**Zeitschrift:** Acta Tropica

**Herausgeber:** Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)

**Band:** 4 (1947)

**Heft:** 1

**Artikel:** Ueber die Einwirkung von Brechweinstein, Fuadin und Emetin auf Bilharzia japonica und deren Eier im Kaninchenversuch

**Autor:** Vogel, H. / Minning, W.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-310073

**Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

**Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

**Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 16.07.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch**

(Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg.)

# Ueber die Einwirkung von Brechweinstein, Fuadin und Emetin auf Bilharzia japonica und deren Eier im Kaninchenversuch.

Von H. VOGEL und W. MINNING.

(Eingegangen im Oktober 1945.)

## *Einleitung.*

So sinnfällige Zeugen einer erfolgreichen Wurmkur wie ein abgetriebenes Bandwurmknäuel oder ein Stuhlsieb voller Hakenwürmer stehen dem Arzte bei der Behandlung der Bilharziose nicht zur Verfügung. Die Bilharzien führen bekanntlich ein verborgenes Dasein im Blutgefäßsystem und gelangen weder lebend noch tot in die Außenwelt. Der Arzt muß sich damit begnügen, die Kurergebnisse an dem Verhalten der mit Stuhl oder Urin abgehenden Eier und an den klinischen Symptomen abzulesen. Bei dieser Sachlage ist es klar, daß sich der Wirkungsmechanismus der Bilharziamittel am kranken Menschen nur sehr unvollkommen studieren läßt. Trotzdem hat man seit der Begründung der Antimontherapie versucht, sich auf Grund klinischer Beobachtungen unter Heranziehung einiger In-vitro-Versuche ein Urteil hierüber zu bilden. CHRISTOPHERSON (1920, 1925 und 1927) kam zu dem Ergebnis, daß der Brechweinstein sowohl die Bilharzia-Würmer wie auch unmittelbar deren im Gewebe lagernde Eier zum Absterben bringt.

Die Abtötung der Würmer wurde daraus erschlossen, daß nach erfolgreichen Brechweinstein-Kuren die lebenden Eier für dauernd in den Entleerungen fehlten. Die Abtötung der Eier folgerte *Christopherson* erstens aus einer Wandlung im mikroskopischen Bilde der abgehenden Eier und zweitens aus In-vitro-Versuchen. Er sah, wie unter der Behandlung die Eier an Zahl abnahmen und wie die normalen, eine lebende Wimperlarve einschließenden Eier mehr und mehr toten Eiern mit gekörntem oder dunkel-opakem Inhalt Platz machten und später ganz verschwanden, während die toten Eier evtl. noch eine Zeitlang weiter ausgeschieden wurden. In den In-vitro-Versuchen *Christophersons* ergab sich, daß Brechweinstein in einer wässerigen Lösung 1 : 47 das Ausschlüpfen der Eier von *B. haematobia* völlig verhinderte, in einer Lösung 1 : 94 teilweise. *Franca* (1923) studierte ebenfalls die Veränderungen an den Urineiern während der Behandlung mit Brechweinstein und kam zu einer etwas anderen Deutung der Befunde. Er unterschied 3 Sorten anormaler Eier, solche, deren Wimperlarve zu einer kugelförmigen Masse zusammengeschrumpft ist, solche mit gefalteter Schale ohne Larve und drittens kleine

granulierte Eier mit verkümmertem Stachel. Nur bei den ersten beiden Typen handelt es sich nach *Franca* um Eier, die durch das Medikament abgetötet worden sind. Die granulierten Eier sprach er dagegen als Abortivformen an, also Eier, die vorzeitig in einem unentwickelten Zustande von den unter Tartaruswirkung stehenden Weibchen ausgestoßen worden sind. Die Ansicht *Christophersons* von der unmittelbar abtötenden Wirkung des Brechweinsteins auf *Würmer* und *Eier* wird auch von anderen Untersuchern vertreten und ist offenbar die vorherrschende. *Chopra* und *Chandler* (1928) schreiben z. B.: «That antimony in therapeutic doses kills both the adult worms and miracidia in the eggs is borne out by abundant therapeutic as well as experimental evidence.» Im gleichen Sinne haben sich *Day* (1921) und *Girges* (1934) ausgesprochen.

Allerdings ist diese Auffassung nicht ohne Widerspruch geblieben. *Hodson* (1921) glaubte, daß nur die Bilharziawürmer, nicht aber ihre Eier, vom Brechweinstein angegriffen werden. Nach seiner Annahme beträgt die Zeit, die ein Eigelege gewöhnlich braucht, um vom Wurm bis in den Urin zu gelangen, 5—7 Tage. Und das sei auch die Zeit, in der nach Tartarus-Behandlung die klinische Besserung einsetze. Da unseres Wissens über die Zeit von der Ablage der Haematobia-Eier bis zu ihrem Übertritt in den Harn nichts bekannt ist, so ist *Hodsons* Ansicht hypothetisch. *Khalil* (1922 und 1927) hat zwar eine Beeinflussung der Bilharzia-Eier durch Tartarus stibiatus nicht in Abrede gestellt, jedoch die Beweiskraft der In-vitro-Versuche *Christophersons* auf Grund eigener Experimente angezweifelt. Er konnte nachweisen, daß der Schlüpfvorgang beim Bilharzia-Ei vom osmotischen Druck des Außenmediums abhängig ist, und daß die von *Christopherson* angewendeten Brechweinsteinlösungen von rund 2 bzw. 1% lediglich kraft ihres osmotischen Druckes das Ausschlüpfen unterbinden, genau so wie z. B. eine Kochsalzlösung von 0,43% oder stärker. Im Blute des behandelten Patienten lassen sich selbstverständlich Tartarus-Konzentrationen von 1 bis 2% auch nicht annäherungsweise erzielen. Bestenfalls läßt sich hier nach *Khalil* eine Konzentration von 1 in 4500 erreichen, die sich aber in vitro selbst auf ausgeschlüpfte Mirazidien als unwirksam erwies. *Khalil* schloß aus seinen Versuchen, daß die heilende Wirkung des Brechweinsteins bei Bilharziose nicht auf einer direkten Einwirkung auf die Eier beruhen kann. Er ließ also die Möglichkeit einer indirekten Einwirkung offen. *Dye* (1924) hat die Versuche *Khalils* in verschiedenen Abwandlungen wiederholt und bestätigt. Sogar eine 3,7%ige wässerige Lösung von Tartarus stibiatus tötete die Eier in 2 Stunden nicht ab; denn nach Auswaschen des Medikaments und Überführung der Eier in reines Wasser schlüpften die Mirazidien ebenso prompt aus wie in der Kontrolle. *Dye* geht in seinen Schlußfolgerungen weiter als *Khalil*. Er nimmt an, daß der Brechweinstein, ja jedes Medikament, das in den menschlichen Körper eingespritzt werden kann, überhaupt keine Wirkung auf das ungeschlüpfte Mirazidium entfaltet. Die Schalenmembran biete einen vollständigen Schutz. *Dye* vermag auch die von anderen Untersuchern beobachteten Veränderungen der unter der Behandlung ausgeschiedenen Eier nicht zu bestätigen. Er konnte granulierte kleine Eier in jedem eierführenden Urin nachweisen und sah niemals eine Zunahme derselben während der Behandlung.

Ähnliche In-vitro-Versuche, wie die 3 genannten Autoren an *Haematobia*-Eiern, führte *Nishi* (1923) an den Eiern von *Bilharzia japonica* aus. Auch hier blieb die Wirkung wässeriger Tartarus-Lösungen auf eine osmotische beschränkt. Um das Ausbleiben einer spezifischen Wirkung auf die Eier in vitro zu erklären, nahm *Nishi* an, daß nur freie Antimonionen auf Würmer und Eier

einwirken, und daß diese nicht in wässerigen Lösungen in vitro, jedoch nach Injektion in den Wirtsorganismus abgespalten werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Feststellung *Fairleys* (1926) von Interesse. *Fairley* fand, daß die letale Wirkung von *Brechweinstein* und *Emetin* auf Zerkarien von *Bilharzia spindalis* in vitro durch die Gegenwart von *Serum* ganz bedeutend gesteigert wird. Während die Zerkarien in wässerigen Lösungen 1 : 200 dieser Medikamente 3 Stunden lang lebten, starben sie, wenn Serum als Lösungsmittel verwendet wurde, in derselben Zeit schon in Verdünnungen von 1 : 40 000 bis 1 : 160 000 ab. Es ist klar, daß Versuche in Serum den natürlichen Verhältnissen viel näherkommen als solche in Wasser. Hiernach erschien es durchaus möglich, daß die In-vitro-Versuche mit Bilharzia-Eiern nicht so völlig negativ verlaufen wären, wenn Serum als Lösungsmittel Verwendung gefunden hätte.

Um diese Möglichkeit zu prüfen, ließen wir Serum + Brechweinstein auf *Haematobia*-Eier einwirken. Eierhaltiges Urinzentrifugat wurde mit 4 ccm Pferdeserum, in dem Tartarus stibiatus im Verhältnis 1 : 400 gelöst war, versetzt. Die Konzentration des Medikaments war also etwa 100mal stärker als die, die sich nach FAIRLEY günstigstenfalls bei therapeutischer Anwendung vorübergehend im Blutstrom erzielen läßt. Ein Kontrollröhrchen wurde genau so, jedoch ohne Tartarus, angesetzt. Nach 5 Stunden Aufenthalt im Brutschrank bei 37° C wurde zentrifugiert, der Bodensatz mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und dann mit angewärmtem Leitungswasser versetzt. Die Mirazidien schlüpften im Tartarus- und im Kontrollröhrchen gleich schnell und gleich zahlreich aus. Dasselbe Ergebnis hatte ein zweiter, genau so angesetzter Versuch, in dem wir jedoch dem Pferdeserum Phosphatpufferlösung zugefügt hatten, um ein teilweises Ausfallen von $Sb_2O_3$ zu verhindern. Somit konnte auch im Serummilieu eine Tartarus-Wirkung auf Eier von *Bilharzia haematobia* in vitro nicht nachgewiesen werden. Wir möchten jedoch auf derartige Reagenzglas-Versuche nicht allzuviel Gewicht legen und haben deshalb die Frage auf anderem Wege zu klären versucht (siehe S. 31).

Mehr Aufschluß über die Wirkungsweise und Wirkungsrichtung der Bilharziamittel als von Beobachtungen am behandelten Patienten und von In-vitro-Versuchen ist von *Tierexperimenten* zu erwarten. Mittel gegen Bilharziose sind schon wiederholt im Tierversuch erprobt worden. Wir fanden jedoch im Schrifttum nur zwei Arbeiten, die sich mit der Frage der Wirkungsweise der geprüften Präparate näher befassen, eine Arbeit von NISHI (1923) und eine von FAIRLEY (1926).

*Nishi* untersuchte die Wirkung von *Natrium-Brechweinstein* auf *B. japonica* im Hundeversuch und stellte eine solche sowohl auf die Würmer wie die Eier fest. Er beschrieb zunächst die Stadien «regressiver Metamorphose», die an den *Gewebseiern* unbehandelter Tiere ablaufen, und unterschied: 1. granu-

läre Degeneration, 2. hyaline Degeneration, 3. Aufbrechen der Eischale und Einwanderung von Wirtszellen und 4. Verkalkung. Die gleichen Veränderungen beobachtete er auch an den Gewebseiern behandelter Hunde, hier jedoch in verstärktem Maße. Besonderes Gewicht legte *Nishi* auf das Erscheinen von Lipoidkörnchen in degenerierten Eiern. Es geht jedoch aus der Arbeit nicht eindeutig hervor, ob er diese Körnchen nur bei behandelten Tieren oder auch in spontan absterbenden Eiern unbehandelter Tiere sah. Ein überzeugender Beweis von der Wirkung des Brechweinsteins auf Gewebseier ist unseres Erachtens von *Nishi* nicht erbracht worden. Eindeutiger sind seine Ergebnisse hinsichtlich des Verhaltens der *Würmer*. Von 13 Hunden, die jeden 2. Tag 5 oder 10 mg Brechweinstein auf 1 kg Körpergewicht — insgesamt 6—17 Injektionen — erhalten hatten, erwiesen sich 10 bei der Sektion als wurmfrei. Ein Tier zeigte 2 nicht näher beschriebene «atrophierte» Männchen. Ein weiteres Tier, das mit 12 Spritzen zu 5 mg/kg behandelt worden war, beherbergte wenige, durchweg degenerierte Würmer. Diese wirkten heller als normale, da der Darminhalt nicht schwärzlich, sondern bräunlich oder farblos war. Fast alle Gewebsarten, Nerven-, Wimper-, Darm- und Parenchymzellen wiesen degenerative Veränderungen auf, ganz besonders die Genitalien. Am Ovarium zeigten sich Vakuolenbildung, pathologische Granulationen, Kernschwund und schließlich völliger Schwund des Organs. Am Dotterstock beobachtete *Nishi* Pyknose der Kerne und Verlust der Dottertröpfchen. Das Ootyp enthielt manchmal junge Eier im Beginn ihrer Entwicklung. Voll ausgebildete befruchtete Eier wurden im Uterus stets vermißt. Die Veränderungen an den Hoden bestanden in Vakuolisierung, Kernpyknose bei den spermatogenen Zellen, Verminderung des Spermatozoengehaltes und schließlich Atrophie des ganzen Organs. Ein dritter Hund, der nur 6 Spritzen zu 5 mg/kg erhalten hatte, beherbergte ebenfalls eine Anzahl degenerierter Männchen und Weibchen. Diese waren kleiner als normale erwachsene, von auffallend heller Farbe und zeigten im übrigen ähnliche Veränderungen wie die Würmer des vorigen Tieres, nur leichteren Grades. Im Uterus wurden einige Eier gesehen. *Nishi* schloß aus diesen Befunden auf eine tiefgreifende Beeinflussung der Würmer durch Brechweinstein, bestehend in Degeneration, Atrophie, Unterbrechung der Eilegetätigkeit und schließlich Tod und Auflösung.

*Fairley* arbeitete mit *Bilharzia spindalis*, einem Parasiten indischer Wiederkäuer, und benützte Ziegen als Versuchstiere. In den ersten Serien kam *Kalium-Brechweinstein* zur Anwendung. Bei Einzeldosen von 2,7—5,5 mg/kg, Gesamtgaben von 38,8 bis 226,8 mg/kg und Einspritzungen etwa jeden zweiten Tag wurden von 22 Ziegen 13 praktisch geheilt, jedoch nur 4 völlig von ihren Würmern befreit. Wesentlich besser war das Ergebnis, als die gleichen Dosen während der ganzen Kur oder zeitweise täglich verabfolgt wurden: Von 7 Ziegen wurden 5 völlig parasitenfrei, eine weitere enthielt noch 4 Bilharzien und konnte praktisch als geheilt gelten. Für unsere besondere Fragestellung sind folgende Beobachtungen *Fairleys* von Interesse. Das Zahlenverhältnis der Männchen zu den Weibchen wurde bei Würmern, die Tartarus-Kuren überlebt hatten, zugunsten der Männchen verschoben. Die Weibchen sind also empfindlicher gegenüber Brechweinstein als die Männchen. Die Zahl der Eier in den weiblichen Geburtswegen war in den ersten Tagen nach Kurende deutlich herabgesetzt, zeigte jedoch, wenn einige Wochen oder Monate später untersucht wurde, wieder ihre normale Höhe. Das Medikament hemmt also die Fortpflanzungstätigkeit, doch wird diese Depression, wenn das Weibchen die Kur überlebt, bald wieder überwunden. Hierdurch erklärt sich das nur vorübergehende Verschwinden der Bilharzia-Eier in den Entleerungen bei un-

genügend behandelten Patienten. Zu der Frage, ob die *Gewebseier* durch Brechweinstein abgetötet werden, nimmt *Fairley* nicht Stellung. Entsprechende Versuche hat *Fairley* mit *Emetinum hydrochloricum* angestellt. 10—15 täglich verabfolgte Injektionen von 0,7—1,0 mg/kg Körpergewicht erwiesen sich als zweckmäßig. Von 8 intravenös behandelten Ziegen wurden 6 vollständig von lebenden Würmern und Eiern befreit. Bei den restlichen 2 Tieren waren nur wenige lebende Würmer übriggeblieben. Auch das Emetin scheint die Weibchen früher abzutöten als die Männchen und eine hemmende Wirkung auf die Fortpflanzungstätigkeit der Weibchen auszuüben.

Überblickt man das Schrifttum, so ergibt sich, daß sich alle Untersucher, Kliniker wie Experimentatoren, darin einig sind, daß der Brechweinstein auf die Bilharzia-Würmer schädigend einwirkt und diese bei geeigneter Dosis abtötet. Eine Vernichtung der Eier im Gewebe durch Tartarus stibiatus wird von den meisten Autoren angenommen, von anderen jedoch bestritten. Unsere eigenen Untersuchungen richteten sich auf folgende Ziele: 1. Studium der morphologisch faßbaren Veränderungen an den unter Brechweinsteinwirkung stehenden Würmern. Hierbei erschien uns besonders eine Nachprüfung der Beobachtungen NISHIs über Degenerationserscheinungen an den Würmern wünschenswert, da diese Befunde nur an 2 Versuchstieren erhoben worden waren. 2. Klärung der Frage, ob die Gewebseier von Tartarus stibiatus abgetötet werden. 3. Durchführung entsprechender Untersuchungen an Würmern und Eiern, die unter der Einwirkung von Fuadin und Emetin stehen.

## *Versuchsanordnung.*

Die verwendeten Kaninchen wogen 1650—3550 g, durchschnittlich 2563 g. Im Interesse der häufig zu wiederholenden intravenösen Injektionen bevorzugten wir großohrige Rassen.

Die für die Infektion der Versuchstiere benötigten Zerkarien lieferten uns Schnecken der chinesischen Art *Oncomelania hupensis,* die wir im Laboratorium gezüchtet und infiziert hatten.

Die befallenen Schnecken wurden zur *Zerkariengewinnung* nach einem Verfahren von *Rose* und *Koh* (1936) einzeln in Glasröhrchen gesetzt, die bis zum Rande mit Wasser gefüllt und durch ein aufgelegtes, von unten benetztes *Deckglas* (18 × 18 mm) abgeschlossen waren. Nachdem die Röhrchen 6—12 Stunden bei 24—28° C gestanden hatten, wurden die Deckgläser abgehoben. Dabei blieb an ihrer Unterseite ein großer Teil der geschlüpften Zerkarien haften, oft mehrere Hunderte, zuweilen über tausend. Durch Auffüllen des Wassers in den Röhrchen und Auflegen eines neuen Deckglases konnten 10 bis 20 Minuten später von der gleichen Schnecke weitere Zerkarien gewonnen werden. Bei nochmaliger Wiederholung ließ die Zerkarienzahl gewöhnlich erheblich nach.

Zum *Auszählen der Zerkarien* legten wir die Deckgläser mit dem zerkarien-

haltigen Wasserfilm nach oben auf einen breiten Objektträger, der mit einem feinen Einmillimeternetz versehen war, und zählten unter dem Präpariermikroskop bei schwacher Vergrößerung die einzelnen Felder so rasch wie möglich aus. Schnelles Arbeiten war erforderlich, damit die Zerkarien keine Zeit zu größeren Ortsveränderungen hatten und damit die Flüssigkeit nicht eintrocknete. Wenn man, um das letztgenannte zu vermeiden, genötigt war, einen Wassertropfen zuzusetzen, so löste man gewöhnlich einen Bewegungssturm unter den Zerkarien aus, der beim Zählen recht störend war, jedoch nach einiger Zeit wieder abklang. Die Zählung fiel um so genauer aus, je weniger Zerkarien sich auf dem Deckglas befanden. Waren es über 100—200, so konnte wegen Ungenauigkeit der Zählung nur noch von einer Schätzung gesprochen werden. Wir haben deshalb im allgemeinen nur schwach besetzte Deckgläser zur Infektion benutzt und von den stark bevölkerten einen Teil der Zerkarien auf ein neues Deckglas übertragen. Dies geschah durch Abschwemmen mit einem Tropfen Wasser oder, wenn nur wenige Zerkarien auf ein neues Deckglas übertragen werden sollten, mit Hilfe einer Präpariernadel. Wenn die Nadelspitze in einem dichten Zerkariengewimmel hin- und herbewegt wurde, blieben Larven daran haften und konnten dann in einem anderen Wassertropfen abgetupft werden. Die Klebrigkeit des Bohrdrüsensekretes spielt offenbar bei dem Haften an der Nadel eine Rolle. Diese Übertragung von Deckglas zu Deckglas wurde unter dem Präpariermikroskop vorgenommen. Statt einer Nadel kann man sich auch einer feinen Draht- oder Roßhaarschlinge bedienen. Die ausgezählten Deckgläser wurden auf feuchtem Fließpapier in einer geschlossenen *Petri-Schale* aufbewahrt, bis die für die Infektion erwünschte Zerkarienzahl beisammen war. Doch haben wir sie nie länger als ¾ Stunden liegen lassen.

Zur *Infektion* wurden die Kaninchen in Rückenlage aufgebunden und die Deckgläser auf die rasierte und sorgfältig von Seifenresten gereinigte Bauchhaut aufgelegt. Füllte der zerkarienhaltige Flüssigkeitsfilm den Spalt zwischen Haut und Deckglas nicht völlig aus, so ließen wir, um vorzeitiges Eintrocknen zu verhindern, vom Deckglasrande aus mit einer Pipette noch etwas Wasser zufließen. Wir ließen die Deckgläser ½—1 Stunde auf der Haut liegen.

Es galt, eine *Infektionsdosis* zu wählen, bei der die Tiere einerseits genügend lange am Leben blieben und andererseits so viele Eier ausschieden, daß der Mirazidien-Schlüpfversuch (MSV) annähernd täglich positiv ausfiel. Anfangs gaben wir zu hohe Zerkariendosen (200—400 Zerkarien auf 1 kg Körpergewicht) und verloren dadurch einige Tiere, bevor die Behandlung wirksam werden konnte. Wir gingen dann mit der Dosis immer weiter herunter, bis wir 100 Zerkarien auf 1 kg am geeignetsten fanden. Die kleinste in den vorliegenden Versuchen verwandte Infektionsdosis war 73, die größte 428 Zerkarien auf 1 kg Kaninchengewicht. Die meisten Tiere erhielten 100—150 Zerkarien/1 kg.

Um eingeschlechtliche Infektionen oder starkes Vorherrschen des einen Geschlechtes zu vermeiden, infizierten wir jedes Versuchstier mit den Zerkarien von mindestens 8 verschiedenen Oncomelanien. Nur bei einigen unserer ersten Versuche hatten wir weniger Schnecken verwendet und in einigen Fällen ein sehr un-

gleiches Geschlechterverhältnis erzielt, z. B. bei dem Kontrolltier K 2 erheblich mehr Männchen als Weibchen.

Mit der *Behandlung* der Kaninchen setzten wir nicht sofort nach Beginn der Eiausscheidung ein, sondern erst 52—70 Tage nach der Infektion, also erst, nachdem die Würmer ungefähr ihre volle Größe erreicht hatten und die Gewebe bereits stark mit Eiern durchsetzt waren. Unser Behandlungsschema glichen wir an das beim Menschen übliche an. Wir gaben in sämtlichen Versuchen pro Woche 3 Injektionen im Abstande von 2 Tagen bzw. über Sonntag von 3 Tagen. Um die Versuchsbedingungen so konstant wie möglich zu halten, vermieden wir ein Herumprobieren mit verschiedenen Dosierungen und gaben jedes Medikament durch alle Versuche hindurch in der gleichen Einzeldosis pro Gewichtseinheit. Für *Tartarus stibiatus* (Kaliumantimonyltartarat) und für *Emetinum hydrochloricum* wählten wir eine Dosis, die an der oberen Grenze dessen lag, was menschlichen Patienten in praxi verabreicht worden ist. Wir gaben pro 1 kg Kaninchengewicht 2,5 mg Brechweinstein bzw. 2 mg Emetin intravenös. Das entspricht bei einem Menschen von 60 kg Gewicht einer Einzeldosis von 0,15 g Tartarus bzw. 0,12 g Emetin. Die *Fuadin*-Dosis wurde so bemessen, daß sie gleichviel Antimon enthielt wie die verwendete Tartarus-Dosis von 2,5 mg.

1 mg Brechweinstein enthält 0,365 mg Sb; 2,5 mg enthalten also 0,91 mg Sb. In 1 ccm Fuadin befinden sich 8,5 mg Sb, 0,91 mg Sb sind demnach in 0,11 ccm Fuadin enthalten.

Dementsprechend gaben wir 0,11 ccm Fuadin auf 1 kg Kaninchengewicht intramuskulär. Das entspricht einer Dosis von 6,6 ccm für einen Menschen von 60 kg Gewicht, während die übliche volle Grunddosis für Erwachsene 5 ccm beträgt.

Während, wie gesagt, der zeitliche Abstand und die Höhe der Einzeldosen in unseren Versuchen konstant blieben, wurde die Zahl der Injektionen (und damit die Dauer der Behandlung und die Gesamtdosis) variiert. 29 Kaninchen erhielten 3, 6, 9, 12, 15 oder 18 Injektionen von Brechweinstein, 7 Tiere 6, 12, 18 oder 24 Einspritzungen von Fuadin, 10 Tiere 6, 12, 18 oder 24 Einzeldosen von Emetin, und 6 weitere Tiere blieben als Kontrollen unbehandelt. Bei dieser Versuchsanordnung mußte es möglich sein, die Einwirkung der Medikamente Schritt für Schritt zu verfolgen.

Die Mehrzahl der Versuchstiere töteten und untersuchten wir nach Abschluß der Behandlung, und zwar in der Regel 2—3 Tage nach der letzten Einspritzung, damit auch diese noch ihre Wirkung entfalten konnte. Nur bei einigen Tieren, die im Verlauf des Versuches eingegangen waren, konnte dieser Abstand nicht genau

eingehalten werden. Von den Kaninchen, die 9 und mehr Einspritzungen bekommen hatten, ließen wir einige zur Weiterbeobachtung am Leben und töteten sie erst mehrere Monate später oder nach Auftreten eines Rückfalles. In diesen Versuchen sollte festgestellt werden, wie weit geschädigte Bilharzien sich wieder zu erholen vermögen.

Unsere *Untersuchungen am lebenden Tier* beschränkten sich auf wöchentlich einmal durchgeführte Gewichtskontrollen und auf Mirazidien-Schlüpfversuche (MSV.) im Abstande von meist zwei Tagen, die kurz vor Beginn der Eiausscheidung einsetzten und bis zum Abschluß der Versuche weiterliefen. Wir begnügten uns mit diesem einen Verfahren der Kotuntersuchung, da von der TELEMANN-Methode und der Eizählung nach STOLL bei dem voluminösen Kaninchenkot keine brauchbaren Ergebnisse zu erwarten waren. Der MSV. bot, abgesehen von seinem «Anreicherungseffekt», den Vorteil, daß er einwandfrei über die Anwesenheit von Eiern mit *lebenden* Mirazidien Auskunft gab.

Die *im Zusammenhang mit der Sektion ausgeführten Untersuchungen* erstreckten sich auf Würmer, Gewebseier und *pathologische Veränderungen der Wirtsorgane.*

Das *Einsammeln der Bilharzia-Würmer* geschah so vollständig wie irgend möglich. Die Pfortader wurde mit ihren sämtlichen vom Darme herkommenden Wurzeln eingehend durchgemustert. Die durch die Venenwand hindurchschimmernden Bilharzien wurden durch Einschnitte in die Gefäßwand herausgedrückt und in physiologische Kochsalzlösung übertragen. Die in den intrahepatischen Ästen der Pfortader sitzenden Würmer gewannen wir durch stückweises Auspressen der Leber. Die Wurmpärchen wurden mit Hilfe von 2 kleinen Pinseln unter dem Präpariermikroskop getrennt und Männchen und Weibchen für sich ausgezählt. Die Zahl der gefundenen Würmer, bezogen auf die Zahl der zur Infektion verwendeten Zerkarien, ergab, in Prozenten ausgedrückt, die «Infektionsausbeute».

Wir fixierten die Würmer in BOUINscher Flüssigkeit (siehe VOGEL 1941, S. 79), färbten sie mit Alaunkarmin und schlossen sie in Dammarharz ein. In diesem Zustande wurden beide Geschlechter gemessen. Da die Vorbehandlung der Würmer stets in derselben Weise erfolgte, dürften zuverlässige Meßergebnisse erzielt worden sein. Zum Messen projizierten wir die Wurmpräparate in einer bestimmten Vergrößerung mit Hilfe eines gewöhnlichen Projektionsapparates für Lichtbilder auf einen an die Wand gehefteten Bogen Papier und zeichneten die Mittellinie der Würmer auf. Mittels eines Kartenmeßrädchens ließ sich dann die Länge der Würmer unter exakter Berücksichtigung sämtlicher

Windungen und Kurven feststellen. Die Bilharzien eingegangener Versuchstiere konnten, wenn nicht unmittelbar nach dem Tode des Wirtes eingesammelt, für Längenmessungen nicht verwendet werden, denn solche Würmer pflegen bald nach dem Erkalten des Wirtskadavers zu erschlaffen und geben dann viel zu hohe Werte.

An Hand der gefärbten Totalpräparate wurde in beiden Geschlechtern der Zustand der verschiedenen Organe, insbesondere der Genitalien, studiert. Bei den Weibchen stellten wir die Zahl der im Uterus befindlichen Eier und den Hundertsatz der Exemplare *ohne* Eier fest. In beschränktem Umfange zogen wir auch Paraffinschnitte zur histologischen Untersuchung geschädigter Bilharzien heran.

Zur Untersuchung der *Gewebseier* schabten wir mit der Kante eines Objektträgers von erkrankten Darmabschnitten etwas Mucosa und Submucosa ab und mikroskopierten den erhaltenen Gewebsbrei in dünner Schicht zwischen Objektträger und Deckglas. Wie in einer vorausgegangenen Arbeit (VOGEL, 1942) gezeigt worden war, lassen sich hierbei die verschiedenen Entwicklungs- und Absterbestadien der Japonica-Eier gut unterscheiden und auch quantitativ erfassen. Wir zählten die verschiedenen Eitypen wie bei einer Leukozytendifferentialzählung aus. Da die Eier im Gewebsbrei gruppenweise beieinander liegen und jede Gruppe sich vorwiegend aus einem Eistadium zusammensetzt, genügte die bei Leukozyten übliche Auszählung von 100—200 Exemplaren nicht. Dagegen ergaben 1000—2000 Eier, die möglichst vielen verschiedenen Darmstellen entnommen waren, brauchbare Durchschnittswerte. Es wurden die in der genannten Arbeit beschriebenen acht Eitypen ausgezählt.

Um den Nachweis der Eier mit reifem Miracidium so exakt wie möglich zu gestalten, wurden neben der Eiauszählung noch *Mirazidien-Schlüpfversuche* durchgeführt, und zwar mit *Gewebe* der Darmwand, Leber und Lunge sowie mit Dickdarminhalt. Wir zerkleinerten die Organe mittels eines feinen Fleischwolfes und wuschen dann den Gewebsbrei in physiologischer Kochsalzlösung wie Kot aus (siehe VOGEL, 1942).

## *Beobachtungen allgemeiner Art.*

*Erstes Auftreten schlüpfreifer Eier im Kot:* Bei 47 Kaninchen der vorliegenden Versuche und bei 20 weiteren, die teils zu früh gestorben, teils für andere Experimente verwendet worden sind, haben wir den Termin des ersten positiven Mirazidien-Schlüpfversuches ermittelt.

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Kaninchen | 34. | Tag | n. | Inf. | 5 | Kaninchen | 43. | Tag | n. | Inf. |
| 1 | » | 35. | » | » | » | 4 | » | 44. | » | » | » |
| 1 | » | 36. | » | » | » | 1 | » | 45. | » | » | » |
| 6 | » | 37. | » | » | » | 0 | » | 46. | » | » | » |
| 4 | » | 38. | » | » | » | 1 | » | 47. | » | » | » |
| 7 | » | 39. | » | » | » | 3 | » | 48. | » | » | » |
| 12 | » | 40. | » | » | » | 1 | » | 49. | » | » | » |
| 9 | » | 41. | » | » | » | 1 | » | 50. | » | » | » |
| 9 | » | 42. | » | » | » | 1 | » | 51. | » | » | » |

Wie die obenstehende Aufstellung zeigt, schwankte dieser Zeitpunkt bei den 67 Tieren zwischen dem 34. und 51. Tage nach der Infektion. Mehr als ¾ der Kaninchen wurden in der Zeit vom 37. bis 43. Tage positiv, am 40. Tage allein 12 Tiere. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß wir unsere Schlüpfversuche im Abstand von 2, seltener 3—4 Tagen vorgenommen haben. Bei regelmäßig täglicher Untersuchung hätten sich die Mirazidien wahrscheinlich manchmal schon 1 oder 2 Tage eher nachweisen lassen. Ferner ist die mäßige Infektion unserer Versuchstiere in Rechnung zu setzen. Bei sehr starken Bilharzia-Infektionen beobachtet man im allgemeinen ein besonders frühes Auftreten von Eiern und schlüpfenden Mirazidien. Den frühesten Termin, der bisher berichtet worden ist, beobachteten FAUST und MELENEY (1924) bei einem jungen Hunde, der bereits am 30. Tage nach der Infektion schlüpfreife Japonica-Eier ausschied. Es handelte sich bezeichnenderweise um eine abnorm starke Infektion, die bei der Sektion 10 000 Würmer lieferte. NISHI (1923) traf bei 11 seiner Hunde (Infektionsstärke nicht angegeben) die ersten Japonica-Eier 34 bis 46 Tage nach Infektion im Kote an. Obwohl es sich hierbei nicht um Schlüpfversuche handelte, stimmen die Ergebnisse annähernd mit den unserigen überein.

*Verhalten des Körpergewichtes:* Aus den laufenden Gewichtskontrollen während der ganzen Versuchsdauer lassen sich keine wesentlichen Schlußfolgerungen ziehen. Der von der Infektion bis zum Beginn der Behandlung zu erwartende Gewichtsverlust blieb in vielen Fällen aus; bei etwa der Hälfte der Tiere erfolgte sogar eine Zunahme. Wir führen dieses Verhalten auf die gute Ernährung während des Versuches zurück, zumal ein Teil der Tiere in mäßigem Futterzustande vom Händler bezogen und sofort in den Versuch genommen worden war. Von Beginn bis Ende der Behandlung wurde das Gewicht im allgemeinen gehalten, nur vereinzelt traten stärkere Zu- oder Abnahmen auf.

## *Versuche mit Brechweinstein.*

Von 29 mit Tartarus stibiatus behandelten Kaninchen wurden 21 Tiere (T 1 bis T 21) wenige Tage nach der letzten Einspritzung getötet und untersucht, 8 Tiere (T 22 bis T 29) erst nach längerer Beobachtungszeit. In der ersten Gruppe erhielten 4 Tiere 2—4 Injektionen, 3 Tiere 6, 5 Tiere 12, 4 Tiere 15 und 3 Tiere 16 Einspritzungen zu 2,5 mg Kaliumantimonyltartrat auf 1 kg Körpergewicht. Alle Injektionen wurden im Abstande von 2—3 Tagen, d. h. 3mal pro Woche, verabreicht. Von den nach der Behandlung weiter beobachteten Tieren wurde eines mit 9 Injektionen behandelt, 2 Tiere erhielten 12, 2 Tiere 15 und 3 Tiere 18 Einspritzungen in der Dosierung und Kurfolge wie oben. 6 weitere Kaninchen (K 1 bis K 6) dienten als Kontrollen. Sie blieben ohne Behandlung und wurden 55 bis 208 Tage nach der Infektion getötet und in derselben Weise wie die behandelten Tiere untersucht.

In Tabelle 1 sind neben der Zahl der Injektionen die Gesamtdosen des Tartarus stibiatus auf 1 kg Kaninchengewicht, die Körpergewichte zum Zeitpunkt der Infektion, die Zahl der zur Infektion verwendeten Zerkarien, die Zeitpunkte des Behandlungsbeginns, -endes und der Sektion vom Tage der Infektion an gerechnet sowie die Ergebnisse der Mirazidien-Schlüpfversuche angeführt, die während des Lebens der Versuchstiere ausgeführt worden sind.

*Negativwerden des Mirazidien-Schlüpfversuches.* In der Gruppe der kurz nach dem Behandlungsende getöteten Kaninchen hat die Behandlung bei allen mit 2—9 Injektionen und bei einem der mit 12 Einspritzungen behandelten Tieren (T 10) nicht zum Verschwinden schlüpfreifer Eier im Kote geführt. Bei allen übrigen Tieren und bei sämtlichen, die erst längere Zeit nach einer Behandlung mit 9—18 Spritzen getötet wurden, ist der Mirazidien-Schlüpfversuch von einem bestimmten Tage an negativ geworden. Dieser Zeitpunkt fiel außer bei T 22 in die Behandlungszeit hinein. Bei T 22 verschwanden die Mirazidien erst 6 Tage nach der 9. und letzten Injektion. Da wir die Untersuchungen zumeist nicht täglich, sondern gewöhnlich nur jeden 2.—3. Tag vornehmen konnten, schien es uns zweckmäßig, in der Tabelle 1 neben dem Tage des ersten negativen MSV. auch den des letzten positiven anzuführen. Der Zeitpunkt des Verschwindens der Mirazidien im Kote schwankte in unseren Versuchen zwischen 14 und 25 Tagen nach Behandlungsbeginn oder, anders ausgedrückt, zwischen dem 2. Tage nach der 6. Einspritzung und dem 6. Tage nach der 9. Injektion. Daß sich das Negativwerden des MSV. aber auch noch etwas weiter hinausschieben kann, geht aus dem Versuch T 10

hervor, in dem 27 Tage nach Behandlungsbeginn, bzw. 1 Tag nach der 12. Einspritzung, als das Tier starb, noch Mirazidien im Kote ausschlüpften. Durchschnittlich wurde der MSV. in unseren Versuchen 20 Tage nach Behandlungsbeginn, d. h. kurz nach der 9. Einspritzung, negativ.

*Rückfälle der Mirazidienausscheidung:* Von 8 Tieren, die durch eine Behandlung mit 9—18 Injektionen negativ im MSV. geworden waren und dann von uns längere Zeit weiter beobachtet wurden, blieben 3 ohne Rückfall, und zwar das Tier T 26, das mit 15 Spritzen, und die Tiere T 27 und T 28, die mit je 18 Injektionen behandelt worden waren. T 26 ist bis zu seiner Sektion 120 Tage im MSV. negativ geblieben, T 27 116 Tage und T 28 109 Tage. Bei allen 3 Tieren hätte auch weiterhin kein Rezidiv auftreten können, denn die Sektion erbrachte bei den beiden ersten Tieren ausschließlich männliche Würmer in geringer Zahl und bei T 28 überhaupt keine Bilharzien.

Die übrigen Tiere dieser Gruppe erlitten nach einer gewissen Zeit, in der der MSV. stets negativ ausgefallen war, einen Rückfall. Diese negative Periode, vom ersten negativen MSV. bis zum ersten positiven des Rückfalles, dauerte 22—98 Tage. Nach der kürzesten Behandlung (9 Injektionen bei T 22) wurde die kürzeste negative Periode (22 Tage) beobachtet. Abgesehen hiervon, ließ sich keine Beziehung zwischen der Dauer der Behandlung und der Länge der negativen Periode erkennen. Nach 12 Injektionen war die mirazidienfreie Spanne sogar erheblich länger (98 und 83 Tage) als nach 15 Einspritzungen (35 Tage) und nach 18 Spritzen (40 Tage). Wir glauben dieses regellose Ergebnis auf die kleine Zahl der Experimente zurückführen zu können und möchten annehmen, daß sich bei genügend großer Versuchszahl eine positive Korrelation zwischen beiden Größen ergeben würde.

*Zahl der Würmer bei der Sektion:* Die Zahl der *lebenden* Bilharzien ließ sich durch sorgfältiges Einsammeln mit genügender Genauigkeit feststellen. Für die Beurteilung der Behandlungserfolge wäre es vorteilhaft gewesen, auch die *abgestorbenen* Würmer zahlenmäßig erfassen zu können. Wir fanden wohl hin und wieder bei behandelten und frisch abgetöteten Tieren vereinzelte tote Bilharzien, die noch frei in den Mesenterialvenen oder in der Pfortader lagen. Wir stießen ferner bei der Untersuchung histologischer Schnitte öfter auf tote, von Entzündungszellen eingemauerte Exemplare in thrombosierten Pfortaderästen der Leber. Solche Exemplare lassen sich aus frischen Leberstücken nicht wie lebende Würmer herauspressen. Eine zahlenmäßige Erfassung der toten Bilharzien war deshalb nicht möglich, jedenfalls nicht bei so großen Versuchstieren wie Kaninchen.

In Tabelle 1 haben wir die Zahl der bei der Sektion angetroffenen lebenden Würmer (Männchen, Weibchen und Gesamtzahl) angeführt. Diese absoluten Zahlen sind nicht ohne weiteres vergleichbar, da wir unsere Tiere mit verschiedenen Zerkarienmengen infiziert hatten. Wir haben deshalb für jeden Versuch den Hundertsatz der wiedergefundenen Würmer, bezogen auf die Zahl der zur Infektion verwendeten Zerkarien, die «Infektionsausbeute», ermittelt und in der nächsten Spalte der Tabelle 1 angeführt. Die Infektionsausbeute schwankte bei den 6 Kontrolltieren zwischen 16,5 und 53,3% und betrug im Mittel 38,52%. Nachstehende Zusammenstellung der Mittelwerte für jede der mit einer bestimmten Zahl von Injektionen behandelten Versuchsgruppen zeigt, daß die Infektionsausbeute mit der Zahl der Einspritzungen allmählich von 38,5 bei den unbehandelten Kontrollen bis auf 4% bei den mit 18 Injektionen behandelten Tieren absinkt.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kontrollen: | | Infektionsausbeute | 38,5 % | in | 6 | Versuchen |
| 2—4 Injektionen: | | » | 37,3 % | » | 4 | » |
| 6 | » : | » | 19,8 % | » | 3 | » |
| 9 | » : | » | 15,1 % | » | 3 | » |
| 12 | » : | » | 8,1 % | » | 7 | » |
| 15 | » : | » | 6,3 % | » | 6 | » |
| 18 | » : | » | 4,0 % | » | 6 | » |

Da sich diese Mittelwerte bei graphischer Darstellung (Abb. 1) annähernd auf einer regelmäßigen Kurve anordnen, ist trotz der begrenzten Zahl der Versuche in jeder Gruppe anzunehmen, daß die Abnahme keine zufällige ist. Nach 2—4 Injektionen ist gegenüber den Kontrolltieren noch kein wesentlicher Unterschied festzustellen. Dagegen ist bereits nach 6 Einspritzungen eine Reduktion auf etwa die Hälfte zu beobachten. Nach 12 Injektionen ist ungefähr noch ein Fünftel und nach 18 Spritzen nur noch etwa ein Zehntel der ursprünglichen Wurmmasse vorhanden. Ein beträchtlicher Teil der Bilharzien erliegt also dem Brechweinstein schon früh, während eine kleine Zahl der Behandlung noch lange Widerstand leistet. Die Empfindlichkeit von Bilharzia japonica gegenüber Tartarus stibiatus ist zweifellos individuell sehr verschieden.

*Geschlechterverhältnis:* FAIRLEY (1926) fand in seinen Versuchen an Ziegen, die er mit *Bilharzia spindalis* infiziert hatte, bei unbehandelten Tieren ein Geschlechterverhältnis von 48 Weibchen auf 100 Männchen. Bei Tieren, in denen die Brechweinsteinbehandlung zu einer erheblichen Reduktion des Wurmbestandes geführt hatte, kamen auf 100 Männchen meist erheblich weniger Weibchen als in den unbehandelten Tieren. Er schloß hieraus auf eine höhere Empfindlichkeit der Weibchen für Tartarus stibiatus.

## Tabelle 1. Versuche mit Brechweinstein

| Versuchsgruppe | Versuchs-Nummer | Zahl der Injektionen | Medikament in mg Gesamtmenge auf 1 kg | Gewicht bei Infektion | Zerkarienzahl für Infektion | Behandlungsbeginn wieviel Tage nach Infektion? | Behandlungsende wieviel Tage nach Infektion? | Sektionstermin: Wieviel Tage nach Infektion? | Sektionstermin: Wieviel Tage nach Behandlungsende? | Mirazidien-Schlüpfversuch mit Kot: Zuerst + wieviel Tage nach der Infektion? | MSV. durch Behandlung negativ geworden? | Zuletzt + nach wieviel Injektionen? | Zuletzt + wieviel Tage nach Behandlungsbeginn? | Zuerst Ø nach wieviel Injektionen? | Zuerst Ø wieviel Tage nach Behandlungsbeginn? | Wieviel Tage Ø bis zum Rezidiv? |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I. Kontrollen ohne Behandlung | K 1 | | | 3100 | 357 | | | 55 | | 37 | | | | | | |
| | K 2 | | | 1650 | 403 | | | 58 | | 50 | | | | | | |
| | K 3 | | | 2970 | 528 | | | 72 | | 41 | | | | | | |
| | K 4 | | | 3550 | 653 | | | 79 | | 37 | | | | | | |
| | K 5 | | | 3020 | 350 | | | 113 | | 34 | | | | | | |
| | K 6 | | | 2700 | 248 | | | 208 | | 42 | | | | | | |
| II. Tiere kurz nach Behandlungsende getötet | T 1 | 2 | 5 | 1870 | 430 | 53 | 56 | 58 | 2 | 45 | nein | | | | | |
| | T 2 | 3 | 7,5 | 2170 | 580 | 59 | 64 | 65 | 1/2 | 41 | nein | | | | | |
| | T 3 | | | 2200 | 670 | 60 | 65 | 67 | 2 | 40 | nein | | | | | |
| | T 4 | 4 | 10 | 2120 | 545 | 56 | 64 | 65 | 1 | 48 | nein | | | | | |
| | T 5 | 6 | 15 | 2590 | 249 | 52 | 63 | 65 | 2 | 42 | nein | | | | | |
| | T 6 | | | 2600 | 350 | 55 | 67 | 71 | 4 | 49 | nein | | | | | |
| | T 7 | | | 1920 | 459 | 55 | 67 | 68 | 1 | 38 | nein | | | | | |
| | T 8 | 9 | 22,5 | 1720 | 453 | 55 | 74 | 76 | 2 | 38 | nein | | | | | |
| | T 9 | | | 2210 | 250 | 70 | 89 | 91 | 2 | 40 | nein | | | | | |
| | T 10 | 12 | 30 | 2420 | 581 | 61 | 87 | 88 | 1 | 41 | nein | | | | | |
| | T 11 | | | | 825 | 62 | 88 | 90 | 2 | 48 | ja | 1 Tag n. 6. I. | 13 | 1 Tag n. 8. I. | 18 | |
| | T 12 | | | 2100 | 353 | 55 | 81 | 84 | 3 | 39 | ja | 3 Tage n. 7. I. | 17 | 2 Tage n. 8. I. | 19 | |
| | T 13 | | | 2490 | 344 | 55 | 81 | 84 | 3 | 39 | ja | 2 Tage n. 6. I. | 14 | 1 Tag n. 7. I. | 15 | |
| | T 14 | | | 2140 | 350 | 55 | 81 | 84 | 3 | 40 | ja | 2 Tage n. 7. I. | 15 | 4 Tage n. 8. I. | 19 | |
| | T 15 | 15 | 37,5 | 3170 | 336 | 55 | 88 | 90 | 2 | 39 | ja | 1 Tag n. 7. I. | 15 | 1 Tag n. 9. I. | 20 | |
| | T 16 | | | 1830 | 564 | 53 | 86 | 89 | 3 | 43 | ja | 2 Tage n. 10. I. | 23 | 1 Tag n. 11. I. | 24 | |
| | T 17 | | | 3050 | 553 | 64 | 96 | 98 | 2 | | ja | 3 Tage n. 6. I. | 14 | 1 Tag n. 7. I. | 15 | |
| | T 18 | | | 2900 | 386 | 55 | 88 | 97 | 9 | 40 | ja | 1 Tag n. 7. I. | 15 | 3 Tage n. 7. I. | 17 | |
| | T 19 | 18 | 45 | 1938 | 830 | 67 | 109 | 112 | 3 | | ja | | | | | |
| | T 20 | | | 3190 | 336 | 55 | 95 | 97 | 2 | 38 | ja | | | | | |
| | T 21 | | | 2340 | 371 | 55 | 95 | 97 | 2 | 41 | ja | 2 Tage n. 10. I. | 23 | 1 Tag n. 11. I. | 24 | |
| III. Tiere n. Behandlungsende weiterbeobachtet und später getötet | T 22 | 9 | 22,5 | 1750 | 422 | 54 | 73 | 141 | 68 | 41 | ja | 5 Tage n. 9. I. | 24 | 6 Tage n. 9. I. | 25 | 22 |
| | T 23 | 12 | 30 | | 436 | 55 | 81 | 203 | 122 | 41 | ja | 1 Tag n. 6. I. | 13 | 1 Tag n. 8. I. | 18 | 98 |
| | T 24 | | | 3270 | 266 | 55 | 79 | 188 | 109 | 51 | ja | 1 Tag n. 7. I. | 15 | 2 Tage n. 8. I. | 18 | 83 |
| | T 25 | 15 | 37,5 | 3420 | 249 | 55 | 90 | 157 | 67 | 41 | ja | 2 Tage n. 10. I. | 23 | 1 Tag n. 11. I. | 24 | 35 |
| | T 26 | | | 3100 | 257 | 54 | 87 | 188 | 101 | 35 | ja | 2 Tage n. 5. I. | 11 | 2 Tage n. 6. I. | 14 | ø geblieben |
| | T 27 | 18 | 45 | 2120 | 513 | 59 | 99 | 193 | 91 | 39 | ja | 3 Tage n. 7. I. | 17 | 1 Tag n. 8. I. | 18 | ø geblieben |
| | T 28 | | | 1970 | 507 | 54 | 94 | 187 | 93 | 41 | ja | 2 Tage n. 9. I. | 21 | 3 Tage n. 10. I | 24 | ø geblieben |
| | T 29 | | | 3140 | 255 | 54 | 94 | 132 | 38 | 40 | ja | 1 Tag n. 10. I. | 22 | 1 Tag n. 11. I | 24 | 40 |

[1] H. = Heilung; [2] pr. H. = praktisch geheilt.

## Tabelle 2. Versuche mit Fuadin und Emetin

### Fuadin

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tiere kurz n. Behandlungsende getötet | F 1 | 6 | 0,65 ccm | 2900 | 249 | 53 | 65 | 67 | 2 | 37 | nein | | | | | |
| | F 2 | 12 | 1,30 ccm | 2800 | 250 | 54 | 80 | 69 | 2 | 40 | nein | | | | | |
| | F 3 | 18 | 1,95 ccm | 2320 | 246 | 54 | 94 | 71 | 2 | 40 | ja | 2 Tage n. 12. I. | 28 | 1 Tag n. 13. I. | 29 | |
| | F 4 | 24 | 2,60 ccm | 2570 | 251 | 54 | 108 | 110 | 2 | 36 | nein | | | | | |
| Tiere nach Behandlung weiterbeobachtet | F 5 | 12 | 1,30 ccm | 2890 | 246 | 54 | 80 | 122 | 52 | 40 | ja | 2 Tage n. 12. I. | 28 | 3 Tage n. 12. I. | 29 | 25 |
| | F 6 | 18 | 1,95 ccm | 2250 | 252 | 52 | 92 | 136 | 44 | 38 | ja | 2 Tage n. 12. I. | 28 | 1 Tag n. 13. I. | 29 | 46 |
| | F 7 | 24 | 2,60 ccm | 2790 | 250 | 54 | 108 | 188 | 80 | 43 | ja | 2 Tage n. 14. I. | 32 | 2 Tage n. 15. I. | 35 | ø geblieben |

### Emetin

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tiere kurz nach Behandlung getötet | E 1 | 6 | 0,012 g | 2480 | 248 | 52 | 63 | 66 | 3 | 40 | nein | | | | | |
| | E 2 | 12 | 0,024 g | | 803 | 67 | 93 | 96 | 3 | | ja | 1 Tag n. 8. I. | 18 | 2 Tage n. 9. I. | 21 | |
| | E 3 | 12 | 0,024 g | 2090 | 247 | 52 | 77 | 82 | 5 | 42 | nein | | | | | |
| | E 4 | 18 | 0,036 g | 2820 | 254 | 54 | 94 | 96 | 2 | 42 | ja | 2 Tage n. 4. I. | 9 | 1 Tag n. 5. I. | 10 | |
| | E 5 | 24 | 0,048 g | | 720 | 62 | 119 | 122 | 3 | | ja | 1 Tag n. 13. I. | 32 | 2 Tage n. 14. I | 35 | |
| | E 6 | | 0,048 g | 2860 | 255 | 54 | 107 | 110 | 3 | 42 | nein | | | | | |
| Tiere nach Behandlung weiterbeobachtet | E 7 | 12 | 0,024 g | | 412 | 55 | 81 | 174 | 93 | | ja | 1 Tag n. 6. I. | 13 | 1 Tag n. 8. I. | 18 | 42 |
| | E 8 | | 0,024 g | 2900 | 266 | 53 | 79 | 108 | 29 | 44 | ja | 3 Tage n. 12. I. | 29 | 4 Tage n. 12. I. | 30 | 115 |
| | E 9 | 18 | 0,036 g | 2470 | 258 | 54 | 94 | 146 | 52 | 42 | ja | 2 Tage n 6. I. | 14 | 1 Tag n. 7. I. | 15 | 51 |
| | E 10 | 25 | 0,05 g | 2690 | 250 | 55 | 111 | 204 | 93 | 37 | ja | 1 Tag n. 8. I. | 17 | 4 Tage n. 9. I. | 21 | 36 |

| Lebende Würmer bei Sektion gefunden | | | | | | | Wurmausbeute, bezogen auf Zerkarienzahl | Wieviel ♀♀ kommen auf 100 ♂♂ | Länge der ♂♂ (Mittel) in mm | Länge der reifen ♀♀ (Mittel) in mm | Eizahl pro 1 ♀ (Mittel) | Prozentsatz der ♀♀ ohne Eier | Mirazidien-Schlüpfversuche bei Sektion mit: | | | | Differentialzählung der Eier in der Darmwand in % | | | | Heilergebnis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesamtzahl | | | In Mesenterialvenen und Pfortader | | In Leber | | | | | | | | Leber | Lunge | Darmwand | Darminhalt | Frisch abgelegte Eier | Eier in der Entwicklung | Eier mit reifem Mirazidium | Tote Eier | |
| ♂+♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 157 | 76 | 81 | 76 | 81 | 0 | 0 | 44,0 % | 107 | 7,50 | 10,85 | 112,9 | 0 | + | + | + | | 8,13 | 39,38 | 4,62 | 47,87 | |
| 215 | 139 | 76 | 134 | 76 | 5 | 0 | 53,3 % | 55 | 5,84 | 11,86 | 77,3 | 0 | + | + | + | | 4,32 | 64,41 | 6,10 | 25,17 | |
| 144 | 78 | 66 | 68 | 66 | 10 | 0 | 27,3 % | 85 | 7,45 | 10,52 | 170,7 | 0 | + | + | + | | 4,16 | 62,48 | 10,24 | 23,12 | |
| 288 | 142 | 146 | 141 | 145 | 1 | 1 | 44,1 % | 103 | 8,93 | 12,17 | 114,8 | 0 | + | + | + | | 10,68 | 42,54 | 8,30 | 38,48 | |
| 133 | 66 | 67 | 66 | 67 | 0 | 0 | 38,0 % | 102 | 8,10 | 12,20 | 138,3 | 0 | + | + | + | | 7,20 | 52,10 | 9,60 | 31,10 | |
| 41 | 18 | 23 | 18 | 21 | 0 | 2 | 16,5 % | 128 | 8,72 | 12,73 | 126,8 | 0 | + | ø | + | | 0 | 7,20 | 4,50 | 88,30 | |
| 263 | 188 | 75 | 180 | 74 | 6 | 1 | 61,2 % | 40 | | | | | | | | | | | | | neg. |
| 146 | 79 | 67 | 64 | 59 | 15 | 8 | 25,2 % | 85 | 7,36 | 10,71 | 59,1 | 0 | | | | | | | | | neg. |
| 201 | 157 | 44 | 143 | 44 | 8 | 0 | 30,0 % | 28 | 5,63 | 8,52 | 71,2 | 5 | + | + | + | + | 2,91 | 67,04 | 6,95 | 23,10 | neg. |
| 219 | 110 | 109 | 109 | 108 | 1 | 1 | 40,2 % | 100 | 5,82 | 8,83 | 52,4 | 0 | + | + | + | + | 0 | 26,61 | 25,58 | 47,81 | neg. |
| 54 | 35 | 19 | 22 | 14 | 13 | 19 | 21,7 % | 54 | 6,01 | 6,94 | 5 | 6,3 | + | + Sp. | ø | + | | | | | neg. |
| 67 | 53 | 14 | 43 | 14 | 10 | 0 | 19,2 % | 26 | 5,25 | 7,19 | 20 | 0 | + | + | + | ø | 0 | 4,94 | 14,80 | 80,26 | neg. |
| 88 | 45 | 43 | | | | | 19,2 % | 96 | 5,20 | 8,28 | 13,6 | 10 | + | + | + | | | | | | neg. |
| 32 | 27 | 5 | 14 | 0 | 13 | 5 | 7,1 % | 19 | 6,08 | 6,30 | 0 | 100 | + | ø | + | + Sp. | 0 | 0 | 4,13 | 95,87 | neg. |
| 67 | 45 | 22 | 37 | 19 | 8 | 3 | 26,8 % | 49 | 5,83 | 5,81 | 5,2 | 53,8 | | | | | 0 | 0 | 0,60 | 99,40 | neg. |
| 21 | 19 | 2 | | | | | 3,6 % | 11 | | | | | + | + | + | + Sp. | | | | | neg. |
| 51 | 29 | 22 | 29 | 22 | 0 | 0 | 6,2 % | 76 | 5,05 | 6,46 | 5,6 | 60 | | | | | 0 | 0 | 0 | 100,0 | neg. |
| 108 | 55 | 53 | 53 | 51 | 2 | 2 | 30,6 % | 96 | 5,31 | 6,66 | 15,6 | 4,3 | | | | | 0 | 0 | 1,13 | 98,87 | neg. |
| 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 4 | 3 | 3,5 % | 71 | 5,56 | 6,35 | 1,2 | 25 | ø | ø | ø | ø | 0 | 0 | 0 | 100,0 | neg. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 % | | | | | | ø | ø | ø | ø | 0 | 0 | 0 | 100,0 | H.[1] |
| 70 | 55 | 15 | 47 | 15 | 8 | 0 | 20,8 % | 27 | 4,90 | 5,86 | 1,5 | 81,6 | ø | ø | ø | ø | 0 | 0 | 0 | 100,0 | neg. |
| 40 | 33 | 7 | | | | | 7,1 % | 21 | | | | | ø | ø | ø | | 0 | 0 | 0 | 100,0 | neg. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 % | | | | | | ø | ø | ø | | 0 | 0 | 0 | 100,0 | H. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 % | | | | | | ø | ø | ø | ø | 0 | 0 | 0 | 100,0 | H. |
| 35 | 0 | 35 | | | | | 4,2 % | nur ♀♀ | | Nur unreife Kümmerformen | | | | | | | Keine Eier gefunden | | | | pr. H.[2] |
| 5 | 4 | 1 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1,5 % | 20 | 4,58 | 6,80 | 9 | 0 | ø | ø | ø | ø | 0 | 0 | 0 | 100,0 | neg. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 % | | | | | | ø | ø | ø | ø | 0 | 0 | 0 | 100,0 | H. |
| 71 | 43 | 28 | 28 | 28 | 15 | 0 | 16,8 % | 65 | 7,12 | 10,79 | 108,5 | 0 | + | + | + | | 9,78 | 40,42 | 4,38 | 45,42 | neg. |
| 56 | 36 | 20 | 36 | 20 | 0 | 0 | 12,8 % | 56 | 7,14 | 11,62 | 180 | 0 | + | + Sp. | + | + | 13,63 | 47,16 | 10,59 | 28,52 | neg. |
| 8 | 7 | 1 | 3 | 1 | 4 | 0 | 3,0 % | 14 | 5,88 | 12,30 | 157 | 0 | + | + | + | + | | | | | neg. |
| 35 | 17 | 18 | 17 | 18 | 0 | 0 | 14,1 % | 106 | 7,93 | 10,88 | 98,5 | 0 | ø | | + | + | 13,09 | 58,73 | 16,00 | 12,18 | neg. |
| 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0,78 % | 0 | | | | | ø | ø | ø | ø | 0 | 0 | 0 | 100,0 | pr. H. |
| 10 | 10 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 2,0 % | 0 | 4,93 | | | | ø | ø | ø | | 0 | 0 | 0 | 100,0 | pr. H. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 % | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 | 100,0 | H. |
| 61 | 29 | 32 | 29 | 32 | 0 | 0 | 23,9 % | 110 | 6,88 | 10,10 | 57,7 | 0 | | | | | 13,60 | 49,40 | 11,40 | 25,60 | neg. |
| 77 | 39 | 38 | 33 | 32 | 6 | 6 | 30,9 % | 97 | 6,83 | 9,13 | 78 | 0 | +++ | +++ | ø | ++ | 0 | 39,60 | 11,00 | 49,40 | neg. |
| 42 | 24 | 18 | 11 | 11 | 13 | 7 | 16,8 % | 75 | 6,14 | 6,57 | 32 | 0 | ø? | ++ | ø? | + | 0 | 4,91 | 4,91 | 90,13 | neg. |
| 66 | 45 | 21 | 29 | 19 | 16 | 2 | 26,8 % | 47 | 5,85 | 7,67 | 30,7 | 26,7 | ø | ø | ø | ø | 0 | 0 | 0 | 100,00 | neg. |
| 106 | 52 | 54 | 52 | 54 | 0 | 0 | 40,1 % | 104 | 7,53 | 9,63 | 63 | 0 | + | + | +++ | + | 7,50 | 33,83 | 8,83 | 49,83 | neg. |
| 49 | 41 | 8 | 12 | 8 | 29 | 0 | 19,9 % | 20 | 6,30 | 13,00 | 101,8 | 0 | + | ø | + | + | 4,69 | 28,65 | 6,83 | 59,84 | neg. |
| 55 | 27 | 28 | 27 | 28 | 0 | 0 | 21,4 % | 104 | 8,24 | 13,07 | 116,6 | 0 | + | ø | 0 | ++ | 1,54 | 16,47 | 15,66 | 66,33 | neg. |
| | | | | | | | 0 % | | | | | | ø | ø | | ø | 0 | 0 | 0 | 100,00 | H. |
| 127 | 91 | 36 | 42 | 35 | 49 | 1 | 51,3 % | 40 | 6,06 | 10,46 | 20,7 | 53,3 | +++ | + | + Sp. | + | 0 | 7,59 | 9,87 | 82,54 | neg. |
| 290 | 225 | 65 | 122 | 64 | 103 | 1 | 36,1 % | 29 | 6,05 | 9,37 | 35,2 | 45,5 | | | | | | | | | neg. |
| 49 | 25 | 24 | 24 | 23 | 1 | 1 | 19,8 % | 96 | 8,30 | 11,24 | 2,9 | 88,9 | + | | ø | ø | | | | | neg. |
| 26 | 13 | 13 | 13 | 13 | 0 | 0 | 10,2 % | 100 | 9,02 | 11,62 | 53,3 | 33,3 | +++ | + | + | | 0 | 0 | 0,2 | 99,8 | neg. |
| 167 | 105 | 62 | 105 | 62 | 0 | 0 | 23,2 % | 59 | 7,43 | 10,72 | 17,8 | 63,6 | | | | | | | | | neg. |
| 131 | 68 | 63 | 67 | 63 | 1 | 0 | 51,4 % | 93 | 8,57 | 10,07 | 24,5 | 30,0 | + | ø | + Sp. | ø | 1,88 | 6,92 | 1,28 | 89,92 | neg. |
| 157 | 76 | 81 | | | | | 38,1 % | 107 | 7,94 | 11,55 | 79,4 | 0 | +++ | ø | +++ | ++ | | | | | neg. |
| 73 | 30 | 43 | 30 | 43 | 0 | 0 | 27,4 % | 143 | 8,36 | 11,75 | 157,1 | 0 | +++ | ø | +++ | + | 15,74 | 56,12 | 5,84 | 22,30 | neg. |
| 36 | 17 | 19 | 16 | 18 | 1 | 1 | 14,0 % | 112 | 9,18 | 12,21 | 132,2 | 0 | + | + | + | + | 2,7 | 31,0 | 3,6 | 62,7 | neg. |
| 65 | 33 | 32 | 33 | 32 | 0 | 0 | 26,0 % | 97 | 8,70 | 11,51 | 83,3 | 0 | + | + | ø | + | 0 | 15,54 | 0 | 84,46 | neg. |

Wenn wir die gesamte Wurmausbeute unserer 6 Kontrolltiere berücksichtigen, so entsprechen 100 Männchen 88,4 Weibchen. Um ein möglichst natürliches Geschlechterverhältnis zu erzielen, hatten wir die Kaninchen mit den Zerkarien von mehr als 8 Oncomelanien infiziert. Nur im Beginn unserer Arbeiten waren bei einigen wenigen Tieren weniger Schnecken verwendet worden, so in dem Versuch K 2, in dem sich offenbar aus diesem Grunde ein starkes Vorherrschen der Männchen ergeben hatte. Wenn wir die Würmer dieses Versuches außer Betracht lassen, so kommen auf 100 Männchen 100,8 Weibchen. Ein derartig gut ausgeglichenes Geschlechterverhältnis entspricht auch unseren Erfahrungen in anderen Versuchen mit Bilharzia japonica an Affen, Hunden, Katzen und Mäusen.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Unbehandelt: | 6 (5) | Versuche. | Auf | 100 | ♂♂ | kommen | 88,4 | (100,8) ♀♀ |
| 2—4 Injektionen: | 4 | » | » | 100 | » | » | 55,2 | ♀♀ |
| 6 » : | 3 | » | » | 100 | » | » | 57,1 | » |
| 9 » : | 3 | » | » | 100 | » | » | 47,8 | » |
| 12 » : | 6 | » | » | 100 | » | » | 67,3 | » |
| 15 » : | 4 | » | » | 100 | » | » | 37,4 | » |
| 18 » : | 4 (2) | » | » | 100 | » | » | 158,1 | (7,1) ♀♀ |

Wie die obenstehende Zusammenstellung der nach der Zahl der Injektionen angeordneten Versuchsgruppen erkennen läßt, kommen bei den behandelten Tieren in allen Gruppen weniger Weibchen auf 100 Männchen als bei den Kontrollen, außer in der 18-Spritzen-Gruppe, die ein Verhältnis von 158,1 Weibchen auf 100 Männchen zeigt. Einzeln betrachtet, sind die Ergebnisse der 4 Versuche dieser Gruppe hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses sehr ungleich. Bei T 20 kam auf 4 Männchen 1 Weibchen (100 : 25), und bei T 25 entsprachen 10 Männchen 0 Weibchen. Bei T 19 fanden wir dagegen keine Männchen und 35 Weibchen, und zwar durchweg kleine verkümmerte Exemplare, wie sie bei Männchenmangel aufzutreten pflegen. Dieser Versuch ist für die Beurteilung der vorliegenden Frage wenig geeignet, weil offenbar von vornherein das weibliche Geschlecht stark vorgeherrscht hatte. T 19 ist wie K 2 eines der Tiere, die mit den Zerkarien nur weniger Schnecken infiziert worden waren. Der 4. Versuch K 29 zeichnet sich dadurch aus, daß die Behandlung trotz 18 Injektionen eine auffallend geringe Reduktion der Wurmzahl (Infektionsausbeute 23,9%) ergeben hatte. Derartige Versager der Therapie hat auch FAIRLEY bei einigen Versuchstieren beobachtet. So dürfte auch dieser Versuch für die Beurteilung der vorliegenden Frage ungeeignet sein. Wenn wir die beiden Versuche T 19 und T 29 ausschalten, so ergibt sich für die 18-Spritzen-Gruppe ein Verhältnis von 7 ♀♀ zu 100 ♂♂ und bei Betrachtung aller Versuchsgruppen eine mit

der Zahl der Injektionen zunehmende Verschiebung des Geschlechterverhältnisses zuungunsten der Weibchen. Wir glauben aus den Ergebnissen auf eine höhere Empfindlichkeit der Weibchen gegenüber Brechweinstein schließen zu können.

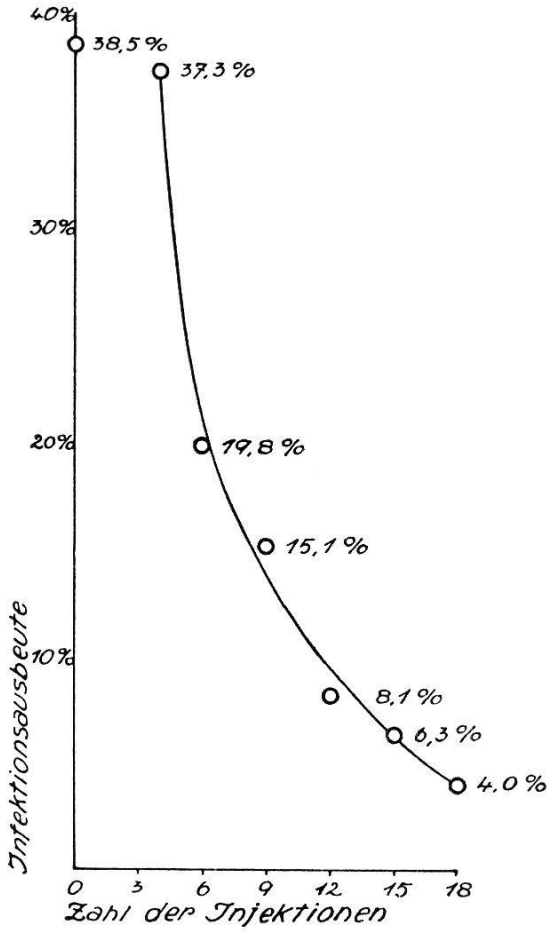


*Abb. 1.* Abnahme der Infektionsausbeute (Prozentsatz der bei der Sektion angetroffenen Würmer, bezogen auf die Zahl der bei der Infektion verwendeten Zerkarien) mit der Zahl der Tartarus-Injektionen.

*Verteilung der Bilharzien im Gefäßsystem:* Wir haben die in den Mesenterialvenen und dem freien Pfortaderstamm sitzenden lebenden Würmer getrennt von denen der Leber gesammelt und ausgezählt, um festzustellen, ob die Behandlung eine Verlagerung hervorruft. Das scheint in der Tat in begrenztem Umfange der Fall zu sein.

| | Zahl der Bilharzien in: | | | | Hundertsatz der Würmer mit Lebersitz | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mesent.-Venen + Pfortader | | Leber | | | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| Unbehandelte Tiere (6) | 503 | 456 | 16 | 3 | 3,1 | 0,7 |
| Alle behandelten und kurz danach getöteten Tiere (13) | 748 | 423 | 88 | 42 | 10,5 | 9,0 |
| Alle behandelten und erst nach längerer Beobachtungszeit getötet. Tiere (7) | 118 | 99 | 26 | 0 | 18,1 | 0 |

Die obenstehende Übersicht zeigt, daß der Prozentsatz der in der Leber befindlichen Würmer in der Gruppe der behandelten und kurz danach getöteten Kaninchen höher liegt als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Er ist bei den Männchen über 3mal und bei den Weibchen annähernd 13mal so groß. Wir haben keinen Grund zu der Annahme, daß die Bilharzien in der Leber der Tartarus-Wirkung weniger ausgesetzt sind als in den vom Darme kommenden Gefäßen. Abgetötete Würmer gleiten bekanntlich mit dem Blutstrome in die Leber hinein. Es ist denkbar, daß auch ein Teil der durch die Therapie geschädigten, aber überlebenden Würmer den Halt an der Mesenterialvenenwand lockert und passiv den Weg der toten Bilharzien einschlägt.

Bei den behandelten und erst nach längerer Beobachtungszeit getöteten Kaninchen saßen 18,1% der gesamten Männchen, die überlebt und sich inzwischen erholt hatten, in den Lebergefäßen, während das weibliche Geschlecht hier jetzt völlig fehlte. Anscheinend findet also keine Rückwanderung gegen den Blutstrom der in die Leber geglittenen Männchen statt. Das Verschwinden der Weibchen in den Lebergefäßen beruht vielleicht darauf, daß die geschädigten Weibchen als das empfindlichere Geschlecht hier noch nach Behandlungsende den Folgen der Therapie erlegen sind.

*Größe der Würmer:* Beeinflußt der Brechweinstein die Körpergröße der Bilharzien? Bei der Untersuchung dieser Frage waren alle die Faktoren, von denen bekanntermaßen die Größe der Würmer abhängt, als etwaige Fehlerquellen zu berücksichtigen. Maßgebliche Faktoren dieser Art sind in erster Linie das Alter der Bilharzien und der Einfluß des Paarungspartners. Auch der Sitz (Kleinbleiben von B. japonica und B. mansoni in der Lunge und der Vena cava), die Wirtsspezies (Kleinbleiben von B. japonica z. B. in Laboratoriumsratten) und die Infektionsstärke können von Einfluß sein.

Alle Bilharzien waren bei Beginn unserer Therapieversuche über das Wachstumsalter hinaus, und die Infektionsdauer lag bei den Kontrolltieren innerhalb derselben Grenzen wie bei den behandelten, so daß also von dieser Seite keine Störung der Ergebnisse zu erwarten war. Alle gemessenen Würmer entstammten den Mesenterialvenen, dem Pfortaderstamm oder den Pfortaderästen der Leber. Innerhalb dieser Gefäßbereiche konnten wir keine durch den Sitz bedingten Größenunterschiede feststellen. Die Wirtsart war stets die gleiche, und die Stärke der Infektionen hielt sich in mäßigen Grenzen.

Somit bleibt als mögliche Fehlerquelle bei unseren Messungen nur der *Einfluß des Paarungspartners* übrig. In einem Teile unserer Versuche traten neben den geschlechtlich voll entwickelten, großen Weibchen auch die kleinen, geschlechtlich unreifen Formen auf, die eine Folge des Ausbleibens der Paarung sind (*Severinghaus,* 1928, *Sagawa, Ogi* und *Sumikoshi,* 1928). Wir fanden diese Kümmerweibchen nicht nur bei ausgesprochenem Weibchenüberschuß,

sondern sahen sie in kleiner Zahl öfter auch bei Anwesenheit von ungefähr gleich viel Männchen wie Weibchen, vermißten sie aber bei Männchenüberschuß. Bei 6 Versuchstieren *mit* Kümmerweibchen ergab sich unter Berücksichtigung des gesamten Wurmbestandes ein Männchen/Weibchen-Verhältnis von 100 : 122, bei 8 Versuchstieren *ohne* Kümmerweibchen ein Verhältnis von 100 : 70. Bei 4 Kaninchen, die teils unbehandelt, teils mit Mitteln behandelt worden waren, die die Größe der Bilharzien nicht beeinflussen, und von denen jedes neben normal gereiften gepaarten auch verkümmerte ledige Weibchen beherbergte, haben wir die Körperlänge beider Sorten von Weibchen gemessen. 60 normale Weibchen waren 7,7—16,8 mm, im Mittel 12,01 mm lang. 37 Kümmerweibchen maßen 2,4—6,6 mm, im Durchschnitt 3,9 mm, erreichten also durchschnittlich kaum ein Drittel der Länge der gepaarten Weibchen. Wir haben bei unseren Messungen beide Sorten von Weibchen streng unterschieden und nur die reifen Formen ausgewertet.

Auch das Männchen von B. japonica erreicht ohne weibliche Paarungspartner nicht seine volle Größe, doch ist der Unterschied nicht so erheblich wie beim Weibchen. Die ledigen Männchen erlangen im Gegensatz zum Weibchen Geschlechtsreife, so daß es dem einzelnen Männchen nicht mit Sicherheit anzusehen ist, ob es ledig oder gepaart war. Wir hatten in unseren Versuchen versäumt, von vornherein eine Trennung gepaarter und ungepaarter Männchen vorzunehmen, mußten deshalb in Versuchen mit Männchenüberschuß die Möglichkeit in Kauf nehmen, etwas zu niedrige Durchschnittswerte der Körperlänge zu erhalten. Wir haben nur insofern eine Korrektion vorgenommen, als wir bei der Berechnung des Mittelwertes für unbehandelte Kaninchen von den 6 Kontrollen das Tier K 2 mit seinem Männchenüberschuß außer Betracht gelassen haben.

| | Versuchsgruppe | Gemess. Würmer aus wieviel Kanin. stammend | ♂♂ Zahl der gemessenen | ♂♂ Länge im Mittel | ♀♀ Zahl der gemessenen | ♀♀ Länge im Mittel |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Unbehandelt | 5 | 117 | *7,97 mm* | 142 | *11,58 mm* |
| Nach Behandlungsende getötet | 2—4 Inj. | 3 | 106 | *6,15 mm* | 95 | *8,95 mm* |
| | 6 » | 3 | 93 | *5,46 mm* | 40 | *7,53 mm* |
| | 9 » | 2 | 51 | *5,77 mm* | 17 | *5,87 mm* |
| | 12 » | 3 | 49 | *5,24 mm* | 45 | *6,56 mm* |
| | 15 » | 1 | 37 | *4,90 mm* | 13 | 5,86 *mm* |
| | 18 » | 1 | 4 | *4,58 mm* | 1 | *6,80 mm* |
| Nach Behandlung weiter beobachtet | 9 Inj. | 1 | 19 | *7,12 mm* | 10 | *10,79 mm* |
| | 12 » | 2 | 36 | *6,77 mm* | 17 | *11,66 mm* |
| | 15 » | 1 | 15 | *7,93 mm* | 13 | *10,88 mm* |
| | 18 » | ♂♂ aus 2<br>♀♀ aus 1 | 34 | *6,30 mm* | 10 | *10,10 mm* |

In der obenstehenden Tabelle sind die Ergebnisse der Messungen gruppenweise zusammengefaßt. Die Würmer aus unbehandelten Tieren waren durchschnittlich im männlichen Geschlechte 7,97 mm lang, im weiblichen (unter Weglassung der oben erwähnten Kümmerformen) 11,58 mm. Die Gruppe der behandelten und kurz danach getöteten Tiere ergab durchweg niedrigere Werte, und zwar nahm die Durchschnittslänge in beiden Geschlechtern

ziemlich regelmäßig mit der Zahl der Tartarus-Injektionen ab (Abb. 2). Die Weibchen, auf die 15 Injektionen Brechweinstein eingewirkt hatten, waren im Mittel nur noch 5,86 mm, d. h. etwa halb so lang wie die Weibchen unbehandelter Tiere.

In den mit 18 Injektionen behandelten Kaninchen wurde nur 1 reifes Weibchen angetroffen. Es war 6,8 mm lang und fiel damit etwas aus der Reihe heraus. Es ist anzunehmen, daß ein aus einer größeren Zahl von Weibchen errechneter Mittelwert sich besser dem Gesamtergebnis eingefügt hätte.

Bei dem Längenverlust handelt es sich nicht etwa um eine scheinbare Größenabnahme, die durch einen Breiten- und Dickenzuwachs ihren Ausgleich findet. Wir haben bei den Weibchen neben der Länge auch die Breite (an der breitesten Körperstelle) gemessen und festgestellt, daß diese unter der Tartaruswirkung sich in etwa demselben Maße verringert wie die Länge. Wir verzichten auf eine Wiedergabe der Ergebnisse dieser Messungen und begnügen uns mit der Feststellung, daß die Brechweinsteinbehandlung zu einer tatsächlichen Größenabnahme der Bilharzien ohne merkliche Änderung der Proportionen führt, wie Abb. 3 veranschaulicht.

Die reifen Weibchen, die durch Tartarus-Wirkung stark an Körperlänge eingebüßt haben, reichen bis in den Größenbereich der Weibchen hinab, die infolge Ausbleibens der Paarung verkümmert geblieben sind. Beide Typen abnorm kleiner Weibchen können bei flüchtiger Betrachtung miteinander verwechselt werden. Doch macht der Zustand der Genitalien eine Unterscheidung möglich (siehe S. 43 und S. 47 ff.).

Übrigens scheinen auch die an sich schon kleinen ledig gebliebenen Kümmerweibchen unter dem Einfluß des Brechweinsteins noch weiter an Körperlänge einzubüßen. Solche, die nicht unter Antimonwirkung gestanden hatten, waren — wie schon gesagt — durchschnittlich 3,9 mm lang, während die Kümmerweibchen des mit 6 Tartarusinjektionen behandelten Tieres T 7 im Mittel 2,99 mm und die des mit 18 Einspritzungen behandelten Tieres T 19 durchschnittlich 2,94 mm maßen.

Ist die durch das Antimonpräparat bewirkte Größenabnahme der Bilharzien eine bleibende, oder nehmen überlebende Würmer nach Aussetzen der Schädigung wieder ihre normale Größe an? Diese Frage wird durch die Versuche T 22 bis T 29 beantwortet, in denen wir Kaninchen erst 38—122 Tage nach Abschluß der Behandlung getötet hatten (Tab. 1 unten und Abb. 2 rechts). Die durchschnittliche Länge der Weibchen hat bei den mit 12 Einspritzungen behandelten Tieren völlig, bei den mit 9, 15 und 18 Injektionen behandelten annähernd wieder die Ausgangsgröße erreicht. Die Männchen, die der Einwirkung von 15 Einspritzungen ausgesetzt gewesen waren, sind wieder bei der ursprünglichen Größe angelangt, während die aus den Versuchen mit 9, 15 und 18 Injektionen etwas unter diesem Maße geblieben sind, jedoch auch

deutlich an Größe zugenommen haben. Wahrscheinlich hat in diesen letztgenannten Versuchen nur der Mangel an weiblichen Paarungspartnern hemmend auf die Wiederherstellung der Ausgangsgröße gewirkt. Es ergibt sich also, daß der durch das Medikament bewirkte Größenverlust ausgleichbar ist.

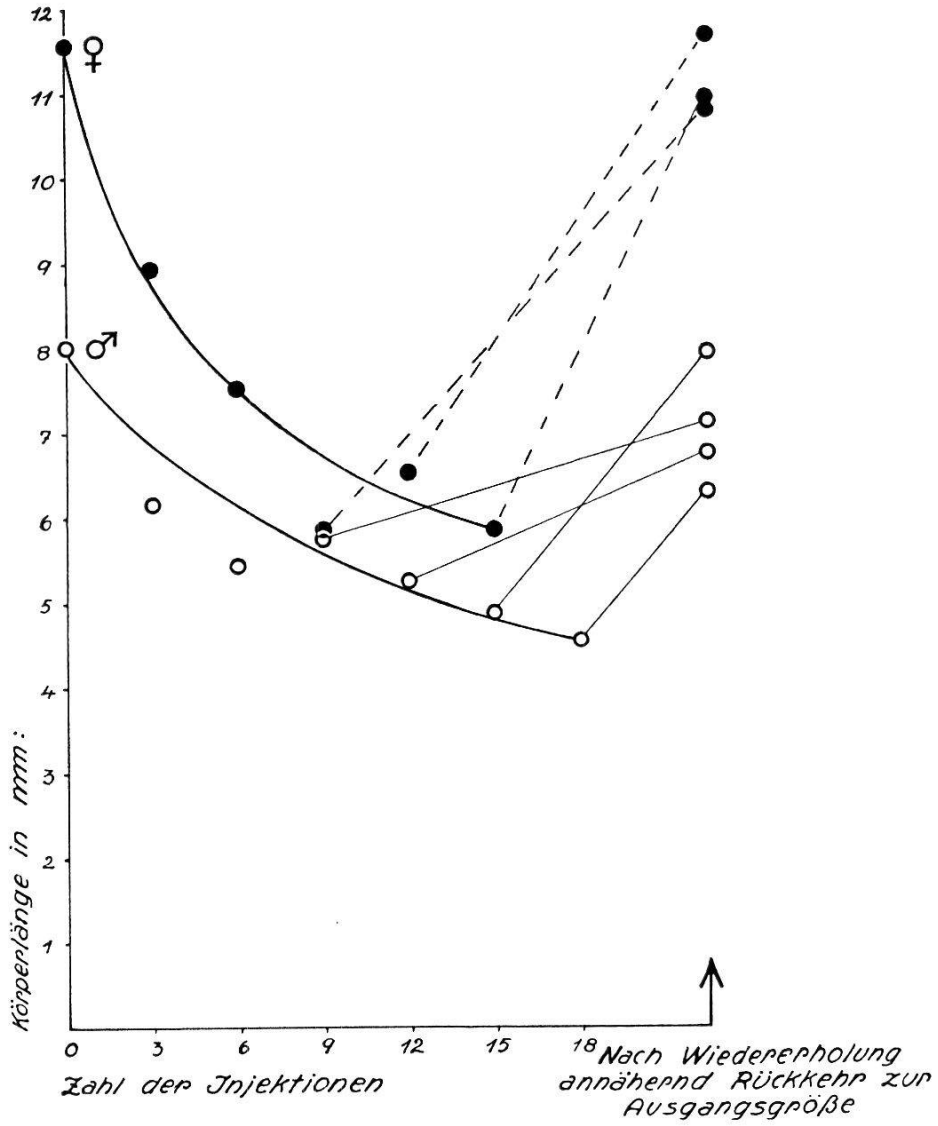


*Abb. 2.* Abnahme der Körperlänge beim Männchen und Weibchen mit zunehmender Zahl der Tartarus-Injektionen. 38—122 Tage nach Abschluß der Behandlung haben die Würmer wieder die Ausgangsgröße erreicht oder sich dieser genähert.

*Darmfüllung:* Bei normalen Exemplaren von Bilharzia japonica ist der Darmkanal mit einer dunklen Masse ausgefüllt, die, in dicker Schicht betrachtet, tiefschwarz aussieht. Dort, wo sie in dünner Schicht liegt, zeigt sie sich aus kleinen dunkelbraunen Körnchen zusammengesetzt. Diese sind der Rückstand verdauter Erythrozyten. Sie werden durch die Mundöffnung in die Blutbahn ausgestoßen und dann als Bilharziapigment in den R. E.-Zellen von Milz und Leber abgelagert. Für gewöhnlich findet man

im Darmkanal normaler Würmer, abgesehen von Leukozyten, nur den schwärzlichen Verdauungsrückstand, hin und wieder in seinem Anfangsteil auch eine hellere Masse gelblicher Körnchen, die offenbar ein Zwischenprodukt der Blutverdauung sind. Frische unveränderte Erythrozyten waren in den Würmern unserer unbehandelten Kontrolltiere nur ausnahmsweise zu finden. Ihr Abbau muß sehr rasch und schon im vorderen Darmabschnitt erfolgen. Im Gegensatz hierzu leisten die weißen Blutkörperchen, die man namentlich bei Männchen in sehr großer Zahl findet, der Verdauung stärkeren Widerstand. Sie bewahren nicht selten selbst in den tieferen Darmabschnitten eine gute Färbbarkeit ihrer Kerne. Die Japonica-Weibchen zeigen eine viel stärkere Füllung des Darmkanals als die Männchen. Sie haben offenbar einen besonders regen Nahrungsumsatz, der mit der intensiven Eiproduktion in Zusammenhang stehen dürfte. Auffällig am Weibchen von B. japonica und für diese Art kennzeichnend ist insbesondere die pralle Füllung des Coecums, dessen Querdurchmesser gewöhnlich ¾ oder mehr des Körperdurchmessers ausmacht.

Im Laufe der Brechweinstein-Behandlung erleidet die Darmfüllung der Würmer eine auffällige, schon von NISHI erwähnte Veränderung. Bereits nach 3 Injektionen sind die schwarzen Massen bei vielen Weibchen völlig ausgestoßen worden (Abb. 3 b), bei anderen finden sich noch kleine oder größere Reste davon. Die Männchen verhalten sich entsprechend. Das entleerte Coecum des Weibchens erscheint als heller weiter Hohlraum zwischen den dunkelgefärbten Dotterstöcken. Mit zunehmender Zahl der Einspritzungen schwinden die schwarzen Reste immer mehr, können aber bei vereinzelten Exemplaren auch nach 15 Injektionen noch vorhanden sein (Abb. 3 d). Das nach 3 Injektionen noch weite Lumen des weiblichen Coecums verengert sich mit fortschreitender Behandlung. An Stelle der ursprünglichen schwarzen Füllung findet man bei vielen unter Tartarus stehenden Würmern einen blaßgelblichen Darminhalt, doch meist nur in geringer Menge. Es handelt sich dabei um rote Blutkörperchen, die teils mehr oder weniger geschrumpft, teils unverändert sind, und um gelbliche Körnchen. Wir trafen selbst im Coecum noch gut erhaltene Erythrozyten an. Gewöhnlich findet man im Darm auch Leukozyten in wechselnder Zahl mit gut färbbaren Kernen. *Diese Befunde erlauben den Schluß, daß die durch Tartarus geschädigten Würmer nach Ausstoßung der schwarzen Verdauungsrückstände noch Blut in mäßiger Menge aufnehmen, dieses aber nicht mehr in normaler Weise, d. h. bis zu dem schwärzlichen Endprodukt, verdauen. Die Funktion des Verdauungssystems und damit die Nahrungsverwertung ist also stark beeinträchtigt.*

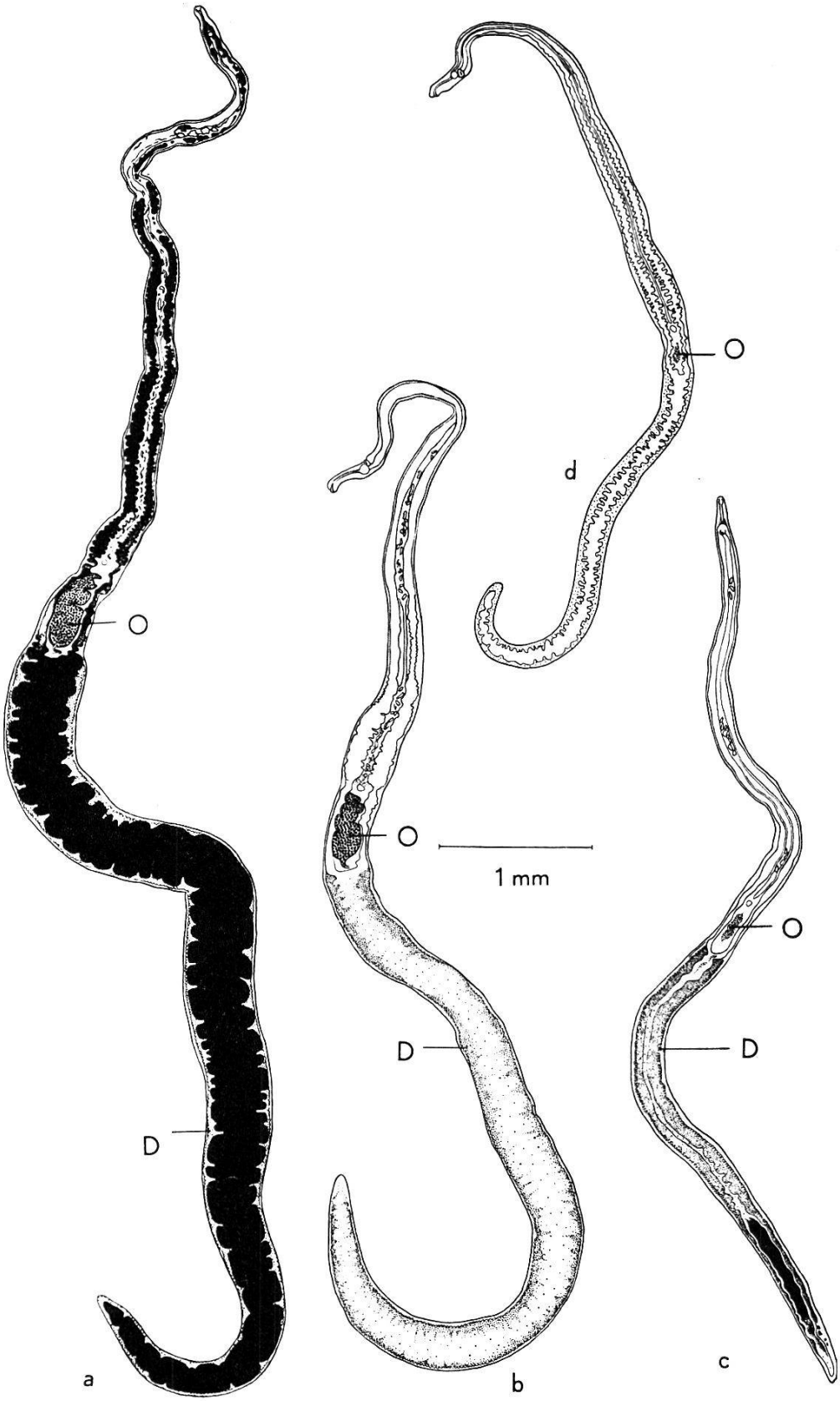


*Abb. 3.* Einwirkung von Brechweinstein auf Körpergröße, Darminhalt und Geschlechtsdrüsen des Weibchens von B. japonica. a) Normales Exemplar aus einem unbehandelten Kaninchen. b) Nach 3 Tartarus-Injektionen. Der schwärzliche Darminhalt ist ausgestoßen. c) Nach 12 Tartarus-Spritzen. Größe reduziert, Eierstock zurückgebildet, schwarzer Rest im Zökum. d) Nach 15 Tartarus-Injektionen. Körpergröße stark reduziert, Eier- und Dotterstock atrophiert, Darm und Uterus leer. (Alle Würmer im gleichen Maßstab gezeichnet.) O = Ovarium; D = Dotterstock.

Würmer, die die Kur überlebt hatten, zeigten später wieder einen normalen schwärzlichen Darminhalt.

*Hoden und Samenblase:* Die Männchen von B. japonica sind mit 7 Hoden ausgestattet, die hintereinander in einer Reihe oder

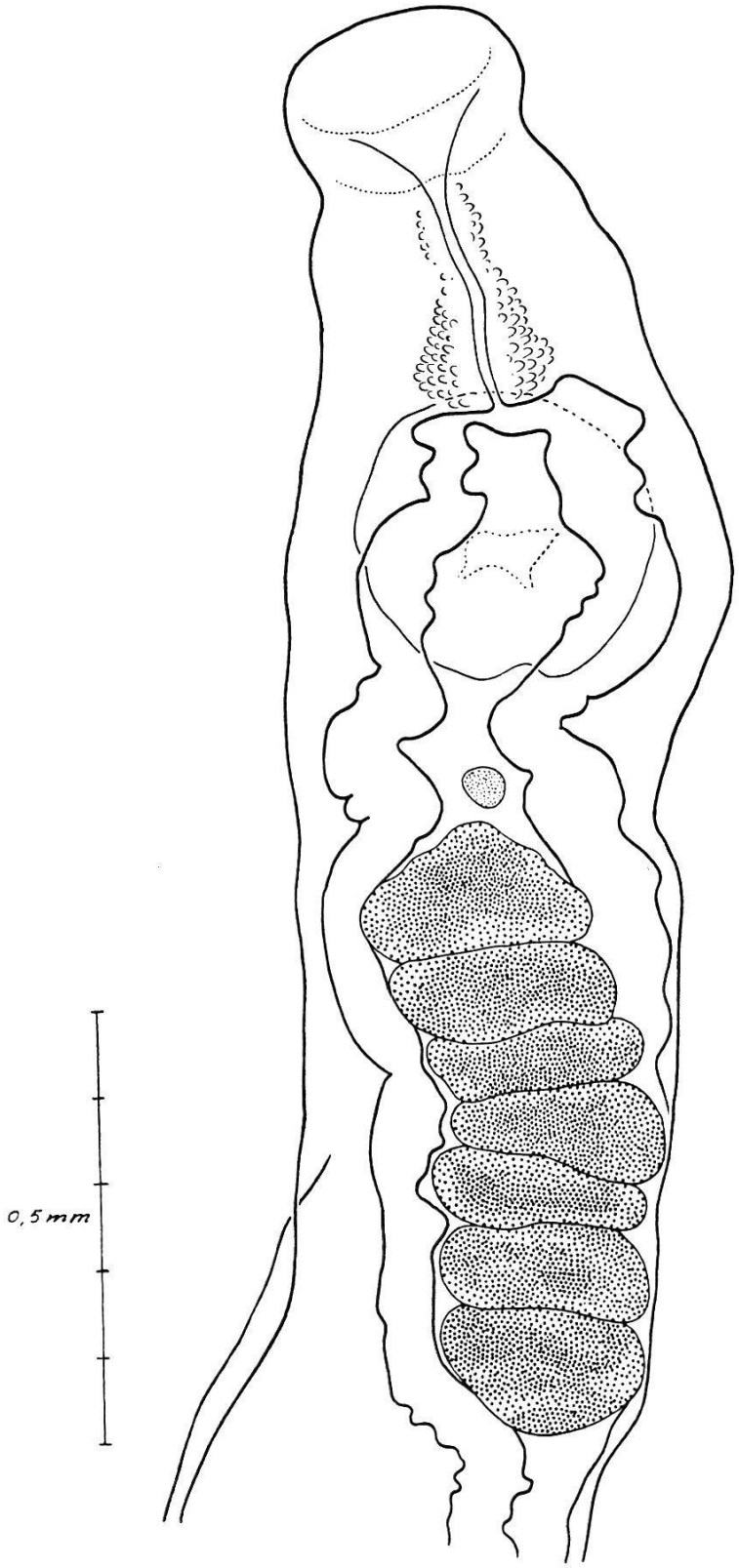


*Abb. 4.* Vorderende eines Männchens aus einem unbehandelten Kaninchen mit normal entwickelten Hoden.

alternierend angeordnet sind (Abb. 4). Jeder Hoden besteht aus einer säckchenförmigen Hüllmembran und einer dichten Masse samenbildender Zellen, an deren ventraler Kuppe meist fertige Spermatozoen lagern. Vor den Hoden, mit diesen durch ein Vas deferens verbunden, befindet sich die Samenblase, die bei reifen Männchen stets Spermatozoen enthält.

Nach 2—6 Tartarusinjektionen sind keine merklichen Veränderungen an den Hoden und der Füllung der Samenblase zu beobachten.

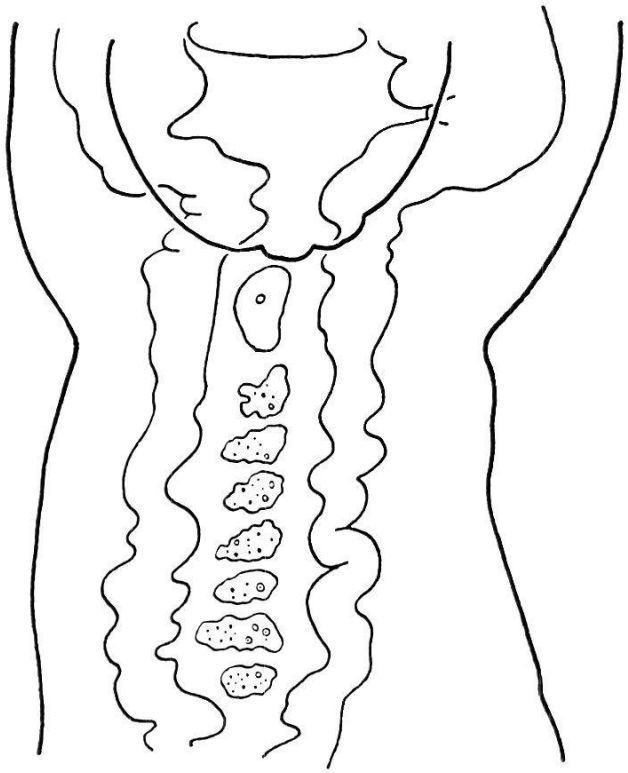

*Abb. 5.* Zerstörung der Testes nach 12 Tartarus-Injektionen. (Maßstab wie in Abb. 4.)

Nach 9—18 Injektionen zeigt sich eine Verkleinerung der Hodensäckchen und ein Schwund der spermatogenen Zellen. Zunächst kommt es zu einer Auflockerung der vorher dichtgedrängten Zellmasse und allmählich zu einer mehr oder weniger vollständigen Leerung der Hodensäckchen. Bei einigen Exemplaren, bei denen der Prozeß am weitesten fortgeschritten ist, sind schließlich in den stark zusammengeschrumpften Hodenhüllen nur noch einige gut erhaltene bläschenförmige Zellkerne, offenbar solche von Spermatogonien, zu erkennen, oder es fehlt überhaupt jeder färbbare Inhalt (Abb. 5). Während des Zellschwundes treten in den Hoden pyknotische Kerne und Chromatinkörner als Zeichen einer Zellzerstörung auf. Der Grad des Hodenschwundes geht nicht genau mit der Zahl der Tartarusinjektionen parallel. Manchmal ist der Prozeß bei den Männchen eines 9-Spritzen-Tieres schon

weiter fortgeschritten als bei solchen, die 12 Einspritzungen ausgesetzt waren. Die Samenblase ist bei manchen Männchen völlig leer, bei anderen enthält sie noch spärliche Spermatozoen oder spermatogene Zellen bzw. deren Zerfallsreste. Der letztgenannte Befund deutet darauf hin, daß samenbildende Zellen oder deren Reste durch den männlichen Geschlechtskanal ausgestoßen werden. Außerdem dürfte eine Auflösung dieser Zellen in situ an der Leerung der Hodensäckchen beteiligt sein.

Die Versuche T 22 bis T 29, in denen wir die Versuchstiere nach 9—18 Injektionen längere Zeit am Leben hielten, geben uns über die Regenerationsfähigkeit der durch Brechweinstein geschädigten Testes Aufschluß. Die Männchen, die die Kuren überlebt haben, besitzen zumeist wieder 7 Hoden von normaler Größe und Struktur und eine mit Spermatozoen gefüllte Samenblase. Bei manchen Würmern ist jedoch nur ein Teil der 7 Hoden regeneriert worden (Abb. 6) und bei vereinzelten überhaupt keiner. Von den 10 Männchen des mit 18 Injektionen behandelten Tieres T 27 besaßen 3 Exemplare je 5 Hoden, die teilweise abnorm klein waren. 2 Männchen zeigten je 4 Hoden, 2 Männchen je 2 Hoden, 2 Männchen je 1 Hoden, und 1 Männchen war ohne Testes. So gehäufte Abweichungen von der sonst sehr konstanten Siebenzahl lassen sich nicht mit angeborenen Mißbildungen erklären. Meist sind auch die Stellen, wo die zerstörten Hoden gesessen haben, als helle Räume im Parenchym oder als leere Säckchen mit deutlicher Kontur noch gut zu erkennen (Abb. 6). In manchen dieser Hohlräume haben sich Spermatozoen angesammelt, die offenbar durch das verbindende Samenkanälchen aus benachbarten funktionierenden Hoden übergetreten sind. Es entsteht dann scheinbar das Bild überzähliger «Samenblasen».

*Ovarium:* Der Eierstock normaler, ausgewachsener Japonica-Weibchen ist ein lang-ovaler Körper, der als Ausdruck seines schraubenförmigen Grundbaues beiderseits mehrere rundliche Ausbuchtungen zeigt, im übrigen aber glattrandig ist (Abb. 7). Sein zelliger Inhalt läßt zwei Hauptzonen erkennen, eine hintere, die sich im Innern als konischer Zapfen noch ein Stück nach vorn fortsetzt, und eine vordere. Die hintere Zone wird von plasmareichen polygonalen Zellen mit großen bläschenförmigen Ruhekernen eingenommen, den Stadien, die normalerweise den Weg zur Eibildungsstätte antreten (Oocyten I. Ordnung im postsynaptischen Ruhestadium). Die vordere Zone besteht aus kleineren Zellen, teils Oocyten I. Ordnung, deren Kerne sich in den verschiedenen Stadien der Synapsis befinden, teils Oogonien (NIYAMASENA, 1940).

Als erste Folge der Tartarus-Behandlung zeigt sich von der 3. Injektion an eine verstärkte Abstoßung von Eizellen, kenntlich an einer Auflockerung des Zellgefüges in der hinteren Partie des Ovariums und an dem Auftreten von Eizellen in großer, zuweilen sehr großer Zahl im Ovidukt und Ootyp, ferner in mäßiger Zahl im Uterus, wo sie normalerweise nie vorkommen. Die äußere Gestalt des Ovariums, die vorher an die einer prallgestopften Wurst erinnerte, wird zunehmend schlanker (Abb. 3). Wenn die reifen Eizellen der hinteren Zone entleert sind, werden die jüngeren unreifen Stadien der vorderen Zone ausgestoßen. Gleichzeitig unterliegen die Eierstockzellen einer rasch fortschreitenden Degeneration und Zerstörung. Es treten pyknotische Kerne in zunehmender Zahl auf. Schließlich findet man nur noch einen unscheinbaren Rest dunkel färbbarer Chromatinkörner und -Schollen. Die verschiedenen Stadien der Zerstörung des Eierstockes stehen nicht immer in vollem Einklang mit der Zahl der Tartarus-Spritzen. Bei einem unserer Tiere war bereits nach 6 Injektionen das extreme Stadium bei vielen Weibchen erreicht (Abb. 8), während ein mit 12 Einspritzungen behandeltes Kaninchen noch einige Würmer beherbergte, die fast unveränderte Ovarien zeigten. Bei

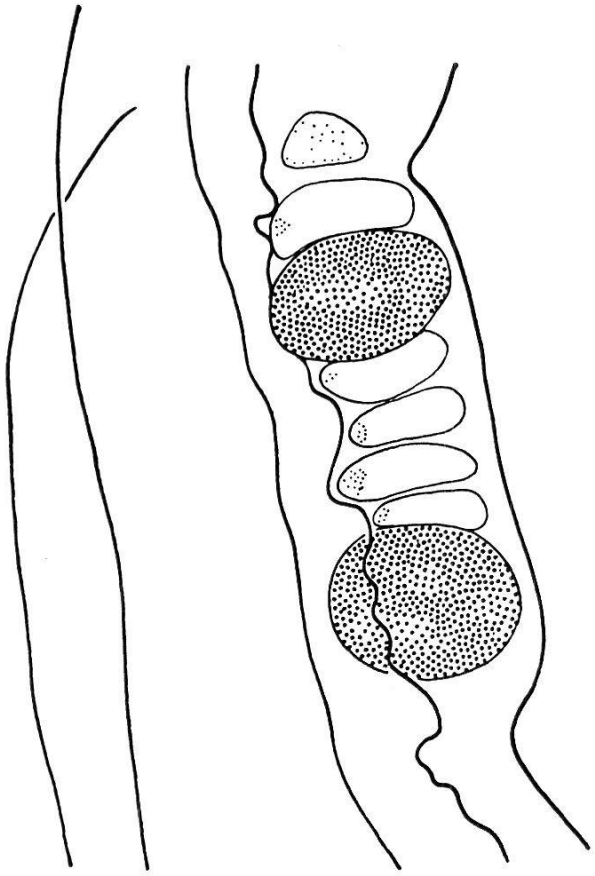

*Abb. 6.* Hodenpartie eines Männchens 68 Tage nach Beendigung einer Tartarus-Kur von 9 Spritzen. Von den 7 Testes sind nur 2 regeneriert worden. (Maßstab wie in Abb. 4.)

Betrachtung mit schwacher Vergrößerung sieht es in den Fällen extremer Zerstörung so aus, als ob das Ovarium völlig verschwunden sei. Eine genauere Untersuchung läßt jedoch erkennen, daß die zusammengeschrumpfte und in Falten gelegte Eierstockmembran noch erhalten ist und ebenso eine dieser aufsitzende Zellage (Abb. 8), deren Elemente sich durch große chromatinarme Kerne von Bläschenform auszeichnen und am vorderen und hinteren Pol besonders deutlich erkennbar sind. Wir glauben, diese Zellen, die am normalen Ovarium im Totalpräparat infolge Überlagerung durch die anderen chromatinreichen Zellen nicht sichtbar sind, als Oogonien auffassen zu können. Es sind die einzigen Zellen des Ovariums, die der Einwirkung des Medikamentes widerstehen, und zweifellos auch diejenigen, von denen die Regeneration des Keimstockes bei Weibchen ausgeht, die die Behandlung überleben. Exemplare aus Tieren, die wir erst 38—122 Tage nach einer intensiven Behandlung getötet hatten, besaßen wieder ein in jeder Hinsicht normales Ovarium.

*Dotterstock:* Gleichzeitig mit der Ausschwemmung und Zerstörung der Eizellen tritt ein augenfälliger Schwund des Dotterstockes auf. Dieses Organ besteht bei B. japonica aus zahlreichen quer zur Längsachse des Körpers verlaufenden Schläuchen (Abb. 7). Diese zweigen sich nach beiden Seiten von dem ventral-median gelegenen Dottergang ab, wenden sich, das Coecum halbkreisförmig umgreifend, zuerst dorsal-, dann medianwärts, und enden dorsal vom Coecum nahe der Mittellinie. Unter normalen Umständen sind die Schläuche der Dotterdrüse dicht mit Dotterzellen angefüllt, deren jeweils am weitesten proximal gelegene in den Dottergang übertreten, während die anderen Zellen im Schlauche nachrücken. Auch der Dottergang ist normalerweise bis zu seiner Einmündung in den Eileiter ganz von Dotterzellen erfüllt. Von der 3.—6. Tartarus-Injektion an wird die Füllung der Dotterdrüse spärlicher, und nach weiteren Einspritzungen sind schließlich im hinteren Körperabschnitt nur noch hie und da vereinzelte normale Drüsenschläuche vorhanden (Abb. 8), oder man findet im Gebiet des ehemaligen Dotterstockes verstreut kleine und größere Tröpfchen gelber Schalensubstanz, die teils einzeln, teils in kleinen Häufchen zusammenliegen und nicht mehr in Zellen eingeschlossen sind. Worauf das Verschwinden der Hauptmasse der Dotterzellen in relativ kurzer Zeit beruht, ließ sich nicht völlig klarstellen. Wenn es in erster Linie auf eine überstürzte Ausschwemmung dieser Zellen zurückzuführen wäre, hätte man Dotterzellen in ähnlichen Massen in den Geburtswegen erwarten müssen, wie wir sie bei Emetinbehandlung (S. 104) auftreten sahen. Wir trafen bei

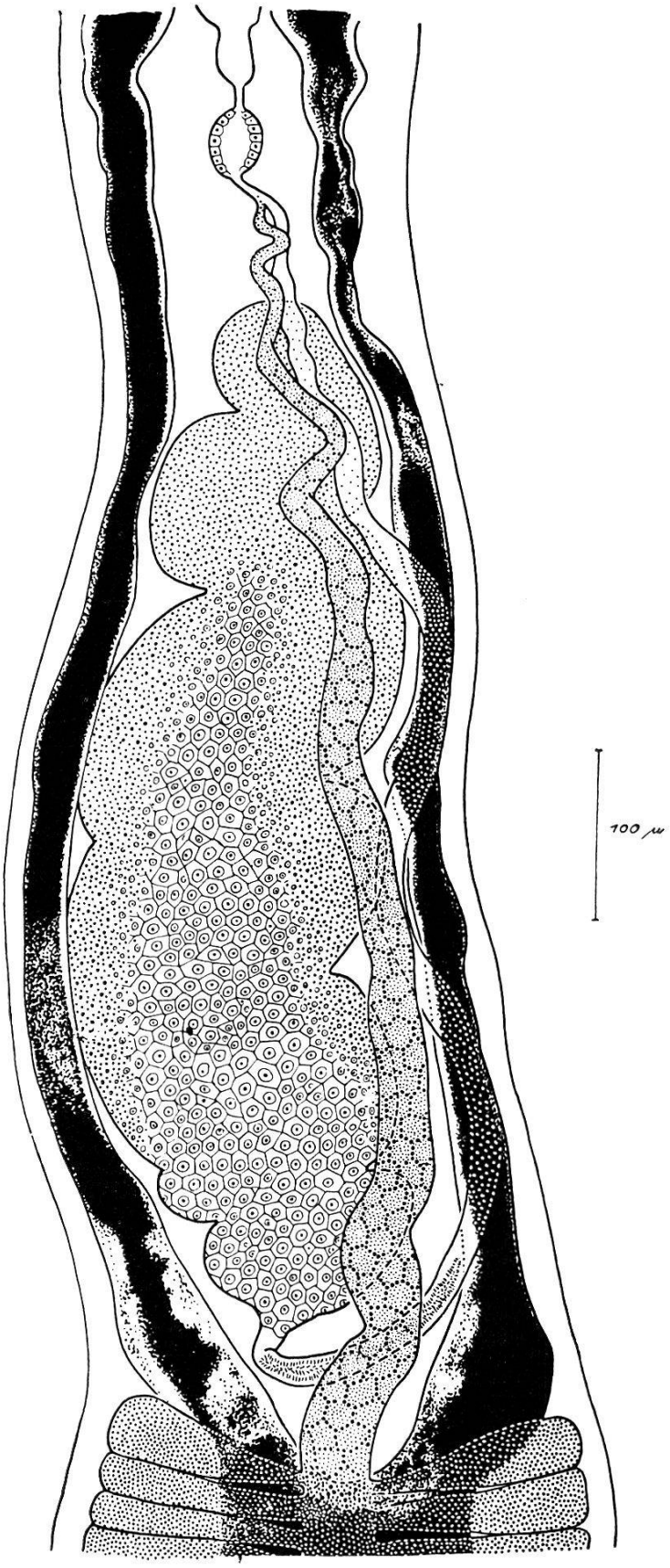


*Abb. 7.* Normale Genitalien eines Weibchens aus einem unbehandelten Kontrolltier.

den unter Tartaruswirkung stehenden Weibchen wohl hin und wieder Dotterzellen im Uterus an, aber nur bei einigen Weibchen, und stets in mäßiger Zahl. Höchst wahrscheinlich findet ein Zerfall von Dotterzellen innerhalb der Drüse statt. Hierfür sprechen die extrazellulär liegenden gelben Tröpfchen im Bereich des Dotterstockes. Möglicherweise liegt auch eine Unterbrechung der Neubildung von Dotterzellen vor. Wie der Vorgang auch ablaufen mag, sicher ist jedenfalls, daß die Weibchen bei intensiver Brechweinsteinbehandlung die Hauptmasse ihrer Dotterzellen verlieren. Wie wir beim Ovarium das Erhaltenbleiben eines regenerationsfähigen Keimlagers feststellen konnten, so müssen wir auch beim Dotterstock annehmen, daß die Bildungszellen für die Dotterzellen dem Medikament widerstehen, denn Würmer, die die Tartarusbehandlung überlebt hatten, bauten wieder einen völlig normalen Dotterstock auf.

| | Versuchsgruppe | Zahl der untersuchten ♀♀ | Gesamtzahl der Eier | Eizahl auf 1 ♀ (Mittel) | Prozentsatz der ♀♀ ohne Eier |
|---|---|---|---|---|---|
| | Unbehandelte Tiere | 61 (6)* | 7592 | 124,5 | 0 |
| Kurz nach Behandlung getötete Tiere | 2—4 Inj. | 47 (3) | 2980 | 63,4 | 2,1 |
| | 6 » | 35 (3) | 395 | 11,3 | 5,7 |
| | 9 » | 17 (2) | 87 | 5,1 | 64,7 |
| | 12 » | 42 (3) | 448 | 10,7 | 26,2 |
| | 15 » | 13 (1) | 20 | 1,5 | 84,6 |
| | 18 » | 1 (1) | 9 | | |
| | Behandelte (9—18 Inj.) und erst nach läng. Beobachtungszeit getötete Tiere | 43 (5) | 4865 | 113,1 | 0 |

* Die Zahlen in Klammern bedeuten die Zahl der Versuchstiere, aus denen die untersuchten Weibchen stammen.

*Eier im Uterus und Ootyp.* Im Gegensatz zu B. mansoni enthalten reife normale Japonica-Weibchen stets sehr zahlreiche Eier. Wir zählten bei 61 Weibchen, die den 6 unbehandelten Kontrolltieren entstammten, insgesamt 7592 Eier (siehe obenstehende Tabelle). Auf 1 Weibchen entfallen also im Mittel 124,5 Eier. Bei den Tieren, die kurz nach der 2.—4. Tartarus-Injektion getötet worden waren, fanden wir durchschnittlich 63,4 Eier je Weibchen, also nur noch halb so viele, nach 6 Injektionen 11,3 Eier, nach 9 Einspritzungen 5,1 Eier, nach 12 Injektionen 10,7 Eier und nach 15 Spritzen im Mittel 1,5 Eier je Weibchen. Für die Versuche mit 18 Einspritzungen läßt sich kein Mittelwert angeben, da nur 1 Weibchen zur Verfügung stand, das 9 abnorm kleine Eier beherbergte. Im ganzen betrachtet, nimmt also die Zahl der Eier je Weibchen annähernd mit der Zahl der Injektionen ab. In den Ver-

suchen mit 9—18 Einspritzungen, in denen den überlebenden Weibchen Gelegenheit gegeben war, sich wieder zu erholen, wurden bei der 38—122 Tage nach Behandlungsende ausgeführten Sektion im Durchschnitt 113,1 Eier je Weibchen gezählt, also wie-

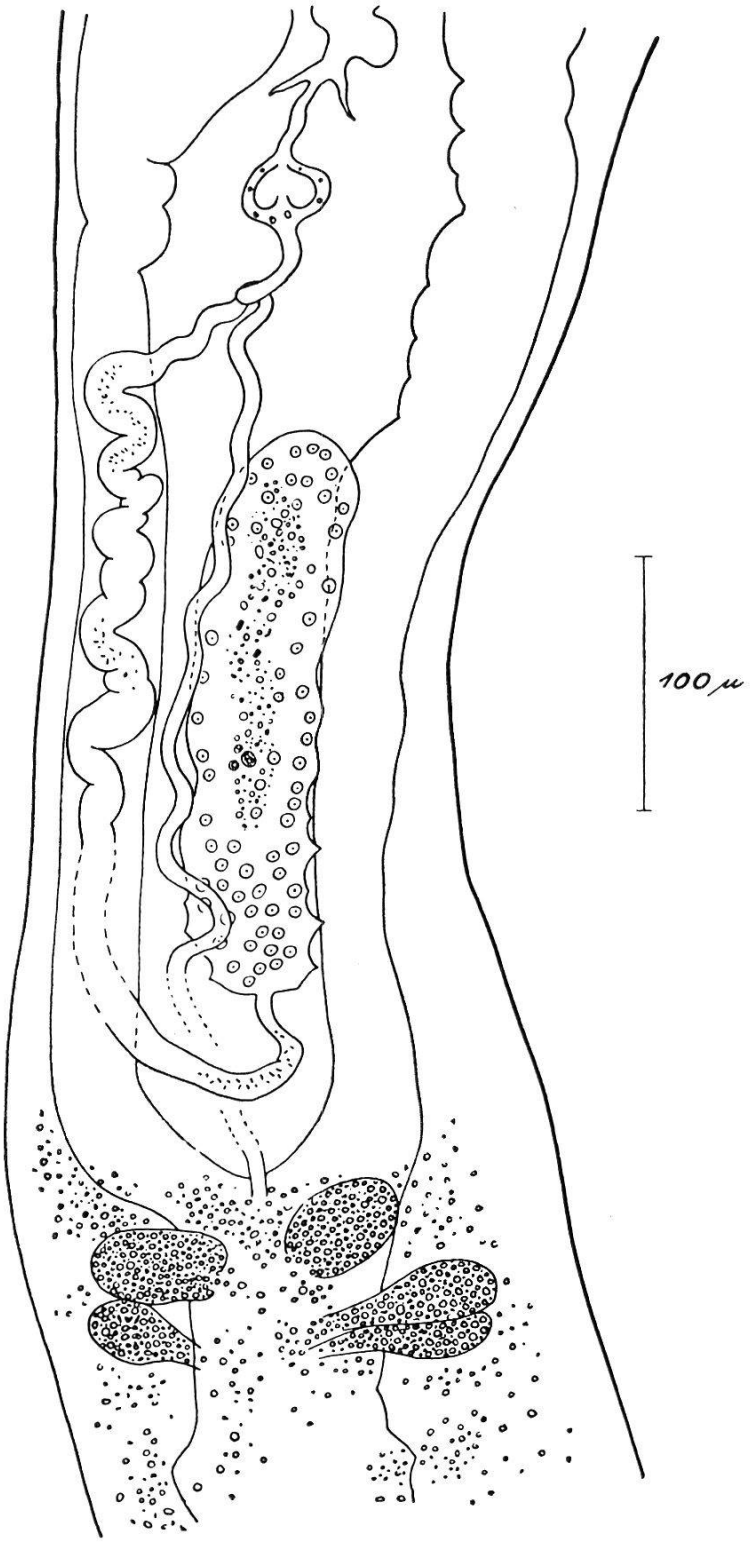


*Abb. 8.* Genitalien eines Weibchens nach 6 Tartarus-Injektionen. Hochgradiger Schwund des Eierstockes, Zerstörung des Dotterstockes bis auf kleine Reste. (Maßstab wie in Abb. 7.)

der annähernd so viele wie bei den Weibchen unbehandelter Tiere.

Wir haben ferner den Hundertsatz der Weibchen festgestellt, die ganz ohne Eier waren. Er betrug null bei den Weibchen aus den unbehandelten Kontrollierten sowie bei denen, die sich von der Einwirkung des Medikamentes wieder erholt hatten. Hingegen traten eierlose Weibchen bei den kurz nach Behandlungsende getöteten Tieren in Prozentsätzen auf, die mit der Zahl der Spritzen zunahmen. Der Hundertsatz betrug z. B. nach 2—4 Injektionen 2,1, nach 15 Einspritzungen 84,6.

Die oben angeführten Eizahlen je Weibchen umfassen die Eier des Uterus und die des Ootyps. Während der Eigehalt des Uterus über den augenblicklichen Zustand der Eiproduktion keinen sicheren Aufschluß gibt, weil die Eier dort bei fehlendem Nachschub eventuell längere Zeit lagern können, ist anzunehmen, daß ein im Ootyp — der Bildungsstätte selbst — befindliches Ei schon eher für eine tatsächlich stattfindende Eierzeugung spricht. Wenn dieser Schluß richtig ist, müssen wir auf Grund unserer Beobachtungen annehmen, daß die Eibildung nach 15 und mehr Injektionen versiegt ist, während nach der 12. Einspritzung noch vereinzelte Eier gebildet werden können. Damit ist natürlich noch nicht gesagt, daß solche Eier abgelegt werden und daß sie auch entwicklungsfähig sind. Unsere Beobachtungen an den Gewebseiern (S. 53) sprechen dagegen.

Der normale Inhalt des Bilharzia-Eies besteht bekanntlich aus einer Eizelle und einer größeren Zahl von Dotterzellen. Eine genauere Untersuchung des Ei-Inhaltes der Weibchen unserer Versuchstiere war infolge der durch die Einschließung in Dammarharz bedingten Schrumpfung der Eischale im allgemeinen nicht möglich. Immerhin konnten wir bei Weibchen behandelter Tiere einzelne Eier feststellen, die nur Dotterzellen und keine Eizelle oder nur Zerfallsprodukte von Dotterzellen enthielten.

Gestalt und Größe der Eier wichen bei den Weibchen der mit 6 und mehr Injektionen behandelten Tiere in vielen Fällen erheblich vom Normalen ab. Es handelte sich bei diesen Mißbildungen vorwiegend um abnorm kleine Eier von durchschnittlich 32 $\mu$ Länge und 22 $\mu$ Breite. Es ist anzunehmen, daß diese Zwergeier nicht entwicklungsfähig sind. Zuweilen fanden wir im Uterus Paare kleiner Eier, die durch einen Strang von Schalensubstanz miteinander verbunden waren, und nicht selten rundliche oder unregelmäßig gestaltete Konkremente, die nur aus gelber Schalenmasse bestanden.

Wir können aus den Beobachtungen über Zahl und Struktur der Eier im Weibchen folgendes schließen: Die Eibildung wurde

durch die Einwirkung des Brechweinsteins mindestens von der 6. Injektion an, wahrscheinlich schon eher, gestört und bei weiterer Behandlung schließlich ganz unterbrochen. Unter der Behandlung traten mißgebildete Eier auf, die nicht entwicklungsfähig sein dürften. Weibchen, die die Einwirkung von 9—18 Einspritzungen überlebt hatten, nahmen nach einer gewissen Erholungszeit wieder ihre normale Eiproduktion auf.

*Eier im Wirtsgewebe.* In einer Vorarbeit hatte einer von uns (VOGEL, 1942) die verschiedenen Entwicklungsstadien des lebenden Japonica-Eies und die verschiedenen Typen auf natürliche Weise abgestorbener Eier unter Verwendung frischen, unfixierten Materials untersucht und abgebildet. Es waren folgende Stadien des lebenden Eies unterschieden worden: 1. Frisch abgelegte Eier (Maulbeerform), 2. Eier im Stadium des sich entwickelnden Mirazidiums, unterteilt in 4 näher gekennzeichnete Zwischenstadien, und 3. Eier mit reifem, ausschlüpffähigem Mirazidium. Ferner wurden folgende Typen toter oder degenerierter Eier festgestellt: 4. Eier mit gestörter Embryonalentwicklung, 5. Eier mit frisch abgestorbenem Mirazidium, 6. verkalkte Eier, granulierte Eier und 8. Schalenreste.

Mit der gleichen Technik haben wir nun die Gewebseier unserer mit Brechweinstein behandelten Kaninchen untersucht, um etwaige vom Normalen abweichende, medikamentös bedingte Degenerationserscheinungen oder Absterbestadien festzustellen. Die Suche nach solchen Stadien verlief völlig ergebnislos. Die Eier zeigten die gleichen Typen wie bei unbehandelten Tieren.

Unsere prozentualen Auszählungen ließen jedoch eine deutliche Verschiebung im Zahlenverhältnis der verschiedenen Eiarten erkennen. Bei der Wiedergabe der Ergebnisse dieser Auszählungen in den Tabellen haben wir zur Vereinfachung die verschiedenen Typen toter Eier und die Eier mit gestörter Embryonalentwicklung zu einer Gruppe zusammengefaßt, also nur folgende 4 Gruppen unterscheiden: 1. Frisch abgelegte Eier, 2. Eier mit sich entwickelndem Mirazidium, 3. Eier mit reifem, lebendem Mirazidium und 4. tote Eier einschließlich solcher mit gestörter Embryonalentwicklung.

Wir betrachten zunächst die Ergebnisse der Auszählungen bei den 6 Kontrolltieren. Bei den Tieren K 1 bis K 5 stimmen die gewonnenen Prozentzahlen ziemlich gut überein. Das Ergebnis von K 6 weicht jedoch insofern von dem der übrigen Tiere ab, als die toten Eier besonders stark (88,3%) und die lebenden, insbesondere die jungen Stadien, entsprechend schwach vertreten sind. Wir führen das auf die bei diesem Kaninchen erheblich länger be-

stehende Infektion (208 Tage) und eine dadurch bedingte stärkere Anhäufung toter Eier im Gewebe zurück. Bei den übrigen Kontrolltieren erfolgte die Sektion 55—113 Tage nach der Infektion. In ähnlichen Grenzen bewegt sich auch die Infektionsdauer bei unseren kurz nach Behandlungsende getöteten Tieren (58—112 Tage), so daß ein Vergleich der Ergebnisse dieser 5 Kontrolltiere und der letztgenannten behandelten statthaft ist. Die bei den unbehandelten Tieren gewonnenen Prozentzahlen zeigen eine gewisse Gesetzmäßigkeit. Die Eier im Stadium der Entwicklung und die toten Eier sind stets am stärksten vertreten. Im Durchschnitt entfallen auf die frisch abgelegten Eier 6,9%, die Eier im Stadium der Entwicklung 52,18%, die mit reifem Mirazidium 7,77% und die toten Eier 33,15%.

Bei der Durchsicht von Schnittpräparaten gewinnt man übrigens den Eindruck, als ob der Prozentsatz der Eier mit reifen Mirazidien höher liegen müßte. Das rührt offenbar davon her, daß im Schnittbild die fast reifen und die frisch abgestorbenen Mirazidien ebenfalls als reif und lebend imponieren. Die Frischuntersuchung gestattet eine viel genauere Differenzierung der Stadien.

Wir fügen hier die Ergebnisse der 8 Versuche an, in denen die Tiere erst längere Zeit nach Behandlungsende getötet worden sind. 5 Tiere erlitten einen Rückfall der Eiausscheidung. Bei 4 derselben, die mit 9, 12, 15 und 18 Injektionen behandelt worden waren, wurden Differentialzählungen der Gewebseier durchgeführt (Tab. 1). Im Durchschnitt fanden sich 12,53% frisch abgelegte Eier, 48,95% Eier im Stadium der Entwicklung, 10,59% Eier mit reifem Mirazidium und 27,93% tote Eier. Das Ergebnis ähnelt dem der Kontrollversuche. Die Eier im Stadium der Entwicklung und die toten Eier sind prozentual am stärksten vertreten. Bei 3 Tieren dieser Gruppe war kein Rezidiv aufgetreten. Die Differentialzählungen ergaben dementsprechend in jedem Fall 100% tote Eier.

Wir wenden uns nun der Gruppe der kurz nach Behandlungsende getöteten Kaninchen zu. *Frisch abgelegte Eier* in der typischen Maulbeerform waren nach der 3. Injektion (T 3) noch zu einem geringen Hundertsatz vertreten. Sie fehlten nach der 4., 6., 9., 12., 15. und 18. Einspritzung völlig. *Eier im Stadium der Entwicklung* erfuhren nach der 4.—6. Injektion (T 4 und T 6) eine deutliche Abnahme, um von der 9. Einspritzung (T 8) an ganz zu verschwinden. Der Hundertsatz der *Eier mit reifem Mirazidium* nahm von der 9. Injektion an (T 8) deutlich ab. Nach 12 Spritzen war bei einem Tier (T 12) noch ein sehr kleiner Prozentsatz vorhanden, bei einem weiteren Kaninchen (T 10), bei dem keine Differentialzählung ausgeführt worden war, ergab der Mirazidien-

Schlüpfversuch mit Darm-, Leber- und Lungengewebe sowie Darminhalt noch ein positives Ergebnis. Bei 3 weiteren 12-Spritzen-Tieren (T 11, 13 und 14) sowie bei allen, die 15 und 18 Injektionen erhalten hatten, fehlten reife, lebende Mirazidien bei den Differentialzählungen, was durch die negativ ausgefallenen Schlüpfversuche bestätigt wurde, und die Gruppe der toten Eier machte jetzt 100% aus. *Es hat sich also ergeben, daß die lebenden Eier unter der Behandlung in der Reihenfolge ihrer Entwicklungsstadien verschwanden, zuerst die jüngsten Stadien, zuletzt die ältesten.*

Wie sind diese Befunde zu deuten? *Frisch abgelegte Eier* waren 7 Tage nach Behandlungsbeginn (T 3) noch spärlich vorhanden und vom 9. Tag an (T 4) verschwunden. Hieraus ist zu entnehmen, daß vom 9. Tage an keine Eier, wenigstens keine von normaler Struktur, mehr abgelegt worden sind. Da dieses Stadium offenbar nicht länger als 1 Tag dauert (VOGEL, 1942), ist anzunehmen, daß die letzten Eier spätestens am 7. oder 8. Tage nach Behandlungsbeginn abgelegt worden sind. *Eier im Stadium der Entwicklung* waren am 16. Tage nach Behandlungsbeginn (T 6) noch spärlich nachweisbar, vom 19. Tage an (T 8) nicht mehr. Demnach waren die Mirazidien der zuletzt abgelegten Eier am 17., 18. oder 19. Tage ausgereift. Hieraus ergibt sich eine Entwicklungszeit von 9—12 Tagen. Auf einem anderen Wege hatte Vogel (1942) die Entwicklungsdauer des Japonica-Eies im Mäuseversuch auf 10 Tage bestimmt. Beide Ergebnisse stimmen gut überein. Die Entwicklungsdauer wird also durch die Tartarusbehandlung nicht wesentlich beeinflußt.

*Lebende reife Mirazidien* wurden bei 1 Tier (T 10) noch 27 Tage und zum letzten Male in spärlicher Zahl bei einem anderen Tiere (T 12) 29 Tage nach Behandlungsbeginn angetroffen. Sie fehlten erstmalig bei 1 Tier (T 11) 28 Tage, ferner bei 2 weiteren (T 13 und T 14) 29 Tage nach Beginn der Therapie. Der 29. war also der letzte Tag, an dem noch lebende Eier nachweisbar waren. Da die letzten Eier am 7. oder 8. Tage nach Behandlungsbeginn abgelegt worden waren, so ergibt sich für unsere Versuchsserie eine maximale Lebensdauer von 21 oder 22 Tagen. Wenn wir 10 Tage für die Entwicklungszeit rechnen, so verbleibt für das reife Mirazidium eine Frist von höchstens 11—12 Tagen.

*Handelt es sich hierbei um die normale oder eine durch Einwirkung des Medikamentes verkürzte Lebensspanne?* Wir waren zunächst geneigt, das letztere anzunehmen. Wenn man die großen Mengen reifer Eier, die sich oft in Schnittpräparaten darbieten, berücksichtigt, so möchte man glauben, daß solche Anhäufungen

nur bei einer hohen Lebensdauer der Mirazidien möglich sind. Aber vielleicht unterschätzen wir hierbei die Produktionskraft des Bilharzia-Weibchens. Die Frage ließ sich nur durch Festlegung der bisher unbekannten *normalen* Lebensdauer der Eier im Wirtsgewebe klären. Wir unterzogen uns dieser Aufgabe in der schon mehrfach erwähnten Vorarbeit (VOGEL, 1942) und stellten fest, daß das Japonica-Ei im Lebergewebe des Kaninchens — von der Ablage an gerechnet — höchstens 21 Tage lebt, also genau so kurz wie unter Tartarus-Behandlung. *Damit war klar erwiesen, daß der Brechweinstein die Gewebseier nicht abtötet. Das Verschwinden lebender Eier im Stuhl beruht lediglich auf der Unterbrechung der Legetätigkeit der Weibchen. Die zuletzt abgelegten Eier reifen unter der Behandlung noch normal heran und sterben dann nach kurzer Frist auf natürliche Weise aus.* Wenn bei der Behandlung von Patienten mit Antimon die lebenden Eier in den Entleerungen immer mehr zugunsten der toten zurücktreten, so rührt das nicht von einer Abtötung der Eier durch das Medikament her. Vielmehr verschwinden die lebenden Eier, weil sie in Ermangelung von Nachschub in den Geweben aussterben, und die toten Eier, die schon vor der Behandlung den lebenden in einem kleinen Prozentsatz im Urin oder Kot beigemengt waren, bleiben als einzige übrig.

*Heilergebnisse:* Als *geheilt* bezeichnen wir Tiere, bei denen keine Würmer und weder im Kot noch im Gewebe von Darmwand, Leber und Lunge lebende Eier durch direkte mikroskopische Untersuchung und durch Mirazidien-Schlüpfversuche nachweisbar waren. Als *praktisch geheilt* werden solche Tiere betrachtet, die hinsichtlich des Eier- und Mirazidiennachweises die obigen Bedingungen erfüllten und bei denen nur Männchen oder nur Weibchen in mäßiger Zahl angetroffen wurden.

Von den 10 Tieren, die 9 oder weniger Injektionen erhalten hatten, ist keines geheilt oder praktisch geheilt worden. Von 7 12-Spritzen-Tieren ist nur eines geheilt worden. Von den 6 Kaninchen, die 15 Injektionen erhalten hatten, sind 3 geheilt und 1 praktisch geheilt worden. Das letztgenannte Tier enthielt nur 2 Männchen. Von den 6 18-Spritzen-Tieren sind 2 geheilt und 2 praktisch geheilt worden. Eins der beiden letztgenannten Tiere beherbergte 25 Kümmerweibchen, das andere 10 Männchen. Hiernach sieht es so aus, als ob eine Behandlung mit 18 Injektionen keinen Vorteil gegenüber einer solchen mit 15 Einspritzungen bietet.

(Fortsetzung folgt.)

# Miscellanea.

## Eine systematische Bemerkung zur Arbeit: H. Vogel und W. Minning: Ueber die Einwirkung von Brechweinstein, Fuadin und Emetin auf Bilharzia japonica und deren Eier im Kaninchenversuch. (Acta Tropica, vol. 4, 1947.)

Den vorliegenden Bemerkungen sei vorausgeschickt, daß wir uns nicht mit dem Inhalt der Arbeit, welcher von großem Interesse ist, befassen wollen, sondern daß eine nomenklatorische Unrichtigkeit bereinigt werden muß.

Im Jahre 1852 beschrieb *Bilharz* aus den Mesenterialvenen eines in Kairo verstorbenen Eingeborenen einen getrennt geschlechtlichen Trematoden, den er mit dem Namen *Distomum haematobium* belegte. Sehr bald aber erkannte man, daß der Schmarotzer nicht in das Genus *Distomum* Diesing, 1850 gehörte. Aus diesem Grunde schuf *Weinland* 1858 die Gattung *Schistosoma* (*σχίξειν* = trennen, *σῶμα* = Körper), so daß *Distomum haematobium* Bilharz, 1852 zu *Schistosoma haematobium* (Bilharz, 1852) Weinland, 1858 wurde. Dabei ist aber nicht zu vergessen, daß der Erreger der Schistosomiasis urogenitalis noch verschiedene andere Gattungsnamen erhielt.

So wurde er 1858 von *Diesing* mit dem Namen *Gynaecophorus* (*γυνή* = Weib; *φορεῖν* = tragen) belegt, während 1859 *Cobbold* in memoriam Bilharz's den Parasiten *Bilharzia* nannte. Im gleichen Jahre schuf *Moquin-Tandon* das Genus *Thecosoma* (*θήκη* = Schachtel; Kapsel; *σῶμα* = Körper).

Da *Weinland* als erster den Namen *Schistosoma* verwendet hat, um eine sichere Abtrennung vom Genus *Distomum* durchzuführen, gehören alle Vertreter der Unterfamilie *Schistosomatinae* Stiles und Hassall, 1898, entsprechend den internationalen Regeln der Nomenklatur, in das Genus *Schistosoma* Weinland, 1858.

*Vogel* und *Minning* haben wohl auf Grund einer Angabe aus *Ruge, R., Mühlens, P.,* und *Zur Verth, M.:* «Krankheiten und Hygiene der warmen Länder» (5. A. 1942, pag. 358: «Es wird hier der alteingeführte Name *Bilharzia* gebraucht, der von *Meckel von Hemsbach* 1856 stammt und prioritätsberechtigt ist vor *Schistosoma* Weinland 1858»), die *Schistosoma japonicum* Katsurada, 1904 mit dem Genusnamen *Bilharzia* belegt. Angefügt sei hier der Vollständigkeit halber, daß auch *Blacklock, D.B.*, and *Southwell, T.:* «A Guide to Human Parasitology» (4. A. 1945) auf pag. 136 in einer Fußnote bemerken: «According to Senn the generic name *Bilharzia* Meckel, 1856, has priority.» Trotzdem haben sie aber den Genusnamen *Schistosoma* beibehalten.

Da uns in der neueren Literatur über die Pärchenegel die Bezeichnung *Bilharzia japonica* (Katsurada, 1904) nirgends begegnet ist, haben wir die Arbeiten über die Schistosomiasen genauer durchgesehen.

*Leuckart* («Die Parasiten des Menschen etc.», 1886—1901) behandelt den Erreger der Schistosomiasis urogenitalis recht eingehend und gibt auch einen kurzen geschichtlichen Ueberblick über die Entdeckung des Parasiten und die bis zu seiner Zeit bekannte Literatur. Er verwendet dabei allerdings den Genusnamen «*Bilharzia* Cobbold, 1859». Da *Leuckart* seinerzeit der beste Kenner der deutschen parasitologischen Literatur war, hätte er sicherlich die Bezeichnung «*Bilharzia*» nicht *Cobbold,* sondern *Meckel von Hemsbach* zugeschrie-

ben, wenn dieser wirklich schon 1856 diesen Namen in der Literatur eingeführt hätte.

Die reichsten Kenntnisse über die systematische Literatur der Schmarotzer besaß *Ch. Wardell Stiles*, welcher zusammen mit *A. Hassall* den «Index-Catalogue of Medical and Veterinary Zoology» herausgegeben hat. Hier findet sich eine lückenlose Zusammenstellung aller auf dem Gebiete der Parasitologie erschienenen Arbeiten. Man sucht aber vergeblich eine Angabe über *Meckel von Hemsbach*. Das gleiche gilt auch für den «Key-Catalogue of the Worms reported for Man» (1926), ebenfalls von den beiden genannten Wissenschaftlern herausgegeben. Im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. IV, 1928 behandeln *Ad.* und *G. A. Lutz* die Schistosomen-Infektionen. Im historischen Überblick wird *Meckel von Hemsbach* nicht erwähnt. Auch in den bekannten Lehrbüchern von *Faust:* «Human Helminthology» und *Mackie, T. T., Hunter, G. W.,* and *Worth, C. B.:* «A Manual of Tropical Medicine» sind Angaben über den in Frage stehenden Autor nicht zu finden. Was die Fußnote in *Blacklock* and *Southwell* anbetrifft, muß bemerkt werden, daß es uns nicht möglich war, Angaben über *Senn* zu finden.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß der Name *Schistosoma japonicum,* den der Schmarotzer 1904 von *Katsurada* erhalten hat, mit Recht besteht, so lange nicht die genaue Literaturangabe über *Meckel von Hemsbach* ausfindig gemacht worden ist. Die Regeln der Nomenklatur sind eindeutig und klar und müssen unter allen Umständen eingehalten werden, sollen nicht systematische Unklarheiten entstehen. Ohne zwingende Gründe dürfen Namensänderungen nicht vorgenommen werden.

*Hans A. Kreis,* Bern.