

Verbindungen, welche sich namentlich im Hippocampus mit aller Leichtigkeit feststellen lassen, ist es klar, dass die Protoplasmafortsätze als die Wege betrachtet werden müssen, auf welchen die Diffusion des Nährplasmas aus den Blutgefässen und den Neurogliazellen in die eigentlichen Nervenlemente erfolgt. — Es bestätigt sich ferner die von Golgi beobachtete Thatsache, dass die Protoplasmafortsätze mit ihren Verzweigungen die Neigung haben, sich vorzugsweise in Gegenden zu begeben, wo die Nervenfasern fehlen; auch in der Fascia dentata, wo man gesucht hat diese Thatsache zu negiren, gehen die Protoplasmafortsätze der kleinen kuguligen Zellen (hauptsächlich in der unbedeckt bleibenden Portion der Fascia) zur Peripherie, wo eine ausschliesslich von Neurogliazellen gebildete, von Nervenfasern vollkommen freie Schicht sich befindet.“

(Fortsetzung folgt.)

II. Aus dem Institut für Infectionskrankheiten. Experimentelle Untersuchungen über Immunität.

II. Ueber Abrin.
Von P. Ehrlich.

Kurze Zeit, nachdem Wecker im Jahre 1882 den Jequirity-Infus in die Therapie der Augenheilkunde eingeführt hatte, erhob sich ein lebhafter Streit über die Ursachen der hierdurch bewirkten schweren Augenentzündung. Man überzeugte sich bald, dass diese Ophthalmie nicht durch eine besondere Art von Jequiritybacillen (Sattler), sondern durch ein in dieser Bohne enthaltenes wirksames Princip erzeugt werde, welches unter der Aegide von Robert Koch (gelegentlich der indischen Choleraexpedition) von Warden und Waddell als Eiweissstoff erkannt wurde. Die Erkenntniss der physiologischen Wirkung dieses Körpers, des Abrins, in hervorragender Weise gefördert zu haben, ist wiederum das Verdienst des so vielseitigen Dorpater pharmakologischen Instituts.

Die folgenden Angaben entnehme ich einem kurzen Vortrage Kobert's und der ausführlichen Arbeit seines Schülers Hellin¹⁾. Es stellt hiernach das Abrin eine höchst giftige Albumose dar, die in ihren Wirkungen mit dem Ricin die grösste Aehnlichkeit hat. Die Grundwirkung beider besteht in der Fähigkeit, das Blut in eigenartiger Weise zu coaguliren und hierdurch multiple Thrombosen, insbesondere der Darmgefässe, hervorzurufen. Der Sectionsbefund ist genau derselbe, gleichviel ob es sich um Ricin oder um Abrin handele. Gemeinschaftlich ist beiden ferner die Wirkung auf die Schleimhaut des Auges, und die Eigenschaft, unter dem Einfluss verdauender Fermente — Pepsin, Trypsin — in ungiftige Stoffe überzugehen. Auf Grund dieser weitgehenden Uebereinstimmungen hat man zeitweise, wie es scheint, im Dorpater Institut an die Möglichkeit einer Identität beider Stoffe gedacht. Nach der neuesten Publication Hellin's ist dieser Standpunkt jetzt verlassen, und hält man zur Zeit beide Körper zwar für äusserst ähnlich, aber nicht mehr für identisch.

Hatte so die pharmakologische Untersuchung bislang keine scharfen Unterschiede zwischen beiden Körpern feststellen können, so muss ich es als einen günstigen Umstand betrachten, dass sich bei meinen Versuchsthiereu ganz erhebliche Differenzen ergeben haben, die es nothwendig erscheinen lassen, Ricin und Abrin als durchaus verschiedene Körper anzusehen.

Was zunächst die allgemeine Toxicität des Abrin anbetrifft, so ergibt sich dieselbe aus folgender kleinen Zusammenstellung einer Reihe von Versuchen, die mit einem Merck'schen Präparat angestellt wurden, das nach eigener Analyse 21,5 % Asche und 29,4 % Wasser enthielt, somit genau zur Hälfte aus dem wirksamen Princip bestand. Zur Erläuterung der Tabelle möchte ich noch einmal bemerken, dass nach wie vor auf 20 g Lebendgewicht 1 ccm Injectionsflüssigkeit gewählt wurden.

