

# Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstraße 53

VERLAG:

GEORG THIEME-LEIPZIG

Antonstraße 15

Nummer 47

Donnerstag, den 18. November 1920

46. Jahrgang

Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie der deutschen Universität in Straßburg. (Direktor: Geh.-Rat Prof. Uhlenhuth.)

## Zur experimentellen Chemotherapie der Typhusbazillenträger und der Gallenblaseninfektionen.<sup>1)</sup>

Von Prof. Dr. P. Uhlenhuth z. Zt. in Dahlem-Berlin (Reichsgesundheitsamt) und Priv.-Doz. Dr. Th. Messerschmidt z. Zt. in Hannover.

Die ehemalige verschärfte Typhusbekämpfung im Südwesten des Reichs hat die ausschlaggebende Bedeutung der Typhusbazillenträger für die Epidemiologie des endemischen Typhus erwiesen. Durch sie kommt es in erster Linie zu den zahlreich beschriebenen Epidemien durch Kontakt, Nahrungsmittel, Wasser usw. Die Heilung der Typhusbazillenträger ist damit der Angelpunkt in der Typhusbekämpfung. Während die Urinbazillenträger sich durch Hexamethylentetramin günstig beeinflussen lassen, schlugen alle Versuche, die weit zahlreicheren Stuhlbazillenträger von ihrem Leiden zu befreien, fehl.

Das unerschöpfliche Reservoir der Typhusbazillen sind die Gallenblase und die Lebergänge. Erstere wurde wohl operativ entfernt, aus letzteren ließen sich aber die Keime oftmals nicht vertreiben. Die Sterilisation beider durch Immunisierung hat nach unsern Versuchen versagt, und nicht besser steht es um die zahlreichen bislang empfohlenen Chemikalien der verschiedensten Art. Insbesondere möchten wir hierbei das während des Krieges empfohlene Stubersche (1) Zystein-Quecksilber erwähnen, das keine unserer Versuchspersonen nachhaltig beeinflusste, und zwar weder die chronischen Träger noch die erst wenige Wochen alten Dauerausschneider (Geiger), (vgl. auch Küster [4]).

Wenn wir heute auch noch nicht am Ziel unserer Versuche sind, so wollen wir trotzdem darüber berichten: Unsere bisherigen Ergebnisse dürften in mancher Hinsicht interessant genug sein und zugleich Fingerzeige für weitere Forschungen geben, die wir aus äußeren Gründen haben unterbrechen müssen.

Wie bekannt (2), haben wir durch direkte Injektion von Typhusbazillen in die Gallenblase (nach ihrer operativen Freilegung) Kaninchen mit großer Regelmäßigkeit zu Typhusbazillenträgertieren machen können (s. auch Häller u. Ungermann). Die Technik ist einfach: Hautschnitt 1 cm rechts neben und parallel zur Linea alba nach Enthaarung der Bauchhaut, treppenweise Durchtrennung der Faszie, Muskulatur und des Peritoneums, Luxation der Leber nach oben, Fassen der Gallenblase mit Schieberpinzette, Injektion von Typhuskultur mit feinsten Kanüle in die Gallenblase, Unterbindung der Injektionsstelle (was auch unterbleiben kann), treppenweiser sorgfältigster Verschluss der Wunde, kein Verband.

Bei diesen Tieren lassen sich am Tage nach der Gallenblaseninfektion im Blute fast regelmäßig Typhusbazillen nachweisen, nur ein geringer Teil der Tiere geht an Typhussepsis zugrunde; die Mehrzahl ist nach einigen Tagen wieder völlig gesund und munter. Ob die Hautwunde per primam heilt oder noch längere Zeit eitert, hat weder auf das Tier noch auf die Typhusbazillenausscheidung einen Einfluß.

Kaninchen, die in den ersten Tagen nach der Infektion sterben oder getötet werden, zeigen neben der Sepsis mit ihren bekannten Symptomen stets eine akut entzündete Gallenblase, deren Wandungen stark gelockert und verdickt sind. Im Innern findet sich ein zäher, blutiger Krüor. Im weiteren Verlauf konsolidiert sich letzterer zu einer mehr oder minder derben Masse, die teilweise auch aus einigen Konkrementen besteht. Diese festen Bestandteile, die übrigens nicht immer vorhanden sein müssen, liegen in normal aussehender Galle und sind umgeben von einer meist derben, chronisch entzündeten Blasenwand. Letztere zeigt durchaus das Bild der menschlichen Typhusbazillenträger-Gallenblase.

Im Zökum der an Typhussepsis gestorbenen Tiere findet man gelegentlich auf der Höhe der Querschnitte blutige Infarkte mit Neigung zu Zerfall im Zentrum.

<sup>1)</sup> Nach einem auf der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Jena am 10. IX. 1920 gehaltenen Vortrage. (Vorgetragen von Messerschmidt.)

