

P. Ehrlich

PAUL EHRLICH

aged about sixty

(from *Paul Ehrlich: Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens; Festschrift; Jena: Fischer, 1914*)

[Frontispiece]

THE COLLECTED PAPERS OF
PAUL EHRLICH

IN FOUR VOLUMES
INCLUDING A COMPLETE BIBLIOGRAPHY

Compiled and edited by

F. HIMMELWEIT

M.D., Ph.D., F.R.C.P. (Ed.)

Director, Department of Virus Research
The Wright-Fleming Institute
St. Mary's Hospital Medical School, London

With the assistance of the late

MARTHA MARQUARDT

Under the editorial direction of

SIR HENRY DALE

O.M., G.B.E., F.R.S., M.D., F.R.C.P.

VOLUME III
CHEMOTHERAPY

PERGAMON PRESS
LONDON · OXFORD · NEW YORK · PARIS

PUBLISHED WITH THE COOPERATION AND ASSISTANCE
OF THE WELLCOME TRUST
BY PERGAMON PRESS OF LONDON, OXFORD, NEW YORK AND PARIS

Pergamon Press Ltd.

4 & 5 FITZROY SQUARE, LONDON W.1
HEADINGTON HILL HALL, OXFORD

Pergamon Press Inc.

122 EAST 55th STREET, NEW YORK 22, N.Y.
1404 NEW YORK AVENUE, N.W., WASHINGTON 5, D.C.
P.O. BOX 47715, LOS ANGELES, CALIFORNIA

Pergamon Press S.A.R.L.

24 RUE DES ÉCOLES, PARIS Ve

First published 1960

Copyright

©

1960

PERGAMON PRESS LTD.

Printed in Austria by Brüder Rosenbaum, Vienna

	PAGE
43 Über Arseno-stibino- und Arseno-bismuto-Verbindungen (with P. KARRER; <i>Ber. dtsch. chem. Ges.</i> , 1913)	554
44 Experimentelle Chemotherapie (with R. GONDER; <i>Handb. path. Protozoen, Leipzig: Barth</i> , 1914)	559
45 Über 3,6-Diamino-seleno-pyronin (3,6-Diamino-xanthoselenonium) (with H. BAUER; <i>Ber. dtsch. chem. Ges.</i> , 1915)	583
46 Arseno-Metallverbindungen (with P. KARRER; <i>Ber. dtsch. chem. Ges.</i> , 1915)	587

ADDENDUM

Obituary Notices and Personal Tributes

47 Weigerts Verdienste um die histologische Wissenschaft (<i>Carl Weigert by R. Rieder, Berlin: Springer</i> , 1906)	595
48 Eugen Albrecht (<i>Frankfurt. Ztg.</i> , 1908)	598
49 Robert Koch (1843—1910) (<i>Frankfurt. Ztg.</i> , 1910)	601
50 Robert Koch (<i>Z. Immun. Forsch.</i> , 1910)	609
51 Professor Alfred Bertheim (<i>Frankfurt. Ztg.</i> , 1914)	611
52 Professor Hugo Apolant (<i>Frankfurt. Ztg.</i> , 1915)	613

PLATES

(See footnote on p. 282)

Frontispiece PAUL EHRLICH, aged about sixty

I Effect of Salvarsan on experimental trypanosomiasis of the mouse	<i>facing p. 304</i>
II Effect of Salvarsan on spirochaetosis of fowls	<i>following Pl. I</i>
III Effect of Salvarsan on experimental syphilis of the rabbit	<i>following Pl. II</i>
IV Effect of Salvarsan on tertiary syphilis	<i>following Pl. III</i>
V Effect of Salvarsan on yaws	<i>following Pl. IV</i>

Introduction

By SIR HENRY DALE

VOLUME II of this Collection, published in 1957, contained EHRLICH'S contributions to immunology. It was there made clear that he had been invited to enter that field of investigation, in the first instance, in connexion with the practical application of the discovery by von BEHRING and KITASATO, in 1891, of the antitoxins formed in the animal body against the exotoxins of the diphtheria and tetanus bacilli. EHRLICH had thus been led to concentrate his activities in research, during more than a decade, on a more general exploration of the mechanisms of these and other reactions of immunity. Like other students of the pathology of infection in that period, he had pursued such studies far beyond the range of the directly therapeutic purposes with which they had been begun; and, with the object of providing one comprehensive scheme of interpretation for all the phenomena thus encountered in his own and in other laboratories, EHRLICH had conceived and elaborated his famous "Side-chain Theory". For this it can be claimed that it has kept, even till now, at least an important part of its value as a suggestive stimulus to further exploration in this field.

The present volume, the third of the series, contains the published records of EHRLICH'S researches on Chemotherapy, all except one of which belong to the third and last period of his activity. A letter which he addressed to the late CHRISTIAN HERTER of New York, and of which a translation was included in my more general Introduction to Volume I, makes it clear that Chemotherapy — the search for artificial, synthetic remedies acting directly, by virtue of their specific, chemical affinities, upon the organisms responsible for the diseases of infection — was regarded by EHRLICH himself as the ultimate aim and, eventually, as the crowning achievement, towards which the whole course of his researches had been primarily directed. From that point of view, indeed, the call, in 1891, for his co-operation in developing the uses of the agents of natural immunity, might be regarded as having involved him in a prolonged diversion of his interests and researches, though a very productive one, from what might otherwise have been their fixed objective. It will be quite evident, however, to any student of the publications here presented, and especially of the several lectures and surveys among them, that EHRLICH himself thought of the years which he had given to the study of immunity as having caused no mere interruption, or postponement, of his chemotherapeutic plans. On the contrary, I think that it will be clear that he regarded this immunological interlude as having greatly strengthened his equipment for the campaign of chemotherapy, when he was able at last, soon after the opening of the present century, to concentrate his researches on what was thereafter to remain their principal objective.

The first item in this volume is the brief account, published in 1891, of a clinical study of the therapeutic value of methylene blue in human malaria. This was restricted to two cases, which happened to become available for the trial in Professor GUTTMANN'S Berlin clinic. It may be regarded as representing a first, perhaps a rather primitive and empirical trial of EHRLICH'S chemotherapeutic ideas; it had that character at least, in that methylene blue was being tried as a specific remedy, because its affinity for the malarial parasites was visible under the microscope, and because it was known to be tolerated by human patients, without any serious danger of toxic effects. In EHRLICH'S phraseology, it should be parasitotropic in malaria,

without being too organotropic. The result of the trial was clearly positive and encouraging; but, quite apart from the fact that EHRLICH's attention and activities were so soon afterwards to become absorbed in immunology, there was little immediate prospect of following further the clue which it offered. The curative effects, as seen in the two cases of malaria which had been accidentally encountered, were therefore just recorded in detail, in the hope that so others, having access to further cases, might be able to extend the trial. No more systematic testing of derivatives of methylene blue, or of compounds related to it, could be contemplated, however, under such conditions.

It may be observed, indeed, that EHRLICH, at about that period, had been exploring the possibility of reinforcing the activity of methylene blue, on other structures for which it had a visible affinity, by attaching potentially toxic radicles to its molecule. This can be gathered from unpublished letters which he had addressed to distinguished chemists of his acquaintance, who were active in the dye-stuffs industry. These enquiries, however, were evidently directed to the possibility of obtaining substances with a pharmacological action greater than that of methylene blue itself in blocking the conduction of pain-producing impulses in sensory nerve-fibres, the affinity of methylene blue for which, and its consequent action as a local analgesic, EHRLICH himself had earlier observed (*vide EHRLICH and LEPPMANN, Vol. I of this series, pp. 555—558*). On the other hand, there was no intention at that time to seek for derivatives having greater chemotherapeutic activities, against any parasitic infections, than those which GUTTMANN and EHRLICH had observed in human malaria with methylene blue itself. Trials of that kind could, indeed, only be planned and undertaken, on a systematic basis, when it became possible to use animals which could be experimentally infected to comparable degrees with the parasites under study. Further progress in that direction had therefore to be postponed until LAVERAN and MESNIL discovered the possibility of maintaining suitable strains of pathogenic trypanosomes by transmission in endless series to small rodents and, for special tests, to larger animals. And these laboratory strains of trypanosomes became available just about the time when the predominance in EHRLICH's interest of purely immunological problems might, in any case, have begun to weaken. EHRLICH's full campaign of chemotherapeutic researches did not begin, therefore, till 1904, when he published with SHIGA the first results of their experimental treatments of such artificial trypanosome infections with dyes of the benzo-purpurin series, of which that which they named trypan red (Trypanrot) was the most successful.

It would obviously not be appropriate even to attempt any detailed discussion, here, of all the brilliant array of experimental discoveries, and all the theoretical interpretations of their various meanings, which will be found in such profusion in the further publications in which EHRLICH and his immediate collaborators recorded the results of the chemotherapeutic enterprises which he led and directed with such enthusiasm. The interest and complexity of the phenomena which were thus revealed can be most readily appreciated, I think, by a study of the several reviews, given by EHRLICH himself, dealing especially with the progress made during this period, ending about 1909, in the specific treatment of infections due to trypanosomes; I refer in particular to his lecture to the Berlin Medical Society in 1907 (pp. 81—105), to the latter part of his Nobel Lecture at Stockholm in 1908 (pp. 171—182), and to his lecture to the German Society for Tropical Medicine in 1909 (pp. 195—212). All of these deal with the researches on the chemotherapy of trypanosomiasis, on which his attention had been so closely concentrated in the period then ending. It will be obvious enough that, in forming his original conceptions of the nature of the chemotherapeutic process, and of the changes in the receptive properties of the protoplasm of the unicellular parasites, which led to the appearance of strains which were highly resistant to particular types of chemical agents, EHRLICH

had been strongly influenced by characteristic features of his own side-chain theory. There may well be more than one opinion concerning the eventual value, to the planning of a programme of research on chemotherapy, of this effort to interpret the reactions of unicellular parasites to the attack of chemical agents in the terms of ideas which had been primarily evolved to explain the immunity reactions of the higher vertebrates, and the intensely specific affinities for complex natural antigens, shown by the substances produced in these.

EHRLICH himself had pictured the affinity of chemotherapeutic substances of a particular chemical type, for such parasites as trypanosomes, as due to the possession by the protoplasm of corresponding "chemoreceptors". He clearly recognized, however, that when a strain of the parasites acquired a resistance to a normally lethal chemotherapeutic agent, the protection was not due, as in an immunity reaction, to an overproduction of the specific receptors and a consequent shedding of the excess of these into the surrounding medium; he could only attribute it to a loss by the parasites of the receptors which had rendered them originally sensitive to the toxic action. At a later stage, he and his co-workers found that when a relapse strain had appeared after an incompletely sterilizing treatment with one kind of chemical agent, such as a dye belonging to one of the effective series, the new strain exhibited an acquired resistance not only against this dye, but also against members of a chemically quite different series, such as that of the arsenical agents. And it had obviously become very difficult to fit such observations into any part of the side-chain theory, as this had been devised to interpret the intensely specific immunity reactions.

EHRLICH faced, with a characteristic directness, the paradox with which he had thus been quite unexpectedly presented. "From all this", he states,* "I drew the conclusion that the arseneceptor is not fitted to seize only arsenic and the most closely analogous metalloids, but has a much more extensive function, in that it has the power of fixing a large series of *ortho*-quinoid compounds, the exact chemical characterisation and the limits of which it must be a task for the future to determine. The arseneceptor acts, accordingly, like a clamp which is adapted to hold also the *ortho*-quinones. In any case this is established, that a function apparently so specific as that of resistance to arsenic can be evoked, even without the use of arsenicals, by a number of purely organic substances; and this fact might also be of practical significance in many directions." To which I may, perhaps, be allowed to add, that it is a fact not easy to reconcile with the intensely specific properties of "cell-receptors" as exhibited in the immunity reactions, for the interpretation of which the conception and the terminology of "receptors" had been introduced by EHRLICH, and had hitherto been used by him. To say that the "arseneceptor" has such a range of chemical affinities that it can also seize and hold a yet unknown number of purely organic dye-stuffs, is surely not to resolve the paradox; it is rather to restate it, in terms which may be more picturesque, but are doubtfully more informative than a simple record of the observed facts. The facts are that the infecting trypanosomes reappear in the circulation of a host animal which has been ineffectively treated with one of these chemotherapeutic agents, and that the organisms of this relapse-strain are then found to have acquired a permanent resistance to the sterilizing action, not only of the agent which was used in the incompletely successful treatment but also to that of certain others which have no recognizable chemical relation to it. The fact that the resistance is permanently transmitted, indicates that the change producing it had the character of a mutation. So that the straightforward interpretation of the apparent paradox would seem to be, that a few of the parasites have undergone a mutation of such a kind that they survive and multiply in a concentration of the chemotherapeutic agent fatal to all the normal members of the original strain.

* *vide*, p. 207, this vol.

When dealing with such unicellular organisms it is, of course, peculiarly difficult to answer the question, whether such a mutation is to be regarded as spontaneous, likely to occur in any case, and only revealed and fixed by the selective action of the chemical poison; or whether, on the other hand, the action of the poison itself has been concerned more directly in inducing the occurrence of the protective mutation in a small proportion of the organisms. In either case, the permanent transmission of the character through countless generations, in the absence of further contact with the chemotherapeutic agent, seems decisive for its origin by a mutation; and this must, further, have been sufficiently fundamental and unspecific in its character to render the resulting strain resistant also to other agents, chemically quite different from the one by which the mutation was possibly induced and, in any case, preserved by selection.

Students of EHRLICH'S lectures and review articles will find evidence that this mutational origin of the phenomenon of resistance was readily appreciated by him and his co-workers. They will also find reference, briefly in the Harben Lectures (pp. 106—134) and with fuller discussion in the lecture to the German Society for Tropical Medicine (pp. 195—212), to a group of discoveries of a different though possibly related kind, which seem to me to have had a quite exceptional importance for an eventual understanding of the nature of the chemotherapeutic process, and especially of that concerned in some of the most important of its later developments, many years after EHRLICH'S death. The discoveries in question were made in endeavouring to localize the action of a therapeutic agent more closely, in relation to the different cell-components, and therefore to the different functional activities of an individual trypanosome. In experiments with a particular arsenical preparation (the so-called "trypocide"), it was found that the trypanosomes of a "relapse" strain, resistant to the curative action in the infected host, were unexpectedly reduced to immobility *in vitro* even more rapidly, and by even weaker dilutions of the agent, than were the trypanosomes of the original, drug-sensitive strain; but that, on the other hand, the thus immobilized and apparently lifeless organisms of the resistant strain were still capable of producing a progressive, and ultimately fatal, infection when they were injected into a suitable host, while the trypanosomes of the normal strain, even though still motile *in vitro*, had been rendered incapable of infection when similarly injected. Briefly, then, the essential chemotherapeutic effect was due, not to an action involving paralysis of the visible motile activity of the trypanosomes, but to a suppression of their power of multiplication; and it must apparently be due, therefore, to an action upon the reproductive function of the nucleus.

EHRLICH'S discussion of these contrasts shows that he had already considered them as indicative of the manner in which the chemotherapeutic process may occur, at least in some cases. Even two years earlier, indeed, in his lecture to the Berlin Medical Society, he makes (p. 103) a significant reference to an observation by BUSK, which is directly relevant to this question. BUSK had studied the action of trypan red, the first chemotherapeutic agent to be made at EHRLICH'S behest, on the familiar free-living infusorian, *Paramecium*. Cultures of this can, of course, be maintained indefinitely in watery infusions. BUSK could therefore observe that the organisms, though readily stained by the dye, continued to live and to swim actively, even in strong solutions of it, apparently without any immediate loss of vitality. Even in high dilutions, on the other hand, the dye deprived them of the power of multiplication, so that the culture inevitably came to an end. And there were later publications, some of them by co-workers of EHRLICH, in which analogous observations on infective trypanosomes were described. These could be kept alive long enough, in saline suspensions, to show that they could be stained deeply by a curative dye, without visible impairment of their active motility. These apparently vigorous organisms, however, were already incapable of producing an infection when they

were injected into a susceptible host. And, in discussing such results EHRLICH appears to be reaching a point of view which, as he himself recognizes, is essentially different from that which he had earlier adopted, with regard to the nature of the chemotherapeutic process, as used in the treatment of infections in man. He discusses an observation by SCHILLING and UHLENHUTH, who had found that trypanosomes were not killed by suspension in even relatively strong solutions of arsenophenylglycin, and contrasts it with the finding, in his own laboratory, that blood containing trypanosomes was completely deprived of its infectivity by mixture with a solution containing the same arsenical compound in a proportion as low as 1 part in 800; and his comment continues as follows (p. 209). "Observations made by Dr. ROEHL and Dr. NEVEN give support to the view that the case is similar with regard to other chemotherapeutic agents, and that, in the application of doses so small as those which can be considered for the treatment of human cases, the sudden killing of the parasites is not the main concern; the position is rather that the treatment is adequate, if each individual parasite has been rendered incapable of fission, and therewith sterile. The expression *therapia sterilans*, which was originally intended, indeed, to indicate that the organism (of the host) had been freed from the parasites and rendered 'sterile' in that sense, could accordingly be used with reference to many therapeutic agents, to indicate at the same time the nature of this (chemotherapeutic) process."

For me there is something characteristic, and certainly attractive, in the ingenuous frankness with which EHRLICH here exposes the verbal technique by which he can change his theoretical attitude so radically without making it too obvious that he is doing so. He had devised one of the best known of the Latin tags which he so loved to use — *therapia sterilans magna* — to indicate his conception of the proper aim of chemotherapy, as the "sterilization" of the human or animal patient from an infection at one blow, by a sudden killing of all the parasites. Finding evidence now, however, that the actual therapeutic process is, at least usually, not to kill the parasites outright, but to deprive them of their power of reproduction, he suggests that this is also a *therapia sterilans*, so that, with the help of a kind of play upon two different meanings of the word "sterile", he might, perhaps, be regarded as having been right all the time! I find it of more serious interest, however, to enquire why EHRLICH, and his immediate co-workers at this juncture, appear to have left the study of the more intimate mechanism of the chemotherapeutic process at this critically interesting and important stage. What might have happened if EHRLICH with this new knowledge and this new conception at his disposal, had then returned to the attempt to find an effective chemotherapy for bacterial infections? His experiments in this direction with BECHHOLD, of which the unsuccessful results had been published in 1906 (pp. 64– 80), seem only to have discouraged, in others as well as in himself, the idea that it would ever be practicable to find chemical agents which could deal with such infections by directly killing the bacteria without so injuring the organs of the host as to make matters worse. What happened, in any case, was that the agents for a really effective chemotherapy of the bacterial infections did not become available till 20 years and more after EHRLICH had died; "prontosil" and the sulphonamide series were discovered from 1935 onwards, and the first important practical application of penicillin came in 1939, and all the other antibiotics in the years which have followed. And, in due course, it became clear that the actions on the infecting bacteria of all these potent remedies were also in effect, anti-reproductive rather than immediately lethal in type; but EHRLICH's discussion, in 1909, of that mechanism of the chemotherapeutic process seems by then to have been so far forgotten, that it had to be rediscovered, with the help of the easier conditions afforded by the possibility of cultivating the infective organisms *in vitro*. Much earlier, indeed, though still more than a decade after EHRLICH's death, DOBELL and LAIDLAW,

late colleagues of mine, had been able to study the chemotherapeutic action of emetine on the dysentery *Entamoeba* in artificial cultures, and had found, then also as a new discovery, that it stopped their reproductive multiplication in very high dilutions, whereas DOBELL and I had earlier observed that, even in very much stronger concentrations, it had no specially significant effect on the visible vitality of the amoebae.

Cases could be cited, indeed, by way of contrast, in which valuable series of remedies have been brought to notice, even since EHRLICH's time, by observation of a directly lethal action on the infective organisms. An example of this is presented by the diamidine series, the investigation of which originated with an observation, made by the late WARRINGTON YORKE, that the substance decamethylene-diguanidine, which had been known in other connexions as "Synthalin", had a rapid and directly lethal action on trypanosomes *in vitro*, even in very low concentrations. Such a case, however, is an exception to the general rule that nearly all the chemotherapeutic agents which have been introduced in this more recent period, and which have produced so revolutionary an improvement in the prospect of recovery from so wide a range of infections, have been found to produce their effects by preventing the multiplication of the invading organisms, rather than by killing them directly. And we come back to the question, why EHRLICH, having already recognized this anti-reproductive effect as probably the most important factor in a practical chemotherapy, should have shown so little inclination to follow further the lead of this clue which he had seemed eager to recognize in 1909; with the result that it became so far forgotten, in the period that followed, that later investigators, finding evidence for an action of this type with other series of remedies, were unaware that it had been observed and discussed many years earlier.

I think that it can hardly be doubted that the main reason for this truancy is to be found in another diversion of Ehrlich's interests and activities from what would have seemed, in 1909, to be the natural line of their further development. It was just about then that his attention was becoming concentrated on the search for remedies for spirochaetal infections, and that his interest was very soon to become almost entirely absorbed by the discovery of Salvarsan, and the new and exciting prospect which it offered, of a specific and rapidly effective treatment for syphilis. It is indeed in that same year, 1909, that we find, in another article by EHRLICH on the Chemotherapy of Infectious Diseases (pp. 213—227), the first brief mention of Salvarsan. And a study of the writings included in the following part of this collection will show that, from that date onwards until 1914, practically all the publications by EHRLICH, in the years of activity still remaining to him, dealt, from one point of view or another, with Salvarsan and its uses in therapeutics. Then, in the later months of 1914, came the shock due to the outbreak of war, involving for most of the men of science, in the many countries which became involved, an abrupt diversion from their usual interests and activities in research; and, apart from such abnormal stresses and distractions, EHRLICH's physical condition was then already giving signs of that failure of his health, which was then to progress rapidly to his death in the following year, at the relatively early age of 61.

This final phase of EHRLICH'S career in research, during what were thus to be his last five active years, was largely occupied, then, by studies incidental to the establishment of methods for the control of the properties of Salvarsan, with their liability to capricious variations in large-scale manufacture, and by all the discussions and controversies relating to its application, in practical treatment, as these arose from the records demonstrating its therapeutic value, and from the reports of accidents due to errors in the technique of its administration. All these matters of practical interest and urgency inevitably claimed a predominant share of EHRLICH'S time and attention, so that researches of a more fundamental nature were, at best, displaced

from the central position which they had hitherto held in his thoughts and activities. For the world at large, on the other hand, and even for a large proportion of the medical men in many countries, it was undoubtedly EHRLICH's discovery of Salvarsan which first brought his name to more general notice, as that of a great scientific discoverer and a great benefactor, not only of the remote victims of a disease of tropical Africa, but now of the suffering people of all the world, and especially of its more highly developed communities. Even for EHRLICH himself, it was the first generally recognizable and large-scale success of his chemotherapy, a practical fruition of, and a justification for, the strenuous work and concentrated thinking of many years. Even a calmer appraisement, taking note of its effect on the more general progress of therapeutic science, must still, I think, concede to the discovery of Salvarsan the merit of having given, at least, a tremendous practical encouragement to further research and enterprise in chemotherapy.

It may be suspected, on the other hand, that the enthusiasm aroused by the results of its early trials had made even EHRLICH himself too ready to assume for Salvarsan a peculiar therapeutic status, especially in comparison with its predecessor in the synthetic series. EHRLICH's Salvarsan (No. 606), later to be commonly known as arsphenamine, was the arseno-compound produced by further reduction from an arsenoxide (No. 594). This latter compound had properties which facilitated the preparation of Salvarsan in a uniformly pure state with good keeping qualities. Arsenoxide was a crystalline and relatively stable substance, having readily soluble salts. EHRLICH had recognized the potency of its anti-spirochaetal action, but had found that it had a correspondingly high immediate toxicity; so that the curative effect of a single, safe injection of it was not likely to be persistent. Salvarsan, on the other hand, could be injected safely in a much larger dose, which would have a much longer lasting, or even a permanently curative, action. EHRLICH evidently regarded this favourable "therapeutic index", and the possibility of a *therapia sterilisans magna* which it seemed to have opened, as specific consequences of its arsenostructure; but it seems clear now that this appearance of a peculiar efficacy was rather the result of its insolubility at the reaction of the body fluids, leading it to form, after injection, a deposit in the tissues. From this the arsenoxide (594) would then be slowly liberated by partial oxidation, to act as the essential, directly antispirochaetal agent. That, of course, might well have been the best way of securing its presence in the circulation in a safe dilution and with a sufficient continuity; and, in fact, arsphenamine continued for well over 30 years, and long after EHRLICH's death, to render a service of incalculable benefit to mankind as the supreme remedy for syphilis and analogous infections. In the end, however, and after a number of more soluble and more easily administered derivatives of arsphenamine had long been in use by methods of repeated injections, the arsenoxide (594) itself was given its first systematic trial with sub-toxic injections, which, when repeated with sufficient frequency, might also secure an adequate continuity of its action. And the results seemed to be already so favourable, as to make it likely that this direct injection of the arsenoxide might eventually replace its indirect production in the body, so that the long supremacy of arsphenamine in this special field of chemotherapy would come to an end. Even before there had been time, however, for that issue to be determined in the light of sufficient experience, both arsphenamine and the arsenoxide had been largely replaced in the most important of their applications, by an entirely new and unexpected discovery. The effective trial of penicillin as an antibacterial remedy had begun in 1939, and had rapidly established its reputation in dealing with such infections. And then its remarkable efficacy was found to extend to the treatment of such spirochaetal infections as syphilis, with the result that it soon came to be recognized as a safer and more effective remedy, in most of such cases of the disease as had hitherto been treated with the synthetic arsenical compounds.

Any discoverer of a chemotherapeutic remedy which, having revolutionized the treatment of an outstandingly important infection, has maintained its reputation in that connexion without serious challenge for over 30 years, might well be proud, in these days, of its unusual longevity. If EHRLICH himself had lived long enough, I do not doubt that he would have shared in the general enthusiasm, hailing the appearance of so distinguished a rival and successor to the last of his own great discoveries, in its chief practical function. At the same time, in comparing the mere bulks of the publications here collected in the different sections of this volume, I cannot escape from a feeling of regret that EHRLICH should have found himself, in his final period, so deeply involved in problems and controversies connected with the introduction of Salvarsan and the progressive development of its uses. Other examples could be cited, of course, in support of the cynical suggestion that the reward offered by the world to one who has made an important discovery is, all too often, to involve him in so many extraneous demands and opportunities as to prevent him from ever making another. And my intention, in reviewing the history of Salvarsan in such critical detail, has certainly not been to depreciate the significance of that great discovery, but only to suggest that the general and natural enthusiasm, which its successful application had evoked, was at least an important factor in the apparent diversion of EHRLICH'S attention from the more fundamental studies in which he had been engaged at the time of its appearance. If he had felt free, during those few remaining years, still to give his main interest to the experimental analysis of the chemotherapeutic mechanism, it seems likely that he would therewith have done more to accelerate the further progress of the therapeutic transformation which he had initiated, than by the concentration of so much of his thought and activity on the problems presented by Salvarsan and its application in practice.

There is, of course, little of serious value in such a speculative discussion of what might have happened under other conditions. Of much greater importance is a more general recognition of the full extent of what EHRLICH actually did in chemotherapy, and of the revolutionary change which he thereby initiated in the treatment of the diseases due to infections. This change is still in rapid progress, as the result of researches undertaken with the aim which EHRLICH first advocated, and planned on the general lines which he had laid down for his own. The list of the killing and health-crippling infections is thus being steadily reduced, as one after another is brought under treatment which is directly effective because it is specific — chemotherapeutic in EHRLICH'S terminology. It was his work and his vision which opened the way to all this great development. The collection in this volume of all that he published, dealing with all the investigations in this connexion which he himself performed, or in which he participated, should offer a new opportunity for the study and appreciation of the real magnitude of his achievement.

H. H. D.

Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria*

P. GUTTMANN and P. EHRLICH

Aus dem städtischen Krankenhouse Moabit in Berlin

Zur Färbung der *Plasmodien*, der Erreger der Malaria, hat sich am vorzüglichsten das Methylenblau bewährt, und zwar nicht nur an den ertöteten Plasmodien im getrockneten und fixirten Blutpräparat, sondern auch an denjenigen des ganz frischen, eben entleerten Blutes. Die in solchem frischen Blutobject sicher noch lebenden Plasmodien färbt man nach dem Vorgange der italienischen Autoren CELLI und GUARNIERI in der Weise, dass man mit Methylenblau schwach tingirtes menschliches Blutserum zu dem Malariablutstropfen hinzusetzt.

Diese Farbstoffeinwirkung auf die Plasmodien einerseits, zweitens die Erfahrung, dass das Methylenblau bei Infusionen in das Blut von Warm- und Kaltblütern bestimmte Einschlüsse in den rothen Blutkörperchen, besonders und mit grosser Constanze in kernhaltigen rothen Blutkörperchen die Kerne färbt, gaben uns den Gedanken, das Methylenblau, dessen Unschädlichkeit beziehungsweise heilsame Einwirkung wir aus vielen eigenen Erfahrungen kannten, bei Malaria therapeutisch zu versuchen. Unsere Erwartungen sind voll erfüllt worden. *Wir können nachweisen, dass das Methylenblau eine ausgesprochene Wirkung gegen Malaria entfaltet. Die Fieberanfälle verschwinden unter Methylenblaugebrauch im Laufe der ersten Tage und nach 8 Tagen spätestens die Plasmodien aus dem Blut.*

Diese Wirkung des Methylenblau ist eine höchst auffällige, wenn man bedenkt, dass die moderne synthetische Chemie seit Jahren die Herstellung eines auf Malaria heilend einwirkenden Mittels vergeblich anstrebt; alle modernen Antipyretica, zuerst das Chinolin, dann Kairin, Antipyrin, Antifebrin, Thallin, Phenacetin u. s. w. sind an dieser Aufgabe vollkommen gescheitert.

Die verhältnissmässige Seltenheit des Wechselseifers in Berlin hat uns bis jetzt erst in zwei Fällen die Möglichkeit gegeben, die Wirksamkeit des Methylenblau bei ihm nachzuweisen. Da wir voraussichtlich erst nach längerer Zeit zu weiteren therapeutischen Versuchen Gelegenheit haben werden, so halten wir es für zweckmässig, schon jetzt unsere Erfahrungen mitzutheilen, um den Ärzten, die ein grösseres Material von Malaria zur Verfügung haben, die Gelegenheit zur Prüfung und Erweiterung unserer Angaben zu gewähren.

Wir theilen jetzt die Krankengeschichten mit.

ERSTE KRANKENGESCHICHTE

Westphal, Hausdiener, 21 Jahre, will bis jetzt nie bettlägerig krank gewesen sein. Zuweilen hatte er über Kopfreissen zu klagen. Am 21. Juni in der Frühe hatte Patient Schüttelfrost, der längere Zeit anhielt, darnach trat Hitze ein und unter starkem Schweissausbruch Sinken der Temperatur, so dass Patient am Abend sich wieder ziemlich wohl fühlte. Während des Fieberanfalls hatte Patient ziehende Schmerzen in allen Gliedern und namentlich im Kreuz; ferner Appetitlosigkeit und Erbrechen.

Am folgenden Tage ausser Mattigkeit subjectives Wohlbefinden.

Am 23. Juni wiederholte sich der Anfall ebenso wie am Sonntag, den 21. Juni.

Am 24. Juni Wohlbefinden.

Am 25. Juni Morgens trat wieder ein Anfall ein, weshalb Patient das Krankenhaus aufsuchte.

25. Juni. *Status praesens:* Mittelgrosser, mässig kräftiger, ziemlich gut genährter Patient. Körpergewicht 61,5 kg. Gesichtsfarbe blass.

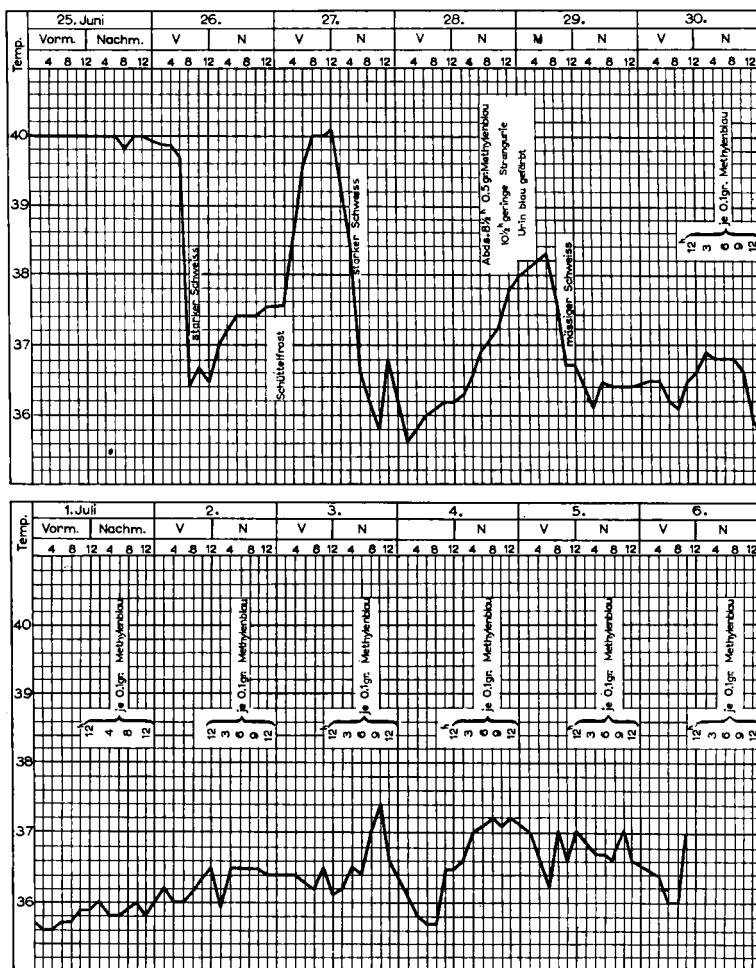
Lungen und Herz gesund.

* [Reprinted from *Berl. klin. Wschr.*, 1891; cf. translation pp. 15—20, this vol., and Bibl. 74.]

Die Milz ist deutlich zu fühlen. Obere Grenze der Milzdämpfung in der hinteren Axillarlinie am unteren Rande der 8. Rippe. Von da circa 10 cm breit nach unten absolute Dämpfung. Vorn übertragt die Milzdämpfung den Rippenbogen um 1 cm.

Patient klagt über Schmerzen in der Milzgegend und ziehende Schmerzen in allen Gliedern, namentlich im Kreuz.

Temperatur: siehe Curve 1 am Schluss der Krankengeschichte!



Curve 1

Urin eiweißfrei.

Im Blute zahlreiche Plasmodien. Diagnose: *Febris intermittens tertiana*.

27. Juni. Gestern war Patient fieberfrei und fühlte sich wohl. In der Nacht zwischen 2 und 3 Uhr Schüttelfrost, Temperaturanstieg. Typischer Anfall.

29. Juni. Gestern Abend 8½ Uhr erhielt Patient 0,5 g Methylenblau auf einmal, um zu sehen, ob sich bei dieser starken Dosis vielleicht die Malariaplasmiden in vivo mit dem Methylenblau färben. 10½ Uhr Nachts stellt sich geringe Strangurie ein, der Urin blau gefärbt, sonst keine Beschwerden.

Der in der Nacht zu erwartende Anfall tritt nur sehr gelinde auf. Patient hat nur leichtes Frösteln, allmäßige Temperatursteigerung auf 38,3°. Morgens unter ganz leichtem Schweiß Temperaturabfall.

Im Blutpräparat, das früh Morgens zwischen 8 und 9 Uhr entnommen ist, sind die Plasmodien nicht gefärbt; auch an den Blutkörperchen ist keine Veränderung nachweisbar.

5. Juli. Patient hat täglich vom 30. Juni an 0,5 g Methylenblau in Einzeldosen zu 0,1 g erhalten in dreistündlichen Zwischenräumen von 12 Uhr Mittags bis 12 Uhr Nachts.

Ein Fieberanfall ist nicht wieder aufgetreten.

Im Blut sind seit dem 1. Juli keine Plasmodien mehr zu finden, doch wird das Methylenblau noch weiter gegeben.

Beschwerden von Seiten des Mittels auf die Blase nicht vorhanden. (Patient erhielt täglich circa 1/2 Muskatnuss, um Blasenbeschwerden zu verhindern.) Urin eiweißfrei.

Die Milz erreicht nach vorn den Rippenbogen nicht mehr. Oben beginnt die Milzdämpfung in der hinteren Axillarlinie auf der 9. Rippe und erstreckt sich ungefähr 7–8 cm nach unten.

7. Juli. Die Milz ist noch etwas kleiner geworden. Ein Fieberanfall ist nicht aufgetreten. Patient fühlt sich vollständig wohl. Sein Körpergewicht ist während des 12-tägigen Krankenhausaufenthalts von 61,5 kg auf 65,5 kg gestiegen. Er wird auf Wunsch „geheilt“ entlassen.

Er erhält nach einer verbrauchten Gesamtmenge von 3,9 g Methylenblau noch 30 Kapseln à 0,1 g Methylenblau, die er noch weiter wie im Krankenhaus nehmen soll, um sich dann wieder einmal zur Untersuchung vorzustellen.

Es ist kein Recidiv eingetreten.

ZWEITE KRANKENGESCHICHTE

Sommerfeld, Schiffer, 57 Jahre, hat schon verschiedene Krankheiten durchgemacht. Im Jahre 1864 lag er ein halbes Jahr an „Herzleiden“ krank, hatte Herzklagen, starke Schmerzen in der Herzgegend, war aber nirgends angeschwollen.

1866 hatte Patient die Cholera, 1870 machte Patient den Krieg mit, bekam damals „Reissen“ in den Gliedern. 1880 „Carbunkel“ im Genick. Damals arbeitete Patient beim Schiffsbau, hatte bei dieser Arbeit viel mit Blei zu thun und lag dann 3 Wochen lang an Bleikolik im Krankenhaus.

Vor 40 Jahren hatte Patient das „kalte Fieber“ zum ersten Male; er war damals Schlächtersgeselle in Bernstein (Kreis Soldin). Zuerst alle 3 Tage, später alle 2 Tage, zuletzt alle Tage kamen Anfälle; sie begannen mit Frost, dann kam Hitze, der ganze Anfall dauerte jedes Mal einen halben Tag lang.

Seit 3 Wochen ist Patient wieder krank. Er schiebt die Ursache auf Erkältung; er hatte bei der starken Hitze schwere Arbeit auf Kähnen und trank viel kaltes Wasser.

Er bekam eines Mittags den ersten Anfall, beginnend mit mächtigem Frost, der eine Stunde andauerte, danach kam grosse Hitze circa eine Stunde lang, danach allgemeines Unwohlsein und Kopfdruck, doch ging Patient meist wieder der Arbeit nach.

Der zweite Anfall begann um 6 Uhr Morgens, dauerte (das Schütteln?) bis 10 Uhr Vormittags. Die nächstfolgenden Anfälle kamen jeden Tag zwischen 5 und 6 Uhr Morgens.

Während der Anfälle auch zuweilen Erbrechen, öfters Durchfall, grosse Appetitlosigkeit; Nachts guter Schlaf, bis Morgens früh der Anfall kam. Wegen dieser täglichen Fieberanfälle suchte er am 13. Juli das Krankenhaus auf.

13. Juli. *Status praesens*: Kräftiger Körperbau, gute Musculatur und ziemlich gutes Fettpolster. Hautfarbe etwas gelbbräunlich. Conjunctiva etwas blass, Zunge mässig belegt.

Puls normal, Arterie gut gefüllt; Urin klar und hell, ohne Albumen und Zucker.

Lungen, Herz und Leber ohne Besonderheiten. Abdomen weich, ohne Besonderheiten.

Milz deutlich, wenn auch nicht sehr stark vergrössert, palpabel.

14. Juli. Heute Nacht 2½ Uhr nach vorhergehendem Schlaf Beginn des Anfalls. Patient wurde durch Schüttelfrost aus dem Schlaf geweckt, Dauer des Frostes bis 3½ Uhr, seit 5 Uhr Morgens fühlt sich Patient wieder wohl; cf. Curve 2 am Schluss der Krankengeschichte.

Bei der Morgenvisite mässige Röthung der Haut, starke Schweißsecretion. Arterie gut gefüllt, Puls voll. Grosses Schwächegefühl.

15. Juli. Patient schlief die Nacht gut bis um 2½ Uhr, von da ab Schüttelfrost, Dauer desselben circa 1½ Stunden, danach Hitzegefühl einige Stunden; Temperatur cf. Curve 2.

Bei der Visite Morgens 8½ Uhr liegt Patient mässig stark schwitzend im Bett, fühlt sich ziemlich matt. Appetit nicht vorhanden. Zunge etwas belegt.

Milz deutlich palpabel.

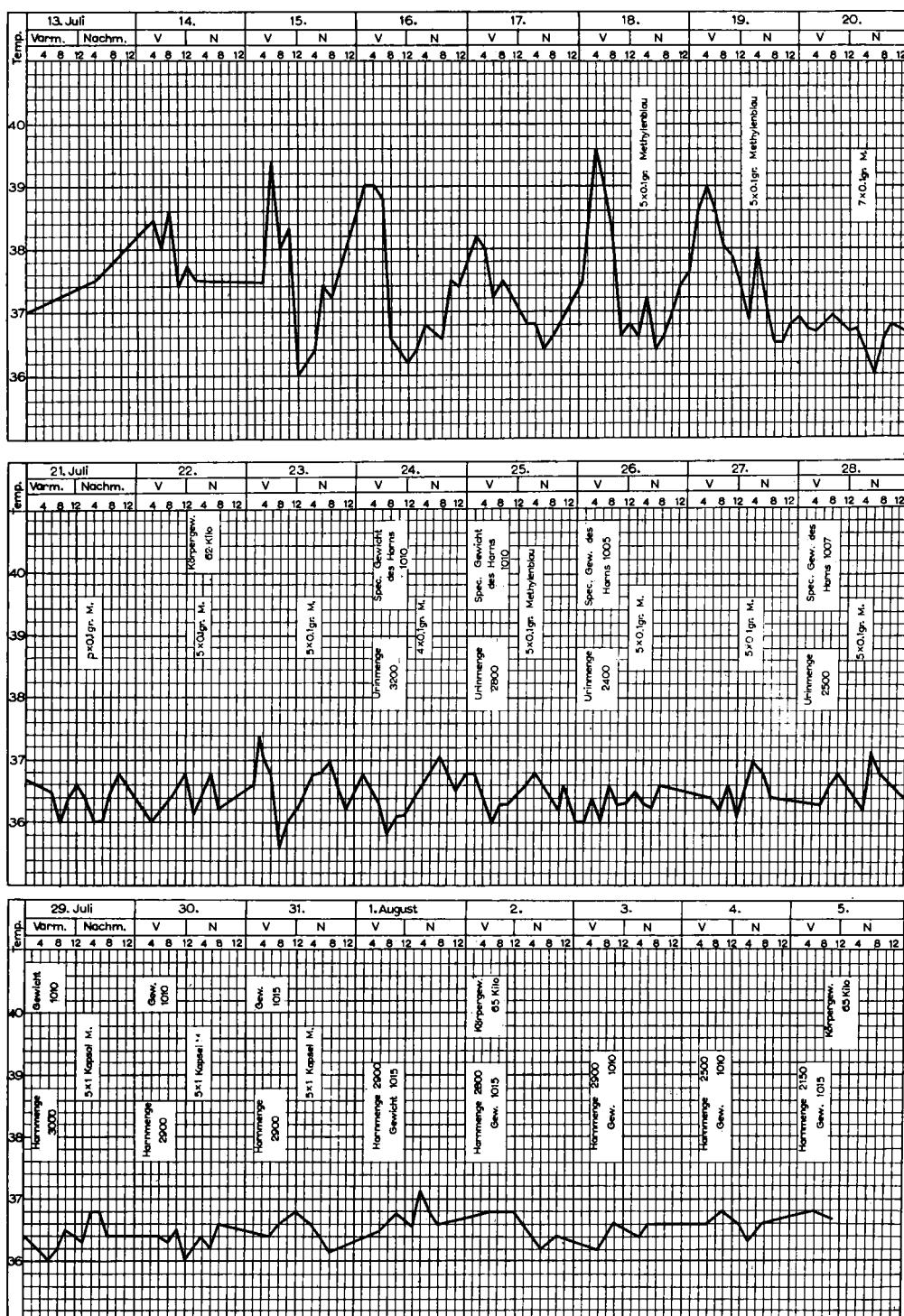
Blutuntersuchung: Entnahme 9¼ Uhr Morgens: in jedem Präparat relativ viele Plasmodien, in manchem Gesichtsfeld 2–3. Färbung mit Czerny'scher Methylenblau-Eosinlösung.

16. Juli. Beginn des Schüttelfrostes heute Nacht 2 Uhr (cf. Curve). Während des Tages grosse Schwäche. Urin ohne Albumen. Sonst Status idem.

Blutuntersuchung: Entnahme um 8 Uhr Morgens: Plasmodien wie gestern. Entnahme um 5 Uhr Nachmittags: in jedem Präparat mehrere Plasmodien.

17. Juli. Anfall von ½ Uhr Nachts an, Schüttelfrost bis 3 Uhr Nachts, danach Schlaf. Vormittags grosse Mattigkeit, etwas Schweiß. Hautfarbe stärker gelbbraun. Puls voll, regelmässig. Herz normal. Leber nicht vergrössert. Milz unverändert. Patient klagt über Schmerzen in der Milzgegend.

18. Juli. Beginn des Anfalls ½ Uhr Nachts. Vorher ziemlich ruhiger Schlaf. Fieberverlauf cf. Curve. Vormittags bei der Visite noch etwas Schweiß, grosse Mattigkeit. Stuhlgang während der letzten Tage regelmässig. Appetit gering. Urin ohne Albumen, von normaler Menge.



Curve 2

Blutuntersuchung: Entnahme 8 Uhr Vormittags: in jedem Präparat relativ viele *Plasmodien*.

Therapie: Von 3 Uhr Nachmittags stündlich 0,1 Methylenblau officinale bis incl. 7 Uhr Nachmittags (also 5 Mal) in Gelatinekapseln, dazu jeweils eine Messerspitze geriebene Muskatnuss.

19. Juli. Heute Nacht um 1 Uhr Beginn des Schüttelfrostes, circa 2 Stunden andauernd; Morgens 9 Uhr grosse Mattigkeit, noch etwas Schweiss. Arterie gut gefüllt. Puls normal.

Urin tiefblau, Menge normal, kein Albumen durch Kochprobe + Salpetersäure nachweisbar, ebensowenig durch Essigsäure + Ferrocyanikalium. Keine Beschwerden beim Urinlassen, kein Tenesmus.

Milz unverändert.

Zwischen 12 Uhr Mittags und 2 Uhr Nachmittags eine zweite Temperatursteigerung, doch fühlt sich Patient dabei vollständig wohl (cf. Curve).

Blutuntersuchung: 1/210 Uhr Vormittags: jedes Präparat enthält *Plasmodien* in unveränderter Menge.

Ordination: Von 4 Uhr Nachmittags an 5 Dosen à 0,1 Methylenblau officinale stündlich 1 Kapsel mit etwas geriebener Muskatnuss.

20. Juli. Heute Nacht ganz geringes Frösteln gleich nach 12 Uhr. Patient wachte kurze Zeit, schlief aber wieder ein und schlief, wie vorher, so nachher gut. Allgemeinbefinden Morgens besser als sonst.

Urin tiefblau, Menge normal. Keine Beschwerden beim Urinlassen. Kein Eiweiss. Stuhlgang normal, aber blaugefärbt.

Blutuntersuchung: 9 Uhr Vormittags: *Plasmodien*; 5 1/4 Uhr Nachmittags: *Plasmodien*.

Ordination: Von 2 Uhr Nachmittags bis 8 Uhr Abends stündlich 0,1 Methylenblau, also 7 solche Dosen, mit je einer Messerspitze geriebener Muskatnuss.

21. Juli. Heute Nacht vollständig ruhig durchgeschlafen ohne Anfall. Morgens ziemliches Wohlbefinden, allerdings noch grosse Schwäche. Stuhlgang regelmässig. *Urin* tiefblau, Menge normal; kein Albumen, keine Urinbeschwerden. — Milz unverändert.

Blutuntersuchung: 9 Uhr Vormittags im ungefärbten Präparat *lebende Plasmodien*; 1/27 Uhr Abends in jedem Präparat mehrere, meist endoglobuläre Formen von *Plasmodien*.

Ordination: Von 4 Uhr Nachmittags an stündlich 0,1 Methylenblau officinale, 5 Mal in gleicher Weise wie gestern.

22. Juli. Nachts keinen Anfall. Heute Morgen Euphorie, aber grosse Schwäche.

Grosser Appetit. Etwas Durchfall.

Urin tiefblau, ohne Albumen, Menge etwas gross, kein Zucker. Keine Blasenbeschwerden. Heute 5 Mal dünnen Stuhl (blau gefärbt).

Blutuntersuchung: 10 Uhr Vormittags mehrere endoglobuläre Formen von *Plasmodien* innerhalb eines Präparates.

Ordination: Von 4 Uhr Nachmittags ab 5 Mal stündlich 0,1 Methylenblau.

23. Juli. Kein Anfall. Wohlbefinden, Schlaf bei Nacht gut, Temperatur cf. Curve! Noch grosse Schwäche, aber grosser Appetit. — Hautfarbe etwas heller. Patient wiegt heute 126 Pfund, giebt an, seit seiner Erkrankung um circa 50 Pfund abgenommen zu haben.

Heute 3 Mal Stuhl. *Urin* ohne Albumen, tiefblau, Menge etwas vermehrt, kein Zucker in demselben; keine Urinbeschwerden. Patient bleibt des Tags eine Stunde ausser Bett. Patient klagt über Schmerzen in der Milzgegend.

Blutuntersuchung: 10 1/2 Uhr Vormittags in zwei Präparaten drei *Plasmodien* gefunden, alle endoglobulär. 5 1/2 Uhr Nachmittags in zwei Präparaten *keine Plasmodien* gefunden.

Ordination: Von 4 Uhr Nachmittags an stündlich 0,1 Methylenblau 5 Mal in gewöhnlicher Weise mit Muskatnuss.

24. Juli. Heute Wohlbefinden, Nachts gut geschlafen (Temperatur cf. Curve!); andauernd grosser Appetit. Heute 1 Mal Stuhl. Milz unverändert.

Urin tiefblau, Menge 3200 ccm, specifisches Gewicht 1010, ohne Albumen, ohne Zucker, doch stets stark reducirend.

Blutuntersuchung: 12 Uhr Mittags in zwei Präparaten *keine Plasmodien*; 1/210 Uhr Nachts dasselbe Resultat.

Ordination: Von 4 Uhr Nachmittags an 4 Dosen Methylenblau stündlich 0,1 in alter Weise.

25. Juli. Noch grosse Schwäche, kein Anfall mehr; Patient klagt über Schwindelgefühl beim Aufstehen aus dem Bett. Sonst Wohlbefinden und Appetit gut. Zunge ziemlich rein. Hautfarbe heller. Milz undeutlich palpabel. Herztonen ziemlich laut. Stuhl ein Mal, blaugefärbt.

Urin ohne Albumen und Zucker. Menge und specifisches Gewicht cf. Curve. Keine Urinbeschwerden.

Blutuntersuchung: 1/211 Uhr Vormittags und 1/27 Uhr Nachmittags *keine Plasmodien* mehr zu finden in vier Präparaten.

Ordination: Von 4 Uhr Nachmittags an 4 Dosen à 0,1 Methylenblau, stündlich eine Kapsel.

26. Juli. Kein Anfall, guter Appetit. Status idem bis auf die Milz, die nicht mehr vergrössert nachweisbar ist.

Ein Mal Stuhlgang.

Ordination: Von 4 Uhr an 5 Dosen à 0,1 Methylenblau, stündlich eine Dosis.

27.—31. Juli. Wohlbefinden. *Ordination:* Dieselbe wie vorstehend.

1. August. Es wird kein Methylenblau mehr gegeben. Temperatur normal. Wohlbefinden.
2. August. Wohlbefinden. Harn noch tiefblau. *Keine Plasmodien im Blute.*
3. August. Wohlbefinden. Harn nur noch schwach grünbläulich.
4. August. Wohlbefinden. Harn schwach grünlich.
28. August. Der Kranke wird *geheilt* entlassen.

Am Schluß dieser Krankengeschichte sei noch hervorgehoben, dass die Unregelmäßigkeiten in dem Temperaturverlauf bei den täglichen Fieberanfällen die Diagnose der Intermittens etwas erschweren. In solchen Fällen zeigt sich die Wichtigkeit der Blutuntersuchung auf Plasmodien. In sehr dankenswerther Weise hat sich an diesen Untersuchungen Herr Dr. F. PLEHN beteiligt, der durch seine „Malariastudien“ zur genaueren Kenntnis der Plasmodien bei uns in Deutschland wesentlich beigetragen hat.

Aus diesen Krankengeschichten geht, wie schon oben gesagt, die unleugbare Wirkung des Methylenblau gegen Wechselfieber hervor.

Zur Anwendung kam das chemisch *reine* Methylenblau¹ (das Methylenblau medicinale) in der Dosis von 0,1 in Kapseln gehüllt, die 5 Mal täglich in Zwischenräumen gegeben wurde. Im ersten Falle betrugen die Zwischenräume 3 Stunden, im zweiten Falle von Intermittens *quotidiana* wurden die 5 Dosen in einständlichen Zwischenräumen gegeben und etwa 10—12 Stunden vor dem zu erwartenden Fieberanfall begonnen. Was die Zeitspanne dieser Behandlung betrifft, so muss das Methylenblau in der gleichen Gesamtdosis von 0,5 g pro die mindestens 8 bis 10 Tage nach Verschwinden des Fiebers fortgereicht werden, bei ganz schweren Fällen (wie der zweite in unserer Mittheilung) zweckmäßiger noch etwas länger. Ob die Dosis von 0,5 g pro die ohne jede Schädigung noch erheblich wird überschritten werden können, werden spätere Versuche entscheiden; wir sind nur einmal versuchsweise bis auf 0,7 g gestiegen.

Das Methylenblau hat keine unangenehmen Nebenwirkungen, welche Bedenken erregen könnten. Die einzige störende Nebenwirkung, die wir bis jetzt beobachtet haben, tritt in der Form einer spastischen Blasenreizung mit vermehrtem Harndrang auf. Es gelingt aber leicht durch Darreichung von gepulverter *Muskatnuss*, etwa mehrere gehäufte Messerspitzen täglich, diesen Beschwerden zu begegnen. Massgebend für diese Präventivanwendung der Muskatnuss ist die in Süddeutschland, zumal in München, vielfach gebräuchliche Praxis, dysurischen Beschwerden, wie sie durch den Genuss frischen Bieres hervorgerufen werden können, durch den Gebrauch dieses Gewürzes vorzubeugen. Das ätherische Muskatnussöl wirkt bei Weitem nicht so sicher, als die gepulverte Muskatnuss. Letztere würde auch bei Blasenreizung aus verschiedenen krankhaften Ursachen zu versuchen sein.

Ferner beobachtet man nach Methylenblau eine *Vermehrung* der täglichen Harnmenge. Eiweiss haben wir in solchen Harnen nie constatiren können, möchten jedoch raten, in der ersten Zeit diesem Punkte fortlaufende Beobachtung zu schenken. Der Harn ist selbstverständlich bei Methylenblaugebrauch intensiv *blau* gefärbt. Die Darmentleerungen enthalten das Methylenblau in reduzierter Form, sie werden daher sofort blau nach Zutritt der Luft.

Ob die Methylenblaubehandlung des Wechselfiebers vor Recidiven der Krankheit, die auch bei der Chininbehandlung öfters auftreten, schützen wird, sind wir heute noch nicht in der Lage zu beurtheilen. Ebenso wird erst die Zukunft die so wichtige Frage entscheiden müssen, ob bei den tropischen Formen der Malaria, die dem Chinin so vielfach trotzen, eine Combination der Chininbehandlung mit Methylenblaubehandlung Heilung herbeiführt.

¹ Das chemisch reine Methylenblau kann von Meister, Lucius & Brüning in Höchst am Main und von Merck in Darmstadt bezogen werden; der Preis pro Kilogramm beträgt etwa 40 Mark.

On the Action of Methylene Blue on Malaria*

P. GUTTMANN and P. EHRLICH
From the Moabit Municipal Hospital in Berlin

In the staining of plasmodia, the causative agents of malaria, methylene blue has established itself as giving the most excellent results, and, indeed, not only with the killed plasmodia in dried and fixed preparations of blood, but also with those in completely fresh blood, which has just been shed. The plasmodia, which are certainly still alive in a fresh blood sample of this kind, are stained, according to the procedure of the Italian authors CELLI and GUARNIERI, by adding human serum which has been weakly tinted with methylene blue to the drop of malarial blood.

This effect of the stain on the plasmodia in the first place, and then the knowledge that methylene blue, when infused into the blood of warm- and cold-blooded animals, stains certain inclusions of the red blood corpuscles — particularly, and with great uniformity, the nuclei of nucleated red blood corpuscles — gave us the idea of testing the therapeutic effects on malaria of methylene blue, the harmlessness and, on the other hand, the beneficial action of which we knew from many of our own observations. Our expectations have been completely realized. We can prove that methylene blue has a pronounced action on malaria. Under the administration of methylene blue, the attacks of fever cease in the course of the first few days and the plasmodia disappear from the blood after a week at the latest.

This action of methylene blue is a most striking one, when one considers that modern synthetic chemistry has been striving in vain to produce a remedy with a curative action on malaria; all modern antipyretics, first quinoline, then Kairine, antipyryne, antifebrin, thalline, phenacetin, etc., have failed in this task.

The comparative rarity of intermittent fever in Berlin has, so far, made it possible for us to demonstrate only in two cases the effectiveness of methylene blue in this condition. Since, as far as can be seen, it will be a long time before we shall have the opportunity of making further experiments on this treatment, we deem it appropriate to report our findings now in order to give those physicians who have a larger number of cases of malaria at their disposal the opportunity of testing our findings and extending them.

We now give the case histories.

FIRST CASE HISTORY

Westphal, male domestic servant, 21, stated never before to have been confined to bed with illness. Occasionally complained of headache. On 21 June patient had in the early morning a rigor which lasted several hours; then fever set in and, with considerable sweating, fall of temperature so that patient felt fairly well in the evening. During the attack of fever patient had aching pains in all limbs and also, especially, in the small of the back; in addition, lack of appetite and vomiting.

On the following day, except for fatigue, felt well.

On 23 June recurrence of the attack, as on Sunday 21 June.

On 24 June comfortable.

On 25 June in the morning an attack occurred again, on account of which the patient came to the hospital.

25 June. *Status praesens*: medium-sized, not very strongly built, fairly well-nourished patient. Body-weight 61.5 kg. Complexion pale.

Lungs and heart normal.

* [Translated by the Editors from *Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria*, Berl. klin. Wschr., 1891; cf. pp. 9-14, this vol., and Bibl. 74.]

The spleen is distinctly palpable. Upper margin of the splenic dullness in the posterior axillary line at the lower margin of the 8th rib. From there downwards, approximately 10 cm breadth of absolute dullness. Anteriorly the splenic dullness overlaps the costal margin by 1 cm.

Patient complains of pains in the splenic region and aching pains in all limbs, also especially in the small of the back.

Temperature, see Chart 1 appended to the case history.

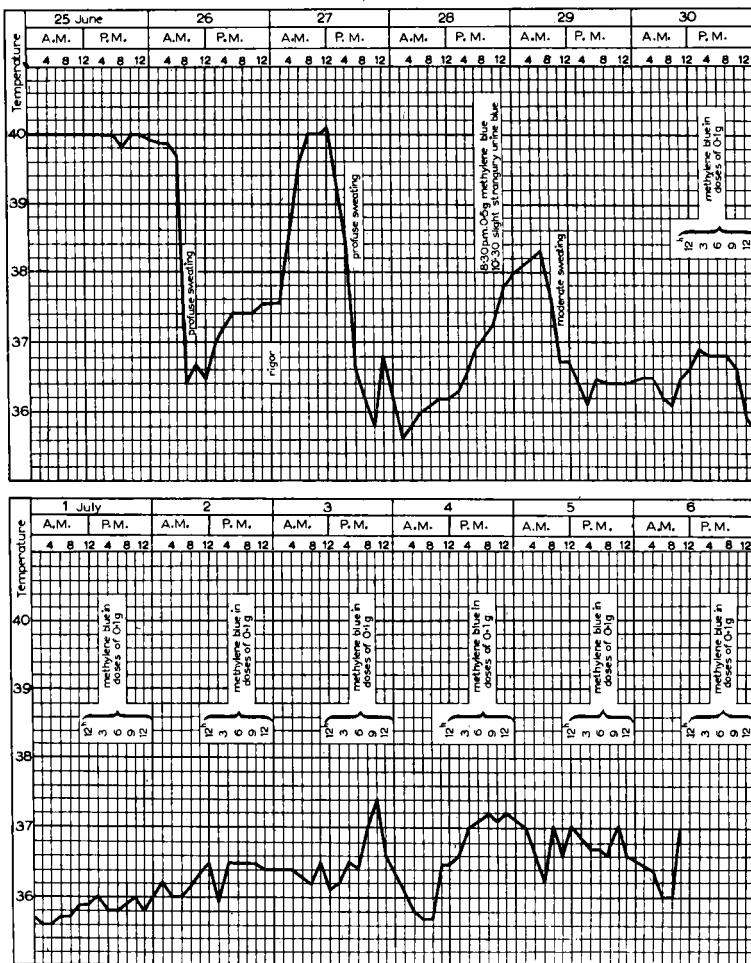


Chart 1

Urine free from albumin.

In the blood, numerous plasmodia. Diagnosis: *febris intermittens tertiana*.

27 June. Yesterday patient was free from fever and felt well. In the night, between 2 and 3 o'clock, rigor and rise of temperature. Typical attack.

29 June. Yesterday evening, at 8.30, patient was given 0.5 g methylene blue, in one dose, to see whether, with this strong dose, the malarial plasmodia might perhaps become stained *in vivo*. At 10.30 p.m. slight strangury set in, the urine being stained blue; no other ill effects.

The attack to be expected in the night appears only in a very mild form. Patient shivers only a little; gradual rise of temperature to 38.3°. In the morning, fall of temperature with very little sweating.

In the blood sample taken between 8 and 9 a.m. the plasmodia are not stained; there is also no demonstrable change in the blood corpuscles.

5 July. Patient has received daily 0.5 g methylene blue from 30 June on, in single doses of 0.1 g at 3-hr. intervals, between 12 a.m. and 12 p.m.

An attack of fever has not occurred again.

Since 7 July plasmodia are no longer to be found in the blood, but methylene blue continues to be given.

There is no disturbance of the bladder by the remedy. (The patient was given daily about one half of a nutmeg, to prevent bladder trouble.) Urine free from albumin.

The spleen no longer reaches the costal margin anteriorly. Above, the splenic dullness starts in the posterior axillary line at the 9th rib and extends downwards approximately 7—8 cm.

7 July. The spleen has become a little smaller still. An attack of fever has not occurred. Patient feels completely well. His body-weight has risen from 61.5 kg—65.5 kg during his 12-days stay in hospital. He is, at his own wish, discharged as "cured".

Having been treated with a total of 3.9 g methylene blue, he is supplied with a further 30 capsules of 0.1 g methylene blue, which he is to continue to take, as in the hospital, before presenting himself again for examination.

No relapse has occurred.

SECOND CASE HISTORY

Sommerfeld, seaman, 57, has already had various diseases. In 1864 he was laid up for 6 months with "heart trouble", had palpitation of the heart, severe pains in the region of the heart, but no swellings anywhere.

1866, the patient had cholera; 1870, he took part in the war. At that time had "dragging pains" in the limbs. 1880, "carbuncle" in the nape of the neck. At that time patient was working at a ship-yard; in his work he was much exposed to lead, and was then laid up in hospital for 3 weeks with lead-colic.

Forty years ago the patient had "cold fever" for the first time; at that time he was a butcher's assistant in Bernstein (District of Soldin). At first the attacks occurred every 3rd day, later every 2nd day, finally every day; they started with shivering, then came fever; each time the whole attack lasted for half a day.

For the last 3 weeks patient has been ill again. He attributes the cause to catching cold; during the very hot weather he did heavy work on the boats and drank a lot of cold water.

He had the first attack one day at noon; it started with severe shivering which lasted 1 hr., followed by high fever for about 1 hr., followed by general malaise and headache; nevertheless, the patient resumed most of his work.

The 2nd attack began at 6 a. m. and lasted (the shivering?) until 10 a. m. The subsequent attacks began every day between 5 and 6 a. m.

Also, during the attacks, occasional vomiting, often diarrhoea, great loss of appetite; sound sleep at night until the attack starts in the early morning. Because of these daily attacks of fever he came to the hospital on 13 July.

13 July. *Status praesens*: strong build, well-developed musculature and quite well covered. Complexion somewhat brownish-yellow, conjunctiva somewhat pale, tongue moderately furred.

Pulse normal, artery well filled; urine clear and pale, without albumin or sugar.

Lungs, heart and liver, nothing abnormal. Abdomen soft, nothing abnormal.

Spleen, though not very much enlarged, distinctly palpable.

14 July. Last night, onset of the attack at 2.30 after sleep. Patient was wakened from his sleep by a fit of shivering. The shivering continues until 3.30; from 5 a. m. patient feels well again; cf. Chart 2 appended to the case history.

At the morning round, moderate flushing of the skin, considerable sweating. Artery well filled, pulse full. Feels very weak.

15 July. Patient slept well at night until 2.30, from then on rigor; duration of this about 1½ hr., then feels hot for several hours; temperature cf. Chart 2.

At the morning round, 8.30, patient lies in bed sweating fairly profusely, feels quite exhausted. No appetite. Tongue somewhat furred.

Spleen distinctly palpable.

Blood examination: sample taken 9.15 a. m., comparatively numerous plasmodia in every preparation, in some fields 2—3. Staining, with Czerny's methylene-blue-eosin solution.

16 July. Onset of rigor at 2 a. m. (cf. Chart). During the day extreme weakness. Urine free from albumin. Otherwise *status idem*.

Blood examination: sample taken at 8 a. m., plasmodia as yesterday; sample taken at 5 p. m., several plasmodia in every preparation.

17 July. Attack from 1.30 a. m.; rigor until 3 a. m., afterwards sleep. In the forenoon, great fatigue, some sweating. Complexion more strongly yellow-brown. Pulse full, regular. Heart normal. Liver not enlarged. Spleen unchanged. Patient complains of pains in the splenic region.

18 July. Onset of attack, 1.30 a. m. Till then fairly quiet sleep. Course of fever, cf. Chart. At the morning round, still some sweating, great fatigue. Motions regular during the recent days. Little appetite. Urine without albumin, of normal volume.

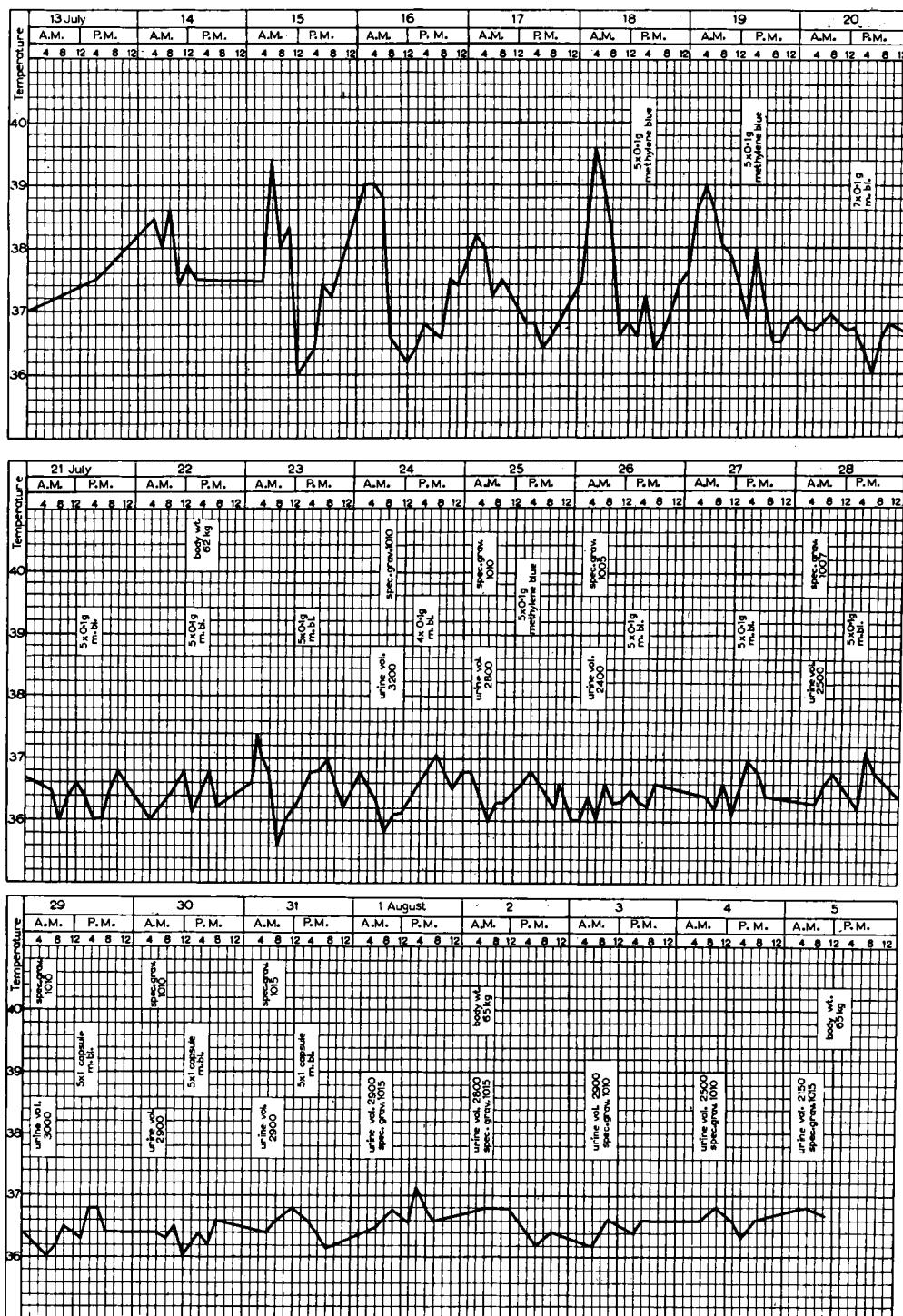


Chart 2

Blood examination: sample taken 8 a. m., relatively many plasmodia in every preparation.

Therapy: from 3 p. m. until 7 p. m. inclusive, hourly 0.1 medicinal methylene blue in gelatine capsules (five times therefore); in addition, each time, powdered nutmeg to cover a knife-tip.

19 July. Last night onset of rigor at 1 o'clock, lasting about 2 hr.; 9 a. m. great fatigue, still some sweating. Artery well filled, pulse normal.

Urine deep blue, volume normal, no albumin demonstrable with boiling-test + nitric acid, nor with acetic acid + potassium ferrocyanide. No trouble on passing water, no tenesmus.

Spleen unchanged.

Between 12 a. m. and 2 p. m. a second rise of temperature, but the patient feels completely well during this (*cf. Chart*).

Blood examination: 9.30 a. m., every preparation contains plasmodia in unchanged numbers.

Prescription: from 4 p. m. 5 doses of 0.1 medicinal methylene blue, 1 capsule hourly with a little powdered nutmeg.

20 July. Last night very slight shivering soon after 12 p. m. Patient was awake for a short time, but fell asleep again, and slept soundly as before. In the morning, general condition better than in the past.

Urine deep blue, volume normal. No trouble on passing water. No albumin. Motion normal, but stained blue.

Blood examination: 9 a. m., plasmodia; 5.15 p. m., plasmodia.

Prescription: from 2 p. m. until 8 p. m., hourly, 0.1 methylene blue; 7 such doses therefore, and, with each, powdered nutmeg to cover a knife-tip.

21 July. Slept through last night quite peacefully without attack. In the morning feels fairly well; but there is still great weakness. Motion normal. Urine deep blue, volume normal; no albumin; no urinary disorders. Spleen unchanged.

Blood examination: 9 a. m., living plasmodia in the unstained preparation; 6.30 p. m., several plasmodia, mostly intracorporeal forms, in every preparation.

Prescription: from 4 p. m., hourly, 0.1 medicinal methylene blue, 5 times in the same way as yesterday.

22 July. Last night one attack. This morning, euphoria, but great weakness.

Very good appetite. Some diarrhoea.

Urine deep blue, without albumin, volume rather large, no sugar. No bladder trouble. To-day, 5 times, loose stools (stained blue).

Blood examination: 10 a. m., several intracorporeal forms of plasmodia in one preparation.

Prescription: from 4 p. m., hourly, 0.1 methylene blue, 5 times.

23 July. No attack. Feels well; slept well last night; temperature, *cf. Chart*. Still great weakness, but very good appetite — complexion a little lighter. Patient to-day weighs 126 lb, says he has lost about 50 lb since the beginning of his illness.

To-day 3 motions. Urine without albumin, deep blue, volume a little increased, no sugar present; no urinary disorders. Patient stays out of bed for 1 hr. during the day. Patient complains of pains in the splenic region.

Blood examination: 10.30 a. m., 3 plasmodia, all intracorporeal, found in 2 preparations; 5.30 p. m., no plasmodia found in 2 preparations.

Prescription: from 4 p. m., hourly, 0.1 methylene blue, 5 times in the usual way, with nutmeg.

24 July. To-day feels well, slept well during night (temperature, *cf. Chart*); very good appetite maintained. To-day one motion. Spleen unchanged.

Urine deep blue, volume 3200 cm³, specific gravity 1010, without albumin, without sugar, but always strongly reducing.

Blood examination: 12 a. m., no plasmodia in 2 preparations; 9.30 p. m., the same result.

Prescription: from 4 p. m., 4 doses of methylene blue, hourly, 0.1 as before.

25 July. Still great weakness; no further attack; patient complains of giddiness when getting out of bed. Otherwise feels well and appetite good. Tongue fairly clean. Complexion lighter. Spleen not distinctly palpable. Heart-sounds fairly loud. One motion, stained blue.

Urine without albumin or sugar. Volume and specific gravity *cf. Chart*. No urinary disorders.

Blood examination: 10.30 a. m. and 6.30 p. m., plasmodia no longer to be found in 4 preparations.

Prescription: from 4 o'clock on, 5 doses of 0.1 methylene blue, 1 capsule hourly.

26 July. No attack, good appetite. *Status idem* except for the spleen which is no longer found to be enlarged.

One motion.

Prescription: from 4 o'clock, 5 doses of 0.1 methylene blue, 1 dose hourly.

27—31 July. Feels well. Prescription: as before.

1 August. Methylene blue is no longer given. Temperature normal. Feels well.

2 August. Feels well. Urine still deep blue. No plasmodia in the blood.

3 August. Feels well. Urine now only weakly greenish-blue.

4 August. Feels well. Urine weakly greenish.

28 August. The patient is discharged as cured.

At the conclusion of this case history it may further be pointed out that the irregular course of the temperature with the daily attacks of fever made it somewhat difficult to diagnose the intermittent fever. Such cases show the importance of the examination of the blood for plasmodia. For taking part in these investigations we owe sincere thanks to Dr. F. PLEHN, who, with his *Studies on Malaria*, has greatly contributed to the better understanding by us in Germany of the plasmodia.

These case histories show, as already stated above, that methylene blue is undeniably efficacious against intermittent fever.

The chemically pure methylene blue¹ (medicinal methylene blue) was used, sealed in a capsule, in a dose of 0.1, which was given 5 times daily at intervals. With the first case the intervals were of 3 hr., with the 2nd case — of *intermittens quotidiana* — the 5 doses were given at 1-hr. intervals, and 10—12 hr. before the expected attack of fever. Concerning the duration of this treatment, methylene blue should continue to be given in the same total dose of 0.5 g *pro die* for at least 8—10 days after the disappearance of the fever — in very severe cases (like the second in our communication) more appropriately for somewhat longer still. Further experiments will decide whether one will be able to go appreciably beyond the dose of 0.5 g *pro die* without causing any damage; we only once raised it, tentatively, to 0.7 g.

Methylene blue has no unpleasant side-effects which could arouse misgivings. The only disturbing side-effect which we have observed hitherto occurs in the form of a spastic irritation of the bladder, with frequency. But it is easy to meet these disturbances by giving powdered nutmeg, about enough to cover a knife-tip, several times daily.

This prophylactic use of nutmeg was suggested by the widespread practice in South Germany, especially Munich, of guarding against dysuria, which may arise from the drinking of new beer, by the use of this spice. The ethereal oil of nutmeg is much less reliable than the powdered nutmeg. The latter might also well be tried for irritation of the bladder caused by various diseases.

After methylene blue, one observes, furthermore, an increase of the daily urinary output. We have never been able to demonstrate albumin in such urines; however, we advise that continuous attention be paid to this point at the beginning of the treatment. With the use of methylene blue, the urine is, of course, stained an intense blue. The faeces contain methylene blue in the reduced form; they immediately turn blue, therefore, on exposure to the air.

Whether the treatment of intermittent fever with methylene blue will protect against recurrence of the disease, which often occurs even with quinine treatment, we are, to-day, not yet in a position to judge. Likewise, the future will have to answer the very important question whether, with the tropical forms of malaria which are so often resistant to quinine, a combination of quinine treatment with methylene-blue treatment will bring about a cure.

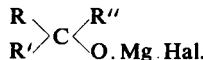
¹ The chemically pure methylene blue can be obtained from *Meister, Lucius & Brüning* of Höchst am Main and from *Merck* of Darmstadt; the price is about 40 marks per kg.

Die Darstellung von Triphenylmethanfarbstoffen aus Brommagnesiumdimethylanilin als Vorlesungsversuch*†

P. EHRLICH and F. SACHS

Aus dem kgl. Institut für experimentelle Therapie, Frankfurt a. M., und dem I. chemischen Institut
der Universität Berlin

Bekanntlich lagern sich die von GRIGNARD aufgefundenen, magnesiumorganischen Verbindungen vom Typus R. Mg. Hal. an Ketone R'.CO.R" unter Bildung von Verbindungen



an, die bei der Zersetzung mit Säuren tertiäre Alkohole (R) (R') (R") C.OH liefern. So entsteht z. B. aus Aceton und Methylmagnesiumjodid Trimethylcarbinol, aus Benzophenon und Phenylmagnesiumbromid Triphenylcarbinol. Wenn man nun an Stelle des Phenylrestes im letzteren Falle durch salzbildende Gruppen substituierte Phenylreste anwendet, so muss man zu Farbstoffen der Triphenylmethanreihe gelangen. Man hat auch auf diesem Wege bereits mehrfach, z. B. aus Methyläthern des Oxybenzophenons einerseits und der Magnesiumverbindung aus *p*-Bromanisol andererseits Producte erhalten, die nach der Verseifung Oxytriphenylcarbinole liefern. Dagegen sind Farbstoffe der Fuchsinsreihe bisher nur auf einem der beiden möglichen Wege dargestellt worden, nämlich von A. v. BAEYER und V. VILLIGER.¹ Sie erhielten, wie in einer einigen Wochen nach diesem Vortrage publicirten Arbeit angegeben wird, z. B. aus Di-*o*-aminobenzophenon nach der GRIGNARD'schen Methode *o*-Malachitgrün. Dagegen sind aus Benzophenon einerseits und Derivaten halogenirter Amine andererseits solche Farbstoffe noch nicht beschrieben worden. Dies lag daran, dass es bisher noch nicht gelungen war, Halogenderivate von Aminen zur Reaction mit Magnesium zu bringen. Auch in der eben citirten Arbeit von BAEYER und VILLIGER findet sich die Bemerkung, dass nicht ein einziges gebromtes oder gejodetes Anilin oder Dimethylanilin zur Reaction auf Magnesium gebracht werden konnte.

Es ist uns jetzt nach einigen Schwierigkeiten doch gelungen, diese Reaction, wenigstens im Falle des Bromdimethylanilins, mittels eines Kunstgriffes zu verwirklichen. Wenn man Bromdimethylanilin nach der von GRIGNARD angegebenen Vorschrift in absolutem Äther auflöst und Magnesium-Band oder -Pulver hinzugiebt, so erreicht man in der That auch bei tagelangem Erhitzen selbst nach Zusatz von Jod keine Reaction.

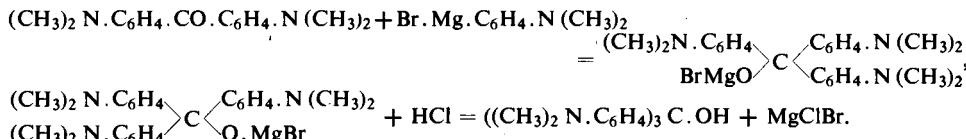
Wir fanden nun, dass es trotzdem gelingt, das Bromdimethylanilin zur Reaction zu bringen, wenn man wie folgt verfährt: Man überschichtet Magnesiumpulver mit absolutem Äther und giebt Äthylbromid hinzu; nach einigen Minuten ist, wie gewöhnlich, lebhafte Reaction eingetreten. Nachdem man die Reaction durch Eintauchen des Kolbens in Eiswasser etwas gemässigt hat, giesst man die Hauptmenge der Flüssigkeit vom Magnesium ab, das nun in einer bedeutend activeren Form, wohl durch die oberflächliche Anätzung, vorhanden ist. Giebt man nun eine ätherische Lösung von Bromdimethylanilin hinzu und erwärmt gelinde, so erhält man, allerdings nicht in quantitativer Ausbeute, Brommagnesiumdimethylanilin.

* [Reprinted from *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1903; cf. Bibl. 146.]

† [Vorgetr. von Hrn. F. Sachs am 13. Juli 1903, eingeg. am 10. December 1903.]

¹ Diese Berichte, 36, 2775 (1903).

Die so gewonnene Lösung von Dimethylaminophenylmagnesiumbromid, die allerdings auch etwas Äthylmagnesiumbromid enthält, eignet sich ausgezeichnet zur Demonstration der Constitution und Genese der Triphenylmethanfarbstoffe. So erhält man, wenn man sie mit einer ätherischen Lösung von MICHLER'schem Keton zusammenbringt, sofort einen gelbbraunen Niederschlag, der sich ebenso wie die darüber befindliche Lösung an der Luft sehr schnell färbt, und zwar über schmutzig-roth, grünlich und dann fast rein blau. Beim Ansäuern mit Essigsäure erhält man *Hexamethyltriaminotriphenylcarbinol*, das mit dem altbekannten Methylviolet völlig identisch ist und nach folgender Gleichung entstanden ist:

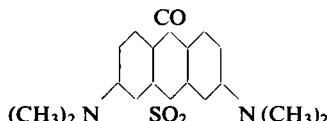


Ebenso kann man mit Benzophenon das in essigsaurer Lösung orangerothe Dimethylamidotriphenylcarbinol erhalten, welches ja sonst nur schwer zugänglich ist. Endlich erhält man aus 2 Mol. Dimethylaminophenylmagnesiumbromid und 1 Mol. aromatischer Säureester, wie Benzoësäureester und Naphtoësäurester, Malachitgrün oder dessen Homologe.

Diese drei Experimente eignen sich sehr schön, durch in wenigen Minuten nebeneinander auszuführende Vorlesungsversuche zu zeigen, wie das *farblose* Triphenylcarbinol, das man ev. auch aus Benzophenon und Phenylmagnesiumbromid darstellen kann, durch die Einführung *einer* Dimethylaminogruppe in ein *orange-farbenes*, nicht den Charakter eines Farbstoffes besitzendes Derivat übergeht, bei Einführung der *zweiten* Dimethylaminogruppe das *grüne* Tetramethyldiaminotriphenylcarbinol giebt und endlich bei Einführung der *dritten* $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe in das *Methylviolet* übergeht, von denen die beiden letzten ja echte Farbstoffe sind.

Mittels des Dimethylaminophenylmagnesiumbromids lassen sich auch noch eine Reihe anderer Farbensynthesen anstellen. So erhält man beim Zusammengießen mit *Dimethylaminobenzaldehyd* und Ansäuern mit Essigsäure das in essigsaurer Lösung tiefblaue Hydrol des MICHLER'schen Ketons, $(\text{CH}_3)_2\text{N.C}_6\text{H}_4.\text{CH(OH).C}_6\text{H}_4.\text{N}(\text{CH}_3)_2$; mit *Cocain* bildet sich unter diesen Bedingungen eine grüne Lösung, deren Farbe offenbar auf der Bildung von Malachitgrün aus der abgespaltenen Benzoylgruppe beruht u. s. w.

Es war nun interessant, verschiedene Derivate des Benzophenons auf ihre Additionsfähigkeit zu prüfen. Merkwürdigerweise scheinen diejenigen Derivate des Benzophenons, bei denen die Ketogruppe Theil eines Ringes ist, wie Xanthon, Fluoren, Acridon, entweder garnicht oder nur sehr schwach mit Dimethylaminophenylmagnesiumbromid zu reagiren. Während man zum Beispiel aus dem von dem Einen von uns² beschriebenen Sulfon des MICHLER'schen Ketons,



und Phenylmagnesiumbromid einen schön grünen Farbstoff offenbar ein Sulfon des Malachitgrüns, erhält, der sich vom Malachitgrün durch ein etwas geringeres Färbevermögen unterscheidet, lässt sich aus dem gleichen Keton und der Magnesiumverbindung aus Bromdimethylanilin ein Sulfon des Methylviolets nur bedeutend schwieriger gewinnen. Interessant ist hierbei, dass der Eintritt der SO_2 -Gruppe keinen

² Diese Berichte, 33, 965 (1900).

wesentlichen Einfluss auf die Farbnuance hat, während ja der Schwefel, sobald er nicht oxydirt ist, als Ringglied eine vollkommene Änderung des Farbcharakters bewirkt.

Eine technische Bedeutung wird diese Bildung der Triphenylmethanfarbstoffe natürlich nicht haben, vor allem, weil man dazu absoluten Äther braucht und die Reaction bisher noch nicht quantitativ gestaltet werden konnte. Doch wird sie sich zur Darstellung mancher Verbindungen im Laboratorium vielleicht verwenden lassen, insbesondere zur Gewinnung von Combinationen, die auf anderem Wege schwer zu erhalten sind. Auch wird man schnell sich über die Farbnuance der entstehenden Producte orientiren können, da die Verunreinigung durch nebenher entstehende Äthylverbindung (von dem zugesetzten Äthylbromid herrührend) als nicht färbend keinen Einfluss haben kann. Wir beabsichtigen, die Reaction in der angedeuteten Richtung hin zu verfolgen und auch andere halogenisirte Stickstoffverbindungen in Bezug auf ihre Reactionsfähigkeit gegen Magnesium zu untersuchen, z. B. Bromazobenzol, bromirte Pyridine, Chinoline u. s. w.

Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung*

P. EHRLICH and K. SHIGA

Aus dem kgl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Bei der Bedeutung, welche die *Trypanosomen* als die Erreger tropischer Thierseuchen und neuerdings auch als die wahrscheinliche Ursache der Schlafkrankheit besitzen, hat sich das allgemeine Interesse dahin gewandt, Heilstoffe gegen diese Parasiten ausfindig zu machen. Wenn man auch an erster Stelle dem Beispiel KOCH's folgend die immunisatorische Erzeugung spezifischer Schutzstoffe ins Auge fasst, so schien es doch nicht völlig aussichtslos, auf pharmakologischem Wege diesem Ziele zuzustreben. Beweist doch die Chininbehandlung der Malaria, dass höher organisierte Protozoen der abtödenden oder entwicklungsemmenden Einwirkung chemischer Agentien innerhalb des Organismus leichter zugänglich sind, als die verschiedenen Formen der Bacterien. Gerade bei den Trypanosomenkrankheiten schien diese Aufgabe nach den vorliegenden Beobachtungen gewisse Chancen des Erfolges zu bieten, besonders da schon nach dieser Richtung hin die bedeutungsvollen Versuche von LAVERAN und MESNIL¹ vorliegen. Dieselben stellten ihre Experimente vorwiegend mit den Parasiten der Nagana, der Tsetsekrankheit in Süd- und Südostafrika, und des Mal de Caderas, der Kruppenkrankheit der Pferde in Südamerika, an. Sie constatirten, dass bei Mäusen, die mit Nagana inficirt waren, durch Injection von arsenigsaurem Natrium (0,1 mgr auf 20 gr Körpergewicht) sowie Menschen serum (0,5—1,0 ccm) die im Blut zahlreich vorhandenen Parasiten innerhalb 24 resp. 48 Stunden vollkommen zum Verschwinden gebracht wurden. Dementsprechend erwiesen sich auch diese Stoffe im Mischungsversuche von starker antiparasitärer Wirkung, indem Naganatrypanosomen von arsenigsaurem Natrium noch in einer Lösung von 1:8 000 (zu 15 Tropfen an Trypanosomen reichen Blutes 1 Tropfen der arsenigsauren Natriumlösung 2:1 000), vom Menschen serum allerdings erst bei Verdünnungen 1:1 getötet wurden.

So überraschend gut auch der momentane Erfolg in den Versuchen LAVERAN'S war, so wenig befriedigend war das Dauerresultat, indem sich bei beiden Behandlungsweisen relativ rasch Recidive einstellten (bei arsenigsaurem Natron gewöhnlich nach 3—4 Tagen, bei Serum nach 4—8 Tagen, gelegentlich noch später). Wenn es auch gelang, diese Recidive durch Wiederholung der gleichen Maassnahmen zu bekämpfen, so war auch dieser Erfolg gewöhnlich nur ein vorübergehender; selbst wenn beide Methoden in Combination resp. Alternation angewendet wurden. Definitive Heilungen beobachteten LAVERAN und MESNIL nur in ganz vereinzelten Fällen (bei 4 Mäusen, die mit Menschen serum behandelt waren), in denen durch Zufall die Abtötung der Parasiten eine vollkommene war. Die Ursache des Misserfolges begründet sich bei der Arsentherapie in schliesslich eintretendem chronischen Arsenicismus, beim Serum in einer im Laufe der Zeit sich einstellenden Wirkungslosigkeit.

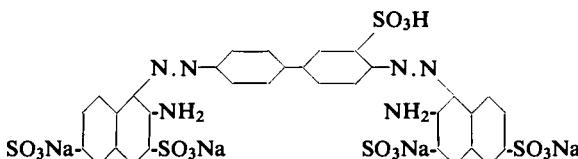
Da uns nun durch die Freundlichkeit des der Wissenschaft so vorzeitig entrissenen NOCARD Meerschweinchen, die mit den Trypanosomen des Mal de Caderas inficirt waren, zugesandt waren, benutzten wir diese Gelegenheit, einige Heilversuche mit Farbstoffen der Benzopurpurinreihe zu versuchen.

Das erste Experiment zeigte, dass ein Benzopurpurin, welches aus der Combination von tetrazotirtem Benzidin und zwei Moleculen β -Naphthylamin-disulfosaures

* [Reprinted from *Berl. klin. Wschr.*, 1904; cf. Bibl. 154.]

¹ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1902, No. 11.

Natrium (2 Amido, 3, 6 sulfo) gewonnen war, eine ganz schwache Wirkung ausühte, indem der Tod um 1—2 Tage verzögert wurde. Da dies Präparat vom subcutanen Bindegewebe nur schwer resorbirt wurde, glaubten wir, dass wir vielleicht ein besseres Resultat erzielen würden, wenn wir durch Einführung von neuen Sulfogruppen die Löslichkeit und damit auch die Diffusionsfähigkeit des Farbstoffes erhöhen würden. Herr Dr. A. WEINBERG hatte die grosse Güte, uns bei dieser Aufgabe mit Rath und That aufs Eifrigste zu unterstützen, und verdanken wir es ihm an erster Stelle, wenn wir in dieser Richtung etwas weiter gekommen sind. Der Farbstoff, welcher sich bisher am besten bewährt hat, wurde erzielt durch die Combination von 1 Mol. tetrazotirter Benzidinmonosulfosäure und 2 Mol. Naphthylamindisulfo-sauren Natrium — dementsprechend kommt ihm die Constitution zu:



Der Farbstoff, ein Salz der Säure, ist leicht löslich im Wasser, unlöslich in Aceton und Alkohol. Essigsäure verändert die Farbe nicht, starke Mineralsäuren fällen bei genügendem Zusatz die freie Säure in Form blauer Flocken. Der Farbstoff ist von geringer Toxicität, indem etwa ½ gr pro Kilo Maus die Dosis letalis darstellen dürfte. Dementsprechend können einer Maus 0,5 ccm einer 1 proc. Lösung ohne Bedenken injicirt werden. In Folge der Farbstoffeinführung tritt eine starke Röthung der Hauddecken auf, welche an den Ohren schon im Laufe von wenigen Minuten erkennbar ist und nach etwa 8 bis 12 Stunden ihr Maximum erreicht. Die Färbung der Mäuse bleibt sehr lange bestehen, indem es 6—10 Wochen dauert, bevor die Rothfärbung der Haut allmählich bis zu normaler Färbung abgeklungen ist. Auch nach dieser Zeit zeigen aber die parenchymatösen Organe (besonders die Niere) noch deutliche Färbung. Es geht also das *Trypanroth*, wie wir den Farbstoff im Folgenden der Kürze halber nennen wollen, ähnlich anderen Congofarbstoffen mit Bestandtheilen bestimmter Zellen ausserordentlich schwer lösliche, in Form rother körniger Ablagerungen nachweisbare Verbindungen ein, aus denen der Farbstoff nur langsam wieder abgegeben wird.²

Zu den Heilversuchen bedienten wir uns, wie schon erwähnt, der Infection mit von NOCARD gelieferten Caderas-Trypanosomen. Zur Infection dienten 0,2 ccm von einer etwa 10 proc. Verdünnung des Blutes einer stark inficirten Maus. Nach 24 Stunden waren gewöhnlich spärliche Trypanosomen im Blut der inficirten Mäuse nachweisbar, am 2. Tage waren dieselben erheblich vermehrt, am 3. Tage sehr reichlich. Der Tod erfolgte am 4. spätestens am 5. Tage.

Es zeigte sich nun zunächst, dass die Mäuse, die an getrennten Stellen Farbstoff und Trypanosomenblut gleichzeitig subcutan injicirt erhalten hatten, nicht erkrankten. Prägnant waren aber auch die Resultate, die erzielt wurden, wenn die Mäuse 1—3 Tage nach der Injection behandelt wurden, wie Tabelle I zeigt. Es gelang hier durch Injection von 0,3 ccm der 1 proc. Lösung von Trypanroth selbst noch am 3. Tage nach der Infection, also bei sehr reichlichem Parasitengehalt des Blutes und einen Tag vor dem Tod der Controlthiere, ein rapides Verschwinden der Parasiten herbeizuführen und die Thiere am Leben zu erhalten.

Die nächste Aufgabe war, die quantitativen Verhältnisse in der Wirkung des Farbstoffes festzustellen. Es geschah dies, indem am Tage nach der Infection, wo die Parasiten in geringer Menge im Blute zu finden waren, wechselnde Mengen des Farbstoffes 0,5—0,05 ccm der 1 proc. Lösung injicirt wurden (siehe Tabelle II).

² Anmerkg. Nähere Mittheilungen über die Vertheilung und die Ausscheidungsart bleiben vorbehalten.

Wir sehen aus Tabelle II, dass eine Dose von 0,05 ccm der 1 proc. Lösung, entsprechend einem Gehalt 0,04 gr pro Kilo Maus keinen Erfolg ausübte, dagegen beobachteten wir bei der Injection von 0,075 und 0,1 ccm in einem Falle eine deutliche, in einem anderen Falle eine erhebliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, indem der Tod in dem einen Fall erst 23 Tage post infectionem eintrat, nach 2 Wochen langem trypanosomenfreien Intervall. Der Erfolg der höheren Dosen war ein sehr befriedigender, indem bei 5 Mäusen mit Ausnahme eines Falles (Tabelle II, No. 5), in dem am 13. Tage ein Recidiv eintrat, 1½—6 Monate lang (sogar bei einem 172 Tage) alle trypanosomenfrei blieben.

Für die Beurtheilung der Verwerthbarkeit des Farbstoffes kamen nun insbesonders folgende Fragen in Betracht: 1. ist die Heilung der inficirten Mäuse bei allen Versuchstieren eine definitive, 2. ist auch bei anderen Thierspecies eine solche Heilung zu erreichen und 3. ist bei anderen Trypanosomenarten der Heileffect ebenfalls ein guter?

Was die erste Frage — das Eintreten von Recidiven — anbetrifft, so ging schon aus den Untersuchungen von LAVERAN und MESNIL hervor, dass sowohl durch Arsen, als auch durch Menschenserum die Thiere temporär von Trypanosomen befreit werden können, dass aber gewöhnlich Recidive eintreten, die sich dadurch erklären, dass sich in einzelnen Organen Dépôts von Parasiten erhalten. Auch bei unseren Versuchstieren haben wir ähnliches beobachtet.

Wir haben bei unseren Mäusen eine Reihe von Thieren gehabt, die vollkommen frei von Recidiven geblieben sind, wie aus Tabelle III ersichtlich ist. Diesen Thieren schliessen sich noch 10 Mäuse an, die über einen Monat recidivfrei geblieben und dann neu inficirt wurden. Demgegenüber stehen aber eine Reihe von Fällen, in denen Recidive vorkamen, auch nach Injection von genügend grossen Farbstoffdosen. Besonders interessant ist es, dass auch nach einmaliger Farbstoffinjection das Recidiv außerordentlich spät (bis zum 65. Tage) eingetreten ist. Wir haben keinen besonderen Werth darauf gelegt, alle unsere Thiere zu heilen. Nach den Eindrücken, die wir gewonnen haben, scheint es uns, dass wir die Mehrzahl der recidivirenden Thiere zur definitiven Heilung gebracht hätten, wenn wir uns nicht mit einer einmaligen Injection begnügt hätten. Die Recidive konnten (*cfr.* z. B. Tabelle II, No. 5, Tabelle X, No. 1 u. 2) praktisch sehr leicht wieder mit Trypanroth behandelt werden und wir zweifeln deshalb nicht, dass grosse Aussicht vorhanden sein würde, vielleicht Recidive zu vermeiden, wenn man nach der 1. Heilung den Mäusen 0,2—0,3 ccm injiciren würde (z. B. Tabelle III, No. 2, 3, 5, 6 etc.).

Von Bedeutung ist es, dass die schützende und heilende Wirkung des Trypanrothes sich auch evident bei intrastomachaler Darreichung zeigte. Fütterte man die Mäuse 8 Tage lang nach der Ehrlich'schen Methode mit Cakes, welche je 0,2 gr. Trypanroth enthielten, so war selbst eine gleich bei Beginn der Fütterung vorgenommene Infektion nicht tödtlich, obwohl mässig viele Trypanosomen im Blut erschienen, die aber rasch verschwanden. Infectionen, die am 2.—5. Tage nach Beginn der Fütterung vorgenommen wurden, führten überhaupt zu keiner Erkrankung mehr (s. Tab. IV).

Wir können aus den Versuchen eine erhebliche Heilwirkung des Trypanroths entnehmen, welche auch die Heilwirkung bei unseren eigenen Versuchen mit Arsen und Menschenserum um ein Bedeutendes übertrafen (s. Tab. V).

Was die zweite Frage betrifft, so sind unsere bisherigen Versuche noch wenig befriedigend ausgefallen, indem Ratten zwar auch durch Dosen von 0,02 g Farbstoff (2,0 ccm der 1 prozentigen Lösung) subcutan eine deutliche Verzögerung und ein temporäres Verschwinden der Trypanosomen aus dem Blut aufweisen, die Neigung zu rasch eintretenden Recidiven aber eine weit grössere ist, als bei Mäusen. Eine vollkommene, dauernde Heilung haben wir bei keiner Ratte erzielt, ausgenommen einer, die 6 Wochen lang recidivfrei geblieben, aber am 49. Tage post infectionem

an einer Ernährungsstörung gestorben war (s. Tab. VI). Versuche an Meerschweinchen und Hunden verliefen noch weniger günstig als bei Ratten.

Was die Versuche mit anderen Trypanosomen anbetrifft, so hatten wir Gelegenheit, einige Versuche mit Nagana an Mäusen anzustellen. Wir können dieselben dahin resumiren, dass auch hier ein Erfolg mittleren Grades in einzelnen Fällen zu verzeichnen war; doch sind im Allgemeinen die Resultate viel weniger günstig als bei Mal de Caderas.

Wenn mithin auch diese Resultate zunächst nichts weniger als vollkommen sind, so glauben wir doch, die Thatsache erwiesen zu haben, dass das Trypanroth trotz seiner erheblichen toxikologischen Indifferenz für den Organismus des Versuchstieres in allen Fällen eine günstige Beeinflussung der Trypanosomenerkrankung erzielt, die allerdings bisher nur bei einer Thierspecies (Maus-Mal de Caderas) sich so intensiv erwies, um als genügend zu Heilzwecken zu erscheinen. Auf alle Fälle ist der Farbstoff in diesem Falle den sonst angewandten Heilmitteln überlegen und stellt seine Anwendung einen Fortschritt dar.

Auf der gewonnenen Basis ist nun weiter zu arbeiten und zu untersuchen, ob nicht auf dem Wege der chemischen Synthese entsprechende Verwandte des Farbstoffes mit noch günstigerer Wirkung zu finden sind. Auch die anderen Trypanosomenarten werden wir in den Bereich der Untersuchung ziehen.

Was die chemischen Bedingungen betrifft, können wir bemerken, dass die Fähigkeit, Trypanosomen abzutöten, eine engbegrenzte ist. Hunderte von Farbstoffen wurden ohne Erfolg einer Prüfung unterworfen. Auch eine Reihe von andern Stoffen, die wir der grossen Freundlichkeit des Herrn Dr. A. WEINBERG verdanken, erwies sich — einen einzigen von schwacher Wirkung ausgenommen — als ungeeignet.

Es ist nun von grossem Interesse, sich ein zutreffendes Bild von der Wirkungsart unseres Farbstoffs bei der Trypanosomeninfektion zu machen. Die nächstliegende Annahme war natürlich die, dass der Farbstoff die Trypanosomen nach Art eines gewöhnlichen Desinfectants *direct* abtötet, wie dies bei der Einwirkung von Arsen in den Versuchen LAVERANS der Fall ist. In dieser Richtung angestellte Versuche zeigten aber zur Evidenz, dass diese einfachste Annahme nicht zutreffend sein kann. Es erfolgte nämlich selbst bei Zusatz von $\frac{1}{2}$ pCt. des Farbstoffes keine Abtötung der Trypanosomen *in vitro*, auch nicht nach Ablauf von 2 Stunden im Eisschrank.³

Die Vernichtung der Trypanosomen durch das Trypanroth erfolgt ausschliesslich innerhalb des Thierkörpers unter Bedingungen, die *in vitro* nicht zu reproduciren sind. Hier war es nun vor Allem von Wichtigkeit, zu untersuchen, wie lange die Dauer des Schutzes währt, nachdem Thiere wochenlang roth gefärbt bleiben. Wir injicirten also den Mäusen zunächst die Farbstofflösung und inficirten sie dann nach 1—7 Tagen. Wie die folgende Tabelle (Tab. VII) zeigt, geht aus diesen Versuchen hervor, dass ein deutlicher Schutz nur bis zum zweiten Tag nach der Injection des Farbstoffes vorhanden ist; schon vom 4. Tage an ist der Schutz nur mehr ein minimaler. Wenn wir nun bedenken, dass der Farbstoff kurze Zeit nach der Injection in den Geweben fest fixirt ist und er nur in den ersten Tagen, wie aus der Elimination durch den Harn ersichtlich, in Circulation ist, so werden wir folgern müssen, dass der Farbstoff, so lange er nicht vollständig in den Geweben fixirt ist, einen gewissen Schutz ausübt, der aber rasch verschwindet.

Es schienen diese Versuche darauf hinzuweisen, dass sich unter dem Einfluss des Trypanroths im Organismus antiparasitäre Stoffe entwickeln, deren Existenz aber nur von kurzer Dauer ist. Wir werden uns also die Wirkung des Trypanroths so

³ Die Versuche müssen bei niedriger Temperatur ausgeführt werden, da bei höheren Temperaturen auch die Trypanosomen in den Controllversuchen rasch zu Grunde gehen.

vorzustellen haben, dass sich zunächst durch den frisch zugeführten Farbstoff Reactionen im Thierkörper abspielen, die zur Abtötung der Trypanosomen führen; die Reactionsproducte besitzen jedoch nur einen passageren Charakter und werden nicht mehr gebildet, sobald der Farbstoff einmal in den Organen deponirt ist.

Nachdem wir uns überzeugt hatten, dass sich die Schutzwirkung des Trypanroths nur auf wenige Tage erstreckt, begannen wir eine neue Versuchsanordnung, indem wir durch Farbstoffinjection am 4. Tage, wo sich schon zahlreiche Parasiten im Blut befinden, die Thiere heilten. Diese geheilten Thiere haben wir dann vom 1.—7. Tage von neuem mit Trypanosomen inficirt und haben nun gefunden, dass dieselben nicht mehr acut erkranken (s. Tab. VIII).

Es war also bei diesem Verfahren eine Immunität eingetreten, die weit stärker war und weit länger dauerte, als die durch Farbstoffinjection allein bedingte Immunität. Wir fanden bei den Thieren noch am 21. Tage nach der Heilung eine relative Immunität, indem die Erkrankung am 2. Tage eintrat und am 8. Tage erst endete. In einem andern Fall trat die Infection am 21. Tage ein mit Tod am 12. Tage darnach. Bei einer Infection am 32. resp. 35. Tage war dagegen nur eine ganz schwache Verzögerung des Todes eingetreten (s. Tab. IX).

Wir sehen also bei der Heilung mit Trypanroth das zweifellose Auftreten einer Immunität, die bei der von uns verwandten Trypanosomenart 20—30 Tage andauerte und dann allmählich abklang. Diese Resultate sind kaum anders zu deuten, als dass hier eine *active* Immunität vorlag, die dadurch zu stande gekommen ist, dass die unter dem Einfluss des Farbstoffes abgetöteten Trypanosomen zur Bildung von Immunsubstanzen — Amboceptoren und ähnlichen Reactionsproducten — Anlass gegeben haben.

Diese Immunität ist jedoch nur von beschränkter Dauer, die Neubildung der Immunsubstanzen hört auf, die im Kreislauf vorhandenen werden ausgeschieden und die Thiere werden von neuem der Injektion zugänglich. Von dieser Auffassung aus erklären sich auch ungezwungen die Recidive, wie sie in einem Falle sogar erst nach 65 Tagen eingetreten sind (Tabelle II, No. 3). Wir wissen aus Beobachtungen von MARTINI,⁴ SCHILLING,⁵ LAVERAN und MESNIL, dass bei der Abtötung der Parasiten einzelne Reste des Infectionsstoffes in dem einen oder anderen Organ zurückbleiben. Diese Parasiten sind aber, so lange die durch die Resorption der Hauptmasse der Trypanosomen erzeugte active Immunität anhält, nicht im Stande, sich zu vermehren und bleiben so lange in latenter Zustand, bis die Immunität abgeklungen ist, um dann wieder ihre Pathogenität zu erlangen.

Die hier vorliegenden Beobachtungen scheinen uns ein allgemeines Interesse zu beanspruchen, indem sie auf das Wesen der Recidive überhaupt, wie sie besonders bei Malaria und Syphilis eine so grosse Rolle spielen, ein helles Licht werfen. Wir können auch für diese Krankheiten annehmen, dass das Auftreten der Recidive auf eine vorübergehende, mehr oder weniger rasch abklingende Immunität und die Wirksamkeit residualer Keime zurückzuführen ist. Je rascher das Abklingen der Immunität erfolgt, desto früher treten die Recidive auf. Für die Malaria wäre die experimentelle Basis für diese Annahme leicht zu erbringen, indem man nach der Heilung eines Anfalls durch Chinin versucht, das Individuum in kurzen Intervallen immer von neuem zu inficiren. Es könnten dann bei diesen Versuchen die Verhältnisse leicht so liegen, wie bei unseren Mäusen, dass nämlich durch eine Reihe von Wochen hindurch die Neuinfestation vergeblich wäre. Wir haben einige derartige Versuche bei unseren Mäusen angestellt, mit häufig wiederholter Zuführung relativ grosser Mengen von Trypanosomen-Blut (s. Tabelle X).

Noch nach einer anderen Richtung hin dürften unsere Versuche von Interesse sein, indem sie ein Bindeglied darstellen zwischen der Heilung durch pharmakolo-

⁴ Martini, Deutsche med. Wochenschr., 1903, No. 32.

⁵ Schilling, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. VII, H. 6.

gische Agentien und der Immunität. Wir sehen, dass unser Farbstoff, der ja mit den bekannten Arzneimitteln vollkommen zu analogisiren ist, Folgezustände hervorruft, die zu einer *activen Immunität* führen. Möglicherweise bieten sogar derartige Heilungen, die durch chemische Agentien bedingt sind, für das Zustandekommen der Immunität günstigere Bedingungen wie bei der Anwendung spezifischer Sera, indem bei der Wirkung der letzteren immer ein Anteil des Rezeptorenapparates der Parasiten besetzt wird, der dann für die active Erzeugung von Antikörpern ausgeschaltet ist.

Tabelle I

Nummer Laufrende Maus gr			Tag													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	†	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	†	††	†	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	14,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	†	††	0,3	††	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	†	††	0,3	†††	††	0	0	0	0	0	0	0	0
5	14,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	†	††	0,3	†††	††	†	0	0	0	0	0	0	0
6	13,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	†	††	0,3	†††	††	††	††	††	††	††	††	††	††
7	12,0	Parasiten Farbstoff	T.-I.	†	††	††	†††	†††	†††	†††	†††	†††	†††	†††	†††	†††

T.-I. = Trypanosomen-Infection. Parasiten = Trypanosomen im Blut, und zwar: † wenig, †† viel, ††† reichlich, 0 negativ und — nicht untersucht.
 Farbstoff = Trypanroth (1 proc. Lösung). † = Tod.

Tabelle III

Tabelle III

Zahlende Maus gr			Tag																													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		
1	14,0	Parasiten Farbstoff	T-I.	0	0	0	0	—	0	—	0	—	0	0	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	
2	13,5	Parasiten Farbstoff	T-I.	—	—	††	†	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0		
3	15,0	Parasiten Farbstoff	T-I.	0	†	††	††	0	—	—	0	—	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0		
4	14,0	Parasiten Farbstoff	T-I.	†	†	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0		
5	13,0	Parasiten Farbstoff	T-I.	—	††	†	†	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	0	
6	13,0	Parasiten Farbstoff	T-I.	0	†	†	0	0	—	—	0	—	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0
7	18,5	Parasiten Farbstoff	T-I.	†	†	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0
8	13,0	Parasiten Farbstoff	T-I.	†	†	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,2	0,2
9	14,0	Parasiten Farbstoff	T-I.	—	—	††	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	0,2	0,6	0,6

Tabelle IV

Nummer Laufende	Maus gr		Tag																											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	15,0	Parasiten Fütterung	T.-I.	0	†	†	††	0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	†	
2	14,5	Parasiten Fütterung	..	T.-I.	0	0	0	0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	
3	14,5	Parasiten Fütterung	T.-I.	0	0	0	0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
4	14,0	Parasiten Fütterung	T.-I.	0	0	0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
5	14,5	Parasiten Fütterung	T.-I.	0	†	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
			

T.-I. = Trypanosomen-Infection. Parasiten = Trypanosomen im Blut und zwar: † wenig, †† viel, ††† reichlich, 0 negativ und — nicht untersucht.
 .. = Fütterung mit Trypanroth (pro Cake 0,2 gr Trypanroth). † = Tod.

Tabelle V

Nummer Laufende	Maus gr		Tag															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	16,0	Parasiten Menschenserum	T.-I.	†	††	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	†
2	9,0	Parasiten Menschenserum	T.-I.	0	0,8	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	†
3	14,5	Parasiten Arsen (mgr)	T.-I.	—	0,6	0	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	†
4	14,5	Parasiten Arsen (mgr)	T.-I.	—	0,07	†	††	0,07	0,07	†††	†††	†††	†††	†††	†††	†††	†††	†

Anm.: Menschen-Serum von Erwachsenen (in ccm). Arsenigsäures Na bereitet nach LAVERAN'S Angabe.

Table VI

Tabelle VII

Tabelle VIII A (Controle)

Tabelle VIII B

Zahl der Läusende	Tag	Tag																														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1	Parasiten Farbstoff	T.-I.	—	††	†††	†††	0	0,5	0,15	T.-I. 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	—	0	0	Am 36.	Tag spontan †			
2	Parasiten Farbstoff	T.-I.	—	††	†††	†††	0,5	—	0,15	T.-I. 0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	—	0	0	Am 61.	Tag an Recidiv †			
3	Parasiten Farbstoff	T.-I.	—	††	†††	†††	0,5	—	0,15	0	T.-I. 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	†	††	†††	†	†††	Am 44.	Tag spontan †			
4	Parasiten Farbstoff	T.-I.	—	†††	†††	†	0,5	—	0,15	0	0	T.-I. 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	—	0	—	0	Am 44.	Tag spontan †	
5	Parasiten Farbstoff	T.-I.	—	††	†††	†††	0,5	—	0,15	0	—	0	T.-I. 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	†	††	†††	†	†††	Am 36.	Tag spontan †
6	Parasiten Farbstoff	T.-I.	—	†††	†††	†††	0,5	—	0,15	0	—	—	0	T.-I. 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	†	††	†††	†	†††	Am 36.	Tag spontan †	
7	Parasiten Farbstoff	T.-I.	†	†††	†††	†††	0,5	—	0,15	0	—	—	0	T.-I. 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	†	††	†††	†	†††	Am 36.	Tag spontan †	

Tabelle IX

Tabelle X

Lauft. Nr.	Maus gr.		Tag																																		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32			
1	17,0	Parasiten Farbstoff	T.-I. 0	†	†††††	0	0	—	T.-I. 0	0	—	0	T.-I. 0	—	0	T.-I. 0	†	†††	0	0	—	T.-I. 0	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0				
2	29,0	Parasiten Farbstoff	T.-I. —	—	†††††	0	0	T.-I. 0	T.-I. 0	0	T.-I. 0	†	†	†††††	†††	†	0,2	0,2	0,2	0,2	0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0	T.-I. 0			
3	22,5	Parasiten Farbstoff	T.-I. —	—	†††††	0	T.-I. 0	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4										
4	25,0	Parasiten Farbstoff	T.-I. —	—	†††††	0	T.-I. 0	†	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††									
5	20,0	Parasiten Farbstoff	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6	25,0	Parasiten Farbstoff	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Controle

Lauft. Nr.	Maus gr.	Tag																																					
		33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
1	0	T.-I. 0	0	T.-I. 0	0	T.-I. 0	—	T.-I. 0	†	†	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††	†††††									
2	0	†	†	†	†	†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

Anm.: Hier wurde eine grössere Menge Trypanosomenblut (0,5—1,0 ccm einer etwa 10 proc. Verdünnung) zur Infection (T.-I.) unterzogen.

2 | 0 † an Mal de Caderas gestorben

An Professor Darmstädter*

KGL. PR. INSTITUT
FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE

FRANKFURT A/MAIN
4/Januar 1905

Hochverehrter und lieber Herr Doktor,

Ich muss sehr um Entschuldigung bitten, dass ich durch zahlreiche äussere Umstände erst heute dazu komme, Ihnen meinen Bericht zu übersenden, den ich Sie bitte, Ihrer hochverehrten Frau Schwägerin freundlichst zu übermitteln.

Wie Ihnen bekannt ist, wird in den meisten pharmakologischen Instituten unter dem Einfluss der SCHMIEDEBERGSchen Anschauungen vorzugsweise eine rein theoretische Wissenschaft betrieben, die an erster Stelle die Ermittelung der Wirkungsart der Gifte sich zum Ziel setzt (Toxikologie). Es ist in der Natur der Sache begründet, dass hier primo loco solche Substanzen (insbesondere Alkaloide) erforscht werden, welche interessante und bedeutungsvolle Giftwirkungen auslösen. Derartige hochtoxische Substanzen sind aber der Mehrzahl nach (wenn man von wenigen Alkaloiden wie Morphin, Cocain, Atropin etc. absieht) am Krankenbett nicht zu verwenden und so spielt sich denn die überwiegende Hauptarbeit auf Gebieten ab, welche der praktischen Verwendung fernliegen.

Dagegen wird die wissenschaftliche Analyse unserer bewährtesten Arzneimittel (wie Jodkali, Quecksilber u. tutti quanti) nicht in dem nothwendigen Masse gepflegt. Man erfährt im besten Falle, wie toxisch die betreffenden Substanzen sind, woran die Thiere zu Grunde gehen — aber die Hauptpunkte, wodurch das betreffende Mittel befähigt ist, eine bestimmte Erkrankung zu heilen, bleibt in tiefes Dunkel gehüllt und muss es bei der Arbeitsmethode auch bleiben.

Wenn wir beobachten, dass z. B. Jodpräparate, Quecksilberpräparate in Dosen, welche für den Organismus und dessen Zellen so gut wie unschädlich sind, bestimmte Krankheitsprodukte in specifischer Weise zur Resorption bringen, so zeigt doch die einfachste Überlegung, dass man diese specifische Heilwirkung wissenschaftlich nur analysiren kann, wenn man Versuchsthieren die betreffenden Krankheiten einimpfen und daran experimentiren kann.