No.	Gewicht der Maus	Injectionslösung	Tod nach Tagen	Bemerkungen
1	7 g	1 : 25 000	3 Tage	Bei Ricin würde der Tod innerhalb der ersten 36—60 Stunden erfolgt sein.
2	15 g	1 : 25 000	3 Tage	
3	7 g	1 : 50 000	4 Tage	
4	15 g	1 : 50 000	4 Tage	
5	7 g	1 : 75 000	4 Tage	
6	15 g	1 : 75 000	4 Tage	
7	7 g	1 : 100 000	6 Tage	
8	15 g	1 : 100 000	6 Tage	
9	12 g	1 : 100 000	6 Tage	

¹⁾ Diese Untersuchung, welche zunächst als Dissertation erschienen ist, wird in dem VIII. Bande der Arbeiten des Dorpater pharmakologischen Instituts (Verlag von Enke) zum Abdruck gelangen. Die Untersuchung von Stillmark über Ricin befindet sich, wie ich nachträglich bemerken möchte, im dritten Hefte derselben Sammlung.

No.	Gewicht der Maus	Injectionslösung	Tod nach Tagen	Bemerkungen
10	12 g	1 : 150 000	2 Wochen	Nach starker Induration (secundärer Tod).
11	12 g	1 : 200 000	10 Tage	Nach furchtbarer Induration.
12	12 g	1 : 300 000	—	Necrose.
13	12 g	1 : 450 000	—	Induration; starke Enthaarung.
14	12 g	1 : 600 000	—	Starke Enthaarung.
15	12 g	1 : 800 000	—	Starke Enthaarung.

Man ersieht hieraus, dass das Merck'sche Abrin entschieden weniger toxisch wirkt als das von mir verwandte Ricin, indem erst Lösungen von 1 : 100 000 die absolut tödtliche Dosis darstellen, (beim Merck'schen Ricin 1 : 200 000). Dass auch erheblich schwächere Lösungen 1 : 400 000 ad 1 : 500 000 gelegentlich tödtlich wirken können, wird nach dem im I. Theil schon Gesagten nicht überraschen.

Weit erheblicher sind dagegen die Unterschiede, wie sie sich bei der Verfütterung der Präparate ergeben; es stellt sich nämlich hier heraus, dass im Gegensatz zum Ricin, welches in Dosen von 0,035 p. Cakes im Laufe der ersten 5—6 Tage, in stärkeren (etwa von 0,2) binnen 24—36 Stunden den Tod herbeiführt, das Abrin weit weniger und weit später toxisch wirkt. So trat bei einer Maus, die von Anfang an 0,24 Abrin pro Cake erhielt, trotz weiterer Steigerung der Dosis erst am 7. Tage ein (bei einer Enddosis von 0,4!) Ob diese auffällig geringere Wirksamkeit des Abrin auf eine vollkommene Verdauung oder auf weniger günstige Resorptionsverhältnisse zurückzuführen sei, mag hier unentschieden bleiben. Jedenfalls sehe ich in dieser constanten Differenz einen erheblichen Unterschied beider Eiweisskörper.

Mehr beiläufig möchte ich noch erwähnen, dass ich bei diesen Versuchen, sowohl bei subcutaner als bei stomachaler Zuführung, die hämorrhagische Quote, insbesondere die Darmblutungen, die ich bei Ricin so häufig und in so ausgedehntem Maasse beobachten konnte, so gut wie immer vermisst habe. In dieser Beziehung differiren die weissen Mäuse offenbar von den anderen Versuchsthiereu, da Kobert und seine Schüler, ebenso Martin und Wolffenden bei ihren Versuchen an anderen Thierspecies Blutungen als charakteristischen Befund angeben.

Was nun den localen Effect der Injection anbetrifft, so kann ich der Angabe Hellin's, dass das Abrin keine localen Reizerscheinungen bewirke, nicht zustimmen; bei meinen Experimenten fand ich so gut wie ausnahmslos ausgedehnte Indurationen, die bei der strict beobachteten Asepsis nur auf die activen Eiweisskörper bezogen werden konnten. Dagegen habe ich Necrosen, die beim Ricin in der Mehrzahl der Fälle eintreten und häufig sehr ausgedehnte Gebiete umfassen, nur als seltene Ereignisse constatiren können.

Dafür bieten die Abrinversuche als ein Novum einen Haar-ausfall, der zunächst in der Peripherie des Injectionsgebietes beginnt und von da nach dem Centrum fortschreitet, bis schliesslich die ganze Region eine vollkommene, übrigens nur vorübergehende Kahlheit aufweist. So wurde in den Versuchen No. 13, 14, 15 der Tabelle nach zehn Tagen eine das Injectionsgebiet begrenzende, schmale, periphere Enthaarungszone beobachtet, die sich in den nächsten acht Tagen über das ganze Injectionsgebiet ausdehnte. Die Restitution setzte unmittelbar darauf ein und war im Laufe der nächsten vierzehn Tage beendet.

