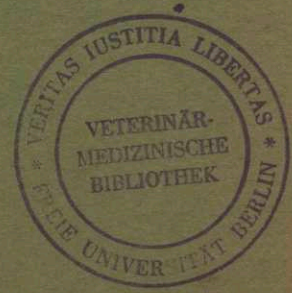




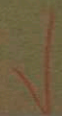
Beitrag zur Behandlung
der Hundepiroplasmose ◊
mittels Trypanblau. ◊ ◊

von

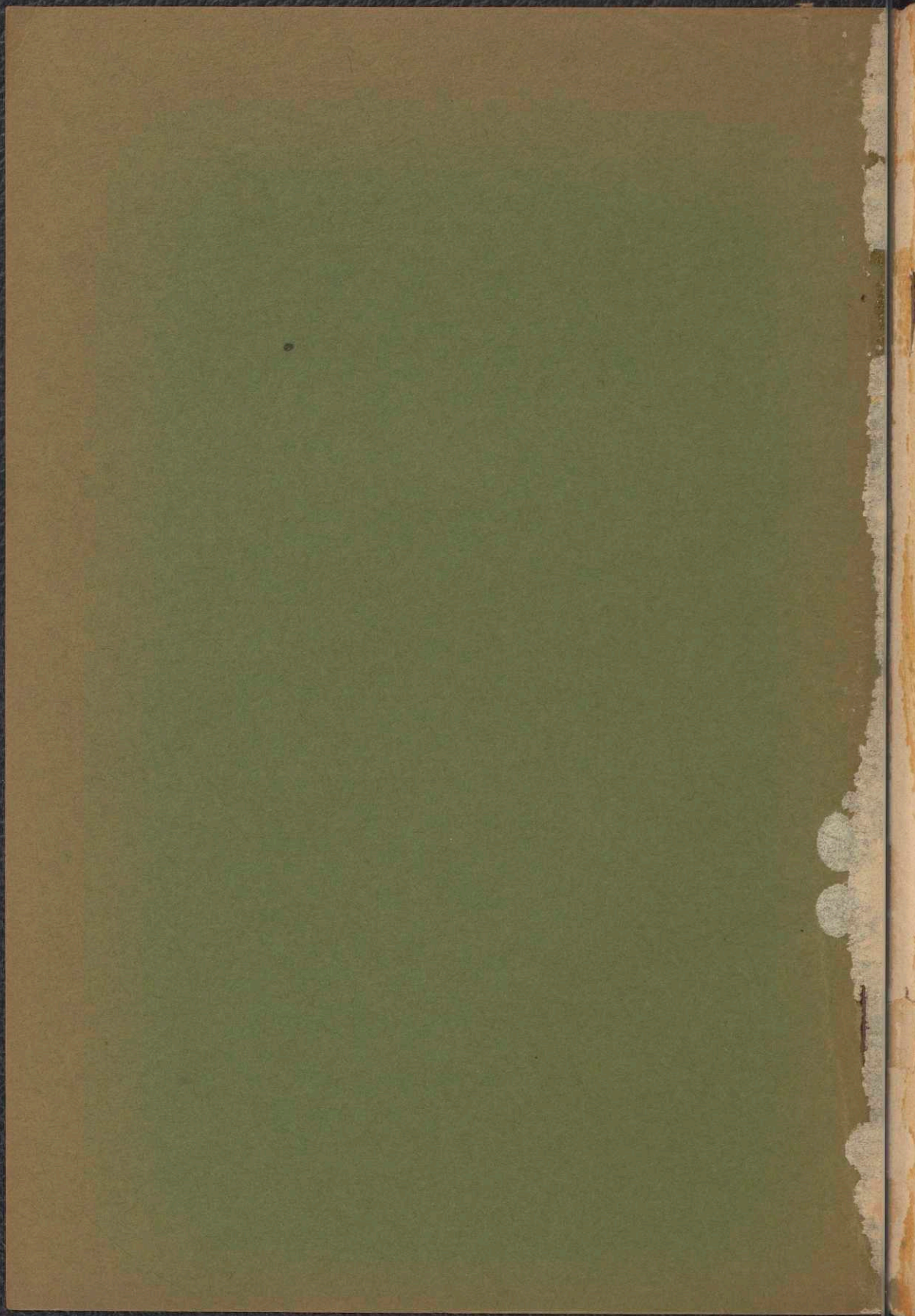
Jans Bumann.



19.11



1955, 71



Aus dem Hygienischen Institut der Kgl. Tierärztl. Hochschule zu Berlin.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Frosch.)
(Abteilungsvorsteher: Dr. P. Knuth.)

Beitrag zur Behandlung der Hundepiroplasmose
mittels Trypanblau.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines

Doctor Medicinae Veterinariae

der

Königlichen Tierärztlichen Hochschule zu Berlin.

Vorgelegt von

Hans Bumann,

approb. Tierarzt und Unterveterinär,

aus Osterode am Harz.

Berlin 1911.

Gedruckt mit Genehmigung der Königl. Tierärztlichen Hochschule
zu Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. P. Frosch.

Meinen lieben Eltern zur Freude.

Hans Bumann.

1875

Einleitung.

Die von P. Ehrlich aufgestellte Behauptung, daß die Verteilung chemischer Stoffe im Organismus das Bindeglied zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirkung darstellt, ist lange Zeit unbeachtet geblieben. Erst nachdem diese Lehre als Urquelle der Seitenkettentheorie in der Immunitätslehre von großer Bedeutung geworden war, begann sie auf ihrem eigenen Gebiet Boden zu fassen (1).¹ Mehrere Forscher begannen nun, ihre Richtigkeit experimentell zu beweisen und zugleich praktisch zu verwerten.

Dies geschah in der Weise, daß man chemische Mittel suchte, welche einerseits von bestimmten Parasiten aufgenommen werden und diese abzutöten imstande sind, die andererseits aber in den zur Abtötung nötigen Mengen ohne großen Schaden vom Organismus vertragen werden.

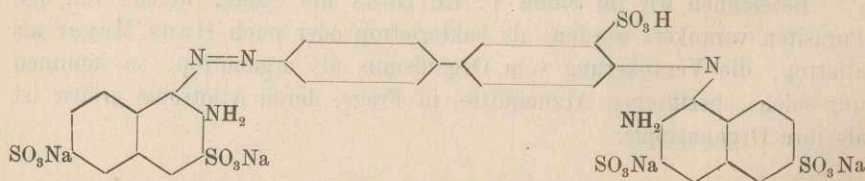
Bezeichnen wir im Sinne P. Ehrlichs die Stoffe, welche von den Parasiten verankert werden, als bakteriotrop oder nach Hans Meyer als ätiotrop, die Verankerung vom Organismus als organotrop, so kommen nur solche spezifischen Arzneimittel in Frage, deren Ätiotropie größer ist als ihre Organotropie.

¹ Die Ziffern in Klammern beziehen sich auf das am Schluß befindliche Literaturverzeichnis.

Bei bakteriellen Infektionskrankheiten ist dies im allgemeinen nicht gelungen. Robert Koch versuchte, mit Milzbrand infizierte Tiere durch innere Desinfektion mit so großen Mengen Sublimat zu heilen, daß die Bazillen *in vitro* hätten abgetötet werden müssen; doch die Tiere starben schneller, ohne daß die Parasiten beeinflußt wurden. Auch die analogen Versuche von P. Ehrlich und Dr. Bechold (2), Diphtherie mit Halogenprodukten der Phenole und deren Derivaten zu behandeln, schlugen fehl, obgleich diese gegenüber den Diphtheriebazillen eine große Desinfektionskraft besitzen und so ungiftig sind, daß man den Tieren Dosen einverleiben konnte, von denen *in vitro* weniger als der hundertste Teil genügt hätte, um die Bazillen abzutöten.

Günstiger dagegen verliefen die Heilversuche bei den durch Protozoen hervorgerufenen Krankheiten. Angeregt durch die nicht ganz erfolglosen Versuche von P. Ehrlich und Leppmann (3, 7), Neuralgien mit Methylenblau günstig zu beeinflussen, entschloß sich P. Ehrlich in Gemeinschaft mit Guttman (4, 5), Malaria mit Methylenblau zu behandeln. Diese Versuche ergaben, daß sich in einigen Fällen einheimischer Malaria Methylenblau als wirksames Spezificum bewährte. Nun begannen diese Forscher, durch Tierversuche eine chemotherapeutische Bekämpfung der Protozoenkrankheiten systematisch zu erproben. Man begann diese Versuche mit den auf kleine Tiere leicht übertragbaren tierpathogenen Trypanosomenkrankheiten. Weit über hundert der verschiedensten Substanzen wurden von P. Ehrlich und K. Shiga (6) durchprobiert, bis man einen roten Farbstoff aus der Benzopurpurinreihe fand, der den Krankheitsverlauf bei Mal de Caderas-kranken Mäusen um einige Tage verzögerte. Mit Hilfe von A. Weinberg wurde diese Ausgangssubstanz durch synthetische Versuche verbessert, indem neue Gruppen eingeführt und andere eliminiert wurden. Es wurde so eine Pluralität von Verbindungen erzielt, aus denen man als optimale das Trypanrot herausfand.¹

¹ Das Trypanrot ist entstanden durch Kombination von 1 Molekül tetrazotierter Benzidinmonosulfonsäure und 2 Molekülen naphthylamindisulfosaurem Natrium. Es kommt ihm also die Konstitution zu:



Wegen der fünf in ihm enthaltenen Säurereste ist es von einer durchaus ausreichenden Löslichkeit.

Mit diesem Präparat gelang P. Ehrlich der klassische Versuch, durch eine einmalige Injektion eines chemischen Mittels die Sterilisation eines mit Blutparasiten infizierten Körpers herbeizuführen: Er injizierte Mäusen 24 Stunden nach der Infektion mit Mal de Caderas, zur Zeit, wo im Blut schon einige Trypanosomen vorhanden waren, eine einmalige Dosis Trypanrot und stellte fest, daß am nächsten Tage die Parasiten aus dem kreisenden Blut verschwunden waren.

Dieser Erfolg bestätigte in vollem Umfange die Richtigkeit der Ehrlichschen Grundsätze in bezug auf die mögliche Heilung der einzelnen Infektionskrankheiten durch chemische Stoffe und lenkte das Interesse der medizinischen Welt auf diesen Gegenstand.

Daß sich die nun folgenden Versuche dieser Art fast ausnahmslos mit den durch Blutprotozoen gemachten Krankheiten beschäftigten, geschah wohl deshalb, weil die bei bakteriellen Infektionskrankheiten wirksame Serum- und Immunotherapie bei diesen Krankheiten nicht anwendbar ist. Es scheint, als ob bei Infektionen durch Vertreter der Protozoen — Malaria plasmodien, Trypanosomen, Piroplasmen und pathogenen Spirochäten — die erfolgreiche Bildung von Antikörpern seitens des Organismus nicht in der notwendigen Weise möglich ist.

Schon die große Verschiedenartigkeit der Erscheinungen bei diesen Krankheiten läßt erkennen, daß die Toxine der einzelnen Krankheitserreger völlig verschieden voneinander sind. — Infolgedessen werden auch wirksame Antikörper — ob sie nun vom Körper selbst gebildet werden, oder ob sie in Gestalt eines chemischen Körpers von außen her in den kranken Organismus gebracht werden — bei jeder einzelnen Krankheit von ganz besonderer Beschaffenheit sein müssen. Soll also die Chemotherapie einen völligen Ersatz für die mangelnde Reaktionsfähigkeit des Organismus bieten, dann muß sie spezifisch und distributiv sein, d. h. für jeden Krankheitserreger bzw. sein Toxin muß ein besonderer chemischer Körper gefunden werden, dessen Ätiotropie größer ist als seine Organotropie. Von vornherein war es daher klar, daß sehr viel verschiedenartige Mittel zu prüfen und deshalb eine sehr große Arbeit zu leisten sein würde.

In den verschiedensten Laboratorien wurden mehrere tausend von chemischen Stoffen auf ihre therapeutische Wirksamkeit untersucht und dabei einige gefunden, die den gewünschten Zweck erreichen. Es handelt sich nach P. Ehrlich (8) um drei Gruppen, und zwar:

„1. Die Gruppe der Arsenikalien — in der historischen Reihenfolge: Arsenige Säure, Atoxyl und später die neuen Substitutionsprodukte der Phenylarsinsäure, das Arsazetin und Arsenophenylglyzin, weiterhin auch Antimonialien.

2. Bestimmte Azofarbstoffe: Das von Dr. Weinberg hergestellte Trypanrot, das Trypanblau und Trypanviolett von Prof. Mesnil.

3. Einige basische Triphenylmethanfarbstoffe: Parafuchsin, Methylenviolett, Pyronin u. a.“

Literatur.

Nachdem diese Stoffe als mehr oder weniger wirksame Heilmittel für die Trypanosomenkrankheiten erkannt waren, hat man auch ihre Heilwirkung auf die übrigen Protozoenkrankheiten geprüft und unter anderem versucht, die durch Piroplasmen bedingten Tierseuchen der Tropen mit diesen Chemikalien zu bekämpfen.

Laveran hatte im Jahre 1903 nachgewiesen, daß arsenige Säure imstande ist, Blutparasiten abzutöten, wenn auch nicht in dem Maße, daß eine vollständige Heilung eintritt. H. W. Thomas (9) und nachher H. W. Thomas und A. Breinl (10) haben das große Verdienst, das Atoxyl — das ist ein Natronsalz der Paramidophenylarsinsäure — als ein Spezificum gegen Trypanosomen erkannt zu haben, welches wohl noch heute als das wirksamste Mittel gegen die Schlafkrankheit angesehen werden muß. Gonder (11) versuchte im Jahre 1907, auch die Piroplasmose der Hunde durch Atoxylbehandlung zu heilen, kam aber zu dem Ergebnis, daß nach Applikation des Atoxyls die Krankheit sich wesentlich verschlimmerte. Im Gegensatz hierzu gelang es Uhlenhuth (12, 13), Trypanosomen und Spirochäten im Organismus durch Atoxyl abzutöten. Im Oktober 1908 veröffentlichten Nuttall und Graham-Smith (14) Berichte über verschiedene Heilversuche der Piroplasmosis canis. Sie verwandten als chemische Spezifika: salzsaures Chinin, Brechweinstein, methylarsensaures Natrium, Methylenblau, β -Naphthylamin und schließlich Atoxyl, keiner dieser Versuche zeitigte einen positiven Erfolg. Nuttall und S. Hadwen (15) prüften ferner Arsazetin (ein Natrium-p-aminophenylarsenat) in bezug auf seine Heilwirkung gegenüber der Piroplasmosis canis, konnten eine solche jedoch nicht feststellen. Dieselben Forscher (16) erkannten ebenso, daß das von W. Roehl (17) als sehr wirksam gegen Trypanosomen empfohlene Ehrlichsche Trypanosan nicht imstande war, eine günstige Wirkung auf den Verlauf von Piroplasmosis canis auszuüben.

Den einzigen durchschlagenden Erfolg in der Behandlung der Piroplasmenkrankheiten erzielten bisher Nuttall und S. Hadwen (15), indem sie das Ehrlichsche Trypanrot und das Mesnilsche Trypanblau anwandten. Die genauen Ergebnisse ihrer Versuche gehen aus folgender Tabelle hervor:

Laufende Nr.	Versuch mit	Zahl der Hunde	Behandelt		D a v o n				Bemerkungen
			wieviel mal	wieviel cem pro kg Gew.	geheilt	nach Rezidiv geheilt	mehr als 40 Tg. nach der Impfg. an anderer Krankheit gestorben	an Piroplasmose gestorben	
1	Trypanrot	1	3	0·8	1	—	—	—	1 prozent. Lös. am Todestag behandelt.
2	„	1	1	0·75	—	—	—	1	
	Summa	2	—	—	1	—	—	1	
3	Trypanblau	4	1	0·6	3	—	—	—	gesätt. Lösg.
4	„	5	2	1·31	—	—	—	3	desgl.
5	„	1	3	à 1·0	—	—	—	—	1 proz. Lösg.
6	„	1	1	0·72	1	Vor Erscheinen der Parasiten behand., keine Paras. aufgetr.			
Sa.	Trypanrot	2			1			1	
	Trypanblau	11			4		4	3	
		11	=		8		+	3	

Die Forscher arbeiteten mit einem sehr virulenten Piroplasmestamm. Sie injizierten bis zu 24 Stunden nach dem Erscheinen der Parasiten im kreisenden Blut die genannten Chemikalien in wässriger Lösung und erzielten in den meisten Fällen Heilung. Die Parasiten zeigten schon einige Stunden nach der Behandlung mit Trypanblau Degenerationserscheinungen (29) und waren am nächsten Tage stets verschwunden. Von den 11 Versuchstieren des Trypanblauversuches haben vier allerdings keine vollgültig positiven Resultate geliefert, insofern, als sie an Staupe oder anderen Krankheiten eingingen. Der Tod ist aber erst mehr als 40 Tage nach der Impfung eingetreten, so daß man auch diese Tiere als von der Piroplasmose geheilt ansehen kann. Der Tod der drei an Piroplasmose zugrunde gegangenen Hunde ist darauf zurückzuführen, daß die Trypanblaubehandlung erst am Tage des Todes oder kurz vorher, jedenfalls aber zu spät statthatte.

Somit ist dieser Erfolg in der Bekämpfung der bislang unheilbaren Krankheit einzig dastehend. Die Bedeutung dieser erstmaligen erfolgreichen Behandlung der Piroplasmosis canis ist einerseits theoretischer Natur, denn diese Versuche sind eine neue Bestätigung der Ehrlichschen Lehre von der spezifischen Chemotherapie aller Infektionskrankheiten. Andererseits ist die Wichtigkeit dieser experimentellen Heilerfolge im Laboratorium

um so größer, als sie direkt als Beispiele von praktischer Heilung der Piroplasmosis canis gelten können.

Mit Rücksicht hierauf erschien es lohnend, die Originalversuche von Nuttall und S. Hadwen noch einmal durchzuführen und damit nachzuprüfen, welche Erwartungen man auf die Bekämpfung und Prophylaxe der durch Piroplasma canis hervorgerufenen Seuche mittels Trypanblaubehandlung setzen kann.

Eigener Versuch.

Unser Versuch wurde nach dem Vorbilde der von Nuttall und S. Hadwen angestellten Versuche ausgeführt.

Den Piroplasmenstamm, welchen wir benutzten, verdanken wir dem Laboratorium des Hrn. Prof. Dr. Schilling, Berlin. Ein etwa 2jähriger Hund I (Fig. 1), der mit diesem Stamm subkutan geimpft wurde, ging am 11. Tage nach der Impfung an Hämoglobinurie ein, nachdem am 5. Tage die ersten Parasiten im peripheren Blut nachgewiesen waren.

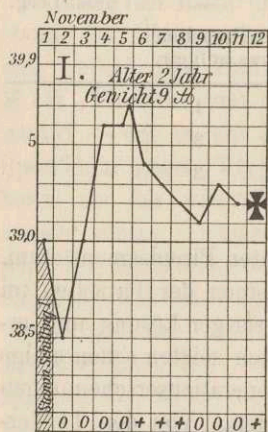


Fig. 1.

Das Trypanblau wurde uns durch Vermittlung des Hrn. Geh. Obermedizinalrat Prof. Dr. Ehrlich von den Herren Leopold Casella & Cie., Frankfurt a/M., in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt. Trypanblau ist von Mesnil und Nicolle, Paris, dargestellt und empfohlen. Es entsteht durch Kombination von tetrazotiertem Toluidin mit zwei Molekülen der 1·8-Amidonaphthol-3·6-Disulfosäure.

Als Versuchstiere dienten ein 2¹/₂ jähriger Spitz (III), dessen Gewicht 14 kg betrug, und ein etwa 3¹/₂ jähriger kurzhaariger Pinscher II mit einem Gewicht von 8 kg. Beide Versuchstiere waren bei Beginn des Versuches gesund.

Am 12. XI. 1909 wurden die Hunde II und III mit je 9^{ccm} defibrinierten Blutes von einem an Piroplasmosis sterbenden Hunde (I) subkutan geimpft. Nun wurde täglich bei beiden Hunden die Temperatur im Rectum gemessen und ihr Blut mikroskopisch untersucht.

Zum Zweck der Blutuntersuchung wurde den Tieren Blut aus einer Ohrvene entnommen und Ausstrichpräparate angefertigt, welche in absolutem Alkohol gehärtet und nach Giemsa gefärbt wurden.

Die genauen Ergebnisse der täglichen Blutuntersuchungen¹ und Temperaturmessungen finden sich in den Fieberkurven Figg. 2 und 3 ein-

¹ Es bedeutet: + = positiver, 0 = negativer Blutbefund, -- = nicht untersucht.

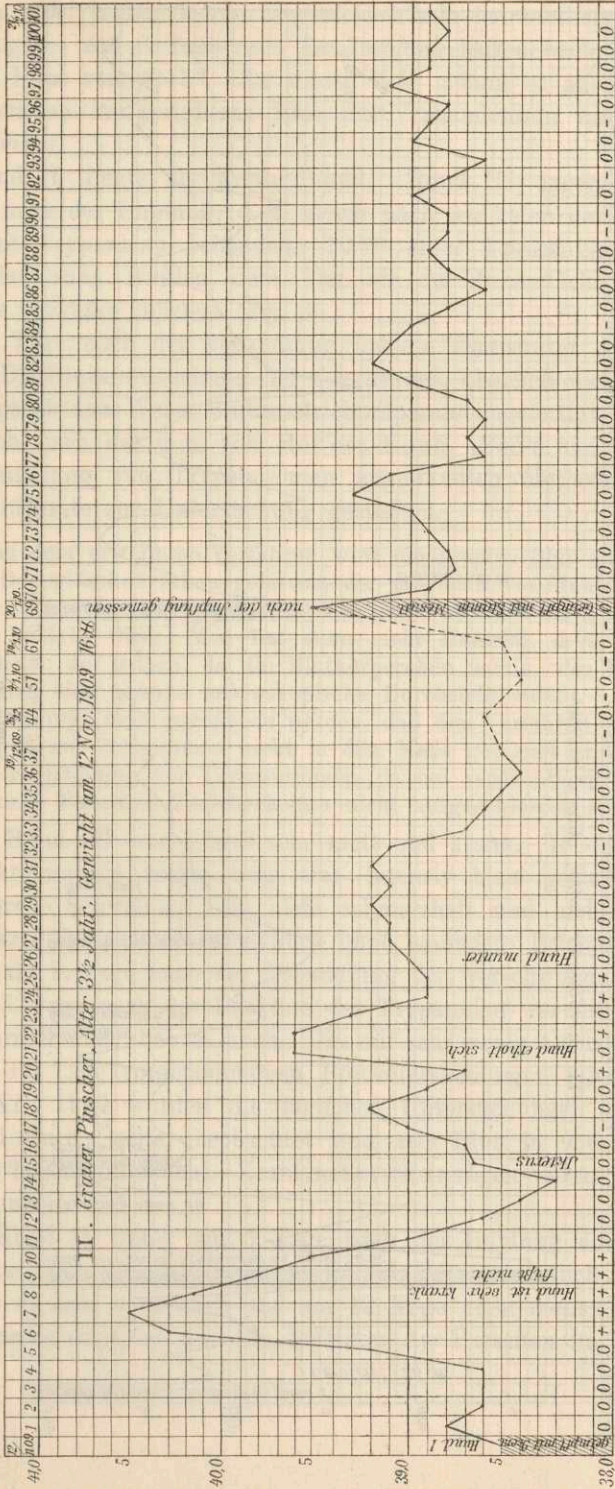


Fig. 2.

getragen. Bei beiden Tieren zeigten sich bald beträchtliche Temperatursteigerungen. Am 6. Tage nach der Impfung hatten beide Hunde Fieber in einer Höhe von 40.7° . Zu dieser Zeit gelang es auch, bei beiden Versuchstieren im peripheren Blut das Vorhandensein von Piroplasma nachzuweisen.

Hund II diente als Kontrollhund. Hund III dagegen wurde am 6. Tage nach der Impfung, d. h. gleich nach Auftreten der Parasiten im Blut, mit Trypanblau behandelt: 10^{cem} einer 1 prozentigen wässerigen Trypanblaulösung wurden dem Tier an der Innenfläche des Hintersehenkels subkutan injiziert (Fig. 3).

Am 7. Tage nach der Behandlung fiel die Temperatur von 40.7° auf 40.5° . Die Blutuntersuchung fiel negativ aus, obgleich nicht nur in der oben angegebenen Weise Blutausschreibungspräparate angefertigt wurden, sondern auch nach der u. a. von Robert Koch, Beck und Kleine (18) zur Feststellung von Trypanosomen angewandten Methode hergestellte Tropfenpräparate zur Untersuchung gelangten.

Bei dem erwähnten Verfahren wird ein Tropfen Blut auf ein absolut reines Deckgläschen fallen gelassen, der möglichst vor Staub geschützt an der Luft längere Zeit getrocknet und dann unfixiert nach Giemsa vorsichtig gefärbt wird. Man hat dann mehr Material, d. h. eine stärkere Blutschicht, die jedoch, da die Blutkörperchen wenig oder gar nicht gefärbt sind, eine genaue mikroskopische Durchsicht zuläßt.

Allerdings muß zugegeben werden, daß dies Verfahren für die Untersuchungen auf Piroplasma nicht in dem Maße geeignet ist, wie vielleicht für die Feststellung von Trypanosomen, da bei verdächtigem Material mit sehr wenig Parasiten Unsicherheiten nicht ausgeschlossen sind.

Der Hund III war jedoch sehr matt und krank. In der Umgebung der Injektionsstelle zeigte sich eine intensiv blau gefärbte ungefähr hühnereigroße Schwellung, die nicht schmerzhaft und nicht höher temperiert war. Diese wurde allmählich ohne besondere Behandlung kleiner und war am 9. Tage nach der Behandlung fast verschwunden.

Am 5. Tage nach der Injektion des Trypanblau war die Temperatur wieder normal und blieb es auch. Die mit sehr wenig Ausnahmen täglich bis zum 37. Tage vorgenommenen Blutuntersuchungen blieben negativ. Am 18. XII. 1909 wurden die täglichen Untersuchungen abgebrochen. Der Hund wurde weiter beobachtet und sein Blut in Zwischenräumen von ca. 8 Tagen untersucht. Krankheitserscheinungen waren nicht wieder wahrzunehmen.

Bei Hund II traten am 6. Tage nach der Impfung ebenfalls Piroplasma im Blut auf, die sich bis zum 8. Tage wesentlich vermehrten, dann aber an Zahl abnahmen und am 12. Tage nicht mehr nachzuweisen waren. Das Versuchstier war seit Auftreten der Parasiten im Blut schwer

krank, fraß nicht und zeigte die Erscheinungen des Icterus. Der Harn war trübe, dickflüssig und rotbraun gefärbt. Der Hund magerte bis zum Gerippe ab. Das anfangs hochgradige Fieber (40.7°) fiel bis auf eine Temperatur von 38.2° am 14. Tage nach der Impfung, stieg dann aber allmählich wieder und erreichte am 22. und 23. Tage nochmals eine Höhe von 39.6° . In diesen Tagen waren im Blute nochmals allerdings nur wenig Parasiten zu finden. Beim nicht behandelten Kontrollhund II stellte sich also im Gegensatz zu Hund III ein Rückfall ein. Eigenartigerweise nahm aber, obgleich Fieber vorhanden war und man Parasiten im Blut fand, das Wohlbefinden des Hundes gerade in diesen Tagen wesentlich zu. Der Hund begann zu fressen und erschien am 26. Tage nach der Impfung gesund, obgleich noch am 25. Tage ein Piroplasma im Blut gefunden wurde.

Nach den Angaben P. Ehrlichs (19), Laverans und Halberstädters ist bei den Trypanosomenkrankheiten das Gegenteil zu konstatieren. Hier treten in Ausnahmefällen wochenlang nach der Trypanrotbehandlung einige Parasiten auf, deren Keime sich der Wirkung des Trypanrot entzogen haben; diese vermehren sich dann aber sehr schnell und führen in kürzester Zeit den Tod des Tieres herbei.

Daß in diesem Falle die geringe Virulenz der Piroplasmen oder eine Fähigkeit dieses Organismus, Antikörper in besonders reichem Maße zu bilden, eine Ausnahme herbeigeführt haben, wäre ja nicht ausgeschlossen.

Nach dem 28. Tage wurden keine Parasiten wieder festgestellt. Die Blutuntersuchungen wurden täglich fortgesetzt bis zum 37. Tage nach der Impfung (19. XII. 1909). Dann wurde der Hund weiter beobachtet; das Blut wurde in Abständen von etwa 8 Tagen bis zum 20. I. 1910 untersucht. Krankheitserscheinungen traten nicht wieder auf.

Das Ergebnis des Heilversuches mit Trypanblau ist also folgendes:

Eine einmalige Injektion von 10 ccm (0.8 ccm pro Kilogramm Gewicht) einer 1 prozentigen wässerigen Trypanblaulösung an dem Tage, wo die Parasiten im peripheren Blut erschienen, bewirkte das Verschwinden der Piroplasmen im Blut. Die schon vorhandenen Krankheitserscheinungen gingen in wenigen Tagen zurück. An der Injektionsstelle der Trypanblaulösung entstanden lokale ödematöse Schwellungen; diese bildeten sich jedoch ohne besondere Behandlung zurück. Dieser Versuch hat also bestätigt, daß das Trypanblau als wirksames Spezificum gegen die Piroplasmosis canis bezeichnet werden kann.

Die Tatsache, daß der Hund II die Krankheit ohne Behandlung überstanden hat, beeinträchtigt allerdings den Wert dieser Feststellung. Bei Hund II trat immerhin doch ein Rückfall ein und der Krankheitsverlauf

war ein viel schwererer, so daß man doch die günstige Wirkung des Trypanblau auf den Heilverlauf der Piroplasmose deutlich wahrnehmen konnte.

Als wir dann am 20. I. 1910 — bereitwilligst von Hrn. Prof. Mesnil mit einem virulenteren Piroplasmenstamm versehen — unsere Versuche fortsetzten, impften wir u. a. auch die Hunde II und III noch einmal und zwar intraperitoneal mit je 5·5^{cem} defibrinierten Blutes von einem an Piroplasmose gestorbenen Tier. Eine Injektion fand jedoch weder bei Hund II noch bei Hund III statt. Vom 20. I. bis 20. II. d. J. wurden täglich, von da ab bis zum 8. III. in etwas größeren Abständen Blutuntersuchungen vorgenommen. Parasiten wurden jedoch nicht festgestellt, während drei andere Hunde (VI, VII, VIII), die ungefähr mit den gleichen Mengen desselben Blutes geimpft waren, am 5. Tage nach der Impfung Piroplasmen zeigten. Daraus geht wohl hervor, daß sowohl bei Hund III, dessen Blut mittels Trypanblau von Piroplasmen befreit war, wie auch bei Hund II, dessen Organismus die Infektion ohne Hilfe überstanden hatte, Immunität eingetreten war. Ewald Franke (20) hat sich eingehend mit dem Versuch beschäftigt, bei Tieren, die durch Trypanrot von Mal de Caderas geheilt waren, experimentell eine neue Infektion herbeizuführen. Er hat dabei festgestellt, daß erst 20 bis 22 Tage nach der Heilung durch Trypanrot eine neue Infektion der Versuchsmäuse möglich war, d. h. daß die Immunität nach Trypanrotheilung des Mal de Caderas für 20 bis 22 Tage vorhält. Sollten ähnliche Verhältnisse auch bei der Piroplasmose bestehen, so würde unser Versuch zeigen, daß nach der mit Trypanblau geheilten Piroplasmose die Immunitätsdauer bei mittlerer Virulenz der Parasiten mehr als 63 Tage, die Dauer der natürlich erlangten Immunität mehr als 54 Tage beträgt, vom Schwinden der letzten Krankheitserscheinungen an gerechnet.

Um nun noch festzustellen, ob diese Immunität vollkommen der von P. Ehrlich nach Trypanosomenkrankheiten gefundenen „immunitas non sterilisans“ entspricht, unternahmen wir folgendes:

Am 7. bzw. 8. III. 1910, also am 115. bzw. 116. Tage nach der 1. Impfung entnahmen wir jedem der beiden Hunde (II und III) eine größere Menge Blut aus der Vena jugularis und impften damit je einen Hund (XV und XVI) intraperitoneal.

Der mit Blut von Hund II geimpfte sehr junge Hund XV (s. Fig. 4) zeigte schon am 3. Tage nach der Impfung Piroplasmen und verendete am 11. Tage nach der Impfung an Hämoglobinurie.

Der mit Blut von Hund III geimpfte Hund XVI (s. Fig. 5) wies am 4. Tage nach der Impfung Piroplasmen im peripheren Blut auf. Er er-

krankte schwer unter den Erscheinungen der Hämoglobinurie. Am 13. Tage nach der Impfung wurde er, an Piroplasmose sterbend, getötet.

Es erhellt daraus, daß nicht nur die naturimmunen Hunde, sondern auch die mittels Trypanblau geheilten, die Kontagiosität des Blutes lange Zeit behalten.

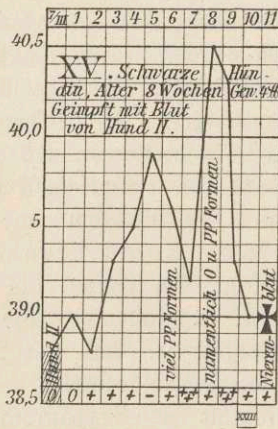


Fig. 4.

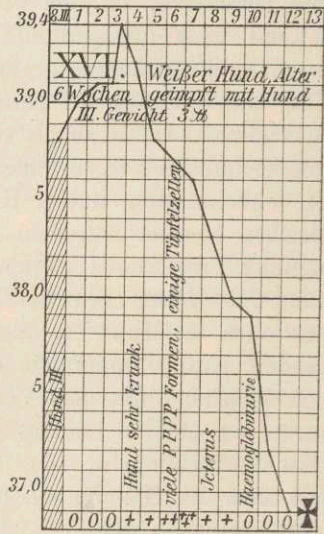


Fig. 5.

Hr. Prof. Dr. Schilling war so liebenswürdig, uns noch einen zweiten Stamm des Piroplasma canis zur Verfügung zu stellen. Es gelang uns jedoch nicht, mit diesem Stamm durch intraperitoneale Impfung zweier Hunde IV und V eine Infektion herbeizuführen (s. Fig. 6 u. 7).

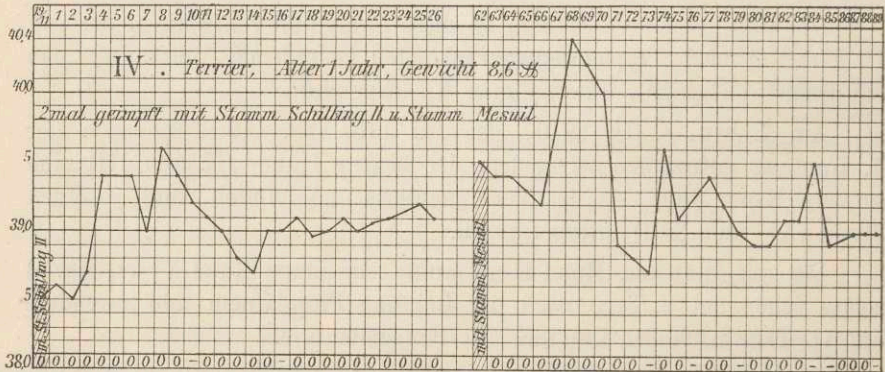


Fig. 6.

Doch auch bei diesen Tieren rief die Impfung Immunität hervor, obgleich weder eine fieberhafte Erkrankung, noch Piroplasmen trotz sorgfältigster Untersuchung nachgewiesen werden konnten. 62 Tage nach der 1. Impfung wurden diese Tiere IV und V noch einmal intraperitoneal geimpft und zwar mit dem gleichen Material wie Hund VI, doch die Hunde erkrankten nicht und zeigten keine Parasiten im Blut.

Von Hrn. Prof. Mesnil-Paris war uns dieser Piroplasmenstamm in zuvorkommender Weise zugesandt. Mit dem Stamm wurden u. a. drei junge Hunde (VI, VII, VIII) intraperitoneal geimpft; bei allen dreien ließen sich zwischen dem 4. bis 7. Tage nach der Impfung die ersten Parasiten nachweisen. Hund VII bekam Staupe und starb daran am 10. Tage nach der Impfung. Hund VI, ein etwa einjähriger, ziemlich kleiner Terrier,

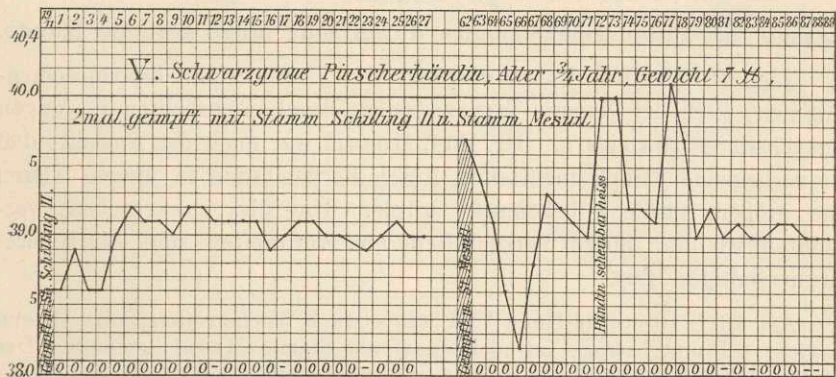


Fig. 7.

überstand jedoch die Krankheit, obgleich zweimal am 5. bis 11. und am 26. bis 29. Tage nach der Impfung Piroplasmen im Blut nachgewiesen wurden. Auch Hund XVII, der mit Blut von Hund VI geimpft wurde, zeigte den gleichen Krankheitsverlauf wie Hund VI.

Die Virulenz dieses dritten Stammes war daher auch zu gering für unsere Versuche. Unsere Bemühungen, aus irgend einem Institut einen virulenteren Stamm zu bekommen, blieben erfolglos, so daß wir uns gezwungen sahen, unter vorläufiger Aufgabe des eigentlichen Themas, alles zu versuchen, um unserem bisher benutzten Piroplasmenstamm eine größere Virulenz zu verleihen. Wir lassen diese Versuche folgen, weil doch einige Verschiedenheiten zwischen Piroplasmen und Trypanosomen daraus hervorgehen, die nicht ohne Interesse sein dürften.

Versuche, die Virulenz eines *Piroplasma canis*-Stammes zu steigern.

Um dem uns von Hrn. Prof. Mesnil-Paris übersandten Stamm des *Piroplasma canis* die für unsere Heilversuche nötige Virulenz zu verleihen, unternahmen wir folgende vier Versuche:

1. Passage des Piroplasmenstammes durch sehr junge gesunde Hunde.
2. Passage des Piroplasmenstammes durch junge staupekrankte Hunde.
3. Impfung mit der Bauchhöhlenflüssigkeit eines Hundes, der 18 Stunden früher intraperitoneal geimpft war.
4. Passage des Stammes durch andere Tierspezies (Meerschweinchen, Kaninchen, Mäuse).

1. Versuch.

Passage des Piroplasmenstammes durch sehr junge gesunde Hunde.

Nach P. Ehrlich ist es möglich, die Virulenz von Trypanosomenstämmen, z. B. der Nagana-Trypanosomen, durch Fortzüchten in jungen Versuchstieren zu steigern. Hr. Prof. Mesnil war auch der Ansicht, daß der vorliegende Piroplasmenstamm durch Fortzüchtung in jungen Tieren eine größere Virulenz bekommen würde. Um dies zu erproben, verwandten wir nur junge Versuchstiere und verimpften stets stark piroplasmenhaltiges Blut.

Am 26. I. 10 wurde Hund VIII, ein etwa 8 Wochen alter Spitz, dessen Gewicht 4 Pfund betrug, intraperitoneal mit Stamm Mesnil geimpft. Der Hund erkrankte am 5. Tage nach der Impfung unter hochgradigem Fieber (40.7°), während Parasiten im Blut erschienen. Der Hund überstand aber den ersten Anfall, der vom 7. bis 12. Tage anhielt, überlebte auch einen zweiten am 20. bis 21. Tage, erlag jedoch am 33. Tage der Hämoglobinurie. Im Blutausschlag der Niere konnten wenige Parasiten nachgewiesen werden.

Am 9. Tage nach der Impfung wurden dem Hunde VIII aus der Jugularvene 10^{ccm} Blut entnommen, damit wurde eine 6 Wochen alte, braune Hündin X intraperitoneal geimpft. Dieses Versuchstier X zeigte am 4. Tage nach der Impfung Fieber in Höhe von 40.6° , offenbar durch Piroplasmen veranlaßt, welche an diesem Tage im Blut gefunden wurden. Auch dieses Tier (X) überstand den ersten Anfall, ging jedoch am 21. Tage nach der Impfung an Hämoglobinurie ein. Die Untersuchung der Blutausschläge aus Niere und Milz ergab ein positives Resultat. Am 6. Tage nach der Impfung wurden auch diesem Tier in der oben angeführten Weise 10^{ccm} Blut entnommen, das sehr viel Parasiten enthielt. Damit wurden zwei andere Hunde XI und XII von ungefähr gleichem Alter und Gewicht wie die obigen intraperitoneal geimpft. Beide Tiere wiesen am 4. Tage nach der Impfung viel Parasiten im Blut auf. Hund XI ging am 23. Tage nach der Impfung an Hämoglobinurie ein, nachdem am 4. und 5. Tage vor dem Tode noch einmal viel Parasiten im Blut aufgetreten waren.