* [Transcribed from a copy, or a draft, of a letter† in EHRLICH's hand to Prof. DARMSTÄDTER, dated Frankfurt, 4. Jan. 1905; cf. Bibl. 162.]

† Neither this letter, nor the address which follows it immediately in this volume, has hitherto been published. It will be seen that they present, respectively, a private letter to Professor *Darmstädter*, who, apart from his important official position, was the brother of Frau *Franziska Speyer*, whose generous gift was to make possible the founding of a new Research Institute (named the "Georg-Speyer-Haus" in memory of her late husband), for the special purpose of enabling *Ehrlich* to give a full-development to the then new research enterprise which he had termed "Chemotherapy"; and the public address which *Ehrlich* delivered at the Ceremonial Opening of the Georg-Speyer-Haus in the following year, on September 6th, 1906. The letter to *Darmstädter* is largely concerned with making a case for the need for such an institute, and therefore with an account of the aim and the nature of the researches for which it would provide the opportunity; while the opening address, again, is largely devoted to a more detailed exposition of the objects and the methods of this chemotherapeutic plan of research, and to a fuller account of the successive stages, from the very dawn of his scientific awareness, by which *Ehrlich* had come to conceive the new scientific campaign, and had prepared himself for its leadership. Naturally, therefore, they cover largely the same ground; and it can be seen, indeed, that much of the letter was actually used as a draft for the address, so that the two not only give expression to similar lines of thought, but do so largely by use of the same words, and the same picturesque analogies and allusions. It may be noted, further, that the surviving record of the address terminates abruptly, without any conclusion, or peroration, such as must surely have been added to it for the purpose of its delivery on so important an occasion.

On the whole, however, while there is no reason for supposing that *Ehrlich*, himself intended to publish the letter, it seems to us legitimate to assume that he had originally drafted the fuller statement, as given in the address, with a view to publication in print, but had not found the time, or the impulse, to have the typewritten text completed for that purpose. To us it seems that both these documents, since they have come into our hands, are worthy of the more permanent record which printing will give them. Together they appear to represent the earliest and, in some respects, the fullest exposition which *Ehrlich* ever gave of the complex of factors which contributed to the evolution of this, the final and, perhaps, the most widely influential phase of his varied career of experiment and theory.

We have thought it sufficient, however, to reproduce only the address in English translation, since it incorporates and elaborates so much of what is scientifically significant in the letter.]

Versuche an normalen Thieren, wie solche fast ausschliesslich in der Pharmakologie verwandt werden, sind für diese allerwichtigste Fragestellung ganz bedeutungslos. Wir erfahren eben durch solche Versuche nur die Gefahren, welche zu grosse Dosen der betreffenden Stoffe (z. B. Quecksilber) mit sich bringen. Es hat das natürlich seine Bedeutung; wir sind durch diese Feststellungen befähigt, bei der Verwendung am Krankenbett schädliche Nebenwirkungen und Vergiftungen zu vermeiden, da wir wissen, auf welche Frühsymptome der Intoleranz wir zu achten haben. Aber das ist doch kein allzugrosser Nutzen, da wir uns bemühen den therapeutischen Kurs so zu leiten, dass wir die Untiefen der Schädigung ganz zu vermeiden suchen. Man kann gewiss den Männern, die die Gefahren der Ausfahrt durch die Fanale der Intoxikation gesichert haben, dankbar sein — aber den Kurs in das weite Meer der Heilkunst haben sie uns nicht gegeben.

Ich möchte besonders hervorheben, dass ich die „pure“ Toxikologie für eine durchaus berechtigte und nothwendige Wissenschaft halte; dieselbe ist für die Biologie und Physiologie, der Grundlage unserer medicinischen Anschauungen, von der allergrößten Bedeutung gewesen. Ich leugne nur, dass die praktische Heilkunde von ihr den entsprechenden Nutzen geschöpft hat. Ein Blick in den Schatz unserer Heilmittel beweist das — das allerbeste was wir besitzen entstammt der Empirie (z. B. Chinin, Jodkali, Quecksilber, Opium, Digitalis), während die Unzahl der neueren synthetischen Heilmittel ganz vorwiegend der Initiative unserer chemischen Industrie entstammt. Die Pharmakologen haben hier mit ganz wenigen Ausnahmen (Antipyrin) nur die bescheidene Rolle der Vermittlung übernommen, indem sie aus der übergrossen Zahl der Präparate allzugiftiges ausmerzen und den Rest, bei denen eine Probabilität auf therapeutischen Nutzen bestand, den Klinikern zur Ausprobierung übergaben, die denn thatsächlich auch durch ihre Arbeit das werthvolle fanden. Und doch wird auch der, welcher die Schar der neueren Mittel übersieht und seine Freude daran hat, dass wir nun werthvolle Fieber-, Schlaf- und Desinfectionsmittel erhalten haben, sich eines gewissen Unbehagens über die ganze Richtung nicht erwehren können. Trotz der angestrengten Arbeit von Jahrzehnten und tausender Intelligenzen haben wir doch nur Symptomatika erzielt, keine Heilstoffe im wahren Sinne des Wortes, wie ein solches das Chinin gegenüber der Malaria ist. Das ist aber das höchste Ziel aller ärztlichen Kunst.

Wie dasselbe zu erreichen ist, darüber kann nicht der geringste Zweifel bestehen. Ein Heilmittel für eine bestimmte Krankheit kann nur an einem derart erkrankten Organismus auffindig gemacht werden. Der kranke Mensch ist aber aus vielen Gründen (der Humanität und der wissenschaftlichen Versuchstechnik) sehr wenig für die Auffindung von Heilstoffen geeignet. Der Patient kommt erst in Betracht, wenn das Pharmakon durch eine grosse Reihe von Versuchen an Thieren erkannt ist. Voraussetzung dieser Versuche ist also die Möglichkeit, bestimmte Erkrankungen experimentell zu erzielen und daran die Versuche vorzunehmen (experimentelle Therapie). Am leichtesten gelingt das natürlich bei den Infektionskrankheiten. In der That sind auf diesem Wege schon die grössten Erfolge erzielt worden, die die moderne Medicin auf ein neues Niveau gehoben haben. Ich erwähne hier nur KOCH's Tuberkulararbeiten und die wunderbare Entdeckung der localen Tuberkulinreaktion — dann die BEHRINGSche Entdeckung der Antitoxine mit ihrer breiten Verzweigung durch das grosse Gebiet der Infektionskrankheiten. Aber das Princip ist natürlich nicht auf die Infektionskrankheiten beschränkt, sondern ein allgemein gültiges, wie die Behandlung des Myxödems und Kretinismus durch Schilddrüsenpräparate beweist.

Ich glaube nun, dass das Gebiet der experimentellen Therapie nicht, wie es vielleicht den Anschein haben könnte, beschränkt ist auf die Anwendung von Heilstoffen, die wie die Antitoxine und Toxine Produkte lebender Zellen sind. Ich glaube vielmehr, dass auch die synthetisch chemische Richtung hier ein sehr fruchtbare

Feld finden kann. Ich denke hier an erster Stelle an die grosse Zahl wichtiger Erkrankungen, die zum Theil (wie Malaria, Trypanosomiasen) auf Protozoen, zum Theil (wie Pocken, Maul- und Klauenseuche, Rinderpest, Syphilis) auf Schädlinge unbekannter Art zurückzuführen sind. Bei einem Theil dieser Erkrankungen (z. B. Malaria, Trypanosomen) spielt die Immunitätsreaktion und deren Verwendung eine kurativ minderwerthige Rolle. Dagegen scheinen die Erreger dieser Krankheiten zum Theil durch chemische Mittel innerhalb des Lebenden vollkommen abtödlich zu sein, so dass eine vollkommene Desinfektion des inficirten Organismus — id est Heilung — möglich und effektuirbar ist. Ich erwähne hier nur die Heilung der Malaria durch Chinin, resp. diejenige gewisser Trypanosomenerkrankungen durch einen von mir gefundenen Farbstoff (Trypanroth). Gerade die Trypanosomenerkrankungen spielen eine sehr grosse Rolle, indem sie in den tropischen Regionen eine der verbreitetsten Tierseuchen veranlassen. Auch die Schlafkrankheit, welche in Centralafrika, in Uganda, vorkommt und dort die Bevölkerung decimirt, ist auf den gleichen Parasiten zurückzuführen. Wenn wir nun hören, dass neuerdings die Schlafkrankheit sich kolossal über das Seengebiet nach Ägypten hin auszubreiten anfängt, so ist es für jeden, der es leisten könnte, eine gebieterische Pflicht, seine Kräfte für die Bekämpfung dieser furchtbaren Seuche einzusetzen. Ich glaube auch jetzt schon, dass das Trypanroth, in der von LAVERAN experimentell begründeten Kombination mit Arsen weit mehr leisten wird als alle Mittel bisher. Natürlich muss mein Bestreben sein, einen noch besseren Heilkörper auffindig zu machen. Bis jetzt habe ich etwa 20 neue und sehr schwer herstellbare Präparate untersucht ohne das gewollte Resultat. Aber was will diese Zahl sagen gegenüber den 100 fältigen Möglichkeiten neuer Farbkombinationen, die hier in Betracht kommen? Ich komme hier zu dem springenden Punkt, welcher für diese Art von experimenteller Therapie von ausschlaggebender Bedeutung ist, nämlich die Gewinnung der zahlreichen Präparate, die für ein gutes Endresultat nothwendig sind. Es müssen eben sehr viele Körper nach einem bestimmten Plan etappenweise neu hergestellt werden, wenn etwas erreicht werden soll. Ich versuchte in das Trypanroth Amidogruppen, Sulforeste etc. in bestimmten Stellungen einzuführen, und so die Wirkung zu verbessern. Dr. A. WEINBERG war bemüht — aus reinem Interesse an der Sache — durch seine Unterstützung die Erfüllung meiner Wünsche zu ermöglichen. Andererseits konnte ich diese grosse Liebenswürdigkeit nicht durch übermässige Anforderungen ermüden und ausnützen, da dies ja ein ganzes Laboratorium erfordert hätte.

Den gleichen Schwierigkeiten begegnete ich schon früher, als ich im Methylenblau ein Mittel fand, das, ähnlich wenn auch nicht so sicher wie Chinin, auf Malaria wirkt. Trotzdem ist es werthvoll bei gewissen Formen (Schwarzwasserfieber), bei denen Chinin toxisch wirkt, ein anderes Mittel zur Hand zu haben. Die synthetische Verfolgung zum Zweck der Auffindung der Verbesserung war mir aber damals nicht möglich, weil ich keine chemische Hülfe fand, und so ist denn aus diesem äusseren Grunde die an und für sich wichtige Sache liegen geblieben.

Das sind nur zwei Beispiele aus meiner eigenen Erfahrung. Ich glaube, dass in Zukunft das Gebiet der experimentellchemischen Therapie sich immer mehr erweitern wird. Einen erfreulichen Aufschwung kann es aber nur nehmen, wenn die Schwierigkeiten der Materialbeschaffung von dem erfindenden Leiter genommen sind und derselbe nicht auf zufällige Gefälligkeiten angewiesen ist. Das ist in idealem Sinne nur zu erreichen, wenn dem medicinischen Institut ein specielles chemisches Laboratorium angegliedert ist, das unter einem tüchtigen Organiker steht, welcher im Verein mit ein bis zwei Assistenten die rein chemische Aufgabe übernimmt und durch seine grössere Erfahrung die chemische Initiative des leitenden Mediciners fördert. Eine derartige Kombination, wie die hier vorgeschlagene, entspricht nach meiner Ansicht einem wirklichen Bedürfnis medicinischer Forschung, und zweifle ich nicht, dass dieselbe zum Nutzen und Heil der Kranken viel leisten könnte, und

bestimmt zur Erweiterung unseres therapeutischen Könnens und Auffindung „ächter“ Heilstoffe führen sollte.

Ich bin daher der Überzeugung, dass die Begründung eines derartigen Institutes im Speyer-Hause den hochherzigen Intentionen, die den Stiftern vorgeschwobt, aufs beste entsprechen würde und trage daher kein Bedenken — aus dem Interesse meiner Wissenschaft — diesen Plan aufs wärmste zu befürworten.

Ansprache bei Einweihung des Georg-Speyer-Hauses*

Hochansehnliche Versammlung!

Wenn wir heute das neue Institut, das wir der hochherzigen Spendung unserer verehrten Frau SPEYER verdanken, feierlich einweihen, so handelt es sich hier diesmal nicht um die Begründung eines der usualen Laboratorien, sondern es handelt sich um mehr, nämlich um die Schöpfung eines besonderen Typus wissenschaftlicher Forschung, der in dieser Form bislang noch nicht existierte. Ich glaube, dass dieses Institut einem wirklichen Bedürfnis der Medizin, deren höchste Aufgabe es ist, spezifische Heilmittel zu finden, entspricht, und ich bin der festen Überzeugung, dass in nicht zu ferner Zukunft in vielen Kulturstäaten Forschungszentren von diesem Typus entstehen werden. Für mich bedeutet diese Schöpfung eine ganz besondere Freude, indem sie die Verwirklichung von Wünschen und Hoffnungen darstellt, die ich schon in meinen Jugendjahren gefasst hatte. Ich glaube der erste gewesen zu sein, der seit Jahrzehnten die Notwendigkeit eines derartigen Instituts klar erkannt hat.

Ich bin daher allen denen, durch deren Zusammenwirken die Gründung des neuen Instituts ermöglicht wurde, zu aufrichtigstem Danke verpflichtet. Vor allen Dingen gebührt mein wärmster Dank für das Erreichte unserer hochverehrten Frau SPEYER, durch deren hohen Sinn und Opferwilligkeit ich heute in reifem Alter die Erfüllung meiner Wünsche miterleben darf. Zugleich muss ich ihrem bewährten Berater, Herrn Dr. DARMSTÄDTER Dank abstatte für seine stete und wohlwollende Förderung aller wissenschaftlichen Forschung, durch die er bereits einem wichtigen Arbeitsgebiete des Instituts für experimentelle Therapie, der Krebsforschung, erfolgreiche Unterstützung gewährt hat.

Herzlichen Dank sage ich auch den Behörden und der Verwaltung unserer Stadt, vor allem ihrem tatkräftigen Leiter, Herrn Oberbürgermeister ADICKES, dessen nicht geringstes Verdienst es ist, durch stete, verständnisvolle Förderung der Forschung und des wissenschaftlichen Lebens, Frankfurt zu einem vorbildlichen Zentrum der Forschung und des Unterrichts geschaffen zu haben. Zu bestem Dank verpflichtet fühle ich mich auch Herrn Stadtbaurat SCHAUMANN, für dessen gütige Raterteilung bei Bearbeitung der Baupläne und Herrn Dr. v. BRAUN, der sich um die schöne und zweckmässige Inneneinrichtung, über die er Ihnen selbst berichten wird, verdient gemacht hat.

Mich selbst drängt es auch, an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Gefühlen Ausdruck zu geben, welche ich gegen meine vorgesetzte Behörde im Herzen hege. Das hohe preussische Unterrichtsministerium hat mir stets seine wohlwol'ende, gütige Fürsorge zu teil werden lassen und es mir durch tatkräftige Unterstützung ermöglicht, meine Arbeitspläne auszuführen. Ich betrachte es als ein neues Zeichen des grossen Interesses, dass wir heute die hohe Ehre und Freude haben, seinen Leiter, Seine Excellenz den Herrn Kultusminister VON STUDT und Herrn Geh. Ober-Regierungsrat SCHMIDT an dieser Stätte begrüssen zu dürfen. Dass ich nicht die Freude habe, auch Herrn Ministerialdirektor Excellenz ALTHOFF, dessen Initiative und Wohlwollen mir stets so förderlich waren, heute unter uns zu sehen, bedauere ich aufrichtig.

* [Address delivered by PAUL EHRLICH at the dedication of the Georg-Speyer-Haus, Frankfurt, 6 Sept. 1906; hitherto unpublished; cf. translation pp. 53-63, and the preceding paper pp. 38-41, this vol., and Bibl. 174.]

Da ich durch mein ganzes Leben mit den grundlegenden Ideen, welche auch für die Aufgaben des Speyer-Hauses leitend sein sollen, aufs engste verwachsen bin, bitte ich es mir gütigst nachzusehen und es nicht für unbescheiden zu halten, wenn ich hier den etwas ungewöhnlichen Weg persönlicher Erinnerung beschreite und Ihnen die Entstehungsgeschichte dieser Ideen darlege. Ich würde dies nicht getan haben, wenn ich nicht glaubte, dass diese genetische Darstellung der einfachste Weg ist, um die Probleme, die die Eigenart des Instituts bedingen, Ihnen klarzulegen.

Es war vor etwa 33 Jahren — ich war damals noch ein ganz junger Student — als mir eine Arbeit von HEUBEL über Bleivergiftung in die Hände fiel. Der Autor hatte damals, um über das Wesen dieser Vergiftung ins Klare zu kommen, den Bleigehalt von Leber, Niere, Herz quantitativ bestimmt und gefunden, dass derselbe in den verschiedenen Organen ausserordentliche Differenzen aufwies. Genau dieselben Differenzen glaubte er aber auch gefunden zu haben, wenn er normale Tierorgane in verdünnte Bleilösungen einbrachte und sie dann chemisch analysierte. Dieses Experiment erschien mir damals wie eine Offenbarung. Es tauchte die Möglichkeit auf, vielleicht auf diesem Wege in das Problem der Angriffsstellen der Gifte einzudringen. Denn dass das Blei in bestimmten Organen, z. B. im Gehirn, vorhanden war, das war doch eben erst der Anfang der Forschung. Das Gehirn ist ein grosser Staat mit einer grossen Zahl verschiedener Konstituenten, Zellen, Fasern, u.s.w. Es galt nun nachzuweisen, in welchen Zellen sich das Gift speichere. Diese Idee wurde für mich zunächst zu einer Art Verhängnis, indem sie den normalen Verlauf meiner Studien mehr als billig störte, mich aber dem erstrebten Ziel nicht näherbrachte. Alle meine Bestrebungen, Metalle in grossen Verdünnungen mit Hilfe des Mikroskops nachzuweisen, versagten und ich kam nicht einen Schritt vorwärts.

Da erschien es notwendig, die Aufgabe etwas allgemeiner zu stellen und zunächst überhaupt einmal einen Einblick zu gewinnen in die Art und Weise, in welcher sich Substanzen im Körper selbst und in seinen Zellen verteilen. Wenn wir sehen, dass gewisse Gifte, Strychnin z. B. Krämpfe hervorrufen, die von den Ganglienzellen des Rückenmarks ausgelöst werden, wenn wir konstatieren, dass das amerikanische Pfeilgift, Curare, die allerletzten Nervenendigungen, die an den Muskel heranreichen, zur Lähmung bringt, so spricht ja alle Wahrscheinlichkeit dafür, dass diese Effekte nur in der Weise zustande kommen können, dass das Strychnin mit den bestimmten Zellen des Rückenmarks, das Curare mit den allerletzten feinsten Nervenendigungen in direkten Connex treten. Diese Anschauungen erscheinen eigentlich von vornherein selbstverständlich und sind, möchte ich sagen, dem Menschenge schlecht angeboren. Sie lassen sich bis in die Vorzeiten verfolgen und sind auch für viele Nebenrichtungen der Medizin massgebend gewesen. Klar treten sie z. B. hervor in der Äusserung eines mittelalterlichen Arztes, der meinte, dass die Arzneimittel Spiculae haben müssten, mit deren Hilfe sie sich in den verschiedenen Organen ansetzen könnten. Aber diese Anschauungen waren, wie so viele Axiome, ebenso leicht zu fassen, als schwer zu beweisen, und das mag wohl der Grund sein, dass sie von der praktischen Arzneimittellehre absolut ignoriert wurden und trotz ihrer grundlegenden Bedeutung keine Rolle in der Entwicklung der Pharmakologie gespielt haben. Wollte man das Speicheraxiom beweisen, so hätte man direkt mikroskopisch den Nachweis erbringen müssen, dass in diesen kleinsten Bezirken wirklich das betreffende Gift vorhanden war. Das erwies sich aber als unmöglich.

Es war daher notwendig, die Untersuchung von einer ganz anderen Seite anzufangen, und zwar mit Stoffen, die wie die Farbstoffe ohne weiteres dem blossen Auge erkennbar sind. In diesem Falle würde es also genügen, ein kleines Stückchen des Organs dem getöteten Tiere zu entnehmen und zu untersuchen. Es müsste dann ein Blick in das Mikroskop sofort Aufschluss über die feinste Verteilung des Stoffes geben können.

Der Umstand, dass eine grosse Reihe von Farbstoffen existiert, die in ihrer Konstitution ganz verschiedenartig sind, der Umstand weiterhin, dass ein Teil der Farbstoffe auch erhebliche Gifigkeit besitzt, musste diese Bestrebungen um so näher legen und es entstand denn das Gebiet, welches man jetzt als „vitale Färbung“ kurzerhand bezeichnet. Es ist nicht meine Absicht, hier auf die Fülle von Tatsachen, die dieses Gebiet auch für die mikroskopische Anatomie gebracht hat, einzugehen, und ich will nur erwähnen, dass die verschiedenenartigen Farbstoffe in ihrer Verteilung und Lokalisation ganz spezifische Eigenarten aufweisen. So bedingt z. B. das Methylenblau eine geradezu wunderbare Färbung des peripheren Nervensystems.

Injiziert man einem Frosch eine kleine Menge Methylenblau und schneidet ein kleines Stückchen der Zunge ab, so sieht man die feinsten Verzweigungen des Nervensystems in wundervoller Schönheit dunkelblau auf einem farblosen Grunde gefärbt.

Bei vielen vitalen Färbungen ist es daher ausserordentlich einfach, fast mit einem Blick sich davon zu überzeugen, in welcher Weise sich die Farbstoffe in den verschiedenen Partien des Organismus verteilen, welche Teile sie vorziehen, welche Organe sie fliehen.

Allerdings hat ja die Färbung der toten Organe und Gewebe schon seit langer Zeit zu dem wichtigsten Rüstzeug histologischer Forschung gehört. Aber eine Färbung solcher Art kann doch nur rein anatomische Aufschlüsse über die Struktur der Gewebe bringen. Will man aber die Eigenschaften und Funktionen der lebenden Zelle kennen lernen, so muss man den Färbungsakt in den Organismus selbst verlegen, d. h. vital färben. Dann kann man Einblick erhalten in die Beziehungen zwischen den einzelnen Geweben und gewissen Farbstoffen. Ich habe diese Beziehungen der Farbstoffe und fremdartigen Substanzen durch Adjektive mit der Endigung „trop“ charakterisiert, und bezeichne z. B. einen Farbstoff, der nur ein bestimmtes Gewebe färbt, „monotrop“, spreche also von „neurotropen“, „myotropen“ Substanzen etc., während Stoffe, welche die Fähigkeit haben, eine grössere Zahl von Geweben anzufärben, „polytrop“ zu bezeichnen sind. Ich habe bereits 1886 in meiner ersten Studie „Über die Methylenblaureaktion der lebenden Nervensubstanz“ die Richtung gewiesen, in der sich die weitere Analyse zu bewegen hat. Zwei Fragen sind zunächst zu beantworten:

1. Warum färbt Methylenblau die Nerven?
2. Warum färben sich die Nerven im Methylenblau?

Was die erste Frage anlangt, so ist ihre Beantwortung naturgemäss rein chemischer Art, und ich habe nachweisen können, dass die nervenfärrende Fähigkeit des Methylenblaus durch das Vorhandensein des Schwefels im Methylenblau-Molekül bedingt ist. Die synthetische Chemie hat uns in der Tat einen Farbstoff in die Hand gegeben, der in seiner Konstitution bis auf das Fehlen des Schwefels vollkommen dem Methylenblau entspricht. Es ist dies BINDSCHEDLER's Grün. Mit dem Fehlen des Schwefels ist aber auch der Mangel der vitalen Nervenfärbung verknüpft. Die zweite Frage gewann erhöhtes Interesse durch den Umstand, dass bei höheren Tieren nicht alle Nervenendigungen durch Methylenblau gefärbt werden. Ich habe es wahrscheinlich machen können, dass diese Differenzierung der einzelnen Nervenendigungen nicht etwa durch verschiedene Verhältnisse der Avidität zum Methylenblau, sondern vielmehr durch gewisse begleitende Nebenumstände bedingt ist. Es stehen nämlich Nervenbläfung und Sauerstoffsättigung in innigstem Konnex, in der Weise, dass gerade an denjenigen Stellen, die am besten mit Sauerstoff versorgt sind, auch die Nervenendigungen durch Methylenblau gefärbt werden. Ferner kann man sich aber leicht davon überzeugen, dass die gefärbten Nervenfasern alkalisch reagieren, und es stellen daher Sauerstoffsättigung und alkalische Reaktion die Bedingungen dar, welche die Färbbarkeit der Nervenendigungen durch das Methylenblau vermitteln. Wie das Methylenblau sich nur in alkalischen Fasern aufstapelt, so muss man nach den Untersuchungen von LIEBERKÜHN und EDINGER annehmen, dass gewisse andere

Farbstoffe, so das Alizarinblau, die sauren Gebiete anfärbt. Man ist daher gezwungen, zwischen alkalischen, sauren und auch neutralen Fasern zu unterscheiden und es kommt offenbar diesen Abstufungen im Verein mit dem Grade der Sauerstoff-sättigung die determinierende Funktion zu, welche die Verteilung und Wirkung der eingeführten Stoffe in bestimmten Territorien des Nervensystems regelt. Es scheint übrigens nach meinen früheren Untersuchungen bei der Methylenblaufärbung der Nervenfasern sehr bald eine unlösliche Verbindung zwischen Farbstoff und gewissen Bestandteilen der Nervensubstanz einzutreten, da man in den Axencylindern intensiv blaue Körnchen auftreten sieht, eine Erscheinung, die wohl mit der jüngst von Bethe beschriebenen Fibrillensäure in engem Zusammenhange steht.

Sehr eigentümlich liegen die Verhältnisse bei der Farbstoffaufnahme durch das Gehirn. Schon den alten Anatomen war es aufgefallen, dass bei schwerster Gelbsucht das Gehirn schneeweiss bleibt, während alle anderen Gewebe des Körpers dunkelorange gefärbt sind. Die gleichen Erfahrungen habe ich auch bei der Einführung einer grossen Zahl künstlicher Farbstoffe in den tierischen Organismus gemacht, die aber alle darin übereinstimmten, dass sie saure Gruppen, z. B. den Schwefelsäurerest enthielten. Im Gegensatz dazu färbt ein grosser Teil der basischen Farbstoffe, welche ebenso wie die Alkaloide mit Säuren Salze bilden, das Gehirn in schönster Weise. Als Ursache für dieses Verhalten habe ich angenommen, dass die alkalische Beschaffenheit des Blutes eine massgebende Rolle spielt. Auf dieser Basis gelingt es in der Tat, die Beobachtungen vom einheitlichen Gesichtspunkte zu ordnen. Der Unterschied in dem Verhalten von sauren und alkalischen Farbstoffen besteht demnach darin, dass erstere im Blut in Form von Salzen fest gebunden werden, während letztere frei bleiben. Das Gehirn spielt dann dieselbe Rolle, wie der Äther bei dem STAS-OTTOSCHEN Verfahren der Giftermittlung, das bekanntlich darauf beruht, dass basische Stoffe, wie die Alkaloide, in sauren Lösungen gebunden werden und daher schwer extrahierbar sind, während sie aus alkalischer Lösung leicht ausgeschüttelt werden können. In der Tat gelang es mir, diese Anschauung durch das Experiment zu bestätigen. Wenn man nämlich in die neurotropen Farbstoffe saure Gruppen, z. B. den Rest der Schwefelsäure einführt, so ist die Neurotropie der so erhaltenen Abkömmlinge mit einem Schlag aufgehoben. In gleicher Weise erklärt sich die Tatsache, dass toxisch wirksame Stoffe so oft durch den Eintritt der Sulfo-säuregruppe in das Molekül ihre giftigen Eigenschaften einbüßen. Die Speicherung des toxischen Agens im Zentralnervensystem wird eben durch die Einführung eines Schwefelsäurerestes aufgehoben.

Für die analoge Rolle, welche das Gehirn bei der Speicherung der Farbstoffe und der Äther bei dem Giftermittlungsverfahren spielen, ist auch die von mir entdeckte Tatsache recht charakteristisch, dass sich in der Regel Neurotropie und Lipotropie decken, d. h. dass solche Farbstoffe, die vom Gehirn aufgenommen werden, sich in der Regel auch im Fettgewebe aufspeichern. Die engen Beziehungen, welche also demnach zwischen Fett und Nervensystem bestehen, finden ihre einfache Begründung darin, dass ja im Gehirn fettähnliche Stoffe, Myeline und Lecithine, reichlich vorhanden sind. Fett und Gehirn verhalten sich also im Organismus genau so, wie der Äther bei der Extraktion der Alkaloide. Diese Theorie wurde übrigens viele Jahre nach meinen diesbezüglichen Arbeiten von HANS MEYER und OVERTON wieder aufgenommen und spielt heute als Lipoidtheorie eine grosse Rolle in der Medizin.

Diese Erfahrungen an Farbstoffen habe ich in den Jahren 1886 und 1887 auch an einer Reihe von Heilmitteln weiter entwickelt. Ich habe nachgewiesen, dass das Thallin, ebenso wie eine grosse Anzahl von Farbstoffen lipotrop ist. Zum Nachweis des Thallins in den Geweben habe ich damals seine Fähigkeit herangezogen, bereits in sehr verdünnter Lösung durch oxydierende Agentien (Eisenchlorid) in einen dunkelgrünen Farbstoff umgewandelt zu werden. Wenn man den letzteren gleichzeitig in statu nascendi in unlöslicher Form fixiert, so gelingt es leicht, Einblick in

die Verteilung des Thallins zu erhalten. Die ausgesprochene Verwandschaft des Thallins zum Fettgewebe erklärt die Tatsache, dass ein so leicht oxydabler Körper wie das Thallin so lange im Organismus erhalten bleibt, indem ich nachgewiesen habe, dass im Fettgewebe kein freier Sauerstoff vorhanden ist, dass dasselbe vielmehr ein maximales Reduktionsvermögen besitzt. Alle diese Erfahrungen führten mich zu der Anschauung, dass die bisherige dualistische Fragestellung über den Zusammenhang von chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung viel zu eng gefasst ist, und dass zwischen beiden als ausschlaggebendes Moment die Verteilung im Organismus steht. Nach meinen Untersuchungen ist die Verteilung d. h. die elektive Verwandschaft zu bestimmten Organen und Systemen eine Funktion der chemischen Konstitution.

Aber mit dieser Aufstellung des Zusammenhanges von Konstitution, Verteilung und Wirkung war nur ein Teil des Programmes, das ich mir gestellt hatte, erschöpft. Die erste Voraussetzung einer Organwirkung war die Bindung chemischer Stoffe, aber die einfache Speicherung beliebiger Körper genügt als solche doch nicht, um bestimmte toxische Wirkungen hervorzurufen. Es muss hier noch ein zweites determinierendes Element, das in der chemischen Substanz gelegen ist, hinzukommen. Bei den zunächst in Betracht kommenden Alkaloiden liegen die Verhältnisse ganz ähnlich, wie dies schon früher bei den einfacheren Farbstoffen aufgefunden war. Hier sind es zwei verschiedene chemische Konstituenten, welche die Farbnatur bedingen, eine sogenannte chromophore Gruppe und zweitens die Auxochromgruppen. Genau in der gleichen Weise muss man auch bei den Alkaloiden annehmen, dass in der Konstitution dieser wirkungskräftigen Körper zwei verschiedene Faktoren unterschieden werden müssen, 1. die die Verteilung regulierende distributive Gruppierung und 2. eine die spezifische Wirkung auslösende pharmakophore Gruppe. Vielleicht darf ich an einem Beispiele dies erörtern. Wie Ihnen bekannt, ist das Cocain, das als Anaesthetikum in der Heilkunde eine so grosse Rolle spielt, das Benzoederivat eines Ecgoninesters. Im chemischen Sinne kann man nun eine grosse Anzahl von Homologen des Cocains darstellen, indem man den Benzoesäurerest des Ecgonins durch andere Säuren, z. B. Essigsäure, Ameisensäure, ersetzt. Alle diese Stoffe sind ihrer chemischen Natur nach Homologe des Cocains und alle diese verschiedenen Cocaine haben, weil sie derselben chemischen Klasse angehören, den gleichen Verteilungstypus im Organismus. Aber von all diesen Substanzen besitzt nur eine einzige, das der Cocapflanze entstammende Benzoylcocain die Fähigkeit, Anaesthesia zu erzeugen, es folgt hieraus ohne weiteres, dass der Rest der Benzoesäure die spezifische Wirkung bedingt, also dass das Benzoylradical hier als anaesthesiophore Gruppe fungiert.¹

Den eklatantesten Ausdruck finden diese Beziehungen zwischen Verteilung und Wirkung in der Immunitätslehre. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass die die Verteilung vermittelnde Gruppe der Bakteriengifte einen ganz besonderen Komplex darstellt, den ich als die haptochrome Gruppe bezeichnet habe, während die Giftwirkung auf die Anwesenheit einer zweiten, meist sehr unbeständigen toxophoren

¹ Die angeführten Tatsachen, welche das Ergebnis meiner eigenen früheren experimentellen Tätigkeit darstellen, mögen zeigen, dass ich als erster die Richtung gewiesen und verfolgt habe, welche meines Erachtens die Grundlage pharmakologischer Forschung bildet. Ich habe schon im Jahre 1886 meine Anschauung dahin zum Ausdruck gebracht, dass ich sagte: „Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, daß eine bestimmte toxische Substanz primär und an erster Stelle nur die Elemente affizieren kann, zu denen sie tatsächlich gelangt, und an denen sie in hervorragender Weise aufgenommen wird. Es ergibt sich hieraus die Forderung, zunächst die Verteilungsgesetze eines Körpers festzustellen und dann mit diesen Ergebnissen die physiologische Wirkung in Beziehung zu setzen.“ Es liegt nicht in meiner Absicht, hier ausführlich pro domo zu sprechen. Ich glaube aber doch, dass es nicht überflüssig ist, an meine Arbeiten, deren innerer Zusammenhang in steter Konsequenz durch die Beziehungen zwischen Verteilung und Wirkung gegeben ist, wiederholt zu erinnern, da dieselben heute so oft überschaut zu werden scheinen. Ich denke dabei insbesondere an die jüngst von Hans Meyer an der Wiener Universität gehaltene Antrittsvorlesung. Es gereicht mir zur Freude, meine ureigenen Ideen von hervorragender pharmakologischer Seite in den Vordergrund der weiteren Arbeitsrichtung gestellt und die Probleme der Organotropie und Aetiropie als Wegweiser für die experimentelle Forschung betrachtet zu sehen. Ich hätte aber doch erwartet, in diesem Zusammenhange meinen Namen und einen Hinweis auf meine Arbeiten, welche, wie ich glaube, den Ausgangspunkt der neuen Richtung bilden, zu finden, zumal der Begriff der Organotropie, etc. von mir in die medizinische Literatur eingeführt worden ist.

Gruppe zurückzuführen ist. Ja, wenn man noch die im Blutserum vorhandenen oder durch Immunisierung erzeugten Zellgifte, Hämolsine und Bakteriolysine in Betracht zieht, so finden wir eine noch weitergehende Differenzierung des verteilenden und wirksamen Moments. Hier ist nämlich jede der beiden Qualitäten an ein besonderes Molekül gebunden, von denen das eine der Träger der haptophoren Gruppe, Ambozeptor, das andere der Träger der toxophoren Gruppe, Komplement, genannt sind. Ebenso entfaltet das in den Schlangengiften enthaltene hämolytische Blutgift seine Wirkung. Der im Schlangengift enthaltene Bestandteil stellt nämlich nur die distributive Komponente dar. Die geeignete pharmakophore Gruppe ist im Lecithin enthalten. Weder das Schlangengift noch das Lecithin ist an und für sich imstande, die Blutzellen zu zerstören. Dagegen entspricht das aus ihnen gebildete Produkt, das Schlangenlecithid, einem Toxin, dessen haptophore Gruppe vom Schlangengift abstammt, dessen toxophoren Komplex das Lecithin darstellt, wie KYES gezeigt hat.

Die entwickelten Anschauungen weisen die Richtung, in der bei der Konstruktion neuer organotroper Heilstoffe vorgegangen werden muss. Es wird demgemäß eine der Hauptaufgaben des neuen Instituts sein, diesen Weg weiter zu verfolgen, d. h. zunächst Substanzen und chemische Gruppierungen aufzufinden, welche Verwandtschaft zu bestimmten Organen besitzen. Die organotropen Stoffe müssen dann mit pharmakophoren Gruppen ausgestattet werden, die eine therapeutische und pharmakologische Wirkung bedingen. Wir wollen also sozusagen bestimmte chemische Gruppierungen als Lastwagen benutzen, um geeignete pharmakophore Gruppen an die gewünschten Zellarten heranzuführen. Das Hauptgewicht wird aber zunächst auf das distributive Moment, die haptophore Gruppe, gelegt werden. Denn dieses stellt die conditio sine qua non für jede therapeutische Wirkung dar.

Aber diese theoretische Aufgabe stellt nur eine Seite unserer Ziele dar, während auf der anderen Seite die Auffindung neuer rationeller Heilstoffe unser Hauptbestreben sein soll. Arzneimittellehre, Pharmakologie, ist, wie Sie wissen, ein altes Gebiet, das in zahlreichen Instituten gepflegt und gefördert wird. Aber die Richtung, in der sich die pharmakologische Forschung bewegt, geht doch meist dahin, die Wirkungen der als Heilstoffe verwandten Substanzen in Versuchen an gesunden Tieren festzustellen und durch Beobachtungen ihrer Nebenwirkungen, ihrer Giftigkeit, die Grenzen für ihre Verwendbarkeit am Krankenbett zu bestimmen. An erster Stelle kommen hier solche Substanzen (insbesondere Alkaloide) in Betracht, welche interessante und bedeutungsvolle Giftwirkungen auslösen. Derartige hochtoxische Substanzen sind aber vielfach (wenn man von wenigen Alkaloiden wie Morphin, Cocain, Atropin etc. absieht), am Krankenbett nicht zu verwenden, und so spielt sich denn ein grosser Teil der Arbeit auf Gebieten ab, welche der praktischen Verwendung fernliegen. Wir erfahren allerdings, welche Gefahren zu grosse Dosen und unzweckmässige Einverleibung der betreffenden Stoffe mit sich bringen. Es hat das natürlich seine hohe Bedeutung. Die praktische Verwertung der pharmakologischen Heilmittel muss auf Grund der toxikologischen Prüfung erfolgen und es braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden, dass die Toxikologie als solche eine durchaus berechtigte und notwendige Wissenschaft darstellt, welche auch für Biologie und Physiologie, die Basis unserer medizinischen Anschauung, von allergrösster Bedeutung ist. Ich glaube nur, dass bei alleinigem Vorherrschen dieser Richtung wichtigste Aufgaben der Heilmittellehre allzusehr zur Seite gedrängt werden und der praktischen Medizin nicht genügender Nutzen zu teil wird. Man kann gewiss den Männern, die die Gefahren der Ausfahrt durch die Fanale der Intoxikation gesichert haben, dankbar sein, aber den Kurs in das weite Meer der Heilkunst haben sie uns nicht gegeben.

Schon die wissenschaftliche Analyse unserer bewährtesten Arzneimittel (wie z. B. Jodkali, Quecksilber) wird lange nicht in dem notwendigen Masse gepflegt. Man erfährt wohl allerdings, wie toxisch die betreffenden Substanzen sind, woran die Tiere

zu Grunde gehen — aber die Hauptpunkte, wodurch das betreffende Mittel befähigt ist, eine bestimmte Erkrankung zu heilen, bleibt in Dunkel gehüllt — und muss es bei der Arbeitsmethode auch bleiben. Wenn wir beobachten, dass z. B. Jod-präparate, Quecksilberpräparate, in Dosen welche für den Organismus und dessen Zellen so gut wie unschädlich sind, Krankheitsformen von bekannter Aetioologie in spezifischer Weise zur Heilung bringen, so zeigt doch die einfachste Überlegung, dass man diese spezifische Heilwirkung wissenschaftlich nur analysieren kann, wenn man Versuchstieren die betreffenden Krankheiten einimpfen und daran experimentieren kann. Versuche an normalen Tieren, wie solche fast ausschliesslich in der Pharmakologie verwandt werden, sind für diese allerwichtigste Frage ganz bedeutungslos.

So ist es auch verständlich, dass wir die besten Heilmittel, die wir besitzen, der Empirie verdanken. Chinin, Quecksilber, Opium, Digitalis. Eine ganze Schar neuerer synthetischer Heilmittel hat ferner in den Werkstätten der chemischen Industrie ihren Ursprung genommen, welche hier ihre besten Kräfte in den Dienst der Medizin gestellt hat. Jeder, der sich selbst am Krankenbett der förderlichen Wirkung und Mannigfaltigkeit des gebotenen Arzneischatzes erfreut, wird den hohen Nutzen und Wert dankbarst anerkennen und ihn zu schätzen wissen, wird aber andererseits nicht übersehen, dass die *materia medica*, mit der er arbeitet, im wesentlichen nur eine Summe von *Symptomaticis* darstellt, die zwar geeignet sind, gewisse Folgen, Symptome, die durch die Krankheit verursacht sind, günstig umzustimmen, aber die Krankheitsursache oder den Krankheitsherd unbeeinflusst lassen. Ursache und Sitz der Krankheit sind aber die wichtigsten Probleme der Medizin. *De causis et sedibus morborum* lautete schon der Titel von MORGAGNI's berühmtem Werk. Dementsprechend wird die Devise der zukünftigen Therapie lauten: *De sedibus et causis pharmacorum*.

Und wenn wir heute in die Aetioologie und Pathologie dank des gewaltigen Fortschrittes, den das abgelaufene Jahrhundert gezeigt hat, ungeahnte Einblicke erhalten haben, so erscheint es heute als die höchste Aufgabe der Medizin, die Therapie in gleiche Bahnen zu lenken, Heilstoffe im wahren Sinne des Wortes, wie ein solches das Chinin gegenüber der Malaria darstellt, zu gewinnen, Heilstoffe, die den infizierten Organismus sterilisieren und so der Krankheit den Hals brechen.

Wie das gesteckte Ziel zu erreichen ist, darüber kann nicht der geringste Zweifel bestehen. Der kranke Mensch ist aus vielen Gründen sehr wenig für die Auffindung von Heilstoffen geeignet. Der Patient kommt erst in Betracht, wenn das Pharmakon durch eine grosse Reihe von Versuchen an Tieren erkannt ist. Voraussetzung dieser Untersuchungen ist daher die Möglichkeit, bestimmte Krankheiten zu erzielen und daran die therapeutischen Versuche vorzunehmen. Dieser Weg ist an und für sich ein allgemeiner und hat sich auch bei bestimmten Stoffwechselkrankheiten aufs beste bewährt. Ich erwähne hier nur die Behandlung des Myxödems, des Cretinismus, von Erkrankungen, die durch Störung resp. Mangel der Schilddrüse entstehen. Aber den Haupttriumph hat die experimentelle Therapie doch auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten gefeiert und wir haben es dem Aufblühen dieser Richtung zu verdanken, dass die moderne Medizin auf ein ganz neues Niveau gehoben ist. Ich erwähne hier nur KOCH's Tuberkulinarbeiten und die wunderbare Entdeckung der lokalen Tuberkulinreaktion, dann vor allem aber die BEHRINGSche Entdeckung der Antitoxine mit ihrer weitverbreiteten und fast noch unabsehbaren Verzweigung auf das Gebiet der Infektionskrankheiten.

Es ist auch vom Standpunkte der vorher geschilderten Anschauungen leicht zu verstehen, warum gerade auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten die immunitatorische Behandlung einen so glänzenden Erfolg aufgewiesen hat. Wenn wir bedenken, dass der Organismus von einer bestimmten Bakterienart infiziert ist, so wird es leicht sein, den Organismus zu heilen, wenn Stoffe aufgefunden sind, die nur

zu den Bakterien Beziehungen haben und nur auf diese schädigend oder abtötend wirken, die aber zu gleicher Zeit zu den normalen Bestandteilen des Körpers gar keine Beziehungen haben und ihn daher auch nicht im mindesten beeinflussen oder schädigen können. Derartige Substanzen würden also ausschliesslich ihre volle Wirkung auf den im Organismus hausenden Schädling ausüben können und sie stellen sozusagen Zauberkugeln vor, die ihr Ziel selbst aufsuchen. Durch den wundervollen Mechanismus der Natur entstehen nun bei Immunisierung bei verschiedenen Bakterien derartige Substanzen, die ganz verschiedener Natur sein können, die aber insgesamt, wie ich gezeigt habe, dadurch charakterisiert sind, dass sie von der Bakterienzelle und ihrem Inhalt in der energischesten Weise dank ihrer haptophoren Gruppe fixiert werden. Alle diese Substanzen sind also im Sinne der obigen Anschauung von den Verteilungsgesetzen monotrop, und zwar bakteriotrop, also ätiotrop, nicht organotrop.

Die Beschäftigung mit diesen Stoffen war und ist noch die Aufgabe des mir unterstehenden Königlichen Instituts für experimentelle Therapie. Die Ziele des neuen Speyerhauses bewegen sich in anderen, wenn auch parallelen Bahnen. Auch hier handelt es sich um das Problem, einen von bestimmten Parasiten infizierten Organismus dadurch zu heilen, dass man die Parasiten innerhalb des lebenden Organismus zur Abtötung bringt, also den Organismus sterilisiert, aber diesmal nicht mit Hilfe der auf dem Wege der Immunität von dem Organismus erzeugten Schutzstoffe, sondern mit Hilfe von Substanzen, die in der Retorte des Chemikers entstanden sind. Aufgabe des neuen Instituts ist also eine spezifische Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Eine einfache Überlegung zeigt, dass dieser Weg an und für sich ein weit schwierigerer sein muss, als der der Serumtherapie. Solche Zauberstoffe, wie sie die Antikörper darstellen, die eben nur das schädliche Agens treffen, werden wir in der Reihe der künstlich erzeugten Chemikalien nicht so leicht auffindig machen können. Es ist mit der grössten Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass derartige körperfremde Substanzen auch von den Organen angezogen werden und dass sie, da es sich ja immer um differente Stoffe von ausgesprochener Wirksamkeit handelt, imstande sein werden, den Organismus bezw. gewisse Teile desselben zu schädigen. Ganz besonders gilt dieser Gesichtspunkt bei der chemischen Therapie der gewöhnlichen Infektion mit pathogenen Bakterien. Sublimat tötet in wässrigen Lösungen auch bei grossen Verdünnungen Milzbrandbazillen ab. Injiziert man aber, wie unser Altmeister KOCH gezeigt hat, einem mit Milzbrand infizierten Tiere eine erheblich grössere Menge Sublimat, so wird der Tod nicht etwa verzögert, sondern beschleunigt. Die Bakterien selbst erfahren hierbei nicht die mindeste Benachteiligung.

Aber selbst wenn die betreffenden Substanzen der Giftigkeit entbehren, so kann doch im Tierkörper die Wirkung ausbleiben, wenn die Affinität der Gewebe zu diesen Stoffen eine höhere ist als diejenige der Parasiten. So habe ich in Gemeinschaft mit Dr. BECHHOLD in einigen hochbromierten Phenolen Substanzen aufgefunden, welche im Reagensglas auf bestimmte pathogene Bakterien eine desinfizierende Wirkung von ausserordentlicher Kraft ausüben, und die gleichzeitig so wenig giftig sind, dass es möglich ist, dem Tierkörper ohne Schaden Dosen einzugeben, von denen schon weniger als der hundertste Teil genügt haben würde, die Bakterien in ihrer Weiterentwicklung zu hemmen. Aber trotz dieser günstigen Bedingungen versagte die Heilkraft dieser Substanzen im Tierversuch vollkommen, offenbar aus dem Grunde, weil eben die Verwandschaft der Körnergewebe zu dem Desinfizient eine viel höhere war, als die der Parasiten, also im Sinne der obigen Ausdrucksweise, die Organotropie dank ihrer Avidität und Stärke die Bakteriotropie vollkommen wirkungslos machte.

Erfreulicherweise liegen nicht bei allen Erkrankungen die Verhältnisse derartig ungünstig, und es muss als ein besonders günstiger Zufall angesehen werden, dass gerade bei einer Reihe von Infektionen, bei denen die Immunisierung ausserordent-

lich schwierig und unvollkommen vor sich geht, gerade der Chemotherapie so viel bessere Chancen des Erfolges geboten sind. Wissen wir doch, dass die luetischen Erkrankungen durch Quecksilber und die, durch die Plasmodien der Malaria bedingten vielartigen Formen des Wechselfiebers durch Chinin in der energischesten Weise beeinflusst werden, respektive zur Heilung gelangen. Aber man darf nicht vergessen, dass gerade die heilkärfigsten Stoffe ursprünglich durch den Spürsinn der Naturvölker aufgefunden worden sind, einem Spürsinn, dessen Art und Feinheit man erst dann voll und ganz versteht, wenn man bedenkt, dass in Afrika, Asien, Amerika die Urvölker mit Vorliebe solche Pflanzenstoffe auffindig machten, welche, wie z. B. Café, Cacao, Thee durch ihren Gehalt an Coffein, resp. dem verwandten Theobromin, schätzenswerte Genussmittel darstellen. Man hätte früher auf Grund wissenschaftlicher Betrachtung nicht sagen können, dass ein gemeinschaftliches Band diese verschiedenartigen Genussmittel verknüpft, während der Instinkt der Naturvölker dies längst erkannt hatte. Aber ich möchte glauben, dass neue wirksame Pflanzenstoffe nicht so leicht entdeckt werden dürften, wir werden also gezwungen sein, da, wo die Natur versagt, uns an die Kunst zu wenden und auf die reiche Fülle von Substanzen, welche uns die Chemie beschert, unsere Hoffnung zu setzen.

Schon der erste Versuch, den ich vor vielen Jahren in dieser modernen Richtung machte, war ermutigend. Die auffallende Verwandschaft des Methylenblaus zum Nervensystem hat mich veranlasst, in Gemeinschaft mit Dr. LEPPMANN eine etwaige schmerzbeeinflussende Wirkung des Methylenblaus auszumitteln. Die therapeutischen Ergebnisse bestätigten die Erwartung. In der Tat wirkte das Methylenblau bei allen neuritischen und rheumatischen Affektionen ausgesprochen schmerzstillend. Dabei beginnt die Wirkung erst einige Stunden nach der Einverleibung und steigert sich allmählich, ein eigenartiges Verhalten, das sich durch die gleichfalls von mir aufgefundene Tatsache erklärt, dass sich erst nach einiger Zeit eine unlösliche Verbindung zwischen Farbstoffen und gewissen Teilen der Nervensubstanz in Form blauer Körnchen bildet, welche den chemischen Zustand der Nerven ändert und dadurch zeitweise schmerzlindernd wirkt.

Ich bin in meinen weiteren Versuchen aber auch von der Voraussetzung ausgegangen, dass Farbstoffe von maximalem Färbungsvermögen auch eine besondere Verwandschaft zu Parasiten im Wirtsorganismus besitzen dürfen, also parasitotrop, aetirotrop waren. Ich wählte die Malaria-parasiten und konnte in Gemeinschaft mit Professor GUTTMANN feststellen, dass das Methylenblau Malaria heilen kann. In der Tat zeigte es sich, dass dasselbe für die heimischen Formen dieser Erkrankung ein sicheres Heilmittel darstellt, wenn es auch bei den schweren tropischen Formen hinter dem durch Jahrhunderte hin erprobten Chinin zurückstehen muss.

Eine zweite Krankheit, über die ich eingehender gearbeitet habe, betrifft das Gebiet der Trypanosomenerkrankungen. Die Erreger dieser Krankheiten sind eigenartige Flagellaten, die im Blutserum vorkommen. Es handelt sich um relativ grosse Gebilde, die weit grösser sind als die roten Blutkörperchen und deren Form Sie aus der vorliegenden Tafel erkennen.

Diese Parasiten spielen in den Tropen eine verhängnisvolle Rolle. Man glaubte früher, dass es sich um ganz verschiedenartige Tierseuchen handelte, wie aus der über 80 Namen umfassenden Nomenklatur ohne weiteres folgt. Re vera braucht man nur wenige Trypanosomenarten zu unterscheiden, die indische Surra, das amerikanische Mal de Caderas, die Dourine und die furchtbare südafrikanische Tsetse-Krankheit oder Nagana. Die pathogene Bedeutung dieser Parasiten werden Sie am besten der Bemerkung BRUCE's entnehmen, dass in Afrika weite Gebiete fast aller Säugetiere durch die Tsetsekrankheit beraubt worden sind, weiterhin aus der geographischen Verbreitung der Trypanosomenkrankheiten, die aus vorliegender Karte ersichtlich ist. Die pathogene Bedeutung der Trypanosomen wurde aber noch unendlich erhöht, als vor wenigen Jahren FORBES und DUTTON als Erreger der ge-

heimnisvollen Schlafkrankheit das *Trypanosoma gambiense* nachweisen konnten. Diese Schlafkrankheit spielt nun in Centralafrika eine ganz verhängnisvolle Rolle, besonders am Congo und in Uganda. Den furchtbaren Charakter dieser Seuche werden Sie wohl am besten daraus erkennen, dass in Berghe Sainte Marie am Congo in den Jahren 1896—1900 die Mortalität dieser Krankheit von 13 bis auf 73% angestiegen ist. Dabei ist die Seuche noch im steten und schnellen Fortschreiten begriffen. Auch die Schlafkrankheit wird, wie alle anderen Trypanosomenarten, durch einen Zwischenwirt, und zwar durch die *Glossina palpalis* verbreitet, ein unscheinbares Tierchen, von dem ich das eine Exemplar das ich herumgehen lasse, der Güte Seiner Excellenz des Herrn Ministers von STUDT zu verdanken habe:

Sie sehen aus diesen Daten, dass es für jeden, der es leisten kann, eine gebieterische Pflicht ist, dieser verderblichsten aller Seuchen, die unaufhörlich vorwärts schreitet und ganz Centralafrika zu entvölkern droht, entgegenzutreten.

Zunächst liegt die Aufgabe vor, einmal an Tierversuchen festzustellen, ob es überhaupt möglich ist, durch Chemikalien eine Heilung infizierter Tiere zu erhalten. Schon LAVERAN, einer unserer verdientesten Forscher, hatte gefunden, dass man mit Hilfe von arseniger Säure einerseits und von Menschenserum andererseits ein zeitweises Verschwinden der Parasiten aus dem Blute der infizierten Tiere erzielen könnte, dass aber im allgemeinen nach Ablauf von mehreren Tagen die Parasiten wieder im Blute auftauchten und schliesslich alle Tiere bis auf wenige Ausnahmen zu Grunde gingen. Auch ich arbeite an Mäusen, die gegenüber den Trypanosomen ausserordentlich empfindlich sind. Injiziert man ein Tier mit dem Blute einer trypanosomenkranken Maus, so sind am 1. späterens am 2. Tage — es hängt das von der verwandten Spezies ab, — Parasiten nachweisbar, die sich in den folgenden Tagen ausserordentlich rasch vermehren, derart, dass der Tod am 4. resp. am 5. Tage eintritt. Es besitzen also die Trypanosomen für die Mäuse eine ausserordentlich akute Wirkung, während die Spontanerkrankungen bei Menschen sich sehr häufig Monate und Jahre hinziehen können. Ich habe nun in Gemeinschaft mit SHIGA eine grosse Reihe von Farbstoffen versucht, und fand schliesslich bei einer der Benzopurpurinreihe verwandten Farbsubstanz eine geringe Beeinflussung der schädlichen Wirkung, die aber nur in einer geringen Verzögerung des Todes um 1 bis 2 Tage bestand.

Ich habe daraufhin mit Hilfe meines verehrten Freundes Herrn Dr. ARTHUR WEINBERG, der während dreier Jahre unermüdet mir sein ganzes Wissen und Können zur Verfügung gestellt hat, und dem nicht nur ich, sondern auch die Wissenschaft für diese Hilfe zu Danke verpflichtet sein muss, zunächst dem von mir verwendeten Farbstoff, dem Benzopurpurin, durch Einführung einer Sulfosäuregruppe eine erhöhte Löslichkeit verliehen. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass der so erhaltene Farbstoff, das Trypanrot, imstande ist, Mäuse, die mit dem aus Südamerika stammenden Parasiten des Mal de Caderas infiziert waren, in einer sehr grossen Zahl von Fällen zur Heilung zu bringen, also den Körper der Mäuse vollkommen zu sterilisieren. Auch bei Mäusen, die mit dem vom Kameel stammenden Parasiten des Mburi und der Pferde-Dourine infiziert waren, wurden Heilerfolge erzielt.

Dagegen versagte das Rot bei anderen Trypanosomenstämmen z. B. dem *Trypanosoma brucei* und *gambiense* auch bei der Maus — weiterhin auch überhaupt bei Ratten. LAVERAN hat dann diese Resultate bestätigt und weiterhin auch gezeigt, dass man bei gewissen Infektionen durch die kombinierte Behandlung von Arsenik und Trypanrot Heilerfolge erzielen konnte, die durch keine der beiden Methoden erreichbar waren.

Inzwischen ist ein weiterer Fortschritt dadurch erzielt worden, dass es sich herausgestellt hat, dass das Atoxyl, ein Arsenpräparat, das zuerst in den Charlottenburger Werken unter Leitung von Herrn Dr. DARMSTÄDTER hergestellt worden ist und welches etwa 20 Mal weniger giftig ist als die bis dahin verwandte Arsensäure, von allen Arsenikalien weitaus das beste Präparat darstellt, indem auch bei Infektion der

Mäuse mit afrikanischer Nagana, gegen die das Trypanrot wirkungslos war, wenigstens bei einem Teil der Versuchstiere Heilerfolge erzielt worden sind. Ausserdem habe ich auch inzwischen, unterstützt durch Herrn Dr. WEINBERG, eine Reihe anderer Derivate des Trypanrots, wie das oxy Amidotrypanrot und andere untersucht, die zum Teil etwas wirkungsfähiger sind als das Trypanrot.

Alle meine Angaben sind kürzlich durch eine französische Arbeit aus dem Institut Pasteur, die von den Herren MESNIL und NICOLLE herrührt, voll und ganz bestätigt worden. Dieselben haben mit Hilfe der *Farbwerke von Bayer* eine ganz außerordentlich grosse Reihe von Farbstoffen, die viele Hunderte überschreiten, sich herstellen lassen und ausser den von Dr. WEINBERG und mir gefundenen Vertretern des Trypanrot auch noch einige neue blaue Trypanfarbstoffe herstellen lassen, die bei den schwerer heilbaren Trypanosomenformen, speziell Nagana, allerdings nur in höchstens 25—30% der Fälle, Erfolg hatten. Dagegen waren die Trypanosomen der menschlichen Schlafkrankheit, der *Trypanosoma gambiense* auch durch die Trypanblaus nicht heilend zu beeinflussen.

Inzwischen habe ich selbst meine Versuche an Mäusen in mannigfaltiger und auch erfolgreicher Weise fortgesetzt und bin im Laufe der Zeit auch soweit gekommen, dass ich nach verschiedenen Methoden die Infektion der Mäuse mit den sehr schwer bekämpfbaren Trypanosomen des Nagana fast sicher heilen kann. Es ist mir sogar gelungen, noch zwei Naganatiere nach der Infektion, etwa 36 Stunden vor dem Tode zur Heilung zu bringen, trotzdem das Blut zu dieser Zeit schon von Millionen von Trypanosomen erfüllt war.

Ich glaube, diese Erfolge müssen uns ermuntern, unentwegt auf diesem Wege fortzuschreiten. Das höchste Ziel wird immer die Bekämpfung der Schlafkrankheit sein, aber wir dürfen uns nicht verschweigen, dass hier gerade die Chancen wegen der grossen Resistenz der der Erkrankung zu Grunde liegenden Trypanosomen eine besonders schwierige ist. Aus diesem Grunde habe ich selbst auf die Behandlung mit dem Trypanrot keine zu grossen Hoffnungen gesetzt.

Einige vorsichtige Versuche, die von der englischen Schlafkrankheitsdelegation in Uganda vorgenommen wurden, haben in der Tat auch keine Erfolge ergeben. Allerdings waren die Dosen, die damals bei Menschen gereicht wurden, keine sehr grossen. Die Schwierigkeit der Behandlung des Menschen beruht eben im wesentlichen darauf, dass im allgemeinen zu einer Abtötung der Trypanosomen Quantitäten der Heilmittel notwendig sind, die sich den Dosen nähern, die an und für sich mit hohen Gefahren für das Leben verbunden sind. Wenn auch bei Tieren der Verlust des einen oder anderen Individuums keinen grossen Nachteil darstellt im Verhältnis zur Heilung so vieler anderer Tiere, so liegt doch in der menschlichen Therapie die Sache ganz anders, und wird es das Hauptbestreben des Instituts sein, auch diesem schwierigen Problem experimentell auf verschiedenen Wegen näher zu treten. Aber ich möchte doch nicht den Eindruck erwecken, als ob die Versuche, die ich Ihnen hier geschildert habe, ausschliesslich auf kleine Laboratoriumstiere beschränkt gewesen wären. Auf meinen Wunsch hat Professor LINGARD in Muktesar in Indien Versuche vorgenommen mit grossen Tieren, die mit den Parasiten der indischen Surra, die dort unter dem Pferdebestand grossen Schaden hervorruft, infiziert waren und sodann versucht, dieselben durch Behandlung mit arseniger Säure und Trypanrot zur Heilung zu bringen. Arsenige Säure selbst ist, wie er vorher konstatiert hat, nicht ausreichend zur Heilung. Es wurde zunächst arsenige Säure gegeben und zwei Tage später Trypanrot, beide in grossen Dosen. Der Erfolg war der, dass bei einem Kameel, bei dem allerdings die Giftdose vorher nicht ausprobiert werden konnte, keine Heilung erzielt wurde, während 4 Pferde und ein Esel vollkommen geheilt wurden. Die Injektion erfolgte erst, wenn die Parasiten im Blute aufgetaucht waren.

Address Delivered at the Dedication of the Georg-Speyer-Haus*

Your Excellencies, Ladies and Gentlemen,

In celebrating to-day the dedication of the new institute, for which we are indebted to the generous endowment provided by Frau SPEYER, whom we so highly esteem, we are, in this instance, not merely concerned with the establishment of one of the laboratories of the ordinary kind; we are taking part in something greater than that — the creation of a special type of scientific enterprise which, until now, has had no existence in this special form.. I believe that this institute meets a genuine need of medicine, the supreme task of which is to discover specifically therapeutic agents; and I am convinced that, in a future not too distant, research centres of this kind will spring up in many of the culturally developed countries. This creation is the source of a special happiness to me, because it represents the realization of the hopes and aspirations of my early years; in fact, I believe myself to have been the first to recognize clearly, several decades ago, the need for such an institute.

I am, therefore, most sincerely grateful to all those who have co-operated in making the foundation of this new institute possible. Above all, my warmest thanks for what has been achieved go to Frau SPEYER, who merits our greatest esteem, and whose high ideals and self-denying generosity have enabled me to-day, in my mature years, to see the fulfilment of my dreams. At the same time, I must express my gratitude to her trusted adviser, Dr. DARMSTÄDTER, for his constant and benevolent promotion of scientific researches in general, which has already shown itself effectively in the promotion of one important aspect of the work of the Institut für experimentelle Therapie, namely, research on cancer.

I must also express my warmest thanks to the municipal authorities and administrators of our city, especially to their energetic leader, Herr Oberbürgermeister ADICKES, not the least of whose public services is his untiring and sympathetic promotion of the investigations and scientific activities which have made Frankfurt an outstanding centre of research and education. Further, I am most grateful to Herr Stadtbaurat SCHAUMANN, who kindly advised us during the development of our building plans, and to Herr Dr. VON BRAUN who will tell you himself about the internal equipment, for the beautiful and efficient design of which we are greatly indebted to him.

I feel, too, that on this occasion I must express my most sincere gratitude to the authorities to whom I am myself responsible. The Prussian Ministry of Education has always favoured me with its benevolent and kindly interest, and has, by its active support, enabled me to work towards the fulfilment of the plans which I have made for my research. I consider it to be yet another expression of this great interest that to-day we have the great honour and pleasure of being allowed to welcome to this gathering its official Chief, His Excellency Herr Kultusminister VON STUDT, and with him Herr Geh. Ober-Regierungsrat SCHMIDT. It is to me a matter for sincere regret that I have not the pleasure of seeing also with us today His Excellency Herr Ministerialdirektor ALTHOFF, whose initiative and benevolent understanding have been so constantly of assistance to me.

Since, throughout my whole life, my thoughts have been most intimately interwoven with the same fundamental ideas as are now due to give a lead to the enterprises

* [Address delivered by PAUL EHRLICH at the dedication of the Georg-Speyer-Haus, 6 Sept. 1906; hitherto unpublished. Translated by the Editors from *Ansprache bei Einweihung des Georg-Speyer-Hauses*; cf. pp. 42-52, and especially footnote p. 38, this vol., and Bibl. 174.]

of the Speyer-Haus, I ask for your indulgence, and hope that you will not impute it to me as lack of modesty, if now, somewhat unconventionally, I retrace some of my personal memories and unfold to you the story of the origin of my own ideas. I would not have done this, had I not thought that such a developmental presentation would be the simplest way of making clear to you the nature of the problems which give to this institute its special character.

It was some 33 years ago — I was then still quite a young student — when I came across a publication on lead poisoning, by HEUBEL. In order to elucidate the nature of this poisoning, the author had estimated quantitatively the lead content of the liver, the kidney, and the heart, and had discovered that there were remarkable differences in the amount of lead to be found in the various organs. When he immersed organs of normal animals in dilute lead-solutions and subsequently subjected the organs to chemical analysis, he believed that he obtained exactly the same differences. This experiment seemed to me, at that time, a revelation. The possibility emerged that this technique might be used also to ascertain the sites of action of poisons. That lead was found to be present in certain organs, e. g. the brain, provided merely the starting point for an investigation. The brain is a large structure and is made up of many constituents — cells, fibres, etc. The real problem was to determine in which of these cells the poison was stored. The immediate effect of this idea became almost a disaster for me, since it disrupted, more than a little, the normal course of my studies, without bringing me any nearer to the desired goal. I had nothing but failure from any of my attempts to detect, with the aid of the microscope, the presence of metals applied in high dilutions, and I was not a step further forward.

It became necessary, therefore, to approach the task from a more general standpoint and, first of all, to obtain some insight into the manner and the method of the distribution of substances within the body and its cells. When we see that certain poisons, e. g. strychnine, produce spasms which originate from the nerve cells of the spinal cord, and when we see that the American arrow-poison, curare, causes a paralysis of the extreme nerve-endings, which extend to the muscle, the probability becomes clear that these effects can be caused only through strychnine making a direct connexion with the cells of the spinal cord and curare with the ultimate finest nerve-endings. Conclusions such as these seem at once to be self-evident — to be, as I might express it, part of man's inborn inheritance. They can be traced back into antiquity and have assumed importance in several of the by-paths of medicine. They appear quite clearly, for example, in a statement of a mediaeval physician, who thought that drugs must possess spicules, by the aid of which they are able to anchor themselves in the various organs. But these ideas, like so many axioms, were as easy to express as they were difficult to prove; and this may well be the reason why they were completely ignored in the practical study of drugs and, despite their fundamental importance, have played no role in the development of pharmacology. If one had wished to put the "storage-axiom" to the test, one would have had to demonstrate, by the use of the microscope, that the poison under consideration was, in fact, present at these minute sites. This, however, was found to be impracticable.

It was, therefore, necessary to begin the investigation by an entirely different line of approach, and to utilize substances which, like dyes, are easily detected, even by the naked eye; it would then suffice to remove and examine a small piece of an organ of an animal after it had been killed. A glance through the microscope would then give evidence immediately, and in the finest detail, concerning the distribution of the substance.

The fact that a large number of dyes exists which differ widely in their constitution, and the fact, too, that some of these dyes exhibit a high degree of toxicity, made

such endeavours all the more feasible, and thus the method originated which, nowadays, is known briefly as "vital staining". I do not intend to dwell on the wealth of results which this technique has yielded, especially in microscopic anatomy, but will just refer to the fact that the various dyes show quite characteristic differences in their distribution and localization. Thus, for example, methylene blue causes a really wonderful staining of the peripheral nervous system.

If a small quantity of methylene blue is injected into a frog, and a small piece of the tongue is excised and examined, one sees the finest twigs of the nerves beautifully stained, a magnificent dark blue, against a colourless background.

With many vital stains it is therefore extremely easy, almost at a glance, to ascertain their distribution in the different parts of the body — which parts they favour, which organs they avoid.

Of course, staining of the dead organs and tissues has for a long time been one of the most important tools of histological research. But staining of this kind can only give information concerning the purely anatomical structure of the tissues. If, however, one wishes to acquire an understanding of the properties and functions of the living cell, then the staining reaction must be made to take place in the body itself, i. e. one must stain the living substance. In this way one can gain an insight into the relationship between the individual tissues and certain dye-stuffs. I have denominated this affinity of the stains and other foreign substances by adjectives with the ending "tropic", and, for example, describe a dye which stains only a single specific tissue as "monotropic", and speak thus of "neurotropic" and "myotropic" substances, etc., while substances which have the capacity to stain several tissues should be called "polytropic". In 1886, in my early study "On the methylene-blue reaction of the living nerve-tissue", I had already indicated the lines along which a further analysis of the process should proceed. Two questions had first of all to be answered:

1. Why does methylene blue stain nerves?
2. Why are nerves stained by methylene blue?

As to the first question, the answer, by virtue of the nature of the problem, had, of necessity, to be in terms of pure chemistry; and I was able to prove that the nerve-staining property of methylene blue is conditioned by the presence of sulphur in the methylene-blue molecule. Synthetic chemistry has, in fact, given us a dye which, apart from the absence of sulphur, corresponds exactly in its chemical constitution to methylene blue. This is BINDSCHEDLER's green. With the absence of the sulphur, there is associated the inability to stain living nerves. The interest of the second question was heightened by the circumstance that, in higher animals, not all the nerve endings are stained by methylene blue. I have shown it to be probable that these differences between the individual nerve-endings are not due to different degrees of avidity for methylene blue, but rather to certain associated environmental conditions; for bluing of the nerves is intimately associated with the degree of oxygen saturation, inasmuch as it is precisely at those places which are best supplied with oxygen that staining of the nerve endings by methylene blue also occurs. Further, one can easily ascertain that the nerve fibres that stain have also an alkaline reaction; and thus oxygen saturation and alkaline reaction provide the conditions which make possible the staining of nerve endings by methylene blue. Just as methylene blue accumulates only in alkaline fibres, so one must suppose, in the light of the investigations of LIEBERKÜHN and EDINGER, that certain other stains, such as alizarin blue, would stain the acid regions. One is, therefore, compelled to differentiate between alkaline, acid and also neutral fibres, and it is evidently to such differences, in conjunction with the degree of oxygen saturation, that the determinant role must be ascribed, in regulating the distribution and action of injected substances among the particular regions of the nervous system. It seemed, moreover, according to

my earlier investigations on the methylene-blue staining of the nerve fibres, that an irreversible combination very soon takes place between dye and certain constituents of the nerve substance, since one can see that intensely blue granules appear in the axis cylinder, a phenomenon which may well be intimately associated with the "fibrillie acid" recently described by BETHE.

Very special conditions govern the uptake of dyes by the brain. The early anatomists, themselves, noticed that, even in the most severe jaundice, the brain remains snow-white, while all the other tissues are of a deep orange tint. I obtained this same effect on introducing into animals a large number of the synthetic dyes, all of which, however, were alike in containing an acid group, such as the sulphonic acid radicle. In contrast to this, a large number of the basic dyes which, like the alkaloids, form salts with acids, stain the brain very effectively. I have assumed that the reason for this behaviour is that the alkalinity of the blood plays a decisive role. On this basis, it is now possible to look at all these phenomena from a common point of view. The difference in the behaviour of acid and alkaline dyes may accordingly be ascribed to the fact that the former are firmly bound in the blood in the form of salts, whereas the latter remain free. Thus, the brain plays the same role as does the ether in the method of recognizing poisons devised by STAS-OTTO; this method, as is well known, depends on the fact that basic substances, such as alkaloids, are bound in acid solution and are, on that account, difficult to extract, whereas they can easily be shaken out with ether from an alkaline solution. I was, in fact, able to confirm this idea experimentally; for if one introduces acid groups, e. g. the sulphonic acid radicle, into neurotropic stains, then the neurotropic property of the resulting derivatives is immediately abolished. We can similarly explain the fact that toxic substances are so often weakened in their toxic properties by the introduction of a sulphonic acid radicle into the molecule. The accumulation of the toxic agent in the central nervous system is made impossible, merely by the introduction of this sulphonic acid radicle.

The analogy between the roles played, respectively, by the brain and by ether, in the storage of dyes in the one case and in the method of identifying poisons in the other, is further emphasized by the fact, discovered by me, that neurotropic and lipotropic properties, as a rule, go together, i. e. that those dyes which are taken up by the brain are also deposited in adipose tissue. This similarity in the behaviour of the adipose and nervous tissues finds a simple explanation in the fact that the brain contains an abundance of fat-like substances — myelin and lecithin. Fat and brain, therefore, behave in the body exactly as ether does in the extraction of alkaloids. This theory, moreover, many years after the publications dealing with my work on it, was taken up again by HANS MEYER and OVERTON, and, as the "lipoid-theory", it plays to-day an important role in medicine.

These observations, based on my work with dyes, I developed also, during the years 1886 and 1887, in relation to a series of remedies. I demonstrated that thallin, like a large number of dyestuffs, is lipotropic. In order to detect thallin in the tissues, I made use of the property that, even in very dilute solutions, it is transformed by oxidizing agents (ferric chloride) into a dark-green dyestuff. If this is immediately fixed, *in statu nascendi*, in an insoluble form, it is then easy to obtain an insight into the distribution of the thallin. The pronounced affinity of thallin for adipose tissue causes the thallin to be held for a long time in the body; and this long retention of so readily oxidizable a substance is explained by my discovery that there is no free oxygen in adipose tissue, but that this, on the contrary, has a maximal reducing power. All these observations led me to the view that the hitherto dualistic approach to the problem of the connexion between chemical constitution and pharmacological action has been much too narrowly conceived, and that there exists another and, indeed, decisive element which must be considered — the distribution

in the body. My investigations have shown that the distribution, i. e. the selective affinity for certain organs and systems, is a function of the chemical constitution.

But the establishment of the existence of this relationship between constitution, distribution and action fulfilled only one part of the programme which I had planned for myself. For an action to be produced on an organ, the first requirement is the fixation of chemical substances; but the simple storage of substances of any kind is not of itself enough to cause specific toxic effects. This requires a second determinant factor to be present in the chemical substance. With the alkaloids, which we will consider first, the conditions are very similar to those which had already been observed with the simpler dyestuffs. In these there are two different chemical constituents which are responsible for the dyeing property, a so-called chromophore group and, further, the auxochrome groups. In exactly the same way, one must postulate, when considering the alkaloids, that in the constitution of these powerfully acting substances two different factors must be distinguished:

1. a selective group which governs distribution, and
2. a pharmacophore group which evokes the specific activity.

You will allow me, perhaps, to clarify this with an example. As is well known to you, cocaine, which, in medicine, plays so important a role as a local anaesthetic, is the benzoyl derivative of an ecgoine ester. A large number of chemical homologues of cocaine can be synthesized by replacing the benzoyl radicle by those of other acids, e. g. of acetic acid or formic acid. All the substances obtained in this way are, by virtue of their chemical nature, homologues of cocaine, and all these different cocaines follow the same pattern of distribution in the body, because they belong, chemically, to the same class. But of all these substances, only one, the benzoylcocaine obtained from the coca plant, acts as a local anaesthetic; and from this it is immediately obvious that the benzoic acid residue is the source of the specific action, and thus, that the benzoyl radicle functions here as the anaesthesiophore group.¹

The science of immunology provides the most striking examples of the relation between distribution and action. It has been found in this connexion that the group which is responsible for the distribution of bacterial poisons, which I have called the haptophore group, is a quite separate complex, and that the toxic action is attributable to the presence of a second group, the usually very unstable toxophore group. A still further differentiation between the factors of distribution and of activity is to be found if we take into consideration such cell-poisons (haemolysins and bacteriolysins) as are present even in a normal blood-serum, or are produced by immunization. For, in the case of these, each of the two properties is connected with a special molecule, one of which, called the amboceptor, is the carrier of the haptophore group, and the other, called the complement, that of the toxophore group. The haemolytic action of snake venom follows the same pattern. The factor contained in the snake venom represents solely the distributive component, whilst the appropriate pharmacophore group is present in lecithin. Neither snake venom nor lecithin is able, of its own accord, to destroy the blood cells. On the other hand, the product formed from them, the snake lecithide, corresponds, as was shown

¹ These findings, the outcome of my own earlier experimental work, might serve to show that I was the first to recognize and develop ideas which, in my opinion, should provide a basis for pharmacological research. I have, already in 1886, given expression to my views by saying: "It is highly probable that a toxic substance can primarily, and in the first place, affect only those structures with which it comes into real contact, and by which it is preferentially taken up. From this follows the necessity to determine, first of all, the pattern of distribution of a substance, and then to relate these findings to the physiological action." It is not my intention on this occasion to speak in further detail on my own behalf. Since, however, my publications seem today to be frequently overlooked, I believe that it is not superfluous to draw attention, once again, to my work, throughout which runs a single unbroken thread — the theme of the relationship between distribution and action. I am thinking in that connexion especially of the inaugural lecture given by Hans Meyer in the University at Vienna. It gives me pleasure to see my own original ideas placed, by distinguished pharmacological authority, in the foreground of research projects, and to find organotropism and aetiotropism regarded as signposts for experimental research. Nevertheless, I should have expected, in this connexion, to find my name quoted and some reference made to my researches, which, in my opinion, provide the starting point for the new approach, especially because it was I who introduced the concept of organotropism, etc., into the literature of medicine.

by KYES, to a toxin, the haptophore group of which comes from the snake venom and the toxophore complex from the lecithin.

The concepts which have thus been developed indicate the direction which must be followed in the construction of new organotropic medicaments. It will, therefore, be one of the main tasks of the new institute to persevere along this path; and this entails, in the first instance, the discovery of substances and chemical groups which have an affinity for particular organs. The organotropic substances must then be furnished with pharmacophore groups which will bring about a therapeutic and pharmacological activity. We intend, as it were, to use certain chemical complexes as vehicles to carry appropriate pharmacophore groups to the desired types of cell. To begin with, however, the main emphasis will be put on the haptophore group, the distributive factor. For this represents the *conditio sine qua non* for any therapeutic action.

But this theoretical problem represents only one aspect of our objective; on the other hand, our main effort will be directed to the discovery of new, rational, curative remedies. As you are aware, the study of medicaments, or pharmacology, is a long-established field of research, which has been cultivated and developed in numerous institutes. But most pharmacological research is directed merely to determining the effects, on animals in good health, of the substances which are used as remedies, and to fixing the limits for their safe administration in the clinic, by observations on their side-effects and their toxicity. Prior attention is, therefore, given to those substances (especially alkaloids) which produce interesting and important toxic effects. These highly toxic substances, however (if one excludes a few alkaloids such as morphine, cocaine, atropine, etc.), are frequently quite useless in clinical practice, and thus a large part of the research work is carried out in realms which are remote from any practical application in medicine. Admittedly, one obtains information about the risks which excessive dosage and otherwise unsuitable methods of administering particular substances involve, and this, of course, is of the greatest importance. The application of drugs in practice must be based on toxicological examination, and it need not be emphasized that toxicology, as such, represents a thoroughly justified and necessary type of science, which may even be of the greatest importance in biology and physiology — the very foundation of our medical knowledge. But it seems to me that, with the line of approach so predominantly in this one direction, some of the most important tasks of pharmacology are pushed all too readily aside, and practical medicine does not receive sufficient benefit. We must certainly be grateful to those who have safeguarded our departure [on the voyage of discovery] with beacons against toxic action — but they have not charted our course into the open sea of curative medicine.

The scientific study, even of the medicaments on which we have learned most to rely (e. g. potassium iodide, mercury), has for long not been practised with the required degree of activity. One learns, of course, how toxic the substances in question are, and of what the animals die — but the question of chief importance, how it is that a particular substance can cure a particular illness, remains shrouded in darkness, and must remain so while the present-day methods of investigation prevail. If we observe that preparations of iodine or mercury, for example, in doses which are practically harmless to the organism and its cells, cure diseases of known aetiology in a specific way, then the simplest reflection will show that this *specific*, curative effect can only be scientifically analysed if one can infect animals with the diseases in question, and then make experiments on them. Investigations on the *normal* animal — as used almost exclusively in pharmacology — are devoid of value for the solution of this pre-eminently important problem.

Thus it is also intelligible that we are indebted to empiricism for the best remedies which we possess — quinine, mercury, opium, digitalis. A whole host of new synthetic

drugs has, furthermore, had its origin in the factories of the chemical industry, which has, indeed, devoted its best resources to the service of medicine. Anybody who has had the satisfaction of observing, at the bedside, the beneficial action and the rich variety of the available medicaments, will most gratefully acknowledge their value and efficacy, and know how to appreciate them; but he will, nevertheless, not overlook the fact that the *materia medica* with which he is working is essentially a collection of mere palliatives which, though they are qualified, indeed, to modify favourably certain sequelae and symptoms produced by the disease, will leave untouched its cause or its focus. The cause and the seat of disease are, however, the most important problems of medicine; *de causis et sedibus morborum* was, in fact, the title given by MORGAGNI to his famous treatise. Correspondingly, then, the motto for the therapeutics of the future, will have to be *de sedibus et causis pharmacorum*.

And if today we have already been given a truly amazing insight into aetiology and pathology, thanks to the tremendous progress made in the past century, it appears today also to be the foremost task of medicine to lead therapeutics into similar paths, and to achieve remedies which are curative in the true sense of the word, as quinine is in malaria, remedies which will sterilize the infected organism and thus break the neck of the disease.

There cannot be the least doubt how this is to be achieved. A sick man is, for various reasons, very little suited to be the subject of experiments for the discovery of curative remedies. The patient comes into the picture only when the drug has been recognized by an extended series of experiments on animals. A prerequisite, therefore, for such chemotherapeutic investigations is that one should be able to reproduce specified diseases and then to undertake the therapeutic experiments on them. This method has, of itself, a general applicability, and it has already given the best evidence of its value in the study of certain metabolic disorders. I need only mention here the treatment of myxoedema and cretinism, diseases which are caused by disordered or deficient activity of the thyroid gland. The greatest triumph, however, of experimental therapeutics has been achieved in the field of the infectious diseases, and we owe it, indeed, to the rapid opening of this line of research, that modern medicine has been raised to an entirely new level. In this connexion I may content myself with a reference to KOCH's researches on tuberculin and the remarkable discovery of the local tuberculin reaction — but then also, above all, to BEHRING'S discovery of the antitoxins, with its widespread and almost unpredictable extensions in the field of the infectious diseases.

From what has been said, it is easy to see why it is just in this field of the infectious diseases that immuno-therapy has yielded such splendid results. If we picture an organism as infected by a certain species of bacterium, it will obviously be easy to effect a cure if substances have been discovered which have an exclusive affinity for these bacteria and act deleteriously or lethally on these and on these alone, while, at the same time, they possess no affinity whatever for the normal constituents of the body, and cannot therefore have the least harmful, or other, effect on that body. Such substances would then be able to exert their full action exclusively on the parasite harboured within the organism, and would represent, so to speak, *magic bullets* which seek their target of their own accord. By means of an astonishing natural process such substances are, indeed, formed during the process of immunization against a variety of bacteria, substances which may be quite different in nature from one another, but which, as I have shown, are all characterized by the fact that they are very firmly anchored, thanks to their haptophore groups, by the bacterial cell and its contents. Within the framework of the postulated laws of distribution, these substances are all monotropic and, moreover, bacteriotropic, and thus aetiotropic and not organotropic.

The investigation of these substances was, and still is, the task of the Königliches Institut für experimentelle Therapie, which I direct. The projects of the new Speyer-Haus are planned on different, although parallel, lines. Here we shall still be concerned with the problem of curing organisms infected by certain parasites in such a way that the parasites are exterminated within the living organism, so that the organism is disinfected, but in this case, not by the use of protective substances produced by the organism itself through a process of immunization, but by the use of substances which have had their origin in the chemist's retort. Thus, the task of the new institute will be a *specific chemotherapy of infectious diseases*. It is easy to see that this line of approach, by its very nature, must be a much more difficult one than that of serum-therapy. Magic substances like the antibodies, which affect exclusively the harmful agent, will not be so easily found in the series of the artificially produced chemical substances. It must be regarded as in the highest degree probable that substances of this kind, foreign to the body, will be attracted also by the organs, and that, since we shall be dealing with a range of different substances, all with pronounced activities, these are not unlikely to injure the organism as a whole, or some part of it. This point of view has been specially justified when a chemical therapy has been tried on the common infections by pathogenic bacteria. Sublimate in aqueous solution, even in high dilutions, will kill anthrax bacilli. If, however, as was shown by our veteran master KOCH, one injects a considerably greater quantity of sublimate into an anthrax-infected animal, its death is in no way retarded, but is, in fact, accelerated; the bacteria themselves suffer no harm whatsoever.

But even if the substances in question are free from toxicity, they may still have no curative action in the body of the host if the affinity of the tissues for these substances is greater than that of the parasites. In collaboration with Dr. BECHHOLD I found, among the highly brominated phenols, substances which have an extraordinarily powerful disinfectant action on certain pathogenic bacteria in the test tube, and which, at the same time, are of so low a toxicity that it is possible to inject into the animal body, without harming it, doses of which less than one-hundredth part would have been sufficient to suppress (*in vitro*) the continued development of bacteria. But, in spite of these apparently favourable conditions, these substances produced no curative effects in experimental animals, obviously because the affinity of the body tissues for the disinfectant was much greater than that of the parasites; thus, expressed in the suggested terminology, the organotropism, in consequence of its avidity and its strength, had made the bacteriotropism completely ineffective.

Fortunately, not all diseases present such difficulties, and it is an especially happy coincidence that in certain infections, in which immunization is extremely difficult to achieve and always incomplete, chemotherapy has a much better chance of success. For we know that the syphilitic infections, and the various forms of intermittent fever caused by the plasmodia of malaria, are strongly affected, or cured, by mercury and by quinine respectively. But we must not forget that, in fact, these very substances, with the greatest powers of healing, were originally discovered by the detective instinct of primitive peoples — a faculty of which the nature and the keenness can first be fully recognized when we remember that in Africa, Asia and America the indigenous races, by natural preference, had introduced the use of just those plant-products, such as coffee, cocoa and tea, which are desirable luxuries on account of their contents of caffeine, or of the related theobromine. In former times, nobody could have suggested any scientific grounds for supposing that a common bond unites these different stimulants; yet the instinct of the primitive peoples had long ago recognized it. I do not think it likely, however, that new and efficacious plant-products will be easily found; we shall therefore be compelled, where nature fails

us, to rely upon artifice, and to set our hopes upon the wealth of substances which chemistry can afford us.

Even the first experiment, which I made many years ago in this modern direction, gave an encouraging result. The striking affinity of methylene blue for the nervous system stimulated me to investigate, in association with Dr. LEPPMANN, whether methylene blue has any effect on pain. The therapeutic results confirmed our expectations. Methylene blue did, indeed, markedly relieve the pain in all neuritic and rheumatic afflictions. The effect first makes itself felt several hours after the administration and increases gradually, a characteristic sequence of events which finds an explanation in the fact, also discovered by me, that, after a passage of time, an insoluble compound in the form of blue granules is produced by the interaction of the dye and certain constituent substances of the nerves; this alters the chemical nature of the nerves and thus the pain is temporarily reduced.

In my further experiments, however, I started from the supposition that dyes with a maximal tinctorial activity might also have a special affinity for parasites within the host-organism, and would thus be parasitotropic — hence aetiotropic. I chose the malaria parasites and was able, in association with Professor GUTTMANN, to show that methylene blue can cure malaria. It was found to be, in fact, a trustworthy curative agent for the form of the disease which is indigenous in this country, although in the treatment of the severe tropical forms it must give place to quinine, which has shown its worth throughout the centuries. A second type of disease, on which I worked more extensively, comprises the group due to the trypanosomes. The causative agents of these diseases are peculiar flagellates which are found in blood-serum. They are relatively large organisms, much larger than the red blood corpuscles, and the wall diagram will give you an idea of their form.

In the tropics, these parasites are responsible for disastrous effects. It was previously thought that a large number of completely different animal-diseases were concerned, as is shown by a list of over 80 names. In fact, however, only a few trypanosomiases need be differentiated — the Indian Surra, the American Mal de Caderas, Dourine, and the dreaded South African tsetse-fly disease, or Ngana. You will be able to appreciate the importance of these parasites as pathogens from the statement of BRUCE that, in Africa, wide areas have been emptied of almost all mammals by the tsetse-fly disease, and also from the geographical distribution of the trypanosomiases, which is shown on the map. The pathogenic significance of the trypanosomes became infinitely greater when, a few years ago, both FORBES and DUTTON were able to show that the mysterious sleeping sickness is caused by *Trypanosoma gambiense*. Sleeping sickness plays a fateful role in Central Africa, especially in the Congo and in Uganda. You will appreciate the shocking nature of this pestilence from the fact that, in Berghe Sainte Marie in the Congo, the mortality from this disease rose from a figure of 13% to 73% in the period 1896—1900. The disease continues, moreover, its steady and rapid advance. Sleeping sickness, like other trypanosomiases, is spread by an intermediate host, in this case by *Glossina palpalis*, an inconspicuous little creature. I am indebted to the kindness of His Excellency, Herr Minister von STUDT, for the specimen which I am passing round.

You can see from all this that it is the imperative duty of anyone who is in a position to do so to combat this most destructive of all pestilences, which, in its relentless advance, threatens to depopulate the whole of Central Africa.

The first step must be to ascertain, by experiments on animals, whether it is possible, in any case, to cure infected animals with chemical preparations. LAVERAN, one of our most distinguished scientists, has already shown that arsenious acid on the one hand, and human serum on the other, cause a temporary disappearance of the parasites from the blood of infected animals, but that, generally, the parasites

reappear in the blood after several days, with the result that the animals, with few exceptions, finally perish. I, too, used mice, a type of animal which is very susceptible to infection with trypanosomes. If blood from a mouse which is suffering from trypanosomiasis is injected into another mouse, the presence of parasites will, according to the species under investigation, become demonstrable on the first or, at the latest, on the second day; the parasites then multiply with such an extraordinary rapidity, during the following days, that death occurs on the fourth or fifth day. Thus, in mice, the trypanosomes have an extremely acute action, whereas the disease in man, acquired naturally, frequently drags on for months, and even years. In association with SHIGA, I tested a large number of dyes and finally found one, a dye related to the Benzopurpurin series, which had a small effect, though this amounted only to a retardation of the fatal outcome by one or two days.

Thereafter, with the aid of my esteemed friend Dr. ARTHUR WEINBERG, who for three years has untiringly put at my disposal his whole knowledge and ability, and to whom not only I, but also science itself is indebted for this help, I gave the benzopurpurin dye, which I had used previously, an increased solubility by the introduction of a sulphonate acid group. It was found that the dye obtained in this way, trypan red, was able to cure, in a very large number of cases, mice which had been infected with the parasite of the South American Mal de Caderas; in other words, to disinfect the body of the living mouse completely. Further cures were achieved of mice which had been infected with the parasite of Mbori, a disease of the camel, and of mice harbouring the parasite of the horse-disease, Dourine.

The red dye failed, however, in mice infected with other types of trypanosome, e. g. *Trypanosoma brucei* and *gambiense*, and failed altogether in rats. LAVERAN confirmed these results and demonstrated, moreover, that certain infections can be cured by the combined use of arsenic and trypan red, a result which could not be attained with either substance alone.

Meanwhile further progress has been achieved through the discovery that Atoxyl, an arsenical preparation which was first prepared in the *Charlottenburger Werke* under the direction of Dr. DARMSTÄDTER and which is about 20 times less toxic than the arsenious acid used hitherto, is by far the best of all the arsenicals in that, even with mice infected with the trypanosome of African Ngana, against which trypan red is ineffective, at least in some of the experimental animals cures have been obtained. I have also tested, with Dr. WEINBERG's support, a series of trypan red derivatives, such as hydroxyamino-trypan-red, of which some have proved to be somewhat more effective than trypan red itself.

All my findings have recently received full confirmation in a publication of the Institut Pasteur, France, by MESNIL and NICOLLE. With the help of the *Bayer Farbwerke*, they have had an extremely large number of dyes prepared for them, more than several hundreds in fact, and, apart from the derivatives of trypan red discovered by Dr. WEINBERG and myself, have produced some blue trypan dyes which were successful against the more refractory kind of trypanosome infection, particularly Ngana, although in only 25%—30% of the cases. The trypan blue dyes, on the other hand, had no curative action against infections by *Trypanosoma gambiense*, the cause of the sleeping sickness of man.

At the same time I was continuing and expanding my own experiments, in so many directions and with such success that, with the passage of time, I have now become able, by different methods, to cure practically every mouse which is infected with the very resistant trypanosome of Ngana. I have even succeeded in curing two Ngana-infected animals some 36 hours before their expected death, although the blood, at this time, was already swarming with millions of trypanosomes.

I think that these results should encourage us to continue, without deviation, along this path. Our highest aim must always be the conquest of sleeping sickness;

but we must not close our eyes to the fact that this is an especially difficult task, since the disease is caused by a very resistant kind of trypanosome. For this reason, I did not place great hopes even on the treatment with trypan red. A few cautious trials in Uganda, by the English Sleeping-Sickness Commission, were in fact unsuccessful. Of course, at that time, the doses given to the human patients were not very large. The fundamental difficulty in the treatment of human beings is that the quantity of the drug required to destroy the trypanosomes approximates closely to an amount which is highly dangerous to life. Whereas in the case of animals the loss of one or two individuals is of no great consequence, in comparison with the advantage of curing so many others, in the treatment of man, on the contrary, the position is entirely different, and the predominant policy of the institute will have to include a wide conception of the different ways of experimental approach to this difficult problem. I should not wish, however, to give the impression that the experiments which I have been discussing have been confined exclusively to small laboratory animals. At my request, Professor LINGARD, at Muktesar, in India, has investigated the efficacy of arsenious acid in combination with trypan red, using large animals which had been infected with the trypanosome of the Indian Surra, a disease which has been causing great harm to the stock of horses in that country. Arsenious acid by itself, as he had previously confirmed, has no adequate curative effect. Consequently, a preliminary dose of arsenious acid was given and then, two days later, trypan red was administered, both of them being given in large doses. As a result four horses and one donkey were completely cured, but with a camel, for which animal it had not been possible to determine the toxic dose, a cure was not obtained. In these experiments, treatment commenced only after the trypanosomes had made their appearance in the blood.

Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung

Ein Beitrag zum Studium der „innern Antisepsis“*

H. BECHHOLD and P. EHRLICH

Aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Seit man chemische Mittel kennt, durch welche Mikroorganismen abgetötet werden, tauchen Versuche auf, den infizierten *Organismus innerlich* durch chemische Mittel zu *desinfizieren*¹ und so zu heilen. Diese Versuche sind bisher von auffallend gerinem Erfolge begleitet gewesen, man kennt eigentlich nur vier Substanzen, die eine solche, und zwar ganz spezifische Wirkung mit Sicherheit ausüben, nämlich *Chinin* gegen *Malaria*, *Quecksilber* gegen *Lues*,² *Salicylsäure* gegen *fieberhaften Gelenkrheumatismus* und *EHRLICH'S Trypanrot* und *Arsen (LAVERAN)* gegen *Trypanosomen*.³ Die wenigen Stoffe zur inneren Desinfektion, welche wir kennen, richten sich somit nur gegen *Protozoen*. (Der Erreger des Gelenkrheumatismus ist noch unbekannt.)

Nun liegt kein innerer Grund vor, warum nicht ein Erfolg auch bei bakteriellen Infektionskrankheiten möglich sein sollte, sofern es gelingen würde, *spezifisch* wirkende Desinfectientia zu finden, die also in gewissen Grenzen nur für einen bestimmten Mikroorganismus giftig sind (wie z. B. Chinin für Malaria, Trypanrot für Trypanosomen) oder möglichst *allgemein* wirkende Desinfectientia, deren „*relative Giftigkeit*“, wie *BEHRING*⁴ es ausdrückt, für den Infektionserreger größer ist, als für den befallenen Organismus. Aus diesem Grunde waren alle bisherigen Versuche, in denen die „*relative Giftigkeit*“ nicht beachtet wurde (und das war meist der Fall), erfolglos.⁵

Will man experimentell an das Studium der Frage herantreten, so muß man zunächst Substanzen suchen, die 1. *im Reagensglas stark entwicklungshemmend* oder *abtötend auf Bakterien* wirken, 2. *praktisch ungefährlich für den Organismus* sind, die schließlich 3. *die Desinfektionswirkung auch im Organismus beibehalten*.

Auf diese Weise liegt es im Bereich der Möglichkeit, die vielleicht etwas leichtere Aufgabe zu lösen, nämlich allgemein wirkende Substanzen für eine „*innere Antisepsis*“ zu finden.

Wie ungemein schwierig auch *diese* Aufgabe ist, geht aus den erfolglosen Versuchen *ROBERT KOCH'S* zur inneren Desinfektion mittels Sublimat, sowie denen aller seiner Nachfolger hervor. Trotz aller Mißerfolge darf man sich aber bei der außerordentlichen Wichtigkeit der Frage nicht abhalten lassen, ihre Lösung stets von neuem zu versuchen.

Gewissermaßen als Vorarbeit zur Lösung der Aufgabe haben wir versucht, die Beziehung zwischen den wichtigsten chemischen Gruppen organischer Substanzen

* [Reprinted from *Hoppe-Seyl. Z.*, 1906; cf. Bibl. 170.]

¹ Vergl. *Sommerbrodt's Versuche zur inneren Desinfektion vermittelst Kreosot*. Behring, *Desinfektion am lebenden Tier (Gesammelte Abhandlungen*, Leipzig, 1893, S.345). Boer, *Über die Behandlung diphtherieinfizierter Meerschweinchen mit chemischen Präparaten (Behring's Gesammelte Abhandlungen*, Leipzig, 1893).

² Die von *Bacelli* empfohlenen intravenösen Sublimatinjektionen, insbesondere gegen Rinderpest und auch andere Tierkrankheiten, haben sich nicht bewährt; auch über die Erfolge bei intravenöser Injektion von kolloidalem Silber und kolloidalem Quecksilber, sowie Formalin gegen Sepsis sind die Ansichten noch sehr geteilt.

³ Vergl. *Ehrlich* und *Shiga*, *Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung* (*Berliner med. Wochenschrift*, 1904, Nr. 13 u. 14) und *Franke*, *Therapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung* (Inaugural-Dissertation, Fischer, Jena, 1905).

⁴ *Bekämpfung der Infektionskrankheiten*, Leipzig, 1894.

⁵ Vgl. *Rob. Koch, Mitteilungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes*, Bd. I, S.234; *Löte*, ref. *Zentralblatt für Bakteriologie*, Bd. II, S. 189 (1887); *Baumgarten und Washbourn*, *Zentralblatt für Bakteriologie*, Bd. V. Nr.4 (1889); *Cornet*, *Zeitschr. f. Hygiene*, Bd. V, S. 98 (1888).

und deren Desinfektionswirkung, soweit sie sich als relativ ungiftig und als nicht eisweißfallend erwiesen, festzustellen.

Es sei hier gleich vorausgeschickt, daß wir zwar auf Grund unserer Studien zu *praktisch unschädlichen Substanzen* gelangten, die in ihrer Desinfektionswirkung auf manche pathogene Bakterien die bisher bekannten organischen *Desinficientia* weit übertreffen, ja in begrenztem Sinne eine spezifische Wirkung auf die untersuchten pathogenen Bakterien ausüben, daß jedoch ihre Wirkung im Organismus versagt. Trotzdem glauben wir, daß auch ein *praktisches Ziel erreicht* ist, da einige der von uns gefundenen Substanzen zur *Desinfektion bei chirurgischen Operationen insbesondere in der Bauchhöhle* bzw. *bei Bladdarmoperationen*, ferner zur Desinfektion von Instrumenten, die Kochen nicht vertragen, Beachtung verdienen.

Untersuchungsmethode

DIE BAKTERIEN

Zum Versuch wählten wir ein pathogenes Bakterium von mittlerer Resistenz, den *Diphtheriebazillus*, dehnten jedoch in einzelnen Fällen unsere Versuche auch auf andere aus (B. coli, pyocyanus, typhi, Streptococcen, Staphylococcen). — Versuche mit Sporen kamen wegen des Ziels unserer Untersuchung nicht in Betracht. — Wir benutzten eine 48stündige Bouillonkultur.

DAS DESINFICIENS

Bei der Prüfung von Desinfektionsmitteln muß man unterscheiden zwischen *Entwickelungshemmung* (H.) und *Abtötung* (T.) der betreffenden Bakterien. Es gibt eine große Zahl von Desinfektionsmitteln (z. B. Farbstoffe, Formaldehyd in wässriger Lösung), die die Vermehrung der Bakterien auch in hoher Verdünnung hemmen, solange das betreffende Desinfektionsmittel anwesend ist; entfernt man es aber, so wuchern die Bakterien weiter. Für die Desinfektion von Kleidern, Räumen usw. kommen natürlich nur Desinfektionsmittel in Betracht, welche Bakterien abtöten, bei der Desinfektion des Organismus ist aber schon viel gewonnen, wenn man ein Desinficiens besitzt, welches die Entwicklung der Bakterien hemmt oder ihre Virulenz herabsetzt, denn dann könnte der Organismus schon mit ihnen fertig werden.

Als Vorversuch prüften wir die *Entwickelungshemmung* (H.). 2 ccm Bouillon wurden mit abfallenden Mengen des Desinficiens versetzt, das ganze mit physiologischer Kochsalzlösung auf 4 ccm aufgefüllt und mit 3 Tropfen der 48stündigen Bakterienkultur versetzt, in den Brutschrank gestellt. Nach 24 bis 48 Stunden waren die Kontrolle, welche kein Desinficiens enthielt, sowie die Röhrchen mit zu geringen Mengen Desinficiens trübe, während die anderen klar geblieben waren. Eine mikroskopische Kontrolle der trüben Röhrchen diente zur Prüfung, ob keine fremden Keime eingedrungen oder sonstige Fällungen die Trübung bewirkt hatten.

Die Versuchsanordnung erlaubt, eine größere Anzahl von *Substanzen miteinander zu vergleichen* und zu berechnen, der wievielte Teil einer Gramm-Molekel des Desinfektionsmittels die Entwicklung der betreffenden Bakterienart in der Kulturflüssigkeit hemmt. Leider kam die schöne und sehr exakte Methode von PAUL⁶ für uns nicht in Betracht, da bei den Nicht-Sporen bildenden pathogenen Bakterien von mittlerer Resistenz die Bakterien beim Trocknen schon derartig geschädigt werden, daß sie selbst schwächeren Desinfektionsmitteln unterliegen. Tabelle I gibt davon ein Bild.

Bei einer Reihe von Substanzen erschien uns eine Prüfung wünschenswert, die wir als *Minimal-Abtötung* (M-T.) bezeichnen wollen. Sie besteht darin, daß wir aus den Röhrchenreihen, die zur Prüfung der Entwicklungshemmung bestimmt waren, je eine Öse auf schrägen Agar überimpften. Das Desinficiens diffundiert zum großen Teil in den Agar und erleidet dadurch eine bedeutende Verdünnung, so daß man ein

⁶ Entwurf zur einheitlichen Wertbestimmung chemischer Desinfektionsmittel (Berlin, 1901).

angenähertes Bild bekommt, welche kleinste Dosis in 24 Stunden eine Abtötung bewirkt.

Schließlich wurde die *Abtötungswirkung* geprüft bei solchen Substanzen, die sich im Vorversuch als stark entwicklungshemmend erwiesen.

Eine Reihe von Versuchen nach der *Seidenfadenmethode*⁷ überzeugte uns, wie bereits erwähnt, daß sie sich für unsere Zwecke nicht eigne. Wir wählten daher in Anlehnung an LÖFFLER⁸ eine Methode, die befriedigende Resultate ergab und die wir hier als *Agarmethode* bezeichnen wollen:

Röhrchen von ca. 10 ccm Inhalt, nur bis zur Mitte schräg mit Agar begossen, wurden mit einer Bakterienkultur geimpft. Nach 24 Stunden wurde jedes Röhrchen am Rande mit Vaseline eingefettet, abgebrannt und mit der Lösung des Desinficiens bis über den Agar gefüllt. Nach 5, 10, 15 etc. Minuten wurde das Desinficiens abgegossen und physiologische Kochsalzlösung eingefüllt, nach 15 Minuten ausgegossen und frische physiologische Kochsalzlösung eingefüllt; nach abermals 15 Minuten auch diese ausgegossen und von der so vom Desinficiens befreiten Bakterienkultur auf Agar übergeimpft. Beim Auswaschen geht zwar auch ein Teil der Bakterienkultur verloren, doch bleiben stets noch reichliche Mengen zurück; die Entfernung des Desinficiens ist eine sehr vollkommene. Die Methode gab stets gut übereinstimmende Resultate.

Als Maßstab für die *Desinfektionswirkung* wurde *Phenol (Carbolsäure)* gewählt.⁹ Dafür war maßgebend, daß sämtliche untersuchten Substanzen in gewissem Sinne mit ihm verwandt sind, ihre Wirkung dürfte den gleichen chemischen Ursachen zuschreiben sein.¹⁰ Sublimat, das gern als Maßstab herangezogen wird, eignete sich für uns nicht, da bei ihm die Eiweißfällungswirkung eine zu große Rolle spielt. Dem dürfte es zuzuschreiben sein, daß Sublimat bei Prüfung der Entwicklungshemmung sich in einzelnen Fällen unseren Substanzen unterlegen erwies, da die kleinen Sublimatmengen zum Teil auch von den Bestandteilen der Bouillon gebunden wurden, bzw. die Verteilung zwischen Bouillon und Bakterien eine zu ungünstige war, während es sich als Abtötungsmittel überlegen zeigte.

Tabelle I

Die Seidenfadenmethode eignet sich nicht für weniger resistente Bakterien zur Bestimmung der Abtötung, wohl aber erlaubt sie einen Vergleich für mäßig wirksame Desinficientia.

Nach < 1' T heißt nach weniger als 1 Minute erfolgte Abtötung.

× × ×	heißt starkes	Wachstum
× ×	" mittleres	"
×	" geringes	"
0	" kein	"

	Seidenfadenmethode (Diphtherie)	Agarmethode (Diphtherie)
Tetrabromhydrochinon-phthaleinoxim	10/00 Lösung < 1' T 10/00 Lösung < 5' T	10/00 Lösung nach 10' keine T 10/00 Lösung nach 15' keine T
Hexabrom-dioxydi-phenylcarbinol	10/00 Lösung < 3' T 10/00 Lösung < 1' T	10/00 Lösung nach 10' 3 Keime (nach 96 h) 10/00 Lösung nach 15' 9 Keime (nach 72 h)

⁷ Man tränkt sterile, ca. 1 cm lange Seidenfäden mit einer Bouillonkultur des betreffenden Bakteriums, trocknet die Fäden im Brutschrank und taucht sie dann für eine bestimmte Zeit in die Desinfektionsflüssigkeit. Bringt man sie dann nach möglichster Entfernung des Desinficiens in sterile Bouillon, so zeigt sich nach 24 Stunden, ob die Bakterien abgetötet wurden oder nicht.

⁸ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1891, Nr. 10. Vergl. auch Abel, Zentralblatt für Bakteriologie, Abt. I, Bd. XIV, S. 416 und Bd. XXI, S. 508. Beck, Zeitschrift für Hygiene, Bd. XXXVII, S. 300. Fischer und Koske, Arbeiten des Kaiserl. Gesundheitsamtes, Bd. XIX, S. 603.

⁹ Im Anfang nahmen wir zuweilen Sublimat als Maßstab und haben bei solchen Substanzen, welche sich nicht als starke Desinficientien erwiesen, die Versuche mit Phenol als Maßstab nicht wiederholt.

¹⁰ Die meisten unserer Substanzen kamen in alkalischer Lösung zur Verwendung.

An *Seidenfäden* angetrocknete Diphtheriebazillen wurden sowohl vom Tetrabromhydrochinonphthalinoxim als auch vom Hexabromdioxydiphenylcarbinol in 10/00iger Lösung bereits in weniger als 1' bzw. 3' und 5 Minuten abgetötet. Beide Desinficiencia erscheinen somit als gleichwertig hoch wirksam. Aus dem Versuch nach der *Agarmethode* ergibt sich aber, daß das Hexabromdioxydiphenylcarbinol überlegen ist.

Immerhin eignet sich die *Seidenfadenmethode* zum Vergleich weniger hoch wirksamer Desinficiencia, wenn man bei deren Konzentration nicht zu tief herunter gehen will.

	Seidenfadenmethode	Agarmethode
I. Bromhydrochinonphthalinoxim 10/00	1' × × × 3' × × × 5' × × ×	2' × × × 5' × × × 10' × × ×
II. Hexabromdioxydiphenylmethan 10/00	1' × × × 3' 0 5' 0	2' × × × 5' × × × 10' × × ×
III. Hexabromdioxydiphenylcarbinol 10/00	1' 0 3' 0	2' × × × 5' × 10' 3 Keime

Aus der Seidenfadenmethode ergibt sich die Überlegenheit von II gegenüber I, aus der Agarmethode die von III gegenüber II.

Wirkung der chemischen Gruppen

Zum Verständnis der nachstehenden Tabellen sei folgendes beachtet. Als *absolute Wirkung* eines Desinficiens bezeichnen wir die höchste Verdünnung eines solchen, in der es noch entwicklungshemmend wirkt; diese Zahl ist meist das Mittel aus mehreren Versuchen. Die Zahl ist natürlich innerhalb gewisser Grenzen schwankend, da die Kulturen des gleichen Bakterium das eine Mal etwas mehr, das andere Mal etwas weniger widerstandsfähig ausfallen. Ein besserer Maßstab ist der „Vergleich mit Phenol = 1000“, das heißt, wenn zum Beispiel 1000 Gewichtsteile Phenol erforderlich wären, um eine bestimmte Bakterienmenge in einer bestimmten Flüssigkeitsmenge in der Entwicklung zu hemmen, so wären zum gleichen Zweck (siehe Tab. II) nur 80 Gewichtsteile Trichlorphenol oder 10 Gewichtsteile Pentabromphenol erforderlich.

Chemisch korrekt ist jedoch nicht der Vergleich von Gewichtsmengen, sondern von *Molekülen*. Wenn also zur Entwicklungs hemmung einer bestimmten Bakterienmenge in einer bestimmten Flüssigkeitsmenge 1000 Moleküle Phenol erforderlich sind, so sind zum gleichen Effekt etwas mehr als 40 Moleküle Trichlorphenol und nur 2 Moleküle Pentabromphenol erforderlich.

Tabelle II zeigt, daß die *Einführung von Halogenen*, das heißt von *Chlor* und *Brom* in Phenole, die *Desinfektionskraft* entsprechend der Zahl der Halogenatome ganz bedeutend steigt. Dies wird besonders deutlich, wenn man das Verhältnis der Wirksamkeit, bezogen auf das Molekulargewicht, betrachtet. So haben z. B. 16 Moleküle Tetrachlorphenol (mit 4 Chloratomen) und gar nur 2 Moleküle Pentabromphenol (mit 5 Bromatomen) die gleiche Desinfektionswirkung auf Diphtheriebazillen, wie 1000 Moleküle Phenol. Chlor und Brom scheinen ziemlich gleichen Effekt zu haben. Zu einem feineren Vergleich zwischen Chlor, Brom und Jod reichen jedoch diese Daten nicht aus.

Auf die Stellung der Atome in der Molekel haben wir hier keine Rücksicht genommen; es gibt ja zahllose Beispiele, daß diese von Einfluß ist. Es soll z. B. nach SPENGLER¹¹ das *p*-Chlorphenol stärker

¹¹ *Semaine médicale* (1894 v. 31. Okt.).

Tabelle
Die Einführung von Halogenen in den Benzolkern

	Diphtheriehemmung		
	Absolute Wirkung (Mittel)	Verglichen mit Phenol = 1000	
	Gewichtsprozent	Molekeln	
Phenol C_6H_5OH	1 : 800	1000	1000
Trichlorphenol $C_6H_2Cl_3OH$	> 1 : 10000	> 80	> 40
Tribromphenol $C_6H_2Br_3OH$	> 1 : 10000	> 80	> 22
Tetrachlorphenol C_6HCl_4OH	1 : 20000	40	16
Pentachlorphenol C_6Cl_5OH	1 : 40000	20	7
Pentabromphenol C_6Br_5OH	1 : 80000	10	2
 <i>p</i> -Dioxydiphenylmethan $OHC_6H_4CH_2C_6H_4OH$	1 : 8000	100	47
Tetrabrom- <i>p</i> -dioxydiphenylmethan $OHC_6H_2Br_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_2Br_2OH$	1 : 80000	10	1,8
Hexabrom- <i>p</i> -dioxydiphenylmethan $OHC_6HBr_3 \cdot CH_2 \cdot C_6HBr_3OH$	< 1 : 80000	< 10	< 1,4
Dibrom- <i>p</i> -oxybenzylalkohol $Br_2C_6H_2OHCH_2OH$	1 : 400		
Tetrabrom- <i>p</i> -oxybenzylalkohol $Br_4C_6OHCH_2OH$	1 : 800		
Dioxydiphenylsulfon $OHC_6H_4SO_2C_6H_4OH$	< 1 : 2000		
Tetrabromdioxydiphenylsulfon $OHC_6H_2Br_2 \cdot SO_2 \cdot Br_2C_6H_2OH$	< 1 : 4000		
M. T. (Minimalabtötung in 24 h)			
Phenolphaleinoxim	0		
Tetrabromphenolphaleinoxim	1 : 12000		
Tetrajodphenolphaleinoxim	1 : 1500		
Tetrabromdioxyanthrachinon (Tetrabromalizarin)	1 : 8000		
Hexachlordioxyanthrachinon	1 : 80000		

II

von Phenolen erhöht die Desinfektionskraft

	Diphtherieabtötung (T)		Das Präparat stammt von
			<i>de Haën</i>
			<i>Merck</i>
			<i>Biltz, Kiel</i>
			<i>Biltz, Kiel</i>
			<i>Auwers</i>
Seidenfadenmethode dch. HgCl_2 10/00 in 1'	Agarmethode		
10/0 Lösung nach 10'	10/00 Lösung binnen 15' kein T	keine Typhus H. bei 1 : 600	<i>Zincke</i>
10/0 Lösung nach 1'			<i>Zincke</i>
			<i>Auwers</i>
			<i>Auwers</i>
			selbst hergestellt
			selbst hergestellt
			selbst hergestellt (Oxim des Antinosin bezw. Nosophen)
			selbst hergestellt (nicht analysiert)
			selbst hergestellt
			<i>Bad. A. & Sodaefab.</i>

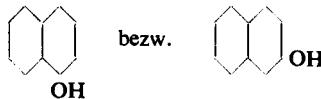
wirksam sein, als die *Ortho*- und *Meta*-Verbindung.¹² Das gleiche gilt von den drei Mono-Bromphenolen.¹³

Dank den Untersuchungen von HAMMERL,¹⁴ FRÄNKEL,¹⁵ BUTTERSACK,¹⁶ SCHÜTZ,¹⁷ GRUBER,¹⁸ SEYBOLD¹⁹ u. a. wissen wir, daß die Kresole, also die drei Körper $C_6H_4OHCH_3$, eine höhere Desinfektionskraft haben als C_6H_5OH ; schon KOCH,²⁰ besonders aber LÜBBERT²¹ haben die hohe Wirksamkeit von *Thymol* $C_6H_3OH\begin{array}{l} CH_3 \\ \diagdown \\ C_3H_7 \end{array}$ erkannt. Diese Erhöhung der Wirksamkeit ist offenbar den Alkylgruppen zuzuschreiben. Wir haben daher Phenole geprüft, die neben Halogenen auch Alkyle enthielten.

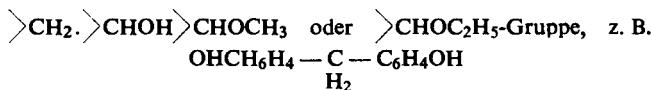
Tabelle III zeigt die Wirkung der Einführung von Alkylgruppen, die ebenfalls eine Steigerung der Desinfektionskraft bewirken. Man vergleiche z. B. Tribromphenol $C_6H_2Br_3OH$ mit Tribrom-*m*-Xylenol $C_6(CH_3)_2Br_3OH$, das ca. 20 mal so wirksam ist wie ersteres (auf Molekulargewichte bezogen).

Halogen und Alkyl haben somit eine ähnliche Wirkung. Es erwies sich das *Tetrabrom-o-Kresol* als ein *Desinficiens von ganz hervorragender Wirksamkeit*, das bereits in einer Verdünnung von 1:180000, zuweilen sogar in einer von 1:320000 (dem Gewichte nach) die Entwicklung von Diphtheriebazillen vollkommen hemmt, so daß man zum gleichen Effekt die 250fache Menge Phenol und auf das Molekulargewicht berechnet mehr als die 1000fache Menge braucht. In 24 Stunden erfolgte sogar eine Abtötung (Minimalabtötung) noch in einer Verdünnung von 1:320000. Diphtheriebazillen werden durch eine 1%ige Lösung in weniger als 2 Minuten, Coli, die durch 1%ige Karbolsäure in 60 Minuten nicht abgetötet wurden, bereits in weniger als 5 abgetötet. (Vergl. auch Tab. VII f.) Dabei sei noch hervorgehoben, daß die Substanz sehr wenig giftig ist (ca. halb so giftig wie Phenol).

Nach BOUCHARD sind α - und β -Naphtol weit stärkere Desinficientia als Phenol. Bei ihnen sind zwei Benzolkerne in folgender Weise verbunden:²²



Einen ähnlichen Effekt, d. h. Steigerung der Desinfektionskraft erreicht man durch Zusammenschweißen zweier Phenole bzw. halogenierter Phenole durch direkte Bindung zu Biphenolen ($OHC_6H_4-C_6H_4OH$) oder durch Vermittlung einer



¹² Wir wollen hier erwähnen, daß *p*-Chlorsalol, $C_6H_5ClOHC_6H_5$, stärker wirksam ist als Salol, $C_6H_4OHCOOC_6H_5$ (*Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, Bd. IV, I, S. 226). Also auch hier die verstärkende Wirkung von Halogenen!

¹³ Fränkel, *Arzneimittelsynthese*, Berlin, 1906, S. 566. Fränkel sagt in seinem trefflichen Buch auf Grund der von ihm gefundenen Literaturangaben: „Die Anhäufung von Halogen im Kern der aromatischen Verbindungen erhöht nicht gerade wesentlich deren antiseptische Kraft, es steigt auch die Giftigkeit nicht an.“ — Unsere Untersuchungen (siehe Tab. II u. Tab. VIII) erweisen jedoch, daß beides nicht zutrifft. Es ist auch sehr wesentlich, stets anzugeben, gegen was für Bakterien geprüft wurde (Hexabromdioxidphenylcarbinol gegen Diphtherie 250 mal so stark wie Phenol, gegen Wasserbakterien vielleicht nur halb so stark wie Phenol, s. S. 193). Nach Fränkel sind verschiedene Di- und Trihalogenphenole, sowie entsprechende Salole, und Mono-, sowie Dihalogenoxybenzoësäuren zu Desinfektionszwecken hergestellt, konnten jedoch keinen Eingang in der Praxis finden.

¹⁴ Über die baktericide Fähigkeit und Giftigkeit der drei isomeren Kresole und des Phenols, *Hygienische Rundschau*, Bd. IX, Nr. 20.

¹⁵ *Zeitschrift für Hygiene*, Bd. VI, S. 521, 1889.

¹⁶ *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt*, Bd. VIII, S. 357, 1892.

¹⁷ *Hygienische Rundschau*, 1896, S. 289.

¹⁸ *Archiv für Hygiene*, Bd. XVII, S. 618.

¹⁹ *Zeitschrift für Hygiene*, Bd. XXIX, S. 377.

²⁰ *Mitteilungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes*, Bd. I, S. 234, 1882.

²¹ *Biologische Spaltpilzuntersuchungen*, 1886.

²² Über die Wirkung von halogenisierten Naphtolen ist uns nichts bekannt.

Tabelle III
Die Einführung von Alkylgruppen in den Benzolkern erhöht die Desinfektionskraft

	Absolute Wirkung (Mittel)	Dipathierhemmung		Dipathierabtötung (Agarmethode)	Coliabtötung (Agarmethode)	Das Präparat stammt von
		Verglichen mit Phenol = 1000	Gewichtsprozent Moleküle			
Phenol C_6H_5OH	1 : 800	1000	1000			<i>Blitz</i> , Kiel
Tetrachlorphenol C_6HCl_4OH	1 : 20000	40	16			<i>Auwers-Anselmino</i>
Tetrabrom- <i>o</i> -Kresol $C_6Br_4 \cdot CH_3 \cdot OH$	1 : 180000	4	0,9	1 % Lösung < 2' (durch 1 % Phenol nicht nach 10')	1 % Lösung < 5' (durch 1 % Phenol > 60')	<i>Auwers-Anselmino</i>
Tetrabrom- <i>m</i> -Kresol $C_6Br_4 \cdot CH_3 \cdot OH$	1 : 80000	10	2,2			<i>Auwers-Anselmino</i>
Tetrabrom- <i>p</i> -Kresol $C_6Br_4 \cdot CH_3 \cdot OH$	1 : 160000	5	1,1			<i>Auwers-Anselmino</i>
Tribromphenol $C_6H_2Br_3OH$	1 : > 10000	> 80	> 22			<i>Merck</i>
Dibrom- <i>p</i> -Xylenol $C_6H(CH_3)_2Br_2OH$	1 : 40000	15	3,9			<i>Auwers</i>
Tribrom- <i>m</i> -Xylenol $C_6(CH_3)_2Br_3OH$	1 : < 160000	< 5	< 1,3			<i>Auwers</i>
Dibrompseudocumienol $C_6(CH_3)_3Br_2OH$	1 : 40000	20	6,5			<i>Auwers-Anselmino</i>

Tabelle IV
Die Verbindung von Phenolgruppen zu Biphenol in direkter Bindung ($OH \cdot C_6H_4 - C_6H_4OH$) oder durch Vermittlung einer CH_2 , $CHOH$, $CHOCH_3$ oder $CHOC_2H_5$ -Gruppe erhält die Desinfektionskraft

	Diphtheriehemmung		Colibiotötung	Das Präparat stammt von
	Absolute Wirkung (Mittel)	Verglichen mit Phenol Gewichtsprozent = 1000 Molekeln		
Phenol C_6H_5OH	1 : 800	1000	1000	
<i>p</i> -Dioxydiphenylmethan $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 - C_6H_4OH$	1 : 8000	100	47	selbst hergestellt
Tetrachlorphenoxy $C_6HCl_4OH \quad OH \cdot H \ 1:3$	1 : 20000	40	16	<i>Blitz</i> , Kiel
Tetrachlor- <i>o</i> -biphenol $OHC_6H_2Cl_2 - C_6H_2Cl_2OH$	1 : 400000	2	0,7	(Agarmethode) 1% Lösung < 2'
Tetrabrom- <i>o</i> -biphenol $OHC_6H_2Br_2 - C_6H_2Br_2OH$	1 : 400000	2	0,4	<i>Diels</i>
Tetrachloroxydiphenyl	1 : 40000	20	6	<i>John Cain</i>
Tetrabrom- <i>p</i> -dioxydiphenylmethan $OH \cdot C_6H_2Br_2 - CH_2 - C_6H_2Br_2OH$	1 : 80000	10	1,8	(Seidenfadenmethode) 1% Lösung 10'
Hexabrom- <i>p</i> -dioxydiphenylmethan $OH \cdot C_6HBr_3 - CH_2 - C_6HBr_3OH$	< 1 : 80000	< 10	< 1,4	1% Lösung 1'
Hexabromdioxodiphenylcarbinol $OH \cdot C_6HBr_3 - CHOH - C_6HBr_3OH$	1 : 200000	4	0,6	(Agarmethode) 1% Lösung < 2'
Hexabromdioxodiphenylmethoxymethan $OH \cdot C_6HBr_3 - CHOCH_3 - C_6HBr_3OH$	1 : 200000	4	0,5	1% Lösung < 2'
Hexabromdioxodiphenyläthoxymethan $OH \cdot C_6HBr_3 - CHOC_2H_5 - C_6HBr_3OH$	1 : 200000	4	0,5	selbst hergestellt

(siehe Tab. IV). So sind z. B. das *Tetrachlor-o-biphenol* und das *Tetrabrom-o-biphenol* (siehe auch S. 192) Desinficientia von ganz hervorragender Wirksamkeit, die allerdings noch eine gewisse Giftigkeit bei Injektion aufweisen. Sie hemmen die Entwicklung von Diphtheriebazillen noch in einer Verdünnung von 1:400000 bis 1:640000, bewirken eine Abtötung binnen 24 Stunden noch in einer Verdünnung von 1:320000. Eine 1%ige Lösung tötet Diphtheriekulturen (nach der Agarmethode) in weniger als 2 Minuten und eine Colikultur in weniger als 5 Minuten, während desselben von 1%igem Phenol in 1 Stunde nicht abgetötet waren und 5%iges Phenol zwischen 5 und 15 Minuten dazu erforderte. Praktisch ungiftig bei gleichzeitig sehr hoher Desinfektionskraft ist das *Hexabromdioxydiphenylcarbinol*, auf das wir später noch ausführlicher kommen werden.

Merkwürdigerweise hat eine Verkuppelung zweier Phenolgruppen durch CO oder SO₂ die *gegenteilige Wirkung*: Die Desinfektionskraft sinkt (siehe Tab. V).

Auch die Einführung der CO₂H-Gruppe in den Phenolkern hat eine abschwächende Wirkung, wie aus Tab. VI hervorgeht.²³

Tabelle V

Die Verbindung zweier Phenolgruppen durch CO oder SO₂ vermindert die Desinfektionskraft

	Diphtheriehemmung			Das Präparat stammt von
	Absolute Wirkung (Mittel)	Verglichen mit Phenol = 1000	Gewichts- prozent	
Phenol	1 : 800	1000	1000	
Tetrabromdioxydiphenylmethan OHC ₆ H ₂ Br ₂ — CH ₂ — C ₆ H ₂ Br ₂ OH	1 : 80000	10	1,8	Zincke
Tetrabromdioxybenzophenon OHC ₆ H ₂ Br ₂ — CO — C ₆ H ₂ Br ₂ OH	> 1 : 1000	> 1000	> 177	selbst hergestellt
Tetrabromdioxydiphenylsulfon OHC ₆ H ₂ Br ₂ — SO ₂ — C ₆ H ₂ Br ₂ OH	< 1 : 4000	< 200	< 34	selbst hergestellt

²³ Bekannt ist ja, daß Salicylsäure (*Orthooxybenzoësäure*), C₆H₄OHCOOH, einen sehr viel geringeren Desinfektionswert hat als Phenol (vgl. Löffler, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1891, Nr. 10): die *Meta-* und *Paraverbindung* sind sogar vollkommen wirkungslos. Während α -Naphtol C₁₀H₇OH ein kräftiges Desinficiens ist, ist die α -Oxynaphtoësäure, C₁₀H₆OHCOOH, nur von sehr schwacher Wirkung (Lübbert, *Fortschr. der Medizin*, 1888, Nr. 22/23); dasselbe gilt von Naphtolsulfosäure, C₁₀H₆OSO₃H (Heintz und Liebrecht, *Berliner klinische Wochenschrift*, 1892, S. 1158). Von den Kresotinsäuren, CH₃C₆H₃OHCOOH, die sich zum Kresol wie die Oxybenzoësäuren zum Phenol verhalten, ist nur diejenige von erheblicher Wirksamkeit, welche der Salicylsäure entspricht (Fränkel, *Arzneimittelsynthese*, 2. Aufl., S. 494). Die Kresolsulfosäuren stehen hinter den Kresolen zurück (Löffler, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1891, Nr. 10).

Tabelle VI
Die CO₂H-Gruppe vermindert die Desinfektionskraft von Phenolen

	Absolute Wirkung (Mittel)	Diphtheriehemmung		Das Präparat stammt von
		Verglichen mit Phenol = 1000	Gewichts- prozent	
Tetrachlorphenol C ₆ HCl ₄ OH	1 : 20000	40	16	Biltz (Kiel)
Tetrachlor-m-oxybenzoësäure C ₆ Cl ₄ OHCOOH	1 : 400	2000	683	Biltz (Kiel)
Trichlorphenol C ₆ H ₂ Cl ₃ OH	> 1 : 10000	> 80	> 40	Merck
Trichlorphenoxyessigsäure C ₆ HCl ₃ OHCH ₂ COOH	> 1 : 400	> 2000	> 740	C. A. Bischoff
Tribromphenol C ₆ H ₂ Br ₃ OH	1 : 10000	80	22	Merck
Tribromphenoxyessigsäure C ₆ HBr ₃ OHCH ₂ COOH	> 1 : 400	> 2000	490	C. A. Bischoff

Tabelle VII
Beschreibung einzelner wirksamer, neuer Desinfektionsmittel

H = Entwicklungs hemmung, T = Abtötung, MT = Minimalabtötung in 24 Stunden.

a. Tetrabromhydrochinonphthalein

Diphtherie H: 1:80000 (Sublimat H = 1:200000)
 " T: Seidenfadenmethode 1% Lösung > 2' < 6' (Sublimat 10/00 < 1')
 " 0,5% " 10'

Typhus H: 1:400 keine Typhus H

Pyocyanus T: Agarmethode 3% Lösung in 60' keine T (Sublimat 50/00 < 15')

Tierversuch

Meerschwein ca. 250 g 3 ccm 1% subkutan ohne Wirkung
 " 250 " 3 " 1% intraperitoneal † nach 3 × 24 h an Invagination des Darms
 " 250 " 3 " 1% intraperitoneal † nach 5 × 24 h an Invagination des Rectum
 und Peritonitis
 " 380 " 5,7 " 1% durch Schlundsonde, munter
 " 370 " 5,6 " 1% " "
 Ist somit subkutan und per os nicht giftig, reizt intraperitoneal das Peritoneum und Darm

b. Tetrabromhydrochinonphthaleinoxim

Diphtherie H: 1:80000 (Sublimat H 1:200000)
 " T: Seidenfadenmethode: wechselnde Resultate 2 — > 10'
 Agarmethode: 10/00 Lösung > 15'

Typhus MT: 0 bei 1:200

Gonococcen MT: 1:1600

Tierversuch

Meerschwein ca. 250 g subkutan (schmerhaft) 3 ccm 1% in den Rücken, ohne Wirkung
 " 250 " intraperitoneal: 1 ccm 1% in den Rücken, ohne Wirkung
 " 510 " 7,65 ccm 1% durch Schlundsonde, keine Temperaturerhöhung, Freßlust
 nach 9 Tagen weitere 16 ccm durch Schlundsonde
 " 2 " 16 "
 " 5 " Auftreten von Eiweißspuren im Harn, sonst keine Schädigung

c. Hexabromdioxydiphenylcarbinol

Diphtherie H: 1:128000 bis 1:320000 (Sublimat 1:160000)
 " 1:200000 (Phenol 1:800)
 " MT: 1:320000

Diphtherie	T: Seidenfadenmethode	$10/_{100}$	Lösung $> 1' < 3'$
"	Agarmethode	$10/_{100}$	" $< 1'$
"	"	$10/_{100}$	" 2' bis $> 10'$
"	"	$10/_{100}$	" nach 10' bzw. 15' nach 3 bzw. 9 Keime

Pseudodiphtherie H: 1:128000

Streptococcen H: 1: 5000

Coli H: 1: 80

Pyocyanus H: 1: 400

Coli T: Agarmethode 3% Lösung $> 60'$ (Phenol 5% nach 15')

Staphylococcen T: 1% in Tetramethylammoniumhydrat gelöst $> 30' < 60'$
(1% Phenol $> 60'$, 5% Sublimat $< 15'$)

Pyocyanus T: 5% in NaOH $> 15' < 30'$ (5% Sublimat $< 15'$)

Trockensubstanz auf mit Staphylococcen besäten Agar gestreut hindert die Entwicklung in einer ca. 0,5 cm breiten Zone, besser wirkt das Äthyldiaminsalz, am stärksten das Piperazinsalz.

Sterilisierung von Fleisch war mit 1:200 nicht möglich

" " Serum mit 1:100 nach 12 \times 24 h 3 Keime

" " Serum mit 1:200 " 4 \times 24 h ∞ "

" " Serum mit 1:400 Phenol " 12 \times 24 h 0 "

" " Milch (mit Leitungswasser infiziert) mit 1:1000

nicht möglich (begünstigt die Entwicklung der sporenbildenden Buttersäurebakterien, indem es die andern Bakterien unterdrückt)

Tierversuch

Weisse Maus ca.	15 g	0,4 ccm	1% intraperitoneal, munter
"	15 "	0,8 "	1% " † nach 30'
Kaninchen	2500 "	26 "	1,5% intravenös munter
"	2200 "	41 "	1,5% " "
"	2200 "	45 "	1,5% " "
"	2100 "	13 "	3 " "

Das den gestorbenen Tieren kurz nach dem Tod entnommene Blut gibt ein nur schwach gerötetes Serum (unbedeutende Hämolyse). Die Alkalität ist somit nicht von wesentlicher Bedeutung.

Meerschwein 300 g 1,5 ccm 1% intracardial, munter

Meerschwein 300 g 1 ccm 3% intracardial, munter
(anfangs Lähmung der Hinterbeine, bald Erholung)

Zwei Meerschweine, 500 bzw. 620 g schwer, erhielten je 25 ccm 1% durch *Schlundsonde in den Magen*. Nach 2 Tagen stellte sich wieder die ursprüngliche Freßlust ein. Im Kot erscheinen große Mengen Brom, die am 7. Tag verschwinden. Im Urin lassen sich kleine Mengen Brom nachweisen. Der Urin ist im übrigen normal (kein Eiweiß, kein Zucker); es findet somit keine Nierenreizung statt).

Die 1%ige Lösung hat unangenehm brennenden Geschmack, 10 ccm davon wurden vom einen von uns ohne Folgen vertragen.

Mit Hexabromdioxydiphenylcarbinol wurde eine große Zahl von Versuchen zwecks Desinfektion des mit Diphtheriebazillen infizierten Organismus angestellt. Die Infektion erfolgte mit verschiedenen Diphtheriestämmen an Meerschweinchen und Kaninchen, die Injektion des Desinficiens unter den verschiedensten Bedingungen subkutan, intraperitoneal, intravenös (bei Kaninchen), intracardial (bei Meerschweinchen); Erfolge wurden nicht erzielt. Ebenso wenig gelang eine Desinfektion von Mäusen, die mit Streptococcen und mit Trypanosomen infiziert waren.

d. Hexabromdioxydiphenylmethoxymethan

Diphtherie H: 1:200000 bis 1:640000 (Phenol 1:800)

" MT: 1:320000

" T: Agarmethode 1% Lösung $< 2'$

Pyocyanus H: 1:400

Tierversuch

Weisse Maus ca. 15 g 0,8 ccm 1% Lösung † nach 36 h. Nekrose an der Injektionsstelle.

Weisse Mäuse mit Trypanosomen infiziert und mit subletalen Dosen Hexabromdioxydiphenylmethoxymethan behandelt starben an Trypanosomen.

e. Tetrachlor-o-biphenol (Abkürzung TCl) und Tetrabrom-o-biphenol (Abkürzung TBr)

Diphtherie H (TCl): 1:400000 bis 1:640000 (Phenol 1:800)

" H (TBr): 1:200000 bis 1:640000 (Phenol 1:800)

" MT (TCl): 1:320000

" T (TCl): Agarmethode 1% Lösung $< 2'$ (Phenol 1% $> 10'$)

B. coli	T (TCl):	„	1%	„	< 5' (Phenol 1% > 60') (Phenol 5% < 15' > 5')
„	T (TBr):	„	1%	„	< 30' (Phenol 5% > 60')

Tierversuch

Meerschwein 250 g 0,3 g TBr in 10 ccm subkutan † nach 2 h. Starke Verätzung des subkutanen Brust- und Bauchgebiets.

Weisse Mäuse ca. 15 g 0,5 ccm 1% TBr intraperitoneal	† nach 15'
„ „ 0,1 „ 1% TBr	† „ 1 h
„ „ 0,5 „ 1% TBr subkutan	† „ 21 h
„ „ 0,25 „ 1% TBr	† „ 21 h

Weisse Mäuse mit Streptococcen infiziert und mit subtidlichen Dosen TBr injiziert starben gleichzeitig mit den Kontrollen. Leider erweist sich das so hochwertige Desinficiens TBr als ein nicht unerhebliches Gift

f. Tetrabrom-o-kresol

Diphtherie H: 1:200000 bis 160000 (Phenol 1:800)

„ MT: 1:320000

„ T: Agarmethode 1% Lösung < 2' (Phenol 1% > 10')

B. coli T: „ 1% „ < 5' (Phenol 1% > 60')

Tierversuch

Meerschwein 670 g, 1 g gelöst in 16,5 ccm Wasser unter Zusatz der erforderlichen Menge NaOH subkutan, am 1. Tag keine Freßlust, dann wieder munter, † nach 28 Tagen, Gewicht 300 g, Todesursache nicht erkennbar

Weisse Maus: Tödliche Dosis für 1000 g. Weisse Maus bei subkutaner Injektion = 0,44 g.

Weisse Mäuse mit Streptococcen infiziert und mit Tetrabrom-o-kresol injiziert starben gleichzeitig mit den Kontrollen

Tab. VII a bis f gibt eine eingehendere Darlegung von Versuchen mit verschiedenen stark desinfizierenden Stoffen, unter denen wir besonders auf *Tetrabrom-o-Kresol* (Tab. VII f), *Tetrachlor-* und *Tetrabrom-o-biphenol* (Tab. VII e) und *Hexabromdioxydiphenylcarbinol* (Tab. VII c) hinweisen.

Das Tetrabrom-o-Kresol haben wir bereits auf S. 183 gewürdigte. *Tetrachlor-* und *Tetrabrom-o-biphenol* verdient ebenfalls eine eingehendere Prüfung auf seine praktische Verwendbarkeit. *Hexabromdioxydiphenylcarbinol* ist eine Substanz, die noch in einer Verdünnung bis zu 1:320000 die Diphtherieentwicklung hemmt, die in gleicher Verdünnung binnen 24 Stunden sogar eine Abtötung (Minimalabtötung) bewirkt. 1%ige Lösung tötet Rasen auf Agar binnen 2 bis 10 Minuten und selbst in 10/ooiger Lösung bleiben nach 10 bzw. 15 Minuten Einwirkung nur noch vereinzelt Keime übrig. Es muß bei Durchsicht der Tabelle auffallen, wie sehr die Desinfektionswirkung bereits bei resistenten Mikroorganismen z. B. B. coli abfällt. Ganz besonders interessant aber ist, daß dieses Desinficiens, welches gegen Diphtherie dem Phenol um etwa das 250fache überlegen ist, in seiner Wirkung gegen Wasserbakterien hinter ihm zurücksteht. So war z. B. eine Sterilisierung von Serum mit einer Lösung 1:200 nicht möglich. Daran scheiterten auch die Versuche, das erwähnte Desinficiens zur Desinfektion von Milch und Fleisch zu benutzen. Auch die Methoxy- und Äthoxyverbindung, die statt CHOCH₃ CHOCH₂ und CHOC₂H₅ enthalten, sind Desinficiencia von ähnlicher Stärke (siehe Tab. IV und VII d), aber nicht ganz so unschädlich wie das Carbinol.

Wie steht es nun mit der zweiten von uns geforderten Bedingung, mit der *relativen Ungiftigkeit für den Organismus*? Auch in dieser Richtung haben wir gewisse Erfolge zu verzeichnen.

Die hoch halogenisierten Phenole erfüllen nicht die gestellte Bedingung. Die Einführung von einem Bromatom vermindert zunächst die Krampfwirkung, die dem Phenol in hohem Grade zukommt, und vermindert auch die Giftigkeit, wie in Tab. VIII ein Vergleich von o-Monobromphenol mit Phenol zeigt; weitere Einführung von Halogen sistiert die Krampfwirkung vollkommen, statt dessen tritt aber ein

pharmakologisch noch nicht bestimmtes Moment ein, das die Giftigkeit des Phenols entsprechend der Zahl der eingeführten Halogene steigert. Wir sehen, daß Trichlorphenol und Tribromphenol bereits wieder etwa gerade so giftig wie Phenol sind und das Tetrachlorphenol, noch mehr aber Pentachlorphenol, als recht giftige Substanzen bezeichnet werden müssen.

Tabelle VIII
*Tödliche Dosis der Halogenphenole und des Tetra**brom-o-Kresol***

Die tödliche Dosis wurde an weißen Mäusen durch subkutane Injektion einer 0,5%igen Lösung bestimmt und diejenige Dosis als tödlich bezeichnet, welche binnen 24 Stunden den Tod herbeiführte. Bei Tetra**brom-o-Kresol** mußte 1%ige Lösung genommen werden, um nicht mit zu großen Flüssigkeitsmengen zu operieren. Die Angaben beziehen sich auf 1000 g Maus.

Um einen richtigen Vergleich zu erzielen, wurden alle Lösungen mit der gleichen Alkalimenge versetzt, so daß 100 ccm Lösung 6,5 ccm Normal-NaOH enthielten. Wie die Angaben in unserer Tabelle zeigen, wird z. B. die Giftigkeit von Phenol und o-Kresol durch Alkali herabgesetzt.

	Tödliche Dosis für 1000 g weiße Maus		
	bei Alkaliegehalt von 6,5 ccm NaOH in 100 ccm Lösung g	ohne Alkali g	
Phenol	0,25	0,20	sofort Krämpfe
Monobromphenol	0,35	—	sofort Krämpfe
Trichlorphenol	0,24	—	Kräämpfe beginnen nach einigen Minuten
Tribromphenol	0,28	—	Kräämpfe beginnen nach einigen Minuten
Tetrachlorphenol	0,12	—	kurz vor dem ev. Tod treten leichte Krämpfe ein
Pentachlorphenol	0,056	—	keine Krämpfe
o-Kresol	0,41	0,32	sofort Krämpfe
Tetra brom-o-Kresol	0,44	—	keine Krämpfe

Merkwürdigerweise ist *Tetra**brom-o-Kresol*** von ungemein *geringer Giftwirkung*, was ebenfalls aus Tab. VIII hervorgeht. Die Gegenwart der CH₃-Gruppe gleicht also in gewissem Maße die Giftwirkung des Halogens aus, wobei zugleich durch das Halogen die Krampfwirkung aufgehoben wird.

Auch Tetrachlor-o-Biphenol ist, wie Tab. VII e zeigt, ziemlich giftig, wenn auch nicht so intensiv wie Tetrachlorphenol, während Hexabromdioxydiphenylcarbinol praktisch ungiftig ist.

Wir hatten somit im *Tetra**brom-o-Kresol*** und im *Hexabromdioxydiphenylcarbinol* zwei Substanzen gefunden, die gegenüber pathogenen Bakterien, soweit sie darauf geprüft sind, insbesondere gegen Diphtherie, eine *desinfizierende Wirkung von außerordentlicher Kraft* besitzen und gleichzeitig *praktisch wenig giftig* sind, so daß es möglich war, *dem Tierkörper ohne Schaden Dosen einzugeben, von denen schon weniger als der hundertste Teil genügt haben würde, die Bakterien in vitro in der Weiterentwicklung zu hemmen bzw. in 24 Stunden sogar abzutöten*.

Wie bereits im Anfange mitgeteilt, *versagten* trotzdem alle unsere Mittel *bei der inneren Desinfektion*. Wir versuchten *Tetra**bromhydrochinonphthalein***, *Hexabrom-*

dioxydiphenylcarbinol usw. besonders gegen Diphtherie an Meerschweinchen, Kaninchen, und auch gegen Streptococcen an weißen Mäusen, Tetrabrom-*o*-Kresol gegen Streptococcen an weißen Mäusen. Der Erfolg blieb aus.

Damit lag die Frage nahe, ob vielleicht das *Blutserum die Desinfektionswirkung hindere*. Wir stellten daher einige Parallelversuche zwischen Bouillon und Pferdebluts serum an. Röhrchen mit je 2 ccm steriles Pferdeserum (Vollserum) bzw. Bouillon wurden mit abfallenden Mengen des Disinficiens versetzt, mit physiologischer Kochsalzlösung auf gleiches Volumen (4 ccm) verdünnt und mit je 3 Tropfen einer Diphtheriebouillonkultur infiziert. Nach 24 Stunden wurde auf schrägen Agar übergeimpft.

Wir sehen somit, daß unsere Desinficientia im Serum zwar eine *erhebliche Hemmung* im Wachstum der Diphtheriebazillen bewirkt hatten, daß aber das *Desinficiens keineswegs so zur Wirkung kam wie in Bouillon, trotzdem keine der drei Substanzen eine Eiweißfällung bewirkte*.

Verdünnung in Gewichtsprozenten	Tetrabrom- <i>o</i> -Kresol		Hexabromdioxydiphenylcarbinol		Tetrachlor- <i>o</i> -biphenol	
	Serum	Bouillon	Serum	Bouillon	Serum	Bouillon
1: 10000	--	--	ganz vereinzelte Kolonien	--	ganz vereinzelte Kolonien	--
1: 20000	vereinz. Kolonien	--	dasselbe	--	XX	--
1: 40000	dasselbe	--	--	--	vereinzelt	--
1: 80000	dasselbe	--	ganz vereinzelte Kolonien	--	X	--
1: 160000	X	--	dasselbe	--	X	--
1: 320000	vereinz. Kolonien	--	vereinzelt	--	X	--
∞	XX	XXXX	XX	XXX	XX	XX

Wenn wir nun sehen, daß bereits Serum in so hohem Maße die Wirkung dieser Desinficientia hemmt, so kann es uns nicht wundernehmen, wenn der Erfolg im Tierkörper ganz versagt, wo die Verhältnisse doch viel ungünstiger liegen, wo ein mehr oder weniger großer Teil der Zellsubstanzen für die Festlegung und daher für die Unwirksammachung der eingeführten Chemikalien verantwortlich zu machen ist. Dabei ist nicht zu vergessen, daß in kürzerer oder längerer Zeit die Konzentration des Desinficiens vermindert wird, teils durch Elimination mit den Sekreten (Galle, Darm usw.), teils durch chemische Veränderung in unwirksame Substanzen, und es ist wohl anzunehmen, daß auch die Wachstumsbedingungen der Bakterien im Organismus unendlich viel günstigere sind als im Reagensglas.

Bereits ROBERT KOCH kam bei seinen grundlegenden Versuchen zu der Überzeugung, daß die Desinfektion mit Sublimat im Tierkörper deshalb versage, weil es von den Eiweißbestandteilen des Organismus fixiert werde. Da jedoch ein prinzipieller Unterschied zwischen unseren Substanzen und Sublimat besteht, indem erstere Eiweiß nicht fällen, so hatten wir wohl Grund, uns größeren Hoffnungen hinzugeben. Wenn diese nicht erfüllt wurden, so müssen wir daraus wohl schließen, daß dieser

Unterschied mehr scheinbar, als in Wirklichkeit besteht, daß eben doch eine chemische oder physikalische Bindung zwischen unseren Substanzen und den Serumbestandteilen bzw. den Zellsubstanzen erfolgt. Wer auf dem Boden der EHRLICHSEN Anschaubungen steht, wird ferner daraus schließen, daß die Bindung unserer Desinficientia durch die Bakterien, welche zugleich die Desinfektionswirkung bedingt, eine nur lockere sein kann die mehr oder weniger gelöst wird, sobald andere Substanzen (Serum, Zellbestandteile) hinzukommen, welche ebenfalls die betreffenden Desinficientia chemisch oder physikalisch zu binden vermögen, derartig, daß das Verteilungsverhältnis ein für die Bakterien ungünstiges wird.

Aus alledem müssen wir schließen, daß die von uns eingangs sub 1 und 2 (Seite [64]) gestellten und von uns erfüllten Bedingungen noch nicht genügen, um eine innere Desinfektion zu erzielen, daß vielmehr noch eine weitere hinzukommen muß: *daß Desinficiens muß zu den Bakterien eine größere Verwandschaft haben, als zu den Körperbestandteilen*. Daß die Erfüllung dieser Bedingung nicht unmöglich ist, haben die eingangs erwähnten Heilerfolge an *Protozoen* bewiesen. Unsere Versuche zeigen, wie schwierig die Erfüllung dieser Bedingung bei *Bakterien* ist.

Damit aber ist noch nicht das letzte Wort in dieser so ungemein wichtigen Frage gesprochen.

Zum Schluß ist es uns noch ein Bedürfnis, den Herren Prof. Dr. MAX NEISSER, Dr. SCHUBERT, Dr. SHIGA und Dr. HENRY SMIDT, sowie denjenigen Herren, welche uns mit Präparaten versahen und in den Tabellen genannt sind, für ihre Unterstützung zu danken.

Zusammenfassung der Resultate

Wir stellten die Beziehungen zwischen Desinfektionswirkung und chemischer Konstitution einer Gruppe von Substanzen fest, die mit Phenol in gewissem Sinn verwandt sind, die Eiweiß nicht fällen und deshalb Aussicht boten, sich, soweit ungiftig, zur inneren Desinfektion des Organismus verwenden zu lassen.

Die Versuche wurden in der Hauptsache an Diphtheriebazillen, teilweise auch an anderen pathogenen Bakterien (*B. coli*, *pyocyaneus*, *typhi*, *Streptococci*, *Staphylococci*) ausgeführt.

Hierbei zeigte sich:

1. Die Einführung von Halogen (Cl, Br) in Phenol steigert die Desinfektionskraft entsprechend der Zahl der Halogenatome (1 Molekel Pentabromphenol hat die gleiche Wirkung auf Diphtheriebazillen wie 500 Moleküle Phenol).

2. Die Einführung von Alkylgruppen in Phenol bzw. Halogenphenole steigert die Desinfektionswirkung (Tribrom-*m*-xylenol ist 20 mal so wirksam wie Tribromphenol, Tetrabrom-*o*-Kresol mehr als 16 mal so wirksam wie Tetrachlorphenol).

3. Die Verbindung zweier Phenole bzw. Halogenphenole direkt (Biphenole) oder durch Vermittlung einer CH_2 -, CHOH -, CHOCH_3 - oder CHOC_2H_5 -Gruppe steigert die Desinfektionskraft (Einzelheiten vgl. Tabelle IV).

4. Die Verbindung zweier Phenolgruppen durch CO oder SO_2 vermindert die Desinfektionskraft.

5. Die Einführung von CO_2H in den Kern vermindert die Desinfektionskraft.

6. Unter unsrern neu gefundenen *Desinficientia* von großer Wirkung gegen gewisse pathogene Bakterien sind besonders hervorzuheben:

*Tetrabrom-*o*-Kresol* (praktisch sehr wenig giftig),

entwicklungshemmend auf Diphtherie 1:200000 (Phenol 1:800);

abtötend in 1%iger Lösung auf Diphtherie in weniger als 2 Min. (Phenol 1% mehr als 10');

abtötend in 1%iger Lösung auf Coli weniger als 5' (Phenol 1% mehr als 60');

Tetrachlor-o-biphenol (etwas giftig);

Tetrabrom-o-biphenol (etwas giftig);

entwicklungs hemmend auf Diphtherie bis 1:640000 (Phenol 1:800);

abtötend in 1%iger Lösung auf Diphtherie weniger als 2' (Phenol 1% mehr als 10');

abtötend in 1%iger Lösung auf Coli weniger als 5' (Phenol 1% mehr als 60');

Hexabromdioxydiphenylcarbinol (praktisch ungiftig);

entwicklungs hemmend auf Diphtherie 1:200000 (Phenol 1:800);

abtötend in 1%iger Lösung auf Diphtherie 2 bis mehr als 10' (Phenol 1% mehr als 10').

7. *Hexabromdioxydiphenylcarbinol*, das gegen gewisse pathogene Bakterien hoch wirksam ist, ist gegen Wasserbakterien wenig wirksam und eignet sich nicht zur Desinfektion von Nahrungsmitteln.

8. Mit Einführung von Halogen in Phenol sinkt zunächst die Giftigkeit (Monobromphenol), steigt dann wieder an, erreicht bei Tribrom- und Trichlorphenol etwa die gleiche Höhe wie bei Phenol und erhöht sich stark im Tetra- und Pentahalogenphenol. Die Einführung von Halogen vermindert die Krampfwirkung des Phenols und Kresols und hebt sie bei den höheren Halogenverbindungen ganz auf.

Die Einführung der CH_3 -Gruppe kompensiert die Giftwirkung des Halogens.

9. Unsere wirksamsten Desinficientia (*Tetrabrom-o-Kresol*, *Hexabromdioxydiphenylcarbinol*, *Tetrachlor-o-biphenol*) versagen in Serum, obgleich sie es nicht fällen.

Damit erklärt sich, daß uns eine innere Desinfektion (besonders gegen Diphtheriebazillen an Meerschweinchen und Kaninchen und gegen Streptococcen an Mäusen) nicht gelang.

Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien* †

P. EHRLICH

Aus dem Institut für experimentelle Therapie und dem Georg-Speyer-Hause zu Frankfurt a. Main.

Zu den therapeutischen Problemen, die gerade im Augenblick die moderne Medizin am meisten bewegen, gehört unzweifelhaft die Bekämpfung der durch Trypanosomen bedingten Tier- und Menschenkrankheiten. Die hoffnungsvollen Resultate, die gerade bei der Bekämpfung der so verheerenden afrikanischen Schlafkrankheit von AYRES KOPKE,¹ von BRODEN und RODHAIN,² von TODD,³ von VAN CAMPENHOUT,⁴ von BREINL und TODD,⁵ sowie insbesondere an einem sehr grossem Material von ROBERT KOCH⁶ erzielt wurden, haben die allgemeine Aufmerksamkeit auf dieses so wichtige Gebiet gelenkt. Es dürfte Sie daher vielleicht interessieren, wenn ich Ihnen hier über die rein experimentelle Seite der Frage, die ausschliesslich auf Tierversuchen beruht, in kurzem berichte. Denn entsprechend der modernen Richtung unserer Wissenschaft hat auch hier die experimentelle Therapie für die Praxis den mühseligen Aufklärungsdienst übernommen. Hunderte, Tausende von Substanzen mussten erst im Tierversuch erprobt werden, ehe die Auslese der nur zwei oder drei Substanzen, die überhaupt für die Heilversuche ernsthaft in Betracht gezogen werden können, erreicht wurde. Eine weitere Bedeutung dieser Richtung ist darin zu sehen, dass es durch sie möglich ist, in wichtige Details des Heilvorganges Einblick zu gewinnen und Störungen desselben aufzuklären. Ein Teil der Erscheinungen, die ich in meinen Tierversuchen aufgefunden habe, scheinen in ganz genau derselben Weise auch bei der Behandlung des Menschen aufzutreten, und es ist gar nicht zu bezweifeln, dass die humane Therapie auch in Zukunft auf andere bedeutungsvolle Erscheinungen, über die ich heute berichten werde, stossen wird. Abgesehen hiervon, lässt die experimentelle Richtung einen näheren Einblick in den Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe erhoffen.

I

Die Zeiten der reinen empirischen Therapie sind ja vorüber. Es ist das dringendste Bestreben von uns allen, einen näheren Einblick zu gewinnen in das „Wie und Warum“ der Heilwirkung. Sie wissen, dass mich gerade diese Fragen seit mehr als 25 Jahren beschäftigt haben. Meine so lange unbeachtet gebliebene Vorstellung, dass die Verteilung chemischer Körper im Organismus das Bindeglied zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirkung darstellt, fängt nun in den letzten Zeiten, nachdem sie als Urquelle der Seitenkettentheorie in der Immunitätslehre von Bedeutung geworden ist, endlich auch in ihrem eigentlichen Gebiete an, Boden zu fassen. Was wir wollen, ist eine *Chemotherapia specifica*, d. h. wir suchen chemische Mittel, die einerseits von bestimmten Parasiten aufgenommen werden und dieselben abzutöten imstande sind, die aber andererseits in den zur Abtötung nötigen Mengen von dem Organismus ohne zu grossen Schaden ertragen werden. Bezeichnen wir im Sinne meiner Anschauung Stoffe, die von den Parasiten verankert werden, als

* [Reprinted from *Berl. klin. Wschr.*, 1907; cf. Bibl. 178.]

† [Vortrag, gehalten in der Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft am 13. Februar 1907.]

¹ Ayres Kopke, *Trypanosomiasis humaine*, Rapport XV., Congrès international de Médecine, Lisbonne, April 1906. *Archivos de Hygiene et pathologia exóticas*, Vol. I., Fasc. 2, Lissabon, 31. Dezember 1906.

² Broden und Rodhain, *Archiv für Schiffs- u. Tropenhygiene*, Bd. X, 15. November 1906 u. Bd. XI, 1. Februar 1907.

³ Todd, *The treatment of human trypanosomiasis by Atoxyl*, *Brit. med. Journ.*, 5. V. 1905.

⁴, ⁵ Breinl und Todd, *Atoxyl in the treatment of trypanosomiasis*, *Brit. med. Journ.*, 19. I. 1907.

⁶ R. Koch, *Deutsche med. Wochenschrift* 1906 No. 5, und 1907, No. 2.

bakteriotrope oder allgemeiner nach HANS MEYER als ätiotrope, die Verankerung vom Organismus insgemein als organotrop, so werden solche spezifische Arzneimittel nur dann ihren Zweck erfüllen können, wenn die Ätiotropie stärker ist als die Organotropie. Das ist bei den Bakterien im allgemeinen nicht der Fall. Sie erinnern sich an die berühmten Versuche von KOCH, in denen er Milzbrand infizierten Tieren derartige Mengen Sublimat injizierte, dass die Bacillen bei Zugrundelegung der Desinfektionsversuche hätten abgetötet werden müssen; aber der Erfolg war in vivo ein vollkommen negativer. Die Tiere starben schneller, ohne dass eine Beeinflussung der Parasiten erreicht wurde. Es überwog also in diesem Falle die Organotropie ganz erheblich über die Bakteriotropie.⁷ Die Anschauung, dass ein Stoff nur auf Gewebe, von denen er verankert wird, wirken kann, ist ja eigentlich ein selbstverständliches Axiom, das seit Beginn der Medizin in den Köpfen gespukt hat. Sprach doch ein mittelalterlicher Anatom direkt davon, dass die Arzneimittel Spiculae hätten, mit denen sie sich in die Organe einspiessen, aber ich behaupte, dass diese an und für sich selbstverständliche Vorstellung in der Pharmakologie absolut unterdrückt worden ist, und dass bis zu meinen Arbeiten Versuche, dieses Axiom zu beweisen und für die Medizin nutzbar zu machen, überhaupt nicht vorhanden waren. Der Grund dieser Erscheinung liegt darin, dass es so ausserordentlich schwer hält, für die gewöhnlichen Arzneistoffe eine ins feine Detail gehende Vorstellung über die Verteilung im Organismus zu gewinnen, und dass diese Aufgabe im idealen Sinne überhaupt nur bei den Substanzen, die direkt sinnfällig sind, gelöst werden kann. Es sind diese die Farbstoffe. Meine Arbeiten über vitale Färbung, die mir zeigten, dass gewisse Farbkörper zu bestimmten Organanteilen besondere Affinitäten besitzen, führten mich auf den rechten Pfad. Musste doch in dieser biologischen Tatsache ein Anreiz zur therapeutischen Verwertung im Sinne einer lokalisierten Organtherapie liegen. So sagte ich im Jahre 1890 in Zusammenfassung früherer Äusserungen in meiner gemeinschaftlich mit LEPPMANN publizierten Arbeit „über schmerzstillende Wirkung des Methylenblau“:⁸ „Zweck einer solchen ist es, die Gesamtheit der Stoffe festzustellen, welche sich bei der Einverleibung in Zellen bestimmter Organe aufspeichern, und aus der Reihe dieser Stoffe die Mittel zu finden, welche bei krankhaften Veränderungen der betreffenden Organe therapeutisch wirksam sind. In dieser Beziehung ist die zellulare Therapie eine Konsequenz der spezifischen Zellenernährung, da ja nur die Stoffe die Zelle wirklich beeinflussen können, welche von ihr, wenn der Ausdruck gelten soll, gefressen werden.“

Auch ich bin nicht gleich im Anfang meiner Arbeiten auf die Anwendung des distributiven Standpunktes behufs Bekämpfung der Infektionskrankheiten gekommen. So erinnere ich mich, dass LEOPOLD LANDAU mir etwa 1880, als ich das Methylenblau als einen besonders geeigneten Bakterienstoff empfohlen hatte, den Vorschlag machte, dasselbe zur inneren Antiseptik zu benutzen, ohne dass ich mich entschliessen konnte, dieser Anregung Folge zu leisten. Als ich aber dann später die biologischen Verhältnisse des Methylenblau und seine Beziehungen zum Nervensystem im Tierversuch kennen gelernt hatte,⁹ als der darauf basierte, mit meinem Freunde LEPPMANN

⁷ Anmerkung: Vor einiger Zeit hatte ich in Gemeinschaft mit Dr. Bechhold (*Hoppe-Seyler, Zeitschrift für physiologische Chemie*, Bd. 47, Heft 2 u. 3, p. 173—199) eine Reihe von Halogenprodukten der Phenole und deren Derivate gefunden und konstatiert, daß einige dieser Substanzen, wie z. B. das Tetrabrom-o-kresol, gegenüber den Diphtheriebazillen eine desinfizierende Wirkung von ausserordentlicher Kraft besitzen. Dabei sind sie so ungiftig, dass es möglich war, dem Tierkörper ohne Schaden Dosen einzugeben, von denen schon weniger als der hundertste Teil genügt haben würde, die Bakterien *in vitro* in der weiteren Entwicklung zu hemmen bzw. abzutöten. Trotzdem versagten aber alle diese Mittel bei der inneren Desinfektion und zeigte es sich, dass schon das Bluts serum an und für sich in erheblichem Masse die Desinfektionswirkung hinderte, trotzdem an und für sich keine dieser Substanzen eine Eiweißfällung bewirkte. Wir kamen daher zu dem Schluss, dass die Bindung dieser Desinfizientien durch die Bakterien, welche ja die Desinfektionswirkung bedingen muss, eine lockere sein kann, die mehr oder weniger gelöst werde, sobald andere Substanzen hinzukommen, welche ebenfalls die betreffenden Desinfizientien chemisch oder physikalisch zu binden vermögen. Busk (*Biochemische Zeitschrift*, I. Bd., pp. 424—444) kam bei seinen photobiologischen Studien unabhängig von uns genau zu demselben Resultat, indem er zeigte, dass eine Hinzusetzung von Serum die toxische Wirkung einer grossen Menge sensibilisierender wie nichtsensibilisierender, verschiedenen chemischen Gruppen entnommener Stoffe gegenüber Paramäcien verringert resp. aufhebt. Für die Erklärung dieser Tatsache schliesst er sich vollkommen unserer Hypothese der Eiweißbindung an.

⁸ Deutsche med. Wochenschr., 1890, No. 23.

gemeinschaftlich unternommene Versuch,¹⁰ Neuralgien mit Methylenblau günstig zu beeinflussen, nicht ganz erfolglos verlaufen war, wagte ich es, das Methylenblau bei Malaria zu verwenden, und fand hier bei Direktor PAUL GUTTMANN das vollste Entgegenkommen. Gemeinschaftlich haben wir dann konstatiert, dass bei einigen Fällen einheimischer Malaria das Methylenblau sich als ein wirkliches Specificum bewährte. Bestätigungen sind vielfach und an einem grossen Material erfolgt — ich erwähne hier nur IVANOW und CARDAMATIS — während wieder andere Beobachter, zumal solche, die an Tropenmaterial arbeiteten, vorwiegend oder fast ausschliesslich negative Resultate zu verzeichnen hatten. Den jetzigen Standpunkt der Frage präzisiert RUGE in seinem Handbuch der Malariakrankheiten damit, dass „das Methylenblau sehr verschieden kräftig gegen die verschiedenen Parasitenarten wirkt. So ist seine Wirksamkeit gegenüber den Quartanparasiten derjenigen des Chinins zum mindesten gleich. Gegen die Tertianparasiten wirkt es schon weniger prompt und versagt gegenüber dem Doppeltertianfieber in der Hälfte der Fälle, und auch beim Tropenfieber mussten, wenn es wirken sollte, so hohe Gaben gegeben werden, dass unangenehme Nebenwirkungen aufraten“. Ich konnte damals diese Erscheinungen, die ich jetzt auf Grund meiner Trypanosomenstudien besser deuten kann, mir nicht erklären; ich sah aber ein, dass ohne Tierexperimente ein wirkliches Eindringen und eine Förderung der Methylenblautherapie gar nicht möglich war und musste daher dieses Studium vorläufig fallen lassen. Ich hatte mir aber schon damals vorgenommen, die erste Gelegenheit zu benutzen, um eine chemotherapeutische Bekämpfung der Protozoenerkrankungen systematisch zu erproben. Diese langersehnte Gelegenheit boten die tierpathogenen Trypanosomen, da diese auf kleinere Tiere sehr leicht zu übertragen sind und es hierdurch ein leichtes war, die Versuche in beliebig grossem Maasstabe durchzuführen.

Wie Sie wissen, existieren eine ganze Reihe von Tierkrankheiten die durch Trypanosomen bedingt sind. Ich erwähne hier nur die Nagana, die Tsetsekrankheit der afrikanischen Haustiere, die indische Surra, die Dourine oder Beschälkrankheit der Pferde und die südamerikanische Equidenkrankheit, Mal de Caderas, welche auch von dem heute als Gast hier anwesenden Herrn Prof. LIGNIÈRE eingehend studiert worden ist. Zu meinen ersten Versuchen diente ein Stamm des Mal de Caderas, den ich der stets bereiten Freundlichkeit des der Wissenschaft so frühzeitig entrissenen Prof. NOCARD zu verdanken hatte. Ich habe daher 1904 in Gemeinschaft mit Dr. K. SHIGA¹¹ zuerst eine grosse Reihe der verschiedensten Substanzen, die die Hundertzahl weit übersteigt, durchprobiert, um zu sehen, ob eine von ihnen irgend einen Einfluss auf die Erkrankung auszuüben imstande war. Ich fand unter den vielen Produkten endlich einen roten Farbstoff, der der Benzopurpurinreihe angehört, also einer Farbstoffklasse, die durch die grosse Verwandschaft zur Baumwollfaser ausgezeichnet ist, einen Stoff, der den Krankheitsverlauf bei Mäusen um wenige Tage verzögerte. Es war das zwar nicht viel, aber immerhin *etwas*. Wer wirklich Chemotherapie treiben will, der wird sich ohne weiteres klar zu machen haben, dass die Auffindung irgend einer Substanz, die gegen eine gewisse Infektion eine Wirkung ausübt, immer Sache des Zufalls sein wird; er wird auch sicher nicht erwarten, dass ihm gleich auf den ersten Anhieb eine optimale Substanz zufliegen wird, sondern er wird vielmehr zufrieden sein, wenn er überhaupt Stoffe von einer deutlichen, wenn auch beschränkten Wirkungskraft findet. Zweck der synthetischen Chemie ist es dann, diese Ausgangssubstanzen durch eingehende synthetische Versuche zu verbessern, indem neue Gruppen eingeführt, andere eliminiert werden, und so eine Pluralität von Verbindungen erzielt wird, unter denen man die optimale heraussuchen kann. Ich bin überzeugt, dass für derartige Untersuchungen am besten eigene

⁹ Deutsche med. Wochenschr., 1886, No. 4.

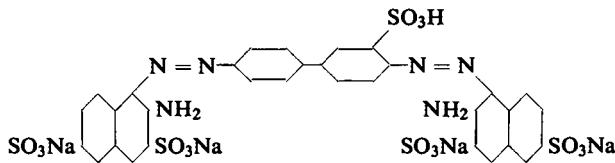
¹⁰ I. c.

¹¹ Berliner klin. Wochenschr., 1904, No. 13 und 14.

Institute für Chemotherapie gegründet werden, in denen die neuen Arzneimittel synthetisch erzeugt und gleichzeitig geprüft werden können. Dank der hochherzigen Stiftung von Frau FRANZISKA SPEYER ist unter dem Beirat von Herrn Prof. LUDWIG DARMSTÄDTER in Frankfurt das erste derartige Institut, das Georg-SPEYER-HAUS, errichtet worden. Damals, als ich meine Versuche anfing, fehlte mir die äussere Gelegenheit, um auf diesem Gebiete tätig zu sein, und ich bin daher Herrn Dr. ARTHUR WEINBERG zu stetem Danke verpflichtet, dass er mir durch lange Jahre unentwegt den reichen Schatz seines chemischen Wissens und Könnens zur Verfügung stellte. Durch diese seine Hilfe ist es mir möglich geworden, eine grosse Reihe neuer Farbstoffe der Benzopurpurinreihe zu gewinnen und darunter endlich einen ausfindig zu machen, — *das Trypanrot* — der imstande ist, eine wirkliche Heilwirkung auf den von uns benutzten Trypanosomenstamm zu erzielen.

a. BENZIDINFARBSTOFFE

Das Trypanrot wurde erzielt durch die Kombination von 1 Molekül tetrazotierter Benzidinmonosulfosäure und 2 Molekülen Naphthylaminidisulfosaurem Natrium, dementsprechend kommt ihm die Konstitution zu:



Durch die grosse Zahl der in ihm enthaltenen Säurereste, die die Zahl von 5 erreicht, ist es trotz des grossen Moleküls und im Gegensatte zu anderen Farbstoffen der Benzopurpurinreihe von einer absolut ausreichenden Löslichkeit. Um so auffälliger ist es, dass die bei Injektion von Tieren erzielten Färbungen von ausserordentlicher Haltbarkeit sind, indem nach solchen Injektionen die Tiere durch Wochen, ja durch Monate ihre Rotfärbung beibehalten, die nur ganz allmählich abblasst.

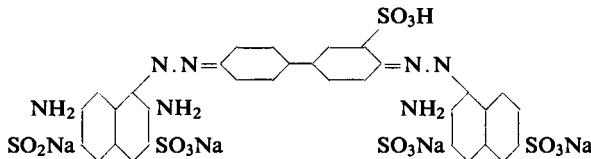
Der von mir für die Versuche verwandte Stamm der Mal de Caderas-Parasiten war damals so beschaffen, dass die Tiere am 4.—5. Tage an der Infektion zugrunde gingen, und zwar ohne Ausnahme zugrunde gingen. Eine spontane Heilung oder auch nur einen chronischen Verlauf haben wir bei unseren Tieren nie beobachtet. Injiziert man nun Mäusen 24 Stunden nach der Infektion, zu einer Zeit, in welcher im Blute schon vereinzelte Trypanosomen nachweisbar sind, Trypanrot, so findet man, dass am nächsten Tage die Parasiten verschwunden sind. In der grossen Mehrzahl der Fälle ist durch diesen Akt eine *definitive Heilung* der Tiere eingetreten, indem bei dauernder Beobachtung der Tiere, die sich über ein halbes Jahr und länger hinaus erstreckte, die Mäuse vollkommen gesund blieben. Ich glaube, dass dieses von mir 1904 gefundene Resultat von grosser Bedeutung ist, indem es die *Möglichkeit* zeigt, durch eine einmalige Injektion eines chemischen Körpers eine vollkommene *Sterilisation* des Organismus zu erzielen, das heisst, mit einem Schlage die Vernichtung der im Organismus schon in beträchtlicher Menge enthaltenen Parasiten herbeizuführen. Entziehen sich nur *wenige* Keime der primären Vernichtung, so bleiben die Tiere — und es kommt das bei der Trypanrotbehandlung ausnahmsweise vor — wochenlang trypanosomfrei. Aber dann tauchen plötzlich wieder einzelne Parasiten im Blute auf, die sich rasch vermehren und binnen wenigen Tagen den Tod des Tieres herbeiführen. Dieses Resultat wurde vollinhaltlich bestätigt durch LAVERAN bei Mäusen, die mit Mbori-Parasiten infiziert waren, und dann von HALBERSTÄDTER mit Parasiten, die von der Dourine herstammten.

Durch unsere Versuche war also zum ersten Male der Nachweis erbracht, dass im Prinzip eine solche Sterilisation des Körpers bei Trypanosomen möglich ist, und

gerade dieser Nachweis ist, wie ich glaube, eine Grundlage für die Richtung der späteren Forschung geworden.

Dass es sich bei diesen Versuchen nur um einen ersten Anfang handelte, habe ich in Gemeinschaft mit SHIGA schon in der ersten Arbeit aufs deutlichste zum Ausdruck gebracht, indem wir zeigten, dass das Trypanrot bei anderen Tierspezies, schon bei der Ratte, lange nicht den günstigen Erfolg hatte, wie bei Mäusen und dass gegenüber einer anderen Parasitenart, dem *Trypanosoma brucei* der Tsetse-Erkrankung auch bei der Maus ein Heilresultat fast vollkommen ausblieb. Dagegen gelang LAVERAN der wichtige Nachweis, dass durch eine kombinierte Behandlung von arseniger Säure und Trypanrot, von denen jedes für sich nur eine Lebensverlängerung, aber keine Heilung auslöste, ein volles Heilresultat erzielt werden konnte. Genau dieselben Beobachtungen hat auch Dr. EWALD FRANKE im Institut für experimentelle Therapie gemacht, indem er Heilresultate bei Kaninchen und auch bei Affen erzielte.

Die spätere experimentelle chemotherapeutische Forschung bewegte sich wesentlich in drei verschiedenen Richtungen, und zwar 1. in der Richtung der Verbesserung der Trypanotfarbstoffe. Ich selbst habe in Gemeinschaft mit Herrn Dr. WEINBERG eine grosse Reihe von Variationen, etwa 50 verschiedene Substitutionen des Trypanrots, untersucht. Die einzelnen Versuche, die ich später in Gemeinschaft mit Herrn Dr. WEINBERG publizieren werde, hier näher zu besprechen, würde ein zu weites Eingehen in sehr subtile chemische Details beanspruchen, und ich bemerke daher nur, dass unter den Substitutionsprodukten des Trypanrots, wie dem Oxytrypanrot, dem Amidotrypanrot, dem Amidoxy-trypansrot, dem Di-oxy- und Di-amido-Trypanrot, eins oder das andere eine etwas kräftigere Wirkung gegenüber dem Naganastamm zeigte als das Ausgangsmaterial. Erwähnen möchte ich ferner, dass in allen den als wirkungsfähig gefundenen Substanzen die im Naphthalinkern sitzenden Schwefelsäurereste die Position 3, 6 einnehmen, während die oben erwähnten neu eingeführten Reste am besten in die Position 7 des Naphthalinkerns verlegt werden.



Weiter möchte ich erwähnen, dass diese Untersuchungen schon im Dezember 1905 abgeschlossen waren, und dass ich eine der Substanzen, ein Amidotrypanrot obiger Konstitution schon Herrn Geheimrat KOCH auf seine Expedition zu Versuchen mitgegeben habe. Im Juni des vorigen Jahres haben dann NICOLLE und MESNIL im Institut Pasteur unter direktem Hinweis auf meine Trypanotarbeit und als deren Fortsetzung eine weitere sehr grosse Zahl synthetischer Farben geprüft, die ihnen zu diesem Behufe von den Farbfabriken vorm. Fr. Bayer & Co. hergestellt waren, unter denen sich natürlich eine grosse Zahl befand, die ich schon vor ihnen in Händen gehabt hatte. Besonders bemerkenswert ist hierbei, dass es ihnen gelang, auch blaue resp. violette Farbstoffe, die sich von der 1,8 Amido-Naphthol-3,6-Sulfosäure ableiten, zu erzielen, von denen einige gegen Mal de Caderas und Nagana sowie *Trypanosoma gambiense* bessere Wirkung ausübten als das Trypanrot selbst; dies allerdings nicht gegen alle Trypanosomenarten, da nach den Untersuchungen von WENYON das *Trypanosoma dimorphon* wohl besser auf roten Farbstoff reagiert.

b. BASISCHE TRIPHENYLMETHANFARBSTOFFE

WENDELSTADT verdanken wir Versuche, die auf eine neue Klasse von Verbindungen hindeuten, indem er den Nachweis erbrachte, dass Malachitgrün und Brillantgrün, also das Tetramethyl- resp. Tetraäthyldiamidodiphenylcarbinol schon in ausser-

ordentlich geringen Dosen imstande ist, die Trypanosomen zeitweise zum Verschwinden zu bringen. Allerdings waren die definitiven Heilresultate WENDELSTADT'S,¹² der mit der sehr schwer beeinflussbaren Form der Nagana bei Ratten arbeitete, zunächst keine befriedigenden, aber nichtsdestoweniger ist doch der von ihm erbrachte Nachweis, dass Gruppen der Triphenylmethanfarbstoffe überhaupt trypanocide Wirkung ausüben, von erheblicher Wichtigkeit. Besonders hemmend stehen aber der Verwendung des Malachitgrüns die starke Gifigkeit einerseits und die intensiven entzündungserregenden Eigenschaften andererseits entgegen. Ich selbst hatte schon mit Dr. SHIGA — und es waren dies die allerersten Farbstoffe, die ich überhaupt in Anwendung gezogen hatte — der Malachitgrünreihe nahestehende sulfonierte Verbindungen versucht, allerdings ohne eine trypanocide Wirkung zu erzielen. Genau dasselbe Resultat hat seinerseits WENDELSTADT mit den vom Malachitgrün sich ableitenden Sulfosäuren erhalten. Es war also die Absicht, durch Einführung des Sulfosäurerestes und die damit verbundene Herabminderung der Toxicität zu unschädlichen Heilstoffen zu gelangen, gescheitert, aber es boten sich noch andere Wege, dem gewünschten Ziele sich zu nähern. Ich habe schon früher konstatiert, dass einige Fuchsinfarbstoffe besser verwendbar wären, wenn man der Substitution der Äthylierung und Methylierung aus dem Wege geht. Von ophthalmologischer Seite ist durch eine Reihe von Arbeiten, und zwar insbesondere durch GRÄFLIN,¹³ KUWAHARA,¹⁴ VOGT¹⁵ der Nachweis erbracht werden, dass die basischen Anilinfarbstoffe, in die Conjunctiva des Auges eingeführt, je nach ihrer Konstitution sehr schwere, zum Teil Panophthalmie auslösende Veränderungen hervorrufen. Was speziell das *Rosanilin* anbetrifft, so hatte sich bei diesen Studien gezeigt, dass mit dem vermehrten Eintreten von Methyl- und Äthylgruppen in das Salz des Rosanilins die ätzenden Eigenschaften des entstehenden Farbstoffes zunehmen. In diesen Fällen geht somit die Einführung von Alkylen in die Amidogruppe bei sonst gleichbleibender Konstitution proportional mit der Gifigkeit des Farbstoffes. So übt das einfache salzsäure Rosanilin (Fuchsin) nur relativ geringe Reizerscheinungen aus. Werden die Amidogruppen 3—4 fach alkyliert, so nimmt die Gifigkeit erheblich zu. Wird die Äthylierung und Methylierung noch stärker (5—6fach), so steigert sich auch die Toxicität entsprechend. Die Reizwirkung auf das Kaninchenauge ist so heftig, dass schon Dosen von wenigen Milligramm zur Panophthalmie führen.

In Gemeinschaft mit meinem bewährten Mitarbeiter Herrn Dr. E. FRANKE habe ich im Jahre 1905 nach dieser Richtung hin ausgedehnte Versuche angestellt. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass die Derivate des Rosanilins, in denen die Amidogruppe durch Alkyle, Methyle, Äthyle, Benzyle substituiert sind, toxischer wirken als das Fuchsin, und dass sie insbesondere bei der Maus Indurationen innerhalb des Injektionsbereichs und ausgedehnte Nekrosen auslösen. Eine trypanocide Wirkung besitzen die Mehrzahl dieser Stoffe — ich habe in dieser Beziehung erprobt Hexamethylviolett, Hexäthylviolett, Tetramethyldiamidobenzylrosanilin als Vertreter der vollkommen substituierten Rosaniline, ausserdem noch niedriger alkylierte Produkte bis hinab zu dem Monoäthyl-*p*-rosanilin. Aber die Verwendung dieser Substanzen im Versuch an Mäusen ist wegen der schweren Schädigung der Tiere durch relativ geringfügige Dosen fast ganz ausgeschlossen, insbesondere die Wiederholungen der Injektionen, die so häufig notwendig werden. Auch beim Menschen dürften wegen der lokalen Reizerscheinungen diese Substanzen subcutan nur mit äusserster Vorsicht anzuwenden sein.

Es liegen nun einige Möglichkeiten vor, diese Verhältnisse günstiger zu gestalten. Schon im Jahre 1887 hatte ich in meinem Aufsatze „Zur therapeutischen Bedeutung

¹² Wendelstadt u. Fellmer, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1904, S. 1711. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1906, Bd. 52.

¹³ Gräflin, *Zeitschr. f. Augenheilk.*, 1903, Bd. 10.

¹⁴ Kuwahara, *Archiv f. Augenheilk.*, 1904, Bd. 49.

¹⁵ Vogt, *Zeitschr. f. Augenheilk.*, 1905, Bd. 13, 1906, Bd. 15.

der substituierenden Schwefelsäuregruppe¹⁶ den Nachweis erbracht, dass bei einer Reihe chemischer Verbindungen, Farbstoffen, Alkaloiden, Phenolen usw. durch die Einführung des Schwefelsäurerestes eine Herabminderung der Toxicität bedingt wird, und auch die Erklärung dieser Erscheinung, die wohl als die Grundlage der später von HANS MEYER und OVERTON erfolgreich bearbeiteten Lipoidtheorie gelten kann, gegeben. Aus den oben erwähnten Versuchen von WENDELSTADT, wie meinen eigenen unpublizierten Versuchen, die eine grosse Reihe von Sulfosäuren der basischen Farbstoffe umfassen, ging nun hervor, dass die Einführung eines Schwefelsäurerestes und die damit bedingten Veränderungen der Verteilung des Farbstoffes in den Organen und Geweben die trypanfeindliche Wirkung vollkommen aufhebt. Genau dasselbe gilt auch von dem Rest der Carbonsäure. Ich habe in dieser Beziehung das Chromviolett (das neben zwei Dimethylanilinresten als dritte Komponente die Salicylsäure enthält), das Chromblau, das den Rest der Naphtholcarbonsäure enthält, sowie das Azogrün, in welchem 1 Molekül Salicylsäure durch Vermittelung der Azogruppe an den Rest des Malachitgrün gekuppelt ist, vollkommen wirkungslos gefunden.

Man könnte nun daran denken, dass die Schwefelsäuregruppe und der Carboxylrest zu schwer sind und dass der saure Charakter, den sie dem Farbmolekül verleihen, eine vollkommene Umänderung der therapeutischen Wirkung bedingt. Es erschien daher angebracht, eine Gruppe von geringerer Wirksamkeit — und als solche kommen die Hydroxylgruppen wohl an erster Stelle in Betracht — in den Farbstoffkomplex einzuführen. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass das Ortho-, Meta- und Para-Malachitgrün, das durch Kombination der entsprechenden Oxyaldehyde mit Dimethylanilin und nachträgliche Oxydation der entstehenden Leukobase hergestellt wurde, weniger toxisch und indurativ wirkt. Es wurden weiterhin Dioxyderivate des Malachitgrüns untersucht, in denen die Hydroxyle in dem nichtamidierten Phenylrest enthalten sind, so das vom Brenzkatechin sich ableitende Protoblau LIEBERMANN's und das entsprechende Resorcinderivat; weiterhin das den Pyrogallolrest enthaltende Trioxymalachitgrün und das Ortho-oxy-hexa-Methyl-para-Rosanilin, das aus dem MICHLER'schen Tetramethyldiamidodiphenylketon- und Dimethyl-metamidophenol entsteht. Geprüft wurden ferner einige Derivate in dem Substitutionsprodukt des Pararosanilins, die in Orthostellung noch durch weitere mehr indifferenten Gruppen substituiert waren, so das schön violette Trimethoxypara-rosanilin aus Orthoanisidin, das schön rote Trichlorpararosanilin aus Orthochlor-anilin und die entsprechende Trijodverbindung. Alle die genannten Stoffe, die Herr Dr. WEINBERG besonders herstellen liess, zeigten im Vergleich zum Ausgangsmaterial, dem Pararosanilin, das, wie gleich zu schildern ist, in jeder Versuchsform eine erhebliche Trypanwirkung erkennen lässt, eine ganz erhebliche Abschwächung der trypanociden Funktion.

Die Residualkraft der eben erwähnten Körper ist nicht erheblich genug, um bei der als Standardmethode gewählten einmaligen Injektion der Dosis bene tolerata bei Beginn der manifesten Blutinfektion noch erhebliche Erfolge zu erzielen.

Es bedarf hier zweckmässiger Abänderungen, z. B. Verwendung geeignet farb-empfindlicher Stämme und Farbinjektion gleich nach der Infektion, um Spuren von trypanocider Funktion zu erkennen. Das allerfeinste Reagens dürfte aber wohl das Kombinationsverfahren darstellen, das darin besteht, dass ein Gemisch der betreffenden Farbbase mit einem anderen trypanfeindlichen Stoff, z. B. dem Trypanrot, injiziert wird. Erhöht die Beigabe der Farbbase in offensichtlicher Weise die Wirkung der geeignet gewählten Trypanrotdosis, so ist die trypanosomenfeindliche Wirkung des betreffenden Zusatzes erwiesen. So fand ich z. B., dass einige der obenerwähnten Hydroxylderivate des Malachitgrüns imstande sind, im Verein mit Trypanrot, das an und für sich bei dem verwendeten Naganastamm nur lebensverlängernd wirkt, eine definitive Heilung hervorzurufen.

¹⁶ Therapeutische Monatshefte, März 1887.

Etwas höhere Grade trypanfeindlicher Eigenschaften können bei genügender Resorptionsfähigkeit der Farbstoffe durch die *Fütterungsmethode* erkannt werden. Mäuse werden 1—2 Tage mit einer vorher erprobten Farbstoffdosis, die mit Cakespulver vermengt wird, vorgefüttert, dann infiziert und der Krankheitsverlauf unter Fortführung der Fütterung beobachtet. Bei einem derartigen Mäuseversuch, bei dem die Kontrolle am dritten, spätestens am vierten Tage starb, betrug die Krankheitszeit bei der Fütterung mit Paraoxymalachitgrün 5 Tage, bei Oxyhexamethylviolett 4 Tage, bei Trioxymalachitgrün 5 resp. 6 Tage, bei Trimethoxypararosanilin 12 Tage, bei Brillantgrün 16—20 Tage. Es zeigt sich also hier, dass das Trimethoxypararosanilin eine stärkere Wirkung ausübt als die einfachen Oxyderivate des Malachitgrüns und Methylviolets. *Wir sehen, wenn wir resümieren, dass die trypanfeindliche Wirkung des Rosanilins durch die oben erwähnte Substitution verändert wird, und dass sie zwar am allerstärksten, bis zum vollkommenen Verschwinden, durch die Säurereste, sehr erheblich durch Oxygruppen und noch sehr deutlich durch die letzt erwähnten Reste herabgesetzt wird.*

Die denkbarst indifferente Gruppe stellt der Methylrest dar. Ich habe daher in dieser Beziehung das Tritolylrosanilin (Neu-Fuchsin, Höchst), welches durch die Verkettung von drei Orthotolidinresten entsteht, und das einfache Fuchsin, das nur einen Orthotolidin- neben zwei Anilinresten enthält, geprüft. Die genannten Präparate nähern sich, wie vom chemischen Standpunkte leicht verständlich, der Fuchsinwirkung, sie sind sowohl bei Verfütterung als auch im Heilversuch wirksam. Das Tritolylfuchsin steht wegen mehr ausgesprochener indurativer Wirkung entschieden dem Parafuchsin nach, und hatte ich den Eindruck bei meinen Vorversuchen, als ob auch das gewöhnliche Fuchsin nicht dem Parafuchsin gleichwertig sei. Ich habe daher in den letzten zwei Jahren in meinen Versuchen mich vorwiegend auf die Verwendung des reinen Parafuchsins beschränkt,¹⁷ in welchem der Carbinolrest drei Anilinreste verbindet.

Das von mir verwandte *Parafuchsin* lässt bei jeder der oben geschilderten Verwendungsformen seine trypanfeindliche Wirkung erkennen. Bei unserer Standardmethode (einmalige Injektion nach dem ersten Erscheinen der Parasiten) bedingt es ein 7 bis 12 Tage langes Verschwinden der letzteren, und zwar sowohl der Parasiten des von mir verwandten Nagana- bzw. Dourine- und Caderasstammes, und verlängert die Lebensdauer bis zu 14—17 Tagen, event. darüber. Ich bemerke hierzu, dass der von mir verwandte *Naganastamm von ausserordentlicher Virulenz* ist. Die Parasiten erscheinen nach 24 Stunden, am zweiten Tage sind sie schon sehr zahlreich, und der Exitus erfolgt gewöhnlich noch vor Ablauf des dritten Tages.¹⁸ Zu den Injektionen verwende ich eine Lösung von Parafuchsinchlorhydrat in der Verdünnung 1:1000, und zwar derart, dass eine Maus von 20 g 1 ccm erhält. Die Injektionen rufen nicht selten Indurationen hervor, die von Nekrosen gefolgt sein können.

¹⁷ Am Tage meines Vortrages besuchte mich Geheimrat *Brieger*, um mir mitzuteilen, dass in seinem Institut von Stabsarzt *Weber* und Dr. *Krause* die Heilwirkung eines bestimmten Fuchsins, IDT, von *Cassella & Co.*, erprobt worden sei. Er war der Ansicht, dass es sich hier um ein Metatolidinderivat handelt, und dass gerade durch diese *Metaposition* ganz besondere Qualitäten des von ihm verwandten Stoffes hervorgerufen würden. Ich habe ihm damals sofort gesagt, dass es ausgeschlossen sei, dass in der Technik ein Metatolidinderivat im grossen hergestellt würde. Es hat sich auch später herausgestellt, dass diese Annahme von Geheimrat *Brieger* durch die wissenschaftliche Zeichnung: Diphenylmetatolypararosanilin hervorgerufen war. Es steht aber diese Bezeichnung *meta* nur in Beziehung zum Carbinolrest, und es befindet sich in dem betreffenden Fuchsin die Methylgruppe zum Carbinol in der *Metaposition*, zur Amidogruppe in der *Ortho*-stellung. Es handelte sich also bei diesem Präparat, wie mir auch Herr Dr. *Weinberg* auf meine Anfrage freundlichst telegraphierte, um den *Orthotolidinrest*, ergo um das seit den allerersten Zeiten in der Anilinindustrie hergestellte *Fuchsin*. Ich selbst habe genau das gleiche Fuchsin verwandt, und ist daher die in der Diskussion von Geheimrat *Brieger* ausgesprochene Ansicht, dass er ein anderes Fuchsin als ich verwandt habe, nicht zutreffend. Nach obigen Erörterungen brauche ich nicht hervorzuheben, dass irgend welche Vorzüglich dieses Fuchsins gegenüber dem Parafuchsin sicher nicht bestehen. Insbesondere ist seine Toxicität, wie vergleichende Untersuchungen zeigten, keine geringere als die des *Parafuchsins*. Ich kann daher auch eine besondere Wirkung der *Metaposition* nicht anerkennen, da im Parafuchsin eine solche Gruppierung überhaupt nicht vorkommt.

¹⁸ Der in dem *Brieger'schen* Institut verwandte Stamm war weit weniger virulent, indem laut dem Protokoll am dritten, in einem Falle sogar noch am vierten Tage nach der Infektion noch keine Parasiten im Blute nachweisbar waren und der Exitus zwischen dem 6. bis 8. Tage erfolgte. Trotzdem die Autoren verwunderlich hohe Dosen — etwa dreimal so viel Fuchsin als ich — injizierten, sind deren Behandlungsergebnisse doch nach keiner Richtung hin besser als die von mir erzielten, indem sie in *keinem einzigen Falle eine Dauerheilung* bei einmal ausgebrochener Erkrankung, auch nach wiederholter Injektion erreicht haben, was mir wiederholt möglich gewesen ist.

Eine Heilung habe ich durch eine einmalige Injektion so gut wie nie erzielen können. Dagegen habe ich nicht gar zu selten bei Wiederholung der Fuchsinbehandlung dauernde Heilung bei Maus und Ratte eintreten sehen. Eine Wiederholung der Injektion schien bei den Mäusen wegen der Induration schwer durchführbar, und so habe ich denn die Fuchsinbehandlung seit Jahren auf andere Weise, durch Verfütterung durchgeführt. Allerdings gilt es hier, einige technische Schwierigkeiten zu überwinden. Wenn man nach der von mir vor langen Jahren eingeführten Methode der Cakesverfütterung verfährt und das Cakespulver vor dem Verbacken mit einer wässrigen oder alkoholischen Lösung eines löslichen Fuchsinsalzes, z. B. des Chlorhydrats oder Acetats imprägniert, so wird man sehen, dass die Mäuse diese Nahrung verweigern und meist durch Verhungern zugrunde gehen. Offenbar beruht diese Erscheinung auf dem Umstande, dass der Geschmack des Fuchsins für diese Tiere ein sehr unangenehmer ist. Dieser Umstand lässt sich vermeiden, wenn man das Fuchsin in ein schwer lösliches Salz überführt, und zwar ist an allererster Stelle hierfür geeignet das ölsaure Salz. Ich habe, um die Resorption noch weiter zu begünstigen, einen Überschuss von Ölsäure für zweckmäßig gehalten.

Man stellt sich zunächst eine durchaus haltbare Stammlösung dar, indem man 1 g Parafuchsinsbasis in 90 g Alkohol und 10 g Oleinsäure I *Kahlbaum* heiß löst. Mit dieser Lösung werden Albert-Cakes getränkt (1 ccm = 0,01 g Parafuchsinsbasis) diese sodann getrocknet, zerrieben und mit Hilfe von Wasser oder Milch nach Zusatz von 0,6 g Glidin pro Cake zu möglichst konsistentem Teig angerührt, der auf Glasplatten ausgerollt und nach Zerschneiden in kleine Plättchen getrocknet wird.

Diese Nahrung wird nach kurzer Angewöhnung von den Mäusen, insbesondere ausgewachsenen Mäusen, sehr gut aufgenommen, und habe ich gesehen, dass einige Tiere andauernd viele Monate hintereinander auf diese Weise ernährt werden konnten, ohne dass irgend eine Schädigung der Gesundheit auftrat. Natürlich wird man sich nicht hierauf verlassen, sondern man wird durch das Gewicht die Nahrungsaufnahme kontrollieren und bei Sinken des Körpergewichtes eine Pause normaler Ernährung eintreten lassen. Diese Methode hat sich bei meinen Versuchen auf das allerbeste bewährt, und es ist mir hiermit gelungen, bei Verwendung von Fuchsin allein definitive Heilresultate zu erzielen.

Wenn man eine infizierte Maus therapeutisch behandeln will, so empfiehlt es sich bei rapide verlaufenden Infektionen, da ja die Resorption bei Fütterung etwas verlangsamt wird, zunächst eine Injektion mit Fuchsin vorzunehmen, an diese sofort eine 8—10 tägige Fütterung anzuschliessen und dieselbe, immer unter Kontrolle des Gewichtes, mehrmals zu wiederholen. Selbstverständlich kann die Füttermethode in beliebiger Weise mit anderen chemotherapeutischen Agentien kombiniert werden. Man kann Atoxylinjektionen vornehmen und dann mit Fuchsin füttern, man kann Atoxyl- und Fuchsinfütterung abwechseln lassen usw. usw.

Ich glaube, dass auch für die Behandlung des Menschen die enterale Zuführung an erster Stelle in Betracht gezogen werden sollte. Ich bin der Ansicht, dass bei Menschen die Injektion von Fuchsinslösungen in irgendwie erheblichen Mengen, etwa von $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ g Fuchsin immerhin sehr schmerhaft sein und unangenehme Indurationen auslösen könnte. Ich würde daher für die humane Therapie auch die Verfütterung des Parafuchsins empfehlen, und zwar scheint die Anwendung des ölsauren Salzes unter Verwendung eines Überschusses von Ölsäure am rationellsten. Vielleicht würde es sich empfehlen, auf 1 Teil Parafuchsinsbasis 10—15 Teile Ölsäure zuzusetzen und diese Mischung nach der für die Bildung des ölsauren Salzes notwendigen Erhitzung in Kapseln abzufüllen oder mit einem indifferenten Agens in Pillen überzuführen. Ein wesentlicher Erfolg wird hierbei nur erhofft werden können, wenn man die Tagesdose möglichst gross wählt. Ich denke, dass 1 g der Fuchsinsbasis, die gleichmäßig über den Tag verteilt wird, vielleicht als Anfangsdosis in Betracht gezogen werden könnte. Hervorheben möchte ich noch, dass ich glaube,

dass die Fuchsinmethode nur als *Kombinationsmittel* dienen soll, welche dazu bestimmt ist, die Wirkung des Atoxyls oder anderer geeigneter Stoffe zu erhöhen.

Selbstverständlich bin ich der Ansicht, dass mit der Auffindung des Parafuchsins noch nicht das letzte Wort in der Verwendung der basischen Farbstoffe gesprochen ist. Ich selbst habe schon vor Jahren eine große Anzahl derartiger basischer Farbstoffe ausprobiert, wobei ich auf das Beste durch meinen damaligen Mitarbeiter Herrn Dr. RÖHL unterstützt worden bin. Insbesondere wurden untersucht Analoga des Triphenylcarbinols, in denen eine oder mehrere Phenylgruppen durch andersartige Reste ersetzt waren. Ich erwähne hier nur das Tiophengrün, das aus Tiophenaldehyd mit Dimethylanilin und Oxydation der Leukobase entsteht. Dasselbe ist ähnlich wirkend, aber noch giftiger als Malachitgrün. Weiterhin kamen zur Untersuchung eine Anzahl von Farbstoffen, die den *Rest des Methylindols* enthalten, und von denen ich verschiedene Vertreter der Freundlichkeit der *Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.* in Elberfeld verdanke. Farbstoffe, die aus zwei Dimethylanilinresten und 1 Methylindolrest, weiter aus 2 Diäthylanilinresten und 1 Methylindolrest, dann aus 2 Monoethylorthotoluidenresten und 1 Methylindolrest hergestellt wurden, waren ganz wirkungslos. Nur ein einziger Farbstoff, der 2 Diäthylanilinreste und einen B₃ Chlormethylindolrest enthielt, zeigte eine schwache Wirkung. Ganz minimal wirksam war fernerhin ein von Prof. FREUND erhalten roter Farbstoff, der 2 Methylindolgruppen und 1 Dimethylanilingruppe enthielt. Weiterhin wurde ein von mir gefundener wunderschön roter Farbstoff untersucht, der durch Kondensation von 2 Mol. Antipyrin mit 1 Mol. Dimethylamidobenzaldehyd und nachträglicher Oxydation entstanden war. Dieses *Diantipyriinrot* war trotz Anwesenheit der zwei therapeutisch wirksamen Antipyrinreste vollkommen wirkungslos.

Methylenazur, Methylenviolett, Neutralrot, Diäthylthionin, Neu-Methylenblau hatte schon SHIGA als wirkungslos erkannt. Ebenso unwirksam erwies sich eine Reihe *farbiger Alkaloide*, wie Berberin, Chelidonin und Sanguinarin. Das gleiche gilt von dem Flavanilin, einem basischen Farbstoff der Chinolinreihe.

Von der Akridinreihe wurde eine Anzahl Vertreter, darunter auch das Chrysanilin (Phosphin), untersucht; dieselben erwiesen sich als wirkungslos.

Die basischen Azofarbstoffe, von denen Chrysoidin und Bismarckbraun geprüft wurden, waren ebenfalls ohne Wirkung.

Schon in der Publikation von SHIGA und mir haben wir erwähnt, dass damals bereits Hunderte von Verbindungen systematisch von uns erprobt waren, und seither ist noch eine weit grösse Zahl von neuen Präparaten hinzugekommen. Wenn man nun bedenkt, dass ein Teil dieser Farbstoffe extra synthetisch hergestellt worden ist und dass jedes der Präparate systematisch auf Toxizität an einer Reihe von Tieren erprobt und dann im Heilversuch geprüft werden muss, so wird man die ungeheure Menge der Arbeit, die im Laufe der Jahre geleistet werden musste, abschätzen können. Demgegenüber ist die effektive Ausbeute an brauchbaren Präparaten, wie aus diesen Angaben ersichtlich, eine ganz minimale, und wird es die mühsame, aber nicht aussichtslose Aufgabe der experimentellen Therapie bleiben, die ja wie im hiesigen Institut so im Pariser Institut Pasteur, im Liverpooler Tropeninstitut und an anderen Stätten eifrig gepflegt wird, für die Praxis immer neue Typen wirkungskräftiger Substanzen ausfindig zu machen.

c. ATOXYL

Die dritte und zurzeit die wichtigste Gruppe ist die Gruppe des Atoxyls. Wie Sie wissen, hat LAVERAN im Jahre 1903 den Nachweis erbracht, dass arsenige Säure eine ausgesprochen abtötende Wirkung auf die Parasiten ausübt, jedoch war dieselbe nicht stark genug, um eine Heilung der Tiere durchzuführen.¹⁹ Das Verdienst, das

¹⁹ Die in der Literatur vorhandenen Angaben über die chemische Beschaffenheit des Atoxyls haben sich bei den eingehenden Untersuchungen desselben, bei denen ich besonders und auf's beste durch Herrn Dr. Bertheim unterstützt wurde,

Atoxyl beim Experiment verwandt und seine gute Wirkung erkannt zu haben, gebürt dem Liverpooler Tropeninstitut, an erster Stelle dann THOMAS²⁰ und THOMAS und BREINL.²¹ Dass bei der Therapie der Schlafkrankheit das Atoxyl vorläufig das wirksamste Mittel ist, dürfte Ihnen allen bekannt sein. Ich erwähne hier nur die Versuche von AYRES KOPKE²² in Lissabon, diejenigen von BRODEN²³ im Kongostaat und die Ihnen allen bekannten von ROBERT KOCH²⁴ in Ostafrika. Alle diese Untersucher sind darüber einig, dass es gelingt, mit Hilfe geeigneter Atoxyldosen auch bei schweren Fällen eine ganz wunderbare Besserung des Befindens selbst schwer kranker Patienten hervorzurufen: das Fieber schwindet, der Kräftezustand hebt sich, es verschwinden die Parasiten leicht aus dem Blute und den Lymphdrüsen, dagegen nach KOPKE weit weniger aus der Spinalflüssigkeit. Es ist auch nicht zu bezweifeln, dass in einem Teil der Fälle durch die systematische und konsequente Behandlung ein definitiver Heilerfolg zu erzielen ist, aber bei dem langen Verlauf der Krankheit und dem insigniösen Charakter derselben dürfte — und darüber sind alle die erwähnten Forscher und auch die französischen und englischen Experimentatoren, die experimentelle Heilversuche bei Infektionen mit *Trypanosoma gambiense* angestellt haben, einig — erst nach langen Zeiten ein definitives Urteil abzugeben sein. In dieser Beziehung sind die an einem nicht sehr grossen Material, aber doch systematisch durchgeföhrten Untersuchungen des Leiters des Lissaboner Tropeninstituts, AYRES KOPKE, schon aus dem Grunde, weil sie die längste Beobachtungs-dauer repräsentieren, von grösster Wichtigkeit. Derselbe hat jüngst über 10 Fälle berichtet, die mit Atoxyl behandelt waren, und zwar systematisch, unter Anwendung grosser Einzelgaben, nämlich 1,5 g pro Dosis, die zunächst alle 10 Tage wiederholt wurden. Trotz einer monatelang fortgesetzten Behandlung sind von 10 Patienten doch schliesslich 7 der Trypanosomiasis unterlegen, während drei andere sich in gutem Zustande befinden und möglicherweise geheilt sind oder auf dem Wege der Heilung sich befinden.

Ich selbst habe schon bei Beginn meiner Arbeit gemeinschaftlich mit SHIGA wohl als der erste diese Atoxylversuche an Mäusen gemacht, ohne aber bei den damaligen spärlichen Vorversuchen ein deutliches Resultat zu erhalten. Auch bei meinen jetzigen Versuchen und bei dem von mir verwandten Stamm sind die Resultate keine erheblichen. Als Maasstab der Heilwirkung benutze ich einen höchstvirulenten Stamm von Nagana, der, wie erwähnt, die Versuchstiere nach drei Tagen tötet. Die Heil-injektionen erfolgen 24 Stunden nach der Infektion. Ich habe nun gefunden, dass, wenn man 1 ccm einer $\frac{1}{3}$ proz. Lösung pro 20 g Maus injiziert, ausserordentlich selten, vielleicht nur in 5 pCt. Heilresultate bei meinem Stamm zu erzielen sind, also immerhin ein ungünstiges Ergebnis. Leider ist es bei dem mir zur Verfügung stehenden Mäusematerial nicht möglich, grössere Dosen: 1 ccm einer Lösung von 1:200 bis 1 ccm 1:150, wie sie von anderen Autoren angewandt worden sind, insgemein zu injizieren, da ein Teil unserer Versuchstiere infolge dieser grossen Dosen zugrunde gehen würde.

Ich glaube, dass solche Verschiedenheiten der Empfindlichkeit, die auch bei anderen Arsenikalien bekannt sind, nicht auf Zufälligkeiten beruhen, sondern dass es sich

als nicht zutreffend erwiesen. Das Atoxyl ist bisher als Metarsensäureanilid $66 \text{H}_5\text{NH A}_5\text{O}_2$ mit einem Gehalt von 37,6 pCt. organisch gebundenem Arsen beschrieben worden. Die Analyse zeigte, dass es einem 4 Moleküle Wasser enthaltenden Natron-salz entspricht, dessen Arsengehalt 24,1 pCt. beträgt. Die eingehende chemische Untersuchung hat nun gezeigt, dass im Atoxyl nicht, wie bisher angenommen wurde, der Arsensäurerest an der Amidogruppe haftet, sondern dass der letztere am Benzolkern verankert ist. Es handelt sich um ein Amidoderivat der von Michaelis dargestellten Phenylarsinsäure. Herr Dr. Bertheim hat durch die glatt erfolgende Überführung des Atoxyls in das Parajodanilin erwiesen, dass die beiden Reste zueinander in Parastellung sich befinden. Es ist also das Atoxyl als das Natronsalz der Paramidophenylarsinsäure zu bezeichnen. Nähtere Mitteilungen werden später folgen.

²⁰ H. W. Thomas, *The experimental treatment of trypanosomiasis in animals*, Proceedings of the Royal Society, Series B, Vol. LXXVI, No. B. 513, 9. Nov. 1905 — *Some Experiments in the Treatment of Trypanosomiasis*, British Medical Journal, 27. Mai 1905, p. 1140.

²¹ H. W. Thomas und A. Breinl, *Trypanosomes, trypanosomiasis and sleeping sickness*, Memoir XVI, Liverpool School of Tropical Medicine, 1905.

22—24 l. c.

hier um konstitutionelle Eigenschaften von einer ziemlichen Stabilität handelt, und bin auf Grund der nachfolgenden Experimente der Ansicht, dass jedes Individuum einen ganz bestimmten individuellen Gifftitre hat. Ich habe zunächst, um einen Überblick über die Resistenz meines Mäusematerials zu erhalten, 11 Mäusen eine Lösung 1:200 in der üblichen Abmessung: 1 ccm pro 20 g Körpergewicht, injiziert; von diesen blieben 7 am Leben, 4 starben. Als ich dagegen die Lösung von 1:150 anwandte, war das Resultat ein viel ungünstigeres, indem von 29 Versuchstieren nur 7, also ca. der vierte Teil, am Leben blieben. Wird bei den überlebenden Tieren nach längerer Zeit die gleiche Injektion vorgenommen, so überleben sie ohne die geringsten Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Es scheint mir hierdurch die Stabilität des Gifftitres erwiesen.

Ich habe nun die Gelegenheit benutzt, bei einigen solchen „gesalzenen“ Tieren die Heilwirkung grösserer Gaben Atoxyl auszuprobieren, speziell von Lösungen 1:200 bis 1:150, und habe mich überzeugt, dass hierbei die erhaltenen Resultate trotz der grösseren Dose nicht sehr viel gebessert wurden. Demgemäß entsprechen auch die therapeutischen Resultate, die MESNIL und NICOLLE²⁵ erhalten haben, genau den von mir beobachteten, trotzdem diese mit stärkeren Atoxyldosen (6 mg pro 20 g Maus — 1 ccm der Lösung 1:166) gearbeitet haben. Von 8 vor dem Erscheinen der Parasiten behandelten Naganamäusen sind noch 2—25 pCt. geheilt worden. Bei dem von mir als Standardmethode verwandten Heilverfahren (einmalige Injektion bei manifester Bluterkrankung) war dagegen auch in Paris der Erfolg ungenügend.

Ich muss daher annehmen, dass der von mir verwandte höchstvirulente Nagana-stamm im Organismus der Maus durch Atoxyl nur sehr schwer zu beeinflussen ist und dass darauf die ungünstigen Resultate zurückzuführen sind. Dagegen wird bei Verwendung von atoxylempfindlicheren Stämmen auch bei der Maus durch Atoxyl ein guter Erfolg zu erzielen sein. Hierdurch erklärt es sich, dass die Resultate bei Infektionen mit *Trypanosoma gambiense* und dem von UHLENHUTH²⁶ geprüften Stämme der Dourine weit bessere sind als die vorher beschriebenen.

Dennoch ist es mir, trotz der Virulenz des Stammes, der Empfindlichkeit meines Mäusematerials möglich gewesen, mit einigen Derivaten ausserordentlich gute Behandlungsresultate zu erzielen. Ein solcher Stoff ist die Acetylparamidophenylarsinsäure, die für Mäuse weit weniger toxisch ist als das Atoxyl selbst, indem resistenter Tiere von 20 g sogar 1 ccm einer 5 proz. Lösung ohne Schaden ertragen. Bei meinem sehr empfindlichen Tiermaterial verwende ich dagegen nur eine Konzentration von 1:30 bis 1:40. Es ist interessant, dass die einzige Schädigung dieser Tiere, die mit grösseren Gaben dieses Präparats behandelt sind, darin besteht, dass sie zu Tanzmäusen werden. Vielen, die mein Laboratorium besucht haben, wird die grosse Zahl der künstlichen Tanzmäuse wohl aufgefallen sein, die dasselbe beherbergt. Die Tiere zeigen diese Erscheinung 8—9 Monate hindurch. Herr Prof. RUDOLF KRAUSE-Berlin war so freundlich, dass innere Ohr der Tiere zu untersuchen; es fand sich jedoch hierbei keine ausgesprochene Veränderung desselben. Mit Hilfe dieser neuen Verbindung ist es nun möglich, an der Maus auch bei meinem hochvirulenten Stamm, ausgezeichnete Heilresultate zu erzielen. Am ersten Tage nach der Infektion werden die Mäuse durch Injektion der Lösung 1:30 bis 1:40, die auch wiederholt werden kann, grösstenteils geheilt. Ja, es ist sogar möglich, noch am zweiten Tage, also zu einer Zeit, in der das Blut schon von Millionen von Parasiten durchsetzt ist und wo die Tiere ohne Behandlung ausnahmslos in 16—18 Stunden der Infektion erliegen würden, Erfolge zu erzielen. Schon 24 Stunden nach der Injektion sind mikroskopisch Parasiten nicht mehr im Blute nachweisbar, es empfiehlt sich aber, um eine vollkommene Sterilisation zu erreichen, die Injektion mehrmals zu wiederholen. Die so

²⁵ Mesnil u. Nicolle, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, No. 7.

²⁶ Uhlenhuth, *Untersuchungen über die Wirkung von Atoxyl auf Trypanosomen und Spirochaeten*, Deutsche medizinische Wochenschrift, No. 4, 24. Januar 1907.

erzielten Resultate sind dann aber wirkliche Heilungen. Von solchen darf man aber erst sprechen, wenn die Tiere nach mindestens halbjähriger Beobachtung dauernd parasitenfrei und gesund geblieben sind.

Es ist selbstverständlich, dass bei dieser immerhin eingreifenden Behandlung, die unter den schwierigsten Verhältnissen vorgenommen wird, ein voller Erfolg nicht garantiert werden kann. Einen Teil meiner arsenempfindlichen Tiere verlor ich daher auch durch Vergiftung. Eine kleine Übersicht über einige derartige Versuche, die 48 Stunden nach der Infektion angestellt worden sind und über die Herr Dr. BROWNING, der diese Versuche in der sorgfältigsten Weise angestellt hat, später noch eingehend berichten wird, lasse ich hier folgen:

Versuch No.	Zahl der behandelten Tiere	davon			
		geheilt	nach Recidiven geheilt	an Recidiven eingegangen	vergiftet
1	26	16	2	6	2
2	14	10	—	—	4
3	23	12	2	6	3
in Summa:	63	38	4	12	9
			42		

Es sind also im ganzen von 63 Tieren 42 geheilt, also genau zwei Drittel. Diese Zahl hätte noch erhöht werden können, wenn die Behandlung der Recidive regelmässiger durchgeführt worden wäre, was aber aus äusseren Gründen nicht der Fall sein konnte.

Allerdings beziehen sich diese Resultate ausschliesslich auf die Maus, da bei dieser Tierspezies das Acetyl derivat ganz besonders entgiftet ist, während dies z. B. für Pferd und Meerschweinchen durchaus nicht der Fall ist. Eine Übertragung der Resultate auf andere Tierspezies ist daher nicht zulässig, und scheint es notwendig zu sein, für jede Tierspezies und wohl auch für jede Trypanosomenart zunächst erst die am besten wirksame Substanz ausfindig zu machen. Naturgemäss handelt es sich hierbei um schwierige und zeitraubende Untersuchungen, doch hoffe ich in Bälde über vergleichende Untersuchungen verschiedener Substanzen und über deren Art und Wirkungsmechanismus berichten zu können.

II

Ich komme nun zu einem sehr interessanten und wichtigen Phänomen, das ich gleich im Anfange meiner Untersuchungen in Gemeinschaft mit SHIGA aufgefunden hatte und das später eingehend von Herrn Dr. FRANKE untersucht und in seiner Dissertation beschrieben worden ist. Es war uns aufgefallen, dass bei einzelnen Mäusen, bei denen eine vollkommene Sterilisation nicht geeglückt war, sondern Recidive aufgetreten waren, diese letzteren erst nach geraumer Zeit, nach 20, 30 Tagen und mehr zu konstatieren waren. Es war naheliegend, diese Erscheinung auf Immunität zu beziehen und haben wir, um das zu erweisen, bei Tieren, die mit Mal de Caderas infiziert, dann durch Trypanrot von ihren Trypanosomen befreit waren, in unmittelbarem Anschluss hieran neue Infektionen angestellt, die alle paar Tage wiederholt wurden. Ich lasse hier Tabelle 1 über Versuche folgen, die der Dissertation von Dr. EWALD FRANKE entnommen sind.²⁷

²⁷ Ewald Franke, Therapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung, Inaug.-Diss. (Giessen), Jena, 1905.

Es zeigte sich hierbei, dass diese Reinfektionen zunächst keine Folge hatten, indem die Versuchstiere anfangs trypanosomenfrei blieben. Erst gegen den 20.—22. Tag traten Parasiten auf, die dann in gewöhnlicher Weise, falls nicht weiterbehandelt wurde, rasch den Tod der Tiere herbeiführten. Aus diesen Versuchen ging hervor, dass es sich um eine Immunität handelte, die nur einen vorübergehenden Charakter hatte. Diese Immunität ist insofern spezifisch, als Infektionen mit anderen Trypanosomenstämmen, z. B. Mbori oder Nagana bei derartig vorbehandelten Tieren ohne weiteres in vollkommen typischer Weise angehen und zum Tode führen (*conf. HALBERSTAEDTER*²⁸).

Dennoch bin ich nicht der Ansicht, dass diese Immunitätsreaktion — und ich stehe hier in vollkommener Übereinstimmung mit ROBERT KOCH — dazu ausreicht, um einzelne Stämme als artverschieden zu differenzieren. Ich werde im Schlussteil meines Vortrages zu zeigen haben, dass auch Modifikationen, die sich von der gleichen Art ableiten, sich durch die Immunitätsreaktion in ähnlicher Weise voneinander unterscheiden lassen.

Was die Dauer der Immunitätsperiode anbetrifft, so ist diese nach unseren Beobachtungen an und für sich keine konstante, sondern sie ist, wie wir das in der Immunitätslehre so häufig finden, abhängig von zwei Faktoren: 1. von der Höhe der erreichten Immunität, und 2. von der Virulenz der in Aktion tretenden Parasiten. Je höher die Virulenz derselben ist, eine desto geringere Dauer wird die Immunitätsperiode haben, je geringer die Virulenz ist, je mehr wird sich dieselbe ausdehnen. So haben wir letztthin beobachtet, dass bei unserem Naganastamme, der offenbar durch die jahrelang fortgeföhrt und sorgfältigsten Passagen eine erhöhte Pathogenität gewonnen hatte, die Immunitätsperiode bis auf 10 Tage sinken konnte. Andererseits kann man sehr häufig beobachten, dass die *spontanen Recidive*, die gelegentlich bei diesen Behandlungen auftreten, erst nach weit längerer Zeit in Erscheinung treten. Wir selbst haben bei unseren Stämmen noch bis zum 60. Tage Recidive auftreten sehen. Ganz analoge Beobachtungen sind quoad Eintritt von Recidiven auch im Tierversuch von MESNIL und NICOLLE gemacht worden, die bei Ratten, die mit *Trypanosoma gambiense* infiziert waren, das Wiederauftauchen von Trypanosomen nach 100, sogar nach 150 Tagen beobachtet haben. Eine solche Verspätung ist offenbar nur dadurch zu erklären, dass die Parasiten resp. die einzelnen Keime, die der Vernichtung entgangen und durch die Immunitätsphase zunächst in der Entwicklung gehemmt waren, eine gewisse Abschwächung erfahren hatten, die vielleicht schon auf den initialen therapeutischen Schlag, vielleicht auch zum Teil auf eine sekundäre Schädigung durch die Antikörper zurückzuführen war. Solche Erscheinungen von vorübergehender Immunität sind, wie bekannt, nicht etwas für die Trypanosomenkrankheiten Spezifisches, sondern sie sind ein ganz häufiges Vorkommen auch bei verschiedenartigen Infektionen, insbesondere solchen mit Protozoen (Piroplasmen, Malaria-Plasmodien etc.).²⁹ Speziell erwähnen möchte ich hier noch das Recurrensfieber und weiterhin die Syphilis, bei der der Wechsel von Gesundheit und Neuausbrüchen von Exanthemen etc. wohl auch auf einen Wechsel in der Immunität zurückzuführen ist.

Es würde zu weit führen, dieses Verhalten, das man als „*Immunitas non sterilisans*“ bezeichnen könnte, hier eingehend zu schildern. — Die Endausgänge dieser Prozesse sind im wesentlichen zweierlei Art.

1. Es entstehen schliesslich Modifikationen der Parasiten, die infolge der Beeinflussung durch die Immunstoffe schliesslich ihrer schädigenden Wirkung auf den Wirt

²⁸ Ludwig Halberstaedter, *Untersuchungen bei experimentellen Trypanosomenerkrankungen*, Centralbl. f. Bakteriol. I. Abt., Bd. 28, H. 5.

²⁹ Sogar bei den experimentellen Mäusetumoren kann man ähnliches beobachten. Wenn man einer chondromimmunen Maus Partikelchen eines Chondroms beibringt, so bleiben diese monatlang, solange eben die Immunität andauert, ohne anzuwachsen an Ort und Stelle liegen. Erst nach dem Zurückgehen der Immunität beginnt ein allmähliches und langsames Wachstum. Die hierbei sich bildenden Chondrome sind aber im Gegensatz zu den normalen Verhältnissen der gefässlockenden Eigenschaften beraubt, wachsen daher weiss, nicht hämorrhagisch (*conf. Zeitschrift f. Krebsforschung*, V. Band, Heft 1 und 2).

Tabelle I Maus

Tag p. I.	18 g	17 g	15 g	16 g	15 g	15,5 g	17 g	15 g	18 g	14,5 g	15 g
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	+ 0,4	+ 0,4	+ + 0,4	+ + 0,4	+ + 0,4	+ + + 0,4	+ + + 0,4	+ + + 0,4	+ + + 0,4	+ + 0,4	+ + 0,4
3	+ 1.	- 1.	-	-	-	- 1.	-	-	-	- 1.	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

I = Trypanosomeninfektion. p. I. = post Infectionem. 0,4 = 0,4 ccm Trypanrot (1 proz. Lösung). - = keine Parasiten,
+ s. w. = sehr wenig, + = wenig, ++ = viel, +++ = sehr viel, tot = totale Infektion.

beraubt werden. Solches ist der Fall beim Texasfieber: anscheinend gesunde Tiere sind ständige Träger der Parasiten und damit Verbreiter der Krankheit.

2. Es existiert eine lange mehrmonatliche Pause von anscheinender Gesundheit. Beim Nachlassen der Immunität erfolgt dann das Auskeimen residueller Keime und Neuerkrankungen, die z. B. bei unseren Mäuseversuchen ausnahmslos im Laufe weniger Tage zum Tode führt.

Es ergeben sich vielleicht aus dem Gesagten auch einige therapeutische Konsequenzen, auf deren Begründung ich hier nur flüchtig eingehen kann. Im Anschluss an die Anschauungen, die ROBERT KOCH bei Malaria entwickelt hat, nehme ich an, dass bei mancherlei Protozoenerkrankungen eine Immunität von dauerndem Charakter lange nicht so leicht wie bei der Mehrzahl der bakteritischen Erkrankungen eintritt, und dass es erst einer längeren Durchseuchung des Organismus, speziell einer grösseren Zahl von Rezidiven bedarf, um einen gewissen Grad dauernder, durch Anwesenheit von Antistoffen charakterisierten Immunität zu erzeugen. Ist die erreichte Immunität nicht ausreichend, um alle Parasiten zu vernichten, so passen sich die Überbleibsel den vorhandenen Schädlichkeiten an. So fand FRANKE (S. 35 seiner Dissertation), dass die Parasiten des Mal de Caderas, die sich bei einem von Mal de Caderas geheilten Affen nach einer zweiten Infektion (trotz der Anwesenheit spezifischer Schutzstoffe!) entwickelt hatten, andere biologische Eigenschaften angenommen hatten und nun für die noch immer vorhandenen Antikörper unempfindlich geworden waren.

Durch ein derartiges Anpassen der Parasiten kann es unter manchen Umständen zu einer *Halbimmunität* kommen, wie eine solche das Texasfieber charakterisiert. Bei Trypanosomen hat KOCH in seinen Immunisierungsversuchen mit Trypanosomen, die durch Ratten-Hunde-Passagen abgeschwächt waren, genau dieselben Zustände bei Rindern erhalten. Die Tiere waren immun und anscheinend bei vollkommener Gesundheit, *zeigten aber bei der biologischen Prüfung nach langen Jahren noch Parasiten*. Eine ähnliche Beobachtung hat FRANKE an einem Mal de Caderas-Kaninchen gemacht, das mit Trypanrot behandelt und am 74. resp. am 134. Tage die bekannten Krankheitserscheinungen: Ödem an Kopf und Genitalien, Augenerkrankung durchmachte. Das Kaninchen wurde schliesslich geheilt und am 216. Tage neu infiziert mit unserem virulentesten Stamm von Mal de Caderas. Das Tier ertrug diese zweite Infektion mit dem vollvirulenten Material ohne Schädigung der Gesundheit, *blieb aber nunmehr Träger von Parasiten*.

Andererseits hat FRANKE aber auch Beobachtungen gemacht — dieselben beziehen sich auf Kaninchen und einen Affen — nach denen bei Tieren, die künstlich von ihren Trypanosomen geheilt waren, eine Heilung durch Chemikalien — Trypanrot — *leichter* erfolgte als bei normal infizierten Tieren. Unter diesen Umständen genügte schon eine einzige Injektion, um eine definitive Heilung herbeizuführen, während sonst eine Wiederholung der Behandlung hierzu nötig ist. Vielleicht handelt es sich bei der üblichen Quecksilbertherapie der Syphilis um etwas Analoges. Beiluetischer Erkrankung sind ja Immunitätsvorgänge sicher vorhanden. Ich verweise in dieser Beziehung auf die so wichtigen Beobachtungen von WASSERMANN und PLAUT³⁰ und NEISSER, BRUCK und SCHUCHT³¹ über den Antikörpergehalt der Cerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker, der ja jüngst von LEVADITI³² vollinhaltlich bestätigt worden ist.

Es ist nun sehr leicht möglich, dass die definitive Heilung, die ja erst im Verlaufe wiederholter Quecksilberkuren eintritt, dadurch zustande kommt, dass infolge des Turnus Recidiv — Kur — Immunitätsphase ein gewisser Grad von Dauerimmunität

³⁰ Wassermann u. Plaut, Deutsche mediz. Wochenschr., 1906 No. 44, S. 1769.

³¹ Neisser, Bruck u. Schucht, Deutsche mediz. Wochenschr., No. 48, 1906, S. 1937.

³² Levaditi, Les „Anticorps Syphilitiques“, Annales de l’Institut Pasteur, No. 2, 25. Febr. 1907, p. 438.

erreicht wird, der die Lues-Spirochaeten *quecksilberempfindlicher* macht und so eine vollkommene Sterilität ermöglicht.³³

Weiterhin möchte ich, um auf das Hauptthema zurückzukommen, zunächst erwähnen, dass, wie zu erwarten ist, auch bei der Trypanosomenkrankheit des Menschen genau dieselben Immunitätsphänomene vorkommen. GREIGH und GRAY haben schon derartiges angenommen, und ROBERT KOCH hat in seiner letzten Arbeit auch über solche Phänomene berichtet, wenn er sagt:

„Es ist überhaupt sehr beachtenswert, dass man vor der Atoxylbehandlung in den Drüsen fast immer binnen wenigen Minuten einige Trypanosomen, mitunter selbst viele findet, während dieselben, wenn sie nach der Behandlung wieder auftreten, immer nur in ganz vereinzelten Exemplaren und nach langem, mühsamem Suchen nachzuweisen sind. Öfters haben sie auch ein defektes Aussehen, als ob sie abgestorben wären. Es macht den Eindruck, als ob durch die Resorption der vom Atoxyl abgetöteten Trypanosomen ein gewisser Grad von Immunität erzeugt wird, welcher die Trypanosomen nicht mehr recht aufkommen lässt. Für diese Auffassung spricht auch noch die Beobachtung, dass in mehreren derartigen Fällen die Trypanosomen von selbst, d. h. ohne dass von neuem Atoxyl gegeben wurde, wieder verschwanden, was bei un behandelten Kranken nicht vorkommt.“

Genau das gleiche passagäre Verschwinden der Trypanosomen hat auch FRANKE bei seinen Tiersuchsen beobachtet. Ich verweise hier auf die abgedruckte Tabelle aus seiner Dissertation, in der die vier letzten Tiere diese Erscheinung zeigen.

Es ist ohne weiteres zu erkennen, dass diese Immunitätsperioden die Beurteilung des wirklichen Heilungseffektes eines Chemikals ausserordentlich erschweren. Die Heilung der Krankheit ist identisch mit einer vollkommenen Sterilisation. Wenn nun durch ein geeignetes Arsenikal, durch Atoxyl, fast die Gesamtheit der Parasiten beseitigt und die wenigen restierenden Keime durch den Eintritt und die Andauer der Immunität an ihrer Vermehrung verhindert werden, so wird zunächst der betreffende Patient, solange dieser Zustand besteht, sich so verhalten, als ob eine ganz erhebliche Besserung, die an Genesung streifen kann, erzielt wäre. Solange die Immunität besteht, wird auch der gute Zustand erhalten bleiben. Aber wirklich geheilt ist der Kranke erst dann, wenn kein Parasit mehr im Körper vorhanden ist, also vollkommene Sterilisation eingetreten ist.

Wenn wir nun bedenken, dass bei Mäusen die Immunitätsperiode zwei Monate andauern kann, dass bei Affen, die mit *Trypanosoma gambiense* infiziert waren, diese Periode 150 Tage betragen kann, so wird es uns, gerade bei der Schlafkrankheit, nicht Wunder nehmen, dass es sich hier um Immunitätsperioden von vielen Monaten handelt, wie das aus AYRES KOPKE's Beobachtungen mit Sicherheit hervorgeht. Deswegen ist auch von allen Forschern, die sich mit der Bekämpfung der Schlafkrankheit beschäftigt haben, das Urteil über *definitive* Heilung nach kurzen Fristen immer ein sehr reserviertes gewesen.

In dem gleichen Sinne äussert sich auch — um nur ein Beispiel anzuführen — E. MARTINI³⁴ in seiner jüngst erschienenen Monographie: „Freilich, zu weit dürfen die Hoffnungen schon jetzt, selbst in bezug auf das Atoxyl, auch noch nicht gehen; denn für die Bewertung der Heilerfolge kommt ein sehr schwerwiegender Umstand in Betracht, den ich bereits im Frühjahr 1906 auf dem Lissaboner Kongresse warnend hervorgehoben habe: die Trypanosomenkrankheit kann bis zu 7 Jahren dauern, ehe sie zum tödlichen Ende führt. Die auf Atoxyl scheinbar Genesenen dürfen wohl erst dann als wirklich geheilt angesehen werden, wenn Blut- und Cerebrospinal-

³³ Vielleicht kann man auch daran denken, von diesem Gesichtspunkte aus eine Abkürzung der Gesamtbehandlungsdauer der *Malaria* zu ermöglichen. Dieselbe würde darin bestehen, dass man bei Malaria-kranken, sobald sie durch Chinin anfallsfrei geworden sind, mit dem gleichen Malaria-stamm impft und die Neuerkrankung umgehend durch Chinin coupiert. Man würde auf diese Weise es vielleicht erreichen können, dass der Turnus der Heilungen, der zu einer genügenden Antikörperbildung notwendig ist und der sich bei dem gewöhnlichen Verlauf durch lange Jahre ausdehnen kann, in einem Minimum der Zeit erreichbar wäre.

³⁴ *Trypanosomenkrankheiten*, Jena, 1907. S. 32 u. 33.

flüssigkeit — durch negativen Ausfall von Infektionsversuchen mit hohen Dosen dieser Säfte (20—25 ccm) an empfänglichen Affen (*Macacus rhesus*) — als frei von Trypanosomen sich erwiesen haben; einfache Untersuchungen von Deckglas- oder Objekträger-Präparaten reichen für die Beurteilung dieser Frage nicht aus. Ja, möglicherweise gestattet der negative oder positive Ausfall der genannten Infektiositätsprüfungen noch nicht einmal ein bindendes Urteil, da nach den Untersuchungen BENTMANN'S (*l. c.*) die Trypanosomen sich zahlreich im Knochenmark halten können, während sie im peripheren Blute nicht oder nur spärlich nachzuweisen sind. Sind aber die betreffenden, für trypanosomfrei gehaltenen Individuen tatsächlich noch Trypanosomenträger, so dürften sie in den Gebieten dieser Krankheit zu den gefährlichsten Infektionsträgern werden können. Mit anderen Worten: Ehe ein bindendes Urteil über den Heilwert des einen oder anderen Medikaments gefällt werden kann, sind vielleicht jahrelange Beobachtungen sorgfältigster und mühsamster Art nötig. Einstweilen soll aber nicht nachgelassen werden, einerseits weiter nach Heilmitteln zu suchen, andererseits die lohnendste Anwendungsweise der bereits versuchten und Aussicht auf Erfolg bietenden herauszufinden.“

III

Ich komme nun zu Betrachtungen, die einen Teil der Biologie der Trypanosomen betreffen. Wie Sie wissen, verdanken wir ja einer Reihe der ausgezeichnetsten Untersucher eingehende Kenntnis über die Anatomie und Biologie der Trypanosomen. Nur ein einziges Gebiet ist bis jetzt nach dieser Richtung hin noch nicht gepflegt worden, und es betrifft dies gerade einen der wichtigsten Punkte, nämlich das, was ich als die *therapeutische Biologie der Parasiten* bezeichnen möchte. Lassen Sie mich zunächst mit den Tatsachen beginnen, die ich im Laufe von drei Jahren aufgefunden habe, und zwar in Gemeinschaft mit Dr. FRANKE, Dr. RÖHL und Dr. BROWNING, die sich mit dankenswertestem Eifer und dem grössten Verständnis an der Ausarbeitung und Festlegung der Tatsachen beteiligt haben.

a. ZÜCHTUNG ARZNEIFESTER STÄMME

Wie ich schon sagte, hatten wir festgestellt, dass es mit Verfütterung von Fuchsinfus gelingt, die Trypanosomen unserer Nagana lange Zeit aus dem Blute zum Verschwinden zu bringen. Nach Wochen erscheinen dieselben jedoch wieder und können nun durch eine zweite Fuchsinfütterung abermals beseitigt werden. Aber dieser Turnus lässt sich nicht beliebig lange fortsetzen, sondern es kommt schliesslich ein Zeitpunkt, in welchem die freien Intervalle immer kürzer werden, bis schliesslich der Erfolg der Fütterung ganz ausbleibt. Es bestanden nun zur Erklärung dieser Erscheinung zwei Möglichkeiten: die eine war die, dass vielleicht der Organismus der Mäuse durch die lange Fuchsinfektion die Fähigkeit gewonnen hat, dasselbe in irgend einer Weise, sei es durch Synthese, Zerstörung oder vermehrte Ausscheidung, unschädlich zu machen. Es konnte aber auch möglich sein, dass sich unter dem Einfluss der lang andauernden Fuchsinfektion eine Änderung der Parasiten eingestellt hatte, und dass ein fuchsinfester Stamm entstanden war. Die Entscheidung war eine einfache. Es genügte, aus einem derartigen Tier die Parasiten auf andere normale Mäuse zu übertragen und dieselben dann mit Fuchsinfus zu behandeln. Es zeigte sich hierbei, dass, wie vermutet worden war, die Parasiten in der Tat eine erhöhte Resistenz gegen Fuchsinfus gewonnen hatten.

Herr Dr. RÖHL hat mit grosser Sorgfalt nun diesen Stamm weiter gefestigt, indem er ihn immer von neuem auf Tiere übertrug, die tage- und wochenlang mit Fuchsinfus vorgefüttert waren und deren Organismus daher bis zu einem gewissen Grade mit Fuchsinfus gesättigt war. Infiziert man derartige nur kurze Zeit mit Fuchsinfus vorgefütterte Tiere mit unserem Original-Naganastamm — Dr. RÖHL hat das schon vor zwei

Tabelle 2
Infektion mit Parafuchsinstamm nach Vorfütterung mit Parafuchsinsin

Generation des Parafuchsinstamms	142	144	146	159	162	174
Dauer der Parafuchsins-Vorfütterung	6 Tage	6 Tage	6 Tage	7 Tage	8 Tage	7 Tage
Versuchstier (Maus)	a	b	a	b	a	b
Befund am 1. Tage	+ W.	+ W.	+ W.	+ W.	- W.	- W.
" " 2. "	++	++	++	++	++	++
" " 3. "	++	++	++	++	++	++
" " 4. "	++	++	++	++	++	++
nach der Infektion	tot	tot	tot	tot	tot (31/7)	tot

Jahren konstatiert — so geht die Infektion nicht an.³⁵ Beginnt man die Fütterung gleichzeitig mit der Infektion, so tritt nur selten ein Recidiv ein, und die Mehrzahl der Mäuse bleibt gesund, wenn man dagegen die Fütterung erst nach 24 Stunden einsetzen lässt, so ist das Eintreten von Recidiven die Regel, während die Heilung eine seltene Ausnahme darstellt. Der *Parafuchsinstamm* verhält sich nun ganz anders, indem er bei Tieren, die lange mit diesem Mittel vorgefüttert werden, schnell angeht und die Tiere am 3. oder 4. Tage tötet (siehe Tabelle). Unser gewöhnlicher Stamm tötet indessen Kontrollen ziemlich regelmässig am 3. Tage. Die kurze Lebensverlängerung bei den Fuchsinstämmen erklärt sich daraus, dass die Infektion in diesen Fällen aus technischen Gründen nur mit geringen Mengen Impfstoff (Blut entnommen aus Schwanzspitze) ausgeführt wurde (Tabelle 2).

Herrn Dr. BROWNING ist es nun späterhin gegückt, eine Reihe weiterer fester Stämme zu erzeugen, die nach demselben Prinzip gewonnen wurden, sei es durch Heranziehung der Fütterung, sei es durch die Injektionsmethode. Wir verfügen jetzt über verschiedene Stämme, welche gegen folgende Präparate fest sind:

1. gegen Atoxyl;
2. gegen Trypanrot;
3. gegen das von MESNIL und NICOLLE dargestellte, gut wirksame Trypanblau, das aus der Kombination von tetrazotiertem Toluidin mit 2 Mol. der 1.8 Amidonaphthol, 3.6 Disulfosäure entsteht;
4. gleichzeitig gegen Atoxyl und Trypanblau.

Welche Mühe in diesen Arbeiten liegt, werden Sie entnehmen, wenn ich Ihnen sage, dass sich jetzt

der Parafuchsinstamm	nach 18 Monaten in der 181.
„ Atoxylstamm	„ 15 „ „ „ 138.
„ Trypanblaustamm	„ 8½ „ „ „ 79.
„ Atoxyl + Trypanblaustamm	„ 4¼ „ „ „ 47.

Generation befindet.

Es ergibt sich somit die wichtige Tatsache, dass es möglich ist, *gegen alle Typen, die wir bisher als trypanfeindlich erkannt haben, feste Stämme zu gewinnen. Es dürfte sich hierbei nach unseren Erfahrungen um eine generelle Erscheinung handeln, und es ist sehr wahrscheinlich, dass — falls, wie zu erwarten steht, noch andersartige trypanfeindliche Chemikalien gefunden werden sollten — es möglich sein wird, auch feste Stämme gegen diese zu erzielen.*

Was nun die Höhe der erzielten Festigkeit anbetrifft, so ist es unmöglich, dieselbe absolut genau zahlenmässig zu limitieren, da die betreffenden Arzneimittel, z. B. das Atoxyl, eben nur bis zu einer gewissen Menge vom Tierkörper ertragen werden und wir daher eine beliebige Steigerung der Injektionsdosis, und damit der Resistenz, nicht vornehmen können.³⁶ Vom Atoxylstamm kann ich angeben, dass derselbe so beschaffen ist, dass eine Dosis der Acetylparaaminophenylarsensäure (1 ccm: 1/30 bis 1/40 pro 20 g), welche, wie früher erwähnt, ausreicht, um beim Originalstamme noch am zweiten Tage, an dem schon ausserordentlich zahlreiche Parasiten im Blute vorhanden sind, ein vollkommenes Verschwinden herbeizuführen, bei

³⁵ Es wird in Erwägung zu ziehen sein, ob nicht dieser prophylaktische Wert der Fuchsinfütterung in den Tropen mit Vorteil beim Passieren von Gegenden, in denen die *Glossina palpalis* heimisch ist, verwendet werden könnte. Es wäre zu diesem Behufe nur notwendig, die Fuchsindosis zu ermitteln, die ohne Schaden eine Woche genommen werden kann. Subcutane Injektionen (*conf. Weber* und *Krause*) dürften zu diesem Zwecke meines Erachtens kaum in Betracht kommen, nicht nur wegen der Schmerhaftigkeit, sondern insbesondere wegen der zu schnellen Ausscheidung des Fuchsins, die die effektive Schutzwirkung auf ganz kurze Zeit, vielleicht nur auf Stunden, limitiert. Bei der Fuchsinfütterung dagegen ist in dem fuchsinhaltigen Darminhalt eine stete Zufuhrquelle gegeben, die die Aufrechterhaltung des Fuchsinsbestandes des Organismus gewährleistet. Auch bei der Atoxylvorfütterung haben wir bei Mäusen vollkommenen Schutz gesehen. Es würde daher event. zweckmässig sein, in besonders bedrohten Gegenden beide Heilmittel kombiniert innerlich zu verabreichen.

³⁶ Ich behalte mir vor, die entsprechende Bestimmung mit Hilfe von Reagenzglasversuchen vorzunehmen. Dieselben bieten insofern manche Schwierigkeiten, als ein Teil der Substanzen, z. B. das Atoxyl, auf die Parasiten im Reagenzglase keine direkt abtötende Wirkung ausübt, während andere, z. B. die Fuchsine, zwar diese Fähigkeit besitzen, aber in den nicht sterilisierenden Dosen, eine sehr störende Abschwächung der Parasiten hervorrufen.

unserem Atoxylstamme fast wirkungslos ist, selbst dann, wenn diese Gabe unmittelbar nach der Infektion gereicht und 24 Stunden später noch einmal wiederholt wird. Ein Verschwinden der Parasiten tritt unter diesen Umständen nicht ein, sondern der einzige Effekt besteht in einer Verzögerung des Todes bis zum 5. Tage, wie beifolgende Tabelle zeigt.

Atoxylstamm und Acetylparaaminophenylarsensäure-Injektion

1. inf. u. gleichzeitig Acetyl. 1/40	1. inf. u. gleichzeitig Acetyl. 1/40	1. inf. 2. + Acetyl. 1/40
2. + Acetyl. 1/40	2. + Acetyl. 1/40	3. +++
3. ++	3. ++	4. +++
4. +++	4. +++	5. tot
5. tot	5. tot	

Und dennoch lässt sich nachweisen, dass auch dieser Stamm keine absolute Arsenfestigkeit besitzt. Denn wenn man Mäuse unmittelbar nach der Infektion mit Atoxylcakes füttert, so stirbt zwar ein Teil der Versuchstiere unter dauernder Zunahme ohne Verzögerung der Parasiten, bei einem anderen Teil der Versuchstiere kommt es aber zu einer erheblichen Lebensverlängerung, indem die Parasiten zeitweise wieder verschwinden, dann wiederkehren etc.

Atoxylstamm und Atoxylfütterung

1. inf. u. gleichz. gefütt.	13. —	25. +
2.	14. —	26.
3. +	15. } +	27. ++
4. ++	16. } gefüttert	28. ++
5.	17. —	29. +
6. +++ } gefüttert	18. —	30. } —
7.	19. —	31. } —
8. —	20. — ausgesetzt	32. +
9. —	21. } —	33. —
10. — ausgesetzt	22. }	34. } +++
11. + } gefüttert	23. + } gefüttert	35. } +++
12.	24. + }	36. tot

Eine absolute Heilung eines Atoxylstammes durch Fütterung habe ich allerdings nie beobachtet. Ich erwähne diese Tatsache trotzdem, weil sie mir darauf hinzuweisen scheint, dass die Behandlung per os bei den Atoxylstämmen re vera eine kräftigere Wirkung ausüben kann, als die Verwendung maximaler Injektionsschläge. Es scheint also bei der kontinuierlichen Zuführung eine allmähliche Kumulation, die die Wirkung erhöht, einzutreten, und es dürfte daher nicht ganz verfehlt sein, auch bei der Behandlung der Schlafkrankheit die interne Atoxylmedikation, die ja auch schon von verschiedenen Autoren, z. B. BRODEN und RODHAIN empfohlen ist, systematisch weiter zu erproben.

Es war natürlich nun von der grössten Wichtigkeit festzustellen, wie sich denn die verschiedenen arzneifest gemachten Stämme verhalten, wenn sie durch normale Tiere geschickt werden. Aus den ersten diesbezüglichen Untersuchungen von Herrn Dr. RÖHL hat sich ergeben, dass diese Eigenschaft, wenn sie einmal erst erworben ist, sehr lange den Parasiten anhaftet. Herr Dr. RÖHL hatte schon vor mehr als Jahresfrist gefunden, dass ein Fuchsinstamm nach seiner 36. Passage durch normale Mäuse noch seine Festigkeit erhalten hatte. Dr. BROWNING hatte bei einem anderen Fuchsinstamm konstatiert, dass derselbe nach 2 Monaten (25. P.) noch fest war, nach 4½ Monaten (40. P.) aber nicht mehr.

Unser Trypanblaustamm hat noch nach fünf Monaten (64. P.) seine Festigkeit behalten, während Atoxylstamm Nr. 2 noch nach 9¾ Monaten (103. P.) die volle Festigkeit bewahrt hat. Dagegen war ein anderer Atoxylstamm No. 1, der nach 6 Monaten (67. P.) noch fest war, nach 7¾ Monaten (87. P.) widerstandslos geworden.

Die Tatsache, dass die Stämme die neuerworbenen spezifischen Eigenschaften so lange festhalten, dürfte von grösstem Interesse sein, und ich darf wohl hier die entsprechenden wichtigen Beobachtungen anführen, die ENGELMANN und GAIDUKOW bei *Oscillaria sancta* und *caldariorum* gemacht haben.³⁷ Dieselben zeigten, dass die unter dem Einfluss farbigen Lichtes künstlich erzeugte Färbung und Farbstofferzeugung sich auch nach der Versetzung der Fäden in weisses Licht monatelang weiter erhalten kann, und nicht bloss in denselben Zellen, in denen die Farbänderung erzeugt war, sondern, was besonders wichtig ist, auch in den jüngeren von diesen abstammenden Zellengenerationen, welche dem farbigen Licht gar nicht ausgesetzt waren. Es handelt sich also hier um einen schönen experimentellen Beweis für die Vererbung erworbener Eigenschaften. Bei den pathogenen Organismen sind analoge Verhältnisse ja vielfach in eklatanter Weise beobachtet worden. Ich verweise in dieser Beziehung nur auf die schöne Übersicht, die vor kurzer Zeit F. LOEFFLER über die veränderte Pathogenität und Virulenz pathogener Organismen durch künstliche Fortzüchtung in bestimmten Tierspezies etc. veröffentlicht hat.³⁸

Es trat nun zunächst die Frage an mich heran, ob sich denn die verschiedenen so erzielten Stämme, die alle von dem gleichen Originalstamm sich ableiteten, auch sonst noch in biologischer Hinsicht voneinander verschieden verhielten. Es bot sich hier eine einfache Möglichkeit das zu entscheiden nämlich durch die Heranziehung der schon früher erwähnten Immunitätsphase. Dementsprechend wurden z. B. eine Reihe von Tieren mit dem fuchsinfesten Stamm infiziert, dann die Parasiten durch einen geeigneten Stoff beseitigt und schliesslich nach einem geeigneten Intervall die Versuchstiere gleichzeitig mit den vorhandenen Naganamodifikationen (Fuchs-, Atoxyl-, Trypanblaustamm) nachgeimpft.

Bei diesen von mir in Gemeinschaft mit Dr. BROWNING angestellten Versuchen hat es sich ergeben, dass die Immunitätsphase immer für diejenige Varietät am eklatantesten war, mit welcher die Vorimpfung ausgeführt worden war. War dieselbe z. B. mit dem Fuchsinstamme erfolgt, so blieben bei der Neuinfektion mit diesem Stamm die Tierchen tagelang frei von Parasiten, während sich z. B. der Atoxylstamm vollkommen normal entwickelte und rasch den Tod herbeiführte. Wir werden also annehmen müssen, dass unter dem Einfluss der voraufgegangenen fortdauernden Farbenbeeinflussung sich die biologische Beschaffenheit der Trypanosomen etwas ändert und die hierdurch bedingten chemischen Verschiedenheiten des Protoplasmas durch das feine Reagens der Immunitätsreaktion biologisch erkennbar werden.

Erwähnen möchte ich noch, dass auch ohne künstliche Beeinflussung ähnliche Differenzen gegenüber den abtötenden Wirkungen der Trypanheilstoffe originär vorhanden sein können. Es empfiehlt sich für diese Resistenzvarietäten die kurzen Bezeichnungen Debilis und Tenax einzuführen. Unser Stamm vom Mal de Caderas, welcher so prompt auf Trypanrot reagiert, war Trypanrot debilis, unser Naganastamm von Natur aus Trypanrot tenax. Aber es gelang Dr. FRANKE,³⁹ auch von unserem Naganastamme einmal eine Varietät von mehr Debilischarakter zu erhalten.

Diese Begriffsbestimmungen als Debilis und Tenax beziehen sich, wie ich ausdrücklich bemerken möchte, nur auf die Resistenz der Parasiten gegen die spezifischen Arzneistoffe, haben hingegen mit der Virulenz gar nichts zu schaffen. Die Tierpathogenität als solche hängt von diesen Begriffen nicht ab. Um ein Beispiel zu nennen, waren die beiden als debilis und tenax getrennten Naganastämme von gleicher maximaler Tierpathogenität. Es genügte im übrigen eine Kaninchenpassage, um den Tenaxstamm in einen solchen von Debilischarakter überzuführen. Dieses leicht zu beeinflussende wechselvolle Verhalten desselben Stammes gegen therapeutische

³⁷ Aus dem Anhange zu den Abhandlungen der königl. preussischen Akademie der Wissenschaften, 1902.

³⁸ Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1906, No. 31.

³⁹ Münchener med. Wochenschr., 1905, No. 42.

Farbstoffe lässt wenig Hoffnung, die einzelnen Stämme auf chromo-diagnostischem Wege zu differenzieren, wie das WENYON erwartet.⁴⁰

Die Kenntnis solcher Varietäten ist ferner von grosser Wichtigkeit, denn sie erklärt die rätselhafte Tatsache, dass die Angaben über die Heilwirkungen der verschiedenen Agentien in den verschiedenen Laboratorien schwanken. Das alles erklärt sich ungewöhnlich durch originäre Verschiedenheit der verwandten Stämme, die gegen ein bestimmtes Chemikalien debilis oder tenax waren. Es erscheint daher notwendig in Zukunft, wenn nicht grosse Verwirrung eintreten soll, jedem zur Arbeit benutzten Trypanosomenstamm ein genaues Charakteristikum — gewissermaassen ein Nationale beizugeben, welcher genau die Resistenz gegen die Haupttypen der Trypanocidenstoffe zahlenmäßig festlegt.

Solche Differenzen müssen auch bei den natürlichen Erkrankungsformen vorkommen. So dürften sich die verschiedenen Erfolge der Methylenblautherapie, die mir, wie erwähnt, früher so unverständlich erschienen, ungezwungen erklären. Die Zukunft wird zeigen, ob nicht auch die Erreger der Schlafkrankheit in verschiedenen Regionen derartige Resistenzschwankungen aufweisen.

b. CHEMOTHERAPEUTISCHE BETRACHTUNGEN

Eine besondere Bedeutung beanspruchen aber, wie ich glaube, derartige Studien vom therapeutischen Standpunkte, indem sie uns einen Einblick in den Mechanismus der Arzneiwirkung gewähren. Die erste Frage war nun zunächst diejenige, wie sich denn ein Stamm von künstlich erzielter bestimmter Festigkeit gegenüber den anderen trypanfeindlichen Stoffen verhielte. Wir haben nun konstatiert, dass unser atoxyl-fester Stamm gegenüber anderen Mitteln keine Spur einer erhöhten Resistenz aufwies; es war also die Atoxylfestigkeit spezifisch limitiert. Dementsprechend wurde auch unser Paraninstamm aufs leichteste vom Atoxyl, Trypanrot und Trypanblau abgetötet.

Wenn wir diese Erscheinung präziser fassen wollen, so werden wir uns vorstellen müssen, dass das Protoplasma der Trypanosomen und überhaupt aller Zellen ganz verschiedene Angriffsstellen hat, von denen jede einzelne einem besonderen Typus eines Heilstoffes entspricht und zu ihm Verwandtschaft hat. Beim höheren Organismus, bei dem die Organe differenziert sind, ist ja eine solche Vorstellung etwas selbstverständliches; aber auch bei einer Amöbe oder bei einem niederen einzelligen Wesen müssen im Protoplasma eine grosse Reihe verschiedener Gruppierungen von differenter therapeutischer Angriffsfähigkeit vorhanden sein. In dieser Beziehung möchte ich nur erwähnen, dass z. B. BUSK⁴¹ gefunden hat, dass das Trypanrot für Paramäcien an und für sich gar nicht schädlich ist, indem sie wochenlang in starken Trypanrotlösungen zu leben vermögen, dass sie jedoch ihre Fortpflanzungsfähigkeit einbüssen und dass sich diese Hemmung selbst in sehr grossen Verdünnungen, 1:5000 noch geltend macht. Sie sehen also hier in diesem Einzelfalle, dass das Trypanrot ganz spezielle Beziehungen zu den die Regeneration bedingenden Komponenten haben muss. Ich glaube nun, dass eine genaue therapeutische Kenntnis der prinzipiell verschiedenen Angriffsorte eines Protozoons von grosser praktischer Bedeutung ist. Lassen Sie mich zunächst einige Tatsachen anführen. Wie Sie wissen, ist dem Trypanrot in den von MESNIL und NICOLLE aufgefundenen blauen Farbstoffen eine ganz wichtige Ergänzung zuteil geworden. Es musste nun die Frage entstehen, greifen diese beiden Farbstoffreihen an denselben Ort des Zellplasmas an oder sind sie verschiedenartig? Einzelne Körper der Trypanblaureihe unterscheiden sich chemisch sehr weitgehend von dem Trypanrot. In dem einen Falle ist der diazierte Körper eine Benzidinverbindung, eine Benzidinsulfosäure, in dem anderen z. B. der durch die Verkettung zweier Paraphenyldiaminreste entstandene Diamidodiphenyl-harnstoff; in dem einen Fall handelt es sich um eine 2—3—6-Naphthylamindisulfo-

⁴⁰ Brit. med. Journ., 1906, No. 2399.

⁴¹ I. c.

säure, im anderen Falle um die 1—8-Amidonaphthol-3—6-Disulfosäure. Der Angriffspunkt des Azorestes erfolgte in dem einen Falle in der Position 1, in dem anderen in der Position 2. Sie sehen also, diese beiden Farbstoffe sind chemisch fundamental verschieden; das einzige, was ihnen gemein ist, ist die Position der Schwefelsäurereste in der Gruppierung 3—6 der Naphthalinkerne. Es war nun vom chemischen Punkte sehr leicht möglich, dass bestimmte Vertreter des Trypanblau ganz andere Angriffspunkte besitzen als das Trypanrot. Bei unseren Versuchen hat sich nun ergeben, dass der Trypanrotstamm fest ist gegen Blau und der Trypanblau-stamm fest ist gegen Trypanrot. Es sind also die Angriffsstellen beider Farbstoffe dieselben, die Wirkungsaktion daher eine gleichartige. Dagegen werden, wie schon erwähnt, die gleichen Stämme aufs Leichteste von Atoxyl und Fuchsin beeinflusst.

Wir haben also hier drei Typen von Stämmen, trypanrot-(blau-)feste, fuchsinfeste und atoxylfeste, von denen jeder gegen die beiden anderen Gruppen von Stoffen und ebenso möglicherweise gegen irgendwelche neu aufgefundene Stoffe empfindlich ist. Durch Prüfungen dieser Art können wir nun zu einer genaueren Klassifikation der überhaupt gegen Trypanosomen wirksamen Stoffe gelangen, Zusammengehöriges zusammen ordnen, Differentes trennen. Es stellen also gewissermassen die festen Stämme ein *cibrum therapeuticum* dar.

Ein Beispiel möge die Sache erläutern. Es seien von einer Fabrik eine grössere Reihe Chemikalien von unbekannter Konstitution zur Prüfung übergeben und einige von ihnen — a, b, c usw. — als gegen Trypanosomen wirksam befunden worden. Prüft man nun zunächst die Wirkung von a der Reihe nach gegen die drei Typen von festen Stämmen, den arsen-, fuchsin- und trypanrotfesten — so bestehen nur zwei Möglichkeiten: entweder a wirkt bei einem der 3 Stämme, z. B. atoxylfesten, nicht abtötend, dann ist der Typus dieses Stoffes damit aufgeklärt, indem er in die Gruppe der Arsenikalien einrangiert werden kann; oder aber a wirkt auf alle 3 Stämme trypanozid, dann stellt dieses Arzneimittel einen neuen 4. Typus vor, gegen den man nunmehr feste Stämme gewinnen kann. Prüft man dann weiter den Stoff b gegen die im letzteren Falle vorhandenen 4 festen Stämme, so kann man unter Umständen einen 5. Typus gewinnen usw.

Das ist nun nach meiner Ansicht für die zukünftige Entwicklung der Trypanosomen-therapie vielleicht von erheblicher Bedeutung. Bei den allerschwerst beeinflussbaren Formen der Parasiten, Nagana Tenax, mit denen ich ausschliesslich gearbeitet habe, ist eine Sterilisation des Körpers nur möglich durch therapeutische Gaben, die stark anziehen, das heisst, die sich der gerade ertragenen Dosis ausserordentlich nähern. Es kommt daher immer vor, dass ein Teil der Tiere bei der Kur, sei es, dass sie spontan überempfindlich sind, sei es, dass sie durch die Erkrankung geschädigt sind, direkt der Vergiftung unterliegen. Beim Menschen muss natürlich eine solche Eventualität unter allen Umständen vermieden werden, aber auch bei Tieren wird man eine solche sozusagen Pferdekur möglichst zu vermeiden suchen. Ich glaube nun in meinen Tier-versuchen gesehen zu haben, dass man in diesem Falle mit Kombinationen viel weiter kommen kann. Ausser den schon von LAVERAN gefundenen Kombinationen von arseniger Säure und Trypanrot, ausser den neueren von Atoxyl und Trypanfarbstoffen habe ich selbst Trypanfarbstoffe mit Farbbasen verschiedener Art kombiniert und mich hierbei zu überzeugen geglaubt, dass auch an und für sich wenig wirksame Farbbasen im Verein mit anderen Komponenten gute Erfolge auslösen können. Ich hoffe, dass dieser Standpunkt von der Mehrzahl der Experimentatoren, die auf diesem Gebiete arbeiten, geteilt werden wird, aber wenn man der Ansicht ist, dass es vorteilhafter ist, den Feind gleichzeitig von verschiedenen Seiten anzugreifen, dann ist es eben unbedingt notwendig, die verschiedenen Angriffsstellen genau zu kennen und mit Sicherheit von einander unterscheiden zu können. Das Gesetz, das sich aus meinen Studien ergibt, besteht darin, dass wir bei jedem einzelnen Typus von Heilstoffen das Optimum suchen und dass wir dann diese Optima verschiedener

Art kombinieren. Es hat, wie aus dem Gesagten zur Evidenz hervorgeht, keinen Zweck, Trypanrot und Trypanblau gleichzeitig zu geben, sondern wir werden, je nach Art der Infektion, entweder Blau allein oder Rot allein geben, nicht aber die Mischung der beiden. Dagegen werden wir Atoxyl und Trypanblau, Atoxyl und Fuchsin, oder unter gewissen Bedingungen alle drei Komponenten gleichzeitig oder kurz hintereinander in Aktion setzen können. Denn nach meiner Ansicht ist es von grösster Wichtigkeit, im Interesse des Patienten und der Therapie, dass man unter allen Umständen den Versuch macht, *innerhalb kürzester Zeit, vielleicht in einer Woche den Krankheitsprozess ganz zu brechen*, d. h. den Organismus zu sterilisieren, wie dies vorläufig allerdings nur im Mäuseversuch glatt und sicher möglich ist.

Dass es das einzige Richtige ist, die Therapie in diese Bahnen zu lenken, dafür spricht auch der Nachweis der atoxylfesten Stämme, deren Existenznachweis zu erheblichen Bedenken Anlass gibt. Die Frage, in welcher Zeit sich ein atoxylfester Stamm entwickelt, ist im allgemeinen schwer zu lösen und wird wohl auch sehr von der Tierspezies und der Art der Behandlung abhängen. Bei einem Pferde, welches mit steigenden Dosen eines Arsenikals behandelt worden war, das aber nichtsdestoweniger nach etwa 5 Wochen zugrunde ging, wurden die Parasiten — es handelte sich um Dourine — bei Beginn der Behandlung und bei Beendigung der Behandlung herausgezüchtet. Es ergab sich hierbei, dass die letzteren Kulturen absolut atoxylfest geworden waren; es hatte also die Behandlungszeit von 5 Wochen ausgereicht, um diesen Effekt zu erreichen. Bei der Maus scheint, wie ich meine, die Atoxylfestigkeit schwerer einzutreten, jedoch habe ich jüngst einen Fall erlebt, wo eine Maus, die injiziert und dann tagelang mit Atoxyl gefüttert war, in einer relativ kurzen Zeit — etwa 14 Tage — einen atoxylfesten Stamm aufwies. Ich halte es daher für möglich, dass auch bei der sich durch Monate und Jahre fortgesetzten Behandlung der Schlafkrankheit in den Fällen, in denen keine Heilung eintritt — und solche Fälle sind, wie schon erwähnt, von AYRES KOPKE und neuerdings auch von BRODEN beschrieben —, dass in diesen Fällen der Misserfolg der Therapie auf die Ausbildung solcher fester Stämme zurückzuführen ist. Es ist daher nach meiner Ansicht von ausschlaggebender Bedeutung, bei derartigen Patienten die Parasiten durch Tierversuch herauszuzüchten und auf ihre Resistenz gegen das betreffende Arsenikal zu untersuchen. Die für die Erkenntnis des Stammes besonders geeigneten Chemikalien werde ich jederzeit, wie ich das schon beim Trypanrot getan habe, den Fachgenossen zur Verfügung stellen. Findet man auf diesem Wege bei derartigen Fällen Atoxylfestigkeit, so ist die absolute Indikation gegeben, von der reinen Atoxylbehandlung abzugehen und eine energische Kombinationsbehandlung mit einem der bekannten Trypanfarbstoffe einzuleiten. Sollte sich diese Möglichkeit, dass auch bei der menschlichen Schlafkrankheit sich im Laufe der Behandlung arsenfeste Stämme herausbilden, bestätigen, so wäre dies eine dringende Veranlassung, die Sterilisation in einem Akt durchzuführen, denn es ist nicht zu verkennen, dass die Existenz und die Ausbildung eines Atoxylstammes, der, wie sich gezeigt hat, durch lange Monate hindurch seine Resistenz behalten kann, eine grosse Gefahr und eine erhebliche Erschwerung der Therapie bedeuten könnte, falls nicht die Natur durch die Interferenz der Zwischenwirte, der Glossinen, vielleicht der erworbenen Eigenschaft der Atoxylfestigkeit schnell Abbruch tun würde.

Nach meiner Ansicht besteht die Aufgabe der Chemotherapie in einer systematischen Ausbildung der Kombinationstherapie. Wir werden immerfort weitere Typen von trypanoziden Stoffen suchen müssen und bei jeder dieser Gruppen die optimale Verbindung zu finden suchen. Ist dieses geschehen, so beginnt die schwere Arbeit der Kombination der verschiedenen Optima. Auf diesem Wege können wir hoffen, zu einer kausalen Therapie dieser Erkrankungen zu gelangen und gleichzeitig in den feinsten Mechanismus der Arzneiwirkung einzudringen. So erlangen wir für die Zelle Klarheit de sedibus et causis pharmacorum.

Experimental Researches on Specific Therapy

On Immunity with special Reference to the Relationship between Distribution and Action of Antigens*

FIRST HARBEN LECTURE[†]

P. EHRLICH

There can be no doubt that the three great fields of knowledge, Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, in their theoretical and practical aspects form the most important branches of medicine. It is matter, therefore, for no surprise that in the study of the various substances with which these sciences are concerned, the mode of action and the reasons for such call for much consideration, and theory and speculation necessarily form a great part of our study.

Besides, pharmacology has but just emerged from the stage of pure observation and description. One was content formerly with describing the physiological effects and the secondary action of substances which act pharmaco-dynamically, as well as the morphological changes which they bring about in the organs and tissues of the body. Observations made on an empirical basis such as this formed a mass of most needful knowledge, and even to-day we have no hesitation in admitting that the study of the symptomatology of drugs is still a work of absolute necessity and must yield very fruitful results. Indeed, by such means we learn not only how to make use of known drugs in a purposeful manner, but also how to avoid their undesired secondary actions. But merely to increase the contents of our pharmacopœia is not to add to our resources in this desirable direction, for such an increase may depend on accidents which, in their turn, must be the outcome of empiricism. It is to the great influence which chemistry exerts on medical science that we owe the change in this state of affairs; for it is especially necessary to have clear ideas of the relations between chemical constitution and pharmacological action.

About the middle of the last century the influence of these inquiries made itself especially felt, and this influence is chiefly evident in the mass of drugs with which the united efforts of synthetic chemistry and pharmacology have enriched us. But investigators were content with rationally based advances in this single direction. They recognised a limited number of atom-groupings which were of importance either for their therapeutic or their toxic action; but the drugs used were directed not against the causes of diseases but against the symptoms to which these gave rise; it was not the causes but their effects which were combatted. Therapeutics was chiefly symptomatic, and so it is in many cases to-day. Since the search after the seat and cause of disease has, from the time of MORGAGNI, and especially under the leadership of VIRCHOW's genius, influenced our entire field of thought, the effect of these considerations has become more evident in our treatment. The features of an ætiological treatment, directed against the causes and the seat of disease, were not satisfactorily brought out by merely insisting on the relationship which existed between the constitution of drugs and their action; the fact was overlooked that between chemical constitution and pharmacological action another and important bond of union exists, which influences the relations between the pharmaco-dynamic agent and the structure on which it is intended to act. This bond of union is the mode of

* [Reprinted (with amendments by the Ed.) from *The Harben Lectures for 1907 of the Royal Institute of Public Health*, London: Lewis, 1908; cf. Bibl. 200 and 181.]

† [Delivered in London, 5 June 1907.]

distribution, and represents the sum of the peculiarities of the cells and tissues and of the drug. In this we have to do with a principle so obvious that it should at once be accepted as an axiom, but even when accepted as an axiom it is scarcely ever applied to the study of practical questions. The reason for this, I think, lies partly in a certain disinclination to attempt to master the difficulties of the problem, but mainly in the fact that, in view of the triumphs of synthetic chemistry, *per se*, the biological factor of the pharmaco-dynamic action is somewhat lost sight of. I may mention that from the beginning, as the result of my studies on dyes, I have endeavoured to point out the necessity of the study of localisation; in a word, to give pharmacology an ætiologically therapeutic tendency; regarding the details of this I shall speak further in my second lecture. Excepting the case of dyes, which, by reason of their easily appreciable properties allow their distribution in the organism to be followed, the study of the laws which govern distribution is exceedingly difficult. Besides, owing to the great number of chemicals at our disposal, a large amount of empirical work must be carried out before we are able to find those substances which in any given case will give the desired mode of distribution. All the greater, then, must be our admiration for the powers of nature, in view of the fact that the living organism, when it takes upon itself the production of curative agents, does this in such a manner as to form ideal ætiological remedies. The protective substances of the blood, with which this lecture is concerned, completely fulfil the requirements of the case, and the study of *antigens* and *antibodies* may form the basis of the relationships which must exist between constitution, distribution, and action, in order that our treatment may be successful.

Since the relationships of substances treated of in the study of immunity are specially clear and matters of common knowledge, I shall begin the discussion of my views regarding distribution and localisation with the consideration of this class of manifestation of pharmaco-dynamic and toxicological action.

The discovery of antitoxins by VON BEHRING, fundamental in itself, has opened to pharmacology and therapeutics this new field in which the principle of distribution is exemplified in an ideal manner, for antitoxins and antibacterial substances are, so to speak, magic bullets which strike only those objects for whose destruction they have been produced by the organism. I call these substances monotropic; the monotropism of these antibodies is characterised by the fact that they are bacteriotoxic or generally speaking ætiotropic, *i.e.*, they are directed against bacteria or against those products of their metabolism (toxins) which cause disease. The definition of monotropism is, therefore, here overlapped by that of specificity, which, in the language of the study of immunity, is the characteristic of monotropic action. As the cause of this specificity we must note, in my opinion, only the effect of chemical relations which exist between the agents of infection, or their products, and the antibodies. From the very beginning my standpoint has been that all those substances which have the power to bring about the creation of antibodies, I mean the antigens, must be distinguished, as a matter of principle, from all the other pharmaco-dynamic or poisonous substances. That distinction I consider to be of the greatest importance, and this is further borne out by the fact that in spite of the most strenuous endeavours we have been unable to find any antigen with a known chemical constitution.

I believe that the absorption of antigen-like substances by the body is a phenomenon which bears a close resemblance to the assimilation of nutritive substances. In the case of the other poisonous substances we find more simple phenomena as causes of localisation, but, in my opinion, the powers which influence the distribution of toxins and kindred substances, belong to the domain of chemical synthesis. There has been a tendency of late to bring the colloid nature of immune substances into the foreground, and thus the impression is conveyed that the whole subject of these

phenomena might be explained on the ground of the substances being colloids. Against this view it seems to me to be necessary to insist upon the fact that colloid nature and chemical reactive power do not exclude one another; for colloids possess, just as other substances do, certain groupings of atoms which render them capable of reactions of a synthetic nature. Thus, one may introduce into certain aromatic nuclei of the protein molecule chemical atom-groups, *e.g.*, the nitro-, the amino-, etc., or, on the other hand, the reactive power of any such groups as may be present can be inhibited, as by the removal of the amine. I would here remind you of the researches of OBERMAYER and PICK, which show that by purely chemical substitution of this kind one may in fact profoundly alter the antigenic character of albuminous substances, so that in the place of the species-specificity ("Artspezifität") we now have a newly constituted specificity. I would remind you also of the behaviour of certain colloid dyes—for example, chromazon red which possesses all the properties of the azo-dyes, but differs from them in possessing an aldehyde group and is thus able to react with hydrazine, and by union therewith to be transformed into a hydrazone of blue colour. Besides, I do not believe that for the explanation of such reactions, especially of their specific nature, a few analogies drawn from certain phenomena of the hitherto obscure chemistry of colloids are sufficient; and as a matter of fact it seems to me that the ever-increasing endeavour to build causal relationships on the ground of purely formal analogies is but little fitted to advance our knowledge. The condition therefore necessary for such action is the presence of two groups whose chemical relationship is of the closest, and whose interaction is therefore the condition of their union. This axiom as to union is the basis of my side-chain theory.

Let us consider in the first place the action of comparatively simple toxins which differ in the phenomena of intoxication to which they give rise; the action of the diphtheria-toxin, for example, is absolutely different from that of the tetanus-toxin. In the case of toxins, too, we are justified in assuming a connection between their chemical constitution and action, just as in the case of poisons of known chemical constitution; this connection can in many cases be proved. As an instance of this latter I would note the fact that in the cocaine series it is the residue of benzoyl which causes the anaesthetisophore character; that the soporific action of certain disulphones is entirely due to the presence in them of ethyl groups; and that the dulcific character of certain sweet substances, *e.g.*, phenetidine-urea, is due to a like group. In the case of the toxins there is a difficulty in our way, due to the fact that, up till now, they have not lent themselves to chemical analysis; but in their case, too, it has been found to be a fruitful heuristic principle to formulate for them similar relations between their constitution and their action. Thus I designate that group of the toxin molecule which is the cause of its peculiar poisonous action as its toxophore group; but the presence of this toxophore group is not of itself sufficient to bring about the poisonous action—for whilst the guinea-pig is exceedingly sensitive to the tetanus toxin, the rabbit possesses a relative immunity. The cause of such difference we must therefore attribute to the distribution or localisation of the toxin.

When the poison and the organs sensitive to it do not come in contact, or when sensitiveness of the organs does not exist, there can be no action.

If we assume that those peculiarities of the toxins which cause their distribution are localised in a special group of the toxin molecule and the power of the organs and tissues to react with the toxin are localised in special atom groups of the protoplasm, we arrive at the basis of my side-chain theory. The distributive groups of the toxins I call the "haptophore groups", and the corresponding chemical organs of the protoplasm the "receptors". The relations between the receptor and the haptophore group represents the prime cause of the distribution which takes place.

Toxic action can occur only when receptors fitted to anchor the toxins are present.

The existence of receptors can be proved experimentally. For, if to a solution of toxin there be added receptors suitable for anchoring the toxin, the solution becomes non-poisonous; this "binding experiment" plays a great part in the study of immunity, because WASSERMANN, working on the basis of the conclusions to be drawn from the side-chain theory, first showed that those cells of the central nervous system which were known to be affected by the action of tetanus-toxin anchored the toxin.

In order that the poisonous action may take place, we must presume not only the presence of receptors, but that they should be present in positions favourable to the toxic action being brought about. When both the receptors and the organs sensitive to the action of the poison are present, the conditions for infection are naturally most favourable; then distribution takes place at once, the poison circulating until it reaches the sensitive cell. The action of the tetanus-toxin, in the case of the guinea-pig, is monotropic, for receptors for the tetanus-spasmin are present only in the central nervous system; on the other hand, in the rabbit, suitable receptors are present not only in the central nervous system, but also in other organs and in the connective tissue, and the type of distribution in this animal is more complex, and depends upon the point of entrance of the infection or injection. Thus the varying sensitiveness of different species to the same toxin may be explained. The localisation of the receptors is, then, of great moment for the distribution of toxin in the organism, and consequently for the sensitiveness to poisonous action. One may therefore, in general, distinguish four different types of distribution:

1. In which fitting receptors are not present, the animal possessing natural immunity (the formation of antibodies cannot take place).
2. In which receptors are present, but only in those organs on which the poison does not act, or in organs of lesser importance; here, again, the animal possesses natural immunity (antibodies may be formed, and immunisation is easily carried out).
3. In which the receptors are distributed over various parts of the organism, and are present in the organs which are sensitive to the action of the poison. Here a relative immunity exists, and the possibility of infection depends chiefly upon the manner in which the poison is introduced (the conditions for antibody formation are present, and those for immunisation are more or less favourable).
4. In which the receptors are present only in the organs which are sensitive to the poison; in this case the organism is exceedingly sensitive to the poison (antibody formation is possible; but immunisation is difficult to carry out, and must be begun with small doses, or with weakened poisons).

I think that this systematic division clearly shows the possibilities of distribution and localisation, as well as the conditions under which a poisonous action can take place, and what must be the aim of antitoxic treatment, *viz.*, the alteration of the natural conditions of distribution and the interference with the action of the poison.

In my view, which is based on extensive experience in experimental research, the antitoxins are purely and simply receptors fitted for union with the poisons which have entered the circulation. When, for therapeutic or prophylactic purposes we inject an antitoxic serum, the number of receptors in the organism fitted for union with the poison is increased, the quantity of receptors introduced being characterised by the fact that, as antitoxins, they represent dissolved cell constituents which, by their union with the toxin, can do no harm, but by their presence in considerable quantity bring about a marked change in the conditions of distribution in the organism. The receptors of the organs which are sensitive to the action of the poison are reinforced by a large number of free antitoxin receptors, which, by reason of the factor of distribution, and also because they take up the toxin in the fluids of the organism,

bring about this condition of affairs. The toxin is thus either kept away from the organs which it threatens to attack, or it comes in contact with them only in an inconsiderable amount, and so the disease runs a favourable course. Of course the toxin which has already become united to the cell, and has exerted a deleterious influence upon it, cannot be rendered innocuous; for we know that in all reactions of a similar nature observed in the study of immunity, primary union is followed by a stage of secondary consolidation, a stage in which, even by the addition of a large number of receptors of the appropriate nature, we cannot release the toxin from the union. We see, then, the limitations of antitoxic treatment which is, in the true sense of the term, a distributive treatment; the antitoxins are really specific drugs by using which we run no risk of harming the component parts of the organism, but which, thanks to their specific monotropism, influence the toxic agent alone. The relations which exist between constitution and action are therefore in no sense influenced by the action of the antitoxins. The toxin molecule, which is anchored by the antitoxin, still possesses a toxophore group which, if it could but obtain a suitable localisation, would immediately develop its characteristic action.

I have always held the view that the antitoxins do not in any way destroy the toxin, but that they merely limit its sphere of action by combining with it. If further proof of the correctness of this view be required, we have it in the researches carried out by MORGENTHauF who showed that, in suitable cases, the toxin may be entirely regained from a perfectly neutral union of toxin and antitoxin, just as glucosides may, by suitable treatment, be resolved into their two components. The antitoxin, then, exercises its curative influence merely by anchoring the distributive group of the toxins.

When we speak of monotropism or specificity in the case of antigens and antibodies, we of course mean only the chemical relations between haptophore groups and receptors. For example, toxins may be specific and yet act upon the cells of all species of animals if the toxin-anchoring receptors be represented in the animals. The other extreme we find in those cases in which the organism itself reacts to elements introduced into it and forms substances, antibodies, which act on the corresponding antigens; we are here dealing with antibodies which are specifically monotropic, just as the antitoxins are, and which affect only those substances to which they owe their origin. The only difference is that the antitoxins act by localisation alone—when they have anchored the toxins, their work is done. The other antibodies, it is true, act at first in a similar way on the substances sensitive to them; but they have a further action on the anchored substances, an action which is either direct, as in those cases (agglutinins and precipitins) in which, like the toxins, they have special ergophore groups, or indirect, in that the union is merely a preliminary to their further action on their target. Thus one class of these antibodies has the power of rendering the cells assimilable by phagocytes (opsonins, bacteriolytic substances); another class (amboceptors) has the power of rendering the cells liable to the action of toxin-like constituents of the blood serum (complements). In the latter case by the simultaneous action of two substances a destructive effect is produced. These substances are also called cytotoxins. For the study of these the way has been prepared by the work of PFEIFFER, METCHNIKOFF, and BORDET, and by the discovery of METCHNIKOFF and BORDET that haemolysins are produced by immunisation against blood corpuscles.

These haemolysins are of special importance in considering the question of the relations between constitution, distribution, and action, because, in their case, the haptophore and toxophore groups are distinct, distribution and toxic effect being dependent upon two different substances, the more stable amboceptor controlling the distribution, and the labile complement the toxic effect. The complement has no direct relations with the cell, on which it acts only through the medium of the amboceptor. It is a normal constituent of the blood-serum, and in quantity it under-

goes no change as a result of the process of immunisation. On the other hand the amboceptor is a new formation brought about by immunisation, and, on the ground of the principle already admitted, it must appear probable that the amboceptor, like the antitoxins, possesses a marked monotropism for the corresponding antigen. It was therefore not the result of accident, but of logical sequence, that my first researches, carried out with MORGENTHOTH, on the mechanism of haemolysis led us to the fundamental conclusion that the amboceptor alone stands in direct relation to the cell, and is quantitatively anchored by it. This anchoring of the amboceptor takes place with a maximum of chemical energy—it occurs even at 0 °C.

The union of the amboceptor and the cell has no harmful effects on the latter. On the other hand, the amboceptor-laden cell is exposed to the action of the complement, which by itself is harmless. As regards complements, what I have said about toxins holds true; they may be regarded as toxin-like substances which possess a haptophore group, and a toxophore group which I call the "zymotoxic" group. That these groups are independent of each other, is well seen in the case of modified complement—"complementoid", as numerous test-tube experiments have proved. Of special interest are the conditions of their distribution. The real state of affairs, which has been thoroughly investigated, especially in the case of haemolysins, is this: the intact erythrocytes do not unite with the complement which, however, is anchored by the complex of erythrocyte and amboceptor. A closer acquaintance with the conditions which govern distribution in this matter cannot be arrived at by the hypothesis that the erythrocyte is sensitised by the amboceptor in such manner that an action of the complement is rendered possible. If one accepts the theory of BORDER, which really consists of the denial of the existence of direct relations between amboceptor and complement, one enters the realm of pure speculation; for one must then presume new affinities between the erythrocyte and complement to arise under the influence of the amboceptor. For this assumption we have no grounds. BORDER's method of proof must, therefore, limit itself to indirect conclusions, and consists merely of objections to the view, held by MORGENTHOTH and myself, that the amboceptor and the complement stand in direct relationship to one another. As a matter of fact, from all sides proofs of the existence of this direct relationship have been advanced, and I think that the great majority of my colleagues to-day accept my view, which is known as the amboceptor theory. It is true, as we have from the beginning insisted, that the distributive relation of the complement in the presence of the amboceptor is not that of maximum chemical affinity; indeed, we have, on the contrary, as a rule an exceedingly loose relationship which perhaps corresponds to a reversible reaction. To show that this relation is purposeful, the following points will suffice — amboceptors are already present in large quantity and of various kinds in the blood-serum of normal animals. What, then, would happen if the entire mass of normal amboceptors reacted with pronounced avidity with the complement? Obviously the entire mass of complement would be anchored by the complementophile groups of the amboceptors, and there would be no free complement present in the living body. The grave results of such a state of affairs are evident; as soon as the necessity for the action of complements with a special kind of amboceptor arose, there would be no complement available, all having previously been used up for the action of indifferent amboceptors. It is thus owing to the fact that the complement is free or only loosely united to the amboceptors in the circulation, that at a given moment it is ready for use. The maximum stimulus to action is rendered possible by the anchoring of the amboceptor to the erythrocyte, the avidity of the former toward the complement being thus increased. This increase of avidity, which consists in the chemical affinity of the complementophile group for the complement being carried to its maximum, is the chief point that enables us to understand the action of the amboceptor.

The amboceptor, therefore, exercises the important function of bringing about a specific modification of those forces existing in the organism which determine the distribution of complement, and which otherwise are not very characterized. It causes the complements to become monotropic by its union with the given substance. The complements are thus localised by the amboceptors which have previously become united to the receptors carried by the cell. At the same time this action represents a purposive saving; if the complement were already a constituent part of the amboceptor, then—as the complement is easily destroyed—there would often be no action. The purposive saving is evident from the fact that only in case of need the amboceptor becomes able to combine with the complement, and from the fact that complementoids which, because of the loss of the zymotoxic group, and of the capacity to act, have at the same time lost some of their avidity for the amboceptor. By this change in the distributive quality of the complement that is associated with the formation of complementoid, the sphere of action of the amboceptor is considerably extended. Of other possible influences which may govern distribution and action we have an indication given by the work of FERRATA. Under MORGENTHOTH's direction he carried out research from which it appears that a complement is not a single entity, one and indivisible; for in a salt-free medium it is split up into two components which are capable of action only when they work in concert in a salt solution. As to the intimate relations of these two components, the researches which were carried out at the suggestion of SACHS by Dr. BRAND appear to indicate that in the blood-serum they are always united.

The increase of avidity, which forms the basis of the mode of action of the amboceptor, not only governs the phenomena which occur in the organism, but, since it lends itself to test-tube experiments, also opens up a wide field for serum diagnosis. If we remember that the amboceptors, by their union with the sensitive substances—cells or substances in solution—exert a marked localising influence on the complements, it is evident that in a mixture of an amboceptor and its corresponding antigen, if the presence of the one constituent of the mixture be known, that of the other can be proved by the occurrence of the phenomenon of complement-fixation.

The method which was elaborated by NEISSE and SACHS, on the basis of the work of BORDET, GENGOU and MORESCHI, for the medico-legal test of the source of blood by "complement deviation", depends solely on the principle of this increase of avidity. And, thanks to the genius of WASSERMANN, we possess a similar method of sero-diagnosis for some infectious diseases the cause of which is at present unknown or invisible—a method which has yielded valuable results and gives great promise for the future.

In practice, too, we have a further advantage in the fact that the increase of avidity affects not one complement alone, but, as a rule, all the complements circulating in the blood. For the complement-deviation test we may then choose at will a complement which exercises any special function, and, merely on practical grounds, we choose haemolytic complements. The peculiar power of the amboceptor to fix a large number of complements, is not to be wondered at in view of the biological function of the amboceptor. This I hold to be, under physiological conditions, that of seizing upon and elaborating nutritive substances. By its cytophilic group the amboceptor is enabled to combine with substances of the most varied kinds, provided that they possess fitting receptors. We have, then, merely an increase of purposive function in the fact that the amboceptor is furnished with a host of complementophilic groups which enable the most varied kinds of complement to act—it may be simultaneously. This is the consequence of the multiceptive nature of the amboceptor.

As regards increase of avidity, the fact that the anchoring of the amboceptor to the cell causes the avidity for the complement to be increased in no way precludes an increase of the avidity of the amboceptor for the cell taking place in consequence

of the anchoring of the complement. Besides a few normal amboceptors of the blood-serum in which this is observed, we find that it occurs in a marked degree in the case of those poisons which act by the united action of two components, the part of the complement being played by lecithin. Thus, the power of forming lecithides has been studied by KYES, who proved their existence in the case of snake and scorpion venoms, and by MORGENROTH and CARPI, who studied bee venom. The action of the venom in these cases corresponds to that of an amboceptor, and the conditions for more careful analysis are very favourable; for snake venom and lecithin are both stable substances, and the latter belongs to a class whose chemical composition is known. KYES was therefore able, chemically, to make and to purify the reaction product, the snake-poison-lecithide. Cobra-lecithide was found to be a mono-stearyl lecithin, and its mode of origin is representative of other processes which certainly take place in many instances of cell life and of immunity. These processes occur in consequence of the union of albuminous substances, possessing special actions, with lecithin or other fatty substances, the resulting compound showing special characteristics. Thus, cobra-lecithide is, like the native poison, soluble in water, and, like lecithin, soluble in fat solvents; in its physical properties, therefore, it is a link between albumins and lipoid substances, and is therefore especially suited for distribution.

It is a special characteristic of the formation of lecithides that out of two absolutely non-poisonous components a powerful poison is formed, which, in its biological and physico-chemical reactions, differs markedly from the two substances from which it sprang, and does not contain lecithin as such, one fatty-acid residue being removed during the process of formation. I believe that this possibility of the transformation of certain substances, inactive in themselves, from albuminoids to lipoids of powerful action—a transformation which has been proved to occur in the case of snake poisons—plays a prominent part in the processes of the living body, and is of importance for distribution and action. I would again insist upon the fact that by lecithide-formation there results, from the reaction of two non-poisonous substances upon one another, a product which behaves absolutely differently from these. It is not unnecessary to lay special stress upon this point, for repeated attempts have been made recently by MICHAELIS and RÓNA to draw a parallel between the process of lecithide-formation and certain phenomena of colloid-absorption; however, the *tertium comparationis* of such conclusions consists solely of analogies of the most formal kind, and the above-sketched important fundamental fact is absolutely untouched. The study of the lecithides from the chemical point of view has shown that in them we have a field in which the phenomena of immunity and those of pure chemistry meet, and the hope can therefore be cherished that we may thus obtain a nearer insight into the chemical peculiarities of antigens and antibodies. Already the large mass of facts collected shows how fruitful the investigation into chemical structure, and into the questions which arise therefrom as to distribution, are for the analysis of immune substances and their reactions.

As to the biological aspect of the formation of an antibody, as has been shown by the recent investigations of PFEIFFER and of WASSERMANN, a part of the process must belong in the obscure province of the physiology of stimulation. Light, however, has been thrown on the subject of the specificity of the reactions by the view I have expressed that the receptors of the cell-protoplasm are the seat of the process, and that their regeneration and elimination are the consequences of this. Supposing these processes to occur in the normal organism, and to be merely intensified in the case of active immunisation, it is possible to understand that antibodies of the most varied kinds may exist in the serum of the normal organism, and also to comprehend the processes of immunity by viewing them from the standpoint of the physiology of nutrition and metabolism. Thus I am glad to be able, by my conception of the

problem, to come into entire agreement with METCHNIKOFF. The immense number of exceedingly various substances which possess haptine characters in the blood serum, substances of whose existence at one time one did not even dream, is thus to be explained as an expression of a many sided and differentiated action of the most varied organs. One may already by simple means differentiate the multitude of serum substances into antitoxins, amboceptors, agglutinins, precipitins, opsonins, complements, ferments, antiferments, etc., but a deeper study of the subject shows that each of these divisions, in its turn, consists of a multitude of functionally different components, and thus a pluralistic view of the observed phenomena is the only justifiable one. Although in some quarters the endeavour is made to reduce everything to the simplest imaginable form, I believe that such a rudimentary way of looking at things is not justified by the appreciably complex character of natural phenomena and vital processes; for we see, in the investigation of immunity, that when earlier opinions, based on experiment, must be replaced by newer ones, replacement takes place always by the substitution of a complex conception in place of a simple one; I would remind you of BUCHNER'S idea regarding alexin, which had to give way to the proved fact that all cytotoxins have a complex nature; and also I would remind you of the anti-complements, which we had supposed to be simple bodies, while it is known that anticomplementary action is, as a rule, the result of the concerted action of two substances. In the case of the complements, too, in the light of FERRATA'S researches, we must assume that the conception of these as simple substances is wrong. The more readily, then, may we assume the existence of a multitude of substances as the cause of the various actions which are exerted by one and the same blood-serum, a multitude whose existence has in numerous cases been proved. Objections which have been raised by several observers, especially by BORDET, against our method of proof, and which consist in stating that in every experiment the substance (whose unity is assumed) has been injuriously affected, and in attributing any difference to the varying degree of sensitiveness of the various test-substances alone, cannot be justified; for, if one takes the trouble to work—as I have always urged that one should do—quantitatively, such sources of error are immediately excluded from our conclusions. And even in spite of these, especially in the case of the proof of the multitude of complements, in many cases one has been able, by employing means of the most varied kind, to obtain either the loss of a certain function, or an absolutely disproportionate change of degree in isolated functions. In the plurality of haptines present in the serum we have a wide field open for more profound observation of the mechanism of receptor metabolism, of the laws governing variations and the influences which bring these about, a field from which new light will be shed on human pathology and clinical medicine. Successful work in this field must proceed on a broad basis. One would have first to make exact observations regarding a large number of functions of human blood-serum, and then one would have to investigate systematically in cases of all sorts of diseases, anomalies of nutrition, etc., the causes of departure from the normal, as to whether these result from the failure of certain functions, or from the existence of new functions acting under pathological conditions. Thus, without doubt, would be detected differences in the sum of the functions of the cell, and this section of the physiology and pathology of the blood might be named the "blood canon".

I firmly believe that by extensive research we shall find that there exist great differences, the result of biological laws, and these will permit us to come to correct conclusions as to the origin of certain substances in the cell, and to apply these conclusions to diagnosis and therapeutics. Of course, the united action of many observers in many institutes, and the closest relation between clinical and laboratory work, is necessary in order that progress may be made in the direction indicated. The recent work of WASSERMANN who, by means of complement-fixation, was able to prove the existence

in the blood-serum of antibodies for certain nutritive substances (glycogen, albumoses, peptones, etc.), and to obtain an increased concentration of them by increased doses of the nutritive substances, appears to me to be very promising. In the case of pathogenetic or pathognomonic questions it does not appear to be of use to seek for those haptines which may be present in the blood as the result of immunisation; for in their case one would either find differences that are but slightly marked, or, if one found sufficiently marked differences, one would have to be very careful in drawing conclusions from them. It would be better, therefore, to avoid using as test objects those substances which are already present in the normal body, or gain entrance to it by infection. In order to be able to draw absolutely correct conclusions as to the relations existing between certain substances in the serum and the normal or pathological activity of organs, one ought to choose cells or other elements, regarding which one may assume that they never come into relation with the human body in a natural way.

We have a small beginning in this direction, I think, in the research which I carried out with WECHSBERG; we compared the behaviour of human blood-serum towards trypanosomes in the case of healthy and of diseased individuals, and we found that in cases of liver disease the amount of trypanosomicidal substances in the serum is markedly decreased, as will be seen from the information tabulated [below].

After LAVERAN had by his researches shown that the serum of man and of a few species of monkeys had a trypanosomicidal influence which was not possessed by the sera of other animals, it appeared worth while to pursue these researches further, and to study this action quantitatively, and when influenced by various conditions. For this purpose we employed a strain of the trypanosome of Mal de Caderas, two or three control animals being also employed in each case which succumbed at the latest on the fifth, and generally on the fourth day. The animals were injected with equal quantities and in the same way, and as soon as the parasites appeared in the blood (on the second day) the curative serum was injected. By this means we obtained a titration of a number of human sera, regarding which I shall only give the following particulars as to the results obtained with small doses.

As LAVERAN had shown, the normal serum caused the parasites to disappear, but, after a varying period, they again made their appearance and generally soon afterwards caused death. In cases in which $\frac{1}{8}$ to $\frac{1}{10}$ c. c. of serum was injected, the results in the majority of sera tested were extraordinarily constant, in the other cases death occurred between the tenth and fourteenth day.

The cases were as follows:—

Normal Serum I, death on the twelfth day.

Normal Serum II, death on the twelfth day.

Diabetes mellitus, death on the twelfth day.

Acromegaly, presumably between the tenth and eleventh day (0.0625 c.c. led to death on the ninth day).

Concretio cordis, death on the eleventh day.

Colica saturnina, death on the eleventh day.

Polycythaemia rubra, death on the twelfth day.

Carcinoma of stomach with metastases in the liver, death on the thirteenth day.

Peritoneal tuberculosis, death on the thirteenth day.

Leucæmia myelogenous, death on the fourteenth day.

In the cases of liver affections, on the other hand, the following results were obtained:—

1. Carcinoma of the bile ducts with complete bile stasis: 0.5—1.0 c.c. serum, death on the fifth day; 2.0 c.c. serum, death on the eleventh day.

2. Carcinoma of the stomach, with jaundice, 0.1—0.25 c.c. serum, death on the fifth day.

3. Alcoholic cirrhosis of the liver, 0.125 c.c. serum, death on the sixth day.
4. Biliary cirrhosis with jaundice, 0.125 c.c. serum, death on the seventh day.
5. Alcoholic cirrhosis of the liver, 0.125 c.c. serum, death on the eighth day.
6. Biliary cirrhosis with jaundice, 0.125 c.c. serum, death on the thirteenth day.

Thus there was observed in every instance, with the exception of case 6, a distinct, though varying, deficiency in the trypanosomicidal properties of the serum, and that this deficiency was not merely an apparent one, produced by the presence of inhibiting substances, *e.g.*, the products of bile stasis, was shown by experiments in which a mixture of equal parts of the serum from case 1 and from the acromegaly case were injected: 0.5 c.c. of the mixture, death on the sixteenth day; 0.25 c.c. of the mixture, death on the tenth day.

Naturally one can only expect to find such marked differences in the case of those substances which owe their origin to a certain organ or combination of organs. If the place of origin of other haptines is widely diffused throughout the connective tissue of the organism, one can scarcely hope in such a case to achieve much of value for diagnostic purposes. An extensive organisation, which does not confine itself to investigation of a single haptine-substance, or indeed to a few such, is therefore necessary, in order that more exact analyses may be made, and results of a practical value be obtained.

Looking back upon what I have said, you will see that it is the principle of distribution which governs the processes resulting in active immunisation. The antibodies—the protective substances in the serum—all possess the power of reacting, with maximum chemical energy, with their corresponding antigen, as, *e.g.*, in the anchoring of bacterial cells. This anchoring is a necessary preliminary for further reaction, which may be of the most varied kind. We are acquainted with a number of such haptines or antibodies, of which the following are examples:—

1. The agglutinins, which cause clumping of the cells.
2. The amboceptors, which play the part of carriers in the action of the complement.
3. The opsonins, which render bacteria liable to be seized by the phagocytes; also those haptines which are directed against the contents, or metabolic products, of bacteria.
4. The antitoxins.
5. The anti-endotoxins, which are directed against the endotoxins, to our knowledge of which MACFADYEN, whose early death the scientific world deplores, has contributed so much.
6. The precipitins.
7. The antifermen, which are directed against certain fermenters of the bacterial cells, *e.g.*, pyocyanase.

There is no doubt, however, that many more haptines exist. In order to obtain an idea of the extreme diversity of the phenomena which cause immunity, one must look for other substances whose functions are those which characterise the haptines—the substances, for example, which prevent cell division, or those which combat the biological adaptation of bacteria. The possibilities which I have here indicated appear to be limitless, and the need for study in this direction is evident.

I would here express my dissent from a prejudice which often makes itself felt, to the effect that in this matter there exists a profound contradiction between humoral and cellular immunity. As a matter of fact, to assume that the action of antibodies is merely a process of humoral pathology, is to put an artificial construction on the facts observed: for the side-chain theory is founded upon the view that the antibodies are purely and simply the product of cellular secretion, and that with their appearance in the blood there are associated changes in the cells which correspond to the phenomenon of serum immunity. That the action of antibodies takes place in the fluids of the organism is an incontestable fact, which, however, in view of the cellular processes

which give rise to it, cannot with justice be claimed to be evidence in proof of the correctness of humoral pathology, otherwise we must consider the action of ferments to be one of humoral physiology.

In the protean forms of the phenomena of immunity, of course, the action of haptines by no means excludes phagocytosis; destruction of the bacteria outside the cells and their assimilation by the phagocytes are processes which may take place alongside each other, and, by their simultaneous action, increase the protective power. A special proof of the importance of the study of haptines appears to me to be the fact that—as the opsonin theory, which we owe to Sir ALMROTH WRIGHT, has made more evident—specific haptine reactions form the basis also of phagocytosis, which METCHNIKOFF has studied in so masterly a manner. The opsonins and cytotropic substances render the bacteria liable to attack by the phagocytes, and here we have a field in which humoral and cellular processes meet. One cannot, however, say that the possible causes of immunity are confined to haptine action and phagocytosis. Perhaps the athreptic view, by which differences of degree in avidity on the one side or on the other are presumed, is correct in many cases in which other influences are at work. This point of view I shall treat more fully when I come to speak of carcinoma.

Hence, an immunity of this type is simply explained as being due to the great energy of the cells of the body, which are able to appropriate nutritious substances for themselves, and in so doing to deprive parasites of them. The opposite condition must be due to a certain disposing influence, and immunity of the parasites must be a condition of the cause of infectivity. The bacterial cells may in the same way be immune against haptine substances, and may withstand the action of the serum.

Thus there exist unstable relations between immunity and infection, and between parasite and host, relations which may depend on the most varying influences, and which lead up to the phenomena of reversible action, which calls for further study.

One cannot, therefore, go to work in a one-sided way when analysing and judging the various forms of phenomena, but must carefully consider together all the factors in question. The study of every possibility will bear fruit and make for an understanding of the processes of infection and immunity. I believe, however, that I have shown that the influence exerted by haptines on the cause of infection is of great importance, not only when these are viewed as destroyers of the cause of infection outside the cells, but also when viewed in connection with the results of their anchoring power, chief among which at present stands phagocytosis.

It is our task to advance by a more accurate and more extensive study of *all* the haptines and their actions, and in the first place we must gain a knowledge of the influences exerted upon the causes of infection by the distribution and action of dissolved substances of a cytotropic character, so that we may then obtain a nearer insight into the multitudinous secondary phenomena.

Experimental Researches on Specific Therapy

On Athreptic Functions*

SECOND HARBEN LECTURE†

P. EHRLICH

In my first lecture I dealt with the anchoring phenomena exhibited by the different kinds of parasitotropic substances, which assist the body in the process of recovery, and I chiefly discussed, in their historical sequence, the three therapeutically important agents, the antitoxins, the bacteriolysins and the opsonins of WRIGHT. I indicated, however, that with these substances the possibilities were not yet exhausted. Today I shall speak of a different series of processes which may aid the organism to fight its adversaries, processes of a more passive nature, in which a secretion of active attacking substances does not take place.

You will remember that in the early days of immunity the exhaustion theory played an important role. PASTEUR thought that when the body overcomes an infection, there are removed from it certain substances necessary for the development of that particular bacterial species; should the same kind of bacterium again penetrate into an organism thus modified, it would not find those substances necessary for its growth, and thus a new infection could not occur. This theory has of late years, and especially since the discovery of the different kinds of antibodies, ceased to be of importance in practical medicine. In point of fact, it is hard to imagine that in the living body, as a result of some infective disease, which need not have produced any serious disturbances, there should have occurred a complete and permanent disappearance of certain chemical substances. That during disease the internal secretions should become disturbed, and that possibly at this time certain cellular products should be temporarily removed by excessive consumption and insufficient nutrition, is possible and even probable, but it is quite unintelligible how, after complete recovery, such a state of things could still persist. Yet this old theory seems to me to contain a nucleus of truth, as is so often the case. The chief point of PASTEUR's theory is that in the modified body the bacteria are unable to provide themselves with certain food substances. Now, PASTEUR's idea is that this could only take place if the substances in question were absent; this is obviously incorrect. But this hypothesis is not necessary in order to explain such insufficient nutrition of the bacteria; it suffices to assume that those substances may still be present, but that the parasitic agents in question are incapable of absorbing them; in other words, that the substances have ceased to be at the disposal of the bacteria.

This phenomenon, at the time of my cancer studies, I incorporated in the concept of "athrepsia". I will give you a few examples from my researches which will make clear what I mean by this concept, and I will begin with a fairly simple one, *viz.*, that of the cobra venom.

This poison produces in the body a number of very different injuries, *e.g.*, it affects the nervous centres, the subcutaneous tissue, the red blood corpuscles, the endothelia, etc. But whilst the manifold pathological conditions produced in the body, *e.g.*, by corrosive sublimate or any other well-defined chemical substance, are in every case the effect of one substance on different organs—as, for instance,

* [Reprinted (with amendments by the Ed.) from *The Harben Lectures for 1907 of the Royal Institute of Public Health*, London: Lewis 1908. *cf.* Bibl. 200 and 182.]

† [Delivered in London, 7 June 1907.]

nephritis, inflammation of the salivary glands and necrosis of the intestinal mucosa are the result of the *one* poison, corrosive sublimate—the case is entirely different with snake venom, for there each separate and individual effect is the result of a different individual poison. Thus, one can prove with absolute certainty that the effect on the nervous tissues is produced by the neurotoxin, that on the blood corpuscles by a haemolysin, and the inflammatory changes by a special endothelio-toxin. It has been shown that those components of snake venom which attack the red blood corpuscles are present in such a form that by themselves they do not suffice to destroy them.

By following up the researches of FLEXNER and CALMETTE, my former assistant and friend Dr. KYES has succeeded in throwing some light on these difficult subjects. He proved that the haemolytic component of the cobra venom is an amboceptor, which, however, differs from the bacteriolytic amboceptors in not combining with the complements of the blood, but which enters into union with a chemically well-defined substance, lecithin.

By shaking cobra venom solutions with a solution of lecithin in chloroform, one can show quantitatively that all the haemolytic toxin has passed into the chloroform, whilst the watery portion has retained the whole of the true poisonous principle, *viz.*, the neurotoxin. From the chloroform solution one can isolate the active haemolytic principle by precipitation with ether; it can thus be obtained in the form of a white powder, which, on chemical analysis, gives figures which almost exactly fit the formula of a monostearyl-lecithide. In this process there has, therefore, been split off one of the two molecules of fatty acid; this can be recovered quantitatively from the ether.

The substance thus obtained is produced by the union of a small quantity of the haemolytically active part of cobra venom with a relatively large number of lecithin molecules. It is not difficult to prove that we are really dealing here with a chemical compound, and not with the result of an absorption like that which occurs when rennet and mastix are mixed (MICHAELIS); for it is impossible to split the substance by solvents into two components, *viz.*, monostearyl-lecithin and cobra-venom amboceptor, which would be possible if it were only such a mixture. On the other hand, in conformity with its altered chemical character, the substance has obtained new properties not found in cobra venom. For, in the first place, it is distinguished from the cobra amboceptor by having become so completely thermostable that solutions of this cobra-lecithide can be boiled for hours without losing a fraction of their efficiency, whilst under similar conditions the original venom would be rapidly destroyed. A further important property is shown by the fact that cobra-lecithide, even in small quantities, instantaneously and without any incubation period, lyses the erythrocytes, whilst snake venom, even in the presence of lecithin, only produces a similar effect after several hours. The long incubation period observed in experiments with the native poison is explained by the fact that the real poisonous substance has first to be formed by a synthetic process, which, in dilute solutions and at ordinary temperatures, may naturally require some time for its completion. As you see, I believe with KYES that the haemolysis of the red blood corpuscles is the result of a similar lecithide formation.

It is interesting to investigate the action of cobra venom on different kinds of red blood corpuscles. It has been found that the corpuscles of the guinea-pig, man and rabbit, are at once lysed by solutions of the poison, but that this is not the case with sheep or ox corpuscles. These, however, are also lysed if a small amount of lecithin is added to the mixture.

How is one to explain the fact that cobra venom cannot by itself lyse certain kinds of blood?

It has been shown that in all bloods lecithin is present in fairly large quantities. If, in spite of that, only certain kinds of blood are affected by cobra venom, this must be explained by the assumption that in every blood lecithin is not present in the free state, but that it is combined with certain substances of the erythrocyte stroma, and that the firmness of this union differs considerably in the different kinds of blood. That even in the resistant erythrocytes—*e.g.*, those of the sheep—lecithin is present as the activating substance, can easily be proved by breaking down the compound of proteid and lecithin. This can be done by extracting with alcohol. The alcoholic extract of sheep blood corpuscles can be shown to activate a mixture of snake venom and sheep corpuscles.

The results are different if, instead of cobra venom, other poisons are employed. Thus, the poison of *Bothrops lanceolatus* is completely unable to lyse any of the above-mentioned bloods without the addition of lecithin, whilst the poison of *Trimesurus anamallensis* lyses only the corpuscles of the guinea-pig, that of *Bungarus fasciatus* only the corpuscles of man and guinea-pig, but not others. From these researches we may deduce two facts, *viz.*: 1. that the haemolytic amboceptors of snake poisons possess different affinities for lecithin, this affinity being lowest in *Bothrops* venom, which lyses none of the before-mentioned corpuscles, and highest in cobra venom, which lyses three of the five kinds; 2. that the firmness of union of the lecithin present in the different blood species varies, being highest in the sheep and the ox, lower in the rabbit, still lower in man, and lowest of all in the guinea-pig. You see here very clearly one of the conditions which are of importance for the definition of athrepsia, namely, that of unavailability. Lecithin has an affinity for certain constituents of the cell and it also has an affinity for the constituents of the poison; the difference between these two affinities decides whether cobra-lecithide can be formed and haemolysis can thus be produced. If the affinity of the constituents of the stromata is higher, haemolysis does not take place, *i.e.*, the lecithin is not at the disposal of the cobra amboceptor.

I come now to a further and quite different example of athrepsia—certain phenomena which I observed during my studies on trypanosomes. As some of you may know, I have, together with my assistants, Dr. RÖHL and Dr. BROWNING, proved that trypanosomes can be rendered resistant towards all those agents which are employed for curative purposes. If, *e.g.*, a mouse infected with trypanosomes is treated with fuchsin, the parasites disappear, but return after a longer or shorter interval. If the treatment is then repeated, a similar result is observed. Thus this alternation of relapse and treatment can be repeated several times, though not indefinitely, for in course of time the effect of the fuchsin becomes more and more unsatisfactory and finally disappears altogether. If now the trypanosomes are transferred from such an animal to normal mice, these parasites are now, even in the normal mouse, found to be no longer capable of being influenced by fuchsin. Thus, there must have been formed a fuchsin-fast or “fuchsin-resistant” strain. I have chosen this expression because I found that such a resistance, once acquired, appears to remain unaltered even after as many as a hundred successive passages. We have up to now produced similar strains resistant to arsenical preparations, to trypan red and trypan blue as well as to fuchsin. In my next lecture I shall enter more fully into the importance of these strains.

I will here discuss one point only which is connected with to-day's subject, *viz.*, the question as to the *origin* of the resistant strains. I have made the interesting observation on an arsenic-fast strain, which was obtained by several years' treatment with atoxyl, and which was then made still more resistant by means of a very active arsenical preparation (No. 379), which I shall briefly call “trypocid”. This strain is distinguished from normal trypanosomes in that it is no longer influenced by this highly active arsenical preparation. One would have expected that also in test-

tube experiments, it would have shown a high resistance towards trypocid. Of course, such an examination could only be carried out by comparing it with other strains of trypanosomes. For obvious reasons I employed the original strain from which this resistant one had been derived, and which had been cultivated in the laboratory. I chose two animals containing about the same number of parasites and mixed their bloods with solutions of trypocid of different degrees of concentration. I now observed the very unexpected phenomenon that in these mixtures the immune strain was far less resistant to higher doses of trypocid than the normal one. Thus whilst concentrations of 1 in 500 to 1 in 1,000 almost instantaneously killed the immune strain, the control strain retained its motility unimpaired in these concentrations for not less than five minutes.

We have here, therefore, one of those striking phenomena which have already been met with in the study of immunity and which consist in the simultaneous occurrence of immunity and hypersensitivity in one and the same organism; but the case here is somewhat more simple, since we are working with unicellular organisms, and may therefore hope to obtain a more accurate idea of the case.

Allow me, at this juncture, to discuss with you a few general principles. In order that a given poison, *e.g.*, the arsenical preparation, may act upon the trypanosomes, they must contain certain chemical groups which seize on the poison. These groups I will distinguish from the ordinary receptors, which play an important part in the theory of immunity, by naming them "chemo-receptors". In like manner the bodies of the higher animals must possess such chemo-receptors in certain organs, as they are also injured by the poison. If now a mouse infected with trypanosomes is injected with the arsenical medicament, this substance will be distributed between the parasites and the organism of the mouse. If the receptivity of the parasites is the stronger, they will be killed in the organism; in the alternative case, they will not be destroyed. Consequently the curative result obtained when experimenting under normal circumstances represents also the differential between two avidities; *i.e.*, if a mouse infected with the normal strain of trypanosomes is injected with the arsenical preparation, the "trypanotropic" force of the drug is stronger than the "organotropic" force; we therefore obtain a curative effect with doses which are not injurious to the organism of the mouse.

In the resistant strains this is not the case, since the same doses show no trace of action on the parasites. One might imagine that this result was due to the trypanosomes having lost their chemo-receptors: but it is not necessary to make this assumption, and nature has in its wonderfully complex mechanism found another and far more economical expedient than the loss of a perhaps necessary chemical structure. It is quite evident that the same result could be obtained if the chemo-receptors of the trypanosomes were so far reduced in their affinity that the proportion of distribution was altered in favour of the chemo-receptors of the organism. That, indeed, is what takes place. Had the chemo-receptors quite disappeared, the immune strains would also in the test-tube experiment be more resistant than the normal ones; as a matter of fact, with certain preparations, the contrary occurs.¹ The phenomenon is most easily explained by the supposition that the affinity of the chemo-receptors has become adjusted in such manner to the counterbalancing affinity of the mouse organism, that in the mouse no more arsenic remains at the disposal of the trypanosomes. If, however, this counterbalancing effect of the mouse organism is removed, the poisonous agent can with full force seize the trypanosomes. I would even go so far as to say that we have to do in this case with a biological

¹ The fact that these resistant strains are, in the test-tube experiment, affected even more severely than the normal ones, is the result of the co-existence of resistance and hypersensitivity in the parasite protoplasm. Such a combination of immunity and hypersensitivity has repeatedly been observed in the course of the immunisation of higher animals, and this is now assuming increasing importance. It is the more interesting to note that the same phenomenon occurs also in unicellular organisms. The explanation of this observation will be given later.

adjustment of the greatest delicacy, and that nature limits herself to the most strictly necessary requirement and never allows a reduction of the affinity to its minimum.

As a proof of this I may mention a similar biological observation. I sent my resistant strain to the Liverpool School of Tropical Medicine, where it was found that the atoxyl-resistant strain showed the resistance as described by me only in mice but not in rats. This result was, of course, very surprising, but you will easily understand it on the basis of the previous results, by the supposition that the avidity of the rat organism for trypocid is inferior to that of the mouse. In the rat, therefore, the trypanocidal effect is preponderant, since the trypanosomes are still able to seize upon the poison.

Let me now pass on to a very different field of research. I should be guilty of carrying owls to Athens, if I were here to speak in detail of the nature and importance of JENNER's great discovery, which represents an epoch in our campaign against disease and the beginning of the era of immunisation. I shall therefore enter into only one question, which throws a little light upon that modification of the variola virus which is produced by its passage through the cow. As you know, animals are also affected with smallpox-like diseases which are closely related to human variola. Such diseases are the so-called "sheep-pox" and "bird-pox". The latter affection has recently been studied at my Institute by Dr. STICKER and Staff-Surgeon MARX. It is easily transferable by cutaneous inoculation to fowls and pigeons, and produces extensive smallpox-like hypertrophy of the epithelium. In the diseased epithelial cells, highly staining, spherical cell-inclusions are found, which are clearly comparable with the corpuscles of GUARNIERI that are found in epithelial cells infected with smallpox or vaccinia. Animals which pass through the disease acquire a complete immunity against subsequent infections.

As was shown by my assistants, the virus of bird-pox can be filtered through filter-candles. It can be transferred to fowls and pigeons. In fowls the virus retains its pathogenic properties unaltered for any number of inoculations. But the results are very different if one tries to inoculate with the diseased products occurring in pigeons. For although this virus infection can be transmitted from pigeon to pigeon indefinitely, yet in such a series the virulence for fowls has completely disappeared. You see, therefore, that we are here dealing with a process closely related to the modifications which the variola virus suffers in the organism of the cow. The only difference exists in the fact that in the one case the virulence for the original host is only reduced, whilst in the case of bird-pox it is completely destroyed. In my view this can be explained only in one way, for it is obviously impossible to suppose that by *one* passage through the body of the pigeon the parasites in question should obtain a new set of receptors capable of seizing upon antagonistic bodies present in the serum of a normal fowl. It is far more natural to suppose that we have to do here with a form of atrepsia. It is safe to assume that the chemical composition of tissues of fowls and pigeons is not identical, and that therefore the parasites, in their passage through the pigeon, must assimilate substances different from those assimilated in their passage through fowls. Therefore, that part of the receptors which deals with the nutritive substances in the body of the fowl is not in use during the passage through the pigeon. In view of their great instability it is possible that this portion of the receptors may become atrophied, whilst the receptors specific for pigeon substances become correspondingly increased. Thus the micro-organism would lose its power of assimilating certain substances of the body of the fowl. If such a parasite were transferred back to the fowl—supposing one of the specific constituents of the fowl to be necessary for its proliferation—it would no longer be able to grow in the fowl.

This is, therefore, a case of the loss of certain receptors which are absolutely necessary for nutrition. That such a change, having been once acquired, should be

permanently transmitted from one generation to another, is hardly surprising in view of my recent observations on the modifications of arsenic-resistant trypanosomes. Obviously, the total loss of the chemical structures in question must render such modifications irreparable. Such characteristic instances as those in which a single passage produces a permanent loss of virulence for a certain animal species, are not very frequent. Correspondingly, we may presume that the variola virus, when passing through the cow, permanently loses certain atom-groups which cannot be regained; I believe, however, that with cow-pox the loss is of a lesser degree than with the bird-pox.

On the other hand, in bacteriology we frequently find that such alterations produced by certain animal passages are not of a permanent nature. Thus one can, by successively passing streptococci through animals of one species, obtain a maximum of virulence for that species. It is possible, therefore, at will to produce a rabbit-strain, a mouse-strain, etc. But one can, by repeatedly passing such a strain through animals of a different species, transform it into a different strain, and thus in course of time obtain from a rabbit-strain a mouse-strain. This is therefore a case of athrepsia of the receptoral apparatus of the bacteria for the animal species in question, but this athrepsia differs from that of the variations of smallpox by not possessing a permanent character.

Probably the majority of so-called non-pathogenic micro-organisms, if introduced into the body of an animal, perish by this mechanism. It is not necessary to assume the presence of special poisons in the body, it suffices to suppose that the bacteria in question do not find the necessary means of existence in the body and therefore cannot multiply. This being the case, they cannot for any length of time remain alive in the body, for then the latter's defensive forces, its phagocytes, come into action and destroy the invaders in a non-specific manner.

In the case of the pathogenic micro-organisms it will, however, as a general rule be safer not to attribute too great an importance to athrepsia. But it is evident that micro-organisms can only be pathogenic for a certain animal if they find in it possibilities of nutrition. Yet, to my mind, quite a number of infections are characterised by the fact that the micro-organism, with the exception of only a few survivors, becomes athreptic. As an example of such an occurrence I would mention the fine researches of my friend, A. NEISSER, who found that monkeys injected subcutaneously or intra-peritoneally with great quantities of syphilis virus became neither infected nor immunised.

It does not appear possible to assume that in the serum of monkeys, substances should be present which destroy the causative agents of syphilis. It will be more correct to imagine that the delicate spirochætae have lost their power of infecting because they have found no suitable nutritive substances in the serum.

On the other hand we know, from the fundamental experiments of METCHNIKOFF and ROUX, that typical primary lesions can be obtained, in apes, in any part of the skin, and in the lower monkeys chiefly in the eyebrows and penis. Infection could also be produced by rubbing diseased tissue on to the cut surface of the testicle. On examining the inner organs of the monkeys, NEISSER found the virus to be present only in a few organs, especially the hæmatopoietic organs, *viz.*, the spleen, the bone marrow and the lymphatic glands, as well as in the testicles, whilst all the other organs proved sterile. For this reason NEISSER thought that the primary processes in certain defined tissues were of importance for the occurrence of the generalised disease. If we follow this view, it will be most easy to explain the state of affairs by the hypothesis that the serum of monkeys does not contain substances necessary for the nutrition of the spirochætae, whilst in certain cells of these animals, *viz.*, the epithelia, the testicular cells and the leucogenic cells, substances permitting pro-

liferation of the spirochætes must be present. Probably there exists only a minimum of such substances, auxiliary, but indispensable for their nutrition.

I may here remind you of the fact that the influenza bacillus, as was shown by R. PFEIFFER, is not able to proliferate in ordinary culture media, but that a trace of hæmoglobin is necessary for its growth. In syphilis I imagine the case to be somewhat similar. All the organs which can be primarily infected with syphilitic virus would thus be the carriers of this specific auxiliary substance.

The case is more evident, macroscopically, in a great number of very different affections, *e.g.*, variola and vaccinia, bird-box and sheep-pox, foot-and-mouth disease, trachoma, rabies, fowl-pest and scarlatina. In all these infections there are found in the epithelial cells the above-mentioned peculiar cell-inclusions, which in smallpox are called GUARNIERI bodies, in rabies NEGRI bodies. According to recent investigations we are justified in supposing that these inclusions do not themselves represent the parasites, but that they are derived from the cells and consist, according to VON PROWAZEK, of plastin and nuclease. Within these masses there would lie enclosed the exceedingly minute disease-producing agents, these agents being in general so very small as hardly to be accurately definable with the microscope, with the exception of the inclusions in trachoma, where the parasites are clearly visible and bear the stamp of something organised. We may safely assume that in all these cases the specific localisation of the parasites in certain distinct kinds of cells, points to the fact that in these cells, notably the epithelium cells in smallpox and trachoma, and the ganglion cells in rabies and fowl-pest, such specific auxiliary bodies for the parasites are present, whilst in all the remaining parts the micro-organisms would encounter conditions of athrepsia.

The athreptic immunity, which results as I stated from certain substances not being at the disposal of the parasites, seems to me to play an important role in the study of tumours.

I may even say that I first formed the idea of athrepsia as the result of numerous experimental observations upon malignant mouse tumours which are of cardinal interest for modern cancer research. I believe that a number of clinical and experimental facts in this sphere of knowledge can only be explained by this hypothesis.

As you know, mouse cancers are tumours showing an extensive similarity to human cancer, and it would therefore appear most justifiable to regard the experiences gained with them as a solid foundation for an experimental study of tumours. Besides several analogies, however, the mouse tumours show certain special features, chief among which is the mode of formation of metastases. It is most remarkable that the highly virulent carcinomata which have been cultivated for numerous generations, very rarely show macroscopically visible metastases, whilst the slowly growing spontaneous tumours relatively more often, though also not very commonly, form large secondary nodules in the lungs. Our interest in this peculiar behaviour must even be increased, since HAALAND has shown that microscopical metastases are by no means uncommon, but that they almost always remain below the limit of macroscopical visibility. I endeavoured to solve this problem by making, so to speak, artificial metastases, *viz.*, by studying in animals affected with an inoculated tumour the result of a second inoculation. I found the interesting fact, that the effect of the second inoculation was inversely proportional to the energy of growth of the primary tumour. In rapidly growing sarcomata and carcinomata the second inoculation almost always had a negative result; at best, the second tumour remained far inferior in size to the primary one. Only in the very slowly growing chondromata was there no distinct difference in their energy of proliferation. These results agree with the following observation, which has been confirmed thousands of times. If, as is regularly done in my Institute, the inoculation is carried out by introducing the injection needle at the groin and pushing it up as far as the axilla, the

greater quantity of inoculated material will of course be deposited at the latter site, whilst only a small portion will remain at the groin. In the case of the rapidly growing carcinomata and sarcomata the large principal tumours almost always develop in the axilla, whilst a minute nodule is usually found in the groin. In the case of the chondromata, however, both tumours usually show a fairly equal development. Thus, in the latter case, the macroscopical appearance somewhat resembles that of an hour-glass, whilst in the former it is more like a balloon with its basket attached.

To my mind, the explanation of this phenomenon is as follows: every proliferation depends in the first place on the avidity of the cells for the nutritive substances. Normally, there are certain well-defined laws of distribution, which guarantee the proper working of the organic functions. The avidity of the tumour cells is increased, as compared with that of the body cells. The more energetically a tumour proliferates, the more powerfully does it attract the nutrient substances from the blood. In the case of a rapidly growing tumour it may therefore very easily occur that for such cells as are under very unfavourable conditions of nutrition, e.g., cells inoculated or metastatically carried away, there is an insufficient supply of nutrient substances, and that they therefore either perish from athrepsia, or at least are unfavourably influenced in their growth. From this point of view it is also quite evident that slowly growing tumours can attain far greater dimensions than rapidly growing ones, since in the former the rate of consumption of nutrient matter, in spite of their size, is less than in the latter, and thus the entire organism is injured to a lesser extent.²

I fail to understand how VON DUNGERN can think himself justified in doubting the correctness of this explanation, on the ground that hitherto the experimental proof of a permanent increase of cellular avidity by increased nutrition has not been adduced. I have never asserted that we can by artificial means permanently raise the cellular avidity. Such a power would obviously involve the possibility of artificial tumour production. There is therefore no contradiction, as VON DUNGERN imagines, between my views and the facts that by artificial hyperæmia better nutrition is obtained, and that, after removal of large parts of the body, e.g., amputation at the thigh, the hypernutrition of the individual is evidenced, not by the proliferation of functioning epithelial cells, but by an increase of the adipose tissue. From the fact that the increased avidity causes more binding of nutritive material, it does not follow, on the contrary, that more copious nutrition must increase the avidity. An indirectly injurious effect of more highly avid cells on less avid ones can therefore only become evident if the body does not possess sufficient nutrient matter to saturate every avidity. The origin of the higher avidity of the tumour cells is quite unknown to us; for this question is neither more nor less than the ultimate problem of tumour ætiology.

An entirely different significance must be ascribed to the specific growth-stimulating substances or "hormones", for the existence of which we have received irrefutable proof chiefly by the work of STARLING. As you may know, he observed lactation in non-pregnant females as the result of injecting emulsions of embryos. But, of course, I should never think of asserting, as one might be led to think by VON DUNGERN'S explanation of my views, that as the result of over-nutrition a typical lactation might be set up in a virgin.

Such specific growth-stimulating bodies play an important role also in other cases, and are intimately connected with athreptic immunity. Thus we know that the influenza bacillus cannot do without haemoglobin for its growth. Therefore it is quite easy to cultivate the bacillus directly from the sputum, which almost always contains

² In connection with this, attention may be called to the recent observations of Haaland (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 1907, No. 23, p. 718), which show that pregnancy very often produces a retarding influence on the growth of such tumours.

small quantities of haemoglobin. But if we do not artificially add haemoglobin to the sub-cultures, the bacteria very soon die in them.

Specific auxiliary growth-substances we must also assume in all those infective diseases which are characterised by a marked localisation of the poison, as in bird-pox and syphilis.

The case is quite similar in that form of atreptic immunity which follows from my experiments of inoculating rats with cells of mouse tumours. As you know, hitherto no one has ever succeeded in transferring normal or tumour tissue to animals of a different species. The limits of transplantability coincide with those of bastardisation. The question, however, now arose, as to whether the same barriers held good also for our highly virulent tumour material. To that end I employed the rat as the animal phylogenetically most nearly related to the mouse. In fact, if a virulent mouse tumour is inoculated into a rat, the result is quite different from all hitherto-known true cases of transference of tissue outside a species; for during the first eight days the cells, whether of carcinomata, sarcomata or chondromata, proliferate in the rat just as they do in the mouse. During this time tumours from the size of an almond to that of a date arise, containing numerous mitoses and microscopically differing in no way from the mouse tumours. After that time, however, the limit of their growth is reached and there now follows gradual resorption, which is concluded after another week or two. If the tumour at its maximum development is transferred to another rat, it does not gain any foothold there, whilst if it is re-inoculated into a mouse it again proliferates luxuriantly. It is possible to keep on carrying out this zig-zag inoculation from mouse to rat and from rat to mouse, and again from mouse to rat, etc., for any length of time without the slightest check to the energy of proliferation being encountered. The question now arises, how is it possible to explain, on the basis of these facts, the immunity of the rat towards mouse-tumour cells.

We can at once exclude the existence of a natural immunity by antibodies in the rat, in view of the marked initial proliferation of the tumour. On the other hand it would be possible to imagine that the resorption of the tumour might be the result of an active immunisation of the rat. That such immunisation ultimately occurs may be proved by the fact that the result of re-inoculating a rat, in which a first tumour has been absorbed, with a second tumour, is always negative.

I do not, however, consider it permissible to accept either of these immunological explanations. In the first place it is highly improbable that, during the period of rapid proliferation of the tumour in the rat organism, any considerable absorption of tissue elements would occur. Further, previous to that period, a production of antibodies has not been proved. Lastly, since the tumour, when re-inoculated into the mouse, never shows even the slightest reduction of virulence, one would have to suppose with von DUNGERN that the anti-substance formed in the rat's organism was activated only by the complements of the rat but not of the mouse. This, again, has up to the present not been proved.

A far simpler and more natural explanation of all these phenomena is afforded by my concept of atrepsia. According to this, the mouse-tumour cells require for their growth not only the ordinary nutritive substances which the rat can also supply to them in ample quantity, but, besides that, some well-defined substance which is present only in the mouse organism.

In the rat, then, these cells would only be able to go on growing so long as there still remained with them some of the specific growth-stimulating substance that was introduced with them at the time of inoculation. When it has all been used up, growth can only be further stimulated by giving a fresh supply of this substance, e.g., by re-inoculation into the mouse.

Just as it is impossible to explain this immunity of rats by antibodies, one cannot thus explain that form of immunity in mice which is evidenced in the number of

positive results following inoculation with different tumour strains. Generally speaking, the proportion of positive results obtained for one strain, with the exception of unavoidable mischances, varies only within narrow limits. Thus, the strain of carcinoma which we cultivate in grey mice regularly grows in about 20 to 25 per cent.; JENSEN'S tumour, according to the publications, in about 40 to 60 per cent., our other carcinomata and sarcomata in 90 to 100 per cent. and, without exception, our chondroma in 100 per cent. The constancy of these differences can never be explained by the assumption of antibodies, but only as the expression of a certain vitality of the tumour cells which is constant for each strain.

The athreptic condition is most clearly shown in the cases, repeatedly observed by MICHAELIS, BASHFORD and HAALAND, where the transference to other races of mice of such virulent tumours was either quite impossible, or was only successful in a very low percentage of cases. In the latter a gradual adaptation to the strange culture medium could only with great difficulty be obtained.

From my previous remarks it follows that the increased avidity of the cells for the food substances is the most important characteristic of the tumour cells. But this increase does not suffice to explain all the phenomena observed. ALBRECHT already insisted that for malignant tumours one must admit not only an increase but an alteration in the assimilation in such manner that the "structure materials", taken up from the surrounding media, must in some way be bound or laid up "until they had reached an amount sufficient for the division of the cell". Besides this increased food-absorption, the result of action of the receptors, remote chemiotactic effects must, to my mind, play an important role.

Such a phenomenon is very well shown by the chondroma which has been cultivated for many years in my Institute. This tumour shows a well-marked chemiotactic effect on the bloodvessels, in such manner that even small inoculated tumours, a week or two old, shine blue through the skin, whilst larger ones in their entirety present the appearance of a haemorrhagic tumour. This angiotactic attraction of the blood-vessels is an essential condition for the growth of the tumours; for if, as is the case in intra-peritoneal inoculation, these angiotactic properties cannot become active, or if they have been lost, as is the case in immunised animals, proliferation remains very limited both as regards its duration and its extent, and it rapidly ceases and the whole tissue becomes necrotic.

As you can see, I have dealt with a number of apparently very different aspects of biology and pathology, which are, however, united by a common bond. What is operating is, in fact, a competition of the different entities for the nutrient material. The majority of the chemical compounds within the cell are organically bound to its constituents. This is, I think, especially true of the lipoid bodies, like fat, lecithin and others. In this respect I may, perhaps, remind you that normal tissue, e.g., the cortex of the kidney, contains fat in such a hidden modification, since it shows fat granules neither microscopically nor by the osmic acid reaction. If one examines a similar organ in the stage of fatty degeneration, it shows macroscopically a white colour, and by microscopical examination with osmic acid it shows an enormous number of fat granules. Yet, by extracting a normal and such a diseased kidney with ether and by examining the ether residue, DUNHAM showed that the quantities of extract thus obtained, which is but a mixture of fats and lecithin, is exactly the same in each case. In this instance, therefore, the occurrence of fatty degeneration consists only in the fact that the organic union between the proteids and the lipoids has ceased, and that the component parts have been liberated, and thus rendered easily recognisable.

These facts are completely analogous to the observations which I have previously communicated when discussing KYES' researches on snake venom. I even think it

probable that the sugars may, in a similar manner, be firmly connected chemically with the cells, and in like way the complex carbohydrates, *e.g.*, glycogen, may well be present in the body in a hidden form. That is at least made probable by an observation of mine on finding glycogen in the polynuclear cells, *viz.*, that the normal polynuclear leucocytes never show the characteristic reaction with iodine, whilst it is frequently observed if some injury has befallen the body. Thus, as you are aware, in a number of intoxications the leucocytes give a positive glycogen reaction. Even the slightest stimuli may cause the leucocytes to split off glycogen in their protoplasm.

It will be necessary to assume that all these compounds are joined to certain protoplasmic groups, and that the decomposition of such products must be the result of fermentative action, resembling the decomposition of amygdalin, under the influence of emulsin, into glucose, hydrocyanic acid and benzaldehyde. Further, it is very interesting to note that one can often, with simple extracting substances like alcohol or ether, remove from the cells fat in the form of substances which still contain a protoplasmic component, although chemically they would appear at first sight to be pure lipoid substances. Such extracts have been prepared from red blood corpuscles by LANDSTEINER, BANG and FORSSMANN, who found that by injecting such extracts into animals one can obtain specific hæmolysins. This phenomenon, which they endeavoured to use as an argument against my side-chain theory, is explained in the simplest manner by KYES' observations upon the snake-venom lecithide. This lecithide would appear to be a pure fatty substance, being soluble in chloroform and even in toluene and alcohol, but as a matter of fact it contains, as I was before able to show you, a very slight quantity of the poison in chemical combination. And it is this portion which induces the biological reaction. The fact that in spite of this component being of a non-fatty nature, the compound apparently behaves like an ordinary fat, is due to the presence in it of a great number of fatty molecules which have given to the whole substance the specific character.

I have frequently laid stress upon the fact that many nutrient substances are not present in the cells in a free state, and that, therefore, they are not at the disposal of any invader, but that a struggle is always necessary before they can be rendered accessible. In the case of snake venom I have shown that we are dealing with a simple difference between two chemical avidities. In the case of bacteria the affair may be rather more complicated, according to the occurrence of either of two possibilities, *viz.*: 1. a direct assimilation in consequence of a higher degree of affinity, or 2. an indirect action by injury to the cell. Supposing, for example, that a microbe had penetrated a cell, but had not the power of directly splitting off the fatty substances; then these substances would not be immediately assimilable by it. Yet the microbe might obtain possession of them if it secreted a poison injurious to the cell, which would decompose the protoplasm. In such a case the fat would be liberated, and could be assimilated by the micro-organism, even though the immediate affinity between the two was very low. At any rate, these considerations may be of interest so far as they touch upon an issue of biology and pathology, which has, on the whole, been somewhat pushed into the background of late years, since one has accustomed oneself in every infective process to think in the first place of a specific bactericidal action through the direct toxic substances of the body, its haptines, etc. This has led to our neglecting somewhat the simple possibility that certain micro-organisms may be able to grow only if certain conditions are given for their development, and that they must perish if these conditions are withheld. To my mind this possibility is of importance in many respects, and is especially significant for our views on cancer immunity. At any rate, we are dealing in these questions with a highly complex field of research, in which many possibilities are present, the most important being this difference of avidities.

We have previously seen that the trypanosomes may alter their avidity for arsenic, and thus acquire an apparent immunity. The contrary may occur in the case where the substance in question is not a poison but a food-stuff. Here we should be perfectly justified in supposing the avidity of the receptor to have become increased. The same thing may take place with such micro-organisms which can physiologically diminish or increase their avidities. Thus in all these cases the struggle lies between the adaptability of the parasite and that of the host. The one whose adaptability is the highest will become the victor.

Of course this struggle is to a great extent influenced by indirect actions, consisting in the secretion by each antagonist of dissolved substances hostile to the vitality and receptivity of the other organism. On the part of the bacteria, these substances are the toxins and the dissolved intracellular substances; on the part of the body, the anti-substances.

A further role is played by actions of a protective and defensive nature. Thus we have shown that bacteria congregate in those parts where they find the most favourable conditions of nutrition, whilst the organism, both by its phagocytes and by means of encapsulation, endeavours to render the pathogenic germs harmless and to eliminate them. You see, therefore, that this is a war waged in different spheres, but in which to every action there is a corresponding reaction. Three-fold battle is joined—in the sphere of variation of avidity, of variation of poison, and of localisation.

Experimental Researches on Specific Therapy

Chemotherapeutic Studies on Trypanosomes*

THIRD HARBEN LECTURE[†]

P. EHRLICH

The studies on trypanosomes, which have of late been carried out with the greatest energy, especially in the Institut Pasteur in Paris, the School of Tropical Medicine in Liverpool, and the Georg-Speyer-Haus in Frankfurt am Main, are of the greatest theoretical and practical importance; for, with these studies, the pioneer work in experimental therapy has for the first time come into full action, and has borne fruit, and a basis has been gained on which we may hope successfully to undertake the practical attempt to eradicate sleeping sickness. The exceedingly great difficulty of these studies is evidenced by the fact that hundreds, nay thousands, of substances have to be examined by animal experiments, before a few producing a therapeutic effect can be found. I myself have in course of time examined more than 600 such substances. From their effect on animals, hints may be obtained as to what to avoid, and in what direction therapeutics should proceed. I will not enter here into the details of my work, but will only give you a general *résumé* of the chief results.

The substances which have hitherto proved efficient in combating trypanosome infections can be divided into three groups, *viz.*—1. the group of basic triphenyl-methane dyes; 2. the group of benzidine dyes; 3. the group of arsenicals.

The salts of mercury may be used as adjuvants to each of the foregoing.

Among the triphenyl-methane stains, which were first employed by WENDELSTADT, parafuchsin is by far the most satisfactory. It is possible, by prophylactic feeding with this drug, to render mice resistant to trypanosome infections for a long time, and I believe that this innocent substance might well be employed in the tropics for the prophylaxis of human sleeping sickness.

As regards the second type of substances, belonging to the benzidine group, trypan red is a cotton dye which shows the remarkable property of staining mice an intense red which remains fast for months. I have also prepared a number of similar dyes belonging to the benzidine series, some of which possess an even more powerful action than trypan red. In several cases a blue dye belonging to the same group, which was prepared by NICOLLE and MESNIL, has proved still more efficient.

The value of arsenic acid, which has for a long time been employed in the treatment of trypanosome diseases, was first recognised by LAVERAN. Later on it was discovered, at the Liverpool School of Tropical Medicine, that atoxyl was a far more powerful substance. It is prepared by treating aniline with arsenic acid. The makers believed it to be an anilide of arsenic acid, *i.e.*, a compound in which the arsenic-acid radicle is supposed to be attached to the amino group in the same way as the acetic acid is bound in acetanilide. Now, as you all know, the ammonium radicle, which in aniline is very ready to react, has completely lost this property in acetanilide. This substance is in fact an almost indifferent compound. Similarly, by the view that atoxyl was the anilide of arsenic acid, any further development of this compound was rendered impossible. I was, however, able to prove, together with Dr. BERTHEIM, that this compound is to be regarded as something entirely different, namely,

* [Reprinted (with amendments by the Ed.) from *The Harben Lectures for 1907 of the Royal Institute of Public Health*, London: Lewis, 1908; cf. Bibl. 200 and 183.]

† [Delivered in London, 11 June 1907.]

that the amino group is quite free and that the arsenic-acid radicle is attached to the benzene ring in the *para* position. Atoxyl must, therefore, be regarded as the sodium salt of *p*-aminophenylarsonic acid.

We have obtained a great number of substances derived from it, and have tested them therapeutically. Thus we found that, e.g., by the introduction of the acetyl radicle into the amino group, acetylaminophenylarsonic acid is produced, which is appreciably less toxic for mice than atoxyl. By means of this substance it is even possible to solve one of the most difficult therapeutic problems imaginable. For mice that have been infected with our most virulent strains, and which, without treatment, would die within three days, can in two-thirds of the cases be saved by this substance if it is given twelve to fourteen hours before expected death. Such curative results have never been published before; for in previous communications there were mentioned almost exclusively experiments carried out at earlier periods of infection. In our cases, acetyl-atoxyl cures mice in nearly 100 per cent. Unfortunately, acetyl-atoxyl is decomposed in other animals, especially in the horse, into acetic acid and aniline, and it cannot, therefore, be nearly as effective as it is in the mouse. Nevertheless, the results obtained in the mouse are so excellent that they must encourage us energetically to pursue the path indicated by these discoveries.

I mentioned in my last lecture that it is possible to obtain strains of trypanosomes which are resistant to these active substances. Studies, which I have carried out with Dr. RÖHL and Dr. BROWNING, have shown this resistance to be of a very high degree. Thus, atoxyl-fast strains show no sign of being influenced by the highest doses of atoxyl which are applicable to mice. I gave you the explanation for this resistance, *viz.*, that it is the result of a decrease in the avidity of the trypanosomes for these trypanocidal substances. Further, I pointed out that, apart from this resistance, the protoplasm of the parasites, but not their nuclei, had become hypersensitive towards the arsenical preparation. Thus we meet with an important instance of association, in one and the same cell, of resistance and hypersensitivity. This association, which is of late years proving to be of increasing importance in the question of mammalian immunity, is therefore present even in so simple an organism as this protozoon.

Although, in the mouse, atoxyl-resistance usually develops only after a fairly long period, I have occasionally seen it after a fortnight. This observation is very important, because it makes it possible that the negative results observed by AYRES KOPKE, BRODEN, RODHAIN, TODD and VAN CAMPENHOUT, in cases of sleeping-sickness which had received a long-continued treatment, may also be due to such a resistance.

In the same way as against atoxyl, trypanosomes can also be rendered resistant to parafuchsin, trypan red and trypan blue, and further, it was shown in my Institute by FRANKE, who worked with monkeys, that it is even possible for trypanosomes to become resistant to those protective substances which are formed in the animal after its recovery from a trypanosome infection. A similar discovery has recently been made by LEVADITI for the spirochaetes of relapsing fever. This is therefore a general law, and it is especially important because this change in the trypanosomes, having once become acquired, remains an hereditary property. Thus I have cultivated for 125 generations my atoxyl-fast strain, without finding any decrease in its power of resistance. We must further note that every such resistance is specific. Thus the fuchsin-fast strains are resistant only to this substance, but not to atoxyl and trypan-red, and *vice versa*. This resistance extends, however, to chemically different substances of the same group, so that we can in any individual case decide to which group a given new trypanocidal agent belongs. Thus, e.g., the atoxyl-fast strain is resistant also to a number of related substances. Among hundreds of trypanocidal substances, it is thus possible to single out those substances which contain arsenic.

It has further been shown that trypan red or trypan blue induce mutual resistance, in spite of considerable chemical differences between these two substances which,

in fact, have nothing in common with one another except that they contain naphthaline rings, which are substituted in a certain position (3, 6) by sulphuric-acid radicles.

Thus we possess in this specific resistance, so to speak, a therapeutic sieve, a *cribrum therapeuticum*, with which we can undertake the classification of any new chemotherapeutic substance. If such a substance is found to have a destructive effect on our three different resistant strains, it necessarily belongs to a fourth chemical group. One can, of course, materially simplify this examination by employing strains that have been rendered resistant to all the groups hitherto known. Thus I have, together with Dr. BROWNING, obtained a strain which is resistant to atoxyl, trypan red and fuchsin. By using such a strain, a single animal experiment suffices for the purpose of establishing any new group of such chemotherapeutic agents. For, if one injects the substance in question to such a trebly resistant mouse, the trypanosomes will either go on proliferating—then the substance must belong to one of the three known groups—or the trypanosomes are injured; in that case we have before us a new type. As you see, we are therefore enabled by means of these resistant strains to separate substances with different modes of action from one another, and thus to solve a problem which hitherto could not even be formulated. A way is thus shown us by which we may enter upon the consideration of the most intricate problems of pharmacodynamics and, so to speak, obtain a fuller knowledge *de sedibus et causis pharmacorum*.

I wish now, also to lay especial stress upon my view that the drugs are attracted by and bound to the protoplasm molecule by certain atom groupings. I am inclined to look upon this as somewhat analogous to the binding of the toxins and of similar proteid bodies. Yet, on the other hand, there are fundamental differences between the two. For, as I have always insisted, the mode of binding the toxins is peculiar in so far as it is the result of a certain kind of assimilation which obviously consists in processes of a more or less synthetic nature. These toxin-receptors which produce immunity are bodies of a more independent character, and appear to be especially destined for purposes of assimilation. This high degree of independence is demonstrated by the fact that, in conformity with my side-chain theory, these receptors are very easily reproduced by the cell in excessive numbers and, after being separated from the cell, find their way into the blood.

I have now formed the opinion that some of the chemically defined substances are attached to the cell by atom groupings that are analogues to toxin-receptors; these atom groupings I will distinguish from the toxin-receptors by the name of "chemo-receptors". This view is more particularly supported by the fact before mentioned, that the atoxyl-fast strain is also resistant to a number of substances derived from atoxyl but otherwise with widely different chemical characteristics. Evidently, therefore, the arsenic-acid radicle here represents the point of attack which is common to this series of substances. It is the arsenical radicle as such, which is bound by the chemo-receptors. These chemo-receptors, must, however, be regarded as being of simpler structure than toxin-receptors. They do not show a similar independence and they cannot therefore become more numerous in chronic intoxications, and since they are sessile, they cannot be thrust off into the blood. The number of such chemo-receptors for poisons, which a trypanosome cell possesses, represents the number of points for attack. By means of the resistant strains we can count off one by one those groups that are open to attack.

The discovery of any trypanocidal substance will always be the result of chance and experiment. Every centre for attack may, of course, be liable to be attacked by a host of different substances, all of which have one specific group in common. It must be the goal of our experiments to search, by systematic chemical researches, for the most suitable substances, and thus to discover the "optimum centres". This problem

is by no means an easy one since, according to my experience of many years, which agrees entirely with that of MESNIL, in different kinds of animal the optima differ, and, therefore, the work must be specially done for each species of animal and each kind of trypanosome. Thus, e.g., in the mouse, *Trypanosoma gambiense* is far more easily attacked by arsenical preparations than the other strains of animal-pathogenic trypanosomes, whilst fuchsin and its relatives show an exactly opposite behaviour. Still, in spite of all these difficulties, the problem is not insoluble, since we are dealing with only a limited number of types of animal and trypanosome; we may, therefore, confidently cherish the hope that the united forces of the investigators who are at work on this subject in various laboratories will ultimately succeed in obtaining victory over sleeping sickness, which is so important a goal.

Especially with a view to practical therapeutics, the knowledge of the different points for attack is necessary, since it furnishes us with the possibility of fighting the disease by combining several chemotherapeutic agents.

The basic principle of a combination therapy is to join battle with the enemy simultaneously on two or three fronts, and thus to produce a completely successful result by the combination of several different substances, each of which alone does not show a sufficient effect. Thus it has been found by LAVERAN and by FRANKE that certain infections which are influenced neither by trypan red nor by atoxyl alone, can be cured if these two substances are used in conjunction. I, too, have in course of time repeatedly encountered such cases, and am convinced that substances which by themselves are not very efficient, may yet produce good results if they are used as adjuvants to the more powerful, though not completely curative, substances. Supposing, e.g., a highly trypanocidal remedy to kill ninety-eight among one hundred parasites, its administration would be followed by an instantaneous improvement, but not a definite cure, since the two surviving trypanosomes must in course of time produce a relapse. But if one combined this powerful remedy with another which, even though much weaker, yet sufficed to kill just these two, as yet unaffected, parasites, then such a combination would serve to bring about the otherwise unattainable cure. In this respect a publication from the Liverpool School of Tropical Medicine is most interesting, as it demonstrates the successful result of the employment of supplementary doses of perchloride of mercury in the atoxyl treatment of animals infected with sleeping sickness.¹

For man the combination treatment is of the greatest importance for a further reason. The complete sterilisation of the body, i.e., the total destruction of every parasite, is often only to be accomplished by the administration of doses which come very close to the lethal dose. Such a procedure directly endangering life may be permissible in the animal experiment, but never in man. One is, however, justified in hoping that it might be possible to cure the disease without endangering life by the simultaneous administration of three, four or five substances, chosen in such a manner that their actions are concentrated on the parasites, whilst in the body of the vertebrate host they are distributed over several different organs.

It is only natural that modern therapy, which is, as a rule, brought to bear upon man under circumstances making it very difficult to judge correctly of the processes occurring during treatment, has in the last decades worked chiefly with single substances. On the other hand, I would remind you that the lengthy prescriptions of the physicians of the middle of the last century show a predilection for complex mixtures of substances; and although nowadays this predilection may seem to us to have been carried too far, it must surely have sprung from a good power of observation, enhanced by rich personal experience. Although this former practice of therapeutic

¹ The perchloride in these cases has only the effect of an *adjuvant*, since it has been shown that its action on the trypanosomes, if administered alone, is quite inadequate.

procedure may have overshot the mark, it would yet appear to contain a nucleus of truth, and it has certainly received the approval of science through these recent discoveries.

The importance of combined treatment is shown, lastly, in the phenomena of resistance already discussed. The fact that by frequently repeated administration of not completely sterilising doses, there is gradually acquired a resistance to the substance in question, makes it especially desirable that the first onslaught should be as complete as possible. This object, from what I have previously said, may probably best be achieved by a suitable combination of substances. I would like here to call your attention to the fact that two decades ago I discovered a considerable efficacy of methylene blue against certain forms of malaria. This dye has not, however, obtained any extensive employment, since its effect is inferior to that of quinine. On the ground of our recent experience one would, I think, be perfectly justified in attempting to reinforce the attack on the malaria parasites by employing combined doses of quinine and methylene blue.

Having now reached the end of my lecture, will you allow me once more to call your attention to the fact that the importance of these trypanosome studies is a twofold one; first, for theoretical reasons, because they afford us a deep insight into the finest mechanism of the action of the drugs; and second, for practical reasons, since by the methods of research employed, and especially, by the development of the combined treatment, the way has been prepared for a successful fight against trypanosome diseases. At the same time we are also justified in hoping that even beyond these narrow limits the studies may prove generally fruitful in the great campaign against infectious diseases.

Über *p*-Aminophenylarsinsäure*

ERSTE MITTEILUNG

P. EHRLICH and A. BERTHEIM

Aus der Chemischen Abteilung des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.

Durch Erhitzen von *arsensaurem Anilin* auf 190—200° erhielt BÉCHAMP (Compt. rend. 56, I, 1172, 1863) eine Verbindung von der Zusammensetzung »C₁₂H₈AsO₆N« oder in der heute üblichen Schreibweise: C₆H₈O₃NAs, die er als *Anilid* der Arsen-säure auffaßte. Es müßte ihr demnach die Strukturformel



zugeschrieben werden. BÉCHAMP hat das Natrium-, Kalium-, Barium- und Silbersalz dieser Verbindung beschrieben.

Seit mehreren Jahren wird ein Heilmittel unter dem Namen *Atoxyl* in den Handel gebracht, das seiner chemischen Natur nach als *Metaarsensäureanilid* bezeichnet wird, dem also die Formel



zukommen müßte.

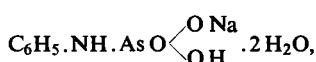
Die von uns vorgenommene Untersuchung dieser Substanz ergab aber zunächst, daß in ihr sicher kein freies Anilid, sondern eine auf Lackmus neutral reagierende *Natriumverbindung* vorliegt. Aus ihrer konzentrierten wäßrigen Lösung läßt sich durch Einwirkung von Säuren eine einheitliche, gut krystallisierende Verbindung von saurer Reaktion erhalten, welche kein Natrium mehr enthält. Dieser kommt die Zusammensetzung C₆H₈O₃NAs zu. Sie hat also die *gleiche* Zusammensetzung wie das BÉCHAMP-sche »Orthoarsensäureanilid«.

Eingehende Vergleichungen dieser von uns genau nach der BÉCHAMPSchen Vorschrift dargestellten Substanz mit der aus Handelsatoxyl erhältlichen sauren Verbindung erwiesen aber, daß *beide Stoffe chemisch identisch* sind. Sie zeigen übereinstimmend folgende, zum Teil schon von BÉCHAMP beschriebene Eigenschaften. Beide Substanzen krystallisieren in glänzenden, weißen Nadeln, die in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser leicht löslich sind. Die wäßrige Lösung beider Substanzen zeigt saure Reaktion. Beide können ohne Zersetzung über 200° erhitzt werden. Beide sind in kaustischen, wie in kohlensauren Alkalien mit Leichtigkeit löslich und zeigen überhaupt alle in folgendem beschriebenen Reaktionen in gleicher Weise.

Das Atoxyl des Handels ist also als eine Natriumverbindung der von BÉCHAMP beschriebenen und für Orthoarsensäureanilid gehaltenen Substanz zu betrachten.

Diese Auffassung wurde auf synthetischem Wege bestätigt, indem beim Neutralisieren der BÉCHAMPSchen Verbindung mit Natriumhydroxyd Atoxyl erhalten wurde. Zur Neutralisation wurde für ein Mol der BÉCHAMPSchen Verbindung genau ein Mol Alkali verbraucht. Damit ist festgestellt, daß das Handelsatoxyl die *Mononatriumverbindung* der BÉCHAMPSchen Substanz ist.

Die gleiche Ansicht wird auch von FOURNEAU (Journ. Pharm. Chim. 6. Ser. 25, 332, 1907) ausgesprochen. Derselbe bezeichnet das Atoxyl als *Mononatriumsalz des Orthoarsensäureanilids* und erteilt ihm die Formel:



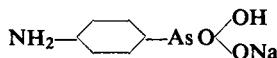
* [Reprinted from *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1907; cf. Bibl. 188.]

indem er es als identisch mit der schon 1863 von BÉCHAMP beschriebenen Natriumverbindung erklärt.

FOURNEAU hat also die empirische Zusammensetzung des Atoxyls richtig erkannt. Indessen beziehen sich seine Angaben hinsichtlich des Krystallwassergehaltes nur auf das zufällig in seinen Händen befindliche Handelspräparat. MOORE, NIERNSTEIN und TODD beschreiben (Biochemical Journ. 2, 324, 1907) ein Präparat mit 3 Molen Wasser, und wir hatten ein Handelspräparat in Händen, das 4 Mole Wasser enthielt. Demgemäß ist der Krystallwassergehalt des Handelspräparates ein schwankender.

Außerdem hat FOURNEAU, indem er, der BÉCHAMPSchen Auffassung folgend, das Atoxyl als Natriumverbindung eines Orthoarsensäureanilins von der Formel $C_6H_5.NH.AsO(OH)(ONa)$ auffaßte, dessen Konstitution nicht richtig erkannt.

Nach unseren Untersuchungen¹ ist das Atoxyl das *Mononatriumsalz* der *p-Aminophenylarsinsäure*, und seine Konstitution wird durch die Formel ausgedrückt:



Die Richtigkeit dieser Auffassung wird durch folgende Tatsachen erwiesen:

1. *Weder die BÉCHAMPSche Substanz noch das Atoxyl sind Anilide.* Ihre wäßrigen Lösungen können mit Alkalien, konzentrierter Salzsäure, 30-proz. Schwefelsäure zum Sieden erhitzt werden, ohne daß wesentliche Abspaltung von Anilin nachzuweisen ist. Erst beim Erhitzen der wäßrigen Lösungen unter Druck über ihre Siedetemperatur oder beim Schmelzen der Präparate mit Ätzalkalien werden merkliche Mengen in Anilin und Arsensäure gespalten. Da nun Anilide, zumal aber Anilide anorganischer Säuren, im allgemeinen mit großer Leichtigkeit der Hydrolyse zugänglich sind, spricht die große Beständigkeit des Atoxyls gegen hydrolysierende Einflüsse durchaus gegen die Annahme eines Anilids. Der Arsensäure- und Anilinrest müssen also im Atoxyl auf festere Weise mit einander verbunden sein.

2. *Das Atoxyl enthält eine primäre Aminogruppe.* Es verhält sich in allen Reaktionen wie ein primäres Amin der aromatischen Reihe, $R.NH_2$. Insbesondere läßt es sich durch salpetrige Säure mit Leichtigkeit in Diazoverbindungen überführen, welche ihrerseits mit Aminen und Phenolen zu Azofarbstoffen kombiniert werden können. Außerdem läßt sich das Atoxyl acetylieren und seine Acetylverbindung ist eine besonders gut charakterisierte krystallisierte Substanz von hervorragender Beständigkeit. Endlich bildet das Atoxyl mit β -naphthochinonsulfonsaurem Natron ein intensiv rot gefärbtes Kondensationsprodukt.

3. *Das Atoxyl ist eine aromatische Arsinsäure, $R.AsO(OH)_2$.* Es zeigt alle charakteristischen Reaktionen dieser von MICHAELIS und seinen Schülern eingehend studierten Substanzen. Aus seinen ammoniakalischen Lösungen können durch Magnesiamischung oder durch Calciumchlorid in der Siedehitze Niederschläge des Magnesium- bzw. des Calciumsalzes erhalten werden, während aus den kalten Lösungen unter dem Einfluß derselben Agenzien kein Niederschlag gefällt werden kann. Daß im Atoxyl der Arsensäurerest am Benzolkern verankert ist, wird auch dadurch erwiesen, daß das Kondensationsprodukt aus Atoxyl und β -Naphthochinonsulfonsäure, ebenso wie die aus diazotiertem Atoxyl und basischen Komponenten erhaltenen Azofarbstoffe noch arsenhaltig und spielend in Natriumcarbonat löslich sind. Ein dritter Beweis für die Annahme einer Phenylarsinsäure liegt in der leichten Überführbarkeit des Atoxyls in Jodanilin unter der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure, einer Reaktion, bei der der Arsensäurerest glatt durch Jod ersetzt wird.

4. *Das Atoxyl enthält die Aminogruppe und den Arsensäurerest in Parastellung zu einander gelagert.* Für diese Konstitution ist der Nachweis geliefert, daß bei dem eben erwähnten Ersatz der Arsensäuregruppe durch Jod ausschließlich *Parajodanilin* gebildet wird.

¹ cf. Berliner klinische Wochenschrift, 1907, Nr. 10.

Eine Aminophenylarsinsäure ist bis jetzt in der chemischen Litteratur nicht beschrieben. MICHAELIS hat wohl versucht, die von ihm bei der Nitrierung der Phenylarsinsäure erhaltene Nitrophenylarsinsäure zu reduzieren, allein ohne positives Resultat. Übrigens würde das Gelingen dieser Reaktion zweifellos nicht zur *Para*aminophenylarsinsäure geführt haben, da alle bekannten Substitutionsregelmäßigkeiten der MICHAELISSCHEN Nitrophenylarsinsäure die *Metastellung* zuweisen. MICHAELIS selbst hat diese Frage offen gelassen.

Der Umlagerungsprozeß, der beim Erhitzen von arsensaurem Anilin unter Bildung von *p*-Aminophenylarsinsäure vor sich geht — und die *p*-Aminophenylarsinsäure entsteht, wie schon BÉCHAMP erwähnte, *immer*, wie und unter welchen Bedingungen auch Anilin mit Arsensäure auf ungefähr 190° erhitzt wird —, dieser Umlagerungsprozeß ist keineswegs singulärer Natur. Er findet sein restloses Analogon in der Bildung der *p*-Aminophenylsulfonsäure oder *Sulfanilsäure* beim Erhitzen von schwefelsaurem Anilin. Indem wir uns der gebräuchlichen Terminologie anschließen, schlagen wir für die *p*-Aminophenylarsinsäure den Namen »*Arsanilsäure*« vor.

Das Arsensäureanilid ist aus der Reihe der bekannten Verbindungen zu streichen.

EXPERIMENTELLER TEIL

p-Aminophenylarsinsäure, *Arsanilsäure* $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$

155 g Handelsatoxyl werden in 600 ccm Wasser unter gelindem Erwärmen gelöst und 65 ccm Salzsäure (spez. Gewicht 1.12) zugefügt; nach mehrstündigem Stehen wird abgesaugt, mit kaltem Wasser salzsäurefrei gewaschen, mit Alkohol und Äther nachgespült und an der Luft getrocknet. Ausbeute quantitativ.

0.1776 g Sbst.: 0.1258 g $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$. — 0.2235 g Sbst.: 0.1610 g $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$. — 0.2355 g Sbst.: 13 ccm N (21°, 757 mm).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{AsNO}_3$. Ber. As 34.56, N 6.45.
Gef. „, 34.19, 34.77, „, 6.29.

Leicht löslich in Methyl-, schwer in Äthylalkohol und Eisessig, fast unlöslich in Äther, Aceton, Benzol und Chloroform.

Die Arsanilsäure zeigt noch schwach basische Eigenschaften; fügt man zur Lösung des Natriumsalzes Mineralsäure im Überschuß, so löst sich der anfangs entstehende Niederschlag wieder klar auf. Überschüssige Essigsäure löst denselben jedoch nicht, weshalb Natriumacetat aus Lösungen der Arsanilsäure in Mineralsäuren die erstere wieder abscheidet. Dampft man die Lösung von Arsanilsäure in Salzsäure auf dem Wasserbade zur Trockne und befreit den Rückstand über Ätzalkali von anhaftender Säure, so erhält man das Chlorhydrat der Arsanilsäure; dasselbe ist in Wasser infolge hydrolytischer Spaltung nicht klar löslich, wohl aber in Methyl- und Äthylalkohol, aus denen es durch Äther wieder abgeschieden wird.

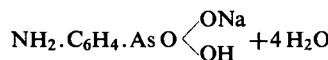
0.5410 g Sbst.: 0.3061 g AgCl.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{AsNO}_3 \cdot \text{HCl}$. Ber. HCl 14.40. Gef. HCl 14.39.

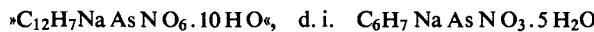
p-Aminophenylarsinsaures Natrium, »*Atoxyl*«

$$\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \text{AsO} \begin{array}{c} \text{ONa} \\ \swarrow \\ \text{OH} \end{array}$$

Diese Verbindung stellt ein weißes, in Wasser leicht mit neutraler Reaktion lösliches Krystallpulver dar; leicht löslich in Methyl-, fast unlöslich in Äthylalkohol. Das Handelsprodukt entspricht ungefähr der Formel

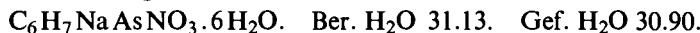


doch schwankt der Wassergehalt; bei vielen Trockenproben (bei 110°) erhielten wir Werte, die sich von 31/3 bis zu 4 H₂O bewegten. BÉCHAMPS² hat für sein Natriumsalz die Zusammensetzung



gefunden. Durch Umkristallisieren von Handelsatoxyl aus Wasser erhielten wir ein Produkt, das 6 Mole Krystallwasser enthielt:

2.5104 g Sbst.: 0.7757 g Gewichtsverl.



Beim Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser bildete sich ein Präparat, das mit 2 Molen Wasser kristallisierte:

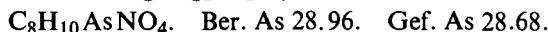
0.3345 g Sbst.: 0.1884 g Mg₂As₂O₂.



Acetyl-p-aminophenylarsinsäure

31 g krystallisiertes, arsanilsaures Natrium werden mit 55 ccm Essigsäureanhydrid gleichmäßig angerührt; die Masse erhitzt sich, siedet heftig auf, wobei für einen Moment alles in Lösung geht, um dann zu einem Brei zu gestehen. Nach dem Erkalten verröhrt man mit ca. 300 ccm Wasser, fügt 52 ccm Salzsäure (spez. Gewicht 1.12) hinzu, saugt nach mehrstündigem Stehen ab und wäscht mit Wasser, Alkohol und Äther aus. Ausbeute fast theoretisch.

0.3511 g Sbst.: 0.2086 g Mg₂As₂O₇.



Die Acetylarsanilsäure bildet glänzende, weiße Blättchen; sie besitzt kaum noch basische Eigenschaften; aus ihren Salzlösungen wird sie auch durch stark überschüssige Mineralsäuren abgeschieden, aus ihrer Lösung in konzentrierter Salzsäure durch Wasser unverändert gefällt. Reagiert nicht mit Naphthochinonsulfosäure; wird durch Kochen mit Alkalien oder Säuren leicht zu Arsanilsäure verseift. Kann ohne Veränderung über 200° erhitzt werden.

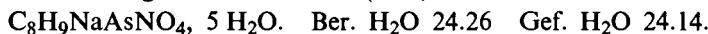
Die Acetylarsanilsäure wird auch erhalten durch mehrständiges Kochen von arsanilsaurem Natrium (getrocknet) mit Eisessig, Abdestillieren der Hauptmenge des letzteren und Aufnehmen des Rückstands mit verdünnter Salzsäure, ferner durch Behandeln von Arsanilsäure in Pyridin mit Acetylchlorid, endlich aus Arsanilsäure und Essigsäureanhydrid unter Zusatz einer Spur konzentrierter Schwefelsäure.

Acetylarsanilsaures Natrium



entsteht durch eintragen von Acetylarsanilsäure in warme, konzentrierte Natronlauge bis zur Neutralisation. Beim Erkalten krystallisiert es in feinen, weißen, äußerst leichten Nadelchen, die in Wasser mit Methylalkohol leicht löslich sind³.

2.3804 g Sbst.: 0.5746 g Gewichtsverlust (110°).



Diazotierung der Arsanilsäure

2.8 g Natriumsalz wurden in 100 ccm Wasser gelöst, 18 ccm $\frac{n}{1}$ -Salzsäure zugefügt und mit 90 ccm $\frac{n}{10}$ -Natriumnitritlösung diazotiert. Beim Hinzufügen von 1.3 g

² loc. cit.

³ Fällt man die wäßrige Lösung mit Alkohol, so resultiert ein Produkt mit 4 H₂O (Ber. H₂O 20.40. Gef. H₂O 20.17).

β-Naphthylamin, gelöst in 9 ccm $\text{H}_1\text{-Salzsäure}$, entstand in reichlicher Menge ein roter, krystallinischer Niederschlag des Azofarbstoffs,



Derselbe war in kalter Soda spielend mit tiefroter Farbe löslich und wurde daraus durch Säure wieder abgeschieden.

Überführung der Arsanilsäure in p-Jodanilin

3.1 g arsanilsaures Natrium, in 18 ccm Wasser gelöst, wurden mit 5.2 g Jodkalium und 10 ccm verdünnter Schwefelsäure (1:5) zum Sieden erhitzt, bis die Masse durch Krystallausscheidung breiig wurde; nun wurde sodaalkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Beim Verdunsten des letzteren hinterblieb in guter Ausbeute und völlig rein *p*-Jodanilin vom Schmp. 63°.

Über moderne Chemotherapie*

P. EHRLICH

Es gereicht mir zur großen Freude, daß ich aufgefordert bin, vor Ihnen über die moderne Strömung der Chemotherapie einen Bericht zu erstatten. Wie Sie wissen, haben mich derartige Fragen seit mehr als 25 Jahren immer und immer wieder in Anspruch genommen und habe ich in den letzten 5 Jahren anläßlich der Trypanosomen-erkrankungen, die ja durch die Art der Erreger mit den syphilitischen Prozessen nach vielen Richtungen Verwandschaft zeigen, eingehende Studien angestellt, die mir allerdings wesentlich andere Wege wiesen, als sie von der damals herrschenden Pharmakologie eingeschlagen worden waren. Durch die vitalen Färbungen war ich zur Überzeugung gedrängt, daß die übliche Fragestellung zwischen „Konstitution und Wirkung“ eine viel zu enge sei und daß es notwendig wäre, als ein vermittelndes Agens die distributiven Gesetze zu erforschen.

Daß irgend eine Substanz auf ein bestimmtes Organ, z. B. das Gehirn, oder auf einen Parasiten nur dann wirken kann, wenn sie von ihnen gespeichert wird, ist eine fast selbstverständliche Vorstellung, die sich andeutungsweise bis in die ältesten Vorzeiten der Heilkunde verfolgen läßt. Sprach doch ein mittelalterlicher Forscher direkt davon, daß die Arzneimittel gewisse Spiculae haben müssen, mit denen sie sich an die Organe anheften. Eine praktische Rolle hat aber dieses Axiom in der modernen Pharmakologie nicht gespielt.

Meine Gegner werfen mir nun vor, daß das, was ich beabsichtige, etwas ganz Selbstverständliches wäre und nicht vieler Worte bedürfe. Aber, meine Herren, in der Wissenschaft handelt es sich nicht um Worte, sondern um Taten und Arbeiten. Wenn König Heinrich IV. den Ausspruch tat, daß jeder Bürger in seinem Lande Sonntags ein Huhn im Topf haben sollte, so war das ja edel und schön gedacht, viel wichtiger wäre es aber gewesen, wenn er praktisch etwas getan hätte, um diesen Wunsch der Verwirklichung näherzubringen. Ein jedes Axiom hat überhaupt nur dann einen Zweck, wenn es durch Arbeit in Nutzen umgesetzt wird und man es nicht tief wie in einem Schrein verborgen hält. Solches war aber der Fall bei der Pharmakologie, die erst in den allerletzten Jahren angefangen hat, sich der Notwendigkeit zu fügen und das Verankerungsprinzip, das in der Immunitätslehre schon lange Jahre eine Rolle spielt, anzuerkennen und dementsprechend ihre Arbeitsrichtung zu modernisieren.

Ich darf wohl für mich das Verdienst in Anspruch nehmen, daß ich als erster von der Notwendigkeit, die *Therapie vom distributiven Standpunkte* aus zu betreiben, mich leiten ließ. Diese Anschauung ist auch die Quelle der Seitenkettentheorie geworden, von der auch die Gegner mir zugestehen müssen, daß sie auf den Gang der modernen Immunitätsforschung einen sehr erheblichen Einfluß ausgeübt hat. Die Immunitätslehre hat uns gezeigt, daß die immunisatorischen Reaktionsprodukte — Antitoxine, bakteriotrope Substanzen — von den Bakterien oder deren Sekretionsprodukten mit Hilfe spezifischer Gruppierungen fest verankert werden. So sind auch leicht die spezifischen Heilwirkungen, die wir mit Hilfe der Antikörper erzielen, zu verstehen. Wenn wir z. B. mit einer Reihe von Bakterienserien Heilerfolge erzielen können, so ist das sehr leicht verständlich. Die in den betreffenden Serien enthaltenen Schutzstoffe, seien es solche vom Ambozeptorentypus oder solche vom Opsonintypus, finden im infizierten Organismus einzug und allein in dem Bacterium, nicht aber in den Geweben

* [Reprinted from *Verh. 10. Kongr. dtsch. dermat. Ges.*, 1908; cf. Bibl. 194.]

selbst ihre Angriffsorte. Es sind diese Antikörper ausschließlich „*parasitotrop*“, nicht „*organotrop*“, und so kann es nicht wundernehmen, daß sie nach Art von Zauberkugeln ihr Ziel selbst aufsuchen. Auf diese Weise erkläre ich auch die zum Teil wunderbaren Heilerfolge dieser Richtung.

Es ist daher eo ipso selbstverständlich, daß die Serummethode ceteris paribus eben durch die reine Parasitotropie der Heilstoffe jedem anderen Heilmodus überlegen sein muß.

Aber, meine Herren, dieser Weg der Antikörpererzeugung ist eben nur bei einem Teil der Infektionskrankheiten zu erreichen; bei einer großen Reihe von Infektionen, und zwar insbesondere wohl solchen mit höher organisierten Parasiten ist die Erzielung einer *starken und länger andauernden Immunität nur außerordentlich schwierig zu erreichen*. Es gilt dieses von der Malaria und wohl auch von den Trypanosomenerkrankungen. Bei diesen Krankheiten wird es notwendig sein, *chemische Mittel* ausfindig zu machen, die den Parasiten zur Abtötung bringen. Daß solches im Prinzip möglich ist, ist ja sicher durch die Chininbehandlung der Malaria einerseits, durch die Quecksilberbehandlung der Syphilis andererseits erwiesen.

Aber, meine Herren, wir werden uns klar machen müssen, daß im allgemeinen diese Aufgabe eine kompliziertere ist, als die der Serumtherapie. Alle diese Stoffe stellen, im Gegensatz zu den Antikörpern, verschiedene Substanzen dar, die auf den Organismus schädliche Wirkungen auszuüben im stande sind. Wenn man solche Mittel einem kranken Organismus gibt, so wird immer eine Verteilung stattfinden müssen zwischen der Parasiten- und der Organschädigung. Solche „*Zentralschüsse*“, wie sie die bakteriellen Antiprodukte gestatten, sind hier nicht mehr möglich, sondern wir werden uns bewußt sein müssen, daß alle diese Mittel immer und immer außer den Bakterien auch andere Teile des Körpers treffen und schädigen können.

Wenn wir also im Sinne der modernen Pharmakologie diese Aufgabe erweitern wollen, so heißt das nichts anderes, als daß wir „zielen“ lernen, und zwar „*durch chemische Variationen*“ zielen lernen! Sie werden hier vielleicht auch an schwer zu erfüllende Möglichkeiten denken, und ich darf daher wohl mit einigen Worten an der Hand eines Beispiels exemplifizieren, wie ich mir das ungefähr vorstelle.

Bei dem großen Interesse, welches die *Atoxyltherapie* in den letzten Jahren gewonnen hat, darf ich meine Betrachtungen wohl an dieses anknüpfen. — Wie Sie wissen, hatte BÉCHAMP schon vor Jahrzehnten bei der früheren Fuchsindarstellung, bei der Anilin mit Arsensäure verschmolzen wurde, ein Produkt ausfindig gemacht, das später von den „*Vereinigten Chemischen Werken*“ als „*Atoxyl*“ der Medizin zugänglich gemacht wurde. BÉCHAMP und auch die *Vereinigten Chemischen Werke* faßten dieses Produkt auf als ein „*Arsensäureanilid*“. Solche Anilide sind aber Substanzen, die chemischen Eingriffen recht schwer zugänglich sind, und mit denen daher im Sinne einer möglichst vielfältigen chemischen Variation wenig anzufangen ist. Dagegen war für diese ein weites Feld eröffnet, als ich in Gemeinschaft mit Dr. BERTHEIM zeigte, daß die Konstitution dieser Substanz eine durchaus andere sei, daß in ihr der Arsensäurerest nicht locker am Stickstoff haftet, sondern relativ fest an den Benzolkern gebunden sei. Nach unseren Feststellungen stellt die Verbindung nichts anderes dar, als ein Amidoderivat der Phenylarsinsäure. Die Bildung der BÉCHAMPSchen Substanz entspricht also genau dem Prozeß, der eintritt, wenn schwefelsaures Anilin geschmolzen wird. Es wandert dann der Schwefelsäurerest in die Parastellung zur Amidogruppe und entsteht die „*Paramidobenzolsulfosäure*“, die als Sulfanilsäure bezeichnet wird. Wir bezeichnen daher auch die BÉCHAMPSche Substanz als „*Arsanilsäure*“ und werden diese Bezeichnung im folgenden an Stelle des Phantasienamens „*Atoxyl*“ benutzen.

Durch die Feststellung der Konstitution war nun die Möglichkeit gegeben, zu einer ungezählten großen Reihe neuer Verbindungen zu gelangen, die alle den Rest einer

organisch gebundenen Arsensäure enthalten. Man konnte die verschiedensten Verbindungen in den Ammoniakrest einführen, man konnte die Verbindung acetylieren, man konnte sie mit den verschiedensten Säureresten vereinigen, man konnte sie mit Aldehyden kuppeln. Man kann sie ferner mit Hilfe von Nitrit diazotieren und von dieser Diazoverbindung ausgehend eine geradezu ungezählte Reihe arsenhaltiger Azofarbstoffe herstellen. Man konnte, ausgehend von der Diazoverbindung, durch bekannte chemische Maßnahmen die Chlor-, die Jod-, die Cyanverbindung der Phenylarsinsäure erzeugen, und außerdem eine Reihe von Homologen des Atoxyls erzielen, indem man an Stelle des Anilins andere aromatische Aniline, Methyl- und Dimethylanilin der Verschmelzung mit Arsensäure unterwarf. Wir haben im Laufe der Zeit im Georg-Speyer-Hause unter Beihilfe von Herrn Dr. KAHN, sowie Herren Dr. BERTHEIM und SCHMITZ eine sehr große Reihe derartiger Verbindungen hergestellt und mit Hilfe von Herren Dr. BROWNING, Dr. RÖHL und Fräulein GULBRANSEN biologisch geprüft.

Es hat sich hierbei gezeigt, daß *je nach den verschiedenen Eingriffen und Umformungen der Arsanilsäure die Verbindung nach Belieben entgiftet oder giftiger gemacht werden kann*. Wenn ich die Toxizität des arsanilsauren Natrons als 1 bezeichne, so kann die Toxizität gewisser Produkte 20 mal geringer, die anderer Derivate 60—70 mal höher sein. Oder in anderen Worten, wenn vom arsanilsauren Natron 1 cm der $\frac{1}{2}\%$ igen Lösungen für eine Maus von 20 g Körpergewicht als eine hohe Dosis gelten muß, haben wir Substanzen dargestellt, die so entgiftet waren, daß wir 6 bis 10%ige Lösungen injizieren konnten, während unsere am meisten toxischen Körper noch in Konzentrationen von 1:15000 den Tod herbeiführen. Wir haben also eine Skala von verschiedenen Verbindungen dargestellt, deren Toxizität um das 1500fache variieren kann. Leider ist es nicht möglich gewesen, an den kleinen Tieren eine genaue systematische Analyse der Intoxikationsphänomene vorzunehmen, jedoch haben wir gelegentlich interessante Beobachtungen gemacht. So fanden wir z. B., daß eine Zahl von Verbindungen z. B. das Acetarsanil, Mäuse zu Tanzmäusen werden läßt, ein Zustand, der monate- und jahrelang bei sonst voller Gesundheit andauern kann. Eine Reihe von Verbindungen ruft Ikterus hervor; die Mäuse sind wochenlang intensiv gelb, scheiden einen Urin aus, der die Gallenreaktion gibt, und zeigen bei der Autopsie Leberveränderungen; wieder andere rufen profuse Diarrhoen und noch andere Erscheinungen von seiten der Nieren hervor. Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß *diese verschiedenen Krankheitsbilder darauf hindeuten, daß bei den betreffenden Verbindungen die Hauptschädigung die verschiedenen Organe betrifft*.

Alle diese Substanzen wurden, nachdem die Toxizität festgestellt war, auf ihre trypanosomenfeindlichen Kräfte geprüft. Die von uns verwandten Trypanosomen waren so beschaffen, daß sie die Versuchstiere nach drei Tagen töteten. 24 Stunden nach der Infektion war eine geringe Menge regelmäßig im Blute vorhanden; nach 48 Stunden waren sie außerordentlich reichlich. — Die Behandlung erfolgte gewöhnlich am ersten Tag und es wurde pro 20 g Mausgewicht 1 cm der betreffenden Lösung injiziert. Bei der Behandlung wurde die Dosis maxima tolerata und höhere Bruchteile derselben verwandt.

Es stellte sich nun bei diesen Versuchen heraus, daß durch gewisse Umänderung des Arsanilsäurerestes, z. B. durch Einführung einer Schwefelsäuregruppe, die Verbindung außerordentlich entgiftet wurde, so daß sie eigentlich weniger giftig als Kochsalz war. Aber als diese Stoffe im Heilversuch angewandt wurden, ergab sich, daß sie auch in Dosen, die der toxischen ganz nahe waren, nicht den geringsten Einfluß auf das Verschwinden der Trypanosomen ausübten. Sie sehen, daß bei diesen Substitutionen wir absolut vorbeigezielt hatten, indem die Trypanosomen von dieser Medikation überhaupt nicht berührt wurden. Auch die relative Ungiftigkeit der Präparate ist in ähnlicher Weise zu erklären indem das Präparat von den Organen des Körpers wohl nur sehr schwierig und in geringem Umfange — und auch nur bei

sehr großen Gaben — fixiert wird und wesentlich in die Exkrete und Sekrete übergeht. Es war also, um bei meinem Bilde zu bleiben, ein „Schuß ins Wasser“.

Weit günstiger stellen sich die Resultate bei Verwendung der *Acetylarsanilsäure*, die sehr leicht durch Behandlung des Natronsalzes der Arsanilsäure mit Essigsäure-anhydrid gewonnen werden kann. Die so gewonnene Verbindung ist für viele, nicht alle Tierspezies hochgradig entgiftet.

Die Heilerfolge sind bei der Maus außerordentlich günstig. Es gelingt nämlich mit Hilfe dieser Substanz, auch Mäuse zu heilen, die am zweiten Tage der Infektion stehen und die nur wenige Stunden vom Tode entfernt sind. Es ist das ein Erfolg, den man a priori nicht für möglich halten sollte. — Wir haben übrigens noch eine Reihe anderer Verbindungen ausfindig gemacht, die das gleiche und sogar noch in erhöhtem Maße leisten und das zu effektuieren imstande sind, was ich als „*Therapia sterilisans magna*“, das heißt, die *vollkommene Sterilisation eines hochgradig infizierten Organismus mit einem Schlage*, bezeichne.

Ich komme nun zu einem außerordentlich wichtigen Punkt, der die Ursache der *Arsanilwirkung*, die bis jetzt in tiefes Dunkel gehüllt war, betrifft. Wie Ihnen allen bekannt, ist ja das Arsanil — wie ich das Atoxyl nenne — sowohl bei experimentellen Erkrankungen, als auch bei der Bekämpfung der natürlichen Krankheiten, insbesondere der Schlafkrankheit, imstande, ein wunderbar schnelles und überraschendes Verschwinden der Parasiten herbeizuführen.

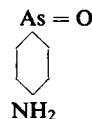
Es war nun im Sinne der obigen Anschauung sehr wahrscheinlich, daß das *Arsanil direkt* die Parasiten zur Abtötung bringen würde. Während aber eine Reihe anderer zur Trypanosomenbekämpfung geeigneter Agentien — ich erwähne hier das Fuchsin, die Salze der Triphenylmethanfarbstoffe, weiterhin die arsenigsäuren Salze und den Brechweinstein — im Reagenzglas sofort eine vollkommene Vernichtung der Trypanosomen auslösen, ist das beim Arsanil absolut nicht der Fall. So hat z. B. UHLENHUTH darauf hingewiesen, daß in Mischungen, die bis 8% Arsanil enthalten, die Trypanosomen noch stundenlang ohne eine Schädigung erhalten bleiben. Genau dasselbe hat LEVADITI bei Syphilisspirochäten beobachtet und sind diese beiden ausgezeichneten Forscher zur Anschauung gelangt, daß das Arsanil nicht direkt auf die Parasiten wirke, sondern indirekt, — sei es, daß es selbst im Organismus modifiziert werde, oder daß es die Bildung trypanocider Substanzen auslöse.

Es ist mir wohl schon vor 1½—2 Jahren gelungen, den Schleier, der über die Arsanilwirkung gebreitet war, zu lüften, und es waren hier eigentlich nur sehr unscheinbare Beobachtungen, die mir den ersten Fingerzeig gaben. Wie einzelnen von Ihnen bekannt, habe ich in meiner ersten Arbeit hervorgehoben, daß das Arsanil gegenüber Mäusen keine gleichartige Wirkung entfaltet. Während im allgemeinen 1/3%ige Lösungen für unser Material gerade die Dosis tolerata darstellen, finden sich Mäuse, die die doppelte Konzentration ohne Schaden ertragen, während wieder andere von weit kleineren Mengen z. B. 1:400, erkranken und sogar sterben können.

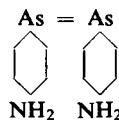
Es ist mir nun wahrscheinlich geworden, daß es sich hier nicht um zufällige Eigenschaften handelt, sondern um solche *konstitutioneller* Art, da mir der Nachweis gelang, daß Mäuse, die einmal eine Dosis von 1:150 überlebt haben — es sind dies immer nur wenig unter vielen — eine zweite Injektion der gleichen Konzentration wiederum ertragen, usw. Andererseits fiel es mir auf, daß die *therapeutische Wirkung der Arsanilsäure in sehr engem Zusammenhange steht mit der konstitutionellen Resistenz gegen Arsanil*. Eine gesalzene Maus, d. h. eine solche, die eine Injektion einer Lösung 1:150 gut erträgt, wird therapeutisch durch diese doppelt so große Gabe nicht besser beeinflußt, als die Durchschnittsmaus von der halb so starken Lösung 1:300. Dagegen fiel es mir auf, daß die Mäuse, die schon durch ganz schwache Dosen erkranken und sterben (Lösungen von 1:400) quoad Trypanosomenverlauf immer eine ausgezeichnete trypanozide Wirkung des Arsanils erkennen lassen. Die Mäuse sterben zwar an Vergiftung, aber ihr Blut ist tagelang vollkommen frei von Parasiten.

Es war durch diese Beobachtung wahrscheinlich geworden, daß sich *im Organismus aus dem Arsanil ein Umwandlungsprodukt toxischer Art*, das aber gleichzeitig gegen Parasiten eine starke Wirkung ausübt, entstehen müsse. Für jemand, der früher die Reduktionskraft der tierischen Gewebe bearbeitet hatte, war es das Nächstliegende, diese Erscheinung auf Reduktionsvorgänge zu beziehen. — Es ist Ihnen ja bekannt, daß die Sauerstoffsäuren des Arsens zwei Typen entsprechen, einerseits der Arsenäsäure, in welcher das Arsen als fünfwertig fungiert, und zweitens die arsenige Säure, in der das Arsen dreiwertig ist. Im *Arsanil* ist der am Benzolrest haftende *sauerstoffhaltige Arsenkomplex fünfwertig*; es ist also das Arsanil eine *aromatische Arsensäure*. Es war also geboten, diese Substanz überzuführen in die Reduktionsprodukte, in denen das Arsen nur dreiwertig fungiert.

In Gemeinschaft mit Herrn Dr. BERTHEIM wurden aus dem Arsanil zwei Reduktionsprodukte gewonnen. Das erste, eine weiße, in Säuren und auch in Alkalien lösliche Verbindung führt die wissenschaftliche Bezeichnung *Paramidophenylarsenoxyd* und hat die Konstitution



Die zweite Verbindung entsteht aus der ersten durch weitere Reduktion, indem unter Wegnahme des Sauerstoffs sich zwei Arsenreste unter Doppelbindung aneinanderlegen. Es entsteht so das gelb gefärbte, nur in Säuren lösliche *Amidoarsenobenzol*



Diese beiden Verbindungen, und auch einige andere ihnen verwandte, haben durch diese kleinen Eingriffe eine *vollkommene Veränderung ihrer biologischen Eigenschaften* erfahren. Aus der *relativ ungiftigen Substanz sind hochtoxische Produkte entstanden*. So ist vom Arsenoxydprodukt für Mäuse eine Lösung von 1:12000 tödlich, von dem dimolekularen Arsenoprodukt eine solche von 1:6000. Aber das wichtigste ist, daß durch *diese Eingriffe auch eine kolossale abtötende Wirkung gegenüber den Trypanosomen* erzielt wird. So tötet die Arsenoxydverbindung im Reagenzglas Trypanosomen bei einer Verdünnung von 1:100000 sofort; bei einer Verdünnung von 1:1 Million in $\frac{1}{2}$ Stunde. Wenn Sie nun bedenken, daß selbst 5 proz. Lösungen von Arsanil nicht den mindesten Einfluß auf die Parasiten ausüben, so werden Sie sehen, welch kolossale *Umwälzung und Verschärfung der Aktion* durch die *Wegnahme eines einzigen Sauerstoffatoms* aus dem Arsanil entsteht. Wir werden daher jetzt annehmen müssen, daß im Organismus das *Arsanil* als solches überhaupt *gar keine Wirkung* ausübt, sondern daß nur der *sehr geringe Anteil*, der im lebenden Organismus einer *Reduktion* unterliegt, *das wirklich abtötende Agens ist*.

So erklären sich auch die oben geschilderten Resultate bei Mäusen. Offenbar bestehen *konstitutionelle Verschiedenheiten der einzelnen Mäuseindividuen in der Reduktionskraft vis-à-vis dem Arsanil*. Solche Tiere, die eine starke Reduktionskraft haben, reduzieren relativ erhebliche Mengen des Stoffes in die gleichzeitig toxischen und trypanoziden Stoffe um. Sie werden deshalb krank, sterben aber parasitenfrei. Gegenteilig hierzu verhalten sich die widerstandsfähigen Tiere. Dieselben besitzen eine geringe Reduktionskraft und bilden daher gegenüber dem Durchschnitt relativ geringe Mengen des Reduktionsproduktes. Sie bleiben unvergiftet, zeigen aber nur eine ungenügende Beeinflussung der Parasiten.

Wenn aber diese Anschauungen die richtigen sind, so ist das ein Hinweis darauf, daß man therapeutisch versuchen sollte, gleich für therapeutische Zwecke den *fertigen wirklichen Heilstoff herzustellen* und dem Organismus die Mühe, denselben erst in individuell schwankenden Proportionen zu bilden, abzunehmen.

Für den experimentellen Pharmakologen ist es aber die erste Pflicht, nicht nur über das „Was und Wie“, sondern auch über das „Warum“ der therapeutischen Wirkung ins Klare zu kommen, und habe ich daher mich bemüht, weiter in die Ursachen der Arsenwirkung einzudringen. Allerdings war das bis jetzt nicht direkt möglich, sondern es erwies sich ein Umweg notwendig, der über die *arzneifesten Trypanosomenstämme* führte, deren Studium ein mächtiges Hilfsmittel des Fortschrittes unserer Kenntnis darstellt.

Wie Sie wissen, wurde im Frankfurter Institut zuerst festgestellt, daß Mißerfolge der andauernden Behandlung der Trypanosomenstämme mit den verschiedenen chemotherapeutischen Agentien darauf zurückzuführen ist, daß sich allmählich Trypanosomenvarietäten herausbilden, die gegen das betreffende Agens gefestigt sind. So habe ich in Gemeinschaft mit BROWNING und RÖHL entsprechend den verschiedenen Typen der Trypanosomenheilstoffe, eine Rasse erhalten, die fest war gegen Fuchsin und eine Reihe anderer basischer Triphenylmethanfarbstoffe, weiterhin einen Stamm, der fest war gegen Trypanrot und die verwandten Substanzen, Trypanblau und Trypanviolett; weiterhin einen Stamm, der fest war gegen Arsanil.

Ich möchte hier hinzufügen, daß diese Festigung *spezifischer* Art ist insofern, als der Fuchsinstamm eben nur gegen die dem Fuchsin nahestehenden Stoffe, nicht aber gegen Arsenikalien und gegen Trypanfarbstoffe gefestigt ist etc.¹ Weiterhin ist es auch eine sichere Tatsache, daß diese Eigenschaft, einmal erworben, sehr lange unverändert bestehen bleibt. So ist mein Arsanilstamm jetzt schon 300mal durch normale Tiere passiert, was etwa einem Zeitraum von 700 Tagen entspricht, und er hat trotz dieser langen Zeit *seine Festigkeit vollkommen behalten* also vererbt.

Ähnliche Resultate einer solchen *Vererbarkeit* der erworbenen Festigkeit sind ja auch anderwärts bekannt. So ist es EFFRONT schon vor langen Jahren gelungen, eine Hefe zu erzielen, die an Fluorwasserstoff gewöhnt war und die auch biologisch sehr bedeutsame Abweichungen gegenüber normalen Hefen zeigte. Auch EFFRONT hat konstatiert, daß diese Hefe ihre durch Anpassung erworbene spezifische Giftfestigkeit durch eine bedeutsame Anzahl von Generationen beibehält, genau wie der Trypanosomenstamm.

Es galt nun, die Frage zu entscheiden, *in welcher Weise denn diese Arsanifestigkeit zustande kommt*.

Durch den Umstand, daß die Reduktionsprodukte des Arsanils direkt die Bakterien in den größten Verdünnungen abtöten, im Gegensatz zum Arsanil selbst, ist man gezwungen, im Sinne meiner obigen Vorstellung anzunehmen, daß der dreiwertige, mit dem Benzolrest verbundene Arsenrest imstande ist, von den Trypanosomen verankert zu werden. Ich habe nun sowohl im Heilversuch, als auch im Reagenzglasversuch mich davon überzeugt, daß nicht nur das Reduktionsprodukt des Arsanils, sondern eine große Reihe von Substanzen von anderem chemischen Typus, z. B. in denen die Amidogruppe verschiedenartig substituiert war; in denen sie durch andere Reste, z. B. Hydroxyl ersetzt war; dann wieder Verbindungen, in denen andere *Substitutionen* am Benzolrest stattgefunden hatten; daß *alle diese ganz verschiedenartigen Stoffe in gleicher Weise gegen die Trypanosomen gerichtet sind, wenn sie in die geeignete Reduktionsstufe übergeführt werden*.

Es hat sich auch weiterhin ergeben, daß alle diese Substanzen, wenn sie im Reagenzglasversuch vergleichend an normalen und arsanilfesten Stämmen geprüft werden, stärker auf die normalen als auf die gefestigten Stämme wirken. Unter diesen Umständen — und ich habe dieses schon genau vor einem Jahre in London in den

¹ Confer Festigkeit gegen Serumstoffe!

Harben Lectures vorgetragen — muß man annehmen, daß es sich hier nicht um eine einfache physikalische Verteilung des Giftes zwischen Parasiten und den Körperflüssigkeiten handelt, sondern daß *im Trypanosomenleibe bestimmte Rezeptoren vorhanden sind*, die als solche direkt mit dem in reduzierter Form befindlichen Arsanil in Zusammenhang treten, gleichgültig, welche Substitutionen und Seitenketten an dem Benzolkern sonst haften.

Ich hatte früher angenommen, daß die „*Arzneimittel*“ im Gegensatz zu den „*Toxinen*“ nicht durch bestimmte Rezeptoren gebunden werden; aber gerade das Studium der Trypanosomen hat mich dazu geführt, diese Annahme fallen zu lassen und zu postulieren, daß auch für *bestimmte Arzneimittel chemische Gruppierungen des Protoplasmas* existieren müssen, die der Aufnahme der betreffenden Substanzen dienen. Ich finde mich hier in Einklang mit den Anschauungen, die LANGLEY vertreten hat. Ich bezeichne derartige Gruppierungen als *Chemorezeptoren* und möchte annehmen, daß sie im allgemeinen, entsprechend den einfacheren Funktionen, die sie ausüben, weniger kompliziert gebaut sind als die zur Bindung der Toxine dienenden Rezeptoren. Weiterhin würden sie sich dadurch unterscheiden, daß sie an der Zelle fester haften und nicht so leicht abgestoßen werden. Durch diese „*Sessilität*“ der Chemorezeptoren würde sich ohne weiteres erklären, daß eben im Gegensatz zu den Bakterienprodukten im allgemeinen durch kristallisierte Arzneimittel keine Antikörper hervorgerufen werden.

Wenn Sie diese Anschauung akzeptieren, so wird die Frage lauten: *Welche Veränderungen sind eingetreten an dem chemorezeptorischen Apparat der Trypanosomen, wenn dieselben arsanilfest geworden sind?*

Am einfachsten wäre es ja, wenn die Rezeptoren für das reduzierte Arsanil vollkommen von den Trypanosomen eliminiert sein würden. Davon kann aber keine Rede sein, da die Reagenzglasversuche — bei denen das trypanosomenhaltige Blut mit wässerigen Lösungen der betreffenden Agentien gemischt wird — eine Abtötung der festen Varietäten ergibt. Es galt also, weiter zu suchen! Ich habe nun zur Entscheidung der Frage folgenden Versuch angestellt: zu einem gewissen Zeitpunkt habe ich den Arsanilstamm in zwei Gruppen gegabelt, indem ich ihn einerseits durch arsanilbehandelte, andererseits durch normale Mäuse passierte. Nach etwa 160 derartigen Passagen habe ich dann diese beiden Stämme, den normalen und den Arsanilstamm, vergleichend gegen Atoxylien geprüft. A priori hätte man erwarten sollen, daß der Arsanilstamm im Laufe der Weiterbehandlung vielleicht eine Stärkung seiner Festigkeit, der Normalstamm ein Herabgehen derselben hätte aufweisen müssen. Die quantitative Ausmittelung der Resistenz zeigte aber zu meiner großen Überraschung, daß sich diese beiden Stämme *absolut gleich* verhielten: es hatte der eine Stamm nichts gewonnen, der andere nichts verloren.

Die Erklärung dieser Tatsache ist nun nicht schwer. Der Arsanilstamm wird im Mäuseorganismus nicht im mindesten von den höchsten Dosen von Arsanil und Azetarsanil in seinem Wachstum gehemmt, er *reißt also kein Arsanil an sich*, weil die Avidität der betreffenden Rezeptoren hochgradig verringert ist. Es bleibt mithin das Trypanosom trotz der Behandlung arsenfrei und es besteht also kein Unterschied gegenüber der Normalpassage. Daraus folgt dann, daß beide Stämme sich trotz der langen und divergenten Passagen vollkommen gleich verhalten.

Wir würden diese Erscheinung am besten so zu deuten haben, daß die Arsanilfestigkeit ihre Ursache darin findet, daß die Chemorezeptoren ihre Avidität herabmindern in dem Maße, daß sie nicht mehr imstande sind, Arsanil aufzunehmen. Diese Einstellung gilt natürlich nur für die Spezies, bei welcher der Versuch angestellt ist. Mit einer wunderbaren Feinheit beschränkt sich die Natur auf das „*strict nécessaire*“, das für den Einzelfall gerade notwendig ist. In dieser Beziehung darf ich vielleicht eine sehr interessante Beobachtung erwähnen, die mir vor mehr als Jahresfrist aus Liverpool mitgeteilt worden ist und die neuerdings auch von MESNIL,

dem meine diesbezüglichen Publikationen entgangen waren, beobachtet wurde. Bringt man nämlich den Arsanilstamm, der in der Maus gegen Arsanil vollkommen resistent ist, auf eine Ratte, so beobachtet man, daß in diesem Tier die Festigkeit eine viel geringere ist. Die Trypanosomen verschwinden, im Gegensatz zur Maus, durch die Arsanildosen auf mehrere Tage vollkommen aus dem Blute. Dagegen gelingt es, durch Weiterfortführung der Passagen in der Ratte, nach einigen Schlägen, einen auch in der Ratte vollkommen arsanilfesten Stamm zu erzielen. Diese Erscheinung ist durch die Feineinstellung sehr leicht zu erklären. Der Mäuseorganismus repräsentiert durch seine Organe eine bestimmte Anziehung des injizierten Arsanils. Es ist nun die Einstellung der Avidität der Arsenrezeptoren bei dem Mäusearsanilstamm so, daß bei der Verteilung zwischen Parasit und Organismus praktisch der Verteilungskoeffizient unendlich groß wird für den Organismus, unendlich klein für die Trypanosomen. Das relative Bindungsvermögen gegenüber Arsanil ist, wenn wir Maus und Ratte vergleichen, für letzteres Tier, die Ratte, offenbar ein geringeres. Wenn ich also den Mäusearsanilstamm in die Ratte einbringe, so trifft derselbe nicht mehr das volle Gegengewicht, wie es die Mäuseorgane ausüben, sondern das geringere der Rattenorgane. Es ist daher der Verteilungsmodus insofern geändert, als nun die Trypanosomen einen gewissen Teil von Arsanil in der Ratte aufnehmen. Dieser aufgenommene Anteil stellt nun einen Stimulus dar, der eine weitere Einziehung des Rezeptorenapparates bedingt, die dann ihren Abschluß erreicht, wenn die Einziehung gerade das der Ratte entsprechende Gegengewicht konterbalanziert.

Es erklärt sich so in einfacher Weise, daß bei der Maus eine jahrelange Fortbehandlung mit Arsanil keine Steigerung mehr hervorruft, daß aber bei der Ratte eine solche noch durch wenig Schläge möglich ist, wie jüngst MESNIL gezeigt hat. Nehmen wir das Gegengewicht des Organismus ganz weg, indem wir die betreffenden Arsederivate in Kochsalzwasser lösen und auf die Parasiten direkt einwirken lassen, so konstatiert man, daß unter diesen Umständen die reduzierten Arsanilpräparate eine Abtötung der Parasiten bedingen. Dieselbe erfolgt natürlich im allgemeinen erst durch höhere Konzentrationen, als sie für die Abtötung des gewöhnlichen, nicht gefestigten Stammes nötig sind. Es folgt hieraus, daß die Arsanilfestigkeit ausschließlich auf einem sehr durchsichtigen und sehr einfachen chemischen Prinzip beruht. Sie hat ihren Grund in einer Einziehung der Avidität der Chemo-rezeptoren, die genau auf die betreffende Tierspezies eingestellt ist und für jede Spezies ein Maximum erreicht, das *dann nicht mehr, auch durch jahrelange Passagen mit dem gleichen Chemikal gesteigert werden kann*. Selbstverständlich braucht dieser Vorgang der Festigung nicht in einem Satz zu verlaufen, sondern er kann ein langsamer sein und können wir auf diese Weise im Laufe der Festigung, entsprechend dem allgemeinen Absinken der Avidität, Stämme von ganz verschiedener Festigkeit finden, die man im Tierversuch durch eine quantitative Abmessung der Resistenz leicht „zahlenmäßig“ limitieren kann.

Wenn wir bei unseren Versuchen, bei denen wir in zielbewußter Weise auf die maximale Hochtreibung der Festigkeit losgehen, Stämme von maximaler Widerstandsfähigkeit erzielen, so wird man solche Grade in der therapeutischen Behandlung von Mensch und Tier nicht zu erwarten haben, sondern es wird sich hier wohl für gewöhnlich um „halbfeste“ Rassen handeln. Unter dem Einfluß von Atoxylien verschwinden diese bei entsprechenden Dosen, *kehren aber nach einiger Zeit wieder und bedingen so die Schwierigkeit der Behandlung*.

Bis jetzt ist die Heranbildung von arsanilfesten Stämmen von verschiedenen Seiten und bei verschiedenen Tieren — Maus, Ratte und Pferd — bestätigt worden. Ich erwähne hier insbesondere PLIMMER und MESNIL, der einen vom Pferde herführenden arsanilfesten Surrastamm schon in der 100. Normalpassage weitergeführt hat. Es ist kein Grund, anzunehmen, daß es sich beim Menschen anders verhält. Leider sind die diesbezüglichen Experimente kaum ausgeführt und es ist mir nur ein einziger

derartiger Fall bekannt — den mir Professor PLIMMER mitgeteilt hat — daß der Trypanosomenstamm eines lange Zeit mit Arsanil behandelten Falles von Schlafkrankheit sich bei der Tierprüfung als *exquisit arsanilfest* erwies.

Nun, meine Herren, wenn wir also ernsthaft mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß sich in der längeren Behandlung bei Mensch und Tier arsanilfeste Stämme herausbilden, so tritt nun die schwere Frage an uns heran, *was können wir in einem solchen Falle therapeutisch tun?*

Die *Arsanilfestigkeit* beruht, wie ich Ihnen auseinandergesetzt habe, auf einer Einziehung der Avidität des Chemorezeptors. Wollen wir also einen solchen Fall noch therapeutisch beeinflussen, so müssen wir chemische Substanzen suchen, die durch ihre Konstitution eine erhöhte Avidität besitzen und die daher wie eine „Beißzange“ noch den Aviditätsstummel ergreifen und so die Verankerung an das Trypanosom bedingen können. Auch das ist natürlich nur eine Frage der chemischen Durcharbeitung und ist es mir im Speyerhause durch die Beihilfe der chemischen Abteilung gelungen, eine solche als „Beißzange“ wirkende Substanz aufzufinden, die dem Gebiet der *Arsenoverbindungen* angehört und die ich als *Substanz Nr. 418* bezeichne. Es handelt sich hier um eine leicht lösliche gelbe Verbindung, die für die meisten Tiere wenig giftig ist, indem z. B. pro kg Maus 0,5 g, Ratte 0,4 g, Kaninchen 0,2 g, Meerschweinchen 0,1 g, von normalen Tieren ertragen werden. Diese Substanz ist sowohl gegen die gewöhnlichen Trypanosomen, als auch gegen die arsanilfesten Stämme wirkungsfähig. Ich will hier den besonderen Heilwert dieser Substanz durch einige Angaben charakterisieren.

Tabelle

Mäuse am 2. Tag	1 : 150	}	heilt immer
	1 : 250		
	1 : 300	3 geheilt, 1 Rezidiv	
	1 : 400	3 geheilt, 1 Rezidiv	

Sie sehen aus der Tabelle, daß es gelingt, Mäuse die am zweiten Tage der Infektion behandelt werden, und die sogar nur wenige Stunden vor dem Tode stehen, durch eine einmalige Injektion der Substanz 418, die nur einen Bruchteil der Dosis letalis darstellt, zur sicheren Heilung zu bringen. Wenn man bedenkt, was es heißt, einen von *Millionen, Milliarden von Parasiten infizierten Organismus mit einem Schlag zu sterilisieren*, wird man dieses Resultat sicher als ein sehr hoffnungsreiches bezeichnen müssen.

Nun hat man gegen die Mäuseversuche eingewandt, daß es sich hier um eine Art Septikämie handelt, das heißt einen Zustand, in dem die Parasiten nicht in den Organen, sondern vorwiegend im Blute abgelagert sind. Bei der chronischen Form der Trypanosomiasis sei das wesentlich anders, indem hier, wie bei der Dourine der Pferde und bei der Schlafkrankheit des Menschen, die Parasiten in bestimmten Organen sich lokalisieren. — Aus diesem Grunde hat auch UHLENHUTH Versuche an trypanosomeninfizierten Kaninchen angestellt. Bei diesen Tieren ruft die Trypanosomeninfektion außerordentlich schwere Veränderungen hervor: die Ohren werden ödematos und mit Krusten bedeckt, ebenso treten Schwellungen und Ulzerationen an Gesicht und Genitalien, dann schwerer Konjunktivkatarrh, Schwellung der Nasenschleimhaut mit starker, profuser Sekretion auf. Es gesellen sich diesem Zustande weiter zu: Borken- und Krustenbildungen auf dem Rücken, Ulzerationen und Nekrosen, insbesondere an den Testes, bis das Tier dem Tode verfällt. Ich lasse Ihnen hier einige Bilder zeigen.

Nun hat UHLENHUTH schon nachgewiesen, daß solche Tiere durch eine lang anhaltende und oft wiederholte Arsanikur der Heilung zugeführt werden können, aber die Resultate, die wir mit unserem Mittel erzielt haben, sind weitaus vorzüglichere.

Es ist uns gelungen, kranke Tiere und sogar *schwer* kranke Tiere durch eine einzige Injektion von Dosen von 0,1, 0,08 und sogar 0,06, so gut wie sicher durch 0,05 und 0,04 in der weitaus größten Zahl der Fälle sicher und dauernd zu heilen — 0,23 ist die Dosis letalis. — Ich lasse Ihnen hier zunächst die Photographie eines Kaninchens zeigen, dessen Kopf sozusagen eine unförmige Masse darstellt. Hier wurde eine Injektion von 0,1 g der Substanz 418 vorgenommen, und schon nach 8 Tagen sehen Sie eine erhebliche Besserung des Tieres: das Gesicht und die Ohren sind abgeschwollen, die Haare an den vorher entzündeten Stellen sind abgefallen. Das Tier ist nun weiter beobachtet worden und es ist nun vollkommen gesund bis auf ein Ektropion des linken Auges, welches durch den Narbenzug der geschrumpften Teile bedingt ist.

Ich glaube, daß diese *Heilresultate*, wie ich sie bei den Versuchstieren erzielt habe, *geradezu ideale* zu nennen sind, wenn Sie bedenken, daß es sich hier zum Teil um schwer kranke Tiere handelt, deren Organe von Trypanosomen durchsetzt waren, die tiefeschwere katarrhalische Entzündungen der Schleimhäute, Nekrosen der Testes und Genitalien zeigten. Daß eine solche sterilisierende Leistung überhaupt möglich ist, ist eine Tatsache, die man a priori nicht erwarten sollte.

Als die Aufgabe vorlag, ein Zimmer zu sterilisieren, ist es erst im Laufe langer Jahre möglich geworden, diesen Zweck in sicherer Weise zu erreichen. Natürlich wäre die Aufgabe noch viel schwieriger, wenn es sich nicht um ein leeres Zimmer handelte, sondern um ein solches, das mit allerhand Materialien vollgepropft ist. Wenn nun aber noch die Kondition gegeben wäre, daß der Inhalt der Wände des Zimmers aus lebendem Material bestünde und die Abtötung der Parasiten ohne Schädigung des lebenden Inhalts erfolgen müßte, so würde man eine solche Aufgabe für ausgeschlossen halten.

Und doch ist diese Aufgabe bei den Trypanosomen zu lösen, und zwar zu lösen in der glattesten Weise durch einen einzigen Eingriff mit Dosen, die für das Tier sozusagen ungefährlich sind. Es liegt hier das Ideal einer Therapie vor, der *Therapia magna sterilans*.

Ich bin mir vollkommen bewußt, daß die Tierversuche zunächst noch keine Rückschlüsse auf die *Therapie des Menschen* zulassen, da hier die individuelle Empfindlichkeit und die degenerativen Charaktere bei einzelnen Individuen, insbesondere bei solchen, die eine latente Schädigung bestimmter lebenswichtiger Organsysteme aufweisen, die Aufgabe außerordentlich erschweren. Aber doch sind diese günstigen Heilresultate bei den verschiedensten Tieren mit allen Trypanosomeninfektionen möglich, und es ist gar nicht abzusehen, warum das nicht auch beim Menschen glücken sollte. Wenn diese eine Substanz, die sich bis jetzt am meisten bewährt hat, vielleicht für die Übertragung auf die menschliche Pathologie noch nicht geeignet sein sollte, so dürfen wir deswegen nicht die Flinte ins Korn werfen und unsere Hoffnung aufzugeben. Rom ist nicht an einem Tage erbaut! Dann müssen wir eben weiter auf dem Wege fortschreiten, der uns jetzt klar vorgezeichnet ist.

Über den jetzigen Stand der Chemotherapie*†

P. EHRLICH

Zunächst möchte ich dem Vorstand der Deutschen Chemischen Gesellschaft und ganz besonders ihrem verehrten Vorsitzenden, Hrn. Professor NERNST, meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Einladung, heute und an dieser Stelle vor Ihnen zu sprechen. Diese Einladung war mir um so erfreulicher, als ich während meiner ganzen wissenschaftlichen Arbeit mich bemüht habe, das, was uns die Chemie gelehrt hat, auch der Medizin nutzbar zu machen.

Wie Sie wissen, sind in den letzten Jahren neue Institute gegründet worden, die den Titel führen: Institute für experimentelle Therapie. Hierzu gehört auch das infolge einer in Deutschland seltenen Munifizenz in Frankfurt a. M. gegründete GEORG-SPEYER-Haus, das speziell den Zwecken der Chemotherapie dient.

Vielleicht darf ich mir gestatten, hier als Einleitung an erster Stelle die gegenseitige Stellung der Pharmakologie zur experimentellen Therapie zu charakterisieren, da gerade diese Frage von allgemeiner Bedeutung in den letzten Jahren vielfach in medizinischen Kreisen ventilirt worden ist. Bekanntlich ist das Gebäude der modernen Pharmakologie vorwiegend von SCHMIEDEBERG begründet worden, der sich über den Zweck ihrer Aufgabe mit folgenden Worten äußert:

„Es ist ihr Bestreben, sich zu einer selbständigen, rein biologischen Wissenschaft zu entwickeln, die die Wirkung der pharmakologischen Agentien ohne Rücksicht auf ihre praktische Bedeutung zu erforschen sucht, d. h. mit chemisch wirkenden Stoffen physiologische Reaktionen ausführt, die dann in toxikologischer, therapeutischer oder rein physiologischer Hinsicht von Bedeutung sein können.“

Es wird sich wohl kaum jemand der Anschauung entziehen, daß entsprechend diesem Programm bis vor kurzem in den meisten pharmakologischen Instituten vorwiegend eine rein theoretische Wissenschaft betrieben worden ist, der wir eine große Reihe wertvollster Tatsachen verdanken, die für die Physiologie, die Lehre vom Stoffwechsel, und auch für die praktische Therapie außerordentlich wichtig geworden sind. Allerdings ist es in der Sache begründet, daß *primo loco* solche Substanzen, insbesondere Alkaloide, erforscht wurden, die wissenschaftlich interessante und bedeutungsvolle Giftwirkungen aufwiesen. Daß auch hierbei wichtige therapeutische Gesichtspunkte sich ergeben haben, wie z. B. für die Herz- und Kreislauf-gifte und die Hypnotica, braucht wohl nicht besonders betont zu werden.

Re vera ist die Arbeit der Pharmakologie wesentlich der symptomatischen Therapie zugute gekommen, die ja am Krankenbett eine hervorragende Rolle spielt. Die Neuzeit hat uns zwar eine große Reihe derartig wertvoller Stoffe: Salicylpräparate, Antipyrin, Phenacetin, die neuen modernen Anaesthetica, Sulfonal, Veronal gebracht; aber die Auffindung dieser Stoffe ist doch in erster Linie auf die Initiative der Chemiker zurückzuführen. Schon der erste Körper, die Salicylsäure, ist nur durch die Bemühungen KOLBES in die Medizin eingeführt worden, und seither haben Chemiker allerersten Ranges — ich erwähne hier BAUMANN, KNORR, EMIL FISCHER — es sich angelegen sein lassen, zusammen mit Klinikern und Pharmakologen — wie KAST, FILEHNE, V. MEHRING — diese Richtung zu fördern. Dann dürfen wir auch nicht vergessen, daß von den chemischen Fabriken mit ihren wunderbaren Einrichtungen eine Initiative ausgegangen ist, der wir neben vielem Wertlosen doch eine große Reihe sehr guter Präparate zu verdanken haben.

* [Reprinted from *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1909; cf. Bibl. 197.]

† [Vortrag, gehalten vor der *Deutschen Chemischen Gesellschaft* am 31. Oktober 1908.]

Und doch wird jeder, der anerkennt, welchen Nutzen am Krankenbett uns die reiche Schar der neuen Mittel gebracht hat, sich nicht ganz verhehlen können, daß es sich hier nur um „symptomatische“, nicht um wirkliche Heilmittel, wie wir ein solches im Chinin gegenüber der Malaria, im Quecksilber gegenüber der Syphilis besitzen, handelt. Die Auffindung solcher spezifischen Heilmittel ist aber das höchste Ziel der ärztlichen Kunst!

In dieser Beziehung konnte uns die jetzt herrschende Tendenz der Pharmakologie nicht viel bringen. Gerade die Analyse unserer altbewährten spezifischen Heilstoffe, wie Quecksilber, Jodkalium, zeigt das in klarer Weise! Wir erfahren zwar im allgemeinen, welche Toxizität die betreffenden Substanzen besitzen, woran die Tiere zugrunde gehn, aber der Hauptpunkt, wodurch das betreffende Mittel imstande ist, eine bestimmte Erkrankung zu heilen, blieb in tiefes Dunkel gehüllt und mußte es bei der Arbeitsmethode auch bleiben. Wenn wir beobachten, daß Jodkalium und Quecksilber in Dosen, welche für den Organismus so gut wie unschädlich sind, bestimmte Krankheitsprozesse in spezifischer Weise der Heilung zuführen, so zeigt die einfachste Überlegung, daß man diese spezifischen Heilwirkungen wissenschaftlich nur analysieren kann, wenn man Versuchstieren die betreffenden Krankheiten einimpft und daran experimentiert. Versuche an normalen Tieren, wie solche fast ausschließlich in der Pharmakologie verwandt werden, sind für diese allerwichtigste Fragestellung ganz bedeutungslos.

Ein Heilmittel für eine bestimmte Mission kann eben nur an einem entsprechend erkrankten Organismus ausfindig gemacht werden. Der kranke Mensch ist aus vielen Gründen der Humanität und der wissenschaftlichen Versuchstechnik sehr wenig für die Auffindung von Heilstoffen geeignet. Der Patient soll erst in Betracht kommen, wenn das Pharmakon durch eine große Reihe von Versuchen an Tieren erkannt ist. Voraussetzung dieser Versuche ist also die Möglichkeit, bestimmte Krankheiten experimentell zu erzeugen und daran die Studien vorzunehmen (*experimentelle Therapie*). Am leichtesten gelingt dies natürlich bei den Infektionskrankheiten, und in der Tat sind auf diesem Wege schon die größten Erfolge erzielt worden, die die moderne Medizin auf ein neues Niveau gehoben haben! Ich erwähne hier als unvergängliche Merkzeichen die Bekämpfung der Lyssa durch PASTEUR, KOCHS Tuberkulosewerk und die BEHRINGSche Entdeckung der Antitoxine. Aber das Prinzip ist natürlich nicht auf die Infektionskrankheiten beschränkt, sondern ein allgemein gültiges, wie uns die erfolgreiche Behandlung des Myxödems und des Kretinismus durch Schilddrüsenpräparate zeigt, die in das weite Gebiet der Organotherapie übergeführt hat.

Das Gebiet der experimentellen Therapie ist nicht nur beschränkt auf die Anwendung von Heilstoffen, die wie die Antitoxine oder die organotherapeutischen Agentien, Produkte lebender Zellen sind, sondern eine besondere und nicht die unwichtigste Richtung derselben sucht synthetische Stoffe ausfindig zu machen, mit denen man bestimmte Infektionen, Trypanosen, Syphilis, zur Heilung bringen kann.

Wie Sie sehen, ist der Unterschied zwischen der Pharmako-Toxikologie einerseits und der experimentellen Therapie andererseits ein außerordentlich klarer, da die eine Richtung vorwiegend an normalen, die andere an erkrankten Tieren arbeitet. Jede dieser Richtungen ist notwendig und unentbehrlich! Ebenso, wie sich zur Zeit normale und pathologische Anatomie zum Nutzen der Wissenschaft dauernd getrennt haben, ebenso wird es auch hier der Fall sein müssen, weil die Voraussetzungen für eine wirklich erfolgreiche Tätigkeit derart verschieden sind, daß *ein Kopf* unmöglich das ganze Gebiet beherrschen kann! Selbstverständlich haben diese beiden Gebiete eine gemeinschaftliche Wurzel und weitgehende gemeinschaftliche Interessen, und hier handelt es sich an erster Stelle um das Problem der Giftwirkung als solcher, welches auf die Zelle und deren Biologie zurückführt. Ich kann nicht verschweigen, daß gerade in dieser Beziehung die alte Pharmakologie der neuen

Richtung schon zu Dank verpflichtet sein muß, indem die Bedeutung der *Distribution* für die Arzneiwirkung von dieser Seite schon seit Jahrzehnten in der Theorie betont worden ist, zu einer Zeit, in der dieses Prinzip in der Toxikologie und Pharmakologie praktisch nicht die mindeste Rolle spielte.

Wenn auch die Vorstellung, daß ein Arzneistoff schließlich nur auf die Körpersysteme wirken könne, von denen er aufgenommen wird, eine uralte ist und auf die Anfänge der Medizin zurückgeführt werden kann, so ist mit einem solchen Axiom an und für sich durchaus nicht gedient, wenn es nicht in das Praktische übersetzt wird und Anlaß zu weiteren Arbeiten gibt.

Ich selbst wurde auf diesen Weg durch die *vitalen Farbstoffinjektionen* geführt, bei denen es sehr leicht ist, die Verteilung der Farbstoffe makroskopisch und mikroskopisch zu verfolgen, und bei denen man, je nach der Konstitution des angewandten Farbstoffs die verschiedensten Lokalisationen konstatieren kann. Besonders interessant ist in dieser Beziehung das *Methylenblau*, das eine besondere Verwandtschaft zu den lebenden *Nervenfasern* besitzt, so daß man an einem frisch ausgeschnittenen Stückchen Gewebe die Verteilung des Farbstoffs bis in ihre feinsten Verästelungen verfolgen kann. Ja, auch am lebenden Tier ist das möglich! So gelingt es, Schmarotzer von Fröschen, die an der Harnblase des Frosches Blut saugen, durch Injektion des Frosches zu färben, und man kann dann ein Würmchen unter dem Mikroskop herumkriechen sehen, in dem alle Nerven und Muskeln blau gefärbt sind. Ja noch mehr! Man sieht sogar in den Embryonen, die die Leibeshöhle des Frosches erfüllen, die Anlagen des Muskel- und Nervensystems als einen ganz feinen blauen Ring erscheinen, von dem in regelmäßigen Abständen senkrechte, an die Oberfläche des Embryo sich anschmiegende Fasern verlaufen. — Im Gegensatz hierzu färbt das *Neutralrot* fast in allen Zellen des Organismus die sogenannten *Granula* der Zelle, während wieder ein anderer neuer Farbstoff, das *Pyrrolblau*, das durch Kondensation von Tetramethyldiamidobenzophenon und Pyrrol entsteht, nach den Untersuchungen von Professor E. GOLDMANN nur die Körper einer einzigen Zellart färbt. Wer derartige Bilder in ihrer wundervollen Pracht und Distinktion gesehen hat, wird von der Notwendigkeit, die Verteilung der Stoffe innerhalb der feinsten Elemente als Grundlage der pharmakologischen Untersuchungen aufzufassen, ohne weiteres überzeugt sein.

So habe ich neurotrope, lipotrope und polytrope Farbstoffe unterschieden, je nachdem sie sich im lebenden Organismus im Nervensystem, Fettgewebe usw. speichern. Die Voraussetzung jeder therapeutischen Aktion ist die betreffende *Tropie*. Ein Stoff kann nur auf das *Gehirn* wirken, wenn er *neurotrop* ist, nur auf einen *Parasiten*, wenn er die betreffende Tropie hat, also *parasitotrop* ist. Von diesen Anschaunungen ausgehend, habe ich mich dann bemüht, in das Dunkel der Immunitätsforschung einzudringen, und es haben mich die Vorstellungen von der primären Verankerung der Toxine zu dem Prinzip der *spezifischen Bindung* und davon ausgehend zu der sogenannten *Seitenketten-Theorie* geführt, die wohl von der Mehrzahl meiner Spezialfachgenossen anerkannt ist.

Was nun die spezielle Aufgabe der experimentellen Therapie anbetrifft, so wird sie, wie leicht verständlich, wohl vorwiegend in der Bekämpfung künstlich erzeugter Infektionskrankheiten bestehen. Dank KOCH und BEHRING besitzen wir ja in der aktiven und passiven *Immunisierung* eine mächtige Waffe, die sich bei vielen Infektionskrankheiten schon bewährt hat und immer noch besser bewähren wird. Das, was die *Serumtherapie* auszeichnet, beruht darin, daß die Schutzstoffe Produkte des Organismus sind, und daß sie rein *parasitotrop*, nicht aber organotrop wirken. Es handelt sich also hier sozusagen um Zauberkugeln, die nur auf den körperfremden Schädling gerichtet sind, den Organismus selbst und seine Zellen aber nicht tangieren. Die Serumtherapie ist daher, wo sie anwendbar ist, offenbar jedem anderen Aktionsmodus überlegen! Aber wir kennen eine Reihe von Infektionskrankheiten,

insbesondere von Protozoen verursachte, bei denen der Serumweg gar nicht oder nur unter außerordentlichem Zeitverlust gangbar ist. Ich erwähne hier besonders die Malaria, die Trypanosomen-Krankheiten, und vielleicht eine Reihe von Infektionen mit Spirillen. *In diesen Fällen müssen chemische Mittel zu Hilfe kommen! Es muß also an Stelle der Serumtherapie die Chemotherapie treten.*

Bei allen diesen chemischen Substanzen handelt es sich aber um Gifte, die nicht nur den Parasiten treffen, sondern die auch in Beziehung zu dem Organismus treten und ihn schädigen: also Mittel, die gleichzeitig parasitotrop und organotrop sind. Wie sich derartige Substanzen im Heilversuch verhalten werden, das kann man a priori gar nicht voraussehen. So hat sich bei dem so bekannten Versuch von R. KOCH, infizierte Tiere mit Sublimat zu sterilisieren, herausgestellt, daß auch die allergrößten überhaupt anwendbaren Dosen nicht den mindesten Einfluß auf die Parasiten ausübten, sondern den Tod des Versuchstieres ohne Schädigung der Infektion herbeiführten. Es hatte also in diesem Falle die Organotropie die Parasitotropie bis zur vollen Wirkungslosigkeit eliminiert.

Um also Chemotherapie erfolgreich zu betreiben, müssen wir Substanzen aufsuchen, bei denen die Verwandtschaft und Abtötungskraft die Körperschädigung in der Weise überwiegt, daß eine Abtötung der Parasiten ohne erhebliche Schädigung des Organismus möglich ist. Wir wollen also den Parasiten an erster Stelle möglichst isoliert treffen, das heißt, wir müssen *zielen lernen, chemisch zielen lernen!* Die Methoden hierzu bieten eine möglichst vielseitige Variation der in Betracht kommenden Stoffe auf dem Wege der chemischen Synthese.

Gestatten Sie, daß ich an einem der wichtigsten Kapitel, der *Arsenwirkung*, Ihnen nun ausführlicher schildere, in welcher Weise ich mir das Wirken der experimentellen Chemotherapie vorstelle. Wie Ihnen bekannt, ist vor längeren Jahren ein neues Arsenerivat des Anilins, das *Atoxyl*, von deutscher Seite aus in die Therapie eingeführt worden. Dasselbe gewann eine große Bedeutung, als sich erwies, daß es zur Bekämpfung von Trypanosomen-Erkrankungen geeigneter sei als die bisher verwandten Medikamente. Die große Bedeutung, welche den Trypanosomen als Erreger weitverbreiteter und verheerender Tierseuchen einerseits, andererseits als der Ursache der menschlichen Schlafkrankheit, zukommt, läßt es verständlich erscheinen, daß die Auffindung eines solchen Mittels allgemein mit großer Freude begrüßt wurde, um so mehr, als ROBERT KOCH in seinen Versuchen im großen zeigte, daß dieses Präparat zurzeit die wirksamste Waffe im Kampf gegen die Schlafkrankheit darstellt.

Auch bei einer weiteren Geißel der Menschheit, der Syphilis, kommt, wie UHLENHUTH und SALMON gezeigt haben, dem Atoxyl eine kurative Wirkung zu, wenn diese auch hinter der des altbewährten Quecksilbers zurücksteht.

Nun waren aber bei den Versuchen an Menschen gewisse Nebenwirkungen aufgetreten, die es wünschenswert erscheinen ließen, das Atoxyl zu verbessern. Insbesondere zeigte sich, daß bei Verwendung größerer Dosen Nebenwirkungen eintaten, besonders Erblindungsfälle nicht ganz selten waren, und es wurde daher allgemein der Wunsch empfunden, neue, zu dieser Reihe gehörige Präparate aufzufinden, die heilkräftiger oder weniger toxisch sind.

Für derartige Variationen schien aber nach der von den Darstellern angenommenen Konstitution des Atoxyls als eines Metaarsensäureanilids nicht viel Aussicht auf Erfolg zu bestehen, insofern, als eben durch die Besetzung mit dem Säureradikal einerseits die Reaktionsfähigkeit der Amidogruppe ganz oder vollkommen aufgehoben sein mußte, und andererseits ein leichtes Abspringen der gleichen Gruppe unter dem Einfluß chemischer Maßnahmen zu erwarten stand.

Es war daher sehr überraschend, als ich die Beobachtung machte, daß unter dem Einfluß von salpetriger Säure eine Substanz entstand, die sich vollkommen verhielt wie eine Diazoverbindung, und die insbesondere mit den üblichen Kom-

ponenten zu Gelb-Rot-Orange-Farbstoffen kuppelte, die als solche noch den Arsenrest enthielten. Ein solches Resultat war aber mit der damals herrschenden Auffassung des Atoxyls als Arsensäureanilid nicht vollkommen unvereinbar, da die Anilide, die anorganische Säurereste enthalten, vielfach ein anderes Verhalten zeigen als die übrigen, mit organischen Resten behafteten. So könnte z. B. bei der Diazotierung in salzsaurer Lösung die Phenylsulfaminsäure glatt in eine Diazobenzolsulfosäure übergehen, indem der Schwefelsäurerest von der Aminogruppe an den Benzolkern wanderte.

Eine eingehende Untersuchung, die in Gemeinschaft mit Dr. BERTHEIM durchgeführt wurde, zeigte, daß die Konstitution des Atoxyls, das inzwischen als die schon vor mehr als 30 Jahren von BÉCHAMP hergestellte Substanz erkannt worden war, eine ganz andere sei, und zwar, daß es das *Natriumsalz* einer *p-Aminophenylarsinsäure* darstellte.

Die Bildung einer *p-Aminophenylarsinsäure* erfolgt beim Erhitzen von arsensaurem Anilin und findet ihr restloses Analogon in der Bildung der *p-Aminobenzolsulfosäure* (Sulfanilsäure) beim Erhitzen von schwefelsaurem Anilin. Es wurde deshalb, der gebräuchlichen Terminologie sich anschließend, für die *p-Aminophenylarsinsäure* der Name *Arsanilsäure* gewählt.

Die Erkenntnis, daß das Atoxyl nicht ein chemisch indifferentes Anilid, sondern ein Aminoderivat der Phenylarsinsäure ist, eine sehr beständige und dabei äußerst reaktionsfähige Substanz, öffnete dann der chemischen und biologischen Bearbeitung ein weites Gebiet. Es gelang nun mit Leichtigkeit, durch Umformung und Eingriffe in die Amidogruppe zu einer unendlich großen Reihe verschiedener Verbindungen zu gelangen, die alle den Rest einer *organisch gebundenen Arsensäure* enthalten. Man konnte die verschiedensten Verbindungen in den Ammoniakrest einführen, man konnte sie mit den verschiedensten Säureresten vereinigen, man konnte sie mit Aldehyden kuppln. Man kann sie ferner mit Hilfe von Nitrit diazotieren und, von diesem Diazotierungsprodukt ausgehend, eine geradezu ungezählte Reihe arsenhaltiger Azofarbstoffe herstellen. Man konnte, ausgehend von der Diazoverbindung, durch bekannte chemische Maßnahmen die Chlor-, die Jod-, die Cyanverbindung der Phenylarsinsäure erzeugen, und außerdem konnte man eine Reihe von Homologen des Arsanilats erzielen, indem man Homologe des Anilins der Arsensäureschmelze unterwarf. Es sind im Laufe der Zeit im GEORG-SPEYER-Hause unter Mithilfe der Hrn. Dr. KAHN, Dr. BERTHEIM und Dr. SCHMITZ und im Laboratorium der Farbwerke Cassella & Co. von Dr. LUDWIG BENDA eine sehr große Reihe derartiger Verbindungen hergestellt und biologisch geprüft worden.

Es hat sich hierbei gezeigt, daß je nach den verschiedenen Eingriffen und Umformungen der Arsanilsäure, die Verbindung nach Belieben entgiftet oder giftiger gemacht werden kann. Bezeichnet man die Toxizität des arsanilsauren Natriums als 1, so kann die Toxizität gewisser Produkte 20-mal geringer, die anderer Derivate 60—70-mal höher sein. Oder in anderen Worten, wenn vom arsanilsauren Natrium 1 ccm der $\frac{1}{2}$ -prozentigen Lösung für eine Maus von 20 g Körpergewicht als meist tödliche Dosis gelten muß, haben wir Substanzen dargestellt, die so entgiftet waren, daß 6—10-prozentige Lösungen injiziert werden konnten, während unsere am meisten toxischen Körper noch in Konzentrationen von 1 : 15000 den Tod herbeiführten. Wir haben also, vom Arsanilat ausgehend, eine Skala von verschiedenen Verbindungen dargestellt, deren Toxizität um das 1500-fache variieren kann.

Alle diese Substanzen wurden, nachdem die Toxizität festgestellt war, auf ihre trypanosomenfeindliche Wirkung geprüft. Die von uns verwandten Trypanosomen waren so beschaffen, daß sie die Versuchstiere nach drei Tagen töteten. 24 Stunden nach der Infektion war eine geringe Menge regelmäßig im Blut vorhanden; nach 48 Stunden war sie außerordentlich reichlich. Die Behandlung erfolgte gewöhnlich am ersten Tage, und zwar wurde pro 20 g Mäusegewicht 1 ccm der betreffenden

Lösung injiziert. Bei der Behandlung wurden die Dosis maxima tolerata und Bruchteile derselben verwandt.

Es stellte sich nun bei diesen Versuchen heraus, daß durch gewisse Umänderung des Arsanilsäurerestes, z. B. durch Einführung einer Schwefelsäuregruppe, die Verbindung außerordentlich entgiftet wurde, so daß sie eigentlich weniger giftig als Kochsalz war. Aber als diese Stoffe im Heilversuch angewandt wurden, ergab sich, daß sie auch in Dosen, die der toxischen ganz nahe waren, nicht den geringsten Einfluß auf das Verschwinden der Trypanosomen ausübten. Bei diesen Substitutionen haben wir also absolut vorbeigezielt, indem die Trypanosomen von dieser Medikation überhaupt nicht berührt wurden.

Weit günstiger stellen sich die Resultate bei Verwendung des *acetyl-arsanilsauren Natriums*, das durch den Eintritt des Essigsäurerestes entsteht und folgende Zusammensetzung hat:



Wie Sie sehen, wurde also die Arsanilsäure demselben Prozeß unterworfen, wie dies bei dem Anilin resp. Phenetidin durch Acetylierung geschieht: es entstehen weniger giftige und therapeutisch wirksamere Körper — Acetanilid — Phenacetin — Acetarsanilat, oder kürzer *Arsacetin*. Diese letztere Verbindung zeigt für viele Tierspezies eine hochgradige Entgiftung gegenüber dem Arsanilat, indem es 3—10-mal weniger giftig ist als dieses. Da der Heilwert des Acetylproduktes nach den Feststellungen von BREINL dem des Arsanilats gleichwertig ist, ist ohne weiteres verständlich, daß bei den Tierspezies, bei welchen durch die geringere Giftigkeit größere Quantitäten gegeben werden können, die Heilwirkung des Arsacetins eine außerordentlich viel größere ist als die des Arsanilats selbst. In der Tat gelingt es auch mit dieser Substanz, bei trypanosomeninfizierten Mäusen, *an denen das Arsanilat schon bei schwachen Infektionen fast vollkommen versagt, auch bei stärksten Infektionen noch wenige Stunden vor dem Tode Heilung zu erzielen*.

Die Einführung des Acetylrestes übt also eine giftigkeitsvermindernde Wirkung aus. Außer dieser ist aber durch den Eintritt des Acetylrestes auch noch eine andere, sehr auffällige chemische Veränderung vor sich gegangen, die praktisch nicht ohne Wichtigkeit ist. Während nämlich die Lösungen des Arsanilats, wie auch die Arbeiten von HALLOPEAU zeigen, schon beim Erhitzen auf 100° teilweise, sehr hochgradig aber beim Sterilisieren im Autoklaven bei 130° zersetzt werden, ist das Arsacetin gegen diese Eingriffe vollkommen fest und zeigt nicht die geringste Spur von Zersetzung.

Außer dem Arsacetin wurde noch eine größere Reihe anderer Säurederivate dargestellt. Es hat sich dabei gezeigt, daß aus der großen Reihe der geprüften Verbindungen das Arsacetin die wirksamste Substanz darstellt, weiterhin, daß bei der Verlängerung der Kette die Giftigkeit außerordentlich zunimmt, ohne daß die Brauchbarkeit gesteigert wird, und ferner war auch hier der giftigkeitserhöhende Einfluß des Phenylrestes ersichtlich.

Um nun weiter wesentliche Verbesserungen einzuführen, schien es notwendig, zunächst in die Wirkungsweise des Arsanilats einen Einblick zu gewinnen und festzustellen, in welcher Weise es selbst und in seinen Derivaten im Tierkörper wirkt.

Das Nächstliegende war, festzustellen, ob die Parasiten, speziell die Trypanosomen und Spirillen, abgetötet werden, wenn man das parasitenhaltige Blut direkt mit den betreffenden Lösungen mischt. Bei einer Reihe von trypanosomenfeindlichen Stoffen, z. B. der arsenigen Säure, gewissen Farbstoffen der Triphenylmethanreihe, sieht man, daß beim Mischen geeigneter Lösungen mit den Trypanosomen diese Gebilde sofort abgetötet werden. Ganz anders verhält es sich aber mit dem Arsanilat

und seinem Acetylprodukt. 1—2-prozentige Lösungen vernichten diese zarten Gebilde nicht, da man stundenlang unter dem Mikroskop ihre Bewegungen verfolgen kann. Diese Erscheinung ist um so auffälliger, wenn man bedenkt, daß die abtötende Wirkung dieser Substanzen im Organismus eine außerordentlich hohe ist. So verschwinden aus dem Blute des Menschen 5—6 Stunden nach einer Injektion von $\frac{1}{2}$ g Arsanilat die Parasiten vollkommen, also es erfolgt eine Abtötung bei einer Konzentration von etwa 1 : 120000. Derartige Divergenzen zwischen Reagensglasversuchen und dem Verhalten *in vivo*, die zuerst bei einem trypanosomenfeindlichen Farbstoff, dem Trypanrot, beobachtet wurden, bezeichnet man in neuerer Zeit als *indirekte* Wirkungen, und es galt zunächst festzustellen, in welcher Weise denn solche indirekten Wirkungen zustande kommen können. Hier boten sich beim Arsanilat verschiedene Möglichkeiten dar:

1. konnte vielleicht hydrolytisch das Arsanilat in Anilin und Arsensäure gespalten werden und die Abtötung der Parasiten auf das Freiwerden anorganischen Arsens zurückgeführt werden.

Diese Vermutung wurde schon dadurch hinfällig, daß eine umfängliche Spaltung des Arsanilats bei normalen Tieren nicht eintritt; weiterhin wird sie dadurch widerlegt, daß es gelang, später Produkte aus den Derivaten der Phenylarsinsäure darzustellen, die 10—20-mal stärker abtötend wirken als das anorganische Arsen;

2. die zweite, letzthin von UHLENHUTH und WOITHE betonte Möglichkeit war darin zu sehen, daß vielleicht das Arsanilat die Körperzellen stimulierte und die Bildung von Zellderivaten, Amboceptoren oder ähnlichem, bedingte, die ihrerseits die Parasiten schädigten und zur Abtötung bringen mußten;

3. konnte man sich vorstellen, daß vielleicht im Körper Umwandlungsprodukte synthetischer Art entstehen und zu stärker wirksamen Präparaten führen. So haben wir ja gesehen, daß z. B. die Einführung aromatischer Säurereste, außerdem diejenige von Methylgruppen, eine erhöhte Toxizität der Arsansäure bedingt.

Auch diese Annahmen scheinen aber nicht zuzutreffen: Es war mir dagegen bei meinen Versuchen aufgefallen, daß die therapeutische Wirkung der Arsansäure *in sehr engem Zusammenhange steht mit der konstitutionellen Resistenz der Versuchstiere gegen Arsanil*. So wird z. B. eine gesalzene Maus, d. i. ein Tier, das eine Injektion einer Lösung 1 : 150 sehr gut erträgt, therapeutisch durch diese große Gabe nicht besser beeinflußt, als die Durchschnittsmaus von der halb so starken Lösung 1 : 300. Dagegen fiel mir auf, daß die Mäuse, die im Gegensatz hierzu schon durch ganz schwache Dosen erkrankten und starben (Lösung 1 : 400), eine ausgezeichnete trypanocide Wirkung des Arsanils erkennen ließen. Die Mäuse starben zwar später an Vergiftung, aber ihr Blut war tagelang frei von Parasiten.

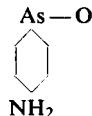
Es war durch diese Beobachtung wahrscheinlich geworden, daß sich im Organismus aus dem Arsanil *ein Umwandlungsprodukt toxischer Art*, das aber gleichzeitig gegen Parasiten eine starke Wirkung ausübt, bilde. Für jemand, der früher die Reduktionskraft der tierischen Gewebe bearbeitet hatte, war es das Nächstliegende, diese Erscheinung auf Reduktionsvorgänge zu beziehen. Diese Annahme lag um so näher, als ja durch die Arbeiten von BINZ und SCHULZ bekannt geworden war, daß der Organismus die Arsensäure zu arseniger Säure reduzieren kann, und daß das Gleiche auch von der Kakodylsäure gelte, bei deren Verwendung sich ja so häufig der durch Reduktion entstehende üble Geruch des Kakodyls geltend macht.

Bekanntlich ist im Arsanil der am Benzolkern haftende sauerstoffhaltige Arsenkomplex *fünfwertig*; es ist also das Arsanil eine *aromatische Arsensäure*. Es war nun geboten, diese Substanz überzuführen in die Reduktionsprodukte, in denen das Arsen nur *dreiwertig* fungiert (also Analoga der arsenigen Säure).

Nach einem neuen Verfahren haben BERTHEIM und ich — je nach der Verwendung stärkerer oder schwächerer Reduktionsmittel — zwei verschiedenartige Produkte

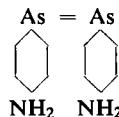
erhalten, die den von MICHAELIS beschriebenen, bei der Phenylarsinsäure entstehenden Reduktionsstufen entsprechen:

1. Das monomolekulare AsO-Produkt, das weiße, in Säuren und Alkalien lösliche *p-Aminophenyl-arsenoxyd*,



und

2. die aus der ersten durch weitere Reduktion (wobei unter Wegnahme des Sauerstoffs sich zwei Arsenreste unter Doppelbindung an einander legen) entstehende Verbindung, das gelb gefärbte, nur in Säuren lösliche *Diamino-arsenobenzol*,



Durch die reduzierenden Eingriffe wird der toxikologische Charakter der Substanzen erheblich geändert, und zwar hat es sich gezeigt, daß die AsO-Verbindungen stets die höchste Toxizität erreichen. Wichtig ist die relative Ungiftigkeit der Arsenoverbindung des Glycins.

Giftigkeit der Reduktionsstufen (letale Dosen)

1. der *p-Aminophenyl-arsinsäure*
2. der *p-Oxyphenyl-arsinsäure*
3. der *p-Glycinophenyl-arsinsäure*

	Arsinsäure (Natriumsalze)	AsO-Verbindung	Arsenoverbindung
1. NH ₂	1 : 200	1 : 15000	1 : 6000
2. OH	1 : 75	1 : 13000	1 : 1000
3. NH . CH ₂ . COOH	1 : 20	1 : 1000	1 : 70

Angegeben ist der Grad der Verdünnung, von der gerade 1 ccm eine Maus von 20 g Gewicht tötet.

Diese Reduktionsprodukte zeigen nun im Reagensglas eine ganz kolossale abtötende Wirkung gegenüber den Trypanosomen. Am stärksten ausgesprochen ist diese Wirkung bei dem *p-Oxyphenylarsenoxyd*, von dem noch Lösungen von 1 : 10 Millionen in einer Stunde trypanosomenabtötend wirken. Wenn man nun bedenkt, daß selbst 5-prozentige Lösungen des Arsanilats kaum einen Einfluß auf die Parasiten ausüben, daß 1—2-prozentige Lösungen des *p-oxyphenylarsinsauren Natriums* nicht imstande sind, Trypanosomen abzutöten, so ist es klar, welch kolossale *Verstärkung der Wirkung*, eine Verschärfung um das 100000-fache, durch die Wegnahme eines einzigen Sauerstoffatoms aus dem Arsensäurerest entsteht. Gewiß eine verwunderliche Erscheinung.

Aber noch verwunderlicher ist es, daß das Wesen dieser Erscheinung schon vor mehr als 60 Jahren beobachtet und in seiner prinzipiellen Bedeutung erkannt worden ist. Allerdings war es kein geringerer als der Großmeister BUNSEN, der in seiner Arbeit über die Kakodylsäure¹ aus dem Jahre 1843 sagt:

„Die Kakodylsäure bietet endlich noch eine besondere Eigentümlichkeit dar, welche in dem Wesen der organischen Zusammensetzung tief begründet zu sein scheint. Betrachten wir nämlich die unorganischen Verbindungen des Arseniks in

¹ Ann. d. Chem., 46, 10, 11 (1843).

ihren Wirkungen auf den Organismus, so tragen sie insgesamt einen pharmakodynamischen Charakter an sich, der in seinen Hauptsymptomen unabhängig erscheint von der Natur der Verbindung, in welcher sich das Metall befindet, und den wir bei den unverbundenen Oxydationsstufen sowohl, als bei ihren sauren und basischen Salzen, den wir selbst bei der Schwefelverbindung in ähnlicher Weise wiederfinden. Dieser, allen löslichen anorganischen Verbindungen des Arseniks eigentümliche Charakter geht der Kakodylsäure gänzlich ab, obwohl sie nicht weniger als 71½% Arsenik und Sauerstoff in demselben Verhältnis enthält, wie die arsenige Säure. Sie ist selbst in größeren Dosen genommen nicht im mindesten giftig.“

„Gehen wir auf den Grund dieser unerwarteten Erscheinung zurück, so bietet sich dafür nur in der Annahme eine Erklärung dar, daß die Verbindungweise des Arseniks im Kakodyl eine andere ist, als in seinen unorganischen Verbindungen. *Indem es darin aufgehört hat, für sich einen Angriffspunkt der Verwandtschaft zu bilden, hat es zugleich seine Reaktion auf den Organismus verloren.*“

Re vera sind ja in der späteren Zeit eine Reihe Analoga dafür bekannt, die für die erhöhte Wirkung der ungesättigten Radikale sprechen. Das bekannteste Beispiel ist wohl die hohe Toxizität des Kohlenoxyds gegenüber der fast indifferenten Kohlensäure. Auch in der organischen Chemie sind eine Menge derartiger Beispiele bekannt, und es handelt sich hier insbesondere um Substanzen, die doppelte und dreifache Bindungen enthalten; ich erinnere nur an die hohe Toxizität des Allylalkohols, der Blausäure, des Neurins, des Acroleins und vieler anderer. Sehr interessant ist auch, daß das von GABRIEL aufgefundene so eminent reaktions- und anlagerungsfähige

Vinylamin, welches später als Äthylenimin, $\text{CH}_2=\text{NH}$, erkannt worden ist, das Äthylamin an Toxizität erheblich übersteigt und ganz einzig dastehende pathologische Veränderungen: Nekrosen der Nierenpapille und der ableitenden Harnwege (Blase) hervorruft, die für eine spezifische Verwandtschaft dieser Substanz zu den betreffenden Teilen sprechen.²

Entsprechend den Reagensglasversuchen zeigt sich, daß auch *in vivo* die Produkte, die durch Reduktion entstanden sind, eine erhöhte abtötende Wirkung gegenüber den Trypanosomen aufweisen. So wurde konstatiert, daß von dem AsO-Produkt der *p*-Oxyphenyl-arsinsäure 1 ccm einer Lösung von 1 : 40000 bei einer trypanosominfizierten Maus die Parasiten sofort zum Verschwinden brachte, und das Tier 7 Tage lang vollkommen parasitenfrei machte.

Noch eine weitere große Reihe von Substanzen wurde in dieser Weise geprüft, und es ergab sich hierbei, daß die Trypanosomen-Beeinflussung mit der Wirkung im Reagensglas annähernd gleich verläuft.

Dieser Parallelismus scheint mir durchaus dafür zu sprechen, daß es sich bei der Wirkung der Derivate der Phenylarsinsäure im Tierkörper ausschließlich um Reduktionsprozesse handelt, und daß keinerlei anderweitige Vorgänge synthetischer oder anderer Art dabei interferieren.

Da man nun auf chemischem Wege zu Derivaten der Phenylarsinreihe gelangte, mit Hilfe deren man im Reagensglas die Parasiten abtöten konnte, war es sehr verlockend, in den näheren Mechanismus dieser Wirkungsaktion einzudringen. Ich bin der Ansicht, daß die wirklichen Grundfragen der Arzneimittellehre, die Frage nach der Verankerung der Heilstoffe und deren Ursachen, in dem komplizierten Getriebe der höheren Organismen kaum werden mit Sicherheit zur Entscheidung gebracht werden können, sondern daß es hier viel zweckmäßiger ist, solche Vorgänge

² Im Gegensatz hierzu sieht W. Straub wesentlich in den physikalischen Eigenschaften der Giftstoffe, ihrer Löslichkeit in der Wand der Zellen, ihrer Oberflächenenergie in gelöstem Zustand usw. die Ursache der Spezifität, da diese Eigenschaften die Verteilung durch Auswahl beherrschen. Ob die Gifte, nachdem sie in den Zelleib eingedrungen seien, noch eine Affinitätsättigung an reagierenden Körpern erfahren, hält Straub für fraglich und unwahrscheinlich.

Auf diese der chemischen Auffassung so feindliche Vorstellung brauche ich an dieser Stelle wohl nicht einzugehen.

rein zellulärer Art an einfachsten Zellen, an den Protisten zu studieren, und hierzu schienen gerade die Trypanosomen ganz besonders geeignet zu sein.

Daß die Abtötung der Trypanosomen nur bedingt sein kann dadurch, daß diese den schädlichen Stoff in sich speichern, ist ja klar ersichtlich, und man kann auch ohne weiteres folgern, daß diese Parasiten nur dann imstande sind, organische Arsensäurederivate aufzunehmen, wenn in letzteren, wie bei den Reduktionsprodukten, der Arsenrest in dreiwertiger Form vorhanden ist, während sie dem fünfwertigen Arsenrest indifferent gegenüberstehen.

Ich bin, um es vorweg zu nehmen, zu der Anschauung gelangt, daß im Protoplasma der Trypanosomen-Zellen gewisse Gruppierungen vorhanden sind, die imstande sind, sich mit dem dreiwertigen Arsenrest zu verbinden, und die ich deshalb in Anlehnung an die Terminologie der Immunitätslehre als „*Arsenoceptoren*“ bezeichne. Es handelt sich also nach meiner Auffassung um eine chemische Absättigung, die zwischen dem Arsеноceptor und dem eingeführten reduzierten Heilstoff besteht. Natürlich ist es nicht ganz leicht, diese Anschauung in wirklich strenger Weise zu beweisen, und es war mir nur auf einem Umwege, der über die arzneifesten Trypanosomen-Stämme führte, möglich, mich diesem Ziele zu nähern. Ich darf daher wohl auf die Gewinnung solcher *artzneifester Stämme*, d. h. von in vielen aufeinanderfolgenden Generationen gegen das betreffende Heilmittel widerstandsfähigen Trypanosomen, mit einigen Worten eingehen.

Die Schwierigkeit der Trypanosomen-Behandlung im Experiment besteht gewöhnlich darin, daß die Mehrzahl der Mittel wohl imstande ist, die im Blut vorhandenen Parasiten zum größten Teil abzutöten, daß aber noch einzelne Keime sich der Vernichtung entziehen und dann nach mehr oder weniger langer Zeit einen Rückfall hervorrufen. Es hat sich gezeigt, daß die Trypanosomen im Verlauf solcher wiederholten gleichartigen Behandlung biologische Veränderungen eingehen, darin bestehend, daß sie nun der Wirkung des betreffenden Agens, nicht mehr unterliegen. Es wurden gegen alle bisher bekannten trypanociden Agentien arzneifeste Stämme erzielt. Ich erwähne hier:

1. Stämme, die gegen Fuchsin,
2. Stämme, die gegen Trypanrot,
3. Stämme, die gegen Arsanilat

fest sind.

Es dürfte sich dabei um eine generelle Erscheinung handeln, und es ist sehr wahrscheinlich, daß, wenn, wie zu erwarten steht, noch andere trypanosomenfeindliche Chemikalien gefunden werden, es möglich sein wird, auch gegen diese feste Stämme zu erzielen.

Die arzneifesten Stämme sind dadurch charakterisiert, daß, wenn normale Tiere mit ihnen infiziert werden, die Infektion auch durch die allergrößten Dosen des betreffenden Agens überhaupt nicht mehr beeinflußt wird und die infizierten Tiere genau zu derselben Zeit wie die Kontrolltiere den Parasiten erliegen.

In der folgenden Tabelle ist ersichtlich, wie sich ein solcher arzneifester Stamm bei Heilungsversuchen verhält. Zur Erklärung dieser Tabelle, sowie der beiden auf S. 19 und 21 sei Folgendes bemerkt: Vier Mäuse wurden mit einem Kontrolltier gleichzeitig mit gewöhnlichen Trypanosomen infiziert. An dem folgenden Tage wurde 1 ccm der angegebenen Lösung pro 20 g Maus subcutan injiziert, die $\frac{1}{200}$, $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{75}$ und $\frac{1}{25}$ Arsacetin enthielt. Die Untersuchung auf Trypanosomen ergab an den nächsten Tagen das durch die Zeichen angezeigte Resultat, wobei Folgendes gilt:

— keine, + wenige, ++ viele, +++ sehr viele

Trypanosomen im Blut gefunden.

Wurde dagegen die Infektion durch gegen Arsacetin feste Trypanosomen hervorgerufen, so ergab sich das in den beiden letzten Kolumnen wiedergegebene Resultat.

Acetyl-p-aminophenyl-arsinsaures Natrium
Wirkung auf die Trypanosomen-Infektion bei Mäusen unter Verwendung normaler und fester Stämme

Tag nach der Infektion	Ausgangsstamm					Fester Stamm	
	1	2	3	4	Kontrolle	5	Kontrolle
inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf. 1/25	inf.
1	+ 1/200	+ 1/100	+ 1/75	+ 1/25	+	+ 1/25	+
2	—	—	—	—	+++	+	++
3	+	—	—	—	tot	+++ 1/25	+++
4	—	—	—	—	tot	tot	tot
5	—	—	—	—			
6	—	—	—	—			
7	+	—	—	—			
8	+++	—	—	—			
9	+++	—	—	—			
10	tot	—	—	—			
11	—	—	—	—			
12	—	—	—	—			
13	—	—	—	—			
14	—	—	—	—			
15	—	—	—	—			
180		geheilt	geheilt	geheilt			

Diese Änderung der Trypanosomen ist nicht vorübergehender Art, sondern vererblich. So besitzen wir einen arsanilfesten Stamm, der nun schon 350-mal durch normale Mäuse — es entspricht das ungefähr einem Zeitraum von 2—2½ Jahren — hindurchgegangen ist und der seine spezifische Festigkeit durchaus bewahrt hat.

Ein weiteres Charakteristikum der Festigkeit besteht darin, daß sie spezifischer Art ist. So ist der Fuchsinstamm nicht nur fest gegen das Fuchsinstamm, sondern auch gegen eine Reihe der bekannten blauen, grünen und violetten Triphenylmethanfarbstoffe, nicht aber gegen Arsenikalien und nicht gegen Trypanrot. Der Trypanrot-Stamm ist ebenfalls fest gegen eine ganze Reihe anderer Azofarbstoffe, wie z. B. das Trypanblau und das Trypanviolett, nicht aber gegen die Farbstoffe der Triphenylmethanreihe und nicht gegen Arsenikalien; und dementsprechend besitzt auch der mit Arsanilat erzeugte feste Stamm keinerlei Festigkeit gegenüber den beiden erwähnten Farbstofftypen, wohl aber gegen eine ganze Reihe von Derivaten der Phenylarsinsäure.

Der spezifische Charakter der Festigkeit besteht also darin, daß jeder Stamm nicht nur gegen einen bestimmten Stoff, sondern gegen eine ganze chemische Klasse gefestigt ist. Diese Funktionen sind von einander unabhängig. Beweis dafür ist, daß es — allerdings mit viel Mühe und Arbeit — gelingt, auch Trypanosomenstämme zu erhalten, die gleichzeitig gegen alle drei Klassen gefestigt sind, also Stämme von dreifacher Festigkeit. Ein solcher gegen alle drei Gruppen maximal fester Stamm ist nun für die Erkennung neuer Heilstofftypen höchst wertvoll. Erhält man z. B. irgend einen Stoff, der die normalen Trypanosomen abtötet, so braucht man diesen Stoff nur auf den dreifachfesten Stamm einwirken zu lassen, um zu erkennen, ob ein neuer Heilstofftypus vorliegt. Verschwinden bei der Behandlung mit dem neuen Präparat auch die dreifach *maximal* gefestigten Parasiten, so liegt ein neuer Typ vor, vermehren sie sich aber, so gehört sicher das Heilmittel zu einer der oben erwähnten drei Klassen. Es stellt also ein solcher Stamm sozusagen ein *therapeutisches Sieb* („Cribrum therapeuticum“) dar, mit Hilfe dessen es gelingt, Zusammengehöriges zusammen zu ordnen, Differentes zu trennen.

Wer diese Tatsache ganz unbefangen erwägt, der wird ohne weiteres zur Einsicht geführt werden, daß diese Spezifität nur auf rein chemischem Wege durch die Absättigung bestimmter Aviditäten, die als „*Chemoceptoren*“ kurz definiert sein sollen, beruhen kann, und daß die allgemeinen physikalischen Bedingungen: Löslichkeit in Lipoiden, Eindringen in die Zelle, usw. gar keine Rolle dabei spielen.

Es war nun von großer Wichtigkeit festzustellen, welche Vorgänge denn in dem Rezeptorenapparat vor sich gehen, die die erhöhte Festigkeit gegen den Arzneikörper bedingen. Am einfachsten würde es ja sein anzunehmen, daß die Parasiten ihre bindenden Gruppen vollkommen verloren hätten, da dann natürlich die Ursache der Giftwirkung und damit deren Folgen, die Intoxikation, eliminiert werden würde. Davon kann aber keine Rede sein, da die Reagensglasversuche — bei denen das trypanosomenhaltige Blut mit wäßrigen Lösungen der betreffenden Agentien gemischt wird — eine Abtötung der betreffenden Varietäten ergibt. Es galt also, weiter zu suchen!

Ich habe nun zur Entscheidung der Frage folgenden Versuch angestellt: Zu einem gewissen Zeitpunkt habe ich den Arsanilstamm in zwei Gruppen gegabelt, indem ich ihn einerseits durch arsanilbehandelte, andererseits durch normale Mäuse passieren ließ. Nach 165 derartigen Passagen habe ich dann diese beiden Stämme, den Normalstamm und den Arsanilstamm, vergleichend gegen Arsenikalien geprüft. A priori hätte man erwarten sollen, daß der Arsanilstamm im Laufe der Weiterbehandlung vielleicht eine Stärkung seiner Festigkeit, der Normalstamm ein Herabgehn derselben hätte aufweisen müssen. Die quantitative Ausmittlung der Resistenz zeigte aber zu meiner großen Überraschung, daß sich diese beiden Stämme *absolut gleich* verhielten; es hatte der eine Stamm nichts gewonnen, der andere nichts verloren.

Die Erklärung dieser Tatsache dürfte am besten in folgender Weise zu geben sein: Der Arsanilstamm wird im Mäuseorganismus nicht im mindesten von Arsanilate und Arsacetin in seinem Wachstum gehemmt, er reißt also kein Arsacetin mehr an sich, und man muß annehmen, daß die Avidität der Arsenoceptoren hochgradig verringert ist. Es bleibt daher ein solches Trypanosomen trotz des den Tieren in größter Menge zugeführten Arsacetics hiervon selbst vollkommen frei, und es ist für sein Schicksal vollkommen belanglos, ob es in einem normalen oder in einem mit Arsacetin überschwemmten Körper sich entwickelt. Daraus erklärt sich ohne weiteres, daß die beiden Stämme sich bei der langen divergenten Passage vollkommen gleich verhalten: nichts gewonnen, nichts verloren hatten. Allerdings gilt solches nur für einen arsanilfesten Stamm, der durch die lang fortgesetzte Behandlung zu der maximalen Höhe gebracht worden ist. Im Beginn der Arsanilfestigkeit handelt es sich nur um halbfeste Stämme, die nur allmählich und künstlich zu der vollen Höhe gebracht werden können.

Diese Erscheinung erklärt sich nun leicht in folgender Weise: Der Mäuseorganismus besitzt durch seine Organe eine bestimmte Anziehung für das injizierte Arsenikale, der die von seiten der Trypanosomen ausgeübte Anziehung gegenübersteht. Die Trypanosomen können sich nun gegen die Arsenikale nur in der Weise schützen, daß die Avidität ihrer Arsanilreceptoren eine progressive Verringerung erfährt, die bei der konsequenteren Fortführung der Behandlung schließlich so weit geht, daß bei der Verteilung zwischen Parasit und Organismus praktisch der Verteilungskoeffizient unendlich groß wird für den Organismus, unendlich klein für das Trypanosomen. Ist aber dieser Punkt erreicht, so ist die Festigung eine *absolute* geworden und kann, wie oben erwähnt, auch durch jahrelang weiter fortgeföhrte Behandlung nicht mehr gesteigert werden, wie wir durch Reagensglasversuche messen können. Eliminiert man die ablenkende Kraft des Organismus, indem man die Chemikalien in wäßriger Lösung auf die Parasiten einwirken läßt, so unterliegen diese noch der Wirkung der geeigneten Stoffe, aber man kann dann auch im Reagens-

Arsenophenylglycin. Wirkung auf die Trypanosomen-Infektion bei Mäusen bei Verwendung normaler und fester Stämme

Tag nach der Infektion	Ausgangsstamm						Fester Stamm I			Fester Stamm II		
	1	2	3	4	5	6	Kontrolle	7	8	9	Kontrolle	10
1	inf. + 1/1300	inf. + 1/1000	inf. + 1/750	inf. + 1/650	inf. + 1/300	inf. + 1/150	inf. + ++ 1/300	inf. + ++ 1/150	inf. + 1/500	inf. + 1/400	inf. + 1/50	inf.
2	+	-	-	-	-	-	++ +	++ +	-	-	++ +	inf.
3	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++ +	+
4	++ +	-	-	-	-	-	-	-	-	-	tot	tot
5	tot	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
							geheilt	geheilt	geheilt	geheilt	geheilt	geheilt

Erklärung: Trypanosomen im Blut: — keine; + wenige; ++ viele; +++ sehr viele. Dosierung: 1 ccm der angegebenen Lösung pro 20 g Maus.

glasversuch feststellen, wie das auch MESNIL bei antimonfesten Stämmen getan hat, daß die gefestigten Parasiten zu ihrer Abtötung weit größerer Mengen des betreffenden Chemikale bedürfen, als die gewöhnlichen Parasiten. Dies erklärt sich in einfacher Weise durch die verringerte Avidität der Receptoren, die natürlich, um zu dem zur Abtötung nötigen Sättigungszustand zu führen, eine höhere Konzentration in Anspruch nimmt.

Nun ist das Problem, Stoffe zu finden, die noch einen arzneifesten Stamm zu beeinflussen imstande sind, theoretisch und praktisch ein außerordentlich wichtiges. Wir haben eine sehr große Zahl von Derivaten der Phenylarsinsäure hergestellt, aber gefunden, daß dieselben gegen den Arsanilstamm vollkommen versagen! Endlich gelang es, drei Substanzen ausfindig zu machen, die noch imstande sind, innerhalb des Organismus unseren hochgradig festen Arsanilstamm abzutöten. Es müssen daher diese Verbindungen gleich wie eine Beißzange den Aviditätsrest packen!

Eine dieser Substanzen ist das *Arsenophenylglycin*, mit dem wir besonders viel gearbeitet haben. Mit Hilfe dieser Arsenoverbindungen kann nun der Arsanilstamm wieder von neuem unter die Einwirkung des Arsenrestes gebracht werden, und es gelingt nun, hiervon ausgehend, eine weitere Festigung dieses Stammes zu erzielen, die schließlich so groß wird, daß auch die allergrößten Gaben diesen Stamm nicht mehr zu beeinflussen vermögen. Den so erhaltenen Stamm bezeichnen wir als Arsanilstamm II; er stellt noch eine weitere Verringerung der Avidität gegenüber dem Ausgangsstamm, dem Arsanilstamm I, dar.

Nun ist neuerdings von PLIMMER nachgewiesen worden, daß auch die Antimonverbindungen, die ja chemisch den Arsenikalien so nahe stehen, Trypanosomen abtöten! Es war daher von Interesse festzustellen, ob unser Arsanilstamm II von Antimon noch angegriffen würde. Das war der Fall, da die Parasiten unter der Behandlung mit Brechweinstein verschwanden. Als wir nun aber den Stamm II weiter mit *arseniger Säure* behandelten, erhielten wir eine neue Rasse, den Arsanilstamm III, der vollkommen fest war gegen Brechweinstein und Wismut, aber noch empfindlich geblieben war gegen arsenige Säure.

Wie Sie sehen, ist die Erwerbung der Arsanilfestigkeit ein außerordentlich instruktiver Vorgang, der nur so erklärt werden kann, daß die *Avidität sukzessive eine Einziehung* erfährt. Arsanilat, Arsacetin und hunderte verwandter Stoffe führen nicht über eine bestimmte Stufe hinaus. Soll diese noch überschritten werden, so müssen stärker wirkende Chemikalien sukzessive in Anwendung gezogen werden, also Arsenophenylglycin, Brechweinstein, arsenige Säure. Für die Einheitlichkeit des Vorganges spricht besonders der Umstand, daß es uns unter besonderen Umständen in einem Falle gelungen ist, mit dem Arseno-phenylglycin allein eine Festigung gegenüber Tartarus stibiatus zu erzielen. Ebenso interessant ist die Tatsache, daß wir den Arsanilstamm II durch Behandlung mit arseniger Säure zu einem antimon- und wismutfesten Stamm gestalten konnten, der aber dabei doch nicht fest war gegen arsenige Säure. Erwähnen möchte ich noch, daß es bereits früher MESNIL gelungen ist, einen arsanilfesten Stamm durch Weiterbehandlung mit Brechweinstein in einen antimonfesten Stamm überzuführen. Nach unseren Beobachtungen scheint es, daß man die allerhöchsten Grade der Festigkeit speziell gegen Antimon und arsenige Säure, wenigstens an kleinen Versuchstieren, nur erreichen kann auf einem Umwege, indem man von verschiedenen Arsanilstämmen ausgeht.

Dieses Resultat ist anscheinend ein ganz paradoxes insofern, als man erwarten sollte, daß arsenige Säure zunächst den mit ihr behandelten Stamm gegen sich selbst festigt, wird aber sofort verständlich durch die Annahme eines einzigen Receptors, der sukzessive eingezogen wird. Der erste Grad der Aviditätseinziehung tritt dadurch zutage, daß der Receptor innerhalb der Maus nicht mehr von einer großen Reihe von Derivaten der Phenylarsinsäure (wie Arsanilat, Acetylarsanilat, *p*-Oxyverbindung

Behandlung von Mäusen mit *Tartarus stibiatus*

Tag nach der Infektion	Fester Stamm II	Fester Stamm III	Kontrolle
1	inf. + 1/5 000	inf. + 1/4 000	inf. gleichz. 1/2 500 + 1/2 500 +++ tot
2	—	—	+ +++ tot
3	—	—	
4	—	—	
5	—	—	
6	—	—	
7	—	—	
8	—	—	
9	+	+	
10	+++ tot	+	
11		+++	
12		+++	
13		tot	

1 ccm der angegebenen Verdünnung subcutan pro 20 g Maus. + wenige, +++ sehr viele, — keine Trypanosomen im Blut.

usw.) erreicht wird; der zweite, daß er auch nicht mehr das viel stärker wirkende Arsenophenylglycin binden kann. Noch geringere Aviditätsreste greift drittens der Brechweinstein an, während die arsenige Säure offenbar die größte Avidität hat und auf die kleinsten Residuen der Affinität noch reagiert. So kann man ohne weiteres verstehen, daß durch die Behandlung mit arseniger Säure eine weitere Einziehung des Arseneceptors bedingt wurde, die ihn zwar außerhalb der Aktionssphäre des Brechweinsteins und Wismuts gebracht hat, die aber doch nicht ausreichte, um die Wirkung der arsenigen Säure selbst zu eliminieren.

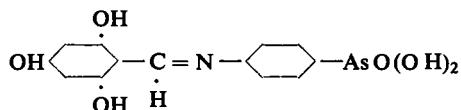
Sie werden daraus ersehen, daß offenbar von allen Agentien die arsenige Säure diejenige ist, gegen die es am allerschwersten sein muß, feste Stämme zu erzielen. Schon LÖFFLER hat erwähnt, daß im Gegensatz zum Arsanilat Trypanosomen bei Verwendung von arseniger Säure nicht fest werden, und wir haben uns bis jetzt noch vergeblich bemüht, bei der Maus Festigung gegen arsenige Säure zu erzielen. Verständlich werden aber alle diese Tatsachen nur unter der Annahme, daß in dem Trypanosomen ein bestimmter Receptor existiert, der dreiwertiges Arsen einerseits, die ihm nahe stehenden Metalloide, Antimon, Wismut usw., andererseits zu binden vermag.

Weiterhin ist es mir und RÖHL gelungen, auch für ein zweites Heilmittel, das *Fuchsin*, den strengen Nachweis zu erbringen, daß hier ebenfalls spezifische Chemoceptoren in Aktion treten, und ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß auch die anderen Heilstoffe in ähnlicher Weise durch bestimmte chemische Gruppierungen, Chemoceptoren, an die Trypanosomen verankert werden. Es ist mithin die Ursache des distributiven Momentes für die Trypanosomen-Heilstoffe festgelegt, aber das Rätsel der Gesamtwirkung ist mit dieser Aufstellung noch nicht erschöpft.

Wenn ausschließlich die Verankerung des an einen Phenylrest gebundenen dreiwertigen Arsens das Ausschlaggebende der Heilwirkung dieser Klasse darstellte, so könnte man erwarten, daß vielleicht die Phenylarsinsäure als solche, resp. deren Reduktionsprodukte — Phenylarsenoxyd und Arsenobenzol — die einfachsten und daher die besten Behandlungsstoffe darstellen müßten. Re vera ist dies nicht der Fall. Es hat sich vielmehr gezeigt, daß die verschiedenartigen, an den Rest der Phenylarsinsäure in *p*-Stellung gebrachten chemischen Gruppierungen einen bestimmten Einfluß sowohl auf die Giftigkeit, als auch auf die therapeutische Wirkung ausüben. So sind Reste, welche die Heilwirkung begünstigen, die Amino- und die Oxygruppe, während die Substituierung der Aminogruppe durch Alkyle

in entgegengesetzter Richtung wirkt. Manche Tatsachen sprechen dafür, daß diese begünstigende Wirkung der zweiten Gruppierung ebenfalls auf ein chemisches Verankerungsprinzip der betreffenden Gruppe zurückzuführen ist.

Ich darf vielleicht hier einige Beobachtungen anführen. — Behandelt man saure *Arsanil*-Lösungen mit *Phloroglucin-aldehyd*, so erhält man einen intensiv gefärbten, braun-orangegelben Farbstoff, der, im Gegensatz zu den meisten Aldehydverbindungen, offenbar durch den Einfluß der beiden orthoständigen Hydroxylgruppen spaltenden Eingriffen gegenüber sehr stabil ist:



Diese Verbindung ist imstande, Mäuse, die mit Trypanosomen infiziert sind, von ihnen zu befreien. — Da sich nun ergeben hatte, daß Mäuse, die mit diesem Farbstoff injiziert waren, viele Wochen lang ihre Färbung behielten, also das therapeutische Agens nicht ausschieden, schien es leicht möglich, daß man durch eine einzige Injektion den Tieren eine länger währende Immunität gegen spätere Infektion verleihen könnte. Diese Erwartung war um so naheliegender, als eine vorhergehende Injektion von gewissen Produkten, z. B. des Arsenophenylglycins zwei, drei, ja noch mehr Tage gegen spätere Infektion Schutz verlieh. — Das Resultat fiel aber wider Erwarten ganz anders aus, indem schon 24 Stunden nach der Injektion eine Infektion mit Trypanosomen sofort anging und in der üblichen Weise ohne jede Verzögerung verlief. Wir müssen daher annehmen, daß in diesem Falle die definitive Verteilung des arsenhaltigen Stoffes im Organismus der Maus in ganz anderer Weise vor sich ging, und zwar, daß sie nicht mittels des Arsenrestes, sondern durch seine chromophore Gruppierung veranlaßt sei. Dafür sprach auch der Umstand, daß auch die Kondensation des Phloroglucinaldehyds mit *p*-Aminobenzoësäure zu einer ähnlich gefärbten Verbindung führte, die genau dasselbe Verhalten im Tierkörper zeigte, wie die arsenhaltige Substanz.

Es ist fernerhin Hrn. Dr. BENDA gelungen, aus Kombination von *Tetramethyldiamino-benzhydrol* mit *p*-Oxy-phenylarsinsäure und durch Oxydation der entstandenen Leukobase einen arsenhaltigen Triphenylmethanfarbstoff herzustellen. Derselbe entsprach vollkommen einem sulfonierten Farbstoff, und es ergab sich hier das sehr eigentümliche Resultat, daß die Anwesenheit des *Arsensäurerestes* genau wie die eines banalen Säurerestes eine *deutlich entgiftende* Funktion ausgeübt hatte. Eine therapeutische Beeinflussung von Trypanosomen war durch diesen Farbstoff überhaupt nicht zu erreichen. Wir werden daher nicht fehl gehen, wenn wir auch in diesem Falle annehmen, daß der *haptophore Farbkomplex, nicht derjenige des Arsenmoleküls*, die Distribution bedingt habe.

Ich hatte mir weiterhin aus bald ersichtlichen Gründen durch Kombination von *Acetonylaceton* mit *Arsanilsäure* die entsprechende *Dimethylpyrrol-Verbindung* herstellen lassen. Diese von Hrn. Dr. SCHMITZ hergestellte Verbindung erwies sich im Tierversuch 20—30-mal giftiger bei fehlender therapeutischer Wirkung. Dagegen trat ein neues Akzidens ein, darin bestehend, daß durch Behandlung mit diesem Stoff in kleinen Dosen, sowohl bei der Maus als auch bei Ratten und Meerschweinchen ein schwerer, tödlich verlaufender *Ikterus* (Gelbsucht) auftat. Am einfachsten erklärt sich dieses dadurch, daß in der Leber, welche an erster Stelle die Verarbeitung von Stoffwechselprodukten, wie Urobilin, Bilirubin, Hydrobilirubin usw., zu besorgen hat, Gruppierungen vorhanden sind, die eine besondere Verwandtschaft zu Pyrrolresten haben und diese daher an sich reißen. So würde also das eingeführte *Pyrrol-arsanilat mit Hilfe seines Pyrrolrestes primo loco in der Leber verankert* werden und daher in diesem Organ vorwiegend sich konzentrieren, um dann durch eine nach-

trägliche Vereinigung mit den in der Leber vorhandenen Arsenrezeptoren seine definitive schädliche Wirkung in Aktion treten zu lassen. Es würde also in diesen und anderen Fällen sich um eine zweifache Verankerung handeln, die an den beiden funktionierenden Gruppen des Komplexes stattfindet³. Solche Doppelverankerungen wären ja, wenn man eine starre Beschaffenheit des Leber-Protoplasmas annehmen wollte, außerordentlich schwer verständlich, sind aber leicht erklärlich, wenn man das Leber-Protoplasma als ein Aggregat kleinster gegeneinander verschiebbarer Partikelchen auffaßt.

Die ersten Denker der Biologie, wie DARWIN, SPENCER, DE VRIES, WIESNER, ROUX, nehmen an, daß in der Zelle isolierte, elementare Lebenseinheiten vorhanden sind, die von DARWIN als „Keimchen“ oder „Gemmulae“, von SPENCER als „biologische Einheiten“, von DE VRIES als „Pangene“, von WEISSMANN als „Biophoren“ und neuerdings von HERTWIG als „Bioblasten“ bezeichnet sind. In seinem Handbuch äußert HERTWIG:

„Wie Pflanze und Tier sich in Milliarden und aber Milliarden von Zellen zerlegen lassen, so ist die Zelle selbst wieder aus sehr zahlreichen elementaren Lebenseinheiten aufgebaut, die unter dem mikroskopisch Sichtbaren liegen, von einander chemisch verschieden sind . . .“

Wie Sie sehen, ist das Wesentliche der Bioblasten darin zu sehen, daß sie chemisch unter einander verschieden sind, und es ist deshalb außerordentlich leicht möglich, daß verschiedene Bioblasten Träger verschiedener Rezeptoren sein können. Wenn also, um bei dem Beispiel des Pyrrolarsanilats zu bleiben, in der Leberzelle zahlreiche Bioblasten den Pyrrolreceptor, andere, weniger zahlreiche den Arsenreceptor an sich tragen, so würde zunächst die primäre Verankerung der Substanz in der Leberzelle mit Hilfe der Pyrrolrezeptoren erfolgen und dann secundo loco der frei gebliebene Arsenrest sich nach der Reduktion mit den Arsenrezeptoren verbinden. Die Voraussetzung dieser nachträglichen Bindung ist aber darin zu sehen, daß die Bioblasten innerhalb der Zelle nicht festliegen, sondern in steter Bewegung sich befinden. Eine solche Bewegung ist aber das Charakteristikum kleinster Einzelteile, das seinen sichtbaren Ausdruck in der sogenannten „Brownschen Molekularbewegung“ findet. Es würde also ein wesentlicher Teil der Fixierung und der damit zusammenhängenden Giftwirkung darin zu sehen sein, daß durch einen Stoff mit zwei verankerungsfähigen Gruppen verschiedenartige Bioblasten mit einander verankert und durch die chemische Kette an einander gekoppelt werden. Selbstverständlich können verschiedene Substanzen drei und mehr, ja eine ganze Anzahl haftfähiger Gruppen besitzen, und dementsprechend können dann größere Bioblastenkomplexe sich bilden. Dies dürfte besonders bei komplizierteren Verbindungen, Alkaloiden, Farbstoffen eintreten, die eine größere Zahl reaktionsfähiger Gruppierungen besitzen.

Es ist wohl selbstverständlich, daß abgesehen hiervon auch eine Schädigung des Bioblasten, der Träger der betreffenden Gruppe ist, durch den verankerten Rest selbst erfolgen kann. Hierfür kann wohl der Umstand angeführt werden, daß auch die arsenige Säure an und für sich stark schädigende Wirkungen auslöst, die dafür sprechen, daß der gebundene Arsenrest auf das betreffende Substrat deletär einwirkt.

Über die Art und Weise, in welcher die Chemoceptoren mit den entsprechenden Stoffen sich verbinden, ist es natürlich sehr schwer, präzise Ansichten zu äußern. Eine der wichtigsten Funktionen der Chemoceptoren ist die Regelung des Sauerstoffhaushaltes der Zelle. Vor 20 Jahren hatte ich in meinem „Sauerstoffbedürfnis“ schon angenommen, daß zu diesem Zweck in der Zelle besondere Gruppierungen vorhanden sind. Ich hatte auch angenommen, daß diese nicht wie das Hämoglobin-

³ Die Annahme, daß bestimmte Substanzen von zwei und mehr differenten Chemoceptoren verankert werden, ist natürlich auch für die Deutung der bei der Gewinnung arzneifester Stämme auftretenden Erscheinungen von Wichtigkeit. Es ist wahrscheinlich, daß hierbei die Aviditätsveränderung sich an beiden Rezeptorenarten abspielen kann. So würde es sich erklären, daß ceteris paribus eine gegen eine bestimmte Substanz, z. B. das Arsenophenylglycin, gefestigte Rasse gegenüber dem Festigungsstoff das Optimum der Resistenz aufweist.

molekül den freien Sauerstoff als solchen aufnehmen, sondern daß es sich um eine indirekte Aktion handle: ich hatte damals angenommen, daß im Protoplasma zwei konjugierte Gruppen, die sich bei der Oxydation durch Wasserstoffentziehung unter einander binden, bei der Reduktion durch Hydrierung wieder offen in Aktion treten, und hatte als Analogie für diese Vorstellung das Beispiel Hydrochinon und Indigweiß angeführt. Über die Natur dieser Gruppen wußte ich nichts Spezielles, und es ist erst neuerdings HEFFTER gelungen, es wahrscheinlicher zu machen, daß es sich hierbei nicht um Hydroxyle, sondern um „Sulphydrylgruppen“ handelt.

Über die Natur der anderen Chemoceptoren sich Vorstellungen zu bilden, ist natürlich nicht leicht; wenn wir aber bedenken, wie leicht bestimmte Gruppierungen der Metalle imstande sind, komplexe Verbindungen zu bilden, wenn wir sehen, daß die Oxyde des Arsen und Antimons mit Weinsäure, Gallussäure und einer großen Reihe von orthoständigen Hydroxylgruppen Verbindungen eingehen, so wird man annehmen können, daß vielleicht solche orthoständigen Hydroxyl- oder Sulphydrylgruppen durch geeignete Bedingungen befähigt sein können, als Metallreceptoren zu fungieren. Für die basischen Produkte würde es vielfach genügen, die Fixation mit der Analogie eines schwer löslichen Salzes in Verbindung zu bringen, zumal da wir eine ganze Reihe von Säuren kennen, z. B. die Überschwefelsäure, Pikrinsäure, dann auch die Gerbsäure, Lanuginsäure, Gallensäure, die unter geeigneten Reaktionsbedingungen basische Farbstoffe schon in großen Verdünnungen auszufällen imstande sind. Würde also im Zellverbande ein solcher basenfällender Komplex vorhanden sein, so würde er vollkommen ausreichen, um eine Lokalisation basischer Substanzen auf chemischem Wege zu vermitteln. Speziell beim Methylenblau, welches durch seine vitale Nervenfärbung gekennzeichnet ist, möchte ich darauf aufmerksam machen, daß es BETHE gelungen ist, in der Fibrillensäure ein solches Substrat für die Fixation des Methylenblaus aufzufinden.

Auf weitere Beispiele glaube ich Verzicht leisten zu können, da dieselben doch nicht aus Mangel einer Analyse das Wesen der Sache aufklären können und die angegebenen Tatsachen wohl genügen, um die chemische Funktion der Chemoceptoren wenigstens verständlich zu machen.

Im Gegensatz zu den Vorgängen an den viel komplizierter gebauten Receptoren, die bei den Toxinen in Aktion treten und die in einer übermäßigen Neubildung dieser Elemente und Abstoßung in das Blut bestehen, scheint bei den viel einfacher gebauten Chemoreceptoren nur eine Aviditätsverschiebung der betreffenden Receptoren einzutreten, deren Beweis im Vorhergehenden wohl erbracht ist. Diese Verringerung der Avidität ist kein plötzlicher Vorgang, sondern sie erfolgt nur ganz allmählich, Schritt für Schritt. Sie ist abhängig von der Dauer der Einwirkung und insbesondere von der chemischen Art der verwandten Substanzen. Eine vollkommene Vernichtung des Receptors scheint aber bei den Chemoceptoren nicht möglich zu sein und ist auch nach biologischen Gesetzen nicht zu erwarten. Selbstverständlich stehen die Chemoceptoren in harmonischer Abhängigkeit von der Konstitution des Protoplasmas; so lange dieses sich nicht ändert, bleibt der chemoceptorische Apparat ebenfalls unverändert. So haben wir z. B. zwei Trypanosomenstämme im Laboratorium: der eine von ihnen wird durch Trypanrot leicht abgetötet, während der andere ihm gegenüber einen erheblichen Widerstand leistet. Diese Eigenschaft haben diese Stämme, die in der Zeit wohl über tausendmal durch Mäuse passiert worden sind, bis heute noch vollkommen unverändert bewahrt. In gleicher Weise darf ich hier wohl auch unseren Arsanilstamm anführen, der jetzt nach über 350 Normalpassagen noch seine einmal erworbene Eigenschaft unverändert besitzt.

Daß man mit dem spezifischen Heilstoff die Chemoceptoren ändern kann, das ist ja selbstverständlich und nicht wunderbar; aber es scheint auch, daß der chemoceptorische Apparat eine Änderung erfahren kann, wenn man die Konstitution des Protoplasmas modifiziert. So gelingt es z. B. dadurch, daß man die Trypanosomen-

stämme zwingt, unter anderen Lebensbedingungen sich zu vermehren, in kurzer Zeit eine Änderung der Trypanrot-Empfindlichkeit, die sonst durch Jahre hindurch konstant ist, herbeizuführen.

Der Nachweis derartig isolierter und verschiedenartiger Receptoren ist nun biologisch und therapeutisch nach manchen Seiten hin von Interesse. So möchte ich an erster Stelle erwähnen, daß in dieser Verschiedenheit die Möglichkeit gelegen ist, *gleichzeitig* Parasiten an *verschiedenen* Stellen anzugreifen. Und diese Verschiedenheit der Angriffspunkte scheint eine wertvolle Grundlage der *Kombinationstherapie*, die in der alten Medizin eine zu große Rolle spielte, die aber in der neueren Therapie nach meiner Ansicht zu sehr in den Hintergrund gedrängt ist, darzubieten.

Ein Teil der trypanosomenfeindlichen Mittel, um bei diesem Beispiel zu bleiben, entfaltet — wie das Trypanrot, das Arsanil — im Tierexperiment seine Wirkung häufig erst in Dosen, die an der Grenze der Erträglichkeit stehen. Es ist nun die Möglichkeit gegeben, durch Wahl geeigneter Mittel — z. B. Trypanrot und ein Arsenikale — die derart beschaffen sind, daß sie auf das Trypanosomen konvergieren, aber in der Lokalisation und in der Wirkung auf die verschiedenen Systeme des Organismus divergieren, den Heilerfolg günstiger zu gestalten, indem man von jeder der beiden Komponenten nur eine nicht mehr gefährliche Dosis zu geben braucht. Für solche Kombinationswirkung wird man im allgemeinen Vertreter verschiedener therapeutischer Klassen auszusuchen haben. Man wird nicht Fuchsin, Methylgrün, Methylviolet mit einander kombinieren, sondern man wird aus der Farbstoffreihe des Triphenylmethans das Optimum auszusuchen haben und mit diesem optimalen Farbstoff einen ebenfalls optimalen Vertreter einer anderen Gruppe zu kombinieren versuchen. Allerdings soll hiermit die Möglichkeit, Vertreter der gleichen Gruppe mit einander zu kombinieren, durchaus nicht ausgeschlossen sein, sondern es scheint eine solche Kombination nach den Erfahrungen von LÖFFLER über die Kombination von Arsanilat und arseniger Säure bei der Behandlung von Meerschweinchen-Infektionen, und nach den entsprechenden Versuchen von LAVERAN und UHLENHUTH an Meerschweinchen und Pferden, sich in der Praxis zu bewähren.

Die Erklärung dieser Tatsache ist nach dem Vorausgesagten nicht schwer. Die arsenige Säure wäre ja wegen ihrer großen maximalen Verwandtschaft zum Arsen-receptor wohl diejenige, die an erster Stelle imstande wäre, die Trypanosomen abzutöten. Leider ist aber im allgemeinen die arsenige Säure viel zu giftig, um in den für die Sterilisation des Tieres notwendigen Dosen verwendet zu werden. Man kann annehmen, daß der ungenügende Effekt des Arsanilats, Arsacetins und verwandter Stoffe darin besteht, daß vielleicht nicht alle Parasiten des Blutes die gleiche Avidität besitzen, sondern daß einzelne Exemplare vielleicht nur durch einen Zufall ausnahmsweise eine geringere Verwandtschaft haben, die dieselben der Wirkung des Arsanilats entzieht und daher die Heilung, i. e. eine vollkommene Sterilisation des Tieres, vereiteln kann. Gibt man nun gleichzeitig die viel tiefer packende arsenige Säure, so kann diese sich an den letzten Rest der von dem Arsanilat nicht beeinflußbaren Parasiten heranbegeben und diese zur Abtötung bringen.

Eine weitere Rolle scheinen die Receptoren bei dem Antagonismus der Gifte zu spielen, Verhältnisse, die ja HANS MEYER besonders eingehend beleuchtet hat. Er geht hier von der ganz meinen Darstellungen entsprechenden Annahme aus, daß diese sogenannten Antagonisten einen „gemeinsamen, das heißt den genau gleichen Angriffspunkt“ haben, daß sie aber je nach der vorgenommenen Verbindung in verschiedener Weise, lähmend oder erregend, wirken. Im Sinne meiner Anschaug würden wir also sagen, daß diese Antagonisten eine identische verankerungsfähige Gruppe besitzen, die an dem gleichen Chemoceptor angreift, daß aber die sekundären toxophoren Gruppierungen entgegengesetzte Funktionen ausüben. HANS MEYER folgert daraus, daß für die betreffenden Antagonisten eine gleichartige,

reversible Reaktion, das heißt eine labile Verbindung irgend welcher Art mit dem gemeinsamen Substrat der lebenden Zelle, anzunehmen ist, wobei je nach dem Vorwiegen des einen oder des anderen Antagonisten in der Zellfunktion mehr die Lähmung oder die Erregung vorherrschen kann.

Um in den Antagonismus von Alkaloiden, so z. B. zwischen dem lähmenden Atropin und dem erregenden Pilocarpin, zwischen dem lähmenden Curare und dem erregbarkeitssteigernden Physostigmin, einzudringen, braucht man nur anzunehmen, daß die Verbindung zwischen dem Chemoceptor und dem Alkaloid nicht von fester, synthetischer Art, sondern locker und reversibel ist. Ist doch „in fast allen akuten Vergiftungen die Giftbindung *lösbar*, so daß schon durch die Umspülung mit giftfrei gewordenem Blute die Zelle allmählich wieder entgiftet, das Gift aus ihr gleichsam ausgewaschen wird und der normale Zustand ohne weiteres einsetzt. Tritt dann an Stelle des indifferenten reinen Blutes aber ein mit *Gegengift* beladenes, d. h. mit einem Stoffe, der zu den ergriffenen Organbestandteilen die *gleichartige* Affinität hat, wie das erste Gift, so muß das Gift direkt verdrängt, die Entgiftung natürlich noch beschleunigt werden und die erregende antagonistische Wirkung des nun an die Stelle des lähmenden Stoffes getretenen Gegengiftes zur Geltung kommen.“

Auch in viele andere dunkle Probleme der Biologie dürfte die Auffassung von bestimmten Chemoceptoren, und insbesondere der Nachweis, daß dieselben Schwankungen der Verwandtschaft zeigen können, Aufhellung bringen. Insbesondere wäre es nicht ausgeschlossen, daß das Gebiet der Überempfindlichkeit gegenüber chemischen Stoffen, z. B. gegen Antipyrin, darin zu suchen wäre, daß bei den betreffenden Individuen die spezifischen chemischen Receptoren gegenüber anderen Gebieten des Körpers eine maximale Erhöhung der Avidität erfahren hätten. Wenn wir z. B. sehen, daß in bestimmten Fällen von Antipyrin-Idiosynkrasien nur eine kleine bestimmte Stelle der Hautoberfläche in krankhaften Zustand gerät, so würde eine Häufung und höhere Avidität der spezifischen Antipyrin-Receptoren gerade an dieser Stelle die Erscheinung leicht erklären, indem natürlich mit Hilfe dieser Funktion eine Konzentration des Antipyrins gerade an diesem Fleck erfolgen mußte.

Nun, meine Herren, ich will Sie nicht länger mit weiteren Details dieser komplizierten Frage aufhalten. Es war nur mein Bestreben, Ihnen zu zeigen, auf welche Grundlagen die Chemotherapie zurückzuführen ist. Nach meiner Ansicht muß jede wahre Therapie, wie immer betont, distributiven Charakter haben. Aber mit Organotropie ist eben doch nur ein Teil unserer Aufgabe gelöst. Wir müssen uns bemühen, näher in das Wesen des Prozesses einzudringen, und de sedibus et causis pharmacorum Einsicht zu gewinnen. Zu diesem Zweck müssen wir aber die Zelle selbst noch weiter in eine Zahl isolierter Partialfunktionen, für die ich die Bezeichnung „*Chemoceptoren*“ wähle, differenzieren, die die Wirkung der Pharmaka auf den Zelleib vermitteln. Daß es sich hier um unabhängige und selbständige Funktionen handelt, das zu beweisen war der Hauptzweck meiner Mitteilung.

Auf Grund jahrelanger Erfahrung im Laboratorium glaube ich wohl die Hoffnung aussprechen zu dürfen, daß bei ruhiger Verfolgung des von mir skizzierten Weges ein sicherer Fortschritt möglich sein wird. — Der zuerst beim Trypanrot erbrachte Nachweis, daß es überhaupt möglich ist, einen von Trypanosomen infizierten Organismus zu sterilisieren; der weitere Nachweis anderer Stoffe von differenter Wirksamkeit; die Aufklärung der Konstitution des Atoxyls und die hierdurch erwiesene Möglichkeit, das Arsengebiet in ausgedehnter Weise synthetisch zu bearbeiten; die Erkenntnis, daß nur der dreiwertige Arsenrest die Zelle beeinflussen kann; die Existenz der arzneifesten Stämme — — — das alles sind Tatsachen, die von jeder Theorie unabhängig sind. Ebenso glaube ich, die Anwesenheit von bestimmten Chemoceptoren und ihre biologische Variation wahrscheinlich gemacht zu haben!

Auch nach der mehr praktischen Seite hin haben wir auf Grund der theoretischen Arbeiten ganz erhebliche Fortschritte zu verzeichnen gehabt, indem wir in dem Arsenophenylglycin einen Stoff ausfindig gemacht haben, der im Tierversuch geradezu Ideales leistet, da es, genau genommen, gelingt, bei jedem Versuchstier und bei jeder verwandten Trypanosomenart mit einer einzigen Injektion Heilung herbeizuführen. Ich habe Hunderte und Tausende solcher Versuche angestellt und zeige Ihnen hier die Photographie eines Kaninchens, das in schwer krankem Zustande behandelt und durch eine einzige Injektion der Heilung zugeführt worden ist. Zu genau denselben Resultaten gelangte Prof. WENDELSTADT bei Ratten und Stabsarzt Dr. SCHILLING bei Pferden und Hunden. Wenn man bedenkt, wie schwer es schon ist, ein Zimmer zu sterilisieren, wieviel schwieriger die Aufgabe noch wäre, wenn das Zimmer nicht leer, sondern mit allerhand Materialien vollgepfropft wäre, und wenn außerdem noch die Kondition gegeben wäre, daß die Wände und die Materialien lebender Art sind, wird Ihnen die Schwierigkeit dieser Aufgabe klar sein. Die Natur löst diese Aufgabe in einfachster Weise durch die Bildung von Antikörpern, aber für die Chemotherapie ist die Aufgabe sehr schwierig. Im allgemeinen ist dieser Zweck nur erreicht worden — und ich erinnere hier an die Chinin-Bekämpfung der Malaria, die Behandlung der Schlafkrankheit durch ROBERT KOCH, und die vielen Tierversuche — durch einen längeren Behandlungsturnus, der der Tyndallschen fraktionierten Sterilisation entspricht. Aber das, was ich als „*Therapia sterilans magna*“ bezeichne, eine *vollkommene Sterilisierung des Organismus mit einem Schlage*, das ist bisher nur den wenigsten und nur in vereinzelten Fällen gelungen.

Durch das *Arsenophenylglycin* ist, wenigstens bei Trypanosomen, diese Aufgabe im *Tierversuch* in genereller Weise gelöst. Selbstverständlich lassen diese Versuche keinen Schluß zu auf die Verwendung am Menschen, da hier so viel störende Momente: spezifische Überempfindlichkeit und die degenerativen Charaktere bei einzelnen Individuen, insbesondere bei solchen, die eine latente Schädigung bestimmter lebenswichtiger Organe aufweisen, die Aufgabe so außerordentlich erschweren. Aber nach den Fortschritten, die im Tierexperiment sukzessive gemacht worden sind, darf man doch hoffen, daß das im Tierversuch Erreichte auch schließlich beim Menschen glücken muß! Und wenn selbst diese eine Substanz, das Arsenophenylglycin, das sich bis jetzt bei den Tierversuchen am meisten bewährt hat, in der menschlichen Therapie nicht die Erwartung erfüllen sollte, so ist doch der Weg klar gezeigt. Wir dürfen dem Organismus nicht mehr die Mühe der Reduktion überlassen, sondern müssen diese Arbeit schon in der Retorte zuwege bringen! Wir müssen durch Einführung geeigneter Gruppierungen die Giftigkeit solcher Verbindungen verringern und aus der Zahl der Substanzen diejenigen aussuchen, die durch eine maximale Verwandtschaft zu den Arsenrezeptoren ausgezeichnet sind. Das ist der uns vorgezeichnete Weg! Hierbei werden wir aber auf die Beihilfe der chemischen Forschung immer mehr angewiesen sein, und ich hoffe, daß diese Union von Chemie und Therapie die wertvollsten Resultate zeitigen wird. In diesem Sinne möchte ich noch einmal für die ehrenvolle Aufforderung, an dieser Stelle zu sprechen, meinen Dank aussprechen.

Über Partialfunktionen der Zelle*

NOBEL-VORTRAG†

P. EHRLICH

Die Geschichte der Erkenntnis der Lebenserscheinungen und der organisierten Welt lässt sich in zwei Hauptperioden einteilen. Lange Zeit hindurch war die Anatomie, insbesondere die Anatomie des menschlichen Körpers das α und ω der wissenschaftlichen Kenntnisse. Der weitere Fortschritt wurde erst durch die Entdeckung des Mikroskops ermöglicht. Lange Zeiten mussten noch verfliessen, bis durch SCHWANN die *Zelle* als die letzte biologische Einheit erwiesen wurde. Es hiesse Eulen nach Athen tragen, wenn ich hier an dieser Stelle die unabsehbaren Fortschritte, welche die Biologie in allen ihren Fächern der Einführung des Zellbegriffs zu verdanken hat, schildern wollte. Ist doch *dieser* Begriff die Achse, um welche die ganze moderne Wissenschaft vom Leben gravitiert.

Es ist wohl eine allgemein anerkannte und nicht bestrittene Tatsache, dass alles, was im Körper vor sich geht, Assimilation, Desassimilation, im letzten Ende nur auf die Zelle zurückzuführen ist; weiterhin, dass die Zellen verschiedener Organe in spezifischer Weise voneinander differenziert sind und nur mittels dieser Differenzierung ihre verschiedenen Funktionen ausführen.

Die hier gezeigten Resultate sind im wesentlichen auf histologische Untersuchungen toter und lebender Gewebe aufgebaut, wobei natürlich auch die Nachbarwissenschaften, die Physiologie, die Toxikologie, insbesondere die vergleichende Anatomie und die Biologie Wertvollstes beigetragen haben. Und doch möchte ich glauben, dass das, was das Mikroskop uns leisten konnte und geleistet hat, *jetzt* sich seiner Grenze nähert und dass für ein weiteres Eindringen in das wichtige, alles beherrschende *Problem des Zellebens* die Anwendung optischer auch noch so verfeinerter Hilfsmittel versagen muss. Gerade jetzt ist die Zeit gekommen, in den *feinsten Chemismus* des Zellebens einzudringen und den *Vollbegriff* der Zelle in eine *grosse Zahl* einzelner bestimmter *Partialfunktionen* zu zerlegen. Da aber das, was in der Zelle geschieht, im wesentlichen *chemischer* Art ist und da die Gestaltung chemischer Strukturen ausserhalb der Grenze der Sichtbarkeit gelegen ist, werden wir hier nach anderen Forschungsmethoden uns umsehen müssen. Diese Richtung ist nicht nur zum *wirklichen* Verständnis der Lebensvorgänge überhaupt von Wichtigkeit, sondern sie ist auch die Grundlage einer wirklich rationellen Verwendung der Arzneistoffe.

Der *erste* Schritt in dieses komplizierte Gebiet war, wie so häufig, durch einen Umweg gegeben. Nach BEHRING's ruhmreicher Entdeckung der Antitoxine hatte ich mir die Aufgabe gestellt, in das geheimnisvolle Wesen dieses Vorganges näher einzudringen, und es ist mir nach langen Arbeiten gelungen, hier den Schlüssel zu finden.

Wie Sie wissen, ist die Funktion, die Bildung von Antikörpern auszulösen, nur einer *bestimmten* Gruppe von giftigen Substanzen, den sogen. *Toxinen*, eigen. Es sind dies Stoffwechselprodukte tierischer oder pflanzlicher Zellen: Diphtheriegift, Tetanusgift, das Gift der Abrusbohne, Rizin, Schlangengift e tutti quanti. Keine von diesen Substanzen ist zur Kristallisation zu bringen, sondern sie gehören offenbar

* [Reprinted from *Les Prix Nobel*, Stockholm: 1909; cf. translation pp. 183—194, this vol., and Bibl. 199.]

† [Am 11. Dezember 1908 in Stockholm gehalten.]

der Klasse der eiweissähnlichen Substanzen an. Das Toxin ist im allgemeinen charakterisiert durch *zwei* Eigenschaften: 1. durch seine Giftigkeit und 2. durch die Eigenschaft, im Tierkörper das spezifische Antitoxin auszulösen.

Bei meinen quantitativen Untersuchungen dieses Vorganges hat sich nun ergeben, dass die Toxine, speziell die Lösungen des Diphtherietoxins, sei es spontan bei längerem Stehen oder durch Einwirkung thermischer Einflüsse oder gewisser Chemikalien (Jod) eine Veränderung derart erfahren, dass sie ihrer Giftigkeit mehr oder weniger beraubt werden, dass aber ihre Fähigkeit, Antikörper auszulösen, erhalten bleibt. Ausserdem hat sich gezeigt, dass diese Umwandlungsprodukte, die ich als *Toxoide* bezeichne und denen bei seinen zahlreichen Versuchen auch mein verehrter Freund Professor ARRHENIUS begegnet ist, noch die Eigenschaft behalten haben, das Antitoxin in spezifischer Weise zu neutralisieren. Ja, es gelang in günstigen Fällen mir und andern der Nachweis, dass die Umwandlung von Toxin in Toxoid eine vollkommen quantitative sein kann derart, dass eine bestimmte Giftlösung vor und nach der Toxoidumbildung genau die gleiche Menge Antitoxin zu binden vermag.

Diese Tatsachen liessen nur eine Erklärung zu, darin bestehend, dass in dem Toxin zwei verschieden funktionierende Gruppen vorhanden sein müssen. Einer derselben, die auch im „*Toxoid*“ noch erhalten geblieben ist und die deshalb als die stabilere aufzufassen ist, muss das Vermögen vindiziert werden, einerseits bei Injektion in den Tierkörper immunisatorisch die Bildung von Antikörpern auszulösen und andererseits im Reagenzglas und *in vivo* Antikörper zu neutralisieren. Da nun die Beziehungen zwischen Toxin und seinem Antitoxin *strengh spezifischer* Art sind — das Tetanusantitoxin neutralisiert ausschliesslich das Tetanusgift, das Diphtherieserum nur das Diphtheriegift, das Schlangenserum nur das Schlangengift, um nur einige wenige aus Hunderten von Beispielen anzuführen —, so muss man annehmen, dass zwischen den Antipoden eine *chemische* Bindung eintritt, welche im Hinblick auf die *strenge Spezifität* am leichtesten durch die Existenz zweier Gruppen von bestimmter Konfiguration erklärt werden kann — von Gruppen, die aufeinander eingestellt sind wie „Schloss und Schlüssel“ — nach dem Vergleich von EMIL FISCHER. Bei der Festigkeit der Bindung einerseits und bei dem Umstände, dass die Neutralisation auch in sehr grossen Verdünnungen und ohne Hilfe chemischer Agentien vor sich geht, muss man annehmen, dass dieser Vorgang auf eine grosse chemische Verwandtschaft zurückzuführen ist und wahrscheinlich ein Analogon wirklicher chemischer Synthesen darstellt.

In der Tat haben die neueren Untersuchungen gezeigt, dass es möglich ist, durch chemische Eingriffe das Produkt der Kuppelung, die neutrale Verbindung Toxin-Antitoxin wieder in ihre Komponenten zu spalten. So hat z. B. insbesondere MORGENROTH für eine Reihe von Giften — ich erwähne hier Schlangengift und Diphtheriegift — den Nachweis erbracht, dass unter dem Einfluss von Salzsäure die Verbindung wieder in ihre ursprünglichen Spaltstücke zerlegt werden kann, ähnlich wie in der reinen Chemie feste Verbindungen, z. B. die Glykoside, unter dem Einfluss von Säuren in ihre beiden Komponenten: Zucker und den zugrundeliegenden aromatischen Komplex zerfallen. Es ergab sich aus diesen Untersuchungen, dass die *beständige* Gruppe des Toxinmoleküls, die ich als *haptophore* bezeichne, eine grosse chemische Aktivität spezifischer Art ausüben kann, und es war nun das nächstliegende, anzunehmen, dass gerade diese Gruppe es sein muss, welche die Verankerung des Toxins an die Zelle bedingt. Wenn wir sehen, dass manche Bakteriengifte erst nach wochenlanger Inkubation Störungen hervorrufen und Herz oder Niere oder Nerven schädigen, wenn wir sehen, dass die an Tetanus erkrankten Tiere monatelang Kontraktionen und Spasmen darbieten, so werden wir ja ohne weiteres darauf gedrängt, dass alle diese Erscheinungen nur durch eine *Verankerung des Giftstoffes an ganz bestimmte Zellkomplexe* bedingt sein können.

Ich nahm also an, dass sich z. B. das Tetanusgift mit bestimmten chemischen Gruppierungen des Protoplasmas von Zellen, speziell der motorischen Ganglionzellen verbinden muss, und dass diese chemische Bindung die Voraussetzung und die Ursache der Erkrankung darstellt. Ich habe daher solche Gruppierungen der Zellen kurzweg als „*Giftrezeptoren*“ oder einfach als „*Rezeptoren*“ bezeichnet. WASSERMANN hat diese meine Anschauung durch seine berühmten Versuche vollinhaltlich erweisen können, indem er als erster den Nachweis erbrachte, dass normales Gehirn imstande ist, bestimmte Mengen zugefügten Tetanusgiftes unschädlich zu machen. Wenn auch gegen diese Versuche manche Einwände gemacht worden sind, so haben sie sich doch nicht als stichhaltig erwiesen, und ich glaube jetzt als sicheres Resultat hinstellen zu können, dass in der Tat in den Zellen spezifische Gruppierungen vorhanden sein müssen, die das Gift fixieren. Und dass diese, die *Fixation bedingenden Rezeptoren* der Zelle mit dem *haptophoren* Teil des Toxins reagieren, geht aus den Immunisierungen durch Toxoide hervor, in denen eben nur die haptophore Gruppe erhalten geblieben ist. Da nun aber diese haptophore Gruppierung des Toxins eine höchst komplizierte und eigenartige stereochemische Struktur besitzen muss, und da sie eben *gleichzeitig* und *gleichsinnig* mit den Zellrezeptoren und dem Antitoxin reagiert, so ist hieraus zu folgern, dass die im Protoplasma haftende Gruppe, der *Zellrezeptor*, mit dem im Serum der immunisierten Tiere in Lösung befindlichen „*Antitoxin*“ identisch sein muss, denn ein *wirklicher Kunstschlüssel* wird nicht zu gleicher Zeit verschiedene Schlosser öffnen. Da nun der Zellrezeptor offenbar das Präformierte, das künstlich erzeugte Antitoxin erst die Folge, also das Sekundäre darstellt, ist die Annahme kaum von der Hand zu weisen, dass das Antitoxin *nichts anderes* darstellt, als *abgestossene* Bestandteile der Zelle, und zwar im Übermass abgestossene Rezeptoren. Die Erklärung dieser Tatsache war sehr naheliegend. Man braucht nur anzunehmen, dass die verschiedenen spezifischen Zellrezeptoren, die das Schlangengift, das Diphtheriegift, das Tetanusgift, das Botulismusgift etc. aufnehmen, nicht *an und für sich* dazu bestimmt sind, als *Giftänger* zu dienen für Stoffe, mit denen das Tier unter den gewöhnlichen Verhältnissen seines Lebens vielleicht nie in Berührung kommt, sondern dass sie *re vera* dazu bestimmt sind, *normale* Stoffwechselprodukte chemisch zu binden, d. h. zu *assimilieren*. Durch die Besetzung dieser Rezeptoren, die als assimilationsfähige *Seitenketten* des Protoplasmas aufgefasst werden können, mit dem Toxin, wird die betreffende Normalfunktion dieser Gruppe ausgeschaltet, und es tritt *das* ein, was man nach dem von KARL WEIGERT erkannten *Grundgesetz* vom Gewebsdefekt und seinem Ausgleich erwarten musste — der Ausfall wird nicht nur *gerade ausgeglichen*, sondern *übermäßig gedeckt*, d. h. es findet die Hyperregeneration statt. Schliesslich bilden sich bei der Häufung und Wiederholung der Injektionen so viele derartige Gruppierungen im Leibe der Zellen, dass dieselben sozusagen die normalen Funktionen hemmen und die Zelle sich des störenden Überschusses entledigt, indem sie denselben ins Blut abstösst.

Die kolossale Differenz zwischen injizierter Giftmenge und erzeugtem Antitoxin ist wohl das am meisten charakteristische dieses Vorganges, der am besten durch die Angabe von KNORR erhellt wird, dass *ein Teil* Toxin eine Menge von Antitoxin erzeugt, die das *Millionenfache* der auslösenden Giftmenge neutralisieren kann.

In manchen Köpfen spielt sich allerdings der Vorgang viel einfacher ab. So meint STRAUB, dass er im wesentlichen analog sei mit einfacheren Vorgängen der vitalen Entgiftung, z. B. mit der Bildung einer Äther-Schwefelsäure aus injiziertem Phenol, und dass diese Vorgänge sich nur dadurch unterscheiden, dass die Phenolschwefelsäure im Organismus beständig ist, der Komplex Toxin-Antitoxin im Organismus aber nicht zusammenhält, sondern partiell zerstört wird. Dabei soll aber nur die *eine* Komponente, das injizierte Toxin, zugrunde gehen, die *andere*, das Reaktionsprodukt des Organismus, aber — als im Körper entstanden und somit nicht körperfremd — sich der Elimination entziehen und *im Blute und in den Säften erhalten*

bleiben. Durch systematische Repetitionen der Vergiftung könnte man das Blut dann anreichern an Schutzkraft, so dass es, anderen Organismen einverleibt, auch diese vor vergiftenden Krankheiten schütze und somit als Heilserum funktioniere.

Soweit STRAUB. — Gegenüber einer so einfachen Deutung muss es nur wundernehmen, dass diese Frage die grosse Schar der Immunitätsforscher so lange Jahre hindurch in Anspruch genommen hat. Tatsächlich ist dem Autor aber der *springende Punkt vollkommen* entgangen, nämlich der Umstand, dass nach seiner Theorie eine bestimmte Toxinmenge genau nur die *äquivalente* Antitoxinmenge produzieren könnte! Re vera ist das aber glücklicherweise bei der Immunisierung nicht der Fall. Es ist vielmehr nachgewiesen — und ich erinnere daran, was ich vorher über KNORR gesagt habe —, dass ein Teil Gift so viel Antikörper erzeugen kann, dass das Millionenfache der Äquivalenz erreicht wird. Hierdurch dürfte das Unhaltbare der STRAUB-schen Anschauung erwiesen sein.

Viel wichtiger ist es, dass gerade durch den Nachweis dieser Hyperregeneration die *Präformation und die chemische Individualität der betreffenden Toxinrezeptoren erwiesen ist.* Das, was in der Zelle fortwährend neu sich bilden und nach Art eines Sekretes ins Blut sezerniert werden kann, muss eine chemische „*Individualität*“ haben, und mit dieser Erkenntnis war der *erste Schritt* getan, welche zur Differenzierung des Zellbegriffes in eine *grosse Zahl gesonderter Einzelfunktionen* führte. Ich hatte von Anfang an angenommen, dass das Toxin *nichts weiter* darstelle, als einen assimilationsfähigen Nährstoff, dem ausserdem — durch eine Art Zufall — noch eine *Nebengruppierung*, meist *labiler* Art anhängt, welche die toxische Wirkung als solche bedingt.

Diese Anschauung, die von mir von Anfang an vertreten wurde, hat in der Folgezeit sehr rasch mannigfache Bestätigung gefunden. Es hat sich in der Tat die vollständige Unabhängigkeit von haptophorer und toxophorer Gruppe zur Evidenz dadurch erweisen lassen, dass man Stoffe auffand, welche die Fähigkeit der Antikörpераuslösung besassen, also Antigene waren, ohne dabei eine Giftwirkung auszuüben. Vor allem darf ich Sie hierbei an die zuerst von KRAUS, TSCHISTOWITSCH und BORDET entdeckten Präzipitine erinnern. Durch die Feststellung der wichtigen Tatsache, dass auch die genuinen Eiweisstoffe des tierischen und pflanzlichen Organismus, gleichgültig ob sie Giftwirkung ausüben oder nicht, imstande sind, spezifisch-chemisch reagierende Antikörper zu erzeugen, war der Nachweis der Antigennatur auch auf eigentliche Nährstoffe ausgedehnt, wie das nach meinen Anschauungen von vornherein zu erwarten war. Aber auch unter den Giften, welche die Natur produziert, sind solche aufgefunden worden, welche die Unabhängigkeit des haptophoren und des toxophoren Apparates ohne weiteres erkennen lassen. Es handelt sich hier um die Zytotoxine, welche sich im Blutserum höherer Tiere normalerweise finden, oder durch Immunisierung mit irgend einer Zellart willkürlich hervorgerufen werden können, und die sich von allen anderen uns bekannten Giften durch ihre ausserordentliche Spezifität unterscheiden, durch eine Monotropie der Wirkung, durch welche bisher nur diese, der Fabrikationsstätte des lebenden Tierkörpers entstammenden Gifte ausgezeichnet sind. Durch ihre komplexe Konstitution ist eine Differenzierung des haptophoren und des toxophoren Prinzips in sinnfälliger Weise erkenntlich, so dass hier der distributiven Komponente, den Ambozeptoren, die Funktion zuerteilt ist, durch die nach erfolgter Lokalisation eintretende Aviditäts erhöhung die eigentlich aktiven Stoffe an das getroffene Substrat zu konzentrieren. Dass die tierischen Zellen Antigene sind, ohne giftig zu wirken, beweist zugleich, ebenso wie die Möglichkeit der Immunisierung mit gelösten Eiweisstoffen, die allein verantwortliche Natur der haptophoren Gruppe in Bezug auf die Antikörperbildung.

Gerade die Erkenntnis und die Analyse der spezifischen Beziehungen zwischen haptophoren Antikörpergruppen und Rezeptoren ist ja von grösster theoretischer und praktischer Bedeutung für die neuere Serodiagnostik geworden. Ich erinnere

Sie nur an die Bestimmung des Agglutinationstitors, welche bei der WIDALSchen Reaktion auf Typhus die bedeutsamste Anwendung gefunden hat; an die von WASSERMANN und UHLENHUTH begründete Eiweissdifferenzierung und ihre Bedeutung für den forensischen Blutnachweis; an die durch WRIGHT inaugurierte Messung der opsonischen Index, sowie an die mannigfache Anwendung, welche das Verfahren der Komplementbindung — dessen wissenschaftliche Grundlage gleichfalls auf dem Prinzip der Verankerung des Antikörpers an die haptophore Gruppe beruht — gefunden hat.

Ich will hier auf diesen Gegenstand nicht weiter eingehen und nur „*die*“ Konsequenz daraus ziehen, dass es eine Reihe von Nährstoffen, wohl meist eiweissartiger Natur gibt, die an den Zellen spezifische Rezeptoren vorfinden, und dass es somit möglich ist, auf dem Wege der Immunisierung diese Gebilde in reicher Fülle und in der Form typischer Varietäten — wie solche die Agglutinine, die Präzipitine, die Ambozeptoren, die Opsonine einerseits, die Antitoxine und Antifermente andererseits darstellen — ins Blut herauszulocken und sie daselbst in solchem Massen anzuhäufen, dass ein eingehendes Studium dieser Substanzen, das im Zellverbande ganz unmöglich ist, nun tatsächlich vorgenommen werden kann. Wie weit die Analyse solcher Vorgänge getrieben werden kann, beweist das Studium der Verbindungsart vom Toxin-Antitoxin und die Erkenntnis des so komplizierten Spiels der Ambozeptoren.

Natürlich ist das Geheimnis des Lebens, welches mit dem komplizierten Organismus eines mechanischen Kunstwerkes zu vergleichen ist, dadurch selbst nicht gelöst, aber die Möglichkeit, einzelne Räder herauszunehmen und dieselben genau zu studieren, bedeutet doch immerhin einen Fortschritt gegenüber der alten Methode, das ganze Werk zu zertrümmern und aus dem Gemenge der Bruchstücke irgend etwas eruiieren zu wollen.

Ich bezeichne alle die Rezeptoren, die dazu befähigt und bestimmt sind, Nährstoffe für die Zelle zu assimilieren, als „*Nutrizzeptoren*“ und möchte diese Nutrizzeptoren als die Quelle der theoretisch und praktisch so bedeutsamen *Antikörper*, die ich oben namentlich aufgeführt habe, auffassen. Selbstverständlich wird der, welcher den plurimistischen Standpunkt einnimmt — und dieser erscheint mir bei dem komplizierten System des Organismus, der fast unendlichen Vielfältigkeit und Spezifität der Zellfunktionen unumgänglich notwendig —, annehmen müssen, dass eine ganze Reihe von Nutrizzeptoren verschiedener Art existieren. Dieselben sind immunisatorisch in drei Arten zu differenzieren:

1. In solche, die *nicht* in der Form von Antikörpern in das Blut überreten. Man wird annehmen können, dass das der Fall sein wird wahrscheinlich bei denjenigen Nutrizzeptoren, die den *allereinfachsten* Funktionen dienen, etwa der Aufnahme von einfachen Fettstoffen oder Zuckerarten.

2. In solche, die in der Form der oben erwähnten und charakteristischen Antikörper in das Blut überreten und deren Entstehung einer *Hyperregeneration* entspricht.

3. Die dritte Form stellt einen Gegensatz hierzu dar, indem es sich hier nicht um Neubildung, sondern um einen Rezeptorenschwund handelt. Experimentelle Beweise für dieses Vorkommen sind allerdings bisher nur sehr spärlich vorhanden gewesen. Das einzige bekannte dürfte vielleicht der von H. KOSSEL erhobene Nachweis sein, dass bei längerer Immunisierung von Kaninchen mit dem hämotoxischen Aalserum die Blutkörperchen schliesslich als solche unempfindlich gegen dieses Agens wurden, gleich als ob sie die spezifischen Rezeptoren eingebüßt hätten.

Nun ist es mir in Gemeinschaft mit meinen Mitarbeitern Dr. RÖHL und Fräulein GULBRANSEN gelungen, in das Wesen des künstlichen Rezeptorenschwundes näher einzudringen und den ganzen Mechanismus klarzulegen. Aus unserer demnächst erscheinenden umfänglicheren Arbeit möchte ich hervorheben, dass die Versuche an

Trypanosomen angestellt worden sind. Es war seiner Zeit von FRANKE in meinem Institut ein Affe mit einer bestimmten Trypanosomenart infiziert worden, dann durch chemotherapeutische Agentien der Heilung zugeführt und dann wieder, um die Immunität des Tieres zu prüfen, mit dem Ausgangsstamm neu infiziert worden. Hierbei zeigte sich aber wider Erwarten, dass der Affe nicht immun war, sondern dass nach einer sehr verlängerten Inkubationsperiode Neuerkrankung auftrat. Behandelte man mit dem von dem erkrankten Tiere stammenden id est trypanosomhaltigen Blut Mäuse, so erkrankten sie und verfielen dem Tode. Entfernte man aber aus dem Affenblut vorher die Trypanosomen, so zeigte es sich, dass das gewonnene Serum imstande war, die *Ausgangsparasiten* zur Abtötung zu bringen. Es ging hieraus hervor, dass sich im Affen eine Abart der Parasiten gebildet hatte, die im Gegensatz zum Ausgangsstamm nicht mehr vom Serum geschädigt wurde. — also ein *serumfester Stamm*. Ähnliche Beobachtungen sind gleichzeitig von KLEINE und letzthin auch von MESNIL erhoben worden.

Behandelt man nun Versuchstiere, die mit einer bestimmten Trypanosomenart infiziert worden sind, nicht mit einer vollen sterilisierend Dosis geeigneter Stoffe (Arsanil, Arsazetin, Arsenophenylglyzin), sondern mit einer etwas geringeren, so verschwinden auf mehr oder weniger lange Zeit die Trypanosomen aus dem Blut. Eine Bildung von Antikörpern hat, wie sich leicht erweisen lässt, auch in diesem Fall stattgefunden. Die wenigen der Abtötung entgangenen Parasiten bleiben nun mehr oder weniger lange Zeit in den Organen liegen, passen sich den im Serum vorhandenen Antistoffen allmählich an und kommen dann, sobald dies geschehen ist, wieder ins Blut, um sich hier rasch zu vermehren und den Tod des Tieres herbeizuführen. Überträgt man die so erhaltenen Trypanosomen auf eine Reihe von Mäusen, die vorher mit dem Ausgangsstamm infiziert und durch Anwendung geeigneter Dosen zur Heilung gebracht worden sind, und die hierdurch Träger der spezifischen Antikörper geworden sind, und auf eine zweite Reihe normaler Mäuse, so überzeugt man sich, dass die Parasiten in beiden Reihen gleich schnell angehen. Es haben also die Parasiten des Rezidivstammes eine biologische Abänderung erfahren, indem sie *serumfest* geworden sind.¹ Die so erzeugte Abänderung der Parasiten ist nicht oberflächlicher Art, sondern kann *durch viele Monate hindurch* bei Passagen durch normale Tiere *unverändert fortgeführt werden*. Der Rezidivstamm behält seine Eigenschaft, gegen die durch den *Ausgangsstamm* erzeugten Antikörper *fest* zu sein, unverändert bei und ist hierdurch in absolut *sicherer* Weise zu erkennen.

Nun galt es, einen Einblick zu erhalten in das Wesen dieses Vorganges. Die Erklärung hierfür, die wir nach vielfach variierten Experimenten gewonnen haben, ist folgende: In dem Ausgangsstamm ist eine bestimmte einheitliche Art von Nutrizeptoren, die wir als Gruppe „A“ bezeichnen wollen, in reichem Masse vorhanden. Werden nun die Parasiten innerhalb des Mäuseorganismus abgetötet und aufgelöst, so wirkt die Gruppierung „A“ als Antigen und erzeugt nun einen Antikörper, der seiner Entstehung nach Verwandtschaft zur Gruppe „A“ besitzt. Wenn man nun lebende Parasiten, sei es im Reagenzglas, sei es *in vivo* mit diesem Antikörper in Berührung bringt, so wird derselbe von den Trypanosomen verankert. Unter dem Einfluss dieser Besetzung erleiden *in vivo* die Parasiten diejenige biologische Abänderung, die zu dem Rezidivstamm überführt. Diese Abänderung geschieht in der Weise, dass in dem neuen Stamm die ursprüngliche Gruppierung „A“ verschwindet und dafür eine neue Gruppierung, die als „B“ bezeichnet werden möge, auftritt. Dass in dem Rezidivstamm eine *neue* Gruppierung vorhanden ist, ist in folgender Weise ersichtlich; infiziert man zwei Mäuse mit dem Rezidivstamm, Träger der Gruppierung „B“, heilt sie komplett und infiziert die *eine* Maus mit dem Ausgangs-

¹ Zu genau dem gleichen Stamm gelangt man übrigens auf eine andere, vielfach bequemere Weise, die darin besteht, dass man Mäuse mit dem Ausgangsstamm infiziert, sie am zweiten Tage durch eine volle Dosis absolut heilt und dann nach 2—3 Tagen mit dem gleichen Stamm neu infiziert. Es treten dann nach mehr oder weniger langer Zeit Parasiten im Blut auf, die vollkommen denen des Rezidivstammes entsprechen.

stamm, die *andere* mit dem Rezidivstamm selbst, so geht die Nachimpfung mit dem Ausgangsstamm, Träger der Gruppierung „A“ glatt an, während die Nachinfektion mit dem Rezidivstamm zunächst versagt. Es geht daraus hervor, dass Ausgangsstamm und Rezidivstamm dysidentisch sind oder *zwei verschieden funktionierende Gruppen* besitzen müssen. *Wir haben hier also einen typischen Fall immunisatorisch erzeugten Rezeptorenschwundes unter Bildung einer ganz neuen Rezeptorenart.*

Ob man diese Veränderung als eine Mutation oder Variation bezeichnen will, ist wohl von geringer Bedeutung, die Hauptsache ist, dass sie bewusst künstlich erzeugt werden kann und dass sie vererblich ist. Bei dem grossen Interesse aber, das gerade dieses Problem in der Biologie und Entwicklungsgeschichte hat, haben wir uns bemüht, ein näheres Verständnis dieses Vorganges zu gewinnen.

Zunächst galt es hierbei festzustellen, in welcher Weise die Trypanosomenantikörper die Parasiten beeinflussen. Der gewöhnlichen Annahme der Immunitätslehre entsprechend könnte man voraussetzen, dass diese Antikörper direkte Giftwirkungen auslösen, also toxophore oder trypanolytische Gruppen enthalten, und dass somit die Verankerung als solche eine Schädigung resp. Abtötung der Zelle auslösen müsste. Das ist aber, wie ich und meine Mitarbeiter uns überzeugt haben, nicht der Fall. Im Gegensatz zu den gewöhnlichen Trypanosomenrassen, die nur eine einheitliche Gruppierung „A“, „B“ oder „C“ etc. enthalten und die daher als „*Unionen*“ bezeichnet werden mögen, kommen andere Arten vor, die gleichzeitig zwei Gruppierungen, z. B. „A“ und „B“ in ihrem Protoplasma besitzen und daher „*Binionen*“ genannt sein mögen. Lässt man auf einen solchen Binio „A“-„B“ den isolierten Antikörper „A“ oder „B“ wirken, so findet hierdurch nicht die mindeste Schädigung des Wachstums statt. Dieselbe erfolgt erst dann, wenn gleichzeitig der Parasit von den beiden Antistoffen occupiert wird. Es folgt daraus, dass die Anwesenheit von Antikörpern keine direkte toxische Wirkung auf die Trypanosomen ausübt, sondern es scheint aus diesem dreifachen Versuch hervorzugehen, dass der Antikörper nur dadurch wirkt, dass er durch die Besetzung der betreffenden Gruppe die Zufuhr der Nährstoffe verhindert. Daher kann, wenn in dem Binio A-B die Gruppierung A durch den Antikörper verschlossen wird, der Parasit mittels seiner Gruppierung „B“ weiter vegetieren. Es ist hiermit auch der Nachweis erbracht, dass die Gruppierungen „A“ und „B“ im wesentlichen als Nutrizioproteine aufzufassen sind.

Ist die Menge des Antikörpers sehr gross, so kann der Parasit sich überhaupt nicht mehr ernähren und stirbt ab. Man kann sich davon am einfachsten überzeugen, wenn man die Parasiten mit verschiedenen Mengen Antiserum im Reagenzglas mischt. Bei den hohen Konzentrationen, die die Ernährungszufuhr vollkommen abbinden, erfolgt eine Abtötung der Parasiten, dagegen bildet sich ein Rezidivstamm bei den schwächeren Konzentrationen, die eine *vita minima* gestatten, in welcher die Mutation erfolgen kann. Diese Mutation ist also ausschliesslich auf *Hunger des Protoplasmas* zurückzuführen, unter dessen Einfluss neue *potentielle Anlagen* des Trypanosomens zur Entfaltung kommen. Ich bezeichne daher derartige Antikörper, wie wir sie eben gesehen haben, und die rein *antinutritiv* wirken, als „*Atrepsine*“, und glaube, dass diese nicht nur bei den Bakterien, sondern überhaupt in der Biologie eine ausserordentlich grosse Rolle spielen dürften.

Mit der Idee, dass für die Aufnahme der verschiedenenartigen Nährstoffe in der Zelle bestimmte Gruppierungen chemischer Art vorhanden sind, wird sich, nachdem ihre Existenz durch die Anwesenheit der Antikörper bestimmt erwiesen ist, wohl die Mehrzahl der Fachgenossen leicht befreunden können. Viel schwieriger aber ist die Frage, ob auch für die Aufnahme anderer weniger komplizierter Substanzen analoge Funktionsgruppen vorhanden sind. Für die einfachste weitere Funktion der Zelle, nämlich die *Sauerstoffaufnahme* ist diese Frage meiner Ansicht nach zum Teil schon gelöst. Man weiss, dass im Hämoglobinmolekül es ausschliesslich der

organisch gebundene *Eisenrest* ist, welcher die lockere Bindung an Sauerstoff *einerseits*, an Kohlenoxyd und Blausäure *andererseits* vermittelt. Man wird nun im Protoplasma der roten Blutkörperchen bestimmte Gruppierungen annehmen müssen, die eine maximale Verwandtschaft zum Eisen besitzen, mit ihm eine *komplexe* Verbindung von den charakteristischen funktionellen Eigenschaften bilden. Es wäre mithin das Protoplasma der roten Blutkörperchen durch die reiche Anwesenheit von „*Ferrozeptoren*“ gekennzeichnet, deren Komplettierung durch Eisen dann zum fertigen Hämoglobinmolekül führt. In ähnlicher Weise wird man auch annehmen müssen, dass im blauen Respirationsfarbstoff der Krebse „*Kuprozeptoren*“ und in anderen wohl „*Manganozeptoren*“ vorhanden sind. Auch die Lokalisation des *Jods* in bestimmten Drüsensystemen, insbesondere in der Schilddrüse, und der Nachweis, dass das Jod in bestimmten aromatischen Seitenketten gruppiert sei, wird man nach dieser Richtung deuten müssen.

Viel schwieriger dagegen ist die Frage, ob denn auch für die grosse Zahl der wirklichen *Arzneimittel* in der Zelle solche präformierten Chemorezeptoren anzunehmen sind. Diese Frage führt uns in das wichtige Gebiet des Zusammenhangs zwischen *Konstitution* und *Wirkung*, der die Grundlage für einen rationellen Ausbau der Therapie darstellt. Erst wenn wir die Angriffsstellen der Parasiten wirklich kennen, wenn wir das festgestellt haben, was ich als die *therapeutische Biologie der Parasiten* bezeichne, wird ein erfolgreicher Kampf gegen die Infektionserreger möglich sein.

Ich habe daher diese meine Studien über den Nachweis *bestimmter* Chemorezeptoren an erster Stelle an einzelligen Lebewesen, den Protisten ausgeführt, weil hier die *Bedingungen* für eine klare Erkenntnis viel günstiger sind, als dies in dem unendlich komplizierten Getriebe der höheren Organismen möglich ist. Ich legte mir also die Frage vor: besitzen die *Trypanosomen* in ihrem Protoplasma bestimmte *Gruppierungen*, die die Fesselung bestimmter chemischer Substanzen bedingen?

Wenn eine bestimmte Substanz imstande ist, im Reagenzglas oder im Tierkörper Trypanosomen oder andere Parasiten abzutöten, so kann dies ja *nur* dadurch geschehen, dass sie in denselben eine Speicherung erfährt, aber über den *Vorgang* selbst kommt man durch die Feststellung dieser *nackten Tatsachen* nicht ins klare. Es gibt hier *sehr viele* Erklärungsarten und erst wenn es gelingt, zu beweisen, dass hier eine *Funktion* vorliegt, die in *spezifischer* Weise abgeändert und variiert werden kann, ist der Nachweis einer *präformierten* Bindung erbracht.

Leider scheint es, als ob der Weg, der bei den *Nutrizeptoren* den Beweis für die Präformation so leicht erbringen liess, nämlich der *Übertritt* der losgelösten Rezeptoren ins Blut, bei den Chemorezeptoren nicht gangbar ist, da sie viel einfacher gebaut sind und an der Zelle haften bleiben, also *nicht zur Abstossung gelangen*.

Erst auf einem *Umwege* gelang es, hier klar zu sehen, und zwar führte derselbe über die *arzneifesten* Stämme der Trypanosomen. In Gemeinschaft mit meinen bewährten Mitarbeitern FRANKE, BROWNING und RÖHL habe ich gezeigt, dass es gelingt, durch systematische Behandlung Trypanosomenstämme zu erzielen, die gegen die bisher bekannten drei trypanosomenfeindlichen Stoffe: Körper aus der Arsenreihe, Fuchsin und dem sauren Azofarbstoff aus der Benzopurpurinreihe, das Trypanrot, fest sind. Diese festen Stämme sind charakterisiert:

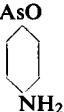
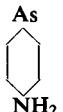
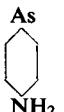
1. durch eine Stabilität der erworbenen Eigenschaft. Diese ist so gross, dass z. B. unser Arsenstamm jetzt, nachdem er während eines Zeitraums von $2\frac{1}{2}$ Jahren etwa 380 mal durch Mäuse passiert ist, auch heute noch die gleiche *Arzneifestigkeit* besitzt, wie der Ausgangsstamm.

2. ist ein wesentlicher Charakter der Arzneifestigkeit ihre *strenge Spezifität*, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie nicht auf eine bestimmte Einzelverbindung, sondern auf die *ganze chemische Gruppierung* Bezug hat, welcher diese bestimmte

Einzelverbindung angehört. So ist z. B. der gegen *Fuchsin* gefestigte Stamm nicht nur hiergegen fest, sondern auch gegen eine grosse Reihe verwandter Triphenylmethanfarbstoffe, z. B. *Malachitgrün*, *Äthylgrün*, *Hexaäthylviolett*. Im Gegensatz hierzu ist er aber empfindlich geblieben gegen die beiden anderen Typen, also gegen das Trypanrot und gegen ein Arsenikal. Eine entsprechende Spezifität zeigt der gegen Trypanrot und auch der gegen Arsenikalien feste Stamm. Dass in der Tat drei verschiedene Funktionen hier vorliegen, geht noch weiterhin daraus hervor, dass man durch sukzessive Behandlung *eines* und desselben Trypanosomenstammes mit den oben genannten 3 Stoffen einen *dreifach* festen Stamm zu erzielen vermag, und zwar einen Stamm, der gegen Vertreter aller dieser drei Klassen gefestigt ist. Ein solcher Stamm ist, unter der Voraussetzung der *maximalen* Festigung ausserordentlich wertvoll zur Erkennung neuer Typen von trypanoziden Agentien. Erhält man z. B. irgend eine neue Substanz, die imstande ist, als solche die gewöhnlichen Trypanosomen abzutöten, so braucht man diese Substanz nur auf den dreifach festen Stamm wirken zu lassen, um zu erkennen, ob ein neuer Heilstofftypus vorliegt oder nicht. Ist letzteres der Fall, so werden die dreimal festen Parasiten durch die Behandlung *nicht verschwinden*, sondern weiterwuchern; *verschwinden* sie aber, so entspricht die geprüfte Substanz keiner der drei erwähnten Heilstofftypen, und es liegt *ein Vertreter einer neuen Heilstoffklasse* vor. Der dreifach feste Stamm ist also gewissermassen das *cibrum therapeuticum*, das *therapeutische Sieb*, mit Hilfe dessen es gelingt, *Zusammengehöriges* zu erkennen, *Differentes* zu scheiden.

Eine weitere wichtige Frage war nun die, festzustellen, in welcher Weise nun diese *spezifische* Arzneifestigkeit zustande kommt, und hier war es der Atoxylstamm, mit dem ich diese Versuche angestellt habe. Um einen genauen Einblick zu erhalten, schien es notwendig, das Verhalten der arsenfesten Parasiten auch im Reagenzglas ausserhalb aller Störungen und Komplikationen des Organismus vorzunehmen. Hierbei ergab sich bald eine grosse Schwierigkeit, die darin bestand, dass der am meisten in der Therapie verwandte Heilstoff, das Atoxyl (Paramido-phenylarsinsäure) im *Reagenzglas* überhaupt nicht die mindeste abtötende Wirkung auf Trypanosomen ausübt; selbst mehrprozentige Lösungen waren hierzu nicht ausreichend. Diese Erscheinung war um so auffälliger, als innerhalb des menschlichen Körpers die Parasiten nach den Koch'schen Ermittelungen nach Injektionen von 0,5 g Atoxyl binnen weniger Stunden zum Verschwinden gebracht werden konnten; es war hier also eine Abtötung bei einer Konzentration von 1 : 120000 erfolgt.

Hier lag nun ein Vorgang vor, den man in neuerer Zeit als „*indirekte Wirkung*“ zu bezeichnen pflegt. Der Grund dieser Erscheinung war für mich nicht schwer festzustellen, nachdem ich in früheren Jahren die Reduktionskraft des Körpers so eingehend untersucht habe. Da wir nun wissen, dass Arsensäure im Körper in arsenige Säure übergeführt wird, da wir ferner wissen, dass die Kakodylsäure zu dem so *übelriechenden* Kakodyl reduziert wird, war es geboten, zuerst an Reduktionsverhältnisse zu denken. Nun ist in dem Atoxyl, der Paramido-phenylarsinsäure der Arsenrest *fünfwertig*, während in den aus ihr erhaltenen zwei Reduktionsprodukten der Arsenrest — wie in der arsenigen Säure — nur *dreiwertig* fungiert. Wir erhielten auf diese Weise zwei verschiedene Produkte:

1. das monomolekulare *p*-Aminophenylarsenoxyd  und
2. das weitere, aus der Reduktion des letzteren entstehende gelbe Diamidoarsenobenzol  = 

Diese Substanzen erwiesen sich im Gegensatz zum Atoxyl im Reagenzglas und auch im Tierkörper als hochgradig trypanozid. So töteten von der Arsenoxydverbindung noch Lösungen von 1 : 1000000 die Trypanosomen binnen einer Stunde ab. Das nahestehende *p*-Oxyphenylarsenoxyd hat noch stärkere Wirkung: 1 : 10000000.

Hierdurch war erwiesen, dass der fünfwertige Arsenrest keinerlei trypanozide Funktionen mehr auslöst, sondern dass diese ausschliesslich an den dreiwertigen ungesättigten Zustand gebunden sind.

Schon vor mehr als 60 Jahren hat BUNSEN in voraussehender Geistesschärfe darauf aufmerksam gemacht, dass das Kakodyl, das Reduktionsprodukt so giftig ist im Gegensatz zu der fast ungiftigen Kakodylsäure, und daraus den chemischen Charakter der Bindung des Kakodyls geschlossen. Hiermit stimmt auch ausserordentlich gut überein, dass z. B. das *ungesättigte* Kohlenoxyd und eine Reihe anderer ungesättigter Verbindungen so viel toxischer sind als die entsprechenden gesättigten Radikale. Wir werden daher annehmen müssen, dass der *Arsenozeptor* der Zellen eben nur imstande ist, den ungesättigten und daher haftungsgierigen Arsenrest in sich aufzunehmen.

Mit Hilfe derartiger reduzierter Verbindungen war es nun leicht, den Atoxylstamm im Reagenzglas zu untersuchen. Es zeigte sich hier, dass er durch geeignete Konzentrationen der Chemikalien noch abgetötet wurde, dass also ein *Rezeptorenverlust*, wie er bei dem Rezidivstamm von uns nachgewiesen ist, nicht vorlag. Aber ein Vergleich der *abtötenden* Dosis mit *derjenigen*, die notwendig war, um den *gewöhnlichen* Stamm zu vernichten, zeigte, dass der feste Stamm viel *höherer* Konzentration bedurfte, und dass eine Menge, die den *gewöhnlichen* Stamm sofort abtötete, auch nach einer Stunde die *Lebensfähigkeit* der festen Parasiten nicht im mindesten beeinträchtigte.

Diese Reagenzglasversuche schienen darauf hinzudeuten, dass der Arsenozeptor zwar noch im atoxylfesten Trypanosomenstamm erhalten geblieben war, dass er aber eine Verringerung seiner Avidität erfahren hatte, die dadurch zutage trat, dass erst bei Verwendung von viel stärkeren Lösungen, die zur *Abtötung* nötige *Giftkonzentration* erreicht wurde; der normale Arsenozeptor des Ausgangsstammes zieht infolge seiner ursprünglichen höheren Avidität auch aus dünnern Lösungen die gleiche Menge an sich.

Wir haben nun biologisch mit aller Schärfe beweisen können, dass in der Tat der *Arsenozeptor* eine bestimmte *Funktion* darstellt, deren Avidität auf *immunisatorischem* Wege *systematisch* und *sukzessive* verringert werden kann. Wir haben bis jetzt *drei* Stufen differenter Verwandtschaft erreichen können. Stufe I wurde dadurch erreicht, dass die Parasiten systematisch der Behandlung von *p*-Amidophenylarsinsäure und deren Azetylprodukt unterworfen wurde. Wir haben die Behandlung *ad maximum* durch Jahre hindurch fortgetrieben, so lange bis eine weitere Steigerung nicht mehr erfolgte. Dieser so erhaltene feste Stamm war nun auch *gleichzeitig* fest gegen eine ganze Reihe anderer Arsenikalien, unter denen ich besonders erwähne die *p*-Oxydverbindung, die Harnstoffverbindung, die Benzylidenverbindung, eine Reihe von Säurederivaten etc.

Da es nun möglich ist — und das kommt im Tierversuch sehr häufig vor — dass beim therapeutischen Vorgehen bei Tier und Mensch arsenfeste Stämme sich herausbilden und diese natürlich die erfolgreiche Fortführung der Therapie absolut verhindern, war es geboten, nun Stoffe zu finden, die auch noch imstande waren, den festen Stamm anzugreifen und sich mit dessen Rezeptoren zu verbinden. Nach langem Suchen fanden wir im ganzen drei Verbindungen, von denen die wichtigste das Arsenophenylglyzin ist. Es gelingt mit Hilfe dieser Verbindung auch den oben charakteristischen *Arsenstamm I* der Heilung zuzuführen, was nur so zu erklären ist, dass die Substanz nach Art einer *Beisszange* den Aviditätsstummel des Arsenozeptors packt. Durch diese Verankerung ist aber die Möglichkeit einer Höher-

treibung der Arsenfestigkeit gegeben. In der Tat gelang uns das, allerdings nicht ohne viel Mühe, und wir gelangten aus dem Arsenstamm I zu einer höheren Stufe, dem *Arsenstamm II*, der vollkommen fest war gegen *Arsenophenylglyzin*.

Nun ist neuerdings von PLIMMER ein Präparat, der Brechweinstein, aufgefunden worden, der ebenfalls in hohen Verdünnungen die Trypanosomen abtötet. Der Brechweinstein ist das Salz einer Antimonverbindung, das chemisch zu dem Arsen in naher Verwandtschaft steht. Als wir nun den Brechweinstein auf den Arsenstamm II prüften, fanden wir, dass derselbe durch den *Brechweinstein* abgetötet wurde. Uns gelang es ferner durch Behandlung des Arsenstammes II mit *arseniger Säure*, noch eine weitere Steigerung herbeizuführen, derart, dass nun der dritte Stamm entstand, der *Arsenstamm III*, der nun auch Festigkeit gegen Brechweinstein gewonnen hatte. Besonders betonen möchte ich, dass dieser Arsenstamm III, der nur unter dem Einfluss von *arseniger Säure* herangezüchtet wurde, zwar gegen Brechweinstein, nicht aber gegen *arsenige Säure* fest war. Es ist dieses Resultat nur in der Weise zu erklären, dass man annimmt, dass eben die arsenige Säure von allen denkbaren Arsenikalien die *maximalste* Verwandtschaft zu dem Arsenrezeptor besitzt, und dass es vielleicht mit der grössten Mühe oder gar nicht gelingen wird, einen Stamm zu erzeugen — und es wäre das der *Arsenstamm IV* — der auch fest wäre gegen arsenige Säure.

Für meine Anschauung, dass unter dem Einfluss und Angriff ausgewählter Verbindungen eine sukzessive Aviditätseinziehung desselben Rezeptors vor sich geht, könnte ich noch manche interessante Tatsachen anfügen, so z. B. die Erscheinung, dass man natürlich auch direkt mit einem stärker wirkenden Agens, also dem Arsenophenylglyzin, das Trypanosomen festigen kann. Ein so erzeugter Stamm erwies sich entsprechend unserer Erwartung auch fest gegen die Klasse der weniger aviden Stoffe, also Atoxyl, Arsazetin etc. Man würde also zu einem panfesten Stamm gelangen, wenn man gleich von den stärkstwirkenden Agentien — und es sind das Brechweinstein und arsenige Säure — bei der Festigung ausgehen würde. Leider scheint es nach unseren Arbeiten unmöglich, wenigstens bei kleineren Versuchstieren, mit Hilfe dieser Substanzen direkt Festigkeit zu erzeugen; man kann das eben nur auf dem Umwege der Vorbehandlung von Stämmen mit Phenylarsinsäurederivaten.

Bei der Einziehung der Avidität handelt es sich natürlich um einen chemischen Vorgang, der offenbar so zu deuten ist, dass in der Nachbarschaft der betreffenden Arsengruppierung *andere Gruppen entstehen* oder *verschwinden*, die die Reaktionsfähigkeit verringern. Ich darf vielleicht hier ein chemisches Beispiel anführen. Das Benzylzyanid reagiert mit Nitrosodimethylanilin. Zum Zustandekommen der Reaktion ist aber die Hilfe von Erhitzung und eines stärkeren Kondensationsmittels notwendig, des freien Alkalis. Führt man dagegen in den Benzolkern eine Nitrogruppe ein, so ist die Reaktionskraft der Methylengruppe außerordentlich erhöht: es reagieren dann die beiden Substanzen Nitro-Benzylzyanid und Nitrosodimethylanilin schon in der Kälte. Hier hat also die Einführung der Nitrogruppe einen reaktionsbeschleunigenden Einfluss ausgeübt. Reduziert man die Nitroverbindung zu p-Amidobenzylzyanid, so ist dieses weniger reaktionsfähig, als das Ausgangsmaterial; es hat also die Amidogruppe einen reaktionsverringenden Einfluss ausgeübt, während das Azetylprodukt der Amidoverbindung ungefähr wie das Ausgangsmaterial reagiert.

Wir sehen an diesem einfachen Beispiel, dass drei verschiedene in der Parastellung am Benzolkern haftende Gruppierungen die Reaktionsfähigkeit der Methylengruppe entweder gar nicht beeinflussen, sie verstärken oder abschwächen. Die Abschwächung würde in unserem Falle der Aviditätseinziehung entsprechen.

Nach meiner Ansicht ist also das Protoplasma in eine grosse Zahl von Einzelfunktionen zu trennen, die in Form differenter Chemozeptoren zwischen den Nutri-

zeptoren eingestreut sind. Nach meiner Ansicht müssen diese beiden Hauptgruppen doch in einem engen Zusammenhange mit einander stehen. Hierfür spricht folgende Erwägung:

Die Trypanosomen verschiedener Herkunft, wie sie in den differenten Laboratorien gezüchtet werden, zeigen gewöhnlich gegenüber einem bestimmten Heilstoff von Anfang an ein verschiedenes Verhalten. So war z. B. der von mir zuerst versuchte Trypanosomenstamm Mal de Caderas widerstandslos gegen Trypanrot, und es gelang auf diese Weise, mit diesem Stoff Heilung zu erzielen. Das ist auch heute noch möglich. Ähnliche gute Heilresultate hat auch JAKIMOFF in Russland erhalten, während UHLENHUTH bei seinen Stämmen gar keine Beeinflussung beobachtet hat. Es handelt sich also hier um *natürliche* Differenzen; dass dieselben aber nicht *ganz willkürlich* sind, geht daraus hervor, dass auch *heute* noch mein Stamm, der *viele Jahre* durch normale Mäuse hindurch passiert ist, genau dieselbe *Heilbarkeit* durch Trypanrot aufweist als früher. Im Gegensatz hierzu war der Naganastamm durch Trypanrot nicht zur Heilung zu bringen und verhält sich auch *heute* noch so. Aber als wir diesen letzteren Stamm in einen *Rezidivstamm* überführten, zeigte es sich, dass diese so lange Jahre fortgesetzte und erhaltene Eigenschaft binnen 14 Tagen sich geändert hatte. Es ist dieses ein Beweis dafür, dass die *Chemozeptoren* doch im Zusammenhange stehen mit der Konstitution des *Protoplasmas* und *Abänderungen* erfahren, wenn wir die Konstitution des Protoplasmas mutativ ändern.

Der umgekehrte Fall, ob nämlich durch Beeinflussung der Chemozeptoren eine Änderung der Zellsubstanz, speziell ihrer Nutrizeptoren erreicht werden kann, ist dagegen zur Zeit nicht einwandfrei festgelegt. Allerdings hat BROWNING beobachtet und mitgeteilt, dass durch die Serumreaktion der Fuchsins- und Atoxylstamm untereinander und vom Ausgangsstamm sich unterscheiden. Aber eine genauere Untersuchung hat später erwiesen, dass es sich hier nicht um spezifische, mit dem *Fuchsins* oder dem *Arsen* zusammenhängende Veränderungen handelte, sondern um Änderungen, welche der oben geschilderten Rezidivmutation entsprechen; Änderungen, die dadurch bedingt sind, dass während der Behandlung häufig die Mäuse Rezidive erfahren haben, die dann zur Bildung von Rezidivstämmen geführt haben.

Ich bin damit zum Schluss gekommen. Ich bin mir bewusst, dass das, was ich geboten habe, nur lückenhaft ist. Aber wie sollte das auch anders sein bei einem Thema, dessen wirklich erschöpfende Betrachtung die Rekapitulation einer unendlich langwierigen Arbeit darstellen würde. Auf jeden Fall wollte ich Ihnen zeigen, dass wir uns doch dem Problem nähern, einen Einblick zu gewinnen in das Wesen der Arzneiwirkungen, dessen Konzeption in der Erkenntnis de sedibus et causis pharmacorum bestehen muss. Ich hoffe auch, dass bei systematischer Verfolgung dieser Gesichtspunkte eine rationelle Ausbildung der Arzneimittelsynthese leichter als bisher möglich sein wird, und ich darf in dieser Beziehung wohl anführen, dass sich bisher das Arsenophenylglyzin im Tierexperiment als ein geradezu ideales Heilmittel bewährt hat. Denn mit Hilfe dieses Stoffes gelingt es eigentlich bei jeder Tierspezies und bei jeder Art von Trypanosomeninfektion, durch eine *einmalige Injektion vollkommene Heilung* zu erreichen, und es entspricht dieses Resultat dem, was ich als *Therapia sterilans magna* bezeichne.

On Partial Functions of the Cell*

NOBEL LECTURE†

P. EHRLICH

The history of the study of vital phenomena and of the world of organisms can be divided into two main periods. For a long time anatomy, especially the anatomy of the human body, was the *alpha* and *omega* of scientific knowledge. Further progress was first made possible through the invention of the microscope. Many years, however, had still to pass before SCHWANN demonstrated that the cell is the final biological unit. It would be carrying coals to Newcastle** to sketch here, on this occasion, the immeasurable progress for which biology, in all its branches, has to thank the introduction of the cell concept. This concept is, indeed, the axis round which the whole of the modern science of life revolves.

It is undoubtedly a generally accepted and incontravertible fact that everything which takes place in the body, whether assimilation or dissimilation, is to be attributed, ultimately, to the cell; and, furthermore, that the cells of different organs are differentiated from one another in a specific way, and perform their different functions only by means of this differentiation.

The results which have so far been developed have been based essentially on histological examinations of dead and living tissues, although the allied sciences of physiology, toxicology, and especially of comparative anatomy and biology, have also made most valuable contributions. Yet I am inclined to believe that what the microscope has given us, and is able to give us, is even now approaching its limit, and that, for a further penetration into the important, the dominating problem of the life of the cell, the application of optical devices, whatever their further refinement, will inevitably fail. Even now the time has come to find a way into the finest chemistry of cell life, and to dissect the inclusive concept of the cell into a large number of single and specific "partial functions". Since, however, everything that happens in the cell is essentially chemical in nature, and since the configuration of chemical structures lies beyond the limit of visibility, we shall have to make a search for other methods of investigation. This line of thought has not only a general importance for a true understanding of the phenomena of life; it is also fundamental to a truly rational application of medicinal remedies.

The first step into this intricate territory was made possible by a detour, as so often happens. After BEHRING'S famous discovery of the antitoxins I set myself the task of investigating more intimately the mysterious nature of this phenomenon, and after long-continued labours I succeeded in finding the key to it.

As you know, the function of evoking the formation of antibodies is the property only of a definite group of poisonous substances, the so-called toxins. These are products of the metabolism of cells of animals or plants — diphtheria toxin, tetanus toxin, abrin, the poison of the jequirity bean, ricin, snake venom, and any number of others. None of these substances can be crystallized, but they evidently belong to the class of albuminoid substances. A toxin is, in general, characterized by two properties: 1. by its toxicity, and 2. by the property of evoking, in the animal body, the specific antitoxin.

* [Translated by the Editors from *Les Prix Nobel*, Stockholm: 1909; cf. pp. 171-182, this vol., and Bibl. 199.]

† [Delivered in Stockholm, 11 December 1908.]

** [In the original German text "carrying owls to Athens".]

In my quantitative investigations into this process it was found that the toxins, especially solutions of the diphtheria toxin, either spontaneously or prolonged storage, or through the action of thermal influences or of certain chemicals (iodine), undergo a change of such a kind that they are deprived to a greater or lesser extent of their toxicity, but that their capacity to evoke antibodies is maintained. In addition, it became evident that these transformation products, which I term *toxoids*, and which my esteemed friend Professor ARRHENIUS has also encountered in his numerous experiments, still retained the property of neutralizing the antitoxin in a specific way. Indeed, in favourable cases I succeeded, as did others, in demonstrating that the transformation of toxin into toxoid may be completely quantitative, so that a given solution of poison, before and after transformation into toxoid, was able to bind the same amount of antitoxin.

These facts allowed only one explanation, which was that two differently functioning groups must be present in the toxin. One of these, which is still retained in the toxoid, and which is, therefore, to be regarded as the more stable, must be credited, on the one hand, with the power of evoking the formation of antibodies immunologically, when injected into the animal body, and, on the other hand, with that of neutralizing antibodies in the test-tube and *in vivo*. Since, now, the relation between a toxin and its antitoxin is strictly specific in its nature — the tetanus antitoxin neutralizes exclusively the tetanus poison, the diphtheria serum only the diphtheria poison, the snake (anti-venom) serum only the snake poison, to mention only a few out of hundreds of examples — it must be assumed that a chemical union takes place between the antipodes, which, in view of its strict specificity, can be most easily explained by the existence of two groups of definite configuration — of groups which, to use the simile of EMIL FISCHER, fit one another like "lock and key". From the firmness of the union on the one hand, and from the fact that the neutralization takes place even in very high dilutions and without the aid of chemical agents, one must assume that this process can be attributed to a strong chemical affinity, and that it probably presents an analogy to real chemical syntheses.

In fact the more recent investigations have shown that it is possible, by chemical intervention, to split the product of the union, the neutral toxin-antitoxin combination, again into its components. Thus, for example, MORGENTHROTH in particular has shown that with a series of poisons — I choose here for mention snake poison and diphtheria poison — the combination, under the influence of hydrochloric acid, can again be resolved into original components, just as in pure chemistry stable compounds, such as the glucosides, decompose under the influence of acids into their two components — sugar and the fundamental aromatic complex. These investigations showed that the more stable group of the toxin molecule, which I call the *hapto-phore* group, can exercise a strong chemical activity of a specific kind; and the most obvious conclusion was now to assume that it must be just this group which is responsible for the anchoring of the toxin to the cell. When we see that some bacterial poisons produce their injurious effects only after weeks of incubation, and then damage the heart, the kidneys, or the nerves, and when we see that animals suffering from tetanus exhibit contractions and spasms for months, we are immediately compelled to adopt the view that all these phenomena can be caused only by the poisonous substance being anchored to quite definite complexes in cells.

I assumed accordingly that tetanus poison, for example, must unite with certain chemical groups of the protoplasm of cells, and of the motor ganglion cells in particular, and that this chemical union is the prerequisite for, and the cause of, the disease. I have, therefore, described these groups, in short, as *poison receptors*, or simply as *receptors*. WASSERMANN has been able to substantiate this concept of mine in full detail by his famous experiments, in which he was the first to demonstrate that normal brain substance is able to render harmless definite quantities of

tetanus toxin added to it. Even though these experiments have encountered some criticisms, these have not proved to be valid, and I believe that I can now put forward, as an established result, the fact that specific chemical groups which bind the poison must, indeed, be present in the cells. And that it is these, the cell receptors responsible for the fixation, which react with the haptophore part of the toxin, is evident from the immunization with toxoids, in which it is just the haptophore group which has alone been retained. But now, since this haptophore group of the toxin must have an extremely complicated and characteristic stereochemical structure, and since, indeed, it reacts at the same time, and in the same direction, with the cell receptors and with the antitoxin, the inference has to be drawn that the group attached to the protoplasm, the cell receptor, must be identical with the antitoxin which occurs in solution in the serum of the immunized animals; just as a genuine locksmith's key will not at the same time open a number of different locks. Since, then, the cell receptor evidently represents something preformed, and the artificially produced antitoxin that which is primarily a consequence, and therefore something which is secondary, the conclusion can hardly be brushed aside that the antitoxin represents nothing else than constituents of the cell which have been ejected; in fact, receptors ejected in excess. The explanation of this fact was very near at hand. One need merely assume that the different specific cell receptors which take up the snake poison, the diphtheria poison, the tetanus poison, the botulism poison, etc., are not, as such, designed to serve as poison-catchers for substances which the animal will never perhaps encounter under the ordinary conditions of its life, but that they are, in fact, destined for the chemical fixation of normal products of metabolism, i. e. for assimilation. On account of the occupation, by the toxin, of these receptors, which can be regarded as assimilatory side-chains of the protoplasm, the appropriate normal function of this group is interrupted, and a process sets in which is to be expected in accordance with the fundamental law discovered by CARL WEIGERT, concerning tissue defect and its correction — the defect is not merely just corrected, but is overcorrected, i. e. an excessive regeneration takes place. Finally, with the repeated and cumulative effects of the injections, so many such regenerated groups are formed in the body of the cell that they interfere, so to speak, with the normal functions, and the cell relieves itself of the obstructive surplus by shedding it into the blood.

The colossal difference between the amount of injected poison and that of evoked antitoxin is certainly the most characteristic feature of this process, which is best illustrated by the estimate made by KNORR, that one part of toxin gives rise to a quantity of antitoxin sufficient to neutralize a million times the evocative amount of the toxin.

To some minds, to be sure, the process is not nearly so complicated. Thus STRAUB is of the opinion that it is essentially analogous to the simpler phenomena of vital detoxication, e. g. to the formation of an ethereal sulphate from injected phenol, and that the processes differ only in that the phenol sulphate is stable in the organism, while the toxin-antitoxin complex does not persist in the organism, but is partially destroyed. Therewith, however, only the one component, the injected toxin, is supposed to undergo destruction, while the other, the reaction product of the organism — being formed in the body and hence not foreign to it — is supposed to escape elimination and to remain in the blood and in the body fluids. By a systematic repetition of the poisoning, one could then enrich the protective power of the blood, so that, when incorporated into other organisms, it would protect these also from poisoning diseases, and would thus act as a curative serum.

That is STRAUB's suggestion. Faced with so simple an explanation, one can only feel astonished that this problem has claimed the attention of the great army of immunologists during so many years. In fact, however, the essential point has been

completely missed by the author, the circumstance namely that, according to his theory, a certain quantity of toxin could produce only the exactly equivalent amount of antitoxin! In fact, however, this is fortunately not the case with immunization. It has rather been demonstrated — and I recall what I have said earlier in quoting KNORR — that one part of poison can give rise to so much antibody that a million times the equivalent is attained. The untenability of STRAUB's conception might surely be taken as therewith established.

It is of much greater importance to note that it is precisely through the demonstration of this excessive regeneration, that we obtain the proof of the preformation and the chemical individuality of the toxin receptors in question. That which can be continuously produced anew in the cell and which, like a secretion, can be passed into the blood, *must* have a chemical "individuality"; and, with the recognition of this, the first step had been taken which led to the differentiation of the concept of the cell into that of a large number of separate, single functions. I had, from the beginning, assumed that the toxin would represent nothing more than an assimilable food-stuff, to which, in addition — by a kind of accident — an accessory grouping has become attached, which is usually labile in character, and is also the cause of the toxic action as such.

This conception, which I held from the very beginning, subsequently received, very rapidly, a manifold confirmation. It has actually been possible to demonstrate convincingly the complete independence of the haptophore and toxophore groups by the fact that substances were discovered which possessed the capacity of evoking antibodies, and were thus antigens, without exercising therewith any toxic action. In this connexion I may remind you, above all, of the precipitins, first discovered by KRAUS, TSCHISTOVITSCH and BORDET. By the establishment of the important fact that even the true albuminous substances of the animal and vegetable organism, whether they have any toxic action or not, are capable of evoking antibodies which react in a specifically chemical manner, the demonstration of antigenicity was also extended to true food-stuffs, as was, from the first, to be expected according to my ideas. But, even among the poisons which occur in nature, some have been found which allow the independence of the haptophore and toxophore apparatuses to be recognized immediately. These are the cytotoxins, such as are found normally in the blood-serum of the higher animals, or can be produced, at will, by immunization with any type of cell. These differ from all other known poisons by their extraordinary specificity — by such a monotropism of action as, hitherto, has been found to characterize only these poisons originating from the factories of the living animal body. Owing to the complex constitution of the cytotoxins, a differentiation between the haptophore and toxophore principles is clearly recognizable by the fact that the distributive components, the amboceptors, have in this case the function of concentrating the essentially active substances on the specifically occupied substrate — as a result of the increase in avidity which follows their successful localization. The fact that animal cells are antigens, without having any toxic action, together with the possibility of immunization with dissolved albuminous substances, proves that the haptophore group has the sole responsibility for the formation of antibodies.

It is precisely the recognition and the analysis of the specific relationship between the haptophores, the antibody-groupings and the receptors, which have, in fact, become of the greatest theoretical and practical importance for modern serological diagnosis. I may remind you only of the determination of the agglutination titre, which has found its most important application in the Widal reaction for typhoid fever; of the method established by WASSERMANN and UHLENHUTH, for differentiating between proteins, and of its importance for the forensic detection of blood; of the measurement, inaugurated by WRIGHT, of the opsonic index; also of the wide application which has been given to the process of complement fixation — of which

the scientific basis rests likewise on the principle of anchoring the antibody to the haptophore group.

I do not intend, here, to go further into this subject and shall draw from it only "the" conclusion, that there is a series of food-stuffs, most of them probably albuminous in nature, which encounter specific receptors in the cells, and that it is thus possible, by means of immunization, to attract an abundance of these structures into the blood in the various typical forms, which are represented on the one hand by the agglutinins, the precipitins, the amboceptors and the opsonins, and on the other hand by the antitoxins and the antiferments — and there to accumulate them in such quantities that a detailed study of these substances, which would have been absolutely impossible while they were fixed to the cells, can now in fact be undertaken. How far the analysis of processes of this kind can be carried is demonstrated by the study of the manner of combination of a toxin with its antitoxin, and by the recognition of the very complicated character of the action of the amboceptors.

Though we may compare life itself with the complex organization of a mechanical device, its mystery is not, of course, therewith to be solved. To be able, however, to remove some of the wheels and to study them closely represents, none the less, a step in advance, when we compare it with the old method of smashing the whole machine and hoping to elicit something from the heap of fragments.

I describe as "nutriceptors", all such receptors as are destined and equipped for the assimilation of food-stuffs for the cell; and I suggest that these nutriceptors are to be regarded as the source of the antibodies which I have mentioned already, and which are of such theoretical and practical importance. Anybody who adopts the pluralistic standpoint — and to me this seems to be an inevitable necessity, in view of the complicated system of the organism and the almost endless variety and specificity of the cell functions — will naturally have to assume that there exists a whole series of nutriceptors of different kinds. Immunologically, these are to be differentiated into three categories:

1. Those which do not pass into the blood in the form of antibodies. One may assume that this is probably the case with those nutriceptors that subserve the very simplest functions, perhaps the uptake of simple fats or sugars.

2. Those which pass into the blood in the form of the characteristic antibodies, mentioned above, the formation of which represents a regeneration in excess.

3. The third form presents a contrast to this last in that we are not concerned with a new formation, but with a disappearance of receptors. Experimental evidence, however, for the occurrence of such an effect has hitherto been very sparse. The only known example may, perhaps, be the demonstration by H. KOSSEL that, on prolonged immunization of rabbits with the haemotoxic eel-serum, the blood corpuscles themselves finally became insensitive to this agent, just as if they had lost the specific receptors.

But now, in association with my collaborators, Dr. RÖHL and Fräulein GULBRANSEN, I have succeeded in penetrating more deeply into the nature of such an artificial disappearance of receptors, and in elucidating the whole mechanism. In quoting from our forthcoming and more comprehensive publication, I should make it clear that the investigations were carried out with trypanosomes. When FRANKE was working in my Institute, a monkey was infected by him with a certain kind of trypanosome, then cured with chemotherapeutic agents, and then, in order to test the immunity of the animal, again infected with the original strain. In this case, however, it was found that, contrary to expectation, the monkey was not immune, but that, after a very prolonged period of incubation, a new attack of the disease occurred. When mice were given blood taken from the diseased animal, i. e. blood containing trypanosomes, they became ill and died. If the trypanosomes, however, were removed in advance from the monkey blood, it was found that the serum obtained from it

had the power of killing the *original* parasites. From this it was evident that a variant of the parasite had developed in the monkey, and that this, in contrast to the original strain, was no longer injured by the serum, and was therefore a *serum-resistant* strain. Similar observations were made simultaneously by KLEINE, and recently also by MESNIL.

Now, if one treats experimental animals which have been infected with a certain kind of trypanosome, not with a completely curative dose of an appropriate substance (arsanil, arsacetin, arsenophenylglycine), but with a somewhat smaller one, the trypanosomes disappear from the blood for a longer or shorter time. A formation of antibodies, as can easily be demonstrated, has also taken place in this case. The few parasites which have escaped destruction persist in the organism for a longer or shorter period, adapt themselves gradually to the antibodies present in the serum, and then, as soon as this has occurred, appear again in the blood, there to multiply rapidly and bring about the death of the animal. When one transfers the trypanosomes thus obtained to a series of mice which have been previously infected with the original strain and cured by the use of appropriate treatment, and which have thereby become bearers of the specific antibody, and also to a second series, consisting of normal mice, one sees that the parasites multiply in the two series with the same rapidity. These parasites of the relapse-strain have, accordingly, undergone a biological change, in that they have become serum-resistant.¹ The alteration of the parasites thus induced is not superficial in its nature, but can be transmitted unchanged for many months during passages through normal animals. The relapse-strain retains, unaltered, the property of being resistant to the antibody engendered by the original strain, and is recognizable by this character with complete certainty.

It was now necessary to look into the nature of this phenomenon. Its explanation, at which we arrived after much varied experimentation, is as follows. In the original strain of parasites there is present in abundance a particular uniform kind of nutri-receptors, which we may designate as group A. If the parasites are now killed and lysed in the organism of a mouse, group A presently acts as an antigen and evokes an antibody which, in accordance with its origin, has an affinity for group A. If living parasites are now brought into contact with that antibody, either in the test-tube or *in vivo*, it becomes anchored to the trypanosomes. Under the influence of this occupation, the parasites undergo, *in vivo*, that biological change which leads on to the relapse-strain. This change occurs in such a way that, in the new strain, the original group A disappears and a new group, which may be designated B, appears in its stead. That a new group is present in the relapse-strain can be seen from the following; when one infects two mice with the relapse-strain, which is carrying group B, cures them completely and then infects one of them with the original strain, and the other one with the relapse-strain itself, then this test-inoculation with the original strain, which is carrying group A, is immediately effective, while that with the relapse-strain produces no immediate result. It is evident from this that the original strain and the relapse-strain are not identical, that they must possess two different functional groups. We have here, therefore, a typical case of an immunologically evoked disappearance of a receptor, with the formation of an entirely new type of receptor.

Whether one wishes to describe this change as a mutation, or as a variation, is surely of small importance; the main point is that it can be induced at will and artificially, and that it is inheritable. In view, however, of the great importance that this particular question has for biology and for the history of evolutionary theory, we have endeavoured to gain a closer understanding of the process.

¹ Incidentally, one can obtain exactly the same strain in another and much easier way, which consists in infecting mice with the original strain, curing them completely on the second day with a full dose, and then, after 2—3 days, infecting them anew with the original strain. Then, sooner or later, parasites which correspond completely to those of the relapse-strain appear in the blood.

For this purpose it was necessary, first of all, to ascertain in what way the antibodies to trypanosomes influence these parasites. In accordance with the usual assumption in immunology, one might suppose that these antibodies exercise directly poisonous actions, that they possess toxophore or trypanolytic groups, and that consequently the anchoring of them must, by itself, cause damage to the affected cell, or kill it. This, however, as my co-workers and I have convinced ourselves, is not the case. In contrast to the ordinary races of trypanosomes which possess only one uniform group, A, B, or C, etc., and which may therefore be called "Unios", other types are encountered which contain in their protoplasm two groups at the same time, e. g., A and B, and which may therefore be called "Binios". If one allows the single antibody A, or B, to act on such an AB Binio, not the slightest interference with their growth occurs as a result. Such an effect will only result when the parasite is occupied by the two antibodies at the same time. From this it follows that the presence of antibodies has no directly toxic action on the trypanosomes; it appears rather, from this triple experiment, that the antibody acts only by occupying the group concerned, so that it obstructs the supply of nutrients. Accordingly, if in the AB "Binio" the group A is blocked by antibody, the parasite can continue to live by means of its group B. Therewith it has also been proved that the groups A and B must be regarded, essentially, as nutriceptors.

If the amount of antibody is very large, the parasite is completely unable to nourish itself and dies. One can be convinced of this most simply, if one mixes the parasites with different amounts of antiserum in the test-tube. With the high concentrations which block the supply of food completely, death of the parasite ensues, whereas a relapse-strain forms in the lower concentrations, which allow a *vita minima* to continue, in which the mutation can take place. This mutation is, therefore, to be ascribed exclusively to a hunger of the protoplasm, under the influence of which potential aptitudes of the trypanosomes are newly developed. Accordingly, I designate antibodies of the kind which we have just been considering, and the action of which is anti-nutritional, as "athrepsins"; and I believe that these must play a role of extremely great importance, not only in relation to bacteria, but in biological phenomena as a whole.

Most of my colleagues will probably be ready to accept the idea that special chemical groupings are present in the cell for the assimilation of the different kinds of nutrients, now that the existence of these groups has been demonstrated beyond doubt, by the occurrence of antibodies for them. Much more difficult, however, is the question whether analogous functional groups are also present for the taking up of other, less complicated substances. For the simplest of such further functions of the cell, namely, for the uptake of oxygen, this question has, in my opinion, already been answered in part. One knows that, in the haemoglobin molecule, it is exclusively the organically bound iron radicle which is responsible for the labile combination, on the one hand with oxygen, and on the other hand with carbon monoxide and with prussic acid. One will now have to assume the existence, in the protoplasm of the red blood corpuscles, of certain groups which have a maximal affinity for iron, forming with it a complex compound which has the characteristic functional properties. Consequently, the protoplasm of the red blood corpuscles would be characterized by the presence in abundance of *ferroceptors*, the completion of which by iron then leads to the finished haemoglobin molecule. Similarly one must assume that *cuproceptors* are present in the blue respiratory pigment of the *Crustacea*, and probably *manganoceptors* in others. Likewise, the localization of iodine in certain glands, especially the thyroid, and the discovery that the iodine is associated with certain aromatic side-chains, must be interpreted along these lines.

Much more difficult, on the other hand, is the question whether we can assume the existence of such preformed chemoceptors in the cell for the multitude of the

true medicaments. This question brings us into the important field concerned with the connexion between constitution and action, which forms the basis for a rational development of therapeutics. Only when we really know the points of attack by the parasites, when we have established what I call the *therapeutic biology of the parasites*, will it become possible to plan a successful battle against the causative agents of infection.

I have therefore carried out these studies of mine, concerned with the demonstration of particular chemoceptors, in the first place on unicellular forms of life, on the protista, because here the conditions for a clear recognition are much more favourable than they are with the infinitely complex working of the higher organisms. I therefore asked myself the question: do the trypanosomes possess, in their protoplasm, certain groups which cause the binding of certain chemical substances?

If a certain substance is able to kill trypanosomes or other parasites in the test-tube or in the animal body, this can happen only because it accumulates in them; but one obtains no clear idea, concerning the process itself, from the establishment of these bare facts. Many kinds of explanation are possible here, and only if one succeeds in proving that a function is here concerned that can be altered and varied in a specific manner, has the demonstration of a preformed structure been achieved.

Unfortunately, it seems as if the way by which the proof of preformation was so easily obtained for the nutriceptors, namely the passage into the blood of the detached receptors, cannot be used with the chemoceptors, because they are of a much simpler structure and remain attached to the cell, so that they never come to be shed from it.

Only by a roundabout way did we succeed in obtaining a clear view: and it led, indeed, by way of the drug-resistant strains of trypanosomes. With my valued collaborators, FRANKE, BROWNING and RÖHL, I have shown that, by systematic treatment, one can obtain trypanosome strains resistant to the three classes of anti-trypanosomal substances which are so far known. These are the compounds belonging to the series of arsenicals, fuchsin, and trypan red — the acid dye of the benzopurpurin series. These resistant strains are characterized by:

1. A stability of the acquired property. This is so great that our arsenic-strain, for example, after having now been passed some 380 times through mice in the course of 2½ years, retains even to-day the same drug-resistance as the original strain.

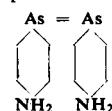
2. An essential feature of the drug-resistance is its strict specificity. This is characterized by being related, not to a particular single compound, but to the whole chemical series to which this single compound belongs. Thus, for example, the strain which has been made resistant to fuchsin is resistant not only to this, but also to a large series of related triphenylmethane dyes, such as malachite green, ethyl green, hexaethyl violet. In contrast to this, the strain has still remained sensitive to the other two types, that is, to trypan red and to the arsenicals. An analogous specificity is shown by the strain resistant to trypan red, and also by that resistant to arsenicals. That we are really dealing here with three different functions, is made still more evident by the fact that, by the treatment of one and the same strain of trypanosomes with the three above-mentioned classes of substances in succession, a triply resistant strain can be obtained, a strain which has, indeed, been made resistant to representatives of all these three classes. A strain of this kind, provided that the resistance acquired is maximal, is extremely valuable for the recognition of new types of trypanocidal agents. If one obtains, for example, some new substance which, as such, has the power of killing ordinary trypanosomes, it is only necessary to allow this substance to act on the triply resistant strain, in order to find out whether we have a new type of remedy or not. If it is not, the triply resistant parasites will not disappear with the treatment, but continue to proliferate; if, on the other hand, they do disappear, then the substance under test conforms to none of the three types of remedies already mentioned, so that we have a representative of a new type of remedy.

Thus the triply resistant strain is, as it were, the *cibrum therapeuticum*, the therapeutic sieve, with the help of which it is possible to separate what is of the same kind from what is different.

There was now a further important problem, namely, to ascertain in what manner this specific drug-resistance comes about; and it was with the atoxyl-resistant strain that I made the following experiments. To obtain a clear view of the position, it seemed necessary also to study the behaviour of the arsenic-resistant parasites in the test-tube, away from all the disturbances and complications due to the organism. A great difficulty soon arose here, which was that the curative substance most often used in therapy, atoxyl (*p*-aminophenylarsonic acid), has not, in any case, the slightest lethal action on trypanosomes in the test-tube; even solutions of more than one per cent were unable to produce this action. This phenomenon was all the more remarkable, in that, according to KOCH's findings, it had been possible to bring about the disappearance of these parasites from the human body in a few hours, by injections of 0.5 gm of atoxyl; the killing of them was, accordingly, achieved under these conditions with a concentration of 1:120,000.

Here then we had an effect which was brought about by what one is accustomed nowadays to describe as "indirect action". It was not difficult for me to establish the cause of this phenomenon since I had, in earlier years, so thoroughly investigated the reducing power of the body. With the knowledge that arsenic acid is changed into arsenious acid in the body, and, further, that cacodylic acid is reduced to the malodorous cacodyl, it was obvious that we had to consider, in the first place, the part which reduction might play. Now in atoxyl, *p*-aminophenylarsonic acid, the arsenic radicle is pentavalent, whereas in the two reduction products which are obtained from it, the arsenic radicle — as in arsenious acid — is only trivalent. In this way we obtained two different products: 1. the monomolecular *p*-amino-

phenylarsenoxide  and 2. the yellow diaminoarsenobenzene



which is formed from 1. by further reduction.

These substances proved to be highly trypanocidal, not merely in the animal body but, in contrast to atoxyl, also in the test-tube. Thus solutions of 1:1,000,000 of the arsenoxide compound destroyed the trypanosomes within an hour. The closely related *p*-hydroxyphenylarsenoxide has a still stronger action — 1:10,000,000.

This proved that the pentavalent arsenic radicle exercises no trypanocidal functions of any kind, but that these are associated exclusively with the trivalent, unsaturated state.

BUNSEN, with a keen prophetic instinct, had already drawn attention, more than sixty years ago, to the fact that cacodyl, the reduction product, is so poisonous in contrast to the almost innocuous cacodylic acid, and had deduced from this the chemical nature of the linkage in cacodyl. There is a remarkably close agreement between this and the fact that, for example, the unsaturated carbon monoxide, and a number of other unsaturated compounds, are so much more toxic than the corresponding saturated compounds. We must, therefore, assume that the arseno-receptor of the cell is only able to take up an arsenic radicle which, being unsaturated, is accordingly greedy for attachment to it.

With the help of reduced compounds of this kind, it was now easy to investigate the atoxic resistant strain in the test-tube. It was then found that this strain could still be killed with suitable concentrations of the chemical agents, and that a loss of the receptors, as demonstrated by us with the relapse-strain, had not occurred. But a comparison of the lethal dose, with that which was necessary to destroy the original strain, showed that the resistant strain required a much higher concentration, and

that a quantity which killed the ordinary strain immediately did not in the least diminish the vitality of the resistant parasites, even after an hour.

These test-tube experiments seemed to indicate that, although the arseneceptor had been retained in the atoxyl-fast strain of trypanosomes, it had, nevertheless, suffered a reduction of its avidity, which was revealed by the fact that it was only by the use of much stronger solutions that the concentration needed for a lethal action was reached; whereas the normal arseneceptor of the original strain, in consequence of its higher original avidity, attracts to itself the same amount even from weaker solutions.

We have now been able to prove biologically, with all precision, that a specific function is, in fact, represented by the arseneceptor, the avidity of which can be weakened, systematically and successively, by a process of immunization. We have, hitherto, produced three different grades of this affinity. Grade I was produced by submitting the parasites to systematic treatment with *p*-aminophenylarsonic acid and its acetyl derivative. We carried out the treatment *ad maximum*, for years on end, until no further increase of resistance resulted. The resistant strain thus obtained was now, at the same time, resistant also to a whole series of other arsenicals, amongst which I mention, in particular, the *p*-hydroxy-compound, the urea compound, the benzylidene compound, a number of acid derivatives, etc.

Now since it is possible — and this occurs very often in animal experiments — that during the therapeutic treatment, either of animals or of human beings, arsenic-resistant strains may be produced, and since they, of course, make a successful continuation of the treatment completely impossible, it was necessary now to find substances which would still be able to attack even the resistant strain, and to combine with its receptors. After prolonged search we found, altogether, three such compounds, of which the most important is arsenophenylglycine. With the help of this compound one succeeds in obtaining a cure even with the arsenic-resistant strain I, which was described above; this result can only be explained by assuming that the substance grips, like a pair of pincers, the stump of avidity left to the arseneceptor. Through this anchoring, however, the possibility is presented of increasing the arsenic-resistance still further. We did indeed achieve this, but not without great trouble, and we thus obtained from the arsenic-strain I a higher grade, the arsenic-strain II, which was completely resistant to arsenophenylglycine.

Now recently a preparation, tartar emetic, has been discovered by PLIMMER which, in high dilutions, likewise destroys trypanosomes. Tartar emetic is the salt of a compound of antimony, which is closely related chemically to arsenic. When we now tested the tartar emetic on the arsenic-strain II, we found that the latter was killed by tartar emetic. We succeeded, in addition, by treating the arsenic-strain II with arsenious acid, in bringing about yet another enhancement, so that now a third strain came into being, the arsenic-strain III, which now had acquired resistance also to tartar emetic. I wish to emphasize especially the fact that this arsenic-strain III, which was bred out under the influence only of arsenious acid, although it was resistant to tartar emetic, was not, on the other hand, resistant to arsenious acid. This result is to be explained only by assuming that it is just arsenious acid which, of all conceivable arsenicals, has the greatest possible affinity for the arseneceptor, and that one might perhaps succeed, only with the greatest trouble, if at all, in producing a strain — and that would be the arsenic-strain IV — which would also be resistant to arsenious acid.

In support of my conception that, under the influence of and attack by selected compounds, a successive reduction of the avidity of one and the same receptor takes place, I could quote some further interesting facts; for example, the observation that one can, naturally, also render the trypanosomes directly resistant, by using a more strongly active agent, such as arsenophenylglycine. A strain produced in this

way proved, in accordance with our expectations, to be resistant also to the class of the less avid substances, such as atoxyl, arsacetin, etc. One should, accordingly, succeed in obtaining a pan-resistant strain, if, in the procedure for inducing resistance, one were to start immediately with the most powerful agents — these being tartar emetic and arsenious acid. From our attempts it appears, unfortunately, to be impossible to produce resistance directly by the use of these substances, at least in the smaller experimental animals; it is really attainable only by the roundabout method of treating the strains initially with derivatives of phenylarsonic acid.

In the reduction of avidity one is, of course, dealing with a chemical process which is apparently to be interpreted by supposing that, in the neighbourhood of the groupings in question, with an affinity for arsenic, there are other groups, which can be formed, or disappear, and are responsible for a reduction of the affinity. I may perhaps here refer to an example from chemistry. Benzyl cyanide reacts with nitrosodimethylaniline. For the reaction to take place, however, heating and a strong condensing agent, free alkali, are essential. On the other hand, if a nitro-group is introduced into the benzene nucleus, the reacting power of the methylene-group is very greatly increased; the two substances, nitrobenzyl cyanide and nitrosodimethylaniline, will then react even in the cold. Here, therefore, the presence of the nitro-group has had an accelerating influence on the reaction. On reducing the nitro-compound to *p*-aminobenzyl cyanide, this is found to be less active than the starting material; the amino-group has had, therefore, an inhibitory influence on the reaction, whereas the acetyl derivative of the amino-compound reacts much like the starting material.

We see from this simple example that three different groups, when attached to the benzene nucleus in the *para*-position, either have no influence on the reactivity of the methylene group, or strengthen it, or weaken it. The weakening of the reactivity would correspond to a reduction of the avidity, in our case of the arsenoceptor.

In my view, therefore, a large number of single functions, which appear in the form of different chemoceptors, scattered amongst the nutriceptors, must be ascribed to the protoplasm. As I see it, a close relationship must exist between these two main groups. This view is supported by the following consideration.

Trypanosomes from various sources, as propagated in different laboratories, usually respond from the beginning in different ways to a given curative substance. Thus, for example, the "Mal de Caderas" trypanosome strain, which I investigated first of all, had no resistance whatsoever to trypan red, and, because of this, a cure could be obtained with this substance of the infection with that strain. This is still possible, even today. Similar favourable results were obtained by JAKIMOFF in Russia, whereas UHLENHUTH did not observe any effect at all with his strain. We are dealing here, therefore, with natural differences; but that these do not occur entirely at random is evident from the fact that, even today, my strain, which for many years has been passed through mice, still proves to be just as sensitive to trypan red as it was earlier. In contrast to this, the "Nagana" strain could not be cured by trypan red, and it still behaves in the same way, even today. When, however, we converted this latter strain into a relapse-strain, it was found that this property, which had been transmitted and maintained for so many years, had been changed within a fortnight. There we have a proof that the chemoceptors indeed have relationship with the constitution of the proplasm, and that they undergo modifications when we cause the constitution of the protoplasm to be altered by mutation.

The reverse, namely, whether by influencing the chemoceptors, a modification of the cell substance, especially of the nutriceptors, can be brought about, has not yet been convincingly established. BROWNING has, in any case, observed and reported that, by their serological reactions, the fuchsin- and the atoxyl-strains can be distinguished from one another and from the original strain. But a more detailed inves-

tigation showed subsequently that specific alterations connected with the resistance to fuchsin, or to arsenic, were not here concerned, but rather the changes corresponding to the relapse-mutation described above; the changes resulted, indeed, from the fact that, during the treatments, the mice had frequently had relapses, which had then led to the formation of relapse-strains.

With this I come to the end of my lecture. I am aware that what I have offered you is only incomplete. Yet how could it be otherwise with a subject of which a really exhaustive discussion would entail a recapitulation of an unendingly wearisome investigation? In any case, my only desire was to show you that we have indeed made some approach to the problem of obtaining an insight into the mode of the action of remedies, our conception of which must be based upon a knowledge *de sedibus et causis pharmacorum*. I hope, also, that, by the systematic pursuit of these ideas, a rational development of drug-synthesis may become possible more easily than hitherto; and, in this connexion, I may perhaps say that, in animal experiments, arsenophenylglycine has proved itself hitherto to be nothing less than an ideal curative agent. For, with the aid of this substance, one can actually, with all kind of animals and with every type of trypanosome infection, achieve a complete cure by a single injection; and this result corresponds to what I describe as a *therapia sterilans magna*.

Über die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung*†

P. EHRLICH

Sehr verehrte Kollegen!

Ich bin der Aufforderung, in Ihrem Kreise über Trypanosomenerkrankungen zu sprechen, mit ganz besonderer Freude nachgekommen. Handelt es sich doch um ein Thema, das *einerseits* wegen der Vielheit und der Bedeutung der hierhergehörigen Krankheitsgruppen an und für sich das größte Interesse darbietet, und das *andererseits* auch nach der rein wissenschaftlichen Seite hin ein eingehendes Studium verdient. Wie Ihnen bekannt, habe ich seit einer Reihe von Jahren im Verein mit ausgezeichneten Mitarbeitern, Dr. SHIGA, FRANKE, BROWNING, RÖHL und Fräulein GULBRANSEN vorwiegend das, was ich die *therapeutische Biologie* der Trypanosomen nenne, bearbeitet. Da ich mich hier im Kreise von Spezialfachkollegen befindet, darf ich wohl das meiste dessen, was von uns ermittelt worden ist, als bekannt voraussetzen und mich damit begnügen, nur *einzelne* Punkte hier kurz zu skizzieren.

Als das wertvollste Mittel, in die wirklich intime chemische Struktur der Parasiten einzudringen, erwies sich die Auffindung der festen Stämme und deren eingehende Analyse. Es handelt sich hier um Eigenschaften, die durch eine konsequent durchgeführte arzneiliche Beeinflussung der Trypanosomen entstehen und allmählich zu einem Maximum gesteigert werden können. Die so gewonnene Variation ist aber als ein *dauernder* Erwerb des Protoplasmas anzusehen, da die Eigenschaft auch bei lang fortgeführten Passagen durch normale Tiere erhalten bleibt. So besitzen wir zurzeit einen arsenfesten Stamm, welcher im Lauf von 3 Jahren etwa 400mal durch normale Mäuse hindurchpassiert ist, also nicht mehr mit Arsenikalien in Berührung gekommen ist, und trotzdem seine Festigkeit ungeändert erhalten hat. Durch weitere Untersuchungen ist es gelungen, den Mechanismus der Arzneifestigkeit aufzuklären. Derselbe beruht darauf, daß in dem Trypanosomen, wie wohl überhaupt in allen Zellen, bestimmte chemische Gruppierungen, *Chemozeptoren*, vorhanden sind, welche zu bestimmten Arzneistoffen eine gewisse spezifische Verwandschaft haben, die die Ursache der Verankerung und dadurch auch der arzneilichen Wirkung darstellt. So nehme ich bestimmte Rezeptoren an, die zu dem Radikal des dreiwertigen Arsens Verwandtschaft haben, wieder andere, die charakteristische Gruppierungen, die den basischen Triphenylmethanfarbstoffen eigen sind, oder aber die Gruppe der Trypanrotfarbstoffe an sich reißen. Die künstlich erzeugte Festigkeit ist nun darauf zurückzuführen, daß die Verwandschaft der Rezeptoren zu den betreffenden Gruppierungen allmählich immer mehr bis zu einem bestimmten Minimum verringert wird. Das praktisch erreichbare Verwandschaftsminimum, id est die maximale Festigung, ist aber nicht das von theoretischen Gesichtspunkten aus denkbar kleinste, sondern es ist eine Funktion der zur Verwendung kommenden Tierspezies. Wenn man Trypanosomen leicht in Nährmedien fortzüchten könnte, so würde es wahrscheinlich möglich sein, die denkbar höchste Arzneifestigkeit zu erzielen. Solches ist aber bei der üblichen Gewinnung der arzneifesten Stämme, die unter der Verwendung von lebenden Tieren verläuft, nicht möglich. Nehme ich als Beispiel eines der trypanoziden Mittel, das Parafuchsins, so hat dieses zu gleicher Zeit Verwandtschaft zu den Geweben des Wirtskörpers und zu den Parasiten. Wenn ich nun einen parafuchsinfesten Stamm

* [Reprinted from *Verh. dtsch. tropenmed. Ges.*, 1909; cf. Bibl. 202.]

† [Vortrag, gehalten am 7. April in Berlin vor der *Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft*.]

der Trypanosomenrasse gewonnen habe, so heißt das nichts anderes, als daß die Avidität der betreffenden Rezeptoren der Trypanosomen so weit herabgesetzt ist, daß der zugeführte Farbstoff auch bei der größtmöglichen Dosis von den Parasiten nicht mehr verankert werden kann. Es wird also mit anderen Worten bei der Hochtreibung der Festigkeit die Avidität der betreffenden Rezeptoren sukzessive so weit gemindert, bis schliesslich die Parasitotropie gegenüber der Organotropie Null geworden ist. Ist *diese* Grenze erreicht, so nimmt der fest gewordene Parasit nichts mehr von dem Arzneimittel auf und damit ist auch die *Möglichkeit* einer weiteren Steigerung, die ja nur der Aufnahme des zugeführten Chmikals beruhen kann, ausgeschlossen. Wenn wir also sagen, ein Trypanosom hat in der Maus maximale Fuchsinfestigkeit gewonnen, so ist das nur eine Umschreibung der Tatsache, daß bei der Zuführung einer bestimmten Menge — und zwar des der Dosis letalis möglichst genäherten Quantums — der Parasit von dem Mittel nicht getroffen wird. Eine weitere Steigerung wäre nur möglich, wenn man den Tieren weit höhere Dosen applizieren könnte. Das ist aber durch die Vergiftung der Versuchstiere ausgeschlossen. Hieraus folgt, daß das Maximum der Festigkeit nur eine Funktion der für eine Tierspezies geltenden Dosis tolerata darstellt. Sobald diese Grenze durch Umgehung des lebenden Tieres ausgeschaltet werden könnte, würde es auch möglich sein, Stämme von „*absolut maximaler*“ Festigkeit zu gewinnen.

In einem gewissen Gegensatz zu den arzneifesten Stämmen stehen die *serumfesten* Stämme, die gerade in der letzten Zeit eine vielfache Bedeutung gewonnen haben. In Gemeinschaft mit Dr. RÖHL und Fräulein GULBRANSEN habe ich diese Verhältnisse eingehend studiert. Aus unserer demnächst erscheinenden Veröffentlichung will ich nur hervorheben, daß die Entstehung der serumfesten Stämme, d. h. solcher, die gegen die auf immunisatorischem Wege erhältlichen Antistoffe gefestigt sind, nicht nach *demselben*, sondern nach einem ganz anderen Schema erfolgt als die der arzneifesten Stämme.

Die Entstehung serumfester Stämme erfolgt, wenn sich eine Trypanosomenart unter dem Einfluß des spezifischen Antikörpers entwickelt, ein Fall, der bei gewöhnlichen Rezidiven nach ungenügender Heilung immer eintritt. Es zeigt sich hierbei, daß die Genese der antikörperfesten Stämme prinzipiell von der der arzneifesten Stämme insofern verschieden ist, als die Umwandlung des Protoplasmas 1. *schnell* und in einem Schlag erfolgt, und 2. wenn einmal eingetreten, sofort die maximale Höhe erreicht.

Die prinzipielle Verschiedenheit dieser beiden Festigkeiten hat darin ihre Begründung, daß es sich bei Antikörperfestigkeit nicht um eine Aviditätsverringerung handelt. Sie kommt vielmehr dadurch zustande, daß ein bestimmter Rezeptor, der der Ernährungsfunktion dient und deshalb als *Nutriziceptor* bezeichnet wird, *vollkommen* verschwindet, und daß dafür eine *ganz neue*, verschiedenartige Rezeptorenart aus potentiellen Anlagen sich herausbildet. Es entspricht also die Arzneifestigkeit einer *allmählichen Herabminderung einer Funktion*, die Herausbildung der Serumfestigkeit der auf dem Wege plötzlicher Abänderung erfolgenden Neubildung einer Funktion: einer *Mutation*. Aber in einem Punkt stimmen doch wieder diese beiden Abänderungen des Protoplasmas überein, nämlich darin, daß auch die Antikörperfestigkeit durch lange Serien vererbt werden kann. So besitzen wir jetzt drei verschiedene Stämme, die von dem gleichen Trypanosomenstamm auf dem Wege der Mutation abgeleitet sind und die jetzt schon ein Jahr in 180 Passagen durch normale Mäuse ungeändert fortgepflanzt wurden.

Auch die therapeutische Bedeutung dieser beiden Gruppierungen, der arzneifesten und der antikörperfesten Stämme ist eine verschiedene. Die einen spielen, wie wir zeigen werden, bei dem Problem der Rezidive und der Rezidivbehandlung eine sehr bedeutungsvolle Rolle, während die arzneifesten Stämme naturgemäß für die *primäre* Behandlung mit Arzneistoffen von Wichtigkeit sind. Da ich hier an erster Stelle mich

mit der Theorie der *Arzneiwirkungen* zu beschäftigen habe, darf ich wohl ausführlicher auf die Chemozeptoren eingehen und beginne hier mit der wichtigsten Gruppe derselben, nämlich den *Arsenozeptoren*.

Wie Sie wissen, töten die in der Therapie verwandten Arsenikalien Atoxyl und Arsazetin die Trypanosomen im Reagenzglas nicht ab. Dagegen töten Derivate der Arsanilsäure, in denen das fünfwertige gesättigte Arsen in das ungesättigte dreiwertige Arsen übergeführt ist, die Trypanosomen schon in den allerextremsten Verdünnungen.

So tötet z. B. das Paraaminophenylarsenoxyd, das sich vom Atoxyl durch Reduktion ableitet, im Reagenzglas noch in einer Verdünnung von 1:1000000 im Lauf von einer Stunde die Trypanosomen ab; das von dem entsprechenden Phenol sich ableitende Phenolarsenoxyd noch in einer solchen von 1:10000000. Da nun aus den Untersuchungen von BINZ und SCHULZ längst bekannt ist, daß der tierische Körper Arsensäure partiell zu arseniger Säure umwandelt, da wir ferner wissen, daß die Kakodylsäure in das übelriechende Kakodyl reduziert werden kann, scheint mir das Rätsel der sogenannten „*indirekten Wirkung*“ des Atoxyls durch einfache Reduktion aufgeklärt zu sein.

Es sind neuerdings gegen diese Anschauung bemerkenswerte Einwände erhoben worden, insbesondere von LEVADITI und UHLENHUTH, jedoch hat Dr. RÖHL diese Einwände in einer, wie ich meine, kaum anfechtbaren Weise widerlegt. Insbesondere hat er sich gegen die von LEVADITI gemachte Annahme gewandt, daß das Reduktionsprodukt des Atoxyls sich mit bestimmten Körperbestandteilen zu einer *toxinähnlichen* Verbindung vereinige, in welcher der Arsenrest dem Komplement, der Eiweißrest dem Ambozeptor entsprechen sollte, und den Nachweis erbracht, daß im Gegensatz zu dieser Anschauung die Reduktionsprodukte durch Zusatz des von LEVADITI empfohlenen Leberextraktes *nicht giftiger*, sondern vielmehr *ungiftiger* werden. Daher glaube ich auf dem Standpunkt beharren zu müssen, daß der *Arsenozeptor nur auf dreiwertiges Arsen eingestellt ist und nur solches zu verankern vermag*.

Es hat sich nun weiterhin gezeigt, daß der Arsenozeptor entsprechend den obigen Darstellungen im Lauf der therapeutischen Beeinflussung eine allmähliche *Aviditätsverringerung* erfährt. Unsren Ausgangsstamm, den Arsenstamm I hatten wir dadurch erzeugt, daß wir die Trypanosomen immer und immer wieder durch Mäuse passierten, denen möglichst große Gaben Arsazetin gegeben wurden. Wir erhielten so einen Stamm, den eben erwähnten Arsenstamm I, der vollkommen fest ist gegen Arsazetin und auch gegen eine sehr große Reihe von andern Arsenikalien. Bei den vielfachen Versuchen fand sich schließlich eine Substanz, das Arsenophenylglyzin, das noch imstande ist, diesen Arsenstamm I zu beeinflussen; diese Substanz muß also noch befähigt sein, von dem Arsenstamm verankert zu werden. Hiernach stand aber zu erwarten, daß man durch Behandlung des Arsenstammes I mit Arsenophenylglyzin zu einer neuen Abzweigung kommen müßte, die nun auch hiergegen fest sein würde. In der Tat ist dieses gelungen und ich besitze nun einen festen Stamm, den *Arsenstamm II*, der vollkommen fest ist gegen Arsenophenylglyzin (Tabelle I). Unterwirft man diesen Arsenstamm II der Einwirkung des von PLIMMER zuerst eingeführten Brechweinsteinsteins, so wird derselbe noch beeinflußt, es gelingt aber leicht, durch sukzessive Behandlung mit arseniger Säure nun einen Stamm, den Arsenstamm III zu gewinnen, der vollkommen fest ist gegen Antimonialien (Tabelle II).

Interessanterweise haben wir aber auch einmal einen brechweinsteinfesten Stamm direkt erzielt bei einem Stamme, der ausschließlich mit Arsenophenylglyzin behandelt worden war. Aus dieser Feststellung ergibt sich, daß der Arsenozeptor sukzessive immer mehr und mehr in seiner Avidität und in seiner Anziehungs Kraft für Arsenikalien verringert werden kann und daß man ganz verschiedene Stufen dieser Verringerung, I, II und III, die durch geeignet gewählte Arsenikalien leicht limitiert werden können, herzustellen vermag. Von allen bisher untersuchten Stoffen scheint

Tabelle I
Arsenophenylglyzin; Wirkung auf die Trypanosomeninfektion bei Mäusen bei Verwendung normaler und fester Stämme

Tag nach der Infektion	Ausgangsstamm						Fester Stamm I				Fester Stamm II		
	1	2	3	4	5	6	Kontrolle	7	8	9	Kontrolle	10	Kontrolle
1	inf. + 1/1300	inf. + 1/1000	inf. + 1/750	inf. + 1/650	inf. + + + 1/300	inf. + + + 1/150	inf. + ++ + tot	inf. + 1/750	inf. + 1/500	inf. + + + tot	inf. + 1/400	inf. + + + tot	inf. + 1/150
2	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++
3	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	tot
4	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	tot	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
150	—	—	—	—	—	—	geheilt	geheilt	geheilt	geheilt	geheilt	geheilt	geheilt

Erläuterung: Trypanosomen im Blut: — keine; + wenige; ++ viele; + + sehr viele. Dosierung: 1 ccm der angegebenen Lösung pro 20 g Maus.

bis jetzt die arsenige Säure die größte Avidität gegenüber dem Arsenozeptor zu entfalten, und es ist uns bisher noch nicht gelungen, einen Stamm zu erzeugen, der gegen dieses Präparat fest wäre. Dies steht auch mit den Feststellungen LÖFFLERS in bester Übereinstimmung.

Sehr interessant ist, daß, als wir unsern Arsenstamm II mit arseniger Säure weiterbehandelten, wir zwar Antimonfestigkeit erzielten, nicht aber Arsenigsäurefestigkeit. Auch diese Tatsache ist eben nur so zu erklären, daß es sich hier nur um *eine einzige Funktion, die gegen die verschiedensten Arsenikalien von differentester Konstitution gerichtet ist, handeln kann*. Die gewöhnliche, jetzt so beliebte Ausschüttelungs- und

Tabelle II
Tartarus stibatus

Tag nach der Infektion	Fester Stamm II	Fester Stamm III	Kontrolle
	inf.	inf.	
1	+ 1/5000	+ 1/4000	
2	—	—	
3	—	—	tot
4	—	—	
5	—	—	
6	—	—	
7	—	—	
8	—	—	
9	+	+	
10	+++	++	
11	tot	+++	
12		+++	
13		tot	

1 ccm der angegebenen Verdünnung subkutan pro 20 g Maus. + wenige, ++ sehr viele, — keine Trypanosomen im Blut.

Lipoidtheorie *versagt hier vollkommen* insofern, als die verwandten Stoffe, Arsenophenylglyzin, Paraoxyphenylarsinsäure, Brechweinstein, Atoxyl, Arsazetin, die weitgehendsten Differenzen der Konstitution zeigen und zu einem großen Teil überhaupt nicht lipoidlöslich sind. Hier kann es sich nur darum handeln, daß eine *bestimmte Gruppierung des Protoplasmas mit dem Arsenrest direkt chemisch reagiert*.

Wir haben im Lauf der Zeit im Speyerhause eine große Zahl von Derivaten der Phenylarsinsäure untersucht, die alle den Arsenrest enthielten und hierbei hat sich gezeigt, daß die Heilkraft dieser Substanzen eine ganz verschiedenenartige ist. Speziell ist die Wirkung der Phenylarsinsäure selbst im Verhältnis zu seinem Amidoderivat und seinem Oxyderivat eine wenig befriedigende. In meinem Vortrage in der Deutschen Chemischen Gesellschaft habe ich an der Hand bestimmter Beispiele und vorwiegend farbiger Derivate der Phenylarsinsäure auszuführen versucht, daß man annehmen muß, daß nicht nur die Arsengruppe von dem Protoplasma verankert wird, sondern daß auch die andern Gruppierungen des chemischen Moleküls der verschiedenartigen Substitutionsprodukte der Phenylarsinsäure in gleicher Weise von bestimmten Rezeptoren gefesselt werden. Der Arzneistoff wird gewissermaßen in seinen verschiedenen Gruppierungen sukzessive von besonderen Fängen des Protoplasmas gefesselt, gleich wie ein Schmetterling, dessen einzelne Teile mit verschiedenen Nadeln fixiert werden. Genau wie der Schmetterling erst am Rumpf und dann sukzessive an den Flügeln aufgespannt wird, gilt das auch von den komplizierter gebauten Arzneistoffen. Auch hier können wir häufig eine Gruppierung experimentell festlegen, die die primäre Verankerung vermittelt. Ich nenne eine solche Gruppe das primäre Haptophor, die andern die sekundären Haptophore.

Hier möchte ich besonders hervorheben, daß wir außer dem Arsenophenylglyzin, welches einen an der Amidogruppe haftenden Essigsäurerest enthält, nur noch wenige Verbindungen gefunden haben, die imstande sind, den Arsenstamm I zu beherrschen. Es sind das die Arsenophenoxyessigsäure, die Arsenothioglykolsäure und dann noch einige verwandte Verbindungen, die ebenfalls die Gruppierung CH_2COOH enthalten. Alle diese Verbindungen enthalten den Essigsäurerest, so daß ich die Vermutung hege, daß ein bestimmter Rezeptor für den Rest der Essigsäure in den Zellen existieren muß, und daß gerade dieser Aceticozeptor¹ für die Wirkung des Arsenophenylglyzins und der genannten Stoffe maßgebend ist.

Ich darf wohl hier eine interessante Beobachtung erwähnen, die den Arsenstamm II, der gegen Arsenophenylglyzin und zugleich gegen die genannten Aceticokörper vollkommen fest ist, betrifft. Herr Dr. NEVEN hat durch systematische Prüfungen — durch Mischung von trypanosomenhaltigem Blut mit den verschiedenen Chemikalien und der mikroskopisch festgestellten Immobilisierung oder Abtötung der Parasiten — den Ausgangsstamm, den Arsenstamm I und den Arsenstamm II quoad Resistenz gegenüber einer Reihe von reduzierten Arsenikalien genau ausgewertet. Aus seinen Versuchen ergab sich, daß bei Verwendung von Paraaminophenylarsenoxyd und Paraoxyphenylarsenoxyd eine große Verschiedenheit zwischen dem Ausgangsstamm und den zwei festen Rassen bestand, indem zur Abtötung des Ausgangsstammes weit geringere Konzentrationen notwendig waren, als zur Abtötung der zwei anderen. Die beiden Arsenstämme jedoch wurden von genau denselben Konzentrationen abgetötet (Tabelle III A). Dagegen ergab sich wie zu erwarten war, ein bedeutender Unterschied, wenn Arsenstamm I und II vergleichend der Beeinflussung von Arsenophenylglyzin ausgesetzt wurden (Tabelle III B). Aus diesen Beobachtungen folgt ohne weiteres, daß der Unterschied zwischen Arsenstamm I und Arsenstamm II nur darin

Tabelle III2
Abtötungsversuche im Reagenzglas bei verschiedenen Stämmen

A. mit Paraoxyphenylarsenoxyd

1. Ausgangsstamm
Verdünnungen

Zeit	1: 100 000	1: 1 000 000	1: 2 000 000	1: 4 000 000	1: 10 000 000
sofort	alle unbewegl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	schwach bew. alle unbewegl.	schwach bew.	” schwäch. bwgl.	” schwäch. bwgl.
5 ”	alle ” unbewgl.	” ” unbewgl.	” ” unbewgl.
8 ”	” ” unbewgl.	” ” unbewgl.
10 ”	” ” unbewgl.	” ” unbewgl.
12 ”	” ” unbewgl.	” ” unbewgl.
15 ”	” ” unbewgl.	” ” unbewgl.
20 ”	” ” unbewgl.	schwach bwgl.
25 ”	” ” unbewgl.	einige unbewgl.
30 ”	” ” unbewgl.	” ” unbewgl.
35 ”	” ” unbewgl.	viele unbewgl.
40 ”	” ” unbewgl.	d. meist. unb.
45 ”	” ” unbewgl.	” alle unbewgl.
50 ”	” ” unbewgl.	” ” unbewgl.
55 ”	” ” unbewgl.	” ” unbewgl.

¹ Ich habe den Ausdruck Aceticozeptor gewählt, um das Vorhandensein des Restes $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ zu markieren, welcher noch salzbildend fungiert. Die Bezeichnung Acetyl- oder Acetozeptor möchte ich für Verbindungen, die wie Acetanilid die Gruppierung COCH_3 enthalten, reservieren.

² Conf. Otto Neven, Über die Wirkungsweise der Arzneimittel bei Trypanosomiasis, Inaug.-Diss., Bern, 1909.

Arsenstamm I

Verdünnungen

Zeit	1: 10 000	1: 20 000	1: 40 000	1: 100 000	1: 1 000 000
sofort	alle unbewgl.	schwäch.bwgl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	” ”	” ”	” ”	” ”
5 ”	schwach bwgl.	” ”	” ”	” ”
8 ”	alle unbewgl.”	schwäch.bwgl.	” ”	” ”
10 ”	schwach bwgl.	” ”	” ”
15 ”	alle unbewgl.	” ”	” ”
20 ”	” ”	” ”
25 ”	” ”	” ”
30 ”	schwäch.bwgl.	” ”
35 ”	schwach bwgl.	” ”
40 ”	f. alle unbewgl.	” ”
50 ”	” ”
60 ”	” ”

Arsenstamm II

Verdünnungen

Zeit	1: 10 00	1: 20 000	1: 40 000	1: 100 000	1: 1 000 000
sofort	alle unbewgl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	teilw.schwäch	” ”	mäßig g. bwgl.	” ”
5 ”	schwach bwgl.	schwäch.bwgl.	” ”	” ”
8 ”	alle unbewgl.”	schwach ”	” ” ”	” ” ”
10 ”	” ” ”	schwäch.bwgl.	” ” ”
15 ”	alle unbewgl.	” ” ”	” ” ”
20 ”	schwach bwgl.	” ” ”
25 ”	alle unbewgl.	” ” ”
30 ”	schwach bwgl.	” ” ”
35 ”	alle unbewgl.	” ” ”
45 ”	” ” ”
50 ”	” ” ”
60 ”	” ” ”

B. mit Arsenophenylglyzin

Arsenstamm I

Arsenstamm II

Verdünnungen

Zeit	1: 50	1: 100	1: 50	1: 100
sofort	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	” ”	” ”	” ”	” ”
5 ”	schwäch.bwgl.	” ”	” ”	” ”
8 ”	schwach bwgl.	” ”	” ”	” ”
10 ”	alle unbewgl.”	schwäch.bwgl.	” ”	” ”
12 ”	” ”	” ”	” ”
15 ”	” ”	” ”	” ”
18 ”	schwach bwgl.	” ”	” ”
20 ”	alle unbewgl.	” ”	” ”
30 ”	” ”	” ”
40 ”	” ”	” ”
50 ”	” ”	” ”
60 ”	” ”	” ”

zu suchen ist, daß zwar die Einziehung des Arsenozeptors in den beiden Stämmen ungefähr die gleiche ist, daß aber die Avidität des Aceticozeptors im Arsenstamm II eine Änderung erfahren hat: Im Arsenstamm I ist der Aceticozeptor von starker, im Arsenstamm II von schwacher Funktion.

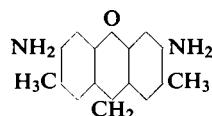
Nun werden wir auch den Unterschied zwischen den beiden Stämmen ohne weiteres erklären können. Lasse ich auf den Arsenstamm I mit voll erhaltener Avidität des Aceticozeptors das Arsenophenylglyzin einwirken, so wird dasselbe von dem Aceticozeptor des Trypanosomens fixiert, und diese Verankerung bewirkt dann *nachträglich*, daß auch der Arsenrest mit dem Arsenozeptor, trotz der Verringerung seiner Avidität, in Verbindung treten kann. Wenn wir solches in der üblichen biologischen Terminologie ausdrücken wollten, so würden wir sagen: durch die Besetzung des Essigsäurerestes hat *sekundär die Arsenogruppe des Arsenophenylglyzins eine Aviditätserhöhung erfahren, die sie befähigt, nun auch mit einem schwach aviden Arsenozeptor zu reagieren*. Es fungiert also — und das erklärt die Sonderstellung des Arsenophenylglyzins und seiner Verwandten — in ihnen der Essigsäurerest als das „*primäre Haptophor*“, und der Aceticozeptor ist — um bei dem Schmetterlingsbeispiel zu bleiben, — die den Rumpf fixierende Nadel.

Zur Erklärung möchte ich noch erwähnen, daß in der synthetischen Chemie und insbesondere in der Chemie der sogenannten Ringschlüsse sich ungezählte Beispiele für ein solches Vorkommen finden, insofern als von zwei in Reaktion tretenden Gruppen die *eine*, stark avide, sich zunächst mit einer Gruppe, z. B. der NH₂-Gruppe des Anilins verbindet, und daß infolge dieser Bindung eine *zweite Gruppierung*, die sonst nicht an den Benzolkern herantreten könnte, befähigt ist, den Ringschluß auszulösen.

Nun, meine Herren, ich fürchte, diese Vorstellungen von den verschiedenen verankerungsfähigen Gruppierungen eines Heilstoffes, von der Annahme einer primären Bindungsgruppe und der sekundären Verfestigung werden Ihnen vielleicht etwas sonderbar und phantastisch erscheinen, und Sie werden vielleicht darüber lächeln, daß ich eben den Vergleich mit dem Schmetterling herangezogen habe. Aber ich habe die Überzeugung gewonnen, daß nur diese Vorstellungen überhaupt ein Eindringen in den wirklichen Mechanismus der Arzneiwirkung und eine rationelle Konstruktion neuer Arzneimittel gestatten.

Ich darf vielleicht an einem Beispiel diese Auffassung hier kurz skizzieren. Wie ich in früheren Arbeiten gezeigt habe, haben die arzneifesten Stämme eine gewisse Spezifität: der gegen Fuchsin gefestigte Stamm ist fest gegen Fuchsin und eine Reihe der Substitutionsprodukte, wie Malachitgrün, Methylviolett, Nachtblau usw., er ist aber nicht fest gegen andere chemische Typen. So sind auch die Arsenstämme I, II, III nur fest gegen Arsenikalien, nicht aber fest gegen Trypanblau und nicht fest gegen die Triphenylmethanfarbstoffe. Nun haben wir aber neuerdings eine höchst interessante Ausnahme von diesem Gesetz konstatieren können.

In Gemeinschaft mit RÖHL hatte ich früher gefunden, daß ein aus Metamidokresol und Formaldehyd erhältliches Pyronin, dessen Leukoverbindung die Formel



besitzt, noch imstande ist, einen fuchsinfesten Stamm zu beeinflussen. Es wurde daraufhin der keine Schwierigkeiten bietende Versuch gemacht, pyroninfeste Stämme zu erzielen. Bei einer Revision dieser Stämme, die Herr Dr. NEVEN vornahm, stellte es sich nun heraus, daß der gegen Pyronin gefestigte Stamm auch eine ganz erhebliche Festigkeit gegenüber Arsenikalien aufwies. Dabei zeigte die chemische Untersuchung,

Tabelle IV
Ausgangsstamm (Ferox) unter Einwirkung von Arsazetin, Arsenophenylglyzin und Parafluchsins

daß der verwandte Farbstoff durchaus arsenfrei war. Bei einer Wiederholung des Versuches mit diesem und verwandten Stoffen¹ wurde das gleiche Resultat erhalten. Weiterhin ergab sich die wichtige Tatsache, daß unsere arsenfesten Stämme *eo ipso* auch eine sehr erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Pyronin und verwandte Stoffe besaßen (Tabelle IV—VII).

¹ Besonders hat sich hierfür das Akriddingelb (aus Metatoluyleniamin und Formaldehyd synthetisiert) geeignet erwiesen. Die Leukobasis desselben hat die Formel

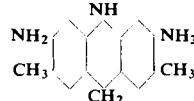


Tabelle V
Ausgangsstamm (*Ferox*) unter Einwirkung von Pyronin und Akradin

Tag nach der Infektion	Pyronin				Akradin
	1	2	3	4	
1	inf. + 1 : 450	inf. + 1 : 300	inf. + 1 : 200	inf. + 1 : 150	inf. 1 : 800 + 1 : 800
2	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—
8	+	—	—	+	—
9	+++	+	+	+	—
10	tot	++	+++	+++	—
11		+++	tot	tot	—
12		tot			+
13					+++
14					tot

Tabelle VI
Pyroninstamm fest gegen Arsazetin, halbfest gegen Arsenophenylglyzin

Tag nach der Infektion	Arsazetin	Arsenophenylglyzin					Kontrolle
		1	2	3	4	5	
1	inf. + 1 : 25	inf. + 1 : 750	inf. + 1 : 550	inf. + 1 : 400	inf. + 1 : 300	inf.	+
2	+++	++	+	—	—	—	+++
3	tot	+++	+	—	—	—	tot
4		+++	+++	—	—	—	
5		tot	tot	—	—	—	
6				—	—	—	
7				—	—	—	
8				+	—	—	
9				+++	++	++	
10				tot	+++	+++	
11					tot	tot	

Erklärung: Trypanosomenzahl im Blut: — keine, + wenige, ++ viele, +++ sehr viele.

Dosierung: 1 ccm der angegebenen Lösung pro 20 g Maus.

Tabelle VII
Arsenstamm II fest gegen Arsenophenylglyzin und Akridin, halbfest gegen Pyronin, nicht fest gegen Parafuchsin

Tag nach der Infektion	Pyronin				Akridin				Parafuchsin				Arsenophenyl- glyzin		Kontrolle	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	inf.	1 : 800	1 : 2500	1 : 2000	inf. 1 : 80	inf.	
1	inf. + 1 : 400	inf. +++	inf. + 1 : 300	+ 1 : 200	+ 1 : 150	+ 1 : 2500	+ 1 : 1500	+	inf.							
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	---	---	---	---	---	---	+
4	+++	+++	+++	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
5	+++	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
6	+++	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
7	tot	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	---	---	---	---	---	---	+
8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
9	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
10	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
11	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
12	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
13	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
14	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
15	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
16	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
17	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
18	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
19	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
20	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+

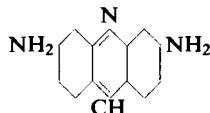
Erklärung: Trypanosomenzahl im Blut: — keine; + wenige; ++ viele; +++ sehr viele. Dosierung: 1 cm der angegebenen Lösung pro 20 g Maus

Unerwartet und von ganz besonderem Interesse dürfte die Feststellung sein, daß man mit Hilfe von Pyronin und verwandten Stoffen viel schneller einen Stamm arsenfest machen kann als mit den Arsenikalien selbst. Während, um den vollentwickelten Arsenstamm I zu erreichen, es oft langer Monate bedarf, kann man binnen ein paar Wochen einen pyroninfesten Stamm erzielen, der maximale Arsazetinfestigkeit und außerdem noch eine partielle Widerstandsfähigkeit gegenüber Arsenophenylglyzin besitzt. Da nun auch durch langjährige Behandlung mit Arsazetin keine wesentliche Festigkeit gegen Arsenophenylglyzin erreichbar ist, sehen wir, *um wieviel stärker der Farbstoff festigt.* Ich glaube, daß diese Tatsachen von der allergrößten Bedeutung sind. Ich hatte ja in meinem Vortrag in der Deutschen Chemischen Gesellschaft schon darauf hingewiesen, daß der Arsenozeptor nicht nur imstande sei, gegen Arsenikalien zu festigen, sondern auch gegen Antimon und Wismut. Da handelt es sich allerdings um Stoffe, die *derselben* chemischen Gruppierung angehören und daher boten diese Feststellungen nichts Wunderbares. Dagegen folgt aber aus den *obigen* Feststellungen — *daß Arsen auch fest macht gegen den Farbstoff und der Farbstoff gegen Arsen* — ohne weiteres, *daß der Arsenozeptor die gleiche Angriffsstelle für beide so verschiedenartige Typen bietet.*

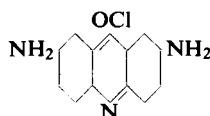
Nun, meine Herren, haben wir wenigstens einen Hinweis für die Erklärung dieser Tatsache. Wir wissen genau, welche Gruppierungen bei diesem Farbstoff in Frage kommen, der sich ableitet von dem Typus eines Diphenylmethanfarbstoffes, und zwar des *Diamidobenzhydrols*, dadurch, daß die beiden Benzolreste durch einen sogenannten Brückensauerstoff in feste Verbindung gebracht werden. Man sollte daher annehmen, daß die beiden Farbstoffe sich chemisch sehr nahestehen, das ist aber nicht der Fall, und schon äußere Umstände weisen darauf hin. So ist der Hydrolfarbstoff von violetter Farbe, während das Pyronin rot-orange ist mit wunderbarer Fluoreszenz. Diese weitgehenden Differenzen der Farbnatur entsprechen auch tiefen konstitutionellen Unterschieden insofern, als das *Diamidobenzhydrol* dem *Parachinoidtypus* angehört, während das Pyronin eine sogenannte *ortho-chinoide* Verbindung ist.

Ich darf hier wohl daran erinnern, daß die Parachinone durch Oxydation aromatischer Paradioxyverbindungen entstehen. So bildet sich aus dem Hydrochinon, dem Paradioxybenzol das gewöhnliche Chinon, aus 1,2 Dioxynaphthalin das sogenannte β -Naphthochinon, der zuerst bekannte Vertreter eines Orthochinons. In dem Chinon haben die Sauerstoffreste eine doppelte Bindung, und gerade der ungesättigte Charakter dieser Sauerstoffreste ist es, welcher eine so große Reaktionsfähigkeit verleiht. Wie neuerdings festgestellt, treten bei solchen ungesättigten Verbindungen *latente* Verwandschaften, sogenannte *Restaviditäten* auf, deren chemische Erklärung ich hier nicht berühren will. So ist z. B. das Parachinon imstande, Brom zu addieren. Ein typisches Beispiel solcher Restaviditäten zeigt, um ein bekanntes Beispiel anzuführen, das Kohlenoxyd, welches sich durch seine hohe Toxizität von der voll gesättigten Kohlensäure unterscheidet. Das Kohlenoxyd ist genau so befähigt, sich mit dem Hämoglobin zu verbinden, wie der Sauerstoff; außerdem verbindet sich das Kohlenoxyd mit metallischem Nickel zu Kohlenoxydnickel und dem entsprechenden Kohlenoxydeisen. In den erwähnten Farbstoffen sind nun solche chinoide Bindungen enthalten. So ist das Pararosanilin in Analogie zu setzen mit dem Parachinon. Wird das Pararosanilin reduziert, so entsteht aus dem intensiv roten Farbstoff das weiße Leukanilin, das durch Oxydation — genau wie Hydrochinon zu Chinon — wieder in den parachinoiden Farbstoff übergeführt wird. Auch biologisch treten die Unterschiede klar zutage, insofern als die parasitiziden Eigenschaften nur in dem Farbstoff voll entwickelt sind, dagegen in dem Leukoproduct vollkommen fehlen. *Wir werden daher folgern müssen, daß es der chinoide Zustand und die mit ihm zutage tretenden zwei Residualaktivitäten sind, die die biologische Wirkung an erster Stelle auslösen.*

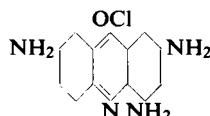
Nun haben wir uns davon überzeugt, daß unsere verschiedenen Arsenstämme gegen parachinoide Farbstoffe keine Festigung erfahren haben. Dieselben zeigen gegen den Typus der parachinoiden Farbstoffe, das Pararosanilin, nicht die geringste Resistenz. Diese tritt erst ein, wenn wir Diphenylmethanfarbstoffe in Anwendung ziehen, denen durch geeignete Substitution mit Sauerstoffresten (Pyroninreihe), oder mit Stickstoffresten (Akridinreihe), orthochinoide Konstitution zukommt. In der Tat haben wir uns überzeugen können, daß dieses eigentümliche Verhalten nicht nur bei den schon genannten Pyroninen, sondern auch bei bestimmten Vertretern des Akridingelbes auftritt,



das heißt Farbstoffen, in denen die Bindung der beiden Benzolkerne durch Stickstoff erfolgt. Ja, wir haben sogar gesehen, daß auch noch ein anderer orthochinoider Farbstoff



der sich nicht mehr von dem Diphenylmethan, sondern vom Diphenylamin ableitet und in welchem die beiden Phenylreste durch Sauerstoff verbunden sind, also ein Vertreter der Oxazine, ebenfalls in diese Reihe zu gehören scheint. Der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Dr. KEHRMANN verdanken wir einen Farbstoff folgender Konstitution:



Wir haben festgestellt, daß dieser Farbstoff sich verschieden verhält gegenüber normalen und arsenfesten Stämmen, insofern, als die letzteren erst durch stärkere Konzentration des Farbstoffes zur Abtötung gelangen. Bei diesen Versuchen ist nun eine weitere höchst interessante Beobachtung gemacht worden. Dr. RÖHL und Fräulein GULBRANSEN haben nämlich gefunden, daß unsere gewöhnlichen Trypanosomenrassen sich kurz vor dem Absterben violett färben, während der arsenfeste Stamm unter denselben Umständen und auch noch kurz nach dem Tode vollkommen farblos bleibt. *Es scheint also, als ob hier die Herabminderung der Avidität, die Einziehung des Chemozeptors auch dem Auge direkt sichtbar gemacht werden kann.*

Aus allem diesem folgere ich, daß der Arsenozzeptor nicht nur dazu bestimmt ist, Arsen und die nächstliegenden Metalloide an sich zu reißen, sondern daß er eine viel weitergehende Funktion hat, indem er eine große Reihe orthochinoider Verbindungen, deren genaue chemische Definition und Abgrenzung zu ergründen Aufgabe der Zukunft ist, zu fesseln vermag. *Es ist also der Arsenozzeptor eine chemische, auch auf Orthochinone abgepaßte Zwinge.*

Auf jeden Fall steht fest, daß eine scheinbar so spezifische Funktion wie die Arsenfestigkeit, auch ohne Hilfe von Arsenikalien durch eine Zahl rein organischer Substanzen erzeugt werden kann, und diese Tatsache dürfte nach manchen Richtungen hin auch von praktischer Bedeutung sein. So ist es sehr wahrscheinlich und möglich, daß durch Zuführung organischer Stoffe die Arsenempfindlichkeit der der Behandlung unterworfenen Objekte eine Beeinflussung erfahren kann, die zu einer erhöhten oder verminderten Empfindlichkeit führen kann.

Wenn man, um einen konkreten Fall zu benutzen, Akridingelb oder Pyronine, für die primäre Behandlung von Schlafkrankheit verwenden wollte, so müßte man in Erwägung ziehen, daß man hierdurch sehr leicht arsenfeste Trypanosomenstämme erzeugt, welche eine nachträgliche Behandlung mit Arsenikalien vereiteln würden.

In meinen Betrachtungen habe ich mich vorwiegend damit beschäftigt, eine klare Vorstellung zu geben über die Bedeutung, welche die Chemozeptoren für die Fixierung der Arzneistoffe überhaupt haben. Aber diese Feststellungen geben doch noch keinen vollen Aufschluß über den speziellen Wirkungsmechanismus der Arzneimittel gegenüber Trypanosomen. Das Trypanosoma hat ja schon eine hohe Differenzierung: es hat den Protoplasmaleib, Hauptkern — einen Nebenkern, den *Blepharoplast*, die undulierende Membran. Es wäre also immerhin von Wichtigkeit, zu entscheiden, ob sich die Chemozeptoren *diffus über das ganze Protoplasma verteilen, oder ob noch irgendwelche Unterschiede zwischen den einzelnen Zellkonstituenten bestehen*. In dieser Beziehung habe ich nun schon vor einer Reihe von Jahren einige sehr interessante Beobachtungen machen können — die ich kurz in den Harben Lectures erwähnt habe —, und die dafür sprechen, daß in den Zelfunktionen prinzipielle Unterschiede vorhanden sein müssen. Ich hatte damals bei dem Arsenstamm I mit Hilfe eines „*Trypozid*“ genannten Präparates, das im wesentlichen wohl ein etwas zersetzes Arsenophenylglyzin darstellte, eine weitere Festigung erzielt, die darin zutage trat, daß, wenn infizierte Tiere am ersten Tage nach der Infektion mit dem Präparat behandelt wurden, die Infektion auch von Dosen, die den Ausgangsstamm abtöteten, nicht im mindesten beeinflußt wurde. Damals habe ich auch eine außerordentlich überraschende Beobachtung gemacht. Wenn wir nämlich im Reagenzglas den Ausgangsstamm und den Trypozidstamm verglichen, so zeigte sich ganz wider Erwarten, daß Lösungen 1:500 den festen Stamm in 3—7 Minuten bewegungslos machten, während der gewöhnliche Stamm unter diesen Umständen bis zu 50 Minuten am Leben bleiben konnte. Wir hatten also hier die paradoxe Erscheinung, daß der feste Stamm gegen das betreffende Arsenikal weit empfindlicher war als der normale Stamm. Diese Feststellung stand aber doch in scharfem Gegensatz zu dem Tierversuch, und es war daher notwendig, Kontrollen vorzunehmen, derart, daß die beiden Stämme mit stufenweisen Verdünnungen des Chemikals versetzt, und daß dann diese Mischungen Tieren injiziert wurden. Es zeigte sich in bester Übereinstimmung mit dem Tierversuch, daß bei dieser Versuchsanordnung der arsenfeste Stamm weit schwerer abgetötet wurde als der normale Stamm.

Tabelle VIII

Abtötung im Reagenzglas

Trypozidlösungen 1:500 in vitro

Ausgangsstamm unbeweglich nach 30—40 Min.

Halbfester Arsenstamm II unbeweglich nach 3—7 Min.

Aus diesem gegensätzlichen Verhalten ergibt sich eine Gruppierung des Zelleibes in zwei gleiche Teile:

1. Biologische Substrate, die mit der Beweglichkeit des Protoplasmas als solchem in Konnex stehen. Diese Substanzen zeigten eine ausgesprochene Überempfindlichkeit gegenüber dem verwandten Arsenikal. Im Gegensatz hierzu waren aber

2. Substrate, die mit der Vermehrung der Parasiten in Zusammenhang stehen, unterempfindlich. Ich habe dieses Resultat schon in den Harben Lectures in kurzer Weise dadurch erklärt, daß der Kern oder besser der Chromidialapparat unterempfindlich, das Protoplasma überempfindlich geworden sei.

Nun, meine Herren, ich glaube, es wahrscheinlich machen zu können, daß es bei der Bekämpfung der Trypanosomenerkrankungen im wesentlichen darauf ankommt, den Anteil, der die Vermehrung der Parasiten beherrscht, therapeutisch zu beeinflussen. Ich habe schon in meinem Vortrage in der Berliner Medizinischen Gesellschaft darauf hingewiesen, daß BUSK die Beobachtung gemacht hat, daß das Trypanrot für Paramäzien an und für sich gar nicht schädlich ist, indem sie wochenlang in starken Trypanrotlösungen zu leben vermögen, daß sie jedoch dabei ihre Fortpflanzungsfähigkeit einbüßen und daß sich diese Hemmungen selbst noch in sehr großen Verdünnungen geltend machen. Ich habe damals auch darauf hingewiesen, daß das Trypanrot ganz spezielle Beziehungen zu den die Vermehrung auslösenden Komponenten haben kann. Durch die Feststellung von BUSK erklärt sich wohl in einfachster Weise das zuerst von mir in Gemeinschaft mit SHIGA erbrachte Beispiel der sogenannten „indirekten“ Wirkung des Trypanrots, daß nämlich im Trypanrot die Parasiten nicht geschädigt werden, daß aber trotzdem im Tierkörper eine Sterilisation eintritt. *Es ist ja ganz offenbar, daß bei so kurzlebigen Parasiten, wie sie die Trypanosomen darstellen, eine Verhinderung der Vermehrung identisch ist mit einer Sterilisation des Organismus, wenn sie nur alle Parasiten gleichmäßig trifft.* So, meine Herren, ist vielleicht auch die Tatsache zu erklären, die neuerdings bei Untersuchung des als eine so mächtige Waffe gegen Trypanosomeninfektionen erkannten Arsenophenylglyzins beobachtet worden ist. SCHILLING und UHLENHUTH haben nämlich konstatiert, daß die Trypanosomen selbst in relativ starken Lösungen des Arsenophenylglyzins nicht zur Abtötung gelangen. Wenn wir aber den oben geschilderten Misch-Injektionsversuch machen, so überzeugt man sich leicht, daß unter diesen Verhältnissen das Arsenophenylglyzin eine nicht unerhebliche Wirkung ausübt, indem selbst Mischungen von Blut mit einer Lösung, die nur $1/800$ Arsenophenylglyzin enthielt, ein Angehen der Infektion verhindert. Wir werden daraus folgern müssen, daß das Arsenophenylglyzin in besondere Beziehungen tritt zu den der Zellteilung resp. der Vermehrung der Parasiten dienenden Apparaten und Organen. Beobachtungen von Dr. ROEHL und Dr. NEVEN sprechen dafür, daß ähnliches auch bei den andern Arzneimitteln der Fall ist und daß bei Verwendung kleiner Dosen, die bei Menschen in Betracht kommen, nicht die *brüsk*e Abtötung der Parasiten die Hauptsache ist, daß es vielmehr ausreicht, wenn jeder einzelne Parasit *teilungsunfähig*, also steril gemacht wird. Der Ausdruck „*Therapia sterilans*“, der ja ursprünglich andeuten sollte, daß der Organismus von den Parasiten befreit und so steril geworden ist, deckt also bei vielen Arzneistoffen *gleichzeitig auch das Wesen dieses Vorganges*.

Sinn der experimentellen Therapie ist es ja, durch ganz systematische, rationelle und möglichst varierte Tierversuche, die sich nicht auf *eine*, sondern auf ganz verschiedene Tierspezies erstrecken und die Heilbedingungen festlegen sollen, ein

wirklich optimales Heilmittel, das den Versuch am Menschen *wert* ist, ausfindig zu machen. Aber mit diesem therapeutischen Versuch fängt erst die schwere Arbeit an. Die Geschichte der Medizin lehrt, daß diese Aufgabe eine außerordentlich schwierige ist. Wird doch selbst bei Arzneimitteln, die wie Quecksilber, Chinin usw. schon seit Jahrhunderten bewährt sind, noch immer die zweckmäßigste Form gesucht. Bei einem neuen Heilmittel gar sind die Schwierigkeiten ganz besondere, weil wir hier überhaupt erst den richtigen Weg ausfindig machen müssen und damit zu rechnen haben, daß *spezielle Kontraindikationen*, die auf spezifische Überempfindlichkeit zurückzuführen sind, *besondere Gefahren* bei der Einführung eines neuen Mittels bedingen. Das gilt besonders für die Arsenikalien. Hier hat es sich, wie bekannt, herausgestellt, daß das Atoxyl unerwarteterweise verschiedenartige Störungen, insbesondere aber die so außerordentlich bedenkliche Amaurose auszulösen imstande ist. Man hat aus diesen Unfällen schon einige wichtige und praktische Konsequenzen gezogen. Man hat festgestellt, daß Patienten, die irgendwelche Augenstörungen haben, überhaupt nicht dieser Kur unterworfen werden dürfen. Französische Autoren haben gefunden, daß beigemengte anorganische Arsederivate, die in den früheren *Atoxylpräparaten* nicht immer ausgeschlossen waren, die Rolle als *Schrittmacher* für die schweren Schädigungen übernehmen, und daß man aus diesen Gründen nur chemisch reines Arsanilat verwenden darf. Weiterhin habe ich zuerst von R. KOCH davon Kenntnis erhalten, daß bei längerer Anwendung von Atoxylien Überempfindlichkeiten auftreten, die lange Zeit bestehen können. Es ist daher auch jetzt das Bestreben hervorgetreten, die Atoxylkuren nicht beliebig und in schematischer Weise, sondern mit längeren Intervallen vorzunehmen, um eben der Entstehung der Überempfindlichkeit, der Voraussetzung der Schädigungen, aus dem Wege zu gehen.

Auf Veranlassung von Exzellenz KOCH werden nun einige der Substanzen, insbesondere das Azetyl derivat des Atoxyls — das Arsazetin — und das Arsenophenylglyzin, in Afrika auf ihren Heilwert untersucht, jedoch bin ich noch nicht in der Lage, über die Heilresultate Auskunft zu geben. Da sich nun aber herausgestellt hat, daß das Arsazetin, trotzdem es im Tierversuch viel günstiger wirkt und im allgemeinen weit besser vertragen wird als das Atoxyl, doch auch beim Menschen die bekannten Augenstörungen hervorrufen kann,³ lege ich auf die *Anwendung des Arsenophenylglyzins einen weit größeren Wert*, da es diese Nebenwirkungen nicht hat und im Tierversuch gegenüber Trypanosomen viel energischer wirkt als Atoxyl, Arsazetin und Orsudan. Es ist das Arsenophenylglyzin von einer großen Zahl von Untersuchern (SCHILLING, UHLENHUTH, FRIEDBERGER, WENDELSTADT, WASSERMANN, FLEXNER, TERRY, RÖHL) bei verschiedenen Tierarten mit allergrößtem Erfolge versucht worden. Die Heilung erfolgt durch eine einzige Injektion einer großen, aber immerhin nicht lebensgefährlichen Dosis. Selbst wenn bei einem solchen Versuch einige wenige Tiere der Vergiftung erliegen, so würde das, wie ich vorstehend schon erwähnt habe, auch nichts schaden, da es nur eine Frage der Rentabilität ist, wenn von 100 Tieren einer trypanosomeninfizierten Herde vielleicht 90 durch eine einzige Injektion zur Heilung kommen und die anderen zehn der Vergiftung erliegen. Es ist immer besser, diesen Schaden zu erdulden, als den ganzen Bestand an der Erkrankung aussterben zu lassen.

Bei Menschen haben wir allerdings diese Eventualität, daß nämlich die Heildose Schaden hervorruft, unter allen Umständen zu vermeiden. Diese Aufgabe ist beim Arsenophenylglyzin nur langsam und mit der größten Vorsicht zu lösen. Es wäre ja am einfachsten, daß man mit kleinen Dosen arbeiten und die Arsenophenylglyzin-

³ Benennen möchte ich, daß das Arsazetin bei leichter beeinflußbaren Erkrankungen, wie Pellagra und Rekurrens, mit Vorteil angewandt werden kann. Dagegen hat die Hoffnung, durch energische Arsazetinkuren eine Abtötung der Syphiliserreger zu erzielen, sich nach mir zugegangenen Berichten nicht erfüllt. In Rücksicht auf die oben erwähnten, vorläufig nicht ganz vermeidbaren Augenstörungen glaube ich daher von einer Verwendung der Atoxylien (Arsanilat, Arsazetin) bei Syphilis im allgemeinen abraten zu sollen. In Betracht kämen sie höchstens bei Ausnahmefällen, insbesondere solchen, die gegen Quecksilber- und Jodbehandlung sehr rebellisch sind.

kur ähnlich wie die Quecksilberbehandlung durchführen würde, aber ich glaube, daß dieser Weg nicht zweckmäßig ist, da bei dem andauernden Gebrauch von Arsenophenylglyzin Überempfindlichkeiten entstehen können, die die Weiterbehandlung unmöglich machen. Abgesehen hiervon können sich bei lang andauernder schwacher Behandlung, sofern durch dieselbe die Parasiten nicht abgetötet werden, auch feste Stämme herausbilden. So hat Professor SCHILLING eine rasche Entstehung von Arsenfestigkeit beim Hunde nach Arsenophenylglyzin schon beobachteten können. Wenn wir aber mit möglichst großen Dosen arbeiten wollen — und es können vielleicht 2—3 g für die Sterilisierung des infizierten Menschen notwendig sein — so wachsen mit der Größe der Dosis und der größeren Heilchance auch die Bedenken. Sie sehen, wir befinden uns hier in einer etwas schwierigen Situation: ganz große Dosen, die zur Sterilisierung ausreichen, sind vielleicht bei einzelnen Individuen nicht ohne Gefahr anzuwenden, während die Verwendung häufiger kleiner Dosen wieder andere Nachteile mit sich bringt.

Wie sollen wir nun den therapeutischen Kurs zwischen dieser Scylla und Charybdis finden? Ich denke, auch hierüber geben unsere neueren Versuche Aufschluß. Sollten bei den höheren notwendigen Dosen Nebenwirkungen eintreten, so ist es möglich, die Arsenophenylglyzindosis dadurch zu reduzieren, daß man gleichzeitig Kombinationsmittel, insbesondere Tryparasan reicht. Bei Maus und Kaninchen haben wir uns davon überzeugt, daß eine solche Kombination außerordentlich vorteilhaft wirkt.

So kann man ein trypanosomeninfiziertes Kaninchen heilen, wenn man ihm pro Kilogramm 0,015 Arsenophenylglyzin — ungefähr den 17. Teil der Dosis toxicum — intravenös injiziert und gleichzeitig per Schlundsonde ein größeres Quantum des gänzlich unschädlichen Tryparosans einführt. Auf Grund solcher Versuche hoffe ich, daß es möglich sein wird, die Sterilisation schon mit einer weit kleineren Dose Arsenophenylglyzin auszuführen, als dies bei Arsenophenylglyzin allein möglich ist. Und ich glaube auch, daß dieser Weg die Möglichkeit bietet, auch bei Menschen in *einem* Akt — *verte et jucunde* — die Therapia sterilans durchzuführen. Sie sehen, daß hier noch eine intensive Arbeit experimenteller und klinischer Art vor uns liegt. Wir sollten uns aber die Arbeit nicht unnütz erschweren dadurch, daß wir diese Therapie zunächst an Fällen ausprobieren, die, schon länger behandelt, oft rückfällig geworden sind und die nach meiner Ansicht dem therapeutischen Vorgehen große Schwierigkeiten bieten können. Gerade bei den Tierversuchen habe ich mich vielfach überzeugt, daß die Behandlung der Rezidive bei verschiedenen Tierspezies z. B. der Maus — *nicht* Kaninchen! — ganz besondere Schwierigkeiten bietet: so außerordentlich leicht es ist, eine Maus primär zu behandeln und auch noch wenige Stunden vor dem Tode mit Sicherheit der Heilung zuzuführen, so schwer und unsicher ist die Behandlung eines Rezidivs, selbst bei ganz minimalen Mengen von Trypanosomen. Wenn wir daher die systematische Sterilisation der menschlichen Schlafkrankheit versuchen wollen, so würde es sich zunächst darum handeln, diese Sterilisierung nur an ganz frischen, noch nicht vorbehandelten Fällen zu erproben. Erst dann, wenn hierbei gute Resultate erzielt sind und an solchen die beste Behandlungsmethode ausprobiert ist, kann man sich auch den schwierigeren Aufgaben zuwenden. Wenn von Anfang an zu große Anforderungen an die Leistungen eines Mittels gestellt werden, kann es nicht wundernehmen, daß dasselbe versagt. Ist doch auch der praktische Nutzen des Tuberkulins, welches jetzt als Heil- und diagnostisches Mittel sich immer glänzender bewährt, im Anfang dadurch verdunkelt worden, daß in Kliniken und Krankenhäusern viel zu schwere, überhaupt nicht mehr heilbare Fälle an erster Stelle der Behandlung unterworfen wurden.

Auf jeden Fall kann ich sagen, daß von der großen Reihe der Arzneistoffe keines im Tierversuch so glänzende Resultate ergeben hat, wie das Arsenophenylglyzin, und so darf man wohl hoffen, daß es auch der vereinten Arbeit möglich werden wird, dasselbe der Therapie menschlicher Erkrankungen dienstbar zu machen.

Nachschrift

Seither sind mir durch gütige Vermittlung des Reichskolonialamtes die ersten Mitteilungen über die Anwendung des Arsenophenylglyzins zugekommen, die von den Herren Stabsarzt Prof. Dr. KLEINE, Stabsarzt Dr. v. RAVEN und Oberarzt Dr. ECKARDT herühren. Es hat sich bei der Anwendung des Arsenophenylglyzins ergeben, daß einmalige Dosen von 0,5 g die Trypanosomen auf längere Zeit zum Verschwinden bringen und keinerlei Nebenerscheinungen verursachen. Auch Doppel-dosen von 0,75 g an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurden ohne Beschwerden angewandt. Auch von Herrn Professor KONRAD ALT in Uchtspringe sind mehrfach Doppel-dosen von 1,0 g wiederholt in Anwendung gezogen worden, so daß von den viel resisterenteren Negern sicher auch diese Dosis gut vertragen wird. Da nun nach den Tierversuchen die Chance des Dauererfolges mit der Größe der Dosis hyperbolisch wächst, hoffe ich, daß die ebengenannten Mengen bei einem Teil der Fälle vielleicht schon zu einer Heilung ausreichen können.

Chemotherapie von Infektionskrankheiten*†

P. EHRLICH

Hochgeehrte Herren! Ich bin der Aufforderung, in Ihrem Kreise über spezifisch-therapeutische Bestrebungen zur Beeinflussung der Infektionskrankheiten zu sprechen, mit besonderer Freude und um so lieber nachgekommen, als ich mit meinem verehrten und lieben Freunde AUGUST WASSERMANN mich in die Behandlung dieses Themas zu teilen habe, der die spezifische Immuntherapie hier vor Ihnen behandeln wird. Gerade durch die Eigenart der vom Organismus erzeugten Antikörper, die durch ihre strenge Spezifität charakterisiert sind, ist die Möglichkeit einer spezifischen Beeinflussung der Infektionerreger auf chemischem Wege neuerdings, aber nicht ganz zu Recht, in den Hintergrund gedrängt worden. Ich brauche hier nur daran zu erinnern, daß ja der Ausdruck „spezifische Therapie“ ursprünglich rein chemisch aufgefaßt wurde, wie am klarsten daraus hervorgeht, daß man von alters her gewohnt ist, die Anwendung von Quecksilber, Jod usw. als „spezifische Therapie kat exochen“ zu bezeichnen.

Es ist nun ohne weiteres klar, daß diese beiden Gebiete, die spezifische *Immuno-* und *Chemotherapie* sich in wichtigen Punkten begegnen, insofern als auch die Auseinandersetzung von Antikörpern bei der Chemotherapie eine bedeutende Rolle spielen kann. Aber andererseits ist doch der Unterschied der beiden Richtungen ein sehr großer, indem es sich bei der Immunotherapie um komplizierte Reaktionsprodukte tierischer Organismen, die verschiedenartigen Antikörper handelt, die ihrer Entstehung nach eine strenge Spezifität aufweisen und ausschließlich gegen die Bakterien oder deren giftige Produkte gerichtet sind. Einen schädigenden Einfluß üben diese Substanzen an und für sich, wenn wir von den Ballaststoffen, die den blutliefernden Tieren entstammen, absehen, überhaupt nicht aus. In dieser Hinsicht stellt die Serumtherapie das Ideal jeder Therapie dar, indem die Heilstoffe ausschließlich die Parasiten abtöten, ohne den Körper zu schädigen. Deswegen wird auch jeder Verständige in allen Fällen, in denen die Immuntherapie — gleichgültig ob in aktiver oder passiver Form — anwendbar ist, dieser vor jeder anderen Therapie den Vorzug geben. Leider aber ist — im Gegensatz zu den durch Bakterien bedingten Krankheiten — bei einer Reihe von Infektionen die erfolgreiche Bildung der Antikörper nicht in der notwendigen Weise möglich. Das gilt besonders für eine Reihe von Erkrankungen, die durch Vertreter der Protozoen, die Malaria-Plasmodien, die Trypanosomen, die Piroplasmen sowie die pathogenen Spirochäten hervorgerufen werden. Hier weist schon der klinische Verlauf darauf hin, daß die salutäre Reaktion des Organismus in der Natur der Parasiten ernstlichen Hindernissen begegnet. In diesen Fällen müssen wir daher versuchen, den Heilprozeß in anderer Weise zu begünstigen, indem wir die Parasiten chemisch abzutöten versuchen. Daß solches möglich ist, ist allbekannt, und ich brauche hier wohl nur an die Chininbehandlung der Malaria, die Quecksilber- und Jodbehandlung der Syphilis und die Atoxylbehandlung der Trypanosomenkrankheiten aus neuerer Zeit zu erinnern.

Daß alle Stoffe, die wir zu solchen Zwecken anwenden, Gifte sind — das heißt, daß sie nicht, wie die Antikörper, die Organe unbehelligt lassen — sondern in Dosen, die therapeutisch Nutzen schaffen, auch Schädigungen des Körpers selbst auszulösen imstande sind, ist ja ohne weiteres klar. Gerade aus diesem Grunde schien es notwendig, dieses Gebiet der Therapie einer eingehenden und systematischen

* [Reprinted from *Z. ärztl. Fortbild.*, 1909; cf. Bibl. 206.]

† [Lecture, delivered to the Verein für ärztliche Fortbildung, Berlin, 1 December 1909.]

Bearbeitung zu unterwerfen, und deshalb habe ich mich in den letzten Jahren vorwiegend dieser Aufgabe gewidmet.

Wenn ich meine Erfahrungen auf diesem Gebiet hier kurz skizzieren will, so muß ich um Verzeihung bitten, daß ich der Klarheit halber auch vieles, was ich schon in früheren Vorträgen entwickelt habe und das daher einem großen Teil von Ihnen schon bekannt ist, nochmals erläutere. Aber das Gebiet ist doch immerhin ein so kompliziertes und schwieriges, daß man in demselben nicht mit Eilzugs geschwindigkeit vorwärtsstürmen kann, sondern zufrieden sein muß, wenn nur überhaupt ein allmählicher Fortschritt erreichbar ist. Ich habe gerade im Anfang meiner chemotherapeutischen Studien meine Mitarbeiter, die durch die Eintönigkeit der Arbeit und den langsamem Fortschritt oft entmutigt waren, immer und immer damit getröstet, daß sie doch überlegen sollten, wie minimal unsere Fortschritte im Laufe von *Jahrhunderten* gewesen sind!

Nun meine Herren darf ich mir vielleicht gestatten Sie einen Blick in die Werk stätte chemotherapeutischen Arbeitens tun zu lassen. Beherrscht wird das ganze Gebiet von einem ganz einfachen, ich möchte sagen selbstverständlichen Grundsatz. Wenn für die *Chemie* das Gesetz gilt: *corpora non agunt nisi liquida*, so ist für die Chemotherapie maßgebend: *corpora non agunt nisi fixata!* Auf den speziellen Fall angewandt, soll letzteres heißen, daß Parasiten nur von solchen Stoffen abgetötet werden können, zu denen sie eine gewisse Verwandtschaft haben, dank deren sie von den Bakterien verankert werden. Solche Stoffe bezeichne ich als *parasitotrop*. Nun sind, wie erwähnt, alle Substanzen, die zur Abtötung der Parasiten dienen, auch Gifte, — d. h., sie haben Verwandtschaft zu lebenswichtigen Organen, sind also gleichzeitig auch *organotrop*. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß nur solche Substanzen praktisch als Heilstoffe Verwendung finden können, in denen Organotropie und Parasitotropie in einem richtigen Verhältnis stehen. — Um nun praktisch weiter zu kommen, schien es notwendig, sich nicht mit diesen primordialen Vorstellungen zu bescheiden, sondern tiefer in den Mechanismus einzudringen und zu sehen, in welcher Weise die Arzneistoffe von den Zellorganen fixiert werden. Und hier waren es besonders die Trypanosomenstudien, vor allem die eingehende Untersuchung der arzneifesten Stämme, die zu ganz eindeutigen Vorstellungen über den Vorgang der Fixierung führten. Wie den meisten von Ihnen wohlbekannt, sind auf dem Gebiete der Trypanosomenstudien in den verschiedensten Laboratorien eine große Reihe von Stoffen — ich möchte sie auf mehrere Tausend beziffern — untersucht worden, und es sind manche dabei gefunden, die imstande sind, Heilwirkung bei trypanosomeninfizierten Tieren auszulösen. Wenn man aber genauer zusieht, so ist die Zahl der chemischen Stoffe, die diesen Zweck erreichen, doch eine minimale, indem es sich nur um eine sehr beschränkte Zahl chemischer Gruppen handelt, und zwar

1. die Gruppe der Arsenikalien — in der historischen Reihenfolge: arsenige Säure, Atoxyl und dann später die neueren Substitutionsprodukte der Phenylarsinsäure, Arsacetin und Arsenophenylglycin, weiterhin auch Antimonialien.

2. bestimmte Azofarbstoffe: das von Dr. v. WEINBERG hergestellte Trypanrot, das von mir und SHIGA untersucht wurde; Trypanblau, Trypanviolett von MESNIL; und

3. bestimmte basische Triphenylmethanfarbstoffe: Parafuchsin, Methylviolett, Pyronin usw.

Gegen alle diese drei Klassen ist es gelungen, in systematischer Weise spezifisch feste Trypanosomenrassen zu erzielen. So ist ein gegen Fuchsin gefestigter Stamm auch fest gegen die verwandten basischen Farbstoffe, nicht aber gegen die Azofarbstoffe und nicht fest gegen Arsenikalien.

Ein genaueres Studium zeigte nun — und es erwies sich hier besonders der gegen Atoxyl und Arsacetin feste Stamm als sehr geeignet — daß man in dem Protoplasma

der Trypanosomen bestimmte Gruppierungen — *Chemozeptoren* — annehmen muß, die für eine bestimmte Klasse besondere Verwandtschaft besitzen und imstande sind, solche an die Zelle zu verankern. So konnte ich nachweisen, daß die Arsenikalien aufgenommen werden durch einen *Arsenozeptor*, der imstande ist, das Arsen in der dreiwertigen Form, wie es in der arsenigen Säure vorhanden ist, an sich zu fesseln. Diese Festigkeit der Trypanosomen kommt aber nicht etwa — wie ich klar erwiesen habe — dadurch zustande, daß der Arsenozeptor aus den Trypanosomenmassen ganz verschwindet, sondern derselbe bleibt erhalten und erfährt bei den für die Festigung notwendigen Aktionen nur eine rein chemisch zu denkende Herabminderung der Affinität zum Arsenrest. Diese Aviditätsverminderung erklärt in einfacherster Weise, warum zur Abtötung der festen Trypanosomen viel größere Mengen des Arsenikale notwendig werden, denn die geringe Avidität kann eben nur durch einen entsprechenden Überschuß des Arsenikals überwunden werden, wenn die zur Abtötung der Parasiten notwendige Menge schließlich verankert werden soll.

Nach diesen Vorbemerkungen möchte ich Ihnen nun in kurzen Zügen auch die Arbeitsmethoden klarlegen, die für diese Studien dienen. Sie werden sehen, daß die Schwierigkeit der Untersuchungen durchaus nicht in der Technik gelegen ist, da es sich hier um Experimente der allereinfachsten Art handelt. Es gibt wohl kaum ein wichtiges Gebiet, in dem die Technik so einfach ist, und das ganze ausschließlich von der richtigen Disposition und der richtigen Deutung der Beobachtungen beherrscht wird. Eine Erschwerung dieser Studien besteht aber besonders in einer geradezu unabsehbar großen Zahl von Einzelversuchen, die an verschiedenen Tieren und den differentesten Tierspezies vorgenommen werden müssen, und die nicht nur eine ganz außergewöhnlich große Menge Arbeit, sondern eine noch größere Menge Geld in Anspruch nehmen. Es gibt gewiß viele Aufgaben, bei denen man durch Entwicklung einer besonderen geistigen Fidigkeit auch mit kleinen materiellen Mitteln wichtigste Resultate finden kann ebenso, wie es einem Fachmann auch möglich ist, ein kompliziertes Schloß mit einem Stückchen Draht zu öffnen; aber wo solche praktisch-therapeutische Aufgaben in Frage stehen, kommt man in dieser Weise nicht vorwärts. Hier ist die Tür so verriegelt und verrammelt, daß sie nur mit Gewalt gesprengt werden kann, ebenso, wie eine Festung heute nicht mehr durch Verrat und einen kleinen Schlüssel, sondern nur noch durch Pulver und Geschoß erobert werden kann.

Um nun auf einzelne Details der Versuchsführung einzugehen, so ist es ja das nächstliegende, daß man die Parasiten direkt mit den betreffenden Substanzen mischt und dann durch mikroskopische Beobachtung — es handelt sich meist um bewegliche Parasiten — feststellt, ob dieselben überhaupt von dem Mittel geschädigt werden. (Lähmung, Hemmung der Bewegungen, Aufquellung usw.) Natürlich muß man bei diesen Mischversuchen innerhalb bestimmter Konzentrationsgrenzen bleiben, denn der Begriff des Giftes ist ja immer ein relativer, und auch unschuldige Substanzen wie Kochsalz wirken abtötend auf lebende Gebilde, wenn sie nur genügend konzentriert sind. Neben diesem Mischversuch *in vitro*, der also die Beeinflussung der Parasiten durch ein bestimmtes Chemikale direkt vor Augen führt, müssen aber gleichzeitig Versuche *in vivo* angestellt werden, das heißt, *Heilversuche* an infizierten Tieren. Hierbei ergeben sich im allgemeinen drei Möglichkeiten (vgl. auch die *Übersichtstabelle am Schluß*):

1. Die Substanz bewirkt *in vitro* keine Abtötung und hat auch keine Heilwirkung. Es bedeutet das: *Fehlen spezifischer Chemozeptoren in den Trypanosomen*.
2. Die Wirkung beim Mischversuch ist eine sehr starke, der Heilversuch dagegen versagt vollkommen. Ein Beispiel hierfür bietet der bekannte Versuch von ROBERT KOCH, der nachwies, daß Sublimat, bei milzbrandinfizierten Tieren angewandt, in Dosen, die zur Abtötung der Milzbrandbazillen *in vitro* mehr als ausreichend

waren, im Tierversuch nicht die geringste Wirkung ausühte, sondern daß die Tiere an Sublimatvergiftung starben. In diesem Falle hatten also die Organe (der Wirt) das gesamte Quecksilber für sich in Beschlag genommen, oder es hatte, wie man das auch ausdrücken kann, *die Organotropie die Parasitotropie vollkommen und bis zur Wirkungslosigkeit in den Schatten gestellt.* Ähnliche Beobachtungen habe ich mit BECHHOLD bei bromierten und halogenierten Phenolen machen können. Wir haben gefunden, daß diese Substanzen in großen Verdünnungen auf bestimmte Bakterien wirken, im Tierversuch aber vollkommen wirkungslos sind. Daß es sich hier um Assoziationen, um Verbindungen mit Eiweißstoffen handelt, ergibt sich schon daraus, daß selbst durch Ersatz des Wassers durch Eiweißlösung die Desinfektionskraft auf Bakterien außerordentlich heruntergesetzt wird. Ganz eklatante Fälle hat auch HATA im Speyerhause letzthin beobachtet. Er fand eine größere Reihe von Stoffen z. B. Methylenblau, die Rekurrensspirillen im Reagenzglas in einer Verdünnung von 1 : 6000000 abtöteten. Injiziert man aber diese Substanzen Mäusen, die mit Rekurrens infiziert sind, derart, daß der Farbstofftitre der Gesamtmaus über 500mal so groß ist, als zur Abtötung der Spirillen ausreichend ist, so gelingt es nicht im mindesten, die Krankheit günstig zu beeinflussen. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Relation von Organotropie und Bakteriotropie nicht einmal 1 : 500 erreicht, das heißt, therapeutisch außerordentlich ungünstig ist.

3. Die Substanz ist im Reagenzglas ganz unwirksam, übt dagegen im Tierkörper im Heilversuch eine schöne und starke Wirkung aus. Man bezeichnet das neuerdings als *paradoxe* oder *indirekte Wirkung*. Hier liegen zwei verschiedene Möglichkeiten vor:

a. Es ist schon MESNIL aufgefallen, daß das Atoxyl, das im Heilversuch beim Menschen — nach den Angaben von ROBERT KOCH — noch in dem Verhältnis 1 : 120000 (0,5 g Atoxyldosis) die Trypanosomen binnen 5 Stunden abtötet, selbst in konzentrierten Lösungen keine Spur von Abtötung unter dem Mikroskop erkennen läßt. Ich habe nun mit meinen Mitarbeitern den Nachweis erbringen können, daß in diesen Fällen die Wirkung des Atoxyls *in vivo* dadurch zustande kommt, daß die Substanz im Körper zu einer Verbindung, dem Paraaminophenyl-arsenoxyd reduziert wird, das selbst in ganz außerordentlichen Verdünnungen die Trypanosomen noch abtötet. Der chemische Grund dieser Erscheinung ist darin zu sehen, daß im Atoxyl und seinen Verwandten der Arsenrest *fünfwertig* wie in der *Arsensäure* fungiert und daher keine Affinitäten mehr besitzt. In den genannten Reduktionsprodukten ist dagegen das Arsenmolekül in ungesättigter *dreiwertiger* Form wie in der arsenigen Säure vorhanden. Es besitzt noch Restaviditäten, mit Hilfe deren es imstande ist, sich chemisch zu addieren. Oder mit anderen Worten: der Arsenozzeptor ist nur auf *dreiwertiges* Arsenradikale eingestellt und ist daher nicht imstande, auch *fünfwertiges* an sich zu reißen. Ich denke wohl, daß die Mehrzahl der Fachgenossen, z. B. FRIEDBERGER, auch LEVADITI und UHLENHUTH, sich dieser meiner Erklärung der *indirekten* Atoxylwirkung angeschlossen haben, teils pure, wie FRIEDBERGER auf Grund seiner Thioglykolversuche, teils mit gewissen Modifikationen.

b. Die zweite Möglichkeit der indirekten Wirkung ist wieder auf eine ganz andere Weise zu erklären. Man kann nämlich Fälle beobachten, und es findet sich das besonders bei der Gruppe der basischen Farbstoffe, in denen bestimmte Konzentrationen die Trypanosomen im Mischversuch anscheinend gar nicht schädigen und nichtsdestoweniger im Heilversuch eine sehr eklatante Wirkung ausüben. Um über diese Erscheinung ins klare zu kommen, empfiehlt es sich, eine zweite Versuchsf orm anzuwenden, die darin besteht, daß man die Gemische von Trypanosomenblut und den betreffenden Chemikalien, und zwar gleich eine ganze Reihe verschieden abgestufter Gemische, einem Satz von Tieren injiziert und die Resultate beobachtet. Nimmt man z. B. ein bestimmtes Pyronin, so werden durch Lösung von 1 : 3000

die Parasiten anscheinend noch deutlich geschädigt, aber in Verdünnungen von 1 : 20000 bis 1 : 60000 zeigen sie nicht die mindeste Alteration. Injiziert man aber so schwache Gemische, so geht die Infektion nicht an. Das erklärt sich nur dadurch, daß die Parasiten als solche nicht von dem Stoff abgetötet werden, daß aber die Substanz mit bestimmten Apparaten, die mit der Vermehrung der Parasiten im Zusammenhang stehen, und deswegen wohl dem Kernapparat im weitesten Sinne angehören, in Verbindung treten und dadurch verhindern, daß eine Vermehrung eintreten kann. So hat z. B. BUSK gefunden, daß das Trypanrot für bestimmte Ciliaten, speziell Paramäcien, an und für sich gar nicht schädlich ist, indem sie wochenlang in starken Trypanrotlösungen zu leben vermögen, daß sie jedoch dabei ihre Fortpflanzungsfähigkeit einbüßen, und daß sich diese Hemmungen selbst noch in sehr großen Verdünnungen geltend machen.

In dieser Beziehung ist es von größter Bedeutung, daß es Dr. WERBITZKI gelungen ist, diese Anschauung in augenfälliger Weise experimentell zu erhärten. Er wies nach, daß eine Reihe orthochinoider Farbstoffe (Dr. L. BENDA, Prof. KEHRMANN) befähigt ist, den Blepharoplasten der Trypanosomen zum Verschwinden zu bringen und sogar eine blepharoplastenfreie Trypanosomrasse zu erzielen, die nun durch zwanzig Passagen als solche fortgezüchtet wird (Fig. 1, p. [571]).*

Bei Parasiten aber, die eine so kurze, nur auf wenige Stunden beschränkte Lebensdauer haben, ist eine Aufhebung der Vermehrung identisch mit einer vollkommenen Desinfektion, d. h. einer Befreiung des Körpers von sämtlichen Parasiten.

Ich glaube nachgewiesen zu haben, daß dieser Modus der indirekten Wirkung ein außerordentlich häufiger ist, indem er nicht nur bei den basischen Farbstoffen (Trypanrot), sondern auch bei den Arsenikalien, zum Beispiel dem Arsenophenylglycin, vorkommt. Es handelt sich hier um einen für eine praktische Therapie außerordentlich günstigen Modus insofern, als es nur auf diesem Wege möglich ist, mit relativ kleinen Dosierungen volle Heilerfolge zu erzielen. Denn es ist ja ganz klar, daß für die Proliferationshemmung weit kleinere Mengen von Chemikalien notwendig sind, als für eine brüsk Abtötung aller Parasiten. In diesem Sinne möchte ich auch glauben, daß der Ausdruck *Therapia sterilisans*, wie ich ihn vorgeschlagen habe, um die vollkommene Desinfektion zu bezeichnen, auch das Wesen des Prozesses „*Sterilität durch Proliferationshemmung*“, vollkommen deckt.

Aber noch in einer anderen Beziehung ist die Injektion der Mischungen außerordentlich wertvoll, indem sich gar nicht selten Fälle auffinden lassen, in welchen die Reagenzglas-mischungen weit hinter den im Heilversuche erreichbaren Resultaten nachschleppen! A priori müßte man aber das umgekehrte Resultat erwarten, da doch im Mischversuch die Parasiten der direkten, von keinerlei Ablenkung gemilderten Wirkung der Chemikalien unterworfen sind.

Wie ist nun diese Erscheinung zu erklären? In sehr einfacher Weise: wenn ich den Heilversuch anstelle und die geeigneten Mengen injiziere, so wird ein Teil der Spirillen abgetötet, — sagen wir die Hälfte. Diese Parasiten unterliegen der Auflösung und rufen die Bildung von *Antikörpern* hervor. Nach den neueren Versuchen von WASSERMANN, SCHILLING, MESNIL und anderen sowie unseren eigenen ist diese Antikörperbildung ein ganz rapider Vorgang. Wir haben also im Heilversuch die definitive Sterilisierung uns als auf zwei Arten zustandekommend vorzustellen:

1. Abtötung eines Anteils des Parasiten durch das Chemikale;
2. Vernichtung des Restes durch die durch den ersten Akt eingeleitete Antikörperbildung.

Auf diese Weise erklärt sich die stärkere Wirkung im Heilversuch. Dieselbe kommt im Mischversuch nicht zur Geltung, weil bei diesen Versuchen die Bedingungen für eine Bildung größerer Mengen von Antikörpern nicht gegeben sind.

* [The figure contained in the original publication is not reproduced here in order to avoid duplication. The figure on p. 571 illustrates the phenomenon more fully.]

Für diese Anschauung, daß *Antikörper bei der definitiven Heilwirkung eine große Rolle spielen*, sprechen auch Beobachtungen von UHLENHUTH, besonders solche bei Hühnerspirillose, darin bestehend, daß, wenn Infektion und Arzneigabe gleichzeitig erfolgen, die Resultate weniger günstig sind, als nach ein oder zwei Tagen, wenn also schon eine Menge von Parasiten im Blut vorhanden sind. *Es handelt sich hier also um die Verstärkung der Heilwirkung des Chemikale durch die sukkursale Bildung der Antikörper.* Es ist das nach meiner Ansicht ein auch für die Therapie überhaupt wichtiges Prinzip. Wenn man über wirkliche Heilmittel, d. h. solche von sicher sterilisierender Wirkungskraft verfügt, ist es viel besser, die Krankheit nicht im allerersten Anfange zu behandeln, sondern abzuwarten, bis eine größere Menge Parasiten vorhanden ist, die dann bei einer Abtötung einen möglichst starken „*Ictus immunisatorius*“ auslösen. Es entspricht dieses auch ganz dem, was die Natur selbst uns bei der Heilung von Infektionskrankheiten zeigt, bei denen die heilsamen Reaktionsvorgänge vielfach auch erst auf der Höhe der Krankheit einzutreten pflegen.

Ich möchte nun noch einige interessante Beobachtungen besprechen, die man bei Behandlung von infizierten Tieren mit solchen Stoffen, die eine Beeinflussung der Parasiten auslösen können, erheben kann. Es sind drei ganz verschiedene Effekte, die man beobachten kann:

1. Ein sehr wichtiger, in der experimentellen Literatur wohl noch nicht genügend gewürdigter Befund ist das, was ich als den *Effectus contrarius*, den „*Konträreffekt*“ bezeichnen möchte. Es handelt sich in diesem Fall darum, daß Substanzen, die im Mischversuch oft eine sehr hohe Abtötungskraft zeigen, im Heilversuch nicht nur versagen, sondern im Gegenteil eine ganz außerordentliche Vermehrung der Parasiten herbeiführen. Die Krankheit nimmt hier unter dem Einfluß des Heilstoffes einen weit schwereren Charakter an, als ohne die Behandlung. Solche Beobachtungen sind ziemlich reichlich von HATA bei Rekurrensinfektionen von Maus und Ratte und von Dr. MARKS bei der Vogelmalaria (Proteosomenerkrankungen) gemacht worden. Die Erklärung dieser Tatsache ist nicht schwer. Es handelt sich hier im wesentlichen darum, daß das Verhältnis zwischen Parasitotropie und Organotropie ein sehr ungünstiges wird, derart, daß bei dem Heilversuch *in vivo* nur eine ganz minimale Menge der betreffenden Stoffe von den Parasiten aufgenommen wird. Nach einem bekannten biogenetischen Grundgesetz ist es etwas ganz Gewöhnliches, daß Substanzen, die in großen Mengen abtötend wirken, in geringeren Mengen eine Erhöhung der Lebensfunktionen auslösen können. Es tritt nun die praktisch hochbedeutsame Frage auf, ob dieser Konträreffekt, der den Heilstoff in einen „*Unheilstoff*“ wandelt, bei allen bakteriziden Agentien eintritt, falls dieselben refracta dosi gegeben werden. Glücklicherweise ist das aber nicht der Fall, wenigstens habe ich bei Anwendung der verschiedenen Arsenikalien einen solchen Konträreffekt gewöhnlich vermißt, und ihn nur bei Substanzen aus der Farbstoffreihe, z. B. Methylenblau beobachtet. Es scheint mithin, als ob es sich bei der Auslösung des Konträeffektes um eine Beeinflussung ganz bestimmter Anteile des Kernapparates handele, deren Reizung oder Lähmung eine besondere Beschleunigung der Vermehrung und Teilung auslöst. Auch in der Karzinomfrage spielt ja die Annahme solcher wachstumsfördernder Stoffe eine ganz hervorragende Rolle.

2. Die zweite Form der therapeutischen Beeinflussung besteht darin, daß unter dem Einfluß des Arzneistoffes die Parasiten sich mehr oder weniger schnell an Zahl verringern, um schließlich ganz zu verschwinden. Diese Form der sterilisierenden Therapie, die einer konvergierenden geometrischen Reihe entspricht — $\frac{1}{2}, \frac{1}{4}, \frac{1}{8}$ bezeichne ich der Kürze halber als *Therapia sterilans convergens*, dieselbe stellt den häufigsten Typus dar.

3. Interessanterweise gibt es aber noch eine ganz andere Form therapeutischer Beeinflussung, die auch in der Mathematik ein Analogon findet. Wie es bestimmte

Arten geometrischer Reihen gibt, in denen die ersten Glieder divergieren, immer größer werden, um in den späteren Gliedern kleiner und schließlich gleich Null zu werden — die sog. semi-divergenten Reihen — so haben wir auch einen Heiltypus, der bei Anwendung von basischen Farbstoffen zunächst eine Vermehrung und zwar sehr erhebliche Vermehrung der Parasiten zeigen kann, worauf dann ein allmähliches Geringerwerden und schließlich Verschwinden der Parasiten folgt. Diesen zuerst von BROWNING beschriebenen, komplizierten Vorgang möchte ich als *Therapia sterilisans semi-divergens* bezeichnen.

Ich komme nun zu einem außerordentlich wichtigen Gesichtspunkt, der gerade für das Thema, ob man auch eine spezifische chemotherapeutische Beeinflussung ausüben könne, von fundamentaler Bedeutung ist. Wenn sich z. B. bei der Tierbehandlung einmal ein atoxylfester Stamm herausgebildet hat, so ist derselbe mit den bekannten Derivaten der Phenylarsinsäure in der üblichen Weise nicht mehr zu beeinflussen. Ich habe nun versucht, ob es nicht doch möglich ist, noch weitere Verbindungen herzustellen, die auch noch imstande sind, unseren Arsenstamm zu beeinflussen. Nach langem Bemühen zeigte es sich, daß das Arsenophenylglycin nach Infektion mit dem Atoxylstamm noch eine vollkommene Heilung auszulösen vermag. Nach dieser Voraussetzung mußte also das *Arsenophenylglycin* befähigt sein, noch von dem Arsenstamm verankert zu werden. Durch diese Verankerung war es aber möglich, immunisatorisch eine weitere Abzweigung des Arsenstammes zu erzielen, die schließlich auch vollkommen fest gegen Arsenophenylglycin wurde. Wir hatten also jetzt zwei Stämme;

1. den Arsenstamm und
2. den Arsenophenylglycinstamm.

Das Nächstliegende war, anzunehmen, daß im Arsenophenylglycinstamm eine weitere Aviditätsverringerung des Arsenozepitors der Trypanosomen stattgefunden hatte. Das war aber nicht der Fall, denn Herr Dr. NEVEN hat durch eine vergleichende Untersuchung nach der Mischmethode festgestellt, daß beide Stämme in genau denselben Konzentrationen von Para-amidophenylarsenoxyd abgetötet werden, daß also eine Differenz quoad Avidität des Arsenozepitors nicht statt hat. Dagegen zeigten andere chemische Untersuchungen, in denen ich besonders von Herrn Dr. BERTHEIM unterstützt wurde, daß noch eine Reihe anderer Derivate der Phenylarsinsäure hergestellt werden konnte, denen ebenso, wie dem Arsenophenylglycin die Eigenschaft zukam, den Arsenstamm I zur Heilung zu bringen. Aber alle diese Derivate, wie die Phenoxyessigsäure, die Thioglykolsäure, waren dadurch charakterisiert, daß sie das Radikal der Essigsäure $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ enthielten.

Die Gesamtheit aller dieser Untersuchungen war nur so zu erklären, daß in den Trypanosomen eine bestimmte Gruppierung anzunehmen ist, die zu dem Essigsäurerest des Arsenophenylglycins eine besondere Verwandtschaft hat, und die ich deshalb als „*Aceticozeptor*“ bezeichnen will. Der Unterschied zwischen dem Arsenstamm und dem Arsenophenylglycinstamm besteht darin, daß in dem letzteren durch den immunisatorischen Einfluß der Aceticozeptor eine Einziehung erlitten hat, und daß er durch diese Einziehung nicht mehr imstande ist, das Arsenophenylglycin an sich zu reißen. Wir kommen hier zu einer außerordentlich wichtigen Konzeption für die Wirkung der Arzneimittel, darin bestehend, daß dieselben nicht nur von *einer*, sondern gleichzeitig von *verschiedenen* Gruppierungen verankert werden. In meinem Vortrage in der Deutschen Chemischen Gesellschaft habe ich vor etwa einem Jahre an Hand bestimmter Beispiele auszuführen versucht, daß man annehmen muß, daß nicht nur die Arsengruppe vom Protoplasma verankert wird, sondern daß auch die anderen Gruppierungen des chemischen Moleküls der verschiedenenartigen Substitutionsprodukte der Phenylarsinsäure in gleicher Weise von bestimmten Rezeptoren gefesselt werden. Der Arzneistoff wird gewissermaßen in seinen verschiedenen Gruppierungen sukzessive von besonderen Fängen des Protoplasmas gefesselt, gleich wie

ein Schmetterling, dessen einzelne Teile mit verschiedenen Nadeln fixiert werden. Genau wie der Schmetterling erst am Rumpf und dann sukzessive an den Flügeln aufgespannt wird, gilt das auch von den komplizierter gebauten Arzneistoffen. Auch hier können wir häufig eine Gruppierung experimentell festlegen, die die primäre Verankerung vermittelt. Ich nenne eine solche Gruppe das primäre Haptophor, die anderen die sekundären Haptophore.

In dem oben erwähnten Fall ist also der *Aceticozeptor* das primär verankernde *Agens*, das das Arsenikale an die Zelle heranbringt. Wenn wir also mit einer bestimmten Körperklasse, z. B. den Arsenikalien bei verschiedenen Infektionskrankheiten eine sozusagen spezifische Therapie treiben wollen, so ist das nur in der Weise möglich, daß wir für jeden Parasiten bestimmte verankernde und ihm gewissermaßen eigenartige Nebengruppierungen ausfindig machen, die bestimmte Reste packen und so eine spezifische Verankerung ermöglichen. Für die Trypanosomen ist diese Möglichkeit durch die Anwesenheit eines besonders wirksamen *Aceticozeptors* in den Zellen gegeben.

Ich darf wohl noch einen anderen Fall hier anführen, der eine andere Affektion, nämlich die *Spirillenerkrankungen* betrifft und der ein ganz besonderes Interesse beansprucht; Herr Dr. BERTHEIM hat auf meine Veranlassung ein jodiertes Arsenophenol hergestellt, welches bei der Maus erprobt — im Gegensatz zum entsprechenden jodfreien Produkt — keinerlei trypanocide Funktionen erkennen läßt. Dagegen entwickelt in der gleichen Tierart diese selbe Verbindung gegenüber *Spirillen* — und Dr. RÖHL hat *Spirillum murium*, Dr. HATA das *Spirillum Obermeyei* daraufhin geprüft — eine sehr deutliche abtötende Wirkung. Diese Erscheinung ist von dem vorhin ausgeführten Standpunkt leicht zu erklären.

Durch die im Arsenobenzolkern stattfindende Jodierung hat offenbar die Verwandtschaft der Arsengruppe zu den Arsenozeptoren eine erhebliche Abschwächung erfahren, so daß sie von den Arsenozeptoren der Trypanosomen nur in einer für die Abtötung nicht mehr ausreichenden Weise fixiert werden können. Dasselbe dürfte wohl auch für die Spirillen Geltung haben, aber wir müssen — und die Resultate der Jodbehandlung der Lues sprechen ja hierfür — andererseits in den Spirillen bestimmte *Jodozeptoren* annehmen, die das am Arsenophenylrest haftende Jod an sich fesseln. Denn daß in den Substitutionsprodukten des Benzolkerns der Jodrest noch ungesättigte Affinitäten besitzt, geht ja am besten aus den WILLGEROTH-schen Versuchen über die Bildung von Jodchloriden, Jodosoverbindungen usw. hervor. Es wird also zunächst mit Hilfe dieser Restaviditäten das jodierte Arsenpräparat mit Hilfe des Jodozeptors an den Spirillen fixiert, und durch diese Fixierung ist Gelegenheit gegeben, daß nun auch sekundär die Arsenreste in Aktion treten können. Es handelt sich also auch hier um eine Doppelverankerung, die wohl auch bei der Wirkung des Quecksilberatoxyls nach UHLENHUTH angenommen werden darf.

Sie sehen, daß es von diesem Gesichtspunkte aus möglich erscheint, die Wirkung eines bestimmten Radikals, z. B. des Arsenrestes auf ganz verschiedene Parasiten zu lenken, und zwar, indem man sich bemüht, Chemozeptoren aufzufinden, die für einen bestimmten Parasiten besonders charakteristisch sind. Für die Trypanosomen ist der *Aceticozeptor* eine solche Verbindung, für die Spirillen der *Jodozeptor*. Wenn ich also an anderer Stelle schon gesagt habe, der Chemotherapeut muß zielen lernen, so heißt das nichts anderes, als eben für jede Parasitenart charakteristische Nebengruppierungen ausfindig zu machen, mit Hilfe deren man ein bestimmtes hochtherapeutisches Radikal — z. B. Arsen-, Jod- und Quecksilberreste — den betreffenden Parasiten aufzuzwingen vermag.

Ich denke, daß die systematische Verfolgung dieses Weges noch zu manchen erfreulichen Resultaten führen wird, und ich darf hier wohl anführen, daß es Herrn Dr. HATA, dem bewährten Schüler von KITASATO, neuerdings gelungen ist, aus einer großen Reihe von Verbindungen und nach langen Bemühungen bei zwei von

Herrn Dr. BERTHEIM hergestellten Substanzen — Reduktionsstufen disubstituierter Phenylarsinsäure — maximale Spirillocidie aufzufinden und damit Mäuse zu heilen, die mit den Spirillen des Rückfallfiebers infiziert waren — und zwar genügte zu dieser Heilung schon $\frac{1}{3}$ der Dosis maxima tolerata. Auch bei anderen Spirillenerkrankungen, besonders bei Hühnerspirillose hat Dr. HATA ganz ausgezeichnete Resultate erhalten [Figs. 6 to 9, Pl. II]*, die an der am Schlusse angefügten Übersichtstabelle Ihnen ohne weiteres ersichtlich sein werden. Sie sehen, daß von der einen Verbindung schon 1,5 mg pro Kilo genügt, um ein Tier zur Heilung zu bringen. Es ist das eine ganz kolossale Leistung, da es auf den Menschen übertragen nur einer Dose von $\frac{1}{10}$ g entsprechen würde. Auch bei *Kaninchensyphilis* sind ganz eklatante Heilerfolge erzielt worden. Sehr große Schanker konnten durch eine einmalige Dosis zur Heilung gebracht werden. Schon am nächsten Tage waren die vorher in größter Menge vorhandenen Spirillen nicht mehr vorhanden, und es erfolgte im Verlauf von 2—3 Wochen eine restlose Heilung mit einer kleinen Narbe [Figs. 10 to 13, Pl. III]*.

Das, was ich Ihnen hier geschildert habe, ist die erste Etappe der Versuche, deren Hauptteil möglichst an kleinen Versuchstieren, Mäusen oder Ratten, ausgeführt wird, und die nur dazu bestimmt sind, darüber zu entscheiden, ob ein bestimmtes Mittel überhaupt ein Heilstoff ist, und in welcher Weise er ungefähr wirkt. Sind auf diese Weise eine Reihe von Arzneimitteln aus einer größeren Zahl ausgewählt worden, so beginnt die Hauptarbeit des Experimentators, die außerordentliche Ansprüche an Zeit und Mittel stellt. Es handelt sich hier im wesentlichen darum, aus einer Reihe homologer Verbindungen die *optimale* herauszusuchen. Hierbei kommen verschiedene Gesichtspunkte in Betracht.

1. Daß ein Stoff eine bestimmte Affektion sicher zur Heilung bringen kann, spricht noch durchaus nicht für seine Verwendungsfähigkeit. Diese hängt ausschließlich davon ab, welche Mengen benötigt sind, um die Heilung herbeizuführen. Wenn z. B. ein bestimmter Stoff in der Menge von 0,1 pro kg tödlich ist, und die sicher heilende Dosis 8—9 cg also $\frac{8}{10}$ — $\frac{9}{10}$ der dosis toxica beträgt, so ist hier ein so ungünstiges Verhältnis zwischen heilender Dosis und Toxizität, daß ein solches Mittel in der Praxis überhaupt nicht verwendbar ist. Es kann als allgemein gelten, daß nur solche Verbindungen für praktische Heilzwecke verwandt werden können, bei denen das Verhältnis Heildose : Toxizität ein Minimum darstellt, also $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{20}$.

2. Weiterhin ist es ganz aussichtslos, therapeutische Versuche auf eine einzige Tierspezies zu beschränken, es ist vielmehr notwendig, möglichst verschiedene Tierarten vergleichend zu prüfen. Dann wird aus der Zahl solcher Substanzen diejenige die beste sein, die bei möglichst vielen Tierarten übereinstimmend die besten Heilresultate liefert. Dann wird ja auch eine gewisse Möglichkeit und Probabilität vorhanden sein, daß ein solcher Stoff auch in der menschlichen Therapie gleich gute Wirkung ausüben könnte. So hat sich bei Trypanosomenerkrankungen das Arsenophenylglycin von der großen Zahl der geprüften Arsenikalien, bei Spirillenerkrankungen das von BERTHEIM hergestellte und von HATA ausprobierte Präparat als das weitaus beste bewährt.

3. Als ein weiterer Gesichtspunkt kommt noch in Betracht, wie nun ein bestimmtes Heilmittel gegenüber arsenfesten Stämmen, mit deren Möglichkeit man bei chronischen Fällen ja immerhin zu rechnen hat, sich verhält. Auch in dieser Beziehung hat das Arsenophenylglycin sich von allen Verbindungen als die beste erwiesen. Und

4. wird man Substanzen, die bei verschiedenen Tieren den oben geschilderten Effectus contrarius leicht auslösen, als primäre Heilmittel überhaupt nicht, sondern höchstens als Kombinationsmittel in Anwendung ziehen.

* [See footnote p. 282.]

Hiermit endigen die Aufgaben der Institute für experimentelle Chemotherapie. Sie sehen, daß wir uns bemühen, unter Hintansetzung jeder anderen Rücksicht Substanzen ausfindig zu machen, die durch ungezählte Tierversuche aus einer großen Zahl von Verbindungen herausgesiebt sind. Diese ganze Arbeitsart, die ich Ihnen hier vorgeführt habe, wird auch die so häufig ausgesprochene Befürchtung, daß die chemotherapeutischen Institute die Welt mit einer Unmenge neuer Heilstoffe überschwemmen würden, als ganz ungerechtfertigt erscheinen lassen. Sind doch im Lauf der langen Jahre nur wenig Substanzen, das Arsacetin, das Arsenophenylglycin, das Tryparosan und die neue von HATA geprüfte Verbindung als überhaupt für die menschliche Therapie in Betracht kommend und wirklich versuchswürdig von uns festgestellt worden.

Aber, m. H., wenn mit dem, was ich Ihnen hier geschildert habe, die Aufgabe des Experimentators erschöpft ist, so fängt jetzt eine neue und mindestens ebenso schwierige Aufgabe an. Es ist das die *praktische Erprobung der neuen Heilstoffe in der menschlichen Pathologie*. Die Schwierigkeiten, die hier sich darbieten, sind mehrfacher Art:

1. Im Gegensatz zum Tierversuch ist es nicht möglich, *für den Menschen die Dosis maxima bene tolerata* festzustellen, und es ist daher notwendig, mühselig von unten herauf allmählich und sukzessive durch vorsichtige Versuche die Grenzwerte zu bestimmen.

2. Eine große Schwierigkeit besteht darin, daß beim Menschen sehr häufig *Überempfindlichkeiten* vorkommen, die der Erprobung und Anwendung der neuen Mittel außerordentlich hinderlich sind und sie ganz vereiteln können. Wenn man bedenkt, daß mehr als die Hälfte aller angewandten Arzneistoffe selbst in kleinen Mengen Nebenerscheinungen hervorrufen können, so wird man bei den neuen eigenartigen Derivaten mit dieser Möglichkeit immer zu rechnen haben und auch sich nicht verhehlen können, daß dieselben bei ihrem stark wirksamen Charakter übermäßig schwere Formen annehmen können. Es ist also die Überempfindlichkeit, die primär vorhanden oder erworben sein kann, das allergrößte Hemmnis, das zu überwinden nur allmählich und mit größter Mühe möglich sein dürfte. Es wird notwendig sein, aus diesem Grunde die neuen Mittel zunächst nur in wohlgeleiteten Krankenhäusern und unter Bedingungen auszuprobieren, in denen die genaueste und fortlaufende Beobachtung des Patienten möglich ist. Man wird bei der Anwendung die Patienten unter Bettruhe halten, die Ernährung genau regeln und Puls und Temperatur ständig unter Kontrolle haben. Man wird auch zunächst die Mittel bei allen Komplikationen, die wie Entzündung oder Degeneration der Leber, der Niere, die Ausscheidungsverhältnisse ungünstig beeinflussen können, überhaupt nicht zur Anwendung bringen, ebenso wird man Greise und Personen mit weit vorgeschrittener Erkrankung ausschließen haben. Man wird also zunächst — um z. B. bei Schlafkrankheit zu bleiben — nur möglichst frische Fälle in Behandlung zu nehmen haben. Weiterhin wird man anamnestisch festzustellen haben, welchen Behandlungen die Patienten früher unterzogen worden sind, da aus der Geschichte des Atoxyls bekannt ist, daß frühere Atoxylkuren eine Überempfindlichkeit des Organismus auslösen können. Das ist in noch höherem Maße der Fall beim Arsacetin, indem hierbei Vorbehandlung mit Atoxyl nach Feststellung unserer Tropenärzte die Heilwirkung sehr vermindert, die bekannten Gefahren der Anwendung aber in hohem Grade gesteigert werden. Diese gar nicht vorauszusehende erworbene Überempfindlichkeit ist bei der Sachlage nur so zu erklären, daß die Arsenozzeptoren des Organismus eine erhöhte Avidität gewonnen haben. Auf diese Weise ist das normale Verteilungsgesetz zwischen Parasiten und Organismus gestört: die Parasiten nehmen nur wenig von dem Arsenikal auf und werden daher abnorm schwach beeinflußt, die Organe dagegen speichern das Mittel in ungewöhnlich hohem Grade und sind dadurch besonders gefährdet.

Man wird nun sehen müssen, ob es möglich ist, vor Anwendung der neuen Mittel festzustellen, ob bei einem Patienten Überempfindlichkeit besteht. Das ist nach meiner Ansicht die allerwichtigste Aufgabe! An erster Stelle wird man bei einem Mittel, dem eine spezifische Schädigung eines bestimmten Organs, z. B. der Netzhaut innewohnt, vermeiden müssen, bei Patienten, die in den bestimmten Organen nicht vollkommen intakt sind, das Mittel anzuwenden, denn es handelt sich hier um einen locus minoris resistantiae, der durch das Chemikale besonders geschädigt werden kann. Daher haben auch die neueren Autoren streng vorgeschrieben, bei Vorhandensein von Augenstörungen von Atoxylkuren — und dasselbe gilt vom Arsacetin — überhaupt Abstand zu nehmen. Noch wichtiger ist aber, durch Vorproben experimenteller und unschädlicher Art über die Empfindlichkeit des Patienten Aufschlüsse zu bekommen. So sind bei der Anwendung des Arsenophenylglycins von Prof. ALT-Uch'springe im Hinblick darauf, daß gelegentlich bei der Behandlung diffuse Arzneiantheme und Konjunktivitis auftreten, systematische Ophthalmo- und Cutireaktionen eingeführt worden und dementsprechend wurden alle Fälle, die positiv reagierten, von der Behandlung von vornherein ausgeschlossen. Auch in Zukunft wird man derartige Untersuchungsmethoden nach Möglichkeit weiter nach den verschiedenen Richtungen auszudehnen haben.

Sie sehen, daß der Einführung der neuen Heilstoffe in die Praxis durch diese notwendigen Kautelen große Hemmnisse erwachsen. Es genügt auch durchaus nicht, daß ein Mittel an einigen Fällen ausprobiert ist, um es der allgemeinen Praxis zu übergeben. Aus diesem Grunde soll auch das Arsenophenylglycin ebenso wie der jetzt neu gefundene Heilstoff erst dann der Allgemeinheit zugängig gemacht werden, wenn sehr ausgedehnte Untersuchungen und Erfahrungen über Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen usw. vorliegen.

Was nun die Behandlung selbst anlangt, so müssen hier zwei Methoden in Betracht gezogen werden:

1. Die Methode der *Etappenbehandlung*, darin bestehend, daß man jeweils kleinere, an und für sich unschädliche Dosierungen, die die Parasiten temporär zum Verschwinden bringen, aber ihr Wiederaufstauchen nicht verhindern, injiziert und versucht, durch Wiederholung der Injektionen in bestimmten Zeiträumen, z. B. alle 14 Tage schließlich volle Heilung zu erzielen. Dieser Modus entspricht der schon bei Infektionskrankheiten angewandten Methode der Heilung von Malaria und besonders der neuerdings in so umfänglichem Maßstab durchgeführten Atoxylbehandlung bei Schlafkrankheit, ferner der Quecksilberbehandlung bei Syphilis.

2. Der Weg der *Therapia sterilisans magna*, wonach versucht werden soll, durch eine einmalige, im Lauf von 1—2 Tagen auszuführende Behandlung die Parasiten zur Abtötung zu bringen. Selbstverständlich ist dieser Weg schwieriger als der erste und kann größere Gefahren bieten. Aber diese Methode hat sich im Tierversuch, nicht nur in meinen eigenen Händen, sondern auch bei allen anderen, die sie versucht haben, Prof. SCHILLING, UHLENHUTH, MESNIL, aufs glänzendste bewährt.

Bei Abwägung dieser beiden Methoden gegeneinander läßt sich allerdings a priori ein Urteil nicht abgeben. Im Tierversuch hängt die Möglichkeit, eine erfolgreiche Etappenbehandlung vorzunehmen, ausschließlich von der Tierspezies ab. So kann man bei Kaninchen mit der Etappenbehandlung die glänzendsten Heilerfolge erzielen, während sich bei anderen Tierspezies der Rezidivbehandlung die allergrößten Schwierigkeiten entgegenstellen und dieselbe durchaus unsicher bleibt. Auf die Ursachen dieser Erscheinungen, die auf ein kompliziertes Spiel von gegenseitiger Anpassung zwischen Parasit und Organismus zurückzuführen sind, kann ich hier nicht näher eingehen. Dieselben werden demnächst in einer Arbeit, die ich in Gemeinschaft mit meinen Mitarbeitern publizieren werde, klargelegt. — Beim Menschen kann die Gangbarkeit dieser beiden Wege eben nur experimentell festgelegt werden, und dabei wird sich dann auch herausstellen, welcher von ihnen den Vorzug verdient.

Das Vorgehen der modernen Chemotherapie, der es in unzähligen Tierexperimenten gelingt, mit einem Schlag schwerste Infektionen zu heilen, möchte ich in Analogie setzen mit dem Vorgehen des Chirurgen. Dieser entfernt mit einem Eingriff das Kranke aus dem Körper, während das chemische Messer des Chemotheapeuten die Parasiten zur Abtötung bringt. In beiden Fällen handelt es sich um Instrumente, die unter Umständen gefährlich werden können! Aber wenn die Chirurgie jetzt solche Triumphe erlebt hat, so verdankt sie es nur dem Umstande, daß sie auch der Heilkunde zum Nutzen ein gewisses Risiko nicht scheut und nicht zu ihrer Devise „primum ne noceas“ sondern „primum ut proficeas“ gewählt hat! Wenn wir nur die Überzeugung haben — und diese ist durch die Tierversuche gegeben, — daß wir ein wirkliches Heilmittel haben, das schwer Erkrankte der Genesung zuführen kann, so scheint es mir geboten, lieber sich mit einem gewissen Risiko zu belasten, als unter Vermeidung desselben den Erfolg zu vereiteln und schließlich den Patienten lediglich verzögert seinem Schicksal zu überlassen!

Natürlich sind das schwierige und wichtige Fragen und man wird, genau wie es der Chirurg bei der Wahl seiner Operationen tut, hierbei ausschließlich die Schwere der Erkrankung entscheidend sein lassen.

Es ist ja immerhin möglich, daß bei der Kompliziertheit der Verhältnisse am Menschen, ein bestimmtes Mittel, das sich im Tierversuch glänzend bewährt hat, die Hoffnungen doch nicht erfüllt. Dann wird man eben weiter suchen und, da eben der Weg und die Methodik genau gegeben ist, schließlich doch das richtige finden. Vielleicht muß man 6, 8 und 10 „Tier“-substanzen versuchen, ehe man eine auch für Humantherapie wirklich geeignete ausfindig macht. Wie dem auch sei, auf jeden Fall werden Sie mir zugeben müssen, daß diese Substanzen, die wir durch zahllose systematische und sorgfältige Tierexperimente unter Hunderten von Stoffen herausgesucht haben, jede in ihrer Art, einen ganz eigenartigen optimalen Typus darstellt, und daß es sich wirklich verloht, sie in eingehender Weise in der Therapie zu prüfen.

Wenn auch solche Substanzen spezifisch auf bestimmte Gruppierungen gewisser Parasitenarten eingestellt sind, so besteht doch die Möglichkeit, daß auch ganz andersartige Parasiten die gleichen Gruppierungen besitzen und ebenfalls von ihnen getroffen werden. Auch in einer Falle können sich verschiedenartige Raubtiere fangen!

Ich darf hier vielleicht noch anfügen, daß das *Arsacetin*, das leider die Hoffnung auf eine Sterilisation der Luesspirillen in vivo nicht erfüllt hat und deshalb sowie wegen der leider vorläufig nicht vermeidbaren Nebenwirkungen für diesen Zweck nicht mehr empfohlen werden kann, sich bei einer Reihe anderer — ich möchte sagen leichter, d. h. durch kleinere Dosen beeinflußbaren Krankheiten außerordentlich gut bewährt hat. So scheint es nach den Mitteilungen von Dr. JULIUS IVERSEN-St. Petersburg den bis jetzt vorhandenen Arsenpräparaten bei der Behandlung von Rekurrens entschieden überlegen zu sein, und ich möchte noch besonders erwähnen, daß NAEGELI in Zürich durch interne Darreichung kleiner Mengen — 4 mal täglich 0,05 g — ganz verzweifelte Fälle einer sicher tödlichen Erkrankung — der *Pseudoleukämie* — zur Heilung bringen konnte. Auch das *Trypanrot* und *Trypanblau*, die ja zunächst für die Trypanosomenbekämpfung dienen sollten, zeigen nach MANTEUFFEL und UHLENHUTH eine gewisse, wenn auch nicht therapeutisch ausreichende Beeinflussung mancher Spirillenarten, und neuerdings ist es gar NUTTALL gelungen, mit diesen Substanzen eine der weitestverbreiteten Tierseuchen, nämlich die Piroplasmose, die bei Hunden, Schafen und Großtieren große Verheerungen anrichtet, in der erfolgreichsten Weise zu bekämpfen.

Weiterhin hat Prof. ALT bei Verwendung von Arsenophenylglycin bei progressiver Paralyse in einem gewissen Teil der Fälle die WASSERMANN'sche Reaktion definitiv verschwinden sehen und auch klinische Besserung beobachtet.

Sie sehen also, daß auch die sog. „spezifischen“ chemotherapeutischen Agentien, die auf eine *bestimmte Parasitenart eingestellt*, gewissermaßen im *Zerstreuungskegel*, noch andere Krankheitserreger treffen können, und wir finden hier auch die Zusammenhänge von Spezifität und Semispezifität, die auch in der Serumforschung als „Gruppenreaktionen“ eine so große Rolle spielen.

Nun, meine Herren, komme ich zum Schluß und danke Ihnen aufs beste für Ihr so zahlreiches Erscheinen und die große Aufmerksamkeit, mit der Sie meinen Ausführungen gefolgt sind. Ich darf wohl hierin auch den Ausdruck dafür erblicken, daß Sie das Problem, durch die Therapia sterilans schwere und wichtige Krankheiten im Keim zu erdrücken, mit mir für ein besonders wichtiges halten.

Übersichts-Tabellen

I. Reagenzglasversuche

- a. Keine Abtötung — Präparat unwirksam im Heilversuch.
Substanz weder organotrop, noch parasitotrop.
- b. Wirkung im Reagenzglas stark, keine oder geringe Wirkung im Tierkörper, z. B. Methylenblau bei Spirochäten.
Substanz parasitotrop, Organotropie überwiegt.
- c. Substanz im Reagenzglas bei Mischversuchen nicht wirksam, dagegen Effekt im Tierkörper — sog. *indirekte Wirkung*.
 - 1. Substanz wird erst im Tierkörper zur wirksamen Substanz aktiviert — Typus Atoxyl, das zu dem stark toxischen und parasitociden Parramidophenylarsenoxyd umgewandelt wird.
Wirkungsverstärkung durch chemische Umänderung.
 - 2. Substanz wirkt schwach oder gar nicht, verhindert die Vermehrung der Parasiten, durch eine spezifische Einwirkung auf den Chromidialapparat.
Typus Trypanrot-Trypanblau und viele basische Farbstoffe. — *Proliferationsvernichtung*.
- d. Substanz beim Mischversuch von stärkerer Wirkung, die aber der im Heilversuch erreichbaren erheblich nachsteht.
Die Verstärkung ist bedingt durch die rasche Entstehung von Antikörpern beim Heilversuch.

II. Beeinflussungstypen bei Heilversuchen

- a. Keine Beeinflussung, eventuell ist die Substanz nicht parasitotrop oder die Organotropie ist eine überwiegende.
- b. Substanz löst keine Verminderung, sondern eine Vermehrung der Parasiten aus — es handelt sich hier um eine im Verhältnis zur Organotropie sehr gering entwickelte Parasitotropie.
Oligodynamischer Konträreffekt.
- c. Die Parasiten verringern sich sukzessive bis zum vollkommenen Verschwinden, gewöhnlichster Typus des Heilversuches.
Therapia sterilans convergens.
- d. Die Parasiten vermehren sich zunächst in erheblicher Menge, um dann nach einiger Zeit zu verschwinden.
Browning's Phänomen.
Therapia sterilans semidivergens.

Acetylparaamidophenylarsinsaures Natron (Arsacetin)

Wirkung auf die Trypanosomeninfektion bei Mäusen bei Verwendung normaler und fester Stämme

Tag nach der Infektion	Ausgangsstamm					Fester Stamm 1	
	1	2	3	4	Kontr.	5	Kontr.
1	inf. + 1 : 200	inf. + 1 : 100	inf. + 1 : 75	inf. +	inf. +	inf. 1 : 25 — 1 : 25	inf. +
2	—	—	—	+++ 1 : 25	+++	— 1 : 25	++
3	+	—	—	—	tot	+++ 1 : 25 tot	+++ tot
4	—	—	—	—			
5	—	—	—	—			
6	—	—	—	—			
7	+	—	—	—			
8	+++	—	—	—			
9	+++	—	—	—			
10	tot	—	—	—			
11	—	—	—	—			
12	—	—	—	—			
13	—	—	—	—			
14	—	—	—	—			
15	—	—	—	—			
180	geh.	geh.	geh.	geh.			

Erklärung: Trypanosomenzahl im Blut: — keine, + wenige, ++ viele, +++ sehr viele. Dosierung:
1 ccm der angewandten Lösung pro 20 g Maus subkutan.

Heilversuche der Hühnerspirillose (Dr. HATA)

Vor der Infektion	Nach der Infektion								Gewicht	
	Gewicht	1. Tag	2. Tag (Behandlung)		3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag		
			Gewicht	Dose pro kg						

Kontrolle

1370	—	+w	1230	—	+++	+++	+++	+++	—	1080
1200	—	+w	1150	—	++	++	++	++	—	1020
1280	—	+w	1230	—	+++	+++	+++	—	—	1110
1160	—	+w	1100	—	++	+++	+++	+	—	990
1380	—	+w	1270	—	+++	++++	+++	—	—	1250
1050	—	+w	1010	—	++	++	+++	tot	—	—

Atoxyl. Dos. Toler. = 0,1 pro kg.

1370	—	+w	1280	0,03	—	—	—	—	—	1340
1130	—	+w	1080	0,03	+	+	—	—	—	—
1420	—	+w	1400	0,025	++	++	+++	—	—	1150
1680	—	+w	1670	0,02	+w	++	+++	—	—	1270
1310	—	+w	1210	0,02	+w	+	—	—	—	1200
1170	—	+w	1140	0,02	++	+++	+	—	—	—

Arsenophenylglyzin. Dos. Toler. = 0,25 pro kg.

1240	—	+w	1090	0,05	+w	—	—	—	—	1180
1360	—	+w	1290	0,05	++	—	—	—	—	—
1470	—	+w	1530	0,04	+	—	—	—	—	—
1890	—	+w	1770	0,04	+	—	—	—	—	1780
1490	—	+w	1330	0,035	++	—	—	—	—	1410
1630	—	+w	1440	0,025	+w	+w	—	—	—	1520

Nr. 606. Dos. Toler. = 0,25 pro kg.

1390	—	+w	1250	0,03	—	—	—	—	—	1370
990	—	+w	970	0,02	—	—	—	—	—	1020
1430	—	+w	1400	0,015	—	—	—	—	—	1410
1490	—	+w	1330	0,01	—	—	—	—	—	1650
1340	—	+w	1290	0,01	—	—	—	—	—	1360
1270	—	+w	1240	0,01	—	—	—	—	—	—
1550	—	+w	1570	0,0075	—	—	—	—	—	1610
1190	—	+w	1160	0,0075	—	—	—	—	—	—
1490	—	+w	1400	0,005	+w	+w	—	—	—	1450
1410	—	+w	1340	0,005	—	—	—	—	—	—
1210	—	+w	1150	0,0035	—	—	—	—	—	1200
1180	—	+w	1120	0,0035	—	—	—	—	—	—
1170	—	+w	1100	0,0025	+w	—	—	—	—	—

Nr. 599. Dos. Toler. = 0,03 pro kg.

1400	—	+w	1380	0,008	—	—	—	—	—	1490
1550	—	+w	1490	0,005	—	—	—	—	—	1500
1410	—	+w	1320	0,0035	—	—	—	—	—	1460
1270	—	+w	1180	0,003	—	—	—	—	—	—
1250	—	+w	1180	0,0025	—	—	—	—	—	1250
1360	—	+w	1300	0,0025	—	—	—	—	—	—
1320	—	+w	1280	0,002	—	—	—	—	—	—
1250	—	+w	1230	0,0015	—	+w	+w	—	—	1250
1280	—	+w	1230	0,0015	—	—	—	—	—	—
1170	—	+w	1150	0,001	—	—	—	—	—	—

Arsenophenylglycin

Wirkung auf die Trypanosomeninfektion bei Mäusen bei Verwendung normaler und fester Stämme

Tag nach der Infektion	Ausgangsstamm						Fester Stamm 1						Fester Stamm 2		
	1	2	3	4	5	6	Kontr.	7	8	9	Kontr.	10	Kontr.		
1	inf. + 1:1300	inf. +	inf. + 1:750	inf. + 1:650	inf. + 1:300	inf. + 1:150	inf. + +++	inf. + 1:750	inf. + 1:550	inf. + 1:400	inf. + +++	inf. + 1:150	inf. +	inf. +	
2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	
3	++ tot	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	tot	tot	
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	tot	
5	tot	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

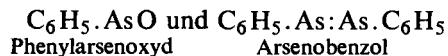
Erklärung: Trypanosomenzahl im Blut: — keine, + wenige, ++ viele, +++ sehr viele. Dosierung: 1 ccm der angewandten Lösung pro 20 g Maus subkutan.

Reduktionsprodukte der Arsanilsäure und ihrer Derivate

Erste Mitteilung: Über *p*-Aminophenyl-arsenoxyd^{*1}

P. EHRLICH and A. BERTHEIM

Die am Arsen reduzierten Derivate der Arsanilsäure besitzen, wie der eine² von uns mehrfach ausführlich dargelegt hat, eine außerordentliche praktische und theoretische Bedeutung für die Biologie und die Chemotherapie insbesondere. Die Erkenntnis dieser Tatsache hat dazu geführt, eine große Anzahl derartiger Reduktionsprodukte darzustellen; diese entsprechen den von MICHAELIS erhaltenen Grundformen



als deren Substitutionsprodukte sie erscheinen. Durch den Eintritt der NH_2 - bzw. NR_1R_2 -Gruppe ins Molekül ist jedoch die Reaktionsfähigkeit und die Empfindlichkeit dieser Körper derart gesteigert, daß ihre Reindarstellung vielfach äußerst schwierig ist. Wir mußten daher größtenteils neue Methoden ausarbeiten um die Arsengruppe reduzieren zu können, ohne gleichzeitig tiefgreifende Veränderungen des ganzen Moleküls hervorzurufen. Wir werden auf diesen Gegenstand noch ausführlich zurückkommen und beschränken uns hier zunächst auf das erste Reduktionsprodukt der Arsanilsäure, das *p*-Aminophenyl-arsenoxyd.

Arsenoxydverbindungen sind bisher nur ganz vereinzelt durch Reduktion der entsprechenden Arsinsäuren dargestellt worden: so erhielt LA COSTE³ aus Benzarsinsäure durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor Benzarsenjodür und daraus Benzarsenige Säure, durch Einwirkung von Phosphortrichlorid benzarsenchlorür. AUGER⁴ reduzierte Methylarsinsäure mittels Jodwasserstoff und stellte aus Kakodylsäure mit Phosphortrichlorid oder mit Natriumhypophosphit und Salzsäure Kakodychlorid dar. Im allgemeinen aber sind die Arylarsenoxydverbindungen von MICHAELIS⁵ synthetisch erhalten worden, indem sie nämlich beim Aufbau der Arsinsäuren aus Quecksilber- oder Halogenaryl und Arsentrichlorid in Form der Chlorüre $\text{C}_6\text{H}_5\text{AsCl}_2$ als Zwischenprodukte auftreten. Da nun bei der Darstellung der Aminoarylarsinsäuren durch *Arsenierung* der entsprechenden Amine direkt die Arsinsäuren selbst entstehen, so waren wir in unserem Falle einzig auf die Reduktion derselben angewiesen.

Folgende Methoden führten z. B. zum Ziel:

1. Reduktion mit Schwefligsäure (und Jodwasserstoff als Katalysator).

2. Reduktion mit Phenylhydrazin.

3. Einwirkung von Phosphortrichlorid, wobei ein indifferentes Verdünnungsmittel wie Essigester, Äther angewendet werden muß. Im besonderen Falle der Arsanilsäure ist diese Methode weniger gut, da sowohl das Ausgangsmaterial, wie auch das Endprodukt in Essigester oder Äther kaum löslich ist und die Reaktion infolgedessen unvollständig bleibt. In anderen Fällen wird sie mit Vorteil angewandt, besonders

* [Reprinted from *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1910; cf. Bibl. 212.]

¹ Vgl. D. R.-P. 206057 der Farbwerke Höchst vom 9. April 1907.

² P. Ehrlich, *Verhandlungen der Deutschen Dermatolog. Gesellschaft*, X. Kongreß, S. 59 u. ff. — *Diese Berichte*, 42, 11 u. ff. (1909). — *Münchner medizin. Wochenschrift*, 1909, Nr. 5. — *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene*, 1909, XIII, Beifest 6, S. 94 u. ff. — Ferner W. Roehl, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1909, Nr. 11. — *Ztschr. für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie*, Bd. 1, Heft 5, S. 633 (1909) und Bd. 2, Heft 4, S. 496. (1909).

³ Ann. d. Chem., 208, 13—17 (1881).

⁴ Compt. rend., 142, 1151—1153.

⁵ Ann. d. Chem., 320, 272—274 (1901).

auch dann, wenn die darzustellende Arsenoxydverbindung in Wasser sehr leicht löslich oder zersetzungsfähig ist.

ad. 1. Schweflige Säure allein wirkt nur langsam reduzierend auf Arsanilsäure; ist aber eine kleine Menge Jodwasserstoffsäure zugegen, so verläuft die Reaktion sehr glatt. Die Arsinsäuren scheiden nämlich (wie ja auch die Arsensäure) mit Jodwasserstoff Jod ab:



Diese Reaktion ist jedoch *umkehrbar* und bleibt, indem *p*-Aminophenylarsenoxyd durch Jod wieder zur Arsinsäure oxydiert wird, höchst unvollständig. Entfernt man nun aber das freigemachte Jod mittels Schwefligsäure, wobei ja Jodwasserstoff zurückgebildet wird, so kann die Reduktion wieder forschreiten, und es leuchtet ein, daß man bei fortgesetztem Einleiten von schwefliger Säure mit einer kleinen Menge Jodwasserstoff große Mengen Arsanilsäure zum *p*-Aminophenylarsenoxyd reduzieren kann. Das Verfahren gestaltet sich folgendermaßen:

Man löst 69.5 g Arsanilsäure in 1150 ccm Wasser und 160 ccm 2-*n* Natronlauge und fügt 16 g Jodkalium und 416 ccm verdünnte Schwefelsäure (1 Vol. Schwefelsäure: 5 Vol. Wasser) zu. Nun wird in mäßigem Strom (es mögen etwa 200 Blasen pro Minute die Waschflasche passieren) Schwefeldioxyd eingeleitet, wobei die Temperatur nicht über 20° steigen soll. Nach 6 Stunden unterbricht man die Operation und läßt nun, ohne auf einen etwa vorhandenen Niederschlag Rücksicht zu nehmen, unter kräftigem Rühren mit der Turbine und Kühlung mit Kältemischung zur Flüssigkeit konzentriertes Ammoniak tropfen; die Temperatur ist dabei unterhalb +10° zu halten.

Bei der Annäherung an den Neutralitätspunkt beginnt die Abscheidung des Reaktionsprodukts; man setzt aber so lange Ammoniak zu, bis die Masse stark alkalisch reagiert (ca. 230—250 ccm konzentriertes Ammoniak). Nach mehrstündigem Stehen wird abgesaugt, die Mutterlauge gesondert aufgefangen, der Niederschlag mit Wasser schwefelsäurefrei gewaschen und auf Tonplatten im Exsiccator getrocknet.⁶ Ausbeute etwa 50 g = ca. 71% der Theorie.

Bei wiederholter Darstellung ersetzt man in obiger Vorschrift das Wasser ganz oder teilweise durch die (mit Schwefelsäure neutralisierte) Mutterlauge; der Jodkaliumzusatz kann dann auf die Hälfte reduziert werden, und die Ausbeute ist noch besser (gegen 80%).

Um die Substanz völlig rein zu erhalten, löst man 27 g Rohprodukt in 220 ccm Wasser und 180 ccm 2-*n*. Natronlauge, schüttelt mit Äther durch, filtriert die wäßrige Schicht sorgfältig und versetzt sie mit 108 ccm 5-*n*. Chlorammoniumlösung: es entsteht eine starke weiße Trübung, die sich beim Stehen in prachtvolle glasglänzende Prismen verwandelt. Diese werden abgesaugt, ausgewaschen und im Exsiccator getrocknet. Ausbeute 19—23 g.

ad 2. Reduktion mit Phenylhydrazin (Bearbeitet von E. SCHMITZ)

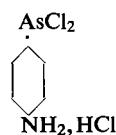
Man löst durch Erhitzen am Rückflußkühler 21.7 g Arsanilsäure (0.1 Mol.) in 115 ccm Methylalkohol und fügt 21.6 g Phenylhydrazin (0.2 Mol.) zur heißen Lösung. Als bald setzt eine lebhafte Stickstoff-Entwicklung ein, und Benzol-Geruch macht sich bemerkbar. Wenn die Reaktion nachläßt, kocht man noch eine Stunde unter Rückfluß und destilliert darauf aus dem siedenden Wasserbad, solange noch etwas übergeht. Der ölige Rückstand wird mit 170 ccm Wasser und 120 ccm 2-*n*. Natronlauge aufgenommen und zweimal mit Äther unter gutem Schütteln extrahiert. Nun wird die meist schwach gefärbte, wäßrige Schicht abgelassen, filtriert und mit 72 ccm

⁶ Man hüte sich vor den Stäubchen der trocknen Substanz, da sie die Schleimhäute äußerst heftig reizen!

5-n. Chlorammoniumlösung versetzt; beim Umschütteln oder Reiben der Gefäßwand krystallisiert das *p*-Aminophenylarsenoxyd aus und wird nach kurzem Stehen abgesaugt und wie oben behandelt. Einer weiteren Reinigung bedarf es nicht. Ausbeute 9.5 g = 43.4% der Theorie.

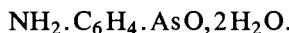
ad. 3. *Einwirkung von Phosphortrichlorid auf Arsanilsäure*

4.3 g Arsanilsäure werden in einem geräumigen Kolben in 25 ccm Essigester (über Chlortcalcium getrocknet) suspendiert und 3.4 ccm Phosphortrichlorid zugefügt. Als bald tritt lebhafte Reaktion ein, ohne daß die Substanz in Lösung geht; dabei macht sich deutlich der Geruch des Phosphoroxychlorids bemerkbar. Nach zweistündigem Stehen versetzt man mit 250 ccm absolutem Äther, läßt nochmals ca. 3 Stunden stehen, filtriert dann ab, wäscht mit trocknem Äther sehr gut nach und trocknet im Exsiccator. Der Körper ist nicht einheitlich aus den bereits oben angeführten Gründen, sondern ein in seiner Zusammensetzung wechselndes Gemisch aus unveränderter Arsanilsäure und dem Reaktionsprodukt, dem salzauren *p*-Aminophenylarsenchlorid



nebst kleinen Verunreinigungen. Doch kann man daraus reines *p*-Aminophenylarsenoxyd gewinnen. Zu diesem Ende löst man in 120 ccm $\frac{n}{1}$ -Natronlauge, saugt vom Ungelösten ab und versetzt mit 6.5 g Chlorammonium (in wenig Wasser gelöst). Das auskristallisierende *p*-Aminophenylarsenoxyd wird wie unter 2 weiter behandelt.

Die nach diesen Methoden dargestellte Substanz erweicht von 80° an, verflüssigt sich und schäumt bei 100° auf; sie besitzt die Zusammensetzung:



0.1699 g Sbst.: 0.2077 g CO_2 , 0.0683 g H_2O . — 0.1460 g Sbst.: 8.2 ccm N (18° , 766 mm). — 0.1982 g Sbst.: 0.1436 g $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NAs}$ (219). Ber. C 32.88, H 4.57, N 6.39, As 34.25.
Gef. C 33.35, H 4.50, N 6.64, As 34.98.

Durch Trocknen bei 15 mm Druck und 65° , wobei Aussehen und Krystallform erhalten bleiben, gelangt man zur *wasserfreien* Substanz. Langsam entweicht das Wasser übrigens schon im Exsiccator; es geht dies aus obiger Analyse, bei der C und As ein wenig zu hoch, H ein wenig zu niedrig gefunden ist, sowie aus der Wasser-Bestimmung selbst hervor:

0.9489 g Sbst.: 0.1463 g Gewichtsverlust.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{ONAs}$, $2\text{H}_2\text{O}$ (219). Ber. H_2O 16.44. Gef. H_2O 15.42.

Wasserfreies p-Aminophenylarsenoxyd, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}$, erweicht oberhalb 90° , schmilzt teilweise um 100° , wird bei weiterem Erhitzen wieder fest und ist bei $185-186^\circ$ klar und durchsichtig geschmolzen.

0.1205 g Sbst.: 0.1728 g CO_2 , 0.0400 g H_2O . — 0.1050 g Sbst.: 7.7 ccm N (19.5° , 712 mm). — 0.2630 g Sbst.: 0.2220 g $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{ONAs}$ (183). Ber. C 39.34, H 3.28, N 7.65, As 40.98.
Gef. C 39.11, H 3.71, N 8.02, As 40.75.

p-Aminophenylarsenoxyd besitzt, abweichend von der *p*-Aminophenylarsinsäure, nur ganz schwach saure Eigenschaften; es löst sich zwar in Natronlauge, nicht aber in Soda und Ammoniak (vergl. die Abscheidung bei der Darstellung). In kaltem

Wasser löst es sich wenig, in heißem ziemlich reichlich mit *neutraler* Reaktion. Entsprechend der Abschwächung der sauren Natur tritt die basische Funktion stärker hervor; so löst sich *p*-Aminophenylarsenoxyd nicht nur, wie die Arsanilsäure, in wäßrigen Mineralsäuren, sondern auch in wäßriger Essigsäure. Es ist ferner äußerst löslich in Methylalkohol, leicht löslich in Alkohol, Eisessig, Aceton, Pyridin, weniger in Essigester, sehr wenig in Äther, unlöslich in Chloroform und Kohlenwasserstoffen.

p-Aminophenylarsenoxyd besitzt im Gegensatz zur Arsanilsäure *reduzierende Eigenschaften*. Es reduziert beim Kochen *Fehlingsche* Lösung, sowie *Tollenssche Silberlösung* (unter Spiegelbildung). Durch geeignete *Oxydationsmittel* lässt es sich in *p*-Aminophenylarsinsäure überführen, so z. B. durch Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung und durch Jod. Die Oxydation mit Jod verläuft in schwach *essigsaurer*⁷ Lösung quantitativ mit scharfem Endpunkt und lässt sich daher zur schnellen Bestimmung von *p*-Aminophenylarsenoxyd verwerten.

0.1816 g Substanz wurden mit wenig Wasser und 5 ccm $\text{n}/_1$ -Salzsäure gelöst, darauf ca. 100 ccm Wasser und 5 g krystallisiertes Natriumacetat zugefügt und nun mit annähernd $\text{n}/_{20}$ -Jodlösung (ein Liter zeigte 1.869 g dreiwertiges As an) unter Stärkezusatz titriert. Verbraucht 34.1 ccm Jodlösung, woraus sich berechnet 35.09 % Arsen, während bei der Gewichtsanalyse 34.98 % Arsen gefunden worden waren und die Theorie 34.25 % Arsen erfordert (vergl. oben).

Das Verhalten des *p*-Aminophenylarsenoxyds gegen *Reduktionsmittel* wird später ausführlich behandelt werden.

Als primäres Amin lässt sich *p*-Aminophenylarsenoxyd normal diazotieren. Hr. Dr. L. BENDA hatte die Liebenswürdigkeit, die Diazoverbindungen von Sulfanilsäure, Arsanilsäure und *p*-Aminophenylarsenoxyd mit R-Salz zu kuppeln und mit den erhaltenen drei Azofarbstoffen vergleichende Ausfärbungen anzustellen. Die ersten beiden Farbstoffe färbten gelb und waren unter einander in der Nuance kaum zu unterscheiden; der Farbstoff aus *p*-Aminophenylarsenoxyd gab dagegen eine deutlich *rotstichige* Ausfärbung. Auch im Kupplungsvermögen besteht ein Unterschied. Diazotierte Arsanilsäure kuppelt ausgezeichnet, besser als diazotierte Sulfanilsäure; die Diazoverbindung des Aminophenylarsenoxyds kuppelt ziemlich schlecht. — Mit β -Naphthochinon-sulfosäure tritt Aminophenylarsenoxyd (am besten in wäßriger Essigsaurer Lösung) zu einem schön roten Kondensationsprodukt zusammen, das, zum Unterschied von dem analogen Körper aus Arsanilsäure, *in Soda kaum löslich* ist.

Es sei hier auf die *außerordentliche Reaktionsfähigkeit des Aminophenyl-arsenoxyds* hingewiesen, die sich biologisch und chemisch geltend macht.⁸ Den Charakter des *primären Amins* und die damit zusammenhängenden Reaktionen teilt es ja mit der Arsanilsäure, aber *zwei neue Eigenschaften* treten hinzu, die die *Beweglichkeit des Moleküls* gewaltig erhöhen: *einmal ist die Bindung zwischen Arsen und Kohlenstoff, die in der Arsanilsäure so fest erscheint, in der Oxydverbindung bedeutend gelockert, zweitens besitzt das Aminophenylarsenoxyd gewissermaßen einen ungesättigten Charakter und hat die Tendenz, wieder in Verbindungen mit fünfwertigem Arsen überzugehen*. Für jede dieser beiden wichtigen Eigenschaften sei hier ein Beispiel angeführt.

1. Spaltung des *p*-Aminophenyl-arsenoxyds durch Salzsäure und Übergang in Triaminotriphenylarsin

8.8 g *p*-Aminophenylarsenoxyd wurden mit 64 ccm Wasser und 10.4 ccm Salzsäure (D. 1.12) übergossen, die entstehende Lösung erhitzt und eine Minute im Sieden erhalten. Die Flüssigkeit wurde nach 3-stündigem Stehen in der Kälte in 400 ccm

⁷ Mineralsäure ist auszuschließen wegen des oben geschilderten Verhaltens der Arsinsäuren gegen Jodwasserstoff; in bicarbonat-alkalischer Lösung wirkt Jod langsam auf Arsanilsäure ein, so daß die Titration keinen scharfen Endpunkt gibt.

⁸ Über die biologischen Eigenschaften (Toxizität und trypocide Funktion) wird in einem zweiten Aufsatz, über Diaminoarsenobenzol, berichtet werden.

eiskalte Na_2CO_3 -Lösung eingerührt; es schieden sich dabei schneeweisse Flocken ab, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet wurden. Ausbeute 2.2 g; die alkalische Mutterlauge enthielt große Mengen von *arseniger Säure*, daneben *Anilin* (nachweisbar z. B. durch die Chlorkalk-Reaktion). Zur Analyse wurde die weiße Substanz aus Alkohol unter Wasserzusatz umkristallisiert; sie bildete dann glänzende, viereckige Plättchen, die nach vorherigem Erweichen bei 173—174° schmolzen.

0.2001 g Sbst.: 0.4482 g CO_2 , 0.0934 g H_2O . — 0.1093 g Sbst.: 11.9 ccm N (19.5°, 720 mm). — 0.2828 g Sbst.: 0.1258 g $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{As}$ (351). Ber. C 61.54, H 5.13, N 11.97, As 21.37.

Gef. C 61.09, H 5.22, N 12.04, As 21.48.

Nach dieser Analyse war die erhaltene Substanz also ein *Triaminotriphenylarsin*, $(\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{As}$, und die Einwirkung von Salzsäure auf das *p*-Aminophenylarsenoxyd mußte, wenigstens zum Teil,⁹ nach der Gleichung verlaufen sein:



Es offenbart sich hier also eine *außerordentliche Beweglichkeit der AsO-Gruppe*, wenn man die Geringfügigkeit des ausgeführten Angriffes, sowie die Tatsache in Betracht zieht, daß die AsO_3H_2 -Gruppe der *Arsanilsäure* durch *stundenlanges Kochen mit Salzsäure nicht abgespalten wird*.¹⁰

Unser Triaminotriphenylarsin¹¹ ist unlöslich in Wasser und Natronlauge, löslich in wäßrigen Mineralsäuren, mit denen es krystallisierende Salze liefert, sowie auch in Essigsäure. Es löst sich ferner sehr leicht in Aceton und Pyridin, leicht in Essigester und Eisessig, ein wenig schwerer in Methyl- und Äthylalkohol, noch schwerer in Benzol, Chloroform, gar nicht in Ligroin. Aus wäßrig-salzsaurer Lösung durch Natronlauge gefällt, wird es von Äther leicht extrahiert. Nach seiner Bildungsweise aus *p*-Aminophenylarsenoxyd ist es wahrscheinlich die p_1, p_2, p_3 -Verbindung. Mit dem von PHILIPS¹² erhaltenen Triaminotriphenylarsin dürfte es nicht identisch sein, denn letzteres ist nach MICHAELIS¹³ an der Luft veränderlich und nicht analysenrein zu erhalten.

Zur weiteren Charakterisierung haben wir unser Produkt acetyliert.

2.2 g Triaminotriphenylarsin wurden mit 11 ccm Essigsäureanhydrid erhitzt und 1 Minute im Sieden erhalten; hierauf wurden 33 ccm Methylalkohol zugefügt, noch fünf Minuten unter Rückfluß gekocht und das Produkt nach dem Erhalten durch allmählichen, vorsichtigen Wasserzusatz abgeschieden; zur Analyse wurde aus Methylalkohol unter Wasserzusatz umkristallisiert und im Exsiccator getrocknet. Ausbeute an Rohprodukt 2.35 g, an umkristallisierter Substanz 1.85 g.

Die Verbindung bildete kleine, weiße, aus Nadelchen bestehende Wärzchen; sie erwachte von ca. 170° an, schmolz innerhalb der nächsten Grade ziemlich vollständig, wurde dann beim weiteren Erhitzen wieder fest und schmolz nun bei 232 bis 233°. Die Analyse ergab, daß drei Acetyle eingetreten waren und die Substanz ein Mol. Wasser enthielt, entsprechend der Formel $(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{As}$, 1 H_2O .

0.1352 g Sbst.: 0.2901 g CO_2 , 0.0661 g H_2O . — 0.1658 g Sbst.: 0.3540 g CO_2 , 0.0799 g H_2O . — 0.1063 g Sbst.: 8.4 ccm N (19.5°, 712 mm). — 0.2932 g Sbst.: 0.0950 g $\text{Mg}^\circ\text{As}_2\text{O}_7$.

⁹ Die gleichzeitige Bildung von *Anilin* bei der Reaktion, sowie die hinter der theoretischen Menge (4.7 g) erheblich zurückbleibende Ausbeute an Triaminotriphenylarsin lehren, daß der Vorgang komplizierter ist.

¹⁰ Ehrlich und Bertheim, diese Berichte, 40, 3293 (1907).

¹¹ Es sei noch bemerkt, daß die Bildung des Triaminotriphenylarsins nicht nur in salzsaurer Lösung erfolgt; sie wurde z. B. auch bei längerem Stehen einer weinsauren Lösung von Aminophenylarsenoxyd beobachtet.

¹² Diese Berichte, 19, 1034 (1886).

¹³ Ann. d. Chem., 321, 183 (1902).

$C_{24}H_{26}O_4N_3As$ (495). Ber. C 58.18, H 5.25, N 8.49, As 15.15.
Gef. C 58.52, 58.23, H 5.47, 5.39, N 8.64, As 15.64.

Durch Trocknen bei 110° verlor die Substanz ihr Krystallwasser:

0.5482 g Sbst.: 0.0166 g Gew.-Verl.

$C_{24}H_{26}O_4N_3As$. Ber. H_2O 3.64. Gef. H_2O 3.03.

Die wasserfreie Substanz konnte auch direkt, durch Abänderung der Bedingungen bei der Acetylierung, gewonnen werden.

2.2 g Triaminotriphenylarsin wurden mit 11 ccm Essigsäureanhydrid wie oben behandelt. Nach 24-stündigem Stehen in der Kälte wurde die ausgeschiedene Substanz abgesaugt, durch einmaliges Behandeln mit Eisessig und darauf folgendes Waschen mit trockenem Äther vom Acetanhydrid befreit und aus *absolutem* Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 1.45 g.

Derbe warzige Gebilde, die aus durchsichtigen Prismen bestehen; Schmp. 243° nach vorherigem Erweichen.¹⁴ In Lösungsmitteln im allgemeinen schwerer löslich als die krystallwasserhaltige Form.

0.1501 g Sbst.: 0.3309 g CO_2 , 0.0690 g H_2O .

$C_{24}H_{24}O_3N_3As$ (477). Ber. C 60.38, H 5.03.

Gef. C 60.12, H 5.14.

Triacetamino-triphenylarsin löst sich in Methylalkohol, Alkohol und Eisessig, nicht in Äther, Benzol, Wasser und wäßrigen Mineralsäuren. Durch Jod ließ es sich in wäßrig-essigsaurer Lösung bei Gegenwart von etwas Natriumacetat glatt zu *Triacetamino-triphenylarsinoxid*, $(C_2H_3O.NH.C_6H_4)_3AsO$ oxydieren, wie folgende Titration zeigt:

0.1078 g Sbst.¹⁵: 9 ccm $n/20$ -Jod.

$C_{24}H_{24}O_3N_3As$ (477). Ber. As 15.72. Gef. As 15.65.

2. Ungesättigter Charakter des *p*-Aminophenyl-arsenoxyds

Eine hierher gehörige Reaktion ist schon erwähnt worden, nämlich die Aufnahme von 1 O unter Rückbildung von Arsanilsäure. Wichtiger ist ein anderer Vorgang, bei dem eine neue Arsen-Kohlenstoff-Bindung zustande kommt.

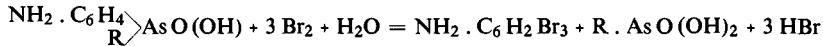
22 g *p*-Aminophenylarsenoxyd wurden mit 70 ccm Wasser und 80 ccm 10-n. Natronlauge gelöst, 29 g Chloressigsäure zugefügt und 24 Stunden stehen gelassen. Nun wurde mit Salzsäure eben sauer, darauf mit Ammoniak deutlich alkalisch gemacht und wäßrige Calciumchloridlösung zugesetzt, solange noch ein Niederschlag entstand. Das Calciumsalz wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 27.1 g. Es enthielt 11.03% Ca. Zur Verarbeitung auf freie Säure wurden 10 g mit 200 ccm Wasser und 3.5 g krystallisierter Oxalsäure (berechnete Menge) umgekocht; das Filtrat vom Calciumoxalat enkte man zur Krystallisation ein und erhielt 6.2 Säure. Diese wurde aus verdünntem Alkohol (2 Vol. Alkohol, 1 Vol. Wasser) unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert; Krystallpulver, bei langsamem Krystallisieren kleine Täfelchen, die scharf bei 162° unter starker Gasentwicklung schmelzen. Leicht löslich in Wasser, Alkalien, wäßrigen Mineralsäuren, Methylalkohol, etwas weniger in Alkohol, Eisessig, nicht löslich in Aceton, Äther, Benzol. Zeigt noch die Reaktionen der primären Amidogruppe.

Diese Substanz enthält nun wieder das Arsen im *fünfwertigen* Zustande, denn sie macht aus Jodwasserstoff Jod frei. Sie ist eine *Arsinsäure*, aber keine *primäre*: versetzt

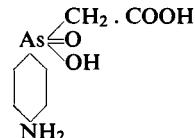
¹⁴ Das von Michaelis (Ann. d. Chem., 321, 184 (1902)) aus seinem Triaminotriphenylarsin erhaltenen Triacetprodukt schmolz bei 233° ; vergl. oben.

¹⁵ Der Versuch war mit wasserfreier Substanz angestellt worden; vgl. im übrigen die Titration des *p*-Aminophenyl-arsenoxyds.

man nämlich ihre schwach salzaure Lösung mit Bromwasser bis zur Gelbfärbung, so fällt zwar Tribromanilin aus, wie bei der Arsanilsäure,¹⁶ im Filtrat ist aber keine Arsensäure, sondern eine *primäre Arsinsäure*, denn Magnesiamischung gibt erst beim Kochen einen Niederschlag. Danach muß in der neuen Substanz eine *sekundäre Arsinsäure* vorliegen, $R_1 R_2 AsO(OH)$, die mit Bromwasser folgendermaßen reagiert hat:



Diese Überlegung führte für das Produkt der Einwirkung von Chloressigsäure auf *p*-Aminophenylarsenoxyd zur Konstitutionsformel



einer *p*-Aminophenylarsin-essigsäure. Die Analyse bestätigte diesen Befund.

0.1256 g Sbst.: 0.1693 g CO_2 , 0.0484 g H_2O . — 0.1070 g Sbst.: 0.1439 g CO_2 , 0.0393 g H_2O . — 0.1025 g Sbst.: 5.0 ccm N (18° , 716.5 mm). — 0.1441 g Sbst.: 7.3 ccm N (20° , 720 mm). — 0.2504 g Sbst.: 0.1486 g $Mg_2As_2O_7$. — 0.2419 g Sbst.: 0.1436 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_8H_{10}O_4NAs$ (259).

Ber. C 37.07, H 3.86, N 5.41, As 28.96.

Gef. C 36.76, 36.68, H 4.31, 4.11, N 5.40, 5.59, As 28.65, 28.66.

Genau wie oben die Chloressigsäure, reagieren die Halogenalkyle, nur ist die Isolierung der Produkte schwieriger; das Aminophenylarsenoxyd wird sich wahrscheinlich durch andere Organoarsenoxyde ersetzen lassen. Damit erscheint die Möglichkeit der Synthese zahlreicher neuer sekundärer (und vielleicht auch tertiärer) Arsinsverbindungen gegeben; Versuche darüber sind im Gange. Ohne auf die Theorie des Vorganges hier näher einzugehen, bemerken wir noch, daß derselbe in eine Kategorie gehört mit der Bildung von Sulfosäuren aus Alkalisulfit und Halogenalkyl, insbesondere aber mit der von G. MEYER¹⁷ gefundenen Darstellung der *primären Arsinsäuren* aus Natriumarsenit und Halogenalkyl: er stellt sich als eine erhebliche Erweiterung dieser MEYERSchen Reaktion dar.

¹⁶ A. Bertheim, diese Berichte, 43, 530 (1910).

¹⁷ Diese Berichte, 16, 1440 (1883); vgl. auch Dehn und McGrath, Journ. Americ. Chem. Soc., 28, 347—361 (1906).

Allgemeines über Chemotherapie*

P. EHRLICH

Hochgeehrte Herren! Herr Dr. SCHREIBER-Magdeburg hatte mir mitgeteilt, dass er in Ihrem Kreise über die Resultate sprechen würde, die er in Gemeinschaft mit Herrn Professor ALT und Oberarzt HOPPE bei der Behandlung der Lues mit dem neuen Arsenpräparat erhalten hat, und mich gebeten, an der Demonstration teilzunehmen. Bei der Bedeutung des Gegenstandes habe ich dieser Aufforderung mich nicht entziehen wollen und auch meinen bewährten Mitarbeiter Dr. HATA veranlasst, über seine grundlegenden Versuche hier kurz zu berichten.

Meine Herren! Es kann nicht meine Absicht sein, auf meine experimentellen Arbeiten über Chemotherapie hier ausführlicher einzugehen, deren Zweck es war, die wissenschaftlichen Prinzipien ausfindig zu machen, welche die zielbewusste Herstellung wirksamer Heilstoffe ermöglichten.

Es zeigte sich bald, dass der rein empirische Weg hier nicht zum Ziel führen konnte, sondern dass nur ein eingehendes biologisches Studium der bei der Heilung sich abspielenden Vorgänge einen Fortschritt ermöglichen könnten. Insbesondere war es hier das Studium der sogenannten „*arzneifesten*“ Trypanosomenstämme, welches auf die Wirkungsweise der Arzneistoffe ein helles Licht warf. Es ergab sich hierbei, dass für die bestimmten Typen von Heilstoffen, z. B. Arsenikalien, die auf die Trypanosomen abtötend wirken, in dem Parasitenplasma besondere Chemozeptoren vorhanden sind, die die Verankerung und somit die Wirkung bedingen. — Es ergab sich ferner, dass die Verwandtschaft der Chemozeptoren zu den Arzneistoffen keine unwandelbare Grösse darstellt, sondern dass sie künstlich geändert werden kann. Eine Verringerung der Avidität der Chemozeptoren tritt dadurch zu Tage, dass zur Abtötung viel grössere Mengen des betreffenden Stoffes notwendig sind. Es sind also Parasiten mit *verringerter Rezeptorenavidität arzneifest* und daher therapeutisch schwer zu beeinflussen. Im Gegensatz hierzu sind Parasiten mit *erhöhter Avidität der Rezeptoren arzneiüberempfindlich*: eine derartige Infektion ist leicht heilbar.

Als ein weiteres wichtiges Resultat ergab sich, dass ein Arzneistoff nicht nur von einer, sondern von verschiedenen Gruppierungen der Parasiten gleichzeitig gefesselt werden kann, gleich wie ein Schmetterling mit verschiedenen Nadeln fixiert wird. So zeigte es sich, dass das Arsenophenylglyzin, welches einen Essigsäurerest enthält, von den Trypanosomen gleichzeitig sowohl durch den Arsenozeptor als auch einen Azetikozeptor festgelegt wird. Dieses Prinzip der vielfachen Verankerung ermöglicht die Herstellung spezifischer oder halbspezifischer Desinfizienten der lebenden Parasiten, indem man Nebengruppierungen ausfindig macht, die für einen bestimmten Parasiten charakteristisch sind und mit deren Hilfe es gelingt, dieser Art gewissermassen ihr spezifisches Heilmittel aufzuzwingen.

Für die Trypanosomen ist der schon erwähnte Azetikozeptor eine solche Gruppierung; für die Spirillen existieren andere, wie der Jodozeptor, der Amidooxyzeptor, welch letzterer zur Konstruktion des zur Zeit wirksamsten Spirillenmittels, des Präparats 606 — Dioxydiamidoarsenobenzols — geführt hat.

Im Laufe der langen Jahre wurden unter Hunderten von Substanzen einige wenige ausfindig gemacht, die im Tierversuche sich als optimal erwiesen und die einer Erprobung am Krankenbette würdig zu sein schienen. Es ist dies insbesondere das

* [Reprinted from *Verh. 27. Kongr. inn. Med.*, 1910; cf. Bibl. 209.]

Arsenophenylglyzin und das eben erwähnte Präparat 606 über dessen experimentelle Begründung Herr Dr. HATA berichten wird.

Nachdem so die Aufgaben des Experimentators erschöpft waren, fing nun die mindestens ebenso schwierige Aufgabe an, nämlich die Erprobung dieser Heilstoffe in der menschlichen Pathologie. Die Hauptschwierigkeit, die sich hier darbietet, beruht darin, daß im Gegensatz zu den Tieren, beim Menschen häufig Überempfindlichkeiten vorkommen, die der Erprobung und Anwendung ausserordentlich hinderlich sind und sie ganz vereiteln können. Wenn man bedenkt, dass mehr als die Hälfte aller angewandten Arzneistoffe auch in kleinen Mengen Nebenerscheinungen hervorrufen kann, so wird man bei diesen neuen und so eigenartigen Mitteln mit dieser Möglichkeit in ernster Weise zu rechnen haben. Wer neue Arzneistoffe ausprobieren will, begibt sich — ich möchte sagen auf ein phlegräisches Feld, auf dem jeder Schritt gefährlich sein kann und das daher nur mit allergrösster Vorsicht beschritten werden darf. Hier heisst es, im Gegensatze zum Tierversuche, mit den kleinsten Dosen — ich möchte sagen Nulldosen — anzufangen, Schritt für Schritt unter genauer Kontrolle allmählich zu höheren Dosen aufzusteigen. Dann — wenn diese erreicht sind — eine Behandlung en masse unter allen Umständen zu vermeiden und vielmehr bei jedem einzelnen Falle genau zu erwägen, ob etwa eine — und sei es die geringste — Kontraindikation bestehen könnte. Dann weiterhin sind die zur Behandlung gelangenden Fälle der allersorgfältigsten klinischen Beobachtung und Pflege zu unterziehen.

In dieser Beziehung muss ich es als ein ganz besonderes Glück betrachten, dass ich in Herrn Professor ALT und seinem Mitarbeiter, Oberarzt HOPPE, einen Helfer gefunden habe, der in unvergleichlich sorgfältiger Weise während der zwei letzten Jahre sich dieser schweren Aufgabe gewidmet hat und sich so die allergrössten Verdienste um die praktische Einführung der Therapie erworben hat. In dieser Beziehung darf ich wohl erwähnen, dass Prof. ALT bei der Einführung der neuen Mittel, vor der Anwendung am Krankenbett, zunächst Versuche an grösseren Tieren angestellt hat, um sich eine selbständige Vorstellung über die Wirkungsweise der Stoffe, ihr Verhalten im Organismus, die Ausscheidungsart zu verschaffen, und dass er die neue Substanz erst dann bei Patienten angewandt hat, nachdem zwei seiner Mitarbeiter das Mittel an sich selbst erprobt hatten.

Nun, meine Herren, möchte ich noch einmal kurz zum experimentellen Gebiete zurückkehren und die wichtige Frage, in welcher Weise die neuen Mittel am besten angewandt werden, hier kurz erörtern.

Bei den Tierversuchen hat es sich vielfach im Laufe der Jahre gezeigt, dass die wirkungsvollste Behandlung darin besteht, *eine einzige Dose zu reichen, die so bemessen ist, daß sie das Tier vollkommen sterilisiert, also eine vollkommene Heilung auslöst*. Es ist ja a priori überraschend, dass solches überhaupt möglich ist. Wenn man sich vorstellt, wie schwer es schon ist, ein Zimmer zu desinfizieren, wenn man annimmt, dass das Zimmer aufs engste vollgepfropft wäre mit den verschiedensten Materialien und wenn man schliesslich forderte, dass diese Materialien nicht aus toten Dingen, sondern aus lebendem Gewebe bestehen, so würde man diese Aufgabe für ganz unmöglich halten. Aber ungezählte Versuche zeigen und haben gezeigt, dass sie möglich ist, und möglich ist dank der spezifischen Verwandschaft der Parasiten zu bestimmten Heilstoffen. Diesen Akt der Sterilisierung *mit einem Schlage* bezeichne ich als *Therapia sterilisans magna*. Dass sie bei den kleinen Versuchstieren, mit denen wir gearbeitet haben, leicht durchzuführen ist, habe ich schon erwähnt, aber auch bei den höherstehenden Tieren, bei Affen, gelingt sie in gleicher Weise. So hat Dr. STRONG in Manila nach privater Mitteilung 45 infizierte Affen der Behandlung unterworfen, mit ganz verschiedenen Dosen Arsenophenylglyzin, und zwar solchen, die zu klein waren, ein Rezidiv zu verhindern, und solchen, die so gross waren, dass die Tiere an Vergiftung eingingen. Immerhin war das Resultat der Behandlung im

allgemeinen ein gutes, indem von den 45 behandelten Tieren trotz der wechselnden Dosierung 30 Affen = 66 % durch eine einzige Injektion der Heilung zugeführt wurden. Ich bin überzeugt, dass, wenn nur die richtigen Dosen, etwa 0,12 — 0,15 g pro kg Tier gegeben worden wären, wohl sicher 90 % zur Heilung gekommen wären.

Sehr wichtig und interessant sind in dieser Beziehung auch die Beobachtungen von MESNIL im Institut PASTEUR, der bei 6 schon in erheblich krankem Zustande befindlichen Affen, die mit den Erregern der menschlichen Schlafkrankheit infiziert waren, durch eine einmalige Injektion bei 5 Tieren sofortige, bei dem 6. Tier nach der zweiten durch ein Rezidiv notwendig werdenden Injektion Heilung erzielte. Ganz entsprechende Resultate sind auch von BREINL im Liverpooler Tropeninstitut erzielt worden.

Was die Bekämpfung der Schlafkrankheit betrifft, so hat es sich hier gezeigt, dass das Problem hier ein ausserordentlich schwieriges ist. Aus den Erfahrungen, die über Trypanosomenkrankheiten bis jetzt gewonnen sind, geht hervor, dass die Verhältnisse viel komplizierter sind als man a priori annehmen konnte. Ich sagte schon, dass es künstlich gelingt, von einem bestimmten Trypanosomenstamm ausgehend, arsenfeste Stämme von immer grösserer Widerstandsfähigkeit zu gewinnen. Je höher diese Arsenfestigkeit ist, desto grösseren Widerstand setzen die Trypanosomen der Therapie entgegen. *Das was wir im Tierversuche künstlich herbeiführen, hat aber die Natur bei den verschiedenen Trypanosomenrassen ex proprio geschaffen*, insofern, als die Trypanosomen von Natur aus eine ganz verschiedene Arsenfestigkeit besitzen. So sind z. B. die Rattentrypanosomen an und für sich viel arsenfester als andere Rassen, das gleiche gilt vom *Trypanosoma Cazalboui* und noch anderen Varietäten. Genau dieselben Differenzen finden wir auch bei den Erregern der Schlafkrankheit, dem *Trypanosoma gambiense*. Es gibt Rassen — z. B. die in Togo vorkommende Form — die gegen Arsenikalien ausserordentlich empfindlich (*Arseno-debilis*) sind, während andere — und leider gilt das auch für die ostafrikanische Form — eine weit höhere Widerstandsfähigkeit besitzen.

Dementsprechend sind auch die Behandlungsresultate in Togo mit Arsenophenylglyzin nach den Berichten von Dr. v. RAVEN sehr befriedigend, indem Doppel-injektionen von 0,6—0,7 — eine ganz unschädliche und ungefährliche Dose — ausreichen, ein 10 Monate langes und daher hoffentlich definitives Verschwinden der Parasiten bei etwa 70 % der Fälle auszulösen. Es ist also hier der Beweis erbracht, dass auch bei der Schlafkrankheit die Sterilisatio magna durchführbar ist. Allerdings gilt das zunächst nur für diese besonders empfindliche Trypanosomenrasse, aber es lässt uns hoffen, dass es durch geeignete Maßnahmen: Steigerung der Dosen, Anwendung geeigneter Kombinationen, möglich sein wird, auch in Ostafrika und am Kongo dieses Ziel zu erreichen.

Es ergibt sich hieraus, dass es nicht möglich ist, ein bestimmtes Schema für die Behandlung der Schlafkrankheit aufzustellen, sondern dass man vielmehr für die verschiedenen Bezirke ganz verschiedene Maßnahmen, die von der Resistenz der Parasiten abhängig sind, treffen muss. Damit ist natürlich eine ganz kolossale Erschwerung der Aufgabe gegeben.

Was nun das neue Spirillenmittel betrifft, so scheinen hier die Verhältnisse weit günstiger zu liegen. Mein treuer Mitarbeiter Dr. HATA, der in unermüdlicher Geduld und Sorgfalt hunderte von Substanzen durchprobiert und im Tierversuche als das wirksamste das Präparat 606 — Dioxydiamidoarsenobenzol — erkannt hat, wird über seine Versuche hier sprechen und wir werden ja auch Gelegenheit haben, Herrn Oberarzt Dr. SCHREIBER über seine in Gemeinschaft mit Herrn Prof. ALT und Oberarzt Dr. HOPPE am Krankenbette erzielten Resultate in der Behandlung der Paralyse und Syphilis zu hören.

Ich wollte mir daher nur noch gestatten auf die Arbeit von Dr. IVERSEN hinzuweisen, der an einer grösseren Zahl von Rekurrenzfällen die neue Substanz erprobt hat. Lassen wir ihn selber sprechen:

„Nun liegen aber gerade beim Rekurrens die Verhältnisse besonders günstig, um die direkte Wirkung eines Mittels auf die Spirochäten zu studieren. Bei dieser Infektion gibt es, wenn man sich so ausdrücken darf, keine Geheimnisse, alles liegt klar vor Augen, jeden beliebigen Augenblick kann man sich vom Vorhandensein der Spirochäten im Blut überzeugen, man kann den Moment ihres Verschwindens feststellen, und endlich haben wir ein unfehlbares Zeichen für den jeweiligen Stand der Infektion in der Temperaturkurve, welche in ihrer stereotypen Form uns zu jeder Zeit von der Reaktion des Organismus auf die Infektion aufklärt. Zudem haben wir es beim Rekurrens mit einer akuten, schnell ablaufenden Infektionskrankheit zu tun, so dass der Wert einer zu prüfenden Therapie in kurzer Zeit ganz unzweifelhaft festgestellt werden kann.“

Und er kommt zu folgenden Schlüssen:

„1. Das Natriumsalz des Dioxydiamidoarsenobenzols, einem Rekurrenskranken eingeführt, ist imstande, an beliebigem Tage eines beliebigen Anfalles, innerhalb 7—14, aber spätestens in 20 Stunden den Anfall zu kouieren und in 92 Prozent aller Fälle einen weiteren Anfall zu verhüten, d. h. eine einzige Injektion dieser Substanz sterilisiert das Blut eines mit Rekurrensspirochäten infizierten Menschen.

2. Die therapeutische Dosis für Rekurrens beträgt 0,2 bis 0,3 dieser Substanz.

3. Nach Injektion einer solchen Quantität des Mittels verschwinden die Spirochäten innerhalb 4—10 Stunden aus dem Blute vollständig und können nicht mehr nachgewiesen werden.

4. Die Temperatur fällt nach der Injektion sukzessive im Verlauf von 7—14 Stunden, spätestens aber nach 20 Stunden meist unter profusem Schweiß ohne Kollaps bis unter die Norm. Gleichzeitig schwinden alle subjektiven Beschwerden.

5. Das Dioxydiamidoarsenobenzol übt in den meisten Fällen an den Injektionsstellen einen lokalen Reiz aus, der sich in Schmerhaftigkeit und Infiltraten äussert, welche individuell sehr variabel sind und in manchen Fällen längere Zeit bestehen.

6. Die intravenöse Injektion dieser Substanz ist vollständig schmerzlos, wird von keinen unangenehmen Nebenerscheinungen begleitet, und die Wirkung tritt 3—4 Stunden schneller als bei intramuskulärer Injektion ein.

Aus dieser kurzen Übersicht des behandelten Materials geht mit unzweifelhafter Deutlichkeit hervor, dass wir hier zum ersten Mal in der Therapie akuter Infektionskrankheiten einem so klaren und schlagenden Beweise der spezifischen parasitiziden Wirkung eines Medikamentes gegenüberstehen, welche gerade an diesem Beispiel der menschlichen Pathologie so überzeugend ad oculos demonstriert werden kann.“

Meine Herren! Wenn es somit auch beim Rekurrens möglich ist, die Therapie sterilisans magna durchzuführen, so erklärt sich diese Erscheinung zum Teil darin, dass die Rekurrensspirillen im Körper nur in wenigen, 3—4 Varietäten (sogenannten Rezidivformen) existieren können. Sind die vierfachen Antikörper im Organismus gebildet, so ist er vollkommen immun. Bei der Syphilis liegen die Verhältnisse — ebenso wie bei der Schlafkrankheit — viel komplizierter, indem die zahlreichen bei dieser Erkrankung auftretenden Rezidive beweisen, dass auch die Zahl der Rezidivformen eine viel grössere sein muß.

Meine Herren! Es sind ja die Resultate, über die Herr Oberarzt Dr. SCHREIBER heute berichten wird, zu meiner grossen Freude überraschend günstige, aber ob hier schon eine definitive und vollkommene Sterilisation eingetreten ist, das festzustellen wird jahrelanger Beobachtung bedürfen. Aber andererseits dürfen wir auch nicht verkennen, dass wir ja noch im allerersten Beginn der Therapie stehen. Die angewandte Dosis von 0,3 g entspricht 5 mgr pro Kilogramm Körpergewicht. Bei den Versuchstieren, selbst bei Affen, kann man aber pro Kilogramm 20—30 mal mehr reichen, und es erscheint deshalb möglich, dass man im allgemeinen auch dem Menschen weit höhere Dosen wird reichen können. Es hängt das natürlich davon ab, ob es möglich sein wird, etwaige Ausnahmen in Form von Überempfindlichkeiten von vornherein zu erkennen und so von der Therapie auszuschalten.

Meine Herren! Das Prinzip der Therapia sterilans magna stellt eine Neuerung gegenüber der üblichen Behandlungsweise, die ich als *Etappenbehandlung* bezeichne, und die in der Behandlung der Syphilis, der Schlafkrankheit, der Malaria vielfach angewandt wird, dar. Aber trotz all ihrer Vorzüge kann diese Methode der Etappenbehandlung doch nicht als die ideale bezeichnet werden, denn einerseits erfordert sie sehr lange Zeit und es ist eine ganze Reihe von Behandlungssuiten notwendig, um eine Heilung zu erzielen, und andererseits — es gilt dies besonders für die Schlafkrankheit — ist das Endresultat statistisch ein sehr wenig befriedigendes. Bei der Syphilis liegen die Verhältnisse insofern günstiger, als wir bei intensivsten Kuren imstande sind, in etwa 60—70 % der Fälle durch 6 oder 7 malige längere Behandlung eine wirkliche Heilung herbeizuführen. Es liegt daher dringendste Veranlassung vor, dass wir uns bemühen, *durch einen Schlag die Erkrankung brusk abzubrechen*. Und diese Möglichkeit ist jetzt in eine greifbare Nähe gerückt, indem es gelungen ist, Substanzen von allergrösster Sterilisationskraft zu gewinnen. Die Etappenbehandlung erscheint zwar a priori wegen der kleineren Dosen als die bessere und ungefährlichere, re vera ist aber das umgekehrte der Fall. Sie führt nachträglich zu grossen Schädigungen und hat besonders den Nachteil, dass sie die Heilchancen verringert und den rezidivierenden Patienten in ein stürmisches Meer vielfacher Möglichkeiten, insbesondere solche ungünstiger Art treibt, aus welchem er nur selten den Hafen der Genesung erreicht.

Wenn wir also jetzt chemische Waffen haben, mit denen wir die Parasiten aus dem Körper abscheiden können, genau wie der Chirurg das Kranke vom Gesunden, so wollen wir auch die Prinzipien verfolgen, die der Chirurgie zu ihrer Grösse verhalfen — wir wollen nicht mit kleinen, ungenügenden Heiloperationen vorgehen, sondern uns bemühen, gleich vom Anfange das Übel radikal zu beseitigen — und das durch die Therapia sterilans magna.

Die Behandlung der Syphilis mit dem Ehrlichschen Präparat 606*

P. EHRLICH

Die Generalia des neuen Mittels sind Ihnen allen als berufenen Fachleuten genau bekannt. Ich kann mich daher auf einige kurze Mitteilungen beschränken. Es handelt sich hier zunächst um die spezifische Wirkung des Mittels. Die Spirochäten verschwinden bei ausreichender Dosis in 24 bis 48 Stunden; dauert es länger, so ist das meiner Ansicht nach ein Zeichen dafür, daß die Dosis zu klein oder die Resorption ungenügend war, oder aber daß es sich um einen arsenfesten Spirochätenstamm handelt.

Eine zweite Tatsache, die für die spezifische Eigenschaft des Präparats 606 spricht, ist die Bildung spezifischer Antikörper. Es ist ja bekannt, daß man schon lange gesucht hat, wirkliche Antikörper, die eine spezifische Heilwirkung auf die Syphilis auszuüben imstande sind, festzustellen. Besonders A. NEISSEr hat einen Teil seiner besten Arbeit auf die Lösung dieses Problems verwandt. Nun scheint es, als ob bei Anwendung des 606 aus Gründen, die ich nachher berühren werde, die Bildung von Antikörpern relativ leicht vor sich geht. Die ersten Beobachtungen, die dafür sprachen, rührten von TAEGE und DUHOT her. Dieser beobachtete an einer syphilitischen, stillenden Mutter, die mit 606 behandelt und geheilt wurde, daß dabei auch eine außerordentlich günstige Beeinflussung der Lues des Säuglings eintrat. Später haben RAUBITSCHECK, DOBROWICZ u. a. eine größere Zahl gleicher Beobachtungen mitgeteilt.

Da nun Arsen in der Milch bei den mit 606 behandelten stillenden Frauen nicht oder nur in minimalen, therapeutisch nicht in Betracht kommenden Mengen nachweisbar war und außerdem 606, per os gereicht, auch in größeren Dosen nur eine geringe Wirkung ausübt, so muß man annehmen, daß bei dem erwähnten Heileffekt Antikörper eine Rolle spielen. Es würde sich also um ein Analogon der von mir vor langer Zeit beschriebenen Säugungssimmunität handeln. Ein Beweis für diese Schlußfolgerung ist von MARINESCO, PLAUT, SCHOLTZ, L. MICHAELIS durch die Beobachtung geliefert worden, daß das Serum von Patienten, die mit 606 geheilt wurden, nach der Injektion einen kurativen Einfluß auf syphilitische Produkte, besonders bei Neugeborenen, ausübt.

Freilich muß ich betonen, daß diese Serumwirkung im allgemeinen nicht ausreicht, um eine volle Heilung zu erzielen; denn wenn von 1000 Spirochäten auch nur eine zurückbleibt, so genügt diese, um ein Rezidiv hervorzurufen. Immerhin ist dieses Verfahren ebenso wie die Heilsäugung an behandelten Müttern zur Behandlung der Syphilis Neugeborener sehr geeignet, weil sie schonender sind als die direkte Behandlung mit 606. Denn bei der letzteren stellen sich leicht nach anfänglich glänzender Beeinflussung schwerere Ernährungsstörungen ein, die auf das plötzliche Zugrundegehen der Spirillen und das dadurch bewirkte Eindringen von Endotoxinen in den Blutkreislauf zurückzuführen sind. Eine solche Ernährungsstörung kommt bei der Serum- und Säugungssimmunität nicht vor, da offenbar die hierbei in Aktion tretenden Antikörper eine giftneutralisierende Wirkung besitzen. Kinder, die infolge einer solchen Säugung sich auf dem Wege zur Heilung befinden, dürfen nunmehr eine Injektion von 606 ohne Schädigung ertragen, da es sich jetzt nur noch um eine geringe Menge freiwerdender Endotoxine handelt.

Eine dritte spezifische Wirkung ist die Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion. Aus einer großen Zahl von Beobachtungen geht hervor, daß die positive Wasser-

* [Reprinted from *Verh. 82. Vers. Ges. dtsch. Naturf. Ärzte*, 1911; cf. Bibl. 216.]

mannsche Reaktion nach der Injektion von 606 negativ wird; einzelne Autoren haben diesen Umschlag bei 90% ihrer Fälle konstatiert, während andere nur einen geringen Prozentsatz gefunden haben. Auf die Erklärung dieser Differenzen will ich hier nicht näher eingehen. In scheinbarem Widerspruch zu diesen Feststellungen steht die Tatsache, daß in manchen Fällen (Frühstadien der Primäraffekte, in vereinzelten Fällen von maligner Syphilis) der umgekehrte Verlauf beobachtet wurde, d. h. daß eine ursprünglich negative Reaktion nach der Injektion zunächst positiv wurde. Diese Erscheinung ist so zu erklären, daß in solchen Fällen die Zahl der Spirochäten zu klein ist, um die Wassermannsche Reaktion auszulösen, daß aber nach der durch die Injektion von 606 bewirkten Auflösung der Spirochäten die Gesamtmenge der Endotoxine zur Resorption gelangt und dadurch eine positive Reaktion hervorruft. Daraus geht übrigens hervor, daß die Wassermannsche Reaktion im letzten Grunde eine Reaktion des Organismus auf den zur Resorption gelangten Inhalt (Stoffwechselprodukte, Endotoxine) der Spirochäten darstellt.¹

Das Verhalten der WASSERMANNSchen Reaktion ist für die Beurteilung der 606-Behandlung von größter Bedeutung. Zunächst muß man sagen, daß ein Fall, welcher die Reaktion nach der Behandlung behält, als ungeheilt anzusehen ist. Schwindet aber die Reaktion, so haben wir zwei Möglichkeiten zu unterscheiden. Es kann sich einmal um eine wirkliche Heilung handeln, die durch das andauernde Verschwinden der Reaktion angezeigt wird. Es kann sich aber auch nur um eine vorübergehende negative Phase handeln; sie kommt dadurch zustande, daß durch die Injektion die Zahl der Spirochäten sehr verringert wird und der Rest nicht imstande ist, die Reaktion auszulösen. Erst wenn diese sich wieder vermehrt haben — die hierzu erforderliche Zeit schwankt nach der Zahl der restierenden Spirochäten, nach der Menge und der Art der gebildeten Antikörper, nach der Intensität der Schädigung der überlebenden Spirochäten — kommt auch eine Reaktion wieder zustande. Es ist daher das erneute Positivwerden der Reaktion gleich zu setzen einem Rezidiv ohne äußere Erscheinungen und ist daher eine Indikation dafür, eine neue Injektion vorzunehmen.

Sie ersehen aus diesen Betrachtungen, daß diese Behandlung nicht so einfach ist, wie manchmal dargestellt wurde. Es wird Aufgabe der Zukunft sein, alle behandelten Fälle in gewissen Zeiträumen immer wieder zu untersuchen, da nur auf diesem Wege ein sicheres Bild von der Heilwirkung zu gewinnen ist. Für die praktische Durchführung dieses Programms wäre es von großem Werte, wenn eine Methode der Wassermannschen Reaktion gefunden würde, die auch vom praktischen Arzt sicher ausgeführt werden kann. Anscheinend ist ja der Autor der Reaktion selbst auf dem besten Wege, dieses Desiderium zu erfüllen.

Eine vierte spezifische Wirkung des 606-Mittels tritt in folgender Erscheinung hervor. Von verschiedenen Seiten ist übereinstimmend berichtet worden, daß Patienten, die monatelang wegenluetischer Erkrankung der Zunge oder der Rachenorgane keinen festen Bissen schlucken konnten, wenige Stunden nach einer Injektion imstande waren, feste Speisen beschwerdefrei aufzunehmen.

Bei einem Patienten mit Gumma der Tonsille, das zwei Monate vergeblich behandelt war, wurde um zwei Uhr eine Injektion gemacht. Um sieben Uhr, fünf Stunden später, konstatierte der Arzt, daß der Patient zu seiner größten Freude ein belegtes Butterbrot ohne Schmerzen schlucken konnte. Ein Patient mit Irissexsudaten, der nur auf 1 m einen Finger zu sehen vermochte, konnte drei Stunden nach der intravenösen Injektion von 0,4 sich auf 5 m selbst im Spiegel sehen und nach 20 Stunden kleine Druckschrift lesen. Bei einem Gumma des Schädels waren nach drei Stunden die Schmerzen verschwunden. Eine Roseola verblaßte in drei Stunden.

Ähnliche Fälle sind in großer Zahl berichtet. Wie ist diese Schnelligkeit der Beeinflussung zu erklären? Anatomische Veränderungen können z. B. bei einem Gumma

¹ Auf diese Weise vermag bei zweifelhaften Fällen eine Injektion von 606 in differentialdiagnostischem Sinne von Bedeutung zu werden. Ein Positivwerden der Wassermannschen Reaktion beweist, wie Wechselmann hervorgehoben hat, den syphilitischen Charakter der Affektion.

der Tonsille nach wenigen Stunden noch nicht eingetreten sein. Es kann sich also wohl nur um eine funktionelle Wirkung, speziell um eine Beseitigung der Schmerzen handeln. Man muß annehmen, daß die Schmerzen abhängen von Sekretionsprodukten der Spirochäten, die durch das injizierte 606 neutralisiert werden, ähnlich wie ein Toxin durch sein Antitoxin.

Nun gibt es gewisse Beobachtungen, die gegen diese Anschauung zu sprechen scheinen, daß nämlich nach der Injektion erhöhte Reizerscheinungen beobachtet werden; am deutlichsten treten sie in einem Phänomen hervor, das als Herxheimersche Reaktion bekannt ist und darin besteht, daß ebenso wie nach Einleitung einer Quecksilberkur die vorhandenen Exantheme sich verstärken. Die erste derartige Beobachtung, von der ich gehört habe, stammt aus Italien. Bei den ersten Versuchen, die dort sehr vorsichtig von Prof. TRUFFI mit außerordentlich kleinen Dosen (0,025—0,05) unternommen wurden, trat die Herxheimersche Reaktion in ausgesprochener Weise ein. In diesen Fällen handelt es sich wohl darum, daß die Parasiten nicht sofort abgetötet, sondern zunächst gereizt wurden und in diesem Zustande eine erhöhte Menge Toxine produzierten. Ich fasse also die Herxheimersche Reaktion und ähnliche Erscheinungen als eine ungenügende Wirkung der Injektion, als ein Zeichen auf, daß die angewandte Dosis zu klein ist, namentlich wenn sie verspätet, erst 24 Stunden nach der Injektion, auftreten.

Ich komme nun zur Besprechung der therapeutischen Taktik. Ich habe von vornherein alle Arsenikalien als nicht unbedenklich angesehen und mir gesagt, daß es notwendig sein müßte, ein solches differentes Mittel erst in ausgedehntestem Maße auszuprobieren. Man kann selbstverständlich nicht verlangen, daß ein Mittel, welches im Körper die Parasiten abtötet, vollkommen unschädlich sein soll. Aber, meine Herren, der Giftbegriff ist ein relativer. Sie können vielleicht 50000 Soldaten chloroformieren ohne Todesfall. Bei gewöhnlichem Krankenmaterial ist die Mortalität seit mehreren Jahrzehnten etwa 1 auf 2060 bis 2080. Würden Sie aber Herzkranke oder ähnliche Patienten chloroformieren, so würden Sie 1—2% oder eine noch höhere Mortalität haben. Die Mortalität des Chloroforms ist also nicht konstant, sondern hängt ab von der Qualität des Menschenmaterials. Dieses Gesetz gilt auch für alle anderen Mittel. Die Erprobung eines Heilmittels hat ihre besonderen Schwierigkeiten dadurch, daß man auf Patienten stoßen kann, die eine angeborene Überempfindlichkeit besitzen und daher durch die Anwendung des Mittels schwer gefährdet werden können. Ich habe nun das Glück gehabt, bei unseren Versuchen mit 606 von Herrn Prof. ALT (Uchtspringe) und Herrn Prof. IVERSEN (St. Petersburg) auf das beste unterstützt zu werden. Herr Prof. ALT hat besonders an Paralysen, später mit seinem Oberarzt Herrn HOPPE und Herrn Oberarzt SCHREIBER (Magdeburg) an frischer Syphilis gearbeitet, und er hat als erster dabei die wunderbaren Heilerfolge konstatiert, während IVERSEN gleichzeitig und unabhängig davon Recurrens-Studien gemacht und den Nachweis erbracht hat, daß nach *einer* Injektion von 606 die Recurrens definitiv heilt und alle Rückfälle vermieden werden.

Aber, meine Herren, mit diesen Feststellungen war nur ein Teil der Aufgaben erfüllt; ich hielt es, bevor ich das Mittel in die Praxis geben wollte, für notwendig, daß an 10- bis 20000 Fällen Beobachtungen vorliegen, damit man ganz genau wissen könnte, wie groß die Gefahrchancen sind und unter welchen Umständen sie auftreten. Dabei mußte ich mir der großen Schwierigkeiten bewußt werden, die damit verknüpft sind, daß man nicht bei den Versuchen aller Forscher mitwirken kann und daß in einem größeren Betriebe Schäden auftreten können, die durch peinliche Sorgfalt hätten vermieden werden können.

Es war nötig, eine Reihe von Resultaten *zunächst* zu veröffentlichen, denn erst wenn Mitteilungen publiziert sind, können weitere Kollegen Mut gewinnen, Versuche anzustellen. Auch konnte sich die weitere Vervollkommnung der Anwendungsweise nur durch eine freie, von mir unabhängige Publikation vorteilhaft entwickeln.

Zunächst haben also die Herren WECHSELMANN (Berlin), NEISSEN (Breslau), MICHAELIS (Berlin), DÖRR und PICK (Wien), ZECHMEISTER, GLÜCK (Serajevo) die Prüfungen vorgenommen, später habe ich einer großen Reihe von andern bewährten Fachmännern auf ihren Wunsch das Mittel übergeben. Mir stehen jetzt Berichte über ungefähr 10000 behandelte Fälle zur Verfügung, in Wirklichkeit dürften aber erheblich mehr Patienten mit Injektionen behandelt sein, da viele Behandlungsstellen noch nicht gemeldet haben.

Es hat sich nun die erfreuliche Tatsache ergeben, daß das Mittel im allgemeinen keine besonderen Gefahren bietet, daß vor allem nicht die geringste Augenschädigung beobachtet worden ist. Insbesondere darf ich wohl sagen, daß unter der großen Zahl von Fällen nur ein einziger Todesfall (in Jena) beobachtet ist, wo es sich um eine Patientin gehandelt hat, die ihrem Leiden an sich nicht hätte erliegen müssen. Aber es handelte sich um eine schwächliche Person mit tertärer Lues des Kehlkopfes, bei der — aus äußeren Gründen — eine Injektion mit einer sauren Lösung gemacht wurde, einer Lösung, die besonders stark lokal reizte. Ich glaube also, es handelt sich bei diesem Todesfall um eine Shockwirkung, die mit den neueren Anwendungsweisen, wie ich hoffe, wird vermieden werden können.

Die andere Gruppe von Todesfällen, die kaum ein Dutzend erreichen dürfte, betrifft *ausschließlich* Patienten mit schweren Affektionen des Nervensystems, also Tabes mit Cystitis und Kachexie, mit bulbären Erscheinungen, ferner Patienten mit ausgedehnter kortikaler Erweichung und ähnliche Fälle. Bei einem dieser Fälle hat die mikroskopische Untersuchung folgenden Befund ergeben, den ich im Wortlaut mitteile:

Die mikroskopische Untersuchung hat ja nun aber bei der verstorbenen Kranken gezeigt, daß an der Stelle des Austritts des N. phrenicus aus dem oberen Halsmark die vorderen Wurzeln in erkranktes (infiltriertes) Gewebe eingebettet waren und leichte degenerative Veränderungen zeigten. Es ist sehr wohl möglich, daß infolge der Reaktion auftretende Reiz- oder Schwellungszustände (Ödeme?) durch Kompression des schon vorher leicht erkrankten N. phrenicus die plötzliche Atemlähmung hervorgerufen haben.

Wenn dieser Fall nun auch an und für sich betrübend ist, glaube ich doch, daß er von prinzipieller Bedeutung sein kann, insofern er zeigt, daß bei syphilitischen Erkrankungen im oberen Halsmark bei Anwendung von HATA größte Vorsicht nötig ist! Leider sind diese Erkrankungen, wie auch in unserem Fall, nicht immer mit Sicherheit zu diagnostizieren.

Nun, meine Herren, bin ich durchaus nicht dagegen, daß man einmal auch einen verlorenen Fall injiziert, wenn man die Hoffnung hat, daß er sich dadurch bessern kann. So verfährt auch der Chirurg, der eine Operation vornimmt, auch wenn sie sehr gefährlich sein sollte. Aber wenn unter solchen Umständen ein Unglücksfall passiert, dann darf man diesen Ausgang nicht auf das Mittel schieben und sagen, das 606 sei gefährlich. Daß man auch bei sehr dubiösen Fällen etwas mit dem Mittel wagen und erreichen kann, dafür seien einige Beispiele angeführt.

Ein Patient mit schwerer Epilepsie, der zwei Jahre in einer Irrenanstalt war, wurde injiziert. Danach bekam er einen furchtbaren epileptischen Anfall, sodaß der Arzt glaubte, daß der Kranke jede Minute sterben könnte. Der Patient kam aber nicht nur mit dem Leben davon, sondern war auch nach vier bis fünf Tagen in erheblicher Weise gebessert, er kann jetzt sprechen, schreiben und lesen. Bei einem Fall schwerster Lues mit Pneumonie nahm der Arzt trotz der Agonie des Patienten eine Injektion vor: der Patient entfieberte in wenigen Stunden und war nach acht Tagen so wohl, daß er nur mit Mühe abgehalten werden konnte, das Krankenhaus zu verlassen.

Es gibt also eine Reihe von Fällen, bei denen man trotz der Gefahr die Injektion vornehmen kann. Wir dürfen es aber nur tun, wenn wir die Hoffnung haben, den Patienten im günstigsten Falle Rettung zu bringen. Bei schweren Paralytikern, glaube ich, daß es doch sehr gefährlich ist, derartige Versuche zu unternehmen. Selbst wenn es gelänge, einen dieser Patienten zu heilen, so wäre doch sein Cerebrum so zerstört, daß er vielleicht kein nützliches Mitglied der menschlichen Gesellschaft werden könnte.

Wenn also unter diesen Umständen auch infolge des Mittels einige Male der Tod eingetreten ist, so betrifft es doch sämtlich nur Patienten, die *eo ipso* verloren gewesen wären, deren Prognose ungünstig gewesen ist. Und doch handelt es sich hier nicht um eine direkte Vergiftung des Nervensystems durch das Mittel, sondern die Schädigung ist eine indirekte, ganz entsprechend den Anschauungen, zu denen ALT gelangt ist. Es handelt sich hier um ein Analogon der Herxheimerschen Reaktion mit dem Unterschiede, daß sie an lebenswichtigen Zentren aufgetreten ist und daher sekundär Gefahr bringen kann. Ganz bekannt sind die Gefahren einer solchen lokalen Reaktion beim Tuberkulin, z. B. bei der Tuberkulose des Pons, wo infolge der Reaktion Todesfälle eintreten können. Man darf daher auf Grund dieser Fälle das Mittel noch nicht als Nervengift bezeichnen. Was BUSCHKE darüber gesagt hat, kann man nicht anerkennen.²

Eine zweite Kontraindikation bilden die Erkrankungen des Herzens und der Gefäß \emptyset . So ist mir z. B. ein Fall bekannt, wo ein Patient injiziert wurde und unmittelbar danach starb. Es zeigte sich ein Aneurysma, dessen Wandung geplatzt war. Der Patient wäre natürlich wahrscheinlich in absehbarer Zeit auch ohne Injektion gestorben. Mit dem Urteil: *post hoc ergo propter hoc*, muß man auch bei solchen Beobachtungen vorsichtig sein. Ich habe selbst während meiner Assistentenzeit einen Epileptiker gesehen, bei dem durch eine fallende Schüssel ein Anfall ausgelöst worden ist, dem der Patient erlag. Aber ich glaube trotzdem, daß man bei Gefäßerkrankungen, die schon zu einem größeren pulsierenden Aneurysma oder zu stenokardischen Anfällen geführt haben, die Injektion unterlassen soll. Selbst wenn man die Spirochäten entfernt, wird in solchen Fällen die schwere Gefäßerkrankung mit ihren Folgeerscheinungen bestehen bleiben.

Ein wesentlicher Nutzen würde durch die heutige Diskussion erreicht werden, wenn sich die versammelten Fachmänner besonders über die Technik aussprechen wollten. Ich verstehe darunter nicht so sehr die Art der Lösung als die Höhe der Dosen. Im allgemeinen wirkt ja immer am schnellsten die intravenöse Injektion, und sie scheint auch von kräftigen Individuen mit 0,4 bis 0,5 g gut vertragen zu werden. Weiterhin wirkt am besten die alkalische Lösung, die zuerst von ALT und IVERSEN erprobt wurde; sie hat nur den Nachteil, daß sie ziemlich schmerhaft ist. Dagegen hat die neutrale Emulsion von L. MICHAELIS und WECHSELMANN den Vorzug, daß die Schmerhaftigkeit anfänglich geringer ist. Zwischen diesen beiden Formen kann man wählen; ob die eine oder die andere besser vertragen wird, hängt zum Teil nach meiner Ansicht von der Beschaffenheit des Individuums ab. Bei Neurasthenikern, bei Alkoholikern, bei Leuten, die sehr schmerzempfindlich sind, oder bei denen der Schmerz eine unangenehme Reaktion des Herzens hervorruft, wird die neutrale Lösung vorzuziehen sein, während in allen andern Fällen, wo man auf die Schmerhaftigkeit nicht Rücksicht zu nehmen hat, wohl die alkalische Lösung als die am meisten wirksame und theoretisch beste in Betracht zu ziehen wäre.

Ich glaube, daß in Zukunft eine Kombination der intravenösen und subkutanen Injektion angebracht wäre, die zuerst von IVERSEN ausgeführt, mir aber unabhängig davon von verschiedenen Seiten, von NEISSER, ALT und noch anderen, als in Vorbereitung stehend bezeichnet worden ist. Ich glaube, daß bei sonst gesunden Individuen die Doppelinjektion nach IVERSEN zu empfehlen ist. Dem Patienten werden 0,4 bis 0,5 g intravenös injiziert, und nach zwei bis vier Tagen wird eine subkutane oder intramuskuläre Injektion vorgenommen, die dann natürlich mit einer der weniger schmerhaft wirkenden Methoden (neutrale Emulsion nach MICHAELIS und WECHSELMANN; Paraffinemulsion nach VOLK und KROMAYER) erfolgen müßte. Es ist verständlich, daß durch dieses Vorgehen eine *Schnellwirkung*, die das Gros der

² Wenn Buschke als weiteren Beweis der Neurotropie die in vereinzelten Fällen nach glutäalen Injektionen beobachteten Peroneuslähmungen hinstellt, so ist hier zu bemerken, daß es sich um rein lokale Erscheinungen handelt, die mit der Injektionsart zusammenhängen und die auch bei anderen ätzenden Substanzen, insbesondere auch beim Hg, vorkommen können. In solchem Fall ist nicht das Mittel, sondern der behandelnde Arzt neurotrop.

Spirochäten zur Abtötung bringt, mit einer *Dauerwirkung* zur Vertilgung eines eventuell wiederstandsfähigen Restes kombiniert wird.

Außerordentlich wichtig ist ferner die Frage nach der Höhe der Dose. Die Dose hängt nach meiner Ansicht ab von der Qualität der Kranken. Ich kann zurzeit keine allgemeine Zahl angeben. Ich glaube, daß man nach ALT bei *Nervenerkrankungen* die Dosis klein wählen und nicht über 0,4 hinausgehen soll, denn wir müssen uns darüber klar sein, daß wir hier Individuen gegenüberstehen, die überempfindlich sind und von seiten ihres Herzens oder des Zentralnervensystems unangenehm reagieren können. Dabei ist in Betracht zu ziehen, daß bei den Krankheiten des Zentralnervensystems offenbar die Spirochäten in sehr geringer Zahl vorhanden sind, sodaß auch wahrscheinlich kleinere Mengen ausreichen, um eine Abtötung der Spirochäten zu erzielen. Dagegen scheint es mir geboten, bei den gewöhnlichen syphilitischen Affekten, insbesondere bei Primäraffekten, möglichst große Dosen, 0,7—0,8 g und ev. noch höher, ev. mit Wiederholung anzuwenden, da hier alles darauf ankommt, die Infektion so schnell wie möglich radikal zu beseitigen.

Sollte im Laufe der Zeit nach längerer Beobachtung sich ergeben, daß bei einer größeren Anzahl von Fällen eine definitive Heilung nicht erreicht werden kann, so steht nicht das mindeste entgegen, die 606-Kur mit anderen bewährten Maßnahmen lokaler oder allgemeiner Art zu kombinieren. Im ersten Beginn war es ja geboten, die Heilwirkung von 606 als solche kennen zu lernen und die Resultate nicht durch Kombinationsmittel zu verschleieren. Nachdem nun aber die spezifische Wirkung als sicher festgestellt ist, steht in Zukunft der Verwendung von Adjuvantien nichts im Wege, von meiner Seite um so weniger, als ich schon seit langem die Prinzipien der Kombinationsbehandlung als besonders aussichtsreich bezeichnet habe. Es handelt sich darum, den Parasiten möglichst an verschiedenen Seiten gleichzeitig anzugreifen.

Um nun einen klaren Einblick in die Heilmöglichkeit zu gewinnen, ist es notwendig, mittels der Wassermannschen Reaktion die Patienten fortlaufend zu kontrollieren. Eine solche Kontrolle ist sehr wichtig für die Therapie. Leider ist die Zeit, die bisher seit Beginn unserer Untersuchungen bei der Syphilis selbst verstrichen ist, noch viel zu gering, um über diese Frage etwas Bestimmtes sagen zu können. Ich betrachte es daher als ein besonderes Glück, daß wir durch die vorhergehenden Arbeiten ALTS und NEISSERS über die Wirkung des Arsenophenylglyzins bei der progressiven Paralyse Beobachtungsmaterial von ein- bis zweijähriger Dauer besitzen. Das Arsenophenylglyzin hat im Wesen genau dieselben Wirkungen wie 606, nur mit dem Unterschied, daß das Präparat häufiger Nebenwirkungen ausübt, die seine Anwendung im großen hindern. In Uchtspringe ist festgestellt worden, daß ungefähr 16% der Paralytiker ihre Wassermannsche Reaktion verloren haben und ein fast ebenso großer Teil, 20%, eine Abschwächung erkennen ließen. Es hat sich nun gezeigt, daß bei erstgenannten 16% in einem Zeitraum von zwei Jahren die Reaktion nicht wieder eingetreten ist, und ich glaube, das ist eine Tatsache, die uns mit den besten Hoffnungen in die Zukunft blicken läßt.

Vielleicht darf ich noch anführen, daß das Mittel auch bei andern Affektionen wirkt. Ich möchte dabei anschließen an den schönen Vortrag, den Herr WASSERMANN heute Vormittag gehalten hat.³ Es ist möglich, daß das 606, wenn es auch ursprünglich auf Spirochäten eingestellt war, noch eine Reihe Parasiten „im Zerstreuungskegel“ trifft. Als solche Leiden möchte ich an erster Stelle die *Framboesie* nennen, deren Erreger (*Spirochaeta pertenuis*) ja der Syphilisspirochäte so nahe steht. NICHOLS hat im Tierversuch, STRONG bei Menschen eine glänzende Heilwirkung erzielt.

Weiterhin käme in Betracht *Recurrens*, bei der IVERSEN die Therapia sterilans magna mit kleinen Dosen erfolgreich durchgeführt hat. Ferner ist bei *Malaria* gleichzeitig von verschiedenen Seiten, insbesondere von NOCHT-WERNER und IVERSEN mitgeteilt worden, daß bei gewissen Formen, insbesondere bei Febris tertiana,

³ Siehe diese Wochenschrift, No. 40.

606 auch eine kräftige Heilwirkung ausübt. Ich verweise hier auf die Publikationen der erstgenannten Autoren in No. 34 und 39 der Deutschen medizinischen Wochenschrift.⁴

Auch bei *Trypanosomerkrankungen*, sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen (Schlafkrankheit) sind Heilwirkungen des 606 beobachtet. Endlich scheint es noch, als ob bei der *Variola* ein gewisser Effekt zu erzielen wäre. Eine Nachricht hierüber ist mir von Herrn Dr. HALLER (Saratow) zugegangen. Er schreibt über den zweiten seiner Fälle:

Der zweite Fall betrifft ein 13jähriges Mädchen, welches in seinem Leben noch niemals geimpft war. Es war vom Lande schon krank angekommen und wurde mir am vierten Tage der Erkrankung zugestellt, wo die Variolapapeln nur im Gesichte sich zu Pusteln umgewandelt hatten. Im Gesichte war keine heile Stelle, desgleichen an den Händen. Die Arme und Beine waren wenig befallen, am Bauche waren nur vereinzelte Papeln.

Gleich nach der Einlieferung habe ich ihr 0,3 Arsenobenzol intravenös eingespritzt. Am nächsten Morgen war die Temperatur von 39,6 auf 37,2 gefallen und war bis zum Suppurationsstadium nicht gestiegen. An den Stellen, an welchen die Papeln nicht vorgebildet waren, traten auch keine auf, so ist der Bauch und Rücken fast ganz frei, die Extremitäten wenig befallen, am Gesichte und den Händen ist es eine *Variola confluens*. Die Pusteln haben sich nicht in charakteristischer Weise entwickelt: es fehlt die zentrale Delle, und die ganze Pustel stellt ein dünnhäutiges Eiterbläschen dar. Augenblicklich trocknen die Pusteln ein und, soviel ich an den Stellen, wo die Krusten abgefallen sind, z. B. am Gesicht, merken kann, ist das *Stratum Malpighi* ganz heil, sodaß wahrscheinlich gar keine Narben zurückbleiben werden. Seit 24 Jahren bin ich Arzt, seit 18 Jahren stehe ich der Infektionsabteilung vor, aber bis jetzt sind mir derartige Kranke noch immer gestorben.

Es handelte sich zwar nur um zwei Fälle; da sie aber von einem zuverlässigen Arzt beobachtet sind, so kann man vielleicht Hoffnungen hegen, und dies um so mehr, als es Dr. LEWIS MARKS gelungen ist, bei Kaninchenversuchen mit Vakzine den Nachweis für die Wirksamkeit des Mittels für den Tierversuch zu erbringen.

Ich bin nun zum Schlusse gelangt und glaube die Hoffnung aussprechen zu dürfen, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol wirklich ein Mittel darstellt, das für die menschliche Therapie, speziell für die der Syphilis, aber auch für andere Erkrankungen eine wertvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes bedeutet, eine Bereicherung um ein *spezifisches* Heilmittel, dessen Wert und Wirkung bei allen Stadien der Syphilis nicht mehr angezweifelt wird, dessen Unentbehrlichkeit für bestimmte Formen allseitig anerkannt ist. Ich habe auch auseinandergesetzt, daß die Anwendung des Präparates keine Gefahren bietet, wenn die oben angeführten Kontraindikationen nur genau beachtet werden. Ich bin der Überzeugung, daß es nicht so leicht sein wird, ein ähnliches Mittel zu finden, das sich durch einen gleich hervorragenden therapeutischen Effekt auszeichnet, ohne irgend erhebliche Nebenwirkungen darzubieten. Es liegt daher m. E. keine Veranlassung vor, schon jetzt ein Präparat „607“ zu suchen und im Streben nach zukünftigem Bessern das vorhandene Gute zu vernachlässigen. Auch bei diesem noch liegt ein reiches Feld wissenschaftlicher Betätigung vor. „Die Pfosten sind in den Grund getrieben; nun gilt es zu bauen das fertige Haus.“

⁴ Auch die Hühner-Spirillose, bei der zuerst von Uhlenhuth der Wert des Atoxyls erprobt worden war, heilt 606 in glänzender Weise.

Vorwort zu Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen *

P. EHRLICH

Seit 25 Jahren habe ich mich bemüht, den Grundsatz ins Praktische zu übersetzen, daß ein Arzneistoff nur auf die Körpersysteme wirken kann, von denen er aufgenommen wird, und ich bin nun endlich nach langer, mühevoller Arbeit zu einem Ergebnis für die Therapie gelangt. Lange stand ich mit meinen Anschauungen und Bestrebungen isoliert; es war nur mein leider so früh verstorbener Vetter CARL WEIGERT, der mich immer und immer wieder anspornte, mich nicht durch Mißerfolge entmutigen zu lassen.

Daß es mir gelungen ist, zu einem günstigen Resultat zu gelangen, ist nicht allein mein Verdienst. Wie es im Fischereibetrieb dem, der die Fische eines breiten Flusses abfangen will, nur gelingt, einen Erfolg zu erzielen, wenn Netz an Netz gereiht und die letzte Ausgangspforte versperrt wird, so ist für den Experimentator eines weiten Gebietes das Gelingen von dem harmonischen Ineinandergreifen der Arbeit vieler abhängig. Die Schwierigkeit meiner Arbeiten beruht besonders darauf, daß sie sich auf drei gänzlich verschiedene Gebiete erstrecken, die einander ergänzen und berühren: die Chemie, die Biologie und die experimentelle Therapie. Während ich in früheren Jahren nur in kleinem Maßstab arbeiten konnte und jahrelang die benötigten Chemikalien der Liberalität meines Freundes ARTHUR v. WEINBERG verdankte, der mir in Herrn Dr. L. BENDA eine wertvolle Stütze gab, haben sich später, als meiner Anregung entsprechend auf Rat Professor DARMSTÄDTERS das Georg-Speyer-Haus von Frau FRANZiska SPEYER gestiftet wurde, die Arbeitsbedingungen und Möglichkeiten in ungehoffter Weise für mich verbessert. Es ist so zum ersten Male ein neuer Typus eines therapeutischen Instituts geschaffen worden, in dem mein Lieblingsgedanke, die chemische Synthese in direktester Weise in den Dienst der Medizin zu stellen, verwirklicht wurde. Während früher der Chemiker dem Mediziner die Substanzen lieferte, die er erproben sollte, konnte jetzt das Verhältnis sich umkehren und der Chemotheapeut dem Chemiker Gesichtspunkte angeben, die zur zielbewußten Herstellung wirklicher Heilsubstanzen führten. Daß solches gelang, verdanken wir einzig der experimentellen Therapie, die uns die Möglichkeit gab, durch Erprobung einer unbegrenzten Zahl von Mitteln im großen genaue Unterlagen für die Wirksamkeit der Substanzen zu gewinnen, eine Möglichkeit, die in der menschlichen Pathologie so gut wie ausgeschlossen ist. Zweck der Untersuchungen war, einen bestimmten Heiltypus zu finden und durch Umformung und Substitution immer weiter zu verbessern. Auch im Experiment wäre durch ziel- und wahlloses Durchprobieren noch so vieler Substanzen der Zweck nicht erreicht worden, es galt vielmehr, die Prinzipien der Arzneiwirkung auf therapeutische Basis zu stellen: das, was ich als therapeutische Biologie der Parasiten bezeichnen möchte, zu studieren. Auf dem bei diesen Untersuchungen gewonnenen Begriff der spezifischen Chemozeptoren beruht der Erfolg meiner Arbeit.

Ich habe das Glück gehabt, bei den umfänglichen experimentellen Arbeiten eine große Anzahl Mitarbeiter zu haben, die sich mit voller Hingabe und größtem Geschick ihrer Aufgabe widmeten. Ich erwähne hier dankbar als ständige Mitarbeiter Dr. SHIGA, Dr. FRANKE, Dr. RÖHL, Dr. BROWNING, Fräulein GULBRANSEN, Fräulein LEUPOLD; danke insbesondere auch den Herren Dr. NEVEN, Dr. WERBITZKI, Stabsarzt KUDICKE, Dr. MARKS und Dr. TERY für ihre Mitarbeit.

* [Reprinted from *Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen* by P. EHRLICH and S. HATA, Berlin: Springer, 1910; cf. translation pp 249—250, this vol., and Bibl. 217.]

Hand in Hand mit den Biologen arbeiteten in vorzüglicher Weise die Chemiker. Dank schulde ich insbesondere den Mitarbeitern der chemischen Abteilung, Herren Dr. KAHN, Dr. BERTHEIM und Dr. SCHMITZ für ihre wertvolle Hilfe. In letzter Zeit haben die *Höchster Farbwerke*, vorm. *Meister, Lucius & Brüning*, mir wertvolle Unterstützung gewährt, wofür ich ihnen auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte; auch der Firma *Leopold Cassella & Co.* bin ich den gleichen Dank schuldig.

Mit besonderer Genugtuung und Dankbarkeit habe ich es begrüßt, daß auf Veranlassung meines Freundes FLEXNER, der um die Wissenschaft hochverdiente JOHN D. ROCKEFELLER mir in liberalster Weise eine ansehnliche Summe zu Versuchs-zwecken zur Verfügung stellte. Auch hiefür muß ich an dieser Stelle nochmals meinen verbindlichsten Dank aussprechen. So konnte ich in der Tat in jeder Weise aus dem vollen schöpfen, doch bekenne ich mich heute gerne schuldig, auch in der ersten Zeit, als die Unterstützungen mir noch nicht so reichlich zuflossen, hinsichtlich der eigenen Kraft und Mittel als Verschwender gewirtschaftet zu haben.

Nachdem die Vorarbeiten weiter fortgeschritten, konnte ich daran denken, ein bestimmtes Gebiet für die Therapie in Angriff zu nehmen und begann Arbeiten über die Trypanosomen und Spirillenerkrankungen.

Daß gerade auf dem Gebiet der Syphilis Erfolge erreichbar waren, verdanken wir SCHAUDINN, ROUX, METSCHNIKOFF und WASSERMANN. Nur durch die Kenntnis des Krankheitserregers und durch die Möglichkeit der Übertragung auf Tiere wurde ein experimentelles chemotherapeutisches Arbeiten ermöglicht, während die spezifische Blutreaktion unentbehrlich ist für die Beurteilung der wahren Heilwirkung.

Dankbar begrüße ich es, daß gerade damals auf die Empfehlung meines Freundes KITASATO Herr Dr. HATA seine Arbeiten bei mir begann. Er hat mit großem Verständnis, unermüdlichem Eifer und großer Gewissenhaftigkeit mich bei meinen Arbeiten unterstützt und ich spreche ihm auch an dieser Stelle nochmals meinen besonderen Dank aus. Ich bin ihm um so mehr verbunden, als ohne die glänzende, aufmerksame und peinlich genaue Ausführung und Durchführung seiner Versuche, bezüglich welcher ich auf seine Arbeit verweise, das günstige Resultat nicht erreicht worden wäre.

Anerkennend muß ich auch bemerken, daß Fräulein MARQUARDT mir durch ihre unermüdlicheverständnisvolle Mittätigkeit wertvolle Hilfe geleistet hat. Herrn SPRINGER bin ich für die rasche und sachgemäße Förderung dieses Buches zu Dank verpflichtet, insbesondere aber auch für die große Geduld, die er während der Drucklegung mir gegenüber hat walten lassen.

Preface to The Experimental Chemotherapy of Spirilloses*

P. EHRLICH

For the past twenty-five years I have tried to turn to practical account the principle that a medicament can act only upon those organs by which it is taken up, and now, at last, after long and arduous work, I have arrived at a result which is of value for therapy. For long I stood alone with my ideas and endeavours; there was only my cousin CARL WEIGERT, who died alas so early, to urge me, over and over again, not to let myself be discouraged by failures.

It is not by my own achievement alone, that I have been able to attain a favourable result. Just as, in the fishing industry, one who wishes to catch the fish in a wide river will be successful only if net is fixed to net and the last gap for escape is closed, so the success of an experimenter working over a wide range will depend upon the harmonious collaboration of many. The difficulty of my investigations arises in particular from the fact that they extend over three entirely different fields, which make contacts with and complement one another — chemistry, biology and experimental therapy. In earlier years I was able to work only on a small scale, and was for years indebted, for the necessary chemicals, to the generosity of my friend ARTHUR V. WEINBERG, who provided me with a valuable supporter in the person of Dr. L. BENDA. More recently, however, when at my suggestion, and on the advice of Professor DARMSTÄDTER, the Georg-Speyer-Haus was founded by Frau FRANZISKA SPEYER, the conditions and possibilities of my work have improved to an extent beyond any for which I had ventured to hope. Thus it was that, for the first time, a new type of therapeutic institute was created, in which my most cherished ambition was achieved — to bring chemical synthesis in the most direct manner to the service of medicine. Whereas, formerly, the chemist provided the physician with substances to be tested, the relationship could now be reversed, and the chemotherapist was able to suggest to the chemist lines of approach, which have led to the well-designed production of substances with genuinely curative properties. That this was achieved, we owe solely to the method of experimental therapy, which made it possible for us, by the large-scale testing of an unlimited number of drugs, to obtain a basis for the exact determination of the activity of the substances tested — a possibility which is practically excluded in human pathology. The aim of our investigations was to find a type-substance with a specific curative action, and then to improve it progressively by transformation and substitution. With aimless and indiscriminate testing of no matter how many substances, not even the experimental method would have enabled us to achieve our object; it was our purpose rather to give the conception of the activity of a medicament a therapeutic basis — to study what I might describe as the therapeutic biology of parasites. The success of my work has been based upon the concept of specific chemoceptors, which was an outcome of these investigations.

In the extensive experimental researches I have been fortunate in having a large number of collaborators, who have dedicated themselves to their task with a complete devotion and with the greatest skill. I may mention here with gratitude, as my regular colleagues, Dr. SHIGA, Dr. FRANKE, Dr. RÖHL, Dr. BROWNING, Fräulein GÜLBRANSEN and Fräulein LEUPOLD; and I may offer my special thanks also to

* [Translated by the Editors from *Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen* by P. EHRLICH and S. HATA, Berlin: Springer, 1910; cf. pp. 247-248, this vol. and Bibl. 217.]

Dr. NEVEN, Dr. WERBITZKI, Surgeon-Captain KUDICKE, Dr. MARKS and Dr. TERY for their co-operation.

Chemists have worked hand in hand with biologists in an exemplary manner. In particular, my thanks are due to my collaborators in the Chemical Department, Dr. KAHN, Dr. BERTHEIM and Dr. SCHMITZ, for their valuable help. Latterly, the *Höchster Farbwerke*, formerly *Meister, Lucius & Brüning*, have given me valuable support, for which I should like, here again, to express my gratitude; and I owe the same debt of thanks to the firm of *Leopold Cassella & Co.*

I greeted with special satisfaction and gratitude the news that, at the suggestion of my friend FLEXNER, JOHN D. ROCKEFELLER, who has rendered such eminent service to science, had generously placed at my disposal a considerable sum of money for the support of my research. For this, too, I must here again express my most sincere thanks. Thus, in every way, I had ample provision, indeed, for creative work; yet I willingly confess to-day that I have traded like a spend-thrift, both on my own powers and on my material means, even in the early days, when support was not yet flowing so abundantly in my direction.

When the preliminary researches were well advanced, I was able to consider an attack on a particular range of therapeutic problems, and began my researches on diseases due to trypanosomes and spirilla. We are indebted to SCHAUDINN, ROUX, METSCHNIKOFF and WASSERMANN, for the fact that success was attained in the particular case of syphilis. Only through knowledge of the causative agent of the disease, and the possibility of its transmission to the lower animals, did experimental, chemotherapeutic researches become possible; while the specific blood-reaction is indispensable for judging the true measure of the curative effect.

Gratefully I recall that it was just then that Dr. Hata, on the recommendation of my friend KITASATO, began his work with me. He has assisted me in my investigations with keen intelligence, tireless enthusiasm and great conscientiousness, and I express to him, here once again, my special thanks. I am the more indebted to him, in that, without the brilliant, alert and scrupulously accurate conduct and completion of his experiments, for evidence of which I may refer to his own paper,* the successful result would not have been attained.

Gratefully also must I acknowledge the valuable help which Fräulein MARQUARDT has rendered me by her untiring and understanding co-operation. I am indebted to Herr SPRINGER, not only for the speedy and expert publication of this book, but also and especially for the great forbearance which he has extended to me while it has been passing through the press.

* [See Chapter I, *Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen*; cf. Bibl. 217].

Schlußbemerkungen zu Die experimentelle Chemotherapie der Spirilloseen*

P. EHRLICH

Das vorliegende Werk stellt den Abschluß einer durch viele Jahre fortgesetzten Richtung dar, die mich schon von den allerersten Anfängen meines medizinischen Lebens an beschäftigt hat. In meinem dritten Semester kam ich durch die Lektüre der Arbeit von HEUBEL über Bleivergiftung auf die Idee, daß die Art und Weise, in der sich die Arzneimittel im Körper verteilen, von der größten Bedeutung für die rationelle Ausbildung der Therapie sein müsse. Diese Idee hatte mich so gepackt, daß ich, um ihr näher zu kommen, ziemlich aus dem regulären Lauf des normalen Studiums herausgerissen wurde. Ich hatte damals schon die Überzeugung, daß, wenn von einem Zusammenhange zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung gesprochen würde, sich als Mittelglied die Verteilung innerhalb der Gewebe einschieben müsse. Allerdings waren die Schwierigkeiten, die sich der Erforschung dieses distributiven Moments entgegenstellten, außerordentlich große insofern, als es sich darum handelte, den Verbleib chemischer Substanzen nicht nur etwa in Organen als solchen — was ja durch eine chemische Analyse leicht möglich gewesen wäre — zu verfolgen; es galt vielmehr, diesen Substanzen in ihren letzten und feinsten Elementen nachzuspüren und für die Zelle Klarheit zu schaffen de sedibus et causis morborum.

Beherrscht wird das ganze Gebiet von einem ganz einfachen, ich möchte sagen selbstverständlichen Grundsatz. Wenn für die Chemie das Gesetz gilt: *corpora non agunt nisi liquida*, so ist für die Chemotherapie maßgebend: *corpora non agunt nisi fixata!* Auf den speziellen Fall angewandt, soll letzteres heißen, daß Parasiten nur von solchen Stoffen abgetötet werden können, zu denen sie eine gewisse Verwandtschaft haben, dank deren sie von den Bakterien verankert werden. Solche Stoffe bezeichne ich als *parasitotrop*. Nun sind, wie erwähnt, alle Substanzen, die zur Abtötung der Parasiten dienen, auch Gifte — d. h., sie haben Verwandtschaft zu lebenswichtigen Organen, sind also gleichzeitig auch *organotrop*. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß nur solche Substanzen praktisch als Heilstoffe Verwendung finden können, in denen Organotropie und Parasitotropie in einem richtigen Verhältnis stehen. — Um nun praktisch weiter zu kommen, schien es notwendig, sich nicht mit diesen primordialen Vorstellungen zu bescheiden, sondern tiefer in den Mechanismus einzudringen und zu sehen, in welcher Weise die Arzneistoffe von den Zellorganen fixiert werden. Und hier waren es besonders die Trypanosomenstudien, vor allem die eingehende Untersuchung der arzneifesten Stämme, die zu ganz eindeutigen Vorstellungen über den Vorgang der Fixierung führten. Wie wohlbekannt ist, sind auf dem Gebiete der Trypanosomenstudien in den verschiedensten Laboratorien eine große Reihe von Stoffen — ich möchte sie auf mehrere Tausend beziffern — untersucht worden, und es sind manche dabei gefunden, die imstande sind, Heilwirkung bei trypanosomeninfizierten Tieren auszulösen. Wenn man aber genauer zusieht, so ist die Zahl der chemischen Stoffe, die diesen Zweck erreichen, doch eine minimale, indem es sich nur um eine sehr beschränkte Zahl chemischer Gruppen handelt, und zwar:

* [Reprinted from *Die experimentelle Chemotherapie der Spirilloseen* by P. EHRLICH and S. HATA, Berlin: Springer, 1910; cf. translation pp. 282—309, this vol., and Bibl. 217.]

1. die Gruppe der Arsenikalien — in der historischen Reihenfolge: arsenige Säure, Atoxyl und dann später die neueren Substitutionsprodukte der Phenylarsinsäure, Arsacetin und Arsenophenylglycin und als letztes 606;

2. bestimmte Azofarbstoffe: das von Dr. v. WEINBERG hergestellte Trypanrot, das von SHIGA und mir untersucht wurde; Trypanblau, Trypanviolett von MESNIL und

3. bestimmte basische Triphenylmethanfarbstoffe: Parafuchsin, Methylviolett, Pyronin und andere von Dr. BENDA dargestellte Substanzen.

Gegen alle diese drei Klassen ist es gelungen, in systematischer Weise spezifisch feste Trypanosomenrassen zu erzielen. So ist ein gegen Fuchsin gefestigter Stamm auch fest gegen die verwandten basischen Farbstoffe, nicht aber fest gegen die Azofarbstoffe und nicht fest gegen Arsenikalien.

Ein genaueres Studium zeigte nun — und es erwies sich hier besonders der gegen Atoxyl und Arsacetin feste Stamm als sehr geeignet — daß man in dem Protoplasma der Trypanosomen bestimmte Gruppierungen — *Chemoceptoren* — annehmen muß, die für eine bestimmte Klasse besondere Verwandtschaft besitzen und fähig sind, solche an die Zelle zu verankern. So konnte ich nachweisen, daß die Arsenikalien aufgenommen werden durch einen „*Arsenoceptor*“, der imstande ist, das Arsen in der dreiwertigen Form, wie es in der arsenigen Säure vorhanden ist, an sich zu fesseln. Diese Festigkeit der Trypanosomen kommt aber nicht etwa — wie ich klar erwiesen habe — dadurch zustande, daß der Arsenoceptor aus den Trypanosomenmassen ganz verschwindet, sondern derselbe bleibt erhalten und erfährt bei den für die Festigung notwendigen Aktionen nur eine rein chemisch zu denkende Herabminderung der Affinität zum Arsenrest. Diese Aviditätsverminderung erklärt in einfachster Weise, warum zur Abtötung der festen Trypanosomen viel größere Mengen des Arsenikals notwendig werden, denn die geringe Avidität kann eben nur durch einen entsprechenden Überschuß des Arsenikals überwunden werden, wenn die zur Abtötung der Parasiten notwendige Menge schließlich verankert werden soll.

Eine ganz hervorragende Rolle unter den abtötenden Mitteln spielen die Derivate der Phenylarsinsäure. Nachdem im Jahre 1903 LAVERAN den Nachweis erbracht hatte, daß arsenige Säure zwar eine ausgesprochen abtötende Wirkung auf Trypanosomen ausübe, daß dieselbe aber nicht stark genug sei, um eine Heilung der Tiere zu ermöglichen, gelang es im Jahre 1905 THOMAS und BREINL, den wichtigen Nachweis zu erbringen, daß das Atoxyl, welches, in Deutschland von den *Vereinigten Chemischen Werken*, Charlottenburg, hergestellt, von FERDINAND BLUMENTHAL toxikologisch und von LASSAR auf seine therapeutische Wirkung untersucht worden war, im Tierexperiment auch eine deutliche Wirkung auf Trypanosomen ausübte. Ich selbst habe schon im allerersten Beginne — Januar 1903 — meiner Trypanosomenstudien in Gemeinschaft des Dr. SHIGA Atoxyl verwandt, es aber fallen lassen, weil es im Reagenzglas keine abtötende Wirkung auf die Parasiten ausübte! Ich habe daher sofort, als mir das positive Resultat der englischen Autoren bekannt wurde, im Sommer 1905 das Studium des Atoxyls von neuem aufgenommen und mir die Aufgabe gestellt, neue, hierhergehörige Präparate aufzufinden, die heilkräftiger und weniger toxisch waren.

Für derartige Variationen schien aber nach der von den Darstellern angenommenen Konstitution des Atoxyls als eines *Metaarsensäureanilids* nicht viel Aussicht auf Erfolg zu bestehen, insofern, als eben durch die Besetzung mit dem Säureradikal einerseits die Reaktionsfähigkeit der Amidogruppe [fast] ganz oder vollkommen aufgehoben sein mußte, und andererseits ein leichtes Abspringen der gleichen Gruppe unter dem Einfluß chemischer Maßnahmen zu erwarten stand.

Es war daher sehr überraschend, als ich die Beobachtung machte, daß unter dem Einfluß von salpetriger Säure eine Substanz entstand, die sich vollkommen verhielt

wie eine Diazoverbindung und die insbesondere mit den üblichen Komponenten zu Gelb-Rot-Orange-Farbstoffen kuppelte, die als solche noch den Arsenrest enthielten. Ein solches Resultat war aber mit der damals herrschenden Auffassung des Atoxyls als Arsensäureanilid nicht vollkommen unvereinbar, da die Anilide, die anorganische Säurereste enthalten, vielfach ein anderes Verhalten zeigen als die übrigen, mit organischen Resten behafteten. So konnte z. B. bei der Diazotierung in salzsaurer Lösung die Phenylsulfaminsäure glatt in eine Diazobenzolsulfosäure übergehen, indem der Schwefelsäurerest von der Aminogruppe an den Benzolkern wanderte.

Eine eingehende Untersuchung, die in Gemeinschaft mit Dr. BERTHEIM durchgeführt wurde, zeigte, daß die Konstitution des Atoxyls, das inzwischen als die schon vor mehr als 30 Jahren von BÉCHAMP hergestellte Substanz erkannt worden war, eine ganz andere sei, und zwar, daß es das *Natriumsalz einer p-Aminophenylarsinsäure* darstellte.

Die Bildung der p-Aminophenylarsinsäure erfolgt beim Erhitzen von arsensaurem Anilin und findet ihr restloses Analogon in der Bildung der *p-Aminobenzolsulfosäure* (Sulfanilsäure) beim Erhitzen von schwefelsaurem Anilin. Es wurde deshalb, der gebräuchlichen Terminologie sich anschließend, für die *p-Aminophenylarsinsäure* der Name *Arsanilsäure* gewählt.

Die Erkenntnis, daß das Atoxyl nicht ein chemisch indifferentes Anilid, sondern ein Aminoderivat der Phenylarsinsäure ist, eine sehr beständige und dabei äußerst reaktionsfähige Substanz, öffnete dann der chemischen und biologischen Bearbeitung ein weites Gebiet. Es gelang nun mit Leichtigkeit, durch Umformung und Eingriffe in die Amidogruppe zu einer sehr großen Reihe verschiedener Verbindungen zu gelangen, die alle Derivate der Phenylarsinsäure waren.

Hiermit war aber die Möglichkeit gegeben, von dem rein empirischen Herumprobieren Abstand zu nehmen und die chemische Synthese einzuführen. Mein therapeutisches Programm besteht darin, von Substanzen mit gewisser Wirksamkeit Homologe und Derivate der verschiedensten Art darzustellen, jede auf ihre Wirkung zu prüfen und, auf den so erhaltenen Resultaten fußend, zu versuchen zu immer optimaleren Heilkörpern zu gelangen. *Das heißt also Zielen lernen, und Zielen lernen durch chemische Variation.* Ich war von der Bedeutung und Wichtigkeit des chemischen Ausbaues der Phenylarsinderivate so überzeugt, daß dieses den Anlaß bot, die Fertigstellung des Speyerhauses nach Möglichkeit zu beschleunigen, um hier in größerem Maßstabe in rastloser und systematischer Arbeit vorwärts zu kommen. Die Auffindung des Dioxydiamidoarsenobenzols ist die Frucht jahrelanger Mühe und Arbeit, und ich darf für mich, BERTHEIM und HATA, das ausschließliche Erfinderrecht in Anspruch nehmen. Wir stehen hier auf eigenstem Boden und können in dieser Beziehung irgendwelche Priorität nicht anerkennen. Wenn z. B. von manchen Seiten angegeben wird — und es ist dies, wie sich später zeigen wird, durchaus nicht zutreffend —, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol dem Atoxyl nahe verwandt sei und daher die Synthese dieser Verbindung nichts als einen kleinen Fortschritt darstelle, so ist hier der wesentliche Punkt in Wegfall gekommen, nämlich der Umstand, daß dieser „kleine Fortschritt“, nämlich die Erzeugung eines dem Atoxyl in jedem Falle ungeheuer überlegenen neuen Stoffes, das Resultat nicht einer Zufallsentdeckung, sondern recht umfänglicher zielbewußter synthetischer Arbeit gewesen ist. Daß 606 mit dem Atoxyl eine entfernte Verwandtschaft besitzt,¹ ist selbstverständlich, denn eben die *unsichere* und *bedenkliche* Wirkung des Atoxyls bei Trypanosomenkrankheiten war ja für mich die Ursache, durch zweckmäßige Änderung der an das Arsen gebundenen Reste ein *sicheres* und *unbedenkliches* Arsenmittel zu schaffen. Ich darf vielleicht hier, um meinen Standpunkt näher zu

¹ Die übrigens nur darauf sich beschränkt, daß beide organische Arsenpräparate sind, sonst sind sie, wie unten ausgeführt wird, durchaus verschiedener Konstitution.

präzisieren, noch ein anderes Heilmittel zum Vergleich heranziehen. Das Quecksilber ist ja seit Jahrhunderten das bewährteste Mittel gegen Syphilis. Um die ihm anhaftenden Mängel zu beseitigen, sind und werden stets neue Derivate des Quecksilbers dargestellt. Wenn aber jemand in systematischer Weise — ähnlich wie ich das mit den Arsinsäureverbindungen getan habe — durch jahrelange Bearbeitung schließlich zu einer Quecksilberverbindung gelangt, die in einer unschädlichen Dose eine sichere Heilung der Syphilis auslöst, so wird er eine große Tat vollführt haben. Und wenn es jemand gelingt, vom Chinin ausgehend, zu neuen Substanzen zu gelangen, die eine vollkommene, schnellst erfolgende, sichere und dabei unschädliche Heilung des Sumpfiebers bedingen, so hat er das Recht des Erfinders und der Priorität, nicht aber die Indianer, die die Wirkung der Chinarinde aufgespürt, auch nicht die Gräfin DEL CINCHON, die es zuerst nach Deutschland brachte oder CAVENTON und PELLENTIER, die 1820 das Chinin zuerst dargestellt haben. Ich möchte diesen Standpunkt betonen gegenüber der oben erwähnten Anschauung, daß die Auffindung von 606 nur eine einfache Konsequenz der früher angestellten Atoxylversuche gewesen wäre. Re vera war aber die Aufklärung der Konstitution des Atoxyls durch mich die Achse des ganzen Fortschrittes.

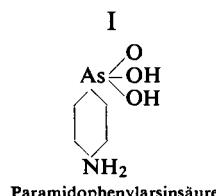
A. Chemisches über Dioxydiamidoarsenobenzol

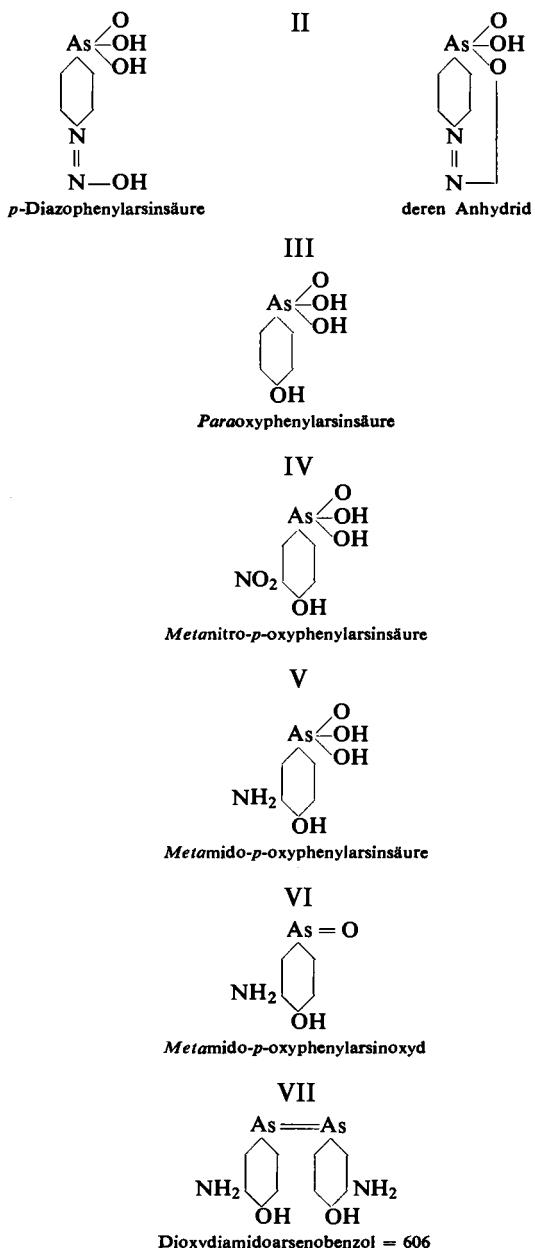
Bei der synthetischen Durchführung dieser Studien gelangte ich im Laufe der Untersuchungen, deren *chemischer* Teil von Dr. BERTHEIM, deren *therapeutisch-biologischer* von Dr. HATA ausgeführt wurde, zu dem Präparat „606“, dem *Dioxydiamidoarsenobenzol*.

Man kann diese Substanz herstellen, indem man vom *Atoxyl* ausgeht, aber es ist ein langer und schwieriger Weg bis zum Ziel. Die erste Etappe auf diesem Wege ist die *p-Oxyphenylarsinsäure*, die auf zweierlei Art hergestellt werden kann, entweder indem das Atoxyl durch Behandlung mit salpetriger Säure in die *p-Diazophenylarsinsäure* übergeführt und aus dieser dann durch Umkochen die *p-Oxyphenylarsinsäure* gewonnen wird, oder aber, wie die *Höchster Farbwerke* gefunden haben, durch Einführung von Arsensäure in Phenol.

Behandelt man nun die *p-Oxyphenylarsinsäure* in geeigneter Weise mit Salpetersäure, so lassen sich je nach den gewählten Bedingungen ein oder zwei Nitroreste in die Substanz einführen. Zur Herstellung von „606“ dient die Nitroverbindung; sie stellt ihrer Gruppierung nach eine *m-Nitro-p-Oxyphenylarsinsäure* dar, in ihr befindet sich die NO_2 -Gruppe in *Orthostellung* zum Hydroxyl. Es ist mithin diese Substanz als ein Abkömmling eines *o-Nitrophenols* aufzufassen.

Durch fortschreitende Reduktion desselben gelangte man zum Dioxydiamidoarsenobenzol. Es gelingt, diesen Prozeß so zu leiten, daß verschiedene Zwischenprodukte faßbar sind, als deren erstes unter dem Einfluß gelinder Reduktionsmittel die *p-Oxyamidophenylarsinsäure* entsteht. Es ist dies eine Substanz, die leichtlösliche Salze bildet; sie enthält noch den fünfwertigen Arsenrest und ist relativ ungiftig. Durch einen weiteren Reduktionsakt gelingt es, die zweite Reduktionsstufe, das *p-Amidophenylarsenoxyd* zu gewinnen, das dann durch einen dritten Akt in die Arsenoverbindung, die das Präparat 606 darstellt, übergeführt werden kann. Folgendes Schema gibt die Formeln der hier geschilderten Verbindungen wieder:





Aus diesen Daten geht hervor, daß vom chemischen Standpunkt aus das Präparat „606“ sehr weit vom Atoxyl entfernt ist, und nicht als demselben nahestehend oder verwandt bezeichnet werden kann, wie es von manchen Seiten geschieht. Ebenso wenig, wie jemand behaupten wird, Anilin und Fuchsin wären chemisch nahe Verwandte, weil das Fuchsin aus dem Anilin gewonnen wird, ebensowenig wird jemand, der Verständnis für chemische Fragen hat, behaupten wollen, daß Atoxyl und Dioxydiamidobenzol chemisch sich nahestehen, wenn auch das erstere das Ausgangsmaterial bilden kann. Ich habe diesen Punkt hervorgehoben, weil eben die Betonung der nahen Beziehungen beider chemischen Substanzen die Gerüchte

über Amaurosen verursacht hat, die hartnäckig in der Tagespresse auftauchten. Denn von der Tatsache ausgehend, daß das Atoxyl und seine Derivate — das *Arsacetin* und das *Orsudan*, ein homologes *Methyl*-Derivat — Amaurosen erzeugten, glaubte man ohne weiteres postulieren zu dürfen, oder zu sollen, daß eine diesen nahestehende Substanz dieselbe Schädigung bedingen müsse. Daß dies nun aber re vera nicht der Fall ist, spricht auch mit Deutlichkeit für die vollkommene Verschiedenheit beider Präparate.

Es dürfte sich vielleicht empfehlen, auf die verschiedenen Momente hier einzugehen, die für die spirilloide Funktion der neuen Substanz von Einfluß sind. Nach allen unseren Versuchen, die wir über die Arsenikalien ausgeführt haben, kann es als sicher gelten, daß die abtötende Funktion im letzten Ende auf den in der Arsenogruppe enthaltenen *dreiwertigen* Arsenrest zurückzuführen ist. In dieser Beziehung ist noch zu bemerken, daß auch das entsprechende Arsenoxyd (Formel VI) eine außerordentlich starke spirilloide Fähigkeit entwickelt. Allerdings ist bei dieser Verbindung, einer bei unseren Versuchen im Speyerhaus gefundenen Gesetzmäßigkeit entsprechend, die Toxizität eine viel höhere, als diejenige der Arsenoverbindung, so daß es für die Behandlung der Syphilis und verwandter Spirillosen wohl nicht direkt, sondern höchstens als Kombinationsmittel mit der Arsenoverbindung in Betracht kommen kann.

Dagegen ist die entsprechende Verbindung, welche den fünfwertigen Arsenrest enthält — die *p*-Oxyamidophenylarsinsäure (Formel [V]) — zwar wenig toxisch, aber bei Mäusen ist eine wirkliche Sterilisierung nur mit sehr hohen Dosen, die hart an der Grenze des Ertragbaren stehen und oft noch zu einer chronischen Vergiftung führen, zu erzielen. Bei den behandelten Mäusen stellten sich nach der Injektion oft Zittern und drehende Tanzbewegungen ein. Bei Ratten wurde selbst durch zweimalige Injektion bei keinem Tiere eine dauernde Sterilisation erzielt.

Diese minimale Wirksamkeit läßt von vornherein das Präparat für eine Verwendung in der menschlichen Pathologie für ungeeignet erscheinen. Besonders aber spricht für die Unbrauchbarkeit des Präparates, abgesehen von den hohen und gefährlichen Dosen, die erst eine Sterilisierung auszulösen imstande sind, der Umstand, daß die Tiere das ominöse Zittern zeigen, welches auf eine Degeneration der Zentralorgane, insbesondere der Acusticus- und Opticuskerne hindeutet (RÖTHIG). Die Erfahrung hat aber, wie ich früher mitgeteilt habe, gezeigt, daß derartige Verbindungen, die bei Mäusen diese Erscheinung hervorrufen, dem Menschen höchst gefährlich werden können, weil sie die so sehr gefürchtete Erblindung resp. Taubheit erzeugen können. Wenn also diese Substanz aus den genannten Gründen für die allgemeine Behandlung gar nicht in Betracht kommt, so halte ich es doch für möglich, daß sie unter bestimmten Bedingungen für die Lokalbehandlung gewisser Affektionen von Nutzen sein kann und daß sie vielleicht berufen ist, eine Lücke in der 606-Therapie auszufüllen, die dadurch gegeben ist, daß unter Umständen das im Blut kreisende Arsenerivat nicht in genügender Menge an die affizierten Stellen herangelangt und man daher auf eine lokale Therapie angewiesen ist. Das könnte z. B. der Fall sein bei der *Keratitis parenchymatosa*, bei der durch die ungenügenden Zirkulationsverhältnisse die in der veränderten Hornhaut befindlichen Spirochäten sich dem Einfluß des Mittels entziehen. Instillationen in die Hornhaut mit den obengenannten Reduktionsprodukten — Formel VI und VII — sind wegen der schweren Löslichkeit oder der reizenden Eigenschaft ausgeschlossen; dagegen ist die Arsinsäure als solche leicht löslich, nicht reizend und leicht resorbierbar. Sie kann daher die Hornhaut ohne Schwierigkeit durchdringen und in dieser dann durch das Reduktionsvermögen der Gewebe in die hochwirksame Arsenoxydverbindung übergeführt werden.

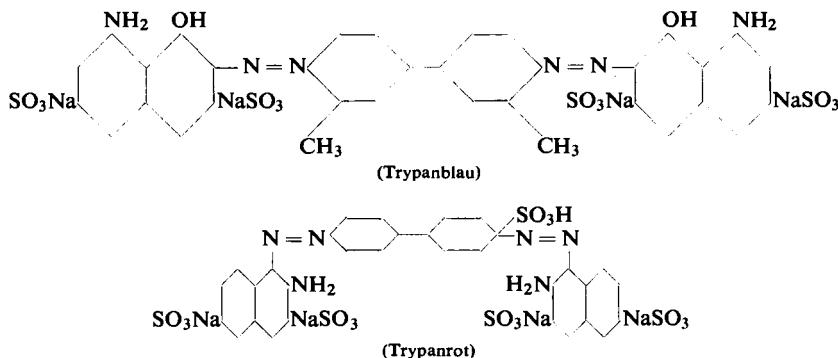
Die zweite wichtige Gruppierung ist die in der Parastellung befindliche Hydroxylgruppe. Es ist leicht zu erweisen, daß das Arsenophenol als solches eine starke

spirilloide Wirkung ausübt. Allerdings hat dasselbe viele Nachteile: einmal ist es außerordentlich schwer, fast unmöglich, es in der genügenden Reinheit in größerem Maßstabe herzustellen; dann ist es aber auch außerordentlich giftig und unterliegt in gelöster Form leicht einer Oxydation. Das dabei entstehende Oxydationsprodukt, das *p*-Oxyphenylarsenoxyd, besitzt eine außerordentlich entzündungserregende Wirkung.

Es galt daher, gemäß einