Bild auf. Allerdings — und darin stimme ich mit Hartmann überein — sieht man auch oft in absterbenden Vegetativformen Vakuolen im Entoplasma, eine sehr dünne Kernmembran, kleines Karyosom und keinen zyklischen Umsatz.

Herr Prof. Hartmann, der die Freundlichkeit hatte, das der Taf. II, Fig. 2 zugrunde liegende Originalpräparat zu begutachten, war meiner Meinung, während Herr Prof. Dr. von Prowazek das Präparat der Histolytica zurechnete.

Ich schloß daraus, daß die jungen und die absterbenden vegetativen Formen des Tetrageratypus mit der Histolyticaform identisch oder ihr mindestens sehr ähnlich sind und stimme damit im wesentlichen mit Chatton überein.

In der Rekonvaleszenz wird der Stuhl breiig, seine Schleimmenge vermindert. In diesem Stadium verkleinert sich die große vegetative Form, deren Größe etwa 15 bis 20 μ beträgt, die groben Granula im Entoplasma werden fein, das Chromatin nimmt zu, die Kernmembran wird dick, das Karyosom und der zyklische Umsatz deutlicher, das Aussehen ähnelt der Zyste. Solche kleine vegetative Formen zeigen im ganzen einen typischen Tetrageracharakter (Taf. II, Fig. 4).

Ich habe daneben die zweikernige vegetative Form beobachtet, bei der die Kernmembran ziemlich chromatinreich; das Karyosom klein und die zyklischen Veränderungen unsichtbar sind.

Hartmann sah auch solche Formen; doch ist der Vorgang der Kernteilung noch nicht genau studiert.

4. Degenerationsformen.

Betreffs der Degenerationsformen stimme ich mit der Meinung Hartmanns überein, d. h. bei dem ersten Typus entstehen sie durch Verschwinden des Karyosoms, durch atypische Wucherung der Chromatinsubstanz an der Kernmembran und durch Zersprengen derselben im Protoplasma, bei dem zweiten Typus verschwindet zuerst der Außenkern, und die atypische Zunahme und das Zersprengen des Karyosoms vollziehen sich im Protoplasma. Als dritte Entstehungsweise dieser Form füge ich die Knospenbildung hinzu. Ich beobachtete einmal eine vegetative Form, deren Bewegung sehr träge, deren Kernbild undeutlich, und aus deren

Oberfläche eine Knospe hervorsproßte. Diese Knospe schien mir von dem Mutterkörper fast getrennt zu sein, doch zog sie sich bald wieder in den Mutterleib zurück. Solche Knospenbildung und Zusammenziehung wiederholte sich, und endlich schnellte die Knospe vom Mutterleib ab und kroch weg, wie beim Zerreißen einer gespannten Gummibinde. Diese Protoplastmakiumpchen enthalten keine Chromatinmasse. Die Größe beträgt etwa 5 bis 10 μ . Daraus schließe ich, daß ein Typus der Degenerationsformen eigene Beweglichkeit besitzt.

Schließlich können, wie auch Hartmann und Akashi schon beschrieben haben, durch Umgestaltung von Darmepithelien und Gewebezellen Gebilde entstehen, die zu Verwechslungen mit Degenerationsformen und Amöben Anlaß geben können.

Die Degenerationsformen der Amöben treten unter ungünstigen Lebensbedingungen auf und werden durch erfolgreiche Wirkungen von Medikamenten oder durch die bei schweren, tödlich verlaufenden Fällen vielleicht im Darm entstehenden Toxine herbeigeführt. Durch das plötzliche und reichliche Auftreten dieser Formen kann man daher in einem Falle gute, im anderen eine schlechte Prognose stellen.

5. Zysten.

Vor dieser genauen Untersuchung hatte ich bisher nur den schleimig-blutigen sowie den breiigen Kot berücksichtigt, den geformten dagegen nicht, und zur Bestimmung der Arten der pathogenen Amöbe hatte ich also nur den vegetativen Typus in Betracht gezogen. Hierbei stieß ich des öfteren auf den Histolyticatypus und die ihm ähnlichen Formen und schloß hieraus auf sein Vorkommen. Späterhin untersuchte ich bei den Kranken nicht nur oben genannte Kotarten, sondern alle Kotarten bis zum Auftreten normal geformten Kotes und konnte hierbei eine Dauerform des Histolyticatyps in keinem Falle feststellen, vielmehr stieß ich nur auf Tetrageazysten. Ich bin der Überzeugung, daß es auf Formosa nur eine Art von Dysenterieamöben, nämlich die Tetrageaart, gibt, und daß die Histolyticaform eine Stufe im Entwicklungsstadium und im Degenerationsstadium der vegetativen Form darstellt. Nachstehende Tabelle gibt darüber näheren Aufschluß.

Hartmann hält die Zystenbildung für sehr selten und meint, sie sei oft bei Anwendung der gegenwärtig üblichen Untersuchungsmethode nicht nachweisbar. Bei Anwendung meiner nachstehend beschriebenen Anreicherungs-methode ist ein Übersehen selbst der geringsten Zystenbildung nicht möglich. Nach den von mir gewonnenen Resultaten ist das Vorkommen der Zysten nicht selten. Die Amöbendysenterie wird vielfach als exquisit chronisch verlaufende Krankheit betrachtet, da, nach-

Tabelle von Studien

Name	Alter	Krankheitsverlauf	Beschaffenheit und Zahl der Stühle pro Tag	V e g e -		
				Größe μ	Beweglichkeit	Differenz des Ekto- und Entoplasmas
1. Chiha .	33	akut, schwer	schleimig-blutig, 28 mal	44·63	lebhaft	deutlich
2. Schato .	30	„ „	desgl., 30 mal	37·55	„	„
3. Fuji .	42	„ leicht	„ 20 „	22·20	„	„
4. Oku .	38	chron. Rezidiv	„ 20 „	24·00	„	„
5. Schaka .	38	„ „	„ 10 „	30·72	„	„
6. Chiu .	39	chron., schwer	schleimig, 16 mal	25·68	„	„
7. Oga .	50	akut, schwer	schleimig-blutig, 20 mal	29·02	„	„
8. Schai .	49	chron. Rezidiv	breiig, 7 mal	34·14	„	„
9. No .	33	chron., schwer	wässrig, 6 mal	25·61	„	„
10. Tori .	56	„ „	schleimig-blutig, 42 mal	34·14	„	„
11. Jaschu .	34	chronisch	breiig, 4 mal	34·14	„	„
12. Jama .	39	akut, leicht	schleimig-blutig, 10 mal	34·40	„	„
13. Mina .	33	chronisch	weich, geformt, 2 mal	—	—	—
14. Kawa .	42	„	weich, geformt, 2 mal	—	—	—
15. Hou .	41	akut, schwer	schleimig-blutig, 40 mal	39·26	lebhaft	deutlich
16. Riü .	41	chronisch	breiig, 4 mal	—	—	—
17. Haya .	45	„	weich, geformt, 1 mal	—	—	—
18. Schuna .	23	„	weich, geformt, 1 mal	—	—	—
19. Uye .	23	akut, leicht	schleimig-blutig, 8 mal	22·2	lebhaft	deutlich
20. Sche .	35	chronisch	schleimig, 4 mal	27·52	„	„
21. Schaura .	52	akut, leicht	breiig, 3 mal	25·51	„	„
22. Schima .	39	„ „	schleimig-blutig, 11 mal	30·32	„	„

dem im geformten Kot mit der bisher angewendeten Methode keine Zysten mehr festgestellt worden waren, des öfteren ein Rückfall eintritt. Werden nach wiederholter Anwendung meiner Anreicherungs-methode keine Zysten mehr festgestellt, so ist die Krankheit als geheilt zu betrachten. Über die Form der Zyste hat Hartmann genaue Beschreibungen veröffentlicht, weshalb ich mich hier darauf beschränke, nur die wichtigsten Merkmale anzugeben.

über Dysenterieamöben.

t a t i v e F o r m			Zyste μ	Morphol. Typus der vegetativen Form	Ausgang
Kern- membran	Karyosom	Zyklischer Umsatz			
dünn	sehr klein +	schwach +	6·83	Histolytica	geheilt
dick	deutlich +	+	—	Tetragena	gestorben
ziemlich dick	+	+	10·24	"	geheilt
" "	+	schwach +	—	"	"
" "	+	+	8·45	"	"
dünn	+	—	13·66	Histolytica	unverändert
"	+	—	—	"	gestorben
"	+	—	13·66	"	geheilt
dick	+	+	13·66	Tetragena	"
dünn	+	angedeutet +	—	Histolytica	gestorben
dick	+	+	11·95	Tetragena	Zystenträger
dünn	+	angedeutet +	10·24	Histolytica	geheilt
—	—	—	8·54	Tetragena	Zystenträger
—	—	—	8·54	"	"
dick	+	schwach +	11·95	"	geheilt
—	—	—	11·95	"	Zystenträger
—	—	—	11·95	"	"
—	—	—	11·95	"	"
dünn	+	angedeutet +	13·61	Histolytica	geheilt
dick	+	+	11·95	Tetragena	unverändert
"	+	+	10·24	"	geheilt
"	+	+	11·95	"	"

a) Form und Größe der Zyste.

Die Größe der Zyste beträgt meist 10 bis 13 μ, wie ich beobachtet habe, in seltenen Fällen auch 3·4 bis 4·27 μ. Die Zyste hat kuglige Gestalt und ist unter dem Mikroskop stark lichtbrechend und doppelt konturiert. Mit der Amöbenzyste werden oft die Lamblienzyste und die Trichomonaszyste verwechselt.

b) Struktur der Zyste.

Die äußere Hülle besteht aus einer widerstandsfähigen, glashellen Substanz. Die Hülle ist verdünnten Säuren gegenüber widerstandsfähig, Alkalien gegenüber nur in geringem Grade. Ferner ist ihre Widerstandsfähigkeit 10prozentigem Saponin, 10prozentigem taurocholsaurem Natron und Glyzerin gegenüber ziemlich stark, reiner Galle gegenüber etwas schwach. Vermischt man künstlichen Magensaft mit Zysten und erwärmt man das Ganze 24 Stunden lang im Brutofen, so werden die meisten Zysten unverdaut bleiben. Bei Anwendung von Trypsin geht die Verdauung leicht vonstatten. Vermischt man die Zysten mit hypertonischer Glyzerinlösung (spez. Gewicht 1080), so wird man an der Hülle keine Veränderungen beobachten können, dagegen wird das Protoplasma von Plasmolyse befallen. Die an sich starke Hülle scheint durch einen osmotischen Vorgang beeinflußt zu werden.

Das Protoplasma der Zysten ist im Anfangsstadium der Entwicklung fein granuliert und enthält Chromidien, die zuweilen eine bestimmte Anordnung zu haben scheinen. In den reifen Zysten verschwinden die Chromidien, die wahrscheinlich vegetative Bedeutung haben. Das Protoplasma ist hier fast homogen, und es scheint, daß es wie bei den meisten Protozoen aus einem Emulsoid bzw. Kolloid besteht. Ist die äußere Hülle einmal durchbrochen, so fließt der Inhalt aus. Manchmal sind in den Protoplasmen unreifer Zysten Vakuolen zu beobachten, deren Inhalt aus Glykogen bzw. Paraglykogen bestehen dürfte. Ich beabsichtige, später hierüber genauere Untersuchungen vorzunehmen. Die Form des Kerns ist anfänglich rund, später teilt er sich mitotisch zuerst in zwei, dann in vier Tochterkerne (Taf. II, Fig. 7). Ist letztere Teilung eingetreten, so ist die Zyste als reif zu betrachten.

Die Größe des ungeteilten Kerns beträgt 1.7 bis 3.4 μ , in seltenen Fällen 4 μ , die des geteilten Kerns 1.5 bis 2.5 μ . Die Kernmembran ist im allgemeinen dick und hat im Zentrum ein dickes Karyosom. Ob in Zysten mit vier Tochterkernen eine Autogamie vor sich geht, und wie die Zysten in die vegetative Form übergehen, ist noch unerforscht; ich beabsichtige, auch hierüber später eingehende Untersuchungen anzustellen.

Zusammenfassung.

1. Die auf Formosa vorkommenden Dysenterieamöben sind *Tetragena* Viereck.
2. Bei der vegetativen Form läßt sich ein *Histolytica*- und *Tetragena*-typus unterscheiden; eigentlich sind aber beide identisch.

3. Die von Schaudinn beschriebene Dauerform konnte ich auf Formosa nicht entdecken, selbst in Fällen, wo der Histolyticatypus bei der vegetativen Form beobachtet werden konnte, treten zuletzt Tetragenazysten auf. Die Zystenbildung ist nicht so selten, wie Hartmann annimmt.

4. Man unterscheidet drei Arten von Degenerationstypen: bei dem ersten Typus verschwindet das Karyosom, bei dem zweiten der äußere Kern, und bei dem dritten entsteht Knospenbildung. Manchmal entstehen den Degenerationsformen ähnliche Gebilde durch Umgestaltung von Darmepithelien bzw. Gewebszellen.

5. Das Vorkommen der Degenerationstypen ist in prognostischer Hinsicht von Wert.

6. Die äußere Hülle der Zysten wird im Magensaft schwer verdaut, dagegen ist sie im Trypsin leicht und in Galle etwas löslich. Gegen andere Lipide lösende Substanzen scheint sie indes widerstandsfähig zu sein.

Diese Tatsache ist epidemiologisch wichtig.

II. Über die Widerstandsfähigkeit der Dysenterieamöbenzyste.

Die schwache Widerstandsfähigkeit der vegetativen Form sowie deren leichte Verdaulichkeit im Magensaft lassen darauf schließen, daß eine Oralinfektion unmöglich ist. Dagegen ist die Widerstandsfähigkeit der Zysten sehr groß. Celli und Fiocca (1894) haben beobachtet, daß die Zysten in bis zu 60° C erwärmtem Wasser nach 10 Minuten starben. Musgrave und Clegg (1904) stellten fest, daß die Zysten bei einer Erwärmung bis zu 60° und bei einer Temperatur von — 25° sich 2 Stunden lang lebensfähig erhielten. Über die Widerstandsfähigkeit der Dysenterieamöbenzysten ist indes bisher in der Literatur nichts Genaueres veröffentlicht worden.

Die Erforschung der Widerstandsfähigkeit der Amöbenzyste ist für die Prophylaxe der Amöbendysenterie von großer Wichtigkeit. Ich habe bei meinen Untersuchungen nachstehend beschriebene Resultate gewonnen.

1. Das Verhalten der Amöbenzyste im Kot.

Unter Vermeidung der direkten Bestrahlung durch das Sonnenlicht ließ ich eine reichlich mit Zysten durchsetzte Kotmasse im Zimmer trocknen und löste nach etwa einem Monat die steinhart gewordene Kotmasse ab. Sodann zentrifugierte ich und nahm wiederholte Waschungen des Bodensatzes mit physiologischer Kochsalzlösung vor. Bei der Unter-

suchung einer Öse des Bodensatzes fand ich 4 bis 5 Zysten. Den Bodensatz vermischte ich mit Milch und verabreichte dieses Gemisch einem Formosaaffen. Bis zum 3. Tage nach der Verabreichung waren im Kote des Tieres Zysten in unveränderter Menge zu konstatieren gewesen. Da jedoch die Darmperistaltik nicht aufgehoben wurde, traten keine Dysenterieerscheinungen ein. Es ist indessen anzunehmen, daß die Zysten lebensfähig geblieben waren. Bei einem anderen Versuche trocknete ich den Kot in direktem Sonnenlicht. Als ich diesen nach 3 Tagen untersuchte, konnte ich keine Zysten konstatieren. Unter Vermeidung der Bestrahlung durch das Sonnenlicht bewahrte ich mit Tierkohle vermischten Kot eine Woche lang auf, und konnte bei seiner Untersuchung keine Zysten vorfinden. Das direkte Sonnenlicht scheint eine schädigende Wirkung auf die Zysten auszuüben.

2. Widerstandsfähigkeit gegen die Wärme.

Ich ließ Zysten etwa 30 Minuten lang unter einer Temperatur von 50°C in physiologischer Kochsalzlösung suspendieren und setzte das Ganze etwa 24 Stunden lang der Zimmertemperatur aus. Am 2. Tage zentrifugierte ich und konstatierte bei der mikroskopischen Untersuchung des Bodensatzes, daß die Zahl der Zysten sich zwar etwas vermindert hatte, indessen eine Plasmolyse nicht eingetreten war. Dem Bodensatz setzte ich nun frische physiologische Kochsalzlösung zu und erwärmte das Ganze etwa 30 Minuten lang bei einer Temperatur von 50°C und setzte es hierauf etwa 24 Stunden lang der Zimmertemperatur aus. Diese Prozedur habe ich 4 Tage hintereinander täglich wiederholt und konstatierte am 4. Tage eine bedeutende Abnahme der Zysten und eine gleichzeitig eingetretene Plasmolyse. Diese Zysten färbten sich bei der Anwendung 0.05 prozentigen Neutralrotes rot, indessen läßt sich, da hier kein Tierversuch vorgenommen worden war, nichts Bestimmtes über die Lebensfähigkeit der Zysten sagen.

3. Widerstandsfähigkeit der Zysten Chemikalien gegenüber.

Methoden.

Zystenhaltiger Kot, gelöst in Wasser, wird unter Zuhilfenahme von Gaze filtriert und mit physiologischer Kochsalzlösung wiederholt gewaschen. Der Niederschlag, in dem mikroskopisch Zysten in reichlicher Menge zu konstatieren sind, wird mit verschiedenen Substanzen (s. untenstehende Tabelle I), von denen je 2 ^{ccm} in einem kleinen Reagensglase enthalten sind, gut vermischt. Nachdem diese Gemische nochmals

zentrifugiert sind, finden sich bei der mikroskopischen Untersuchung in einem Gesichtsfeld 3 bis 7 Zysten. Alsdann stellte ich die Gemische in den Brutofen bei 37°, zentrifugierte sie aller 24 Stunden, um hierauf jedesmal die Zahl der Zysten in einem Gesichtsfelde festzustellen und die Veränderungen von Kern und Protoplasma zu beobachten.

In 1 prozent. Kalilauge und 0.5 prozent. Salzsäure-Chininlösung trat nach 24 Stunden Plasmolyse der Zysten ein; ihre Zahl hatte sich bedeutend verringert; in 0.5 prozentiger Salzsäurelösung und 1 prozentiger Karbolsäurelösung traten fast keine Veränderungen auf.

Nach 48 Stunden waren in 1 prozentiger Kalilauge und 0.5 prozentiger salzsaurer Chininlösung die Zysten vollständig verschwunden, am 4. Tage hatte sich in 0.5 prozentiger Salzsäurelösung und 1 prozentiger Karbolsäure die Zysten Zahl deutlich vermindert, und eine Plasmolyse war eingetreten. Am 7. Tage waren die Zysten vollständig verschwunden.

Zysten, die 24 Stunden lang in Rindergalle im Brutofen (37°) erwärmt wurden, verschwanden unter Plasmolyse fast sämtlich, nach 48 Stunden vollständig.

Tabelle I.

I. Versuch: Widerstandsprüfung der Zysten.

Beginn des Versuches: 18. V. 13.

Unter- suchungs- tage	M e d i k a m e n t							
	0.5 proz. HCl dilat.	1 proz. Natron- lauge	1 proz. Karb- lö- sung	Chloro- form- wasser	0.2 proz. salzsaure Chinin- lösung	0.5 proz. salzsaure Chinin- lösung	2 proz. Inf. ipeca- cuanha- lösung	physiol. Koch- salz- lösung
19. V. 13	++ Zyste	+ Plasmo- lyse	++ etwas Plasmo- lyse	+ Plasmo- lyse	+ etwas Plasmo- lyse	+ Plasmo- lyse	+ etwas Plasmo- lyse	++ etwas Plasmo- lyse
20. V. 13	++ Zyste Plasmo- lyse	—	++	+	+	—	+	+
22. V. 13	+	—	+	+	—	—	—	—
25. V. 13	—	—	+	+	—	—	—	—

Behufs Zysten anreicherung habe ich den Kot mehrere Male mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, konnte ihn aber nicht keimfrei machen. Das Gemisch reagierte, mit Ausnahme der Salzsäure- und Karbolsäurelösung alkalisch, wenn man es 24 Stunden lang im Brutofen stehen ließ. Infolgedessen verschwanden die Zysten in der physiologischen Kochsalzlösung relativ früh.

II. Versuch.

Die zystenhaltigen Niederschläge verteilte ich tropfenweise auf Objektgläser und fügte einzeln 1 prozentige Salzsäure, 1 prozentige Kalilauge, 10 prozentige Saponinlösung, 10 prozentiges taurocholsaures Natron und reines Glycerin hinzu. Um eine Verdunstung zu verhindern, verschloß ich die Deckgläser mit Wachs.

Die Präparate ließ ich 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen (17° C). Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich, daß sich die Zysten in Salzsäure und Kalilauge fast nicht verändert hatten. In Saponinlösung und taurocholsaurer Natronlösung war eine Verminderung der Zysten Zahl und eine Plasmolyse etwas eingetreten. Die gleiche Beobachtung machte ich bei reinem Glycerin. Sicheres läßt sich über die Resultate nicht sagen, solange die Zystenhülle nicht auf ihren Lipidgehalt geprüft ist. Die Verdauungsprüfung der Zysten nahm ich folgendermaßen vor: Künstlichen Magensaft und 0.05 prozentige Sodalösung löste ich in Trypsin. Beide Lösungen vermischte ich mit Zysten und ließ sie 24 Stunden lang im Brutofen stehen, danach zentrifugierte ich und untersuchte das Sediment. Die Zysten im Magensaft scheinen plasmolysiert zu sein, doch hatte sich ihre Zahl fast nicht verändert. Ich wusch die Zysten in physiologischer Kochsalzlösung; sie färbten sich bei Anwendung von Neutralrot rot. In der Trypsinlösung waren fast alle Zysten verschwunden.

Zusammenfassung.

1. Es scheint, daß die Dysenterieamöbenzyste, wenn sie unter Vermeidung direkten Sonnenlichtes allmählich getrocknet wird, auch nach Verlauf eines Monats noch lebensfähig ist. Das direkte Sonnenlicht dürfte eine schädigende Wirkung auf die Zysten ausüben.

2. Erwärmt man die Zysten täglich 30 Minuten lang bis höchstens 50° C und läßt sie sodann bei Zimmertemperatur stehen, so zeigen sie nach 4 Tagen eine unveränderte Form und lassen sich vital färben.

3. Die Zysten besitzen eine starke Widerstandsfähigkeit Säuren gegenüber, dagegen ist ihr Widerstand Alkalien gegenüber verhältnismäßig schwach. Chininlösung scheint die äußere Hülle zu diffundieren, Galle löst diese. Auch andere lipoidlösende Substanzen scheinen die Hülle bis zu einem gewissen Grade zu lösen. Es läßt sich indes nicht mit Sicherheit feststellen, ob diese Lipide enthält.

4. Die Zystenhülle ist im Magensaft schwer löslich, doch wird sie in Trypsin leicht verdaut.

III. Spezifisches Gewicht der Amöbenzysten.

Der zystenhaltige Stuhl wird in Wasser gelöst und unter Zuhilfenahme von Gaze filtriert. Mit dem Filtrat und Glycerin werden Mischungen verschiedenen spezifischen Gewichts bereitet, z. B. solche mit spezifischen Gewichten von 1080, 1075, 1070, 1065, 1060, 1055, 1050. Dann wird jede Mischung einzeln zentrifugiert und der Bodensatz untersucht. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß Mischungen, deren spezifisches Gewicht mehr als 1070 betrug, keine Zysten aufwiesen, während in Mischungen, deren spezifisches Gewicht geringer als 1065 war, Zysten zu konstatieren waren. Es muß daher das spezifische Gewicht der Zysten höher als 1065 sein.

Ich zentrifugierte eine Glycerinkotlösung, deren spezifisches Gewicht 1070 betrug, und schüttete dann den Bodensatz fort. Der oberen Flüssigkeit fügte ich solange Wasser hinzu, bis das spezifische Gewicht 1065 betrug. Sodann zentrifugierte ich und stellte im Bodensatz das Vorhandensein einiger Zysten fest. Der hier gewonnenen oberen Flüssigkeit fügte ich solange Wasser hinzu, bis das spezifische Gewicht 1060 betrug. Nach dem Zentrifugieren konstatierte ich im Niederschlage Zysten in reichlicher Menge. Der oberen Flüssigkeit fügte ich nun solange Wasser hinzu, bis das spezifische Gewicht 1055 betrug. Sodann zentrifugierte ich wieder und konnte nunmehr im Niederschlage keine Zysten mehr entdecken. Aus obigem läßt sich schließen, daß das spezifische Gewicht der Amöbenzyste etwa 1065 beträgt. Ein genaues spezifisches Gewicht der Zysten läßt sich wegen der Verschiedenheit ihrer Größe nicht angeben.

IV. Anreicherungsverfahren der Zysten.

Zystenhaltiger Kot wird wiederholt mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Bei der Untersuchung stößt man auf zahlreiche Zysten. Zahlreiche Nahrungsreste, Erdphosphate und Arzneikristalle trüben das Gesichtsfeld. Um die organischen Substanzen möglichst zu entfernen, setzte ich 25 prozentige Antiformlösung hinzu. Da jedoch die Befürchtung nahe lag, daß diese die Zystenhülle schädigen könnte, wurde das Gemisch möglichst schnell zentrifugiert und mit Wasser gewaschen. Bei der Untersuchung ergab sich, daß das Gesichtsfeld zwar klarer geworden war, aber noch immer Gemenge verschiedener Substanzen vorhanden waren. Zur Entfernung der Erdphosphate fügte ich dem Niederschlage 10^{cem} Wasser hinzu und der so gewonnenen Lösung 5 bis 10 Tropfen verdünnte Salzsäure. Nachdem ich zentrifugiert hatte, war das Gesichtsfeld be-

deutend klarer geworden. Die anderen Beimischungen ließen sich nicht entfernen. Unter Benutzung des spezifischen Gewichts der Zysten versuchte ich nun diese anzureichern.

Das zu diesem Zwecke zunächst verwendete Glycerin zog indes das Wasser sehr an, und bei längerer Wirkung trat Plasmolyse ein. Da es sich außerdem um eine lipoidlösende Substanz handelte, war sie für diesen Zweck nicht geeignet. Ich suchte nun nach einer Substanz, die ein ebenso bzw. annähernd so hohes spezifisches Gewicht wie das Glycerin haben sollte, konnte aber vorderhand eine derartige Substanz nicht entdecken. Ich ließ das Glycerin daher nur kurze Zeit wirken. Um die durch das Glycerin verursachten Schädigungen auszuschalten, habe ich die Permeabilität der äußeren Hülle der Zysten zu vermindern und den Widerstand der Hülle zu verstärken gesucht, indes stellten mich die Resultate nicht zufrieden, doch bin ich überzeugt, daß ich in Zukunft bessere erhalten werde.

Nachstehend Namen und spezifische Gewichte der Substanzen, mit denen ich das Glycerin zu ersetzen hoffte.

a)	2 prozentige Gelatinelösung,	spezifisches Gewicht	1003;
b)	2 „ Alga carragheen,	„ „	1005;
c)	10 prozentiger Gummi arabicum,	„ „	1030;
d)	20 „ „ „	„ „	1070;
e)	2 „ Amylumkleister,	„ „	1002;
f)	20 prozentiges Dextrin,	„ „	1040;
h)	30 prozentige Harnstofflösung,	„ „	1030.

Erwähnte Substanzen sind für obengenannte Zwecke vollständig unbrauchbar.

Methode.

Der Kot wird in Wasser gelöst und sodann mit Gaze filtriert. 60^{ccm} des Filtrats werden mit 30^{ccm} Glycerin vermischt, das spezifische Gewicht wird also etwa 1070 betragen. Das Gemisch zentrifugiert man nun, der oberen Flüssigkeit wird solange Wasser zugeführt, bis ein spezifisches Gewicht von 1060 erreicht ist. Nach dem abermaligen Zentrifugieren wird der Bodensatz wiederholt mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. In dem Niederschlag waren den Zysten Substanzen beigemischt, die ein ähnliches spezifisches Gewicht wie letztere hatten. Diesem Niederschlag setzte ich 20 prozentige Antiforminlösung zu und schüttelte das Ganze gut durch und zentrifugierte sodann. Den Niederschlag wusch ich mit Wasser und zentrifugierte dann mit verdünntem Salzsäurewasser (HCl dilut. 5 bis 10 gtt: Wasser 10^{ccm}).

Ich zentrifugierte noch einmal und nahm darauf wieder eine Waschung vor. Beobachtet man den Niederschlag unter dem Mikroskop, so wird man eine reichliche Zystenmenge entdecken können. Bei vitaler Färbung mit Neutralrot färben sich die Zysten rot. Bei der Anreicherung kann man noch schönere Resultate erzielen, wenn man den Niederschlag in Wasser löst und darauf einige Kubikzentimeter Äther hinzufügt und nach starkem Schütteln zentrifugiert. In oben beschriebener Weise behandelte Zysten sind relativ keimfrei, sie können ganz keimfrei gemacht werden, wenn man sie während einiger Tage täglich 30 Minuten lang einer Temperatur von 50° C aussetzt. Die Frage, ob in oben beschriebener Weise behandelte Zysten lebensfähig sind, läßt sich nicht beantworten, da noch keine Tierexperimente gemacht worden sind.

V. Behandlung der Amöbendysenterie unter besonderer Berücksichtigung des Chinins.

Zur Behandlung der Amöbendysenterie hat man bisher folgende Mittel angewendet: Kalomel, Schwefel, Eukalyptusöl, Chinin, Ipecacuanha, Emetin und andere Adstringentien. Auch wurden einigemal Versuche mit Salvarsan gemacht, deren Resultate indes unsicher waren. Thomas hält das Thymol für das stärkste Amöbengift. Wendet man es in 2500 facher Verdünnung an, so sterben die Amöben binnen 15 Minuten. Dagegen üben Borsäure und Eukalyptusöl keine Wirkung auf sie aus. Neuerdings vertreten englische Ärzte sowie besonders Ruge die Ansicht, daß subkutane Emetininjektionen fast spezifische Wirkungen hervorrufen. Da mir indes die physiologische Wirkung des Emetins nicht bekannt ist, habe ich dieses Medikament noch nicht benutzt. Vielmehr bediente ich mich des Chinins, das ja ein starkes Protozoen- bzw. Amöbengift ist. Gebrauchsanweisung und Resultate werden nachstehend erörtert. Über die Behandlung von Zystenträgern finden sich keine Angaben in der Literatur. Da die Widerstandskraft der Zysten, wie bereits oben erwähnt wurde, sehr groß ist, muß die Therapie bestrebt sein, die vegetative Form vor der Zystenbildung zu vernichten. Die Therapie der Amöbendysenterie gliedert sich somit in die Therapie des vegetativen und akuten Stadiums sowie in die Therapie der Zystenträger.

1. Therapie des akuten Stadiums.

Binz stellte 1867 zum ersten Male fest, daß das Chinin auf die niedrigen tierischen Organismen, z. B. Infusorien giftig wirke. Seitdem haben sich viele Autoren der Meinung Binz' sowie der Behauptung, daß

das Chinin der Malaria gegenüber eine spezifische Wirkung habe, angeschlossen. Vermischt man Dysenterieamöben mit 2000 fach verdünnter Chininlösung, so hört die Bewegung sofort auf, und es tritt allmählich eine Degeneration ein. Vielfach wird Chinin bei Amöbendysenterie innerlich oder durch Darmirrigation verabreicht, doch lassen die auf diese Weise erzielten Resultate viel zu wünschen übrig. Der Grund hierfür dürfte in der fehlerhaften Anwendung des Chinins zu suchen sein. Im engeren Sinne handelt es sich bei dieser Krankheit um eine lokale Erkrankung der unteren Partie des Dünndarms sowie des gesamten Dickdarms. Infolgedessen ist eine allgemeine Wirkung des Medikaments, die bei anderen akuten Infektionskrankheiten erstrebt wird, hier nicht erforderlich. Die Chininresorption findet hauptsächlich in der oberen Partie des Dünndarmes sowie im Magen statt, ein Teil wird in den inneren Organen zersetzt und aufbewahrt und ein Teil mit dem Harn ausgeschieden, während im Stuhl fast kein Chinin nachweisbar ist. Bei oraler Darreichung des Chinins wird dieses bereits im oberen Darmteil resorbiert, erreicht also den im unteren Teile ansässigen Amöbenherd nicht. Die toxische Wirkung fehlt somit vollständig. Zweifellos würde das Chinin so wirken, wie an der Hand des Mikroskopes festgestellt werden kann, wenn es in der unteren Partie des Darmes resorbiert würde. Dr. Nishi war der erste, der, von diesem Gedanken ausgehend, das Chinin mit Gerbsäure vermischt verabreichte. Darüber, ob dieses Gemisch die Resorption verlangsamt, bzw. bei welchen Mischverhältnis eine verlangsamte Resorption eintritt, fehlte eine chemische Untersuchung. Ich habe Dr. Nishis Vermutung durch die chemische Untersuchung (vgl. Teil VI, S. 350) bestätigt und das Mischverhältnis verbessert. Die mit diesem kombinierten Medikament bei Kranken erzielten Resultate waren sehr zufriedenstellend.

<p>Rp. 1. Euehinin 1·0—1·5,
Tannalbin 5·0—8·0,
M. f. Pulver auf 4—6 mal,
täglicn z. n.</p> | <p>Rp. 2. Irrigationsmittel,
1 proz. Gerbsäurelösung 250·0,
1·2 proz. Salzsäureehininlös. 250·0,
auf 1 mal als Irrigationsmittel,
täglicn 2 mal.</p> |
|--|--|

Wenn ich mit reiner Chininlösung eine Darmirrigation vornahm, wurde selbst bei Hinzufügung von Opiumtinktur ein starker Reiz auf die Darmschleimhaut ausgeübt, als dessen Folge eine Verstärkung des Tenesmus eintrat. Vermischt man indes das Chinin mit Gerbsäure, so ist der Reiz geringer, und die Chininresorption ist verlangsamt und anhaltend, so daß dem Patienten große Schmerzen erspart werden. Ist die Entzündung auf die untere Partie des Rektums lokalisiert und der Tenesmus sehr stark, so wende ich eine 0·3 prozentige Lösung von Argentum colloidale

an und lasse mit je 300^{cem} derselben 2 mal täglich Irrigationen machen. Hierdurch werden Tenesmus sowie die Anzahl und die Beschaffenheit der Stühle verbessert. Offenbar wirkt die kolloidale Substanz unmittelbar auf die Geschwüre der unteren Partie des Dickdarms.

Bei Sektionen von Menschen, die an Amöbendysenterie gestorben sind, findet man oft unerwarteterweise deutliche, ausgedehnte Geschwüre auch im oberen Dünndarme, während bei Lebzeiten weder resistente noch schmerzhaft Stellen im Unterleibe vorhanden gewesen waren. Daher pflegte ich gewöhnlich von Anfang an, besondere Fälle ausgenommen, das Chininmittel (per os und per rectum) zu verordnen.

Außer dem Chinin verabreichte ich Methylenblau (per os und rektal), jedoch ohne Erfolg, offenbar deshalb, weil die Resorption des Mittels relativ rasch im Magen und im oberen Dünndarm vor sich geht, und, selbst wenn die Ausscheidung sich auch im Darm ziemlich schnell abgespielt haben sollte, die Toxizität Amöben gegenüber nicht sehr stark sein dürfte. Ich beobachtete z. B. einmal eine sich lebhaft bewegende vegetative Form, deren Kern und Protoplasma schön blau durch Methylenblau gefärbt waren.

A. Rasch geheilte Fälle.

Fall I. Noguchi. 33 Jahre, ♂. Schwere Form.

Von Kindheit an litt er an keinen nennenswerten Krankheiten. Anfang August 1912 bekam er ohne nachweisbare Ursache eine lästige Diarrhöe und trotz der ärztlichen Behandlung entleerte er schleimig-blutigen Stuhl. Am 12. VIII. wurde er im Tainanhospital aufgenommen. Es fand sich im Stuhl eine ziemlich reichliche Menge der vegetativen Form des Tetragenatypus. Zuerst behandelte ich ihn vergeblich mit Kalomel in kleinen Dosen, das mit verschiedenen Adstringentien vermischt war.

Ende desselben Monats fuhr er nach seiner Heimat zurück und wurde dort in die medizinische Klinik der Universität Fukuoka aufgenommen, wo er 2 Monate lang ohne Erfolg behandelt wurde. Die Schwäche nahm immer mehr zu; auch trat leichtes Ödem am Gesicht und den unteren Extremitäten auf.

Anfang Dezember desselben Jahres kehrte er wieder in unser Hospital zurück mit elendem Aussehen.

Status praesens: Leichtes allgemeines Ödem, ziemlich hochgradige Anämie, bettlägerig, Lunge ohne nachweisbare Veränderung, doch an der Herzspitze anämisches Geräusch hörbar. Bauch im allgemeinen leicht aufgetrieben, weder Resistenz noch Tumoren fühlbar. Stuhl täglich 6 bis 8 mal schmutzig grau, wässrig, enthielt reichliche Mengen der großen vegetativen Formen förmlich in Reinkultur.

Vom 19. XII. ab gab ich ihm Tannin-Chiningemisch per os, am 21. XII. hatte sich die Stuhlbeschaffenheit nicht gebessert, doch die Amöben deutlich vermindert, am 23. XII. Stuhlgang nur 3 mal, und zwar etwas breiig, die

vegetative Form war nicht mehr nachweisbar, dagegen wurden Tetragenazysten in sehr spärlicher Menge wahrgenommen. Am 25. XII. Stuhlgang 2 mal, Zysten in geringer Menge vorhanden.

Das Befinden des Patienten war subjektiv gut. Trotz einer sehr großen Menge an vegetativen Formen erzielte ich durch Chinin-Tanninbehandlung schon nach Verlauf von 6 Tagen bei dem bereits über ein halbes Jahr hartnäckig verlaufenen Leiden so gute Resultate, daß das Leiden fast ganz ausgeheilt war. Obschon ich am 8. I. 1913 noch spärliche Zysten im festen Stuhl entdeckte, hatte sich der Gesundheitszustand des Kranken deutlich gebessert. Trotz nachheriger 2 Monate hindurch gemachter genauer Untersuchungen auf Zysten war der Befund stets negativ. Ich vermute, daß in diesem Falle der Krankheitsherd sich in einer höheren Partie des Darmes befand.

Fall II. Yamamoto. 41 Jahre, ♂. Schwere Form.

Am 29. I. 1913 bekam er Bauchschmerz und schleimig-blutige Diarrhöe. In der Partie des S. romanum fühlte man einen ziemlich harten schmerzhaften Strang, der Patient klagte über heftigen, qualvollen Tenesmus. Der Herd der Krankheit schien mir in einer unteren Partie lokalisiert zu sein.

Bei diesem Falle verordnete ich nur orale Darreichung des Chinin-Tanningemisches, und wegen des starken Tenesmus wählte ich als Irrigationsmittel 0.5 prozentige Tanninsäurelösung. Nach 5 Tagen hatte sich der Zustand nicht nur nicht gebessert, sondern sogar der Tenesmus noch zugenommen; Stuhlgang über 40 mal.

Am 10. II. wechselte ich daher das Irrigationsmittel und gebrauchte Collargollösung. Am 18. II. Stuhlgang 45 mal. Abnahme der vegetativen Form der Amöben; statt deren traten Degenerationsformen in ziemlich reichlicher Menge auf.

Da aber am 23. II., d. h. selbst nach 26 tägiger Behandlung, noch keine Tendenz zur Heilung zu bemerken war, verordnete ich rektale Eingießungen des Chinin-Tanningemisches, ohne Rücksicht auf den qualvollen Tenesmus.

Am 25. II. Stuhlgang 17 mal, vegetative Form nicht mehr nachweisbar, dagegen traten Degenerationsformen reichlich zutage. Am 26. II. besserte sich der Zustand des Patienten rasch, Stuhlgang täglich nur 3 mal, nur spärliche Mengen von Zysten im breiigen Stuhl wahrnehmbar. Also erzielte ich in diesem Falle eine rasche, deutliche Besserung des Zustandes nach 3 tägiger Rektaldarreichung des Chinins, und der hartnäckige Fall, der etwa einen Monat lang jeder Therapie getrotzt hatte, nahm endlich nach 8 tägiger Behandlung einen günstigen Ausgang. Obschon ich 2 Monate nachher regelmäßig auf Zysten untersuchte, erhielt ich stets negative Resultate, und der Zustand des Patienten besserte sich zusehends. Ich vermute, daß in diesem Falle der Hauptherd des Krankheitsprozesses in der unteren Partie des Dickdarmes lokalisiert war.

Fall III. Yamanouchi. 39 Jahre. Akute Form.

Am 9. XII. 1912 kam er mit Symptomen von akutem Dickdarmkatarrh in unser Hospital; damals entleerte er schleimig-blutigen Stuhl, worin in ziemlich reichlicher Menge vegetative Form des Tetragenatypus nachgewiesen wurde. Sofort verordnete ich ein Chiningemisch (per os und rect.).

Am 12. XII. hatte sich die Beschaffenheit des Stuhles deutlich gebessert; es waren nur kleine vegetative Formen in spärlicher Menge wahrnehmbar. Am 16. XII. fand ich im breiigen Stuhl eine geringe Anzahl von Tetragenezysten und keine vegetativen Formen vor. Seitdem war das Resultat trotz 2 Monate langer Untersuchung auf Zysten immer negativ.

Fall IV. Schakaki. 38 Jahre. Akute Exazerbation der chronischen Form.

Am 1. XII. 1912. Stuhl schleimig-blutig, große vegetative Form in reichlicher Menge sichtbar. Bauch ohne objektiven Befund. Kein Tenesmus. Ich verordnete nur orale Darreichung des Chinin-Tanningemisches, weil die Krankheitsherde hauptsächlich im Dünndarm vorhanden zu sein schienen. Am 11. XII., dem 11. Behandlungstage war der Stuhl geformt, und vegetative Formen waren darin nicht mehr zu konstatieren, sondern nur Zysten in geringer Menge. Trotz genauer 2 Monate langer Untersuchung auf Zysten war das Resultat stets negativ.

Fall V. Schaito. 47 Jahre. Akute Exazerbation der chronischen Form,

Am 15. II. 1913 aufgenommen. Beschaffenheit des Stuhles teils breiig, teils schleimig, geringes Vorkommen der vegetativen Form und gleichzeitig der Zysten. In der Partie des S. romanum fühlte ich einen schmerzhaften Strang. Ich verordnete Chininmittel per os und per rectum. Nach 7 tägiger Behandlung verschwand die vegetative Form der Amöbe, nur Zysten waren noch in spärlicher Menge vorhanden. Ernährung gebessert, Schwäche verschwunden, und trotz nachheriger Unterbrechung war das Resultat der Untersuchung auf Zysten immer negativ.

Fall VI. Chihora. 33 Jahre. Akute schwere Exazerbation der chronischen Form.

Stuhl schleimig-blutig, täglich 28 mal, vegetative Form reichlich nachgewiesen. Sofort verordnete ich Chininmittel. Nach 3 Tagen Stuhlgang 10 mal, vegetative Form ziemlich reichlich sichtbar. Am 7. Behandlungstage besserte sich der Zustand sichtlich, am 14. Behandlungstage wurde der Stuhl breiig, die vegetative Form war nicht mehr sichtbar, dagegen waren spärliche Zysten vorhanden.

Durch die bisherige Behandlung würden so schwere Fälle wie I und II zweifellos einen ungünstigen Ausgang genommen haben, der jedoch durch das von mir angewandte Chininmittel vereitelt wurde.

B. Verschlimmerte und tödlich verlaufende Fälle.

Fall VII. Tin. 39 Jahre. Schwere chronische Form.

Der Patient klagte ab und zu über leichten Bauchschmerz, Stuhl meist schleimig-blutig und vegetative Form in ziemlich reichlicher Menge vorhanden, zeitweise vermischt mit geringen Mengen breiiger Partien, in denen ich einmal Zysten in geringer Menge nachgewiesen habe. Chininmittel wie

gewöhnlich verordnet. Am 12. Behandlungstage verschlimmerte sich der Krankheitszustand immer mehr, die Stuhlbeschaffenheit wurde wässrig, und plötzlich wurden Degenerationsformen in reichlichen Mengen ausgeschieden.

Auf seinen Wunsch wurde der Patient aus dem Hospital entlassen. Prognose ernst.

Fall VIII. Torimi. 56 Jahre. Schwere Form.

Am 6. II. 1913 aufgenommen. Knochenbau kräftig, Ernährung herabgesetzt. Seit 3 Jahren Amöbendysenterie mit wechselnden, bald schweren, bald leichteren Erscheinungen.

Das neuerliche Rezidiv war sehr stürmisch, der Tenesmus heftig, in der Gegend des S. romanum fühlte man einen schmerzhaften Strang, den ich dahin deutete, daß der Krankheitsherd in dem Unterdickdarm lokalisiert war. Ich verordnete das Chininmittel oral und die Tanninlösung rektal.

Am 5. Behandlungstage verschlimmerte sich der Zustand plötzlich, der Tenesmus hatte zugenommen, der Stuhlgang täglich 42 mal, Degenerationsformen wurden in reichlicher Menge ausgeschieden. Am 8. Tage ist der Patient gestorben.

In diesem Falle habe ich es nachträglich sehr bedauert, daß ich, trotzdem die Krankheitsherde im unteren Dickdarm lokalisiert waren, rektale Verabfolgung von Chininmittel nicht verordnet hatte.

Fall IX. Ogawo. 56 Jahre. Schwere Form.

Bei Aufnahme Ernährung stark herabgesetzt, Anämie ziemlich hochgradig, kein Appetit, Stuhl wässrig, täglich 18 mal, Bauch ohne Resistenz und ohne Schmerz.

Der Krankheitsprozeß schien mir hauptsächlich im Dünndarm verbreitet zu sein. Im Stuhl war die vegetative Form in spärlicher Anzahl, dagegen eine reichliche Menge von Degenerationsformen aufzuweisen. Am 4. Behandlungstage Exitus.

2. Behandlung der Zystenträger.

Fall X. Schawai. 52 Jahre. Chronische Form.

In der Gegend des S. romanum fühlte man eine leichte Resistenz, Stuhl breiig, täglich 2 mal, enthielt reichliche Zysten, besonders Chromidientiere. Ich verordnete das Chininmittel 74 Tage lang ohne Erfolg.

Fall XI. Schunaoschi, 23 Jahre.

Subjektiv fast ohne Beschwerden. Stuhl geformt, enthielt ziemlich reichliche Tetragenazysten. 27 Tage lange Chinindarreichung blieb erfolglos.

Fall XII. Hoyoschaka, 45 Jahre.

21 Tage lang behandelte ich mit Chinin-Tanningemisch, doch wurden Zysten im Stuhl stets ziemlich reichlich nachgewiesen.

Wie aus obigen Fällen ersichtlich, übt das Chinin auf Zysten Träger keine Wirkung aus. Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Amöben infolge der Verschlechterung ihrer Lebensbedingungen enzystieren; ob dies innerhalb des Darmgeschwürgewebes eintritt, oder ob die im Darmgeschwür entstehende kleine vegetative Form ins Darmlumen austritt und dort sofort enzystiert, ist noch eine ungelöste Frage. Jedenfalls steht fest, daß zur Behandlung der Amöbenzysten ein Mittel erforderlich ist, das stärker ist als die bisher auf die vegetativen Formen angewendeten, und das zugleich bis zu den unteren Partien des Darmes wirkt. Klinisch verhalten sich die Zysten Träger ähnlich wie die des Typhus abdominalis. Daß durch Reizmittel eine Darmperforation hervorgerufen wird, ist nicht zu befürchten, was mich veranlaßte, bei der Zystenbehandlung Thymol zu verwenden, und zwar versuchte ich es mit großen, auf einmal verabreichten Dosen. Am Abend vor der Behandlung pflegte ich den Darminhalt unter Zuhilfenahme von Rizinusöl herauszubefördern, und bei nüchternem Magen verabreichte ich am nächsten Morgen 3^{grm} Thymol auf einmal. Nach 2 Stunden gab ich zur Abführung wieder Rizinusöl ein. Das Resultat war ein sehr befriedigendes. Nahm ich anstatt Thymol Filmaronöl (7^{grm}), so hatte ich noch bessere Resultate. Nachstehend zwei Fälle, welche die Anwendung beider Medikamente illustrieren:

Fall I. Ueno, 23 Jahre.

Am 12. II. 1913 aufgenommen, subakute Symptome von Amöbendysenterie. Im Stuhl geringe Mengen der vegetativen Form sowie Zysten. Nach 14tägiger Behandlung Verschwinden der vegetativen Form, Zysten noch vorhanden. Am 28. II. Thymolbehandlung, am nächsten Tage Zysten vollständig verschwunden. Innerhalb der folgenden 2 Monate untersuchte ich des öfteren auf Zysten, mit stets negativem Resultate.

Fall II. Schiwamura, 39 Jahre.

Am 10. VI. 1913 aufgenommen, akuter Fall von Amöbendysenterie. Verschiedene Behandlungsmethoden versagten, Ernährungszustand stets mangelhaft. Am 24. VI. wurde der Patient nach Tokio zurückgeschickt. Zu dieser Zeit war die vegetative Form in reichlicher Menge im Kot vorhanden. Behandlung mit Adstringentien, sonst diätische Kur. Allmählich formte sich der Kot, und statt der vegetativen Form waren Zysten in reichlicher Menge zu konstatieren. Am 20. VII. waren weder subjektiv noch objektiv nachweisbare Veränderungen aufgetreten, weswegen ich zur Thymolbehandlung griff. Am folgenden Tage schienen die Zysten stark vermindert; doch ergab die Untersuchung mit Hilfe der Anreicherungs methode eine starke Vermehrung. Am 5. VIII. behandelte ich mit Filmaron. Schon am folgenden Tage waren keine Zysten mehr zu sehen. Während der darauffolgenden 3 Wochen untersuchte ich des öfteren auf Zysten, fand indes solche nicht mehr vor.

Obige Fälle zeigen, daß das Thymol und Filmaron eine sehr günstige Wirkung den Zysten gegenüber hat. Ersteres hat Reizwirkung und ist im Falle der Resorption stark giftig. Es handelt sich darum, die Reizwirkung und die Resorptionsgefahr zu beseitigen. Gelingt dieses, so hätten wir ein ideales Amöbenmittel.

Zusammenfassung.

1. Für die Behandlung der vegetativen Form dürften die Gemische von Chinin- und Gerbsäure wirksamer und rationeller sein, als die bisher angewandten Medikamente.

2. Bei der Behandlung der Zystenträger wirken Thymol und Filmaron sehr intensiv.

VI. Über die Resorption des Chinins bei gleichzeitiger Darreichung von Gerbsäure.

Das Chinin wird im Magen durch die Magensäure und im Duodenum durch die Galle gelöst und resorbiert. Das Chinin wird teilweise zersetzt und teilweise im Harn ausgeschieden und ist im Kot fast nicht nachweisbar. Dr. Nishi behauptet, daß bei Vermengung mit Gerbsäure das Chinin langsamer resorbiert wird und die unteren Partien des Darmes erreicht. Dr. Werner veröffentlicht auch dieselben Erfahrungen mit Chininum tannicum. Einen chemischen Nachweis haben diese Autoren jedoch nicht geführt. Auch war noch nicht bekannt, bei welchem Mischungsverhältnis die Resorption besonders verlangsamt wird. Da diese Punkte für die Therapie der Amöbendysenterie von großer Wichtigkeit sind, habe ich sie zum Gegenstand besonderer Untersuchungen gemacht. Das Studium der Chininresorption ist nur durch Feststellung der im Harn ausgeschiedenen Chininmenge möglich. Verspätet sich die Chininausscheidung im Harn, so kann dies als Maßstab dafür gelten, bis zu welchem Grade das Chinin den unteren Teil des Darmes erreicht hat.

Bestimmungsmethode.

Zur Bestimmung des Chinins im Harn bediente ich mich der Nishischen Methode. Zuerst stellte ich chemisch-reines Chinin und wasserfreie Zitronensäure dar; ersteres hatte konstantes Gewicht, die Zitronensäure löste ich in absolutem Äther. Die Resorption erprobte ich am eigenen Körper. Jeden Versuch unternahm ich immer erst nach 10 Tagen. Ich entnahm der innerhalb 24 Stunden gewonnenen Harnmenge 100^{cem}, fügte dieser 20 prozentige Natronlauge hinzu und alkalisierte stark. Dieser

Tabelle über die Resorption des Chinins.

Nummer der Versuche	Arznei per os genommen		Tage der Versuche	Harn- menge in 24 Stunden	Gefundenes Chinin- ziträt in 24 Stunden	Ent- sprechen- des Chinin. purum	Gefundenes Chinin. purum in Prozenten der Einfuhr
	Chinin. purum (gramm)	Gerbsäure (gramm)		ccm			
I.	0.448	0	1	1200.0	0.18000	0.1133	25.28
			2	600.0	0.04422	0.0278	6.20
			3	660.0	0.02112	0.0133	2.96
						Summa:	34.44
II.	0.625	0.3	1	1120.0	0.1344	0.0826	13.21
			2	850.0	0.1020	0.0642	10.27
			3	560.0	0.0308	0.0144	3.10
						Summa:	26.58
	0.507	0.3	1	1400.0	0.1400	0.0881	17.37
			2	1000.0	0.0920	0.0577	11.38
			3	1200.0	0.0684	0.0429	8.46
						Summa:	37.21
III.	0.3978	0.8	1	1200.0	—	—	—
			2	660.0	0.0990	0.0623	15.66
			3	690.0	0.05689	0.0358	8.99
						Summa:	24.65
	0.4735	1.0	1	770.0	0.1848	0.1163	24.56
			2	680.0	0.1768	0.1113	23.55
			3	770.0	0.07238	0.0455	9.60
						Summa:	57.71
IV.	0.463	0.5	1	1470.0	0.1470	0.0925	19.97
			2	1230.0	0.13899	0.0872	18.83
			3	1300.0	0.0195	0.0098	2.11
						Summa:	40.91

Lösung setzte ich Äther hinzu und schüttelte stark. Der Harnschicht entnahm ich eine geringe Harnmenge, um festzustellen, ob eine Chininreaktion vorhanden war oder nicht. Nachdem ich festgestellt hatte, daß im Harn keine Chininreaktion vorhanden war, ließ ich die Ätherschicht abdampfen. Den Rückstand löste ich in absolutem Äther und filtrierte. Auf das Filtrat goß ich zitronensaure Ätherlösung; das zitronensaure Chinin, das sich gebildet hatte, ließ ich niederschlagen. Mit einem

Asbestfilter von konstantem Gewicht filtrierte ich den Niederschlag, den ich darauf trocknete und wog. Die gewonnene Menge zitronensauren Chinins multiplizierte ich mit der innerhalb 24 Stunden gewonnenen Harnmenge. Aus der chemischen Formel berechnete ich nun die Menge des reinen Chinins. Die erhaltenen Resultate sind in der vorstehenden Tabelle zusammengestellt.

I. Versuch.

Zur Kontrolle benutzte ich nur Chinin und wog die ausgeschiedene Harnmenge.

II. Versuch.

Das Chinin wurde im Verhältnis von 2:1 mit Gerbsäure vermischt und die ausgeschiedene Harnmenge gewogen.

III. Versuch.

Chinin wurde im Verhältnis von 1:2 mit Gerbsäure vermischt, darauf die ausgeschiedene Harnmenge gewogen.

IV. Versuch.

Chinin wurde im gleichen Verhältnis mit Gerbsäure vermischt und die ausgeschiedene Harnmenge gewogen.

Beim ersten Versuch konstatierte ich, daß die während der ersten 24 Stunden ausgeschiedene Chininmenge 25·28 Prozent vom eingegebenen Chinin betrug. Am 2. Tage betrug die ausgeschiedene Chininmenge 6·2 Prozent und am 3. Tage 2·96 Prozent. Die im Zeitraum von 3 Tagen ausgeschiedene Chininmenge betrug 34·44 Prozent. Dieses Resultat stimmt annähernd mit dem von Nishi gewonnenen überein.

Vergleicht man den zweiten Versuch mit dem ersten, so ergibt sich, daß am 1. Tage nur die Hälfte bzw. zwei Drittel der beim ersten gewonnenen Chininmenge ausgeschieden wurden. Am 2. Tage wurde beim zweiten Versuch doppelt soviel Chinin ausgeschieden, wie beim ersten Versuch. Am 3. Tage wurde beim zweiten Versuch anderthalb- bis viermal soviel Chinin ausgeschieden, wie beim dritten, am selben Tage gemachten Versuch.

Vergleicht man den dritten Versuch mit dem ersten, so ergibt sich, daß die am 1. Tage ausgeschiedenen Chininmengen nicht stark differieren. Am 2. Tage wurde die doppelte bzw. vierfache Menge ausgeschieden, am 3. Tage die vierfache. Die während dieser 3 Tage ausgeschiedene Chininmenge war größer als beim ersten Versuch.

Vergleicht man den vierten Versuch mit dem ersten, so ergibt sich, daß gegen den 1. Tag nur ein Drittel weniger Chinin ausgeschieden wurde. Am 2. Tage war die Menge dreimal so groß, am 3. Tage zeigte sich bezüglich der Menge kein besonderer Unterschied. An diesen 3 Tagen hatte das ausgeschiedene Chinin an Menge zugenommen.

Zusammenfassung.

1. Verabreicht man ein Chinin-Tanninsäuregemisch, so wird zweifellos die Chininresorption verspätet.

2. Um diese Verspätung herbeiführen zu können, muß im gleichen Verhältnis gemischt, bzw. die Gerbsäure in doppelter Quantität beigemischt werden.

Je mehr Gerbsäure beigemischt wird, desto mehr verspätet sich die Ausscheidung, und desto mehr nimmt die ausgeschiedene Gesamtmenge Chinin zu. Somit scheint es sicher, daß das Chinin bis zu den unteren Partien des Darmes dringt.

Zum Schluß gestatte ich mir, Hrn. Prof. Dr. v. Prowazek und Hrn. Dr. Giemsa meinen ergebensten Dank für ihre wertvollen Vorschläge und ihr Interesse an der Arbeit auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis

1. Doflein, *Lehrbuch der Protozoenkunde*. 1909.
2. Herhard Walker, Die Technik der Amöbenzüchtung. *Centralblatt f. Bakteriologie*. 1911. Ref. Bd. L. Nr. 19—21.
3. Hartmann, Eine neue Dysenterieamöba, *Entamoeba tetragena* Viereck. *Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene*. 1908. Bd. XII. Beih. 5.
4. Derselbe, Untersuchung über parasitische Amöben. I. *Entamoeba histolytica* Schaudinn. *Archiv f. Protistenkunde*. 1909. Bd. XVIII.
5. Derselbe, Untersuchung über parasitische Amöben. II. *Entamoeba tetragena*. *Ebenda*. 1912. Bd. XXIV.
6. Derselbe, Morphologie und Systematik der Amöben. Kolle-Wassermanns *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*. 1913. II. Aufl.
7. Koisumi, Entamöba Nipponica. *Zeitschrift f. japanische Protistenkunde*. 1909. Bd. XXIII. S. 276.
8. Leonard Rogers, Subkutane Emetininjektion bei Amöbenerkrankungen. *British med. Journal* 24. 1912.
9. v. Prowazek, Amöbendysenterie auf Saipan. *Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene*. 1912. Nr. 7.
10. Viereck, Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie. *Ebenda*. 1907. Bd. XI. Beih. 1.
11. Werner, Studien über die pathogenen Amöben. *Ebenda*. 1908. Bd. XII. Reih. 11.
12. Akashi, Über die Dysenterieamöben in Japan. *Kongreßbericht der IX. japanischen medizinischen Versammlung*. 1912. Bd. II.
13. J. Katz, Über die Ausscheidung des Chinins beim Hunde und über eine neue Methode der quantitativen Chininbestimmung. *Biochem. Zeitschrift*. 1912. Bd. XXXVI. Nr. 2—3.
14. M. Nishi, Über eine neue Bestimmungsmethode des Chinins und über seine Ausscheidung im Urin. *Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie*. 1909. Bd. LX.
15. A. Merkel, Stoffwechselprodukte des Chinins. *Ebenda*. Bd. XLVII. Nr. 3—4. S. 165.
16. Werner, Erfahrungen mit Chinin. tannicum bei Malaria. *Bericht der 2. Tagung der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft*. 1909.
17. Baldoni, Sulla determinazione quantitativa dello chinino nelle urine e nel sangue. (Über die quantitative Chininbestimmung im Harn und im Blute.) *Arch. di Farmacol. Sper.* XIII. p. 324—352. Ref. *Centralblatt f. Biochem.* 1912/13.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. II.)

Die Bilder sind nach Originalpräparaten mit Zeiß Apochr. $\frac{1}{12}$ konz. Imm., Okul. 2, gezeichnet.

Fig. 1. Eine typische Vegetativform der *Entamoeba tetragena*. Färbung: Heidenhainhämatoxylin.

Fig. 2. Eine Vegetativform des Histolyticatypus, d. h. eine junge Vegetativform der *Entamoeba tetragena*. Färbung: Heidenhainhämatoxylin mit Eosinfärbung. Während der Bewegung fixiert.

Fig. 3. Eine zweikernige Vegetativform des Histolyticatypus der *Entamoeba tetragena*. Färbung: Ehrlichs Hämatoxylin mit Eosinnachfärbung. Hülle der Amöbe ziemlich scharf begrenzt.

Fig. 4. Eine sogenannte kleine Vegetativform der *Entamoeba tetragena*, d. h. ein Bild vor der Enzystierung. Färbung: Heidenhainhämatoxylin.

Fig. 5. Eine einkernige Tetragenazyste (zwei Chromidien enthaltend). Färbung: Heidenhainhämatoxylin.

Fig. 6. Eine einkernige Tetragenazyste (große zentrale Vakuole mit Chromidien). Färbung: Dieselbe wie Fig. 5.

Fig. 7. Eine vierkernige Tetragenazyste (direkt nach Mitose?). Färbung: Dieselbe wie Fig. 5.

Fig. 8. Zwei Chromidialtiere. Färbung: Ehrlichs Hämatoxylin.

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.