Im Blute der Kaninchenbazillenträger lassen sich die verschiedenen Antikörper nachweisen, am längsten scheinen sich die Opsonine zu halten.

Bakteriologische Untersuchungen der Fäzes zeigen den analogen Befund wie beim Menschen. Oft gelingt der Nachweis der Typhusbazillen leicht, oft stößt er auf größte Schwierigkeiten. Wir haben bei unseren Experimenten daher stets das Endergebnis der therapeutischen Versuche nach der kulturellen Prüfung der Gallenblase bzw. ihres Inhalts nach Tötung der Tiere abgegeben.

Wie wir schon früher mitteilten (2), hatten prophylaktische und therapeutische spezifische Impfungen mit den verschiedensten Impfstoffen keinen Einfluß auf das Bazillenträgertum. Diese Ergebnisse beim Tier wurden durch Versuche beim Menschen bestätigt, auch passive und kombiniert aktiv-passive Impfungen blieben trotz großer Dosen wirkungslos.

Die von uns bei Bazillenträgerkaninchen angewandten Chemikalien möchten wir in folgende drei Gruppen einteilen:

1. Chemotherapeutika allgemeiner Natur.
2. Solche mit angeblich spezifischer Wirkung auf die Leber und Gallenwege.
3. Farbstoffe.

Zur ersten Gruppe zählen wohl alle diejenigen Chemikalien, welche überhaupt als interne Sterilisationsmittel der inneren Medizin empfohlen sind und mit mehr oder minder Erfolg bei anderen Infektionskrankheiten Anwendung fanden. Wir nennen insbesondere:

Kalomel, Salvarsan, Neosalvarsan, Atoxyl, atoxylsaures Quecksilber, Argochrom, Stibazetin, Chinin, Chinosol, Agobilin, Optochin, kolloidales Platin, dgl. Silber, dgl. Gold, dgl. Selen, dgl. Schwefel, dgl. Kupfer, dgl. Nickel, dgl. Quecksilber, dgl. Arsen, dgl. Antimon, Hexamethylentetramin, eine Jodverbindung desselben, Hexal, Borcholin, fein verstäubtes metallisches Kupfer, Quecksilber, nukleinsaures Natrium, nukleinsaures Kupfer, dgl. Silber, Grotan, Sagrotan, Loretin (= Jodchinolin), Aurum kaliumcyanatum, salizylsaures Kupfer, Hydrargyrum dituluolsulfoglycin-Natrium, Soziodol-Natrium, Thymol u. a.

Diese Präparate wurden, den für sie gegebenen Vorschriften entsprechend, subkutan, intravenös oder per os verabfolgt. Eine Beeinflussung des Bazillenträgertums zeigte sich nie, obgleich wir pro Medikament mindestens vier Tiere rechneten. In der Gallenblase aller Tiere fand sich nach Abschluß der Behandlung gelegentlich der Sektion weder eine Heilung der anatomisch-pathologischen Veränderungen noch ein Fehlen der Typhusbazillen.

Bereits Anfang 1913 suchten wir nach Chemikalien, die die Gallenwege spezifisch anfassen. In Fortsetzung der Forstscherschen Versuche (3) wandten wir uns zunächst den Salzen der Cholsäure, insbesondere dem cholsauren Kupfer zu. Offenbar wird es bei Verfüterung dissoziiert und ist daher auch beim Menschen wirkungslos. Im weiteren wandten wir einen im Hofmeisterschen Institut dargestellten Cholsäureabkömmling, die Chlorazetylcholsäure an — auch ohne Erfolg.

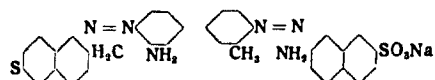
Nach den verschiedenen pharmakologischen Berichten haben Kampfer, Emetin, Phosphor und Brombenzol Beziehungen zur Leber. Auch von diesen Präparaten sahen wir keine Wirkung. Es sei dazu erwähnt, daß Emetin intravenös injiziert wurde und daß Phosphor in ölgiger Lösung, Brombenzol mittels Schlundsonde verfütert wurden. Von 5 mit Kampferöl injizierten Tieren waren bei der Autopsie 2 frei von Typhusbazillen. Bei drei menschlichen Bazillenträgern (von denen einer auch später seziiert wurde) versagte diese Therapie. Auch von der Verabreichung von Chloroform per rektum nach Conradi sahen wir bei unsern Tieren keinen Erfolg.

Im ganzen läßt sich zu diesen Versuchen sagen, daß die Kaninchen die meisten Präparate recht gut vertrugen, und zwar fast in den für Menschen angegebenen Dosen. Es gilt dies praktisch nur mit einer Ausnahme, den Quecksilberpräparaten; selbst bei vorsichtiger Dosierung ging bei weitem die größte Mehrzahl der Tiere an diphtherischer Darmentzündung (Quecksilbervergiftung) zugrunde.

Auf der Suche nach Desinfizienten entging uns nicht das Pyoktanin, dessen keimtötende Kraft durch Stilling (Straßburg) erwiesen wurde. Und mit diesem Präparat wenden wir uns der dritten Gruppe, den Farbstoffen zu, von denen wir eine große Zahl (nicht weniger als 110) eingehend prüften.



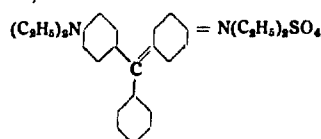
Sonstige Farbstoffe, die eine den Triphenylmethanen ähnliche Konstitutionsformel haben, solche aus der Auringruppe (wie schon berichtet), aus der Phalingruppe und viele andere, erwiesen sich ebenfalls als unbrauchbar. Tetraphenylmethan-Farbstoffe sind nicht bekannt und konnten daher nicht geprüft werden. Unterblieben ist infolge der politischen Veränderungen und der Ungunst der Zeiten eine Prüfung des Trypanrots,



das nach Schulemann (7) durch die Niere und Galle bei seinen Versuchen zur vitalen Färbung ausgeschieden wird. Auch Kongorubin A und nach Goldmann (6) Trypanblau sollen Beziehungen zur Leber und zum Digestionstraktus haben. Ehrlich (5) berichtete Gleiches von einer Mischung von Diamin und Naphthalin. Therapeutische und Desinfektionsversuche wurden weder von jenen erwähnt, noch von uns ausgeführt, wenngleich wir sie geplant hatten.

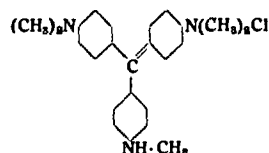
Nachdem sich erwiesen hatte, daß die Einführung von Metallen (Cu, Ag, Hg, As, St) in die Triphenylmethanverbindungen chemisch unmöglich war, gingen unsere Versuche in der Weise weiter, daß wir die substituierenden Gruppen an den drei Benzolringen änderten.

So ließen wir zunächst Präparate herstellen, bei denen einer der Benzolringe ohne Substituenten war. Zu diesen gehört das Brillantgrün (Höchst).

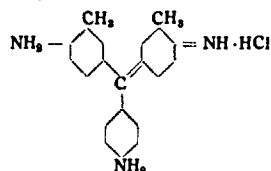


Bei diesen zeigte sich, daß die Desinfektionskraft abnimmt und gleichzeitig noch weiter sinkt, je länger die an den beiden Benzolringen befindlichen Seitenketten sind. Zu diesen Verbindungen gehört unter vielen anderen, die wir prüften, auch das Malachitgrün.

Dagegen wiesen das Methylviolettl medicinale (Höchst)



und das Fuchsin (Höchst)



keimtötende Eigenschaften bis 1:16000 in Galle gegenüber Typhusbazillen auf und wurden nach parenteraler Injektion durch die Galle ausgeschieden.

Unsere Versuche mit diesen letzteren Höchster Präparaten fallen in das Jahr 1918 und sind daher namentlich, was ihre Prüfung bei Bazillenträgertieren angeht, noch nicht zahlreich. Es gilt das besonders von den verschiedenen Fuchsinen. Insbesondere haben wir Versuche mit Gram-positiven Bakterien nicht angesetzt, obgleich diese nicht aussichtslos erscheinen, sind jene doch gegenüber Farbstoffen bekanntlich wesentlich weniger resistent als die Gram-negativen Typhusbazillen (s. auch Eisenberg [8]).

M. H.! Wir haben Ihnen über unfertige Sachen berichtet. Der Mangel an Tieren und Geldmitteln sowie die Ungunst der Zeiten hinderte die Fortführung unserer Versuche (9). Immerhin glauben wir auf einem nicht aussichtslosen Wege der Chemotherapie der Gallenblaseninfektionen zu sein; es wird nunmehr darauf ankommen, das Methylviolettl bzw. Fuchsin so zu gestalten, daß es in seiner Desinfektionskraft verstärkt und in seinen giftigen Eigenschaften vermindert wird. Aber auch jetzt schon könnte bei vorsichtiger Applikation ein Versuch am Menschen gemacht werden

(Es folgt Demonstration einer Maus, deren Gallenblase und oberer Darmabschnitt nach subkutaner Einspritzung von Fuchsin rot gefärbt war.)

1. D. m. W. 1917. — 2. Uhlenhuth und Messerschmidt, D. m. W. 1913. — 3. M. W. 1905, 1907. — 4. Beitr. z. Klin. d. Infekt. Krkh. 7 98. 5. Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. 1885. — 6. Beitr. z. klin. Chir. 64 S. 192. — 7. Biochem. Zschr. 80 H. 1 u. 2. — 8. Zbl. f. Bakt. 71. — 9. S. auch Uhlenhuth und Messerschmidt, M. m. W. 1914, Nr. 13, S. 735 und Verhandlungen der Leiter-Konferenz in Saarbrücken 24. I. 1914.