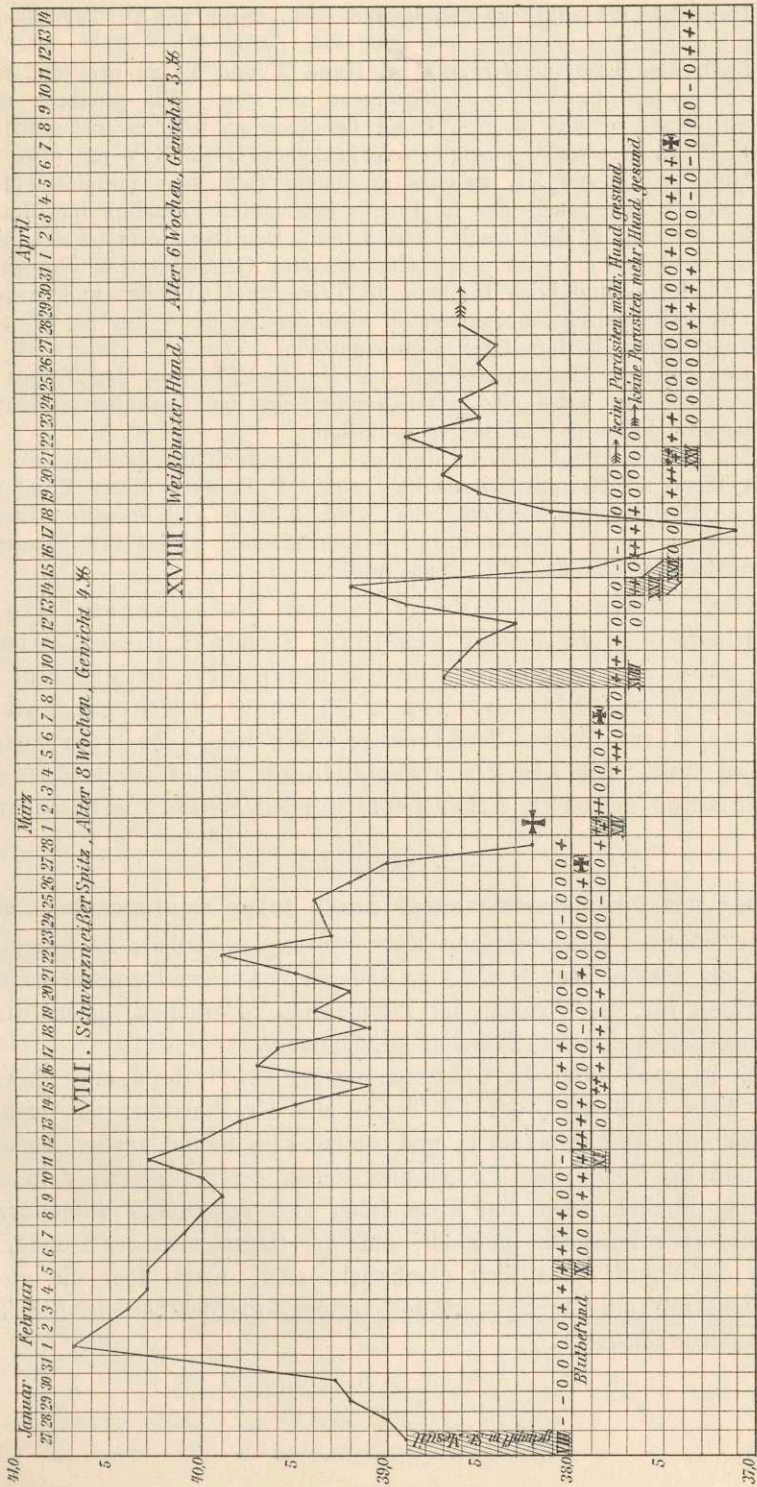


Fig. 8.

Hund XII erkrankte an Staupe und starb daran am 18. Tage nach der Impfung.

Nach dem Krankheitsverlauf bei Hund X und XI zu urteilen, schien eine Steigerung der Virulenz eingetreten zu sein. Wir glaubten daher, nunmehr einen etwas älteren Hund benutzen zu können und infizierten am 28. II. einen etwa $\frac{1}{4}$ jährigen schwächlichen Hund XIV mit etwa 5^{cem} des Blutes von Hund XI, welches an jenem Tage sehr piroplasmehaltig war. Am 3. Tage nach der Impfung schon traten Parasiten im Blut auf, die sich bis zum 8. Tage stark vermehrten. Der Hund erholte sich jedoch wieder, nachdem er auch noch eine schwere Gastroenteritis überstanden hatte, zusehends und blieb bis zum 28. Tage (28. III.) fieber- und parasitenfrei. Krankheitserscheinungen traten nicht wieder auf. Am 15. VI. wurde der Hund wegen hochgradiger Räude getötet.

Der geringe Altersunterschied des Hundes XIV von den früher verwendeten Hunden hatte also schon genügt, um den Krankheitsverlauf der Piroplasmose bedeutend milder zu gestalten.

Aus diesem Hund XIV wurde am 6. Tage nach der Impfung ein sehr junger Hund XVIII intraperitoneal geimpft. Doch auch dieser Hund starb nicht an Piroplasmose, obwohl vom 5. bis 9. Tage viel Parasiten im Blut nachzuweisen waren. Später waren jedoch niemals wieder Piroplasmen im Blut vorhanden und das Tier genas völlig.

Dieses Ergebnis spricht dafür, daß im Blute junger Tiere die Piroplasmen wohl besser gedeihen, sich aus diesem Grunde auch schneller vermehren, und daß der zarte Organismus den Toxinen dieser Blutparasiten wohl eher unterliegt, daß die Passage durch junge Hunde aber doch lange Zeit fortgesetzt werden muß, ehe die Piroplasmen auch widerstandsfähigeren Organismen gegenüber ihre gesteigerte Virulenz behaupten.

2. Versuch.

Passage des Piroplasmienstammes durch junge staupekranken Hunde.

In unserem Hundebestande brach Staupe aus. Da wir die erkrankten Tiere aus diesem Grunde nicht zu anderen Versuchen benutzen konnten, versuchten wir, die Virulenz der Piroplasmen zu erhöhen, indem wir sie in jungen staupekranken Hunden fortzüchteten.

Es ist zwar durch die Untersuchungen P. Ehrlichs u. a. in einwandfreier Weise festgestellt, daß die Toxine aller Krankheitserreger, auch der Blutprotozoen spezifische sind, und es lag kein Grund zu der Annahme vor, daß die Toxine der Piroplasmen denen der Staupeerreger in ihrer Wirkung ähnlich seien und diese daher sich gegenseitig unterstützten. Es wäre aber immerhin möglich, daß der Organismus der Hunde, die durch die Staupe wesentlich geschwächt sind, nicht über die gleiche Reaktionskraft auf die Blutparasiten verfügt, wie der der gleichen Tiere in gesundem Zustande.

Am 20. I. 1910 wurde daher ein junger weißer Terrier VII (Alter 3 Monate, Gewicht 6 Pfund) mit dem Piroplasmenstamm Mesnil intra-

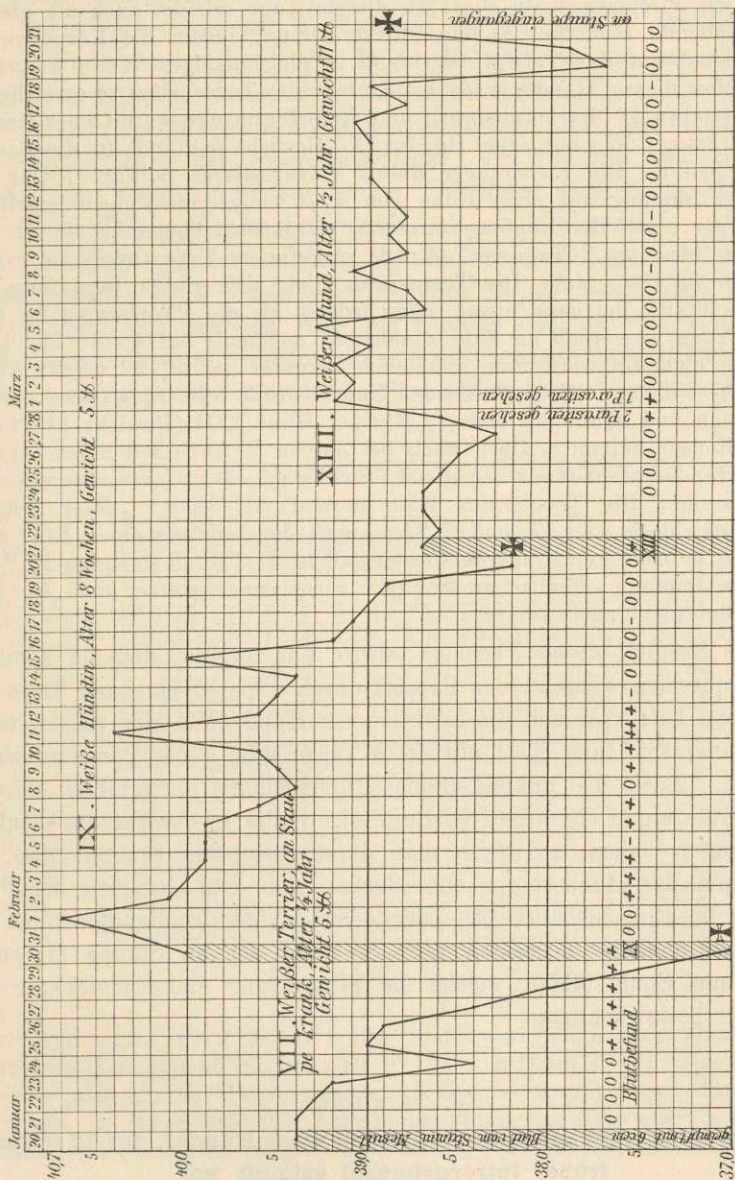


Fig. 9.

peritoneal geimpft. Die Körpertemperatur betrug am Tage nach der Impfung 39.5° (s. Fig. 9).

Die Fieberkurve VII nahm den bei Staupe oft beobachteten Verlauf, d. h. sie fiel anfangs allmählich, dann plötzlich bis zu der subnormalen Temperatur von 37.0° am Todestage. Am 5. Tage nach der Impfung fanden wir Piroplasmen im Blut; an diesem Tage erleidet auch die gleichmäßig fallende Fieberkurve eine Unterbrechung, indem die Körperwärme noch einmal um 0.6° steigt, um dann in gleichmäßiger Weise weiter zu fallen. Von diesem Hunde wurde bei Eintritt des Todes alles zu erreichende Herzblut (etwa 17^{ccm}) entnommen, und diese Blutmenge wurde einer staupekranken etwa 8 Wochen alten Hündin IX (Gewicht 5 Pfund) in die Bauchhöhle injiziert. Die Fieberkurve dieses Versuchstieres (s. Fig. 9) war am Tage der Impfung auf einer Höhe von 40.0° noch im Steigen begriffen; am 2. Tage nach der Impfung erreichte sie ihren Höhepunkt 40.7° und fiel dann bis zum 3. Tage auf 40.1° . An diesem Tage traten die ersten Parasiten im Blute auf. Die Temperatur hielt sich einige Tage lang auf 40.0 bis 39.9° , fiel dann etwas, stieg jedoch, als die Piroplasmen im Blut am 11. Tage wesentlich an Zahl zunahmen, nochmals auf 40.4° und ging dann mit einer Unterbrechung allmählich herunter auf 38.2° am 22. Tage, wo der Tod eintrat. Dem sterbenden Hunde wurde alles Blut (etwa 23^{ccm}) entnommen und damit ein etwa $\frac{1}{2}$ jähriger Hund XIII (Gewicht 11 Pfund) intraperitoneal geimpft. Doch auch bei diesem Versuch mit einem etwas älteren Hunde machten wir die gleiche Erfahrung wie in der vorhergehenden Versuchsreihe: Die Temperatur blieb normal auf 39.0° . Nach langem Suchen gelang es, am 7. und 8. Tage nach der Impfung einen bzw. zwei Parasiten in mehreren Präparaten festzustellen. Der Hund starb am 29. Tage nach der Impfung offenbar an Staupe. Piroplasmen waren auch im zentralen Blut nicht nachzuweisen.

Das Resultat dieser Versuche scheint uns zu sein, daß die Virulenz der Piroplasmen während der Passage durch die staupekranken Tiere abgenommen hat: Während die Infektion des Hundes VII eine relativ starke war, waren bei Hund XIII nur an 2 Tagen sehr wenig Parasiten nachzuweisen. Auch die mikroskopische Untersuchung der großen Körperparenchyme ergab ein negatives Resultat. Sollte in der Tat die Virulenz abgenommen haben, so würde man daraus schließen können, daß das Kontagium der Hundestaupe entweder an sich dem Gedeihen der Piroplasmen im Blut schädlich ist, oder — wenn die Hundestaupe nicht als Infektionskrankheit anzusehen wäre — daß der an Staupe erkrankte Organismus Stoffe bildet, welche die Vermehrung und Entwicklung der Parasiten beeinträchtigen.

3. Versuch.

Impfung mit der Bauchhöhlenflüssigkeit eines Hundes, der 18 Stunden früher intraperitoneal geimpft war.

Rabinowitsch und Kempner (21) fanden im Jahre 1899, daß die Bauchhöhlenflüssigkeit scheinbar die geringsten Mengen von Antikörpern

Die mikroskopische Untersuchung des Exsudates in Ausstrichpräparaten ergab, daß noch einige Parasiten, allerdings von veränderter Gestalt (24), darin zu finden waren. Der mit dieser Bauchhöhlenflüssigkeit geimpfte Hund XXIV zeigte schon am 4. Tage nach der Impfung Piroplasmen im Blut, deren Zahl sich derart vermehrte, daß am 6. Tage durchschnittlich 25 Prozent der roten Blutkörperchen infiziert waren. Der Hund überlebte jedoch den ersten Anfall; die Piroplasmen verschwanden wieder aus dem Blut. Die Fieberkurve, am 7. Tage auf 39.5° gestiegen, fiel allmählich auf 37.5° und blieb mit geringen Ausnahmen auf dieser Höhe, bis am 22. Tage nach der Impfung Exitus letalis eintrat. In den Blutausstrichpräparaten aus Leber, Milz und Niere wurden durchschnittlich fünf Piroplasmen pro Gesichtsfeld gefunden. Ein $\frac{1}{4}$ jähriger Hund XXV (vgl. Fig. 10 unten), der mit Blut geimpft wurde, welches am 6. Tage nach der Impfung der Jugularvene von Hund XXIV entnommen war, zeigte zwar wiederum den bei unserem Piroplasmenstamm gewöhnlichen Verlauf der Krankheit: er überlebte den ersten Anfall und starb an einem Rückfall am 24. Tage nach der Impfung.

Aus dem Versuch geht aber doch hervor, daß trotz des intrakorpuskulären Charakters der Piroplasmen auch diese Parasiten in der Bauchhöhlenflüssigkeit wenigstens ebenso virulent bleiben wie im Blute selbst.

Die beabsichtigte Steigerung der Virulenz war allerdings nicht gelungen.

4. Versuch.

Passage des Piroplasmenstammes durch andere Tierspezies (Meerschweinchen, Kaninchen, Mäuse).

Den drei vorstehenden Versuchen lag die Annahme zugrunde, daß die Piroplasmen an Virulenz gewinnen müßten, wenn ihnen möglichst günstige Bedingungen für ihr Fortkommen geschaffen würden. Nunmehr unternahmen wir den Versuch, die Piroplasmen nach der Entnahme aus dem infizierten Hund zeitweilig unter ungünstige Verhältnisse zu bringen, in der Erwartung, daß sie, sobald sie in die ihnen zusagenden Lebensbedingungen im Hundeorganismus zurückgebracht würden, sich um so besser entwickelten.

Zu diesem Zwecke wurden große Mengen piroplasmehaltigen Blutes anderen Tieren (Meerschweinchen, Kaninchen, Mäusen) einverleibt. Diese Tiere wurden nach einiger Zeit getötet, und ihr Blut wurde jungen Hunden intraperitoneal injiziert.

Ähnliche Versuche hat Voges (23) mit Mal de Caderas-Trypanosomen ausgeführt, indem er diese durch Rinder schickte.

a) Versuch mit Meerschweinchen.

Am 8. III. 1910 nachmittags 5 Uhr wurde einem Meerschweinchen eine Dosis von 15^{cem} verdünnten piroplasmehaltigen Blutes subkutan injiziert.

c) Versuch mit Mäusen.

Als dritte Tierspezies, durch welche wir den Piroplasmestamm schicken wollten, wählten wir Mäuse. Dem Hunde XIV wurde 8 Tage nach der Impfung stark piroplasmehaltiges Blut entnommen. Dies Blut wurde defibriniert und dann zwei Mäusen subkutan injiziert; die Injektionsstelle wurde mit Kollodium verschlossen. Die eingespritzte Blutmenge war so groß, daß sie am anderen Tage noch nicht völlig resorbiert war. 24 Stunden nach

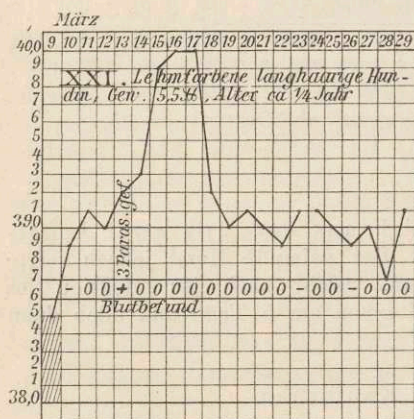


Fig. 13.

der Injektion wurden die Tiere getötet. Ihr Blut, in physiologischer Kochsalzlösung aufgefangen, wurde einer etwa $\frac{1}{4}$ jährigen lehmfarbigen Teckelhündin XXI (vgl. Fig. 13) (Gewicht 5.5 Pfund) in die Bauchhöhle gespritzt. In dem Blut der Mäuse waren keine Piroplasmen nachzuweisen. Die Temperatur des Hundes XXI stieg allmählich und erreichte am 4. Tage nach der Impfung die Höhe von 39.2° . Am 4. Tage nach der Impfung waren auch Parasiten im Blut vorhanden. Bei sehr sorgfältiger Durchsicht von sechs Präparaten fanden wir drei kugelförmige Parasiten. Unsere Hoffnung, die Parasiten würden sich vermehren, wurde enttäuscht. Am nächsten Tage schon waren keine Parasiten mehr im Blut zu finden, und es wurden niemals wieder Piroplasmen darin gesehen. Im Gegensatz dazu stieg die Fieberkurve weiter bis zum 8. Tage nach der Impfung auf eine Höhe von 40.0° , sank dann allmählich auf 39.0 und hielt sich in der Folge auf dieser Höhe. Der Hund war munter und fraß gut. Irgend welche Krankheitserscheinungen wurden nicht wieder wahrgenommen.

Mit diesen Versuchen erreichten wir zwar nicht das, was wir bezweckten, nämlich eine deutliche Steigerung der Virulenz des Piroplasmestammes. Im Gegenteil, wir mußten die Erfahrung machen, daß unsere Annahme, die Piroplasmen würden in ihrem Fortkommen gefördert werden, nachdem sie eine Weile unter ungünstigen Lebensbedingungen gestanden hatten, eine irrije war.

Das Kaninchenblut scheint nicht nur die Piroplasmen abzutöten, sondern auch auf den Organismus der Hunde eine gewisse toxische Wirkung auszuüben; vorausgesetzt, daß der Fieberanfall des Hundes XIX nach der Injektion des Kaninchenblutes nicht auf andere Umstände zurückzuführen ist.

Andererseits ist es doch gewiß von Interesse, daß noch nach 18 stündigem Verweilen des Hundeblutes im Meerschweinchen im Milzblute dieses

Tieres Parasiten gefunden wurden, die nach Form und Färbung als Piroplasma erkannt werden konnten. Auch die Beobachtung, daß das Blut zweier Mäuse, die 24 Stunden vorher mit großen Mengen piroplasmahaltigen Blutes angefüllt waren, noch imstande war, bei einem Hunde, wenn auch nur in sehr geringem Maße, Piroplasmosis zu erzeugen, ist beachtenswert.

Schlußwort.

Die Passage des Piroplasma Stammes durch junge gesunde Hunde oder durch junge staupekranken Hunde war ebensowenig geeignet, die Virulenz der Piroplasma zu steigern, wie das Verweilen in der Bauchhöhlenflüssigkeit.

Die Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse, durch welche die Piroplasma vor der Impfung geschickt wurden, haben die Parasiten entweder ganz vernichtet oder sie wenigstens in ihrer Virulenz erheblich geschwächt.

Es war uns daher nicht möglich, dem uns zur Verfügung stehenden Piroplasma Stamm eine Virulenz zu verleihen, wie sie zur Wiederholung der Nuttallschen Versuche notwendig erschien.

Unser Heilversuch mit Trypanblau hat folgendes ergeben: Das Trypanblau übt einen wirksamen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Piroplasmosis canis aus. Der mit Trypanblau geheilte Hund erlangte eine Immunität, die über 63 Tage vorhielt. Diese Tatsache ist vielleicht für die Durchseuchung von Tieren zum Schutze vor der Piroplasmose in den Tropen von praktischer Bedeutung. Andererseits war es noch möglich, etwa 105 Tage nach Wahrnehmung der letzten Krankheitserscheinungen mit dem Blute des mittels Trypanblau geheilten Tieres bei einem jungen Hunde Piroplasmose zu erzeugen. Das Blut des behandelten Hundes sowohl wie das des naturimmunen war also noch 116 Tage nach der Infektion kontagiös.

Inzwischen ist die Heilwirkung des Trypanblaus auf die Piroplasmose der Hunde auch von Walter Jowett (28) in Kapstadt bestätigt worden.

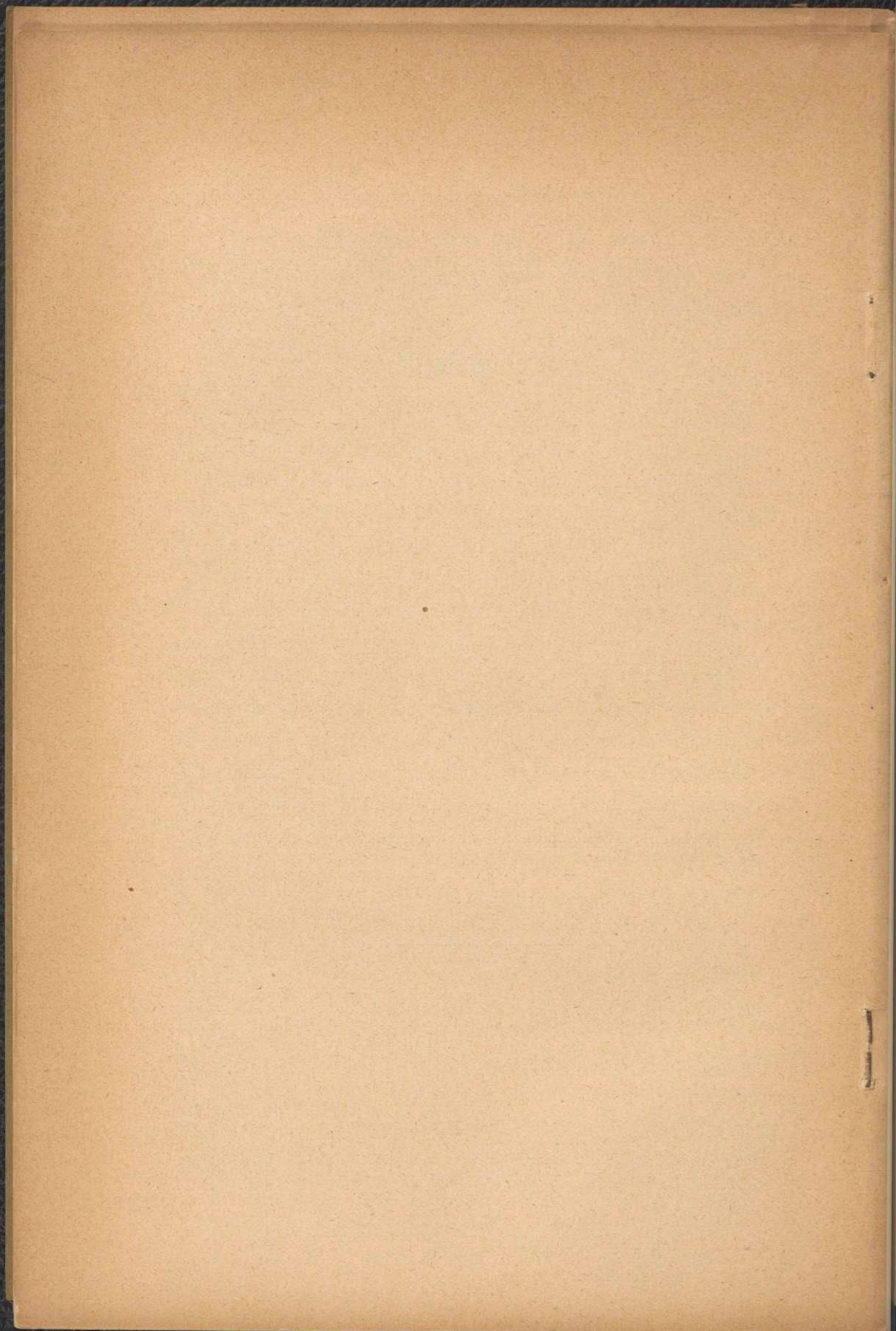
Die günstigen Resultate, welche sowohl Nuttall und S. Hadwen (26) als auch Stockman (25) bei der Behandlung von Rinderpiroplasmose mittels Trypanblau erzielten, sind des weiteren eine Bestätigung der Nuttallschen Entdeckung, daß das Mesnilsche Trypanblau als ein ausgezeichnetes Heilmittel auch der Piroplasmose anzusehen ist. Diese Entdeckung kann man mit Freude als den ersten Schritt auf dem Weg zur Tilgung dieser unheilvollen Tropenseuchen begrüßen, denen bisher der Mensch völlig machtlos gegenüber stand.

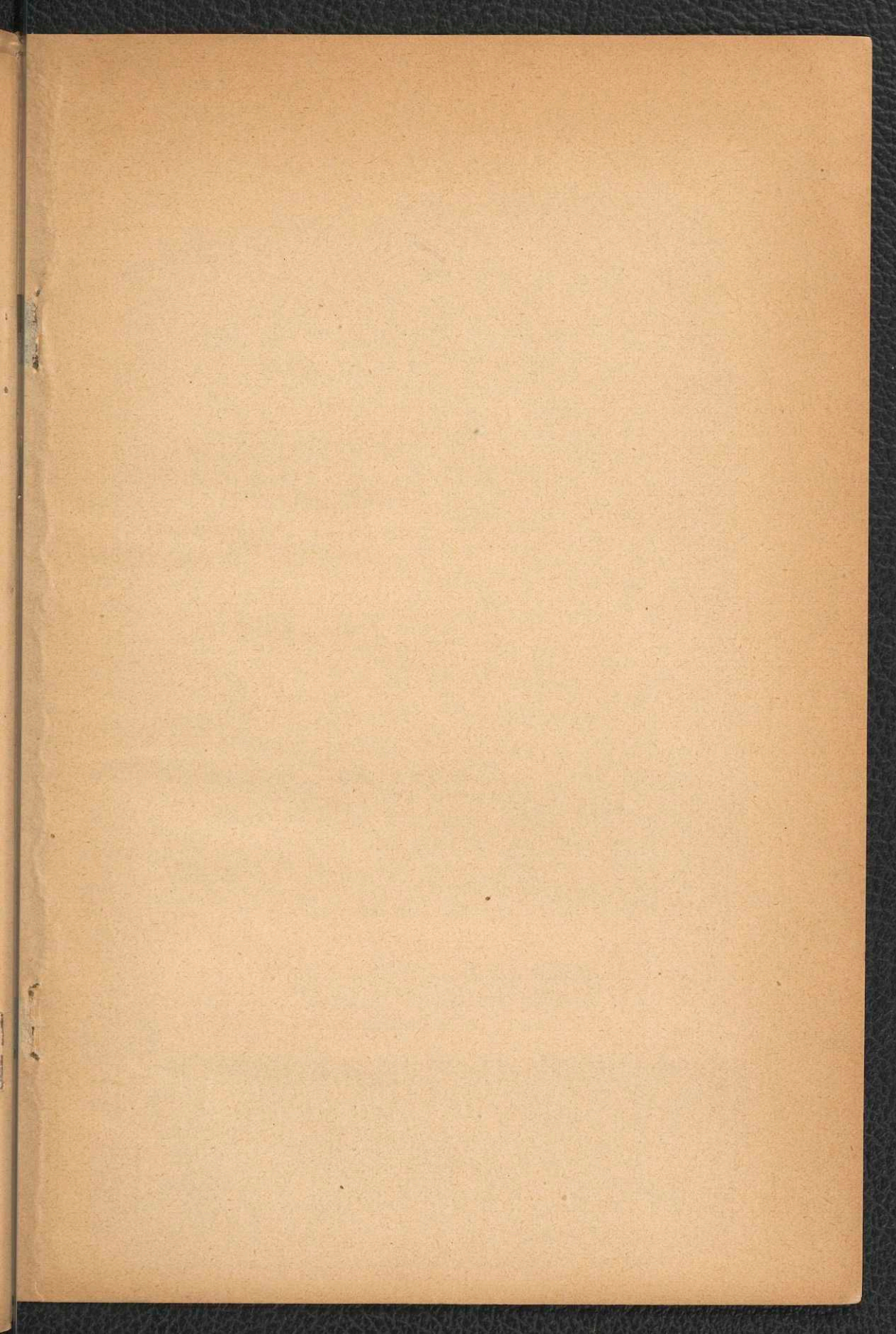
Literatur-Verzeichnis.

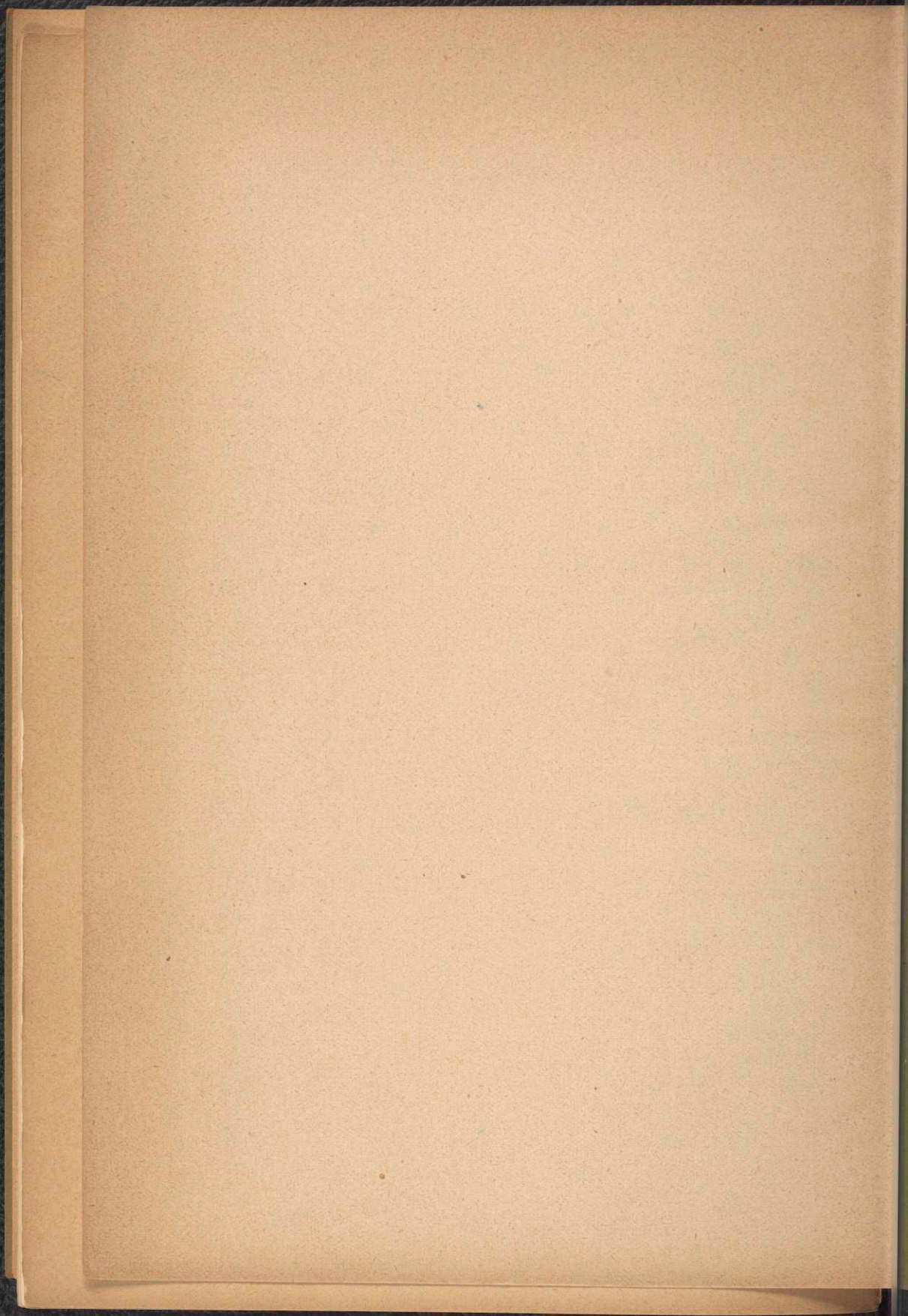
1. P. Ehrlich, Chemotherapeutische Trypanosomenstudien. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1907. Nr. 9—12.
2. P. Ehrlich und Bechold, *Hoppe-Seyler. Zeitschrift für physiologische Chemie*. Bd. XLVII. Hft. 2 u. 3. S. 173—199.
3. P. Ehrlich und Leppmann, Über schmerzstillende Wirkung des Methylenblau. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1890. Nr. 23.
4. P. Guttman und Ehrlich, Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1891. Nr. 29.
5. P. Guttman, Methylenblaubehandlung der Malariafieber. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1893. Nr. 1. S. 23.
6. P. Ehrlich u. K. Shiga, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1904. Nr. 13 u. 14.
7. P. Ehrlich und Leppmann, Wirkung von Methylenblau auf Neuralgien. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1886. Nr. 4.
8. P. Ehrlich, Chemotherapie der Infektionskrankheiten. *Zeitschrift für ärztl. Fortbildung*. 1909. Nr. 23.
9. H. W. Thomas, The experimental treatment of trypanosomiasis in animals. *Proceedings of the Royal Society. Series B. Vol. LXXVI. Nr. B 513. 9. XI. 1905.*
10. H. W. Thomas u. A. Breinl, Trypanosomes, Trypanosomiasis and Sleeping Sickness. Memoir XVI. *Liverpool School of Tropical Medicine*. 1905.
11. Gonder, Atoxylversuche bei der Piroplasmose der Hunde. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*. Bd. XXVII. S. 301—309.
12. Uhlenhuth, Untersuchungen über die Wirkungen des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1907. Nr. 4.
13. Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über Dourine mit besonderer Berücksichtigung der Atoxylbehandlung. *Ebenda*. Bd. XXVII. S. 256—300.
14. Nuttall u. Graham Smith, Notes upon drug treatment of canine piroplasmosis. *Parasitology*. 1908. I. p. 220—226.
15. Nuttall u. S. Hadwen, The successful drug treatment of canine Piroplasmosis, together with observations upon the effect of drugs on „piroplasma canis“. *Ebenda*. 1909. Vol. II. p. 156—191.
16. Dieselben, Further experiments upon the drug treatment of canine piroplasmosis. *Ebenda*. 1909. Vol. II. p. 229—233.
17. W. Roehl, „Über Tryparosan“. *Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie*. (1908. XII.) I. S. 70—76.
18. R. Koch, Beck und Kleine, Bericht der Schlafkrankheitskommission. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*. Bd. XXXI. S. 64—66.
19. P. Ehrlich, wie 1. S. 7 unten.
20. Ewald Franke, Therapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankungen. *Inaug.-Diss.* Gießen u. Jena 1905.
21. Rabinowitsch und Kempner, Beiträge zur Kenntnis der Blutparasiten, speziell der Rattentrypanosomen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.* 1899. Bd. XXX.
22. E. H. Rüdiger, A Reduction in the cost of anticattle plague serum. *The Philippine Journal of science*. 1908. Vol. III. Nr. 5.
23. Voges, Das Mal de Caderas. *Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.* Bd. XXXIX. S. 323.
24. B. Deseler, Ein Beitrag zur Züchtung von Piroplasmen in künstlichen Nährböden. *Ebenda*. Bd. LXVII. S. 130.
25. S. Stockman, The treatment of Redwater in Cattle (Bovine Piroplasmosis) with Trypanblue. *The Journ. of comp. Pathology and Therapeutics* Dezbr. 1909. Vol. XXII. p. 321.
26. Nuttall u. S. Hadwen, The drug treatment of Piroplasmosis in Cattle. *Parasitology*. 1909. Vol. II. p. 236.
27. Dieselben, Further experiments upon the drug treatment of canine piroplasmosis. *Ebenda*. 1909. Vol. II. p. 229.
28. Walter Jowett, Biliary fever Malignant Jaudice of the dog (Canine piroplasmosis). The drug treatment. *The Journ. of Trop. Vet. Science*. Vol. V. Nr. 2. p. 257.
29. Nuttall, The degenerative appearances observed in Piroplasma canis and in Tryp. Brucei following upon drug treatment *Parasitology*. 1910. Vol. III. Nr. 2. p. 202.

Lebenslauf.

Ich, Hans Wilhelm Bumann, Sohn des städtischen Oberförsters Bumann in Osterode, wurde am 22. März 1887 in Osterode am Harz geboren. Ich besuchte die Vorschule und das Realgymnasium zu Osterode, wo ich am 5. März 1906 die Reifeprüfung bestand. Vom 1. Oktober 1906 bis zum 30. September 1907 diente ich als Veterinär-Aspirant beim 1. Garde-Ulanen-Regiment. Vom Wintersemester 1907 bis Wintersemester 1911 besuchte ich als Studierender der Königlichen Militär-Veterinär-Akademie die Königliche Tierärztliche Hochschule zu Berlin. Hier bestand ich am 27. April 1909 die naturwissenschaftliche Prüfung und am 5. August 1911 die tierärztliche Fachprüfung. Am 10. August 1911 wurde ich zum Unterveterinär ernannt.

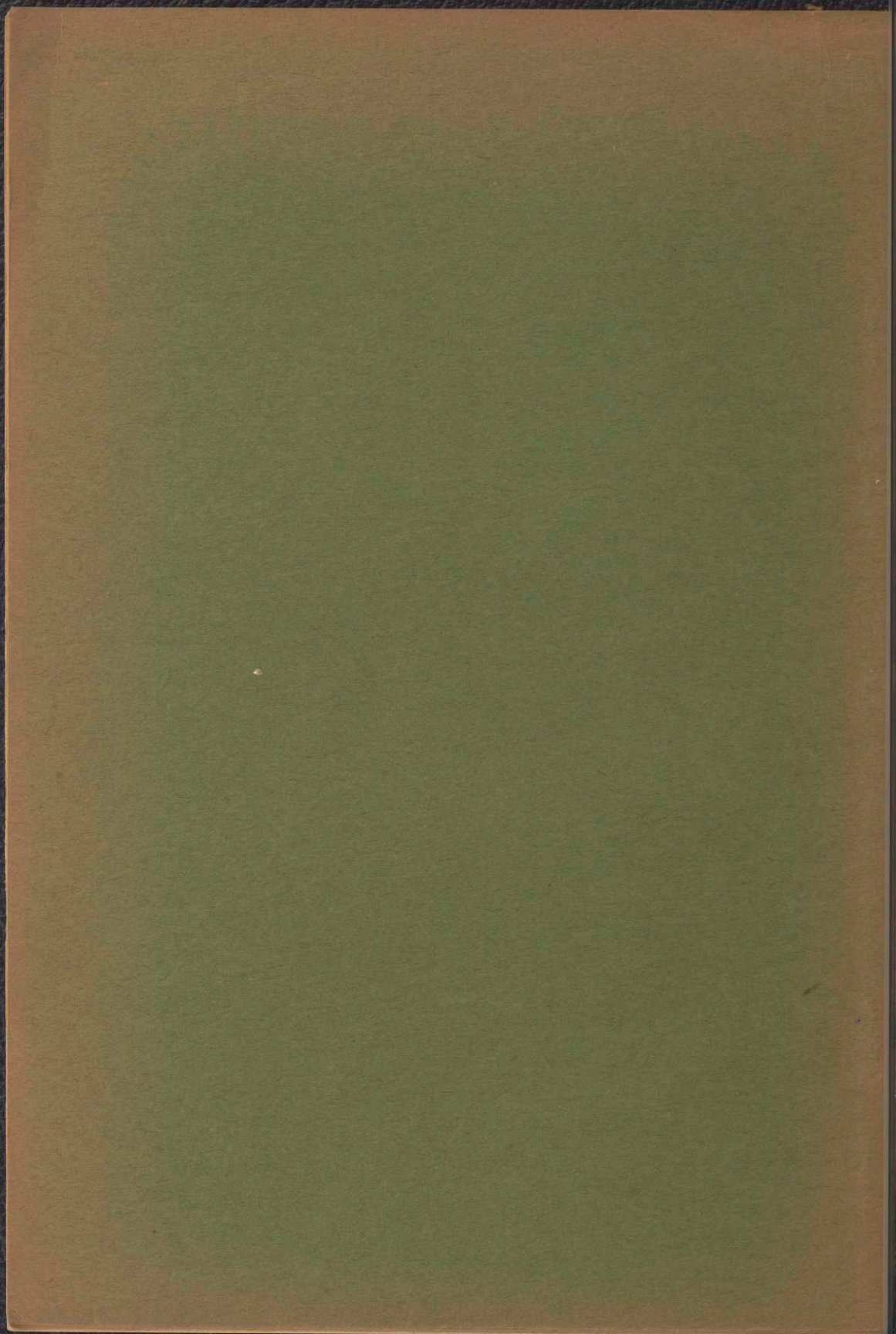








84600000577879



Freie Universität  Berlin