Während wir bisher in allen Beziehungen eine geringere Wirksamkeit des Abrin gegenüber dem Ricin constatirten, finden wir das umgekehrte Verhältniss bei den Augenversuchen. Abriulösungen von 1 : 800 können, in den Coniunctivalsack eingepinselt, bei empfindlicheren Thiereu schon ganz ausgesprochene Entzündung hervorrufen, die allerdings ohne bleibende Folgen ist; doppelt so starke Lösungen, die beim Ricin gewöhnlich anstandslos ertragen wurden, bedingen dagegen meistens schon schwere Entzündung, welche oft bleibende Cornealtrübungen, ja selbst vollkommene Zerstörung des Auges zur Folge haben. Bei Verwendung noch stärkerer Lösungen (1 : 100 — 1 : 50), die in der Regel den Verlust des Auges bedingen, sind die primären Entzündungserscheinungen bei den beiden Stoffen wesentlich die gleichen; nur schien es, als ob die entzündliche Schwellung, die oft sich über beide Gesichtshälften verbreitet, beim Abrin doch noch ausgesprochener wäre. In einer späteren Periode treten allerdings constante Unterschiede auf, indem, wie Herr Dr. Lazarus fand, zunächst in der Lidgend eine Enthaarung beginnt, die sich von hier weiter verbreitet und unter Umständen ganz ausgedehnte Flächen der Gesichts- und Kopfhaut einnehmen kann. Diese Wirkung, die, wie erwähnt, auch bei den subcutanen Versuchen zu Tage trat, können wir nicht als eine einfache Folge der Entzündung auffassen, da sie ja sonst in gleicher Weise auch beim Ricin hätte auftreten müssen. Besonders aber spricht gegen die entzündliche Natur des Vorgangs, dass wir bei einigen, im Anfange unserer immunisirenden Behandlung stehenden

Mäusen denselben haben beobachten können, ohne dass die geringsten Entzündungserscheinungen vorangegangen wären. Es handelt sich also hier um eine dem Abrin eigenthümliche spezifische Wirkung auf den Haarboden.

Aus dieser Darlegung dürfte die Nothwendigkeit abzuleiten sein, Ricin und Abrin als zwei durchaus verschiedene Substanzen zu betrachten, da diese genau genommen bei unseren Versuchsthiere auch nicht in einem einzigen Punkte völlige Uebereinstimmung zeigen.

Ich habe nun festgestellt, dass es nach der früher beschriebenen Fütterungsmethode gelingt, Thiere auch gegen Abrin zu immunisiren. Nach den ausführlichen Erörterungen der ersten Arbeit erübrigt es sich, auf die Versuche selbst genau einzugehen, und dürfte es ausreichen, wenn ich die Resultate derselben hier kurz zusammenfasse:

Abrinfeste Thiere sind von ausserordentlicher Widerstandsfähigkeit gegenüber den allgemeinen und localen Wirkungen des Giftes. Die allgemeine Immunität erhellet aus der Unschädlichkeit von vielfachen Mengen der tödtlichen Dosis, gleichviel, ob bei stomachaler oder subcutaner Anwendung. Die Höhe derselben kann, nach Ausweis der Subcutanversuche, den Werth von 400 erreichen. Die locale Immunität tritt, entsprechend dem bei Ricin gesagten, am Auge, im subcutanen Bindegewebe und am Haarsystem zu Tage. Am Auge ist leicht absolute Immunität zu erhalten, indem man — schon nach wenig Wochen der systematischen Fütterung — ohne den geringsten Nachtheil einen dicken, mit 10%iger Kochsalzlösung hergestellten Abrinbrei in den Conjunctivalsack einstreichen kann. Dagegen ist sie für das subcutane Bindegewebe eine begrenzte, indem bei stärkerer Concentration als 1:1000 bis 1:500 Indurationen vorläufig nicht ganz vermieden werden konnten. Dergleichen fällt die spezifische Wirkung, welche das Abrin auf das Haarsystem ausübt, bei höher immunisirten Thieren in Fortfall.

Alle diese Erscheinungen beruhen, wie sich leicht nachweisen lässt, darauf, dass im Blute ein Körper — das Antiabrin — vorhanden ist, welcher die Wirkungen des Abrin vollkommen paralisirt — wahrscheinlich durch Zerstörung dieses Körpers.

Natürgemäß musste sich nun die Frage aufdrängen, ob diese beiden Immunitäten, diejenige des Ricin und die des Abrin, in irgend einer wechselseitigen Beziehung zu einander ständen. Wir haben diese Frage ziemlich eingehend geprüft und können mit Sicherheit behaupten, dass irgend ein Vicariiren nicht stattfindet. Ricinfeste Thiere sind gegen Abrin so empfindlich, wie völlig normale; ebenso abrinfeste gegen Ricin. Von der eingehenderen Schilderung der diesbezüglichen Augen- und Injectionsversuche will ich absehen und nur einen einzigen Versuch hier anführen. Bei einem Kaninchen, welches durch tägliche Ricininstillationen ins Auge soweit gebracht war, dass es zuletzt Tag für Tag anstandslos beliebige Mengen festen Ricins in die Conjunctiva gepulvert ertrug, erkrankte sofort mit heftiger Entzündung, als ihm eine Abrinlösung von der Stärke 1:10000 ins Auge geträufelt wurde. Es wäre wohl kaum denkbar, einen schlagenderen Beweis dafür zu erbringen, dass Antiabrin und Antiricin zu einander keinerlei Beziehungen haben. Es folgt aber auch hieraus, dass auch die sonst so ähnlichen Ausgangsstoffe, welche die Bildung zweier verschiedener Antikörper bedingen, selbst durchaus verschieden sind.

Im Anschluss an diese Darlegungen will ich mir noch einen Hinweis darauf erlauben, dass die geschilderten Beobachtungen wohl für die praktische Ophthalmologie nicht eines gewissen Interesses entbehren. Ich halte es für ganz sicher, dass, wenn man mit dünnen Lösungen von Abrin resp. Ricin vorgeht und dieselben langsam und vorsichtig steigert, man jede ernste Gefahr für das Auge vermeiden könnte, ohne den Heileffect zu beeinträchtigen. Wenigstens konnte ich bei meinen Kaninchen pannöse Trübungen relativ schnell sich aufheben, Ulcera rasch verschwinden sehen. Was die Dosirung anbetrifft, so möchte ich rathen, beim Menschen mit ganz schwachen Lösungen, etwa $\frac{1}{500000}$ anzufangen und die Steigerungen nur allmählich vorzunehmen. Sollten im Laufe der Behandlung Reizerscheinungen auftreten, so ist das ein Hinweis, dass die Steigerungen zu rasch erfolgt sind; es gilt dann, wieder zu dünneren Lösungen zurückzugehen und noch langsamer vorzugehen. Es würde sich doch empfehlen, auf diesem rationellen Wege, der ohne jedes Bedenken ist, die wegen der grossen Gefahren des Abrin verlassenen Heilversuche von neuem aufzunehmen und sie eventuell auch auf Ricin auszudehnen.

Zum Schlusse möchte ich noch kurz erwähnen, dass ich ähnliche Versuche noch mit einer dritten Phyalbumose, dem von Power und Cambier dargestellten, von Kobert geprüften Ferment der Akazierinde, dem Robin¹⁾, angestellt habe. Auch gegen diese im

Vergleich zu Ricin und Abrin allerdings schwach wirkende Toxalbumose gelang es mir leicht, Mäuse und Kaninchen zu immunisiren.

III. Aus der Heilanstalt für Frauenkrankheiten von Dr. A. Martin in Berlin.

Ueber Ichthyol und Lysol in der Gynaekologie und Geburtshilfe.¹⁾

Von Ad. Pée.

Die beiden Arzneistoffe, Ichthyol und Lysol, die uns heute beschäftigen sollen, sind der Aertzwelt mehr oder weniger wohl bekannt.

Wenn wir zuerst das Ichthyol betrachten, so stellt dasselbe dar ein schwefelhaltiges Destillationsproduct aus einem eigenartigen bituminösen Gestein mit fossilen Einlagerungen. Es sieht theerartig aus, ist von dickflüssiger Consistenz und giebt alkalische Reaction, ist weiter in Aetheralkohol leicht löslich, mischt sich mit Glycerin, Fetten und Oelen in jedem Verhältniss, während es mit Wasser eine stark getrübe feinkörnige Emulsion bildet. Es besitzt einen höchst unangenehmen, widerlichen Geruch und Geschmack.

In die ärztliche Praxis wurde das Ichthyol 1883 durch den Dermatologen Unna-Hamburg eingeführt, und gingen von ihm die ersten Empfehlungen aus. Eine weitere Verbreitung fand das Ichthyol jedoch erst, als Nussbaum mit seinen Versuchen hervortrat. Derselbe wandte es als schmerzstillendes Mittel an bei Erysipelas, dann bei Gelenkerkrankungen, Gicht und Rheumatismus, äusserlich in Form von 25% Lanolin-Ichthyol-Salben und innerlich, täglich bis 0,75, in Pillen und Kapseln zur Verdeckung des widerlichen Geruchs und Geschmacks. Nach ihm soll das Ichthyol reflectorisch durch Contraction der Gefässe und Verminderung des Drucks auf die Nervenendigungen wirken. Aus der Münchener chirurgischen Klinik gingen auch die ersten bacteriologischen Versuche hervor, die durch v. Nussbaum's Assistenten Fessler²⁾ theils in München, theils, und zwar in ihrem wesentlichen Theile, in dem hiesigen hygienischen Institute angestellt wurden. Seine Arbeiten über Ichthyol bei chirurgischen Infectionskrankheiten richteten sich in der Hauptsache gegen Streptococcus erysipelatis und Staphylococcus pyogenes aureus, wobei er, entgegen den sonstigen Erfahrungen bei Einwirkung von Antiseptics auf Infectionserreger, noch die besondere Widerstandsfähigkeit des Staphylococcus gegen Ichthyol betonen konnte. Während nach übereinstimmenden bacteriologischen Versuchen derselbe im allgemeinen leicht abzutöden ist, übertraf er bei Ichthyol den sonst sehr resistenten Streptococcus um etwa $\frac{1}{4}$ an Lebensfähigkeit.

Nach Fessler entwickeln sich in mit Ichthyol versetzten Nährlösungen — er verwandte Bouillon — sobald der Gehalt 1:400 überschritt, keine Impfculturen mehr. Er kommt in seiner sehr fleissigen Arbeit zu dem Schlusse, dass das Ichthyol in frischen, durch Streptococcus hervorgerufenen entzündlichen Processen, energisch und rechtzeitig angewandt, direkt heilend einwirke, und zwar wahrscheinlich durch Abtödtung der Keime.

Es folgten dann auf dem Gebiete der Gynaekologie die Empfehlungen von H. W. Freund-Strassburg³⁾ und darauf die der Wiener Schule durch Reitmann und Schönauer⁴⁾, Bloch⁵⁾ und Koetschau⁶⁾, und zuletzt vereinzelte Stimmen aus Norddeutschland; ich nenne u. a. Schäffer⁷⁾ in einem kurzen Referate.

Diese vielfachen günstigen Mittheilungen über die Wirkung des Ichthyols gaben auch A. Martin Veranlassung zu einer Nachprüfung des Mittels, zumal eine wirkliche Bereicherung des Arzneischatzes bei der medicamentösen Behandlung der verschiedenartigen entzündlichen Erkrankungen des weiblichen Sexualapparats, namentlich in seiner Allgemeinanzwendung für die Praxis durchaus angezeigt erscheinen musste. Dazu kommt noch eine weitere Erwägung. Wenn wir uns auch der Wichtigkeit und des unmittelbaren Einflusses des mehr activen Vorgehens in der Behandlung der Frauenkrankheiten völlig bewusst sind, so dürfen wir uns doch auf der anderen Seite keineswegs verhehlen, dass gerade auf dem Gebiete der sogenannten kleinen Gynaekologie, d. i. dem eigentlichen Arbeitsfelde des praktischen Arztes, die chirurgische Therapie doch auch recht häufig versagt und immer wieder und wieder auf den medi-

¹⁾ Nach einem Vortrage in der Sitzung der Gesellschaft für Gynaekologie und Geburtshilfe vom 10. Juli 1891.

²⁾ Fessler, Klinisch-experimentelle Studien über chirurgische Infectionskrankheiten. München 1891.

³⁾ H. W. Freund, Berl. klin. Wochenschrift 1890, No. 11 u. 45.

⁴⁾ Reitmann u. Schönauer, Wiener klin. Wochenschr. 1890, No. 83.

⁵⁾ Bloch, Berl. klin. Wochenschrift 1890, No. 11 u. 45.

⁶⁾ Koetschau, Berl. klin. Wochenschrift 1890, No. 11 u. 45.

⁷⁾ Schäffer, Berl. klin. Wochenschrift 1890, No. 11 u. 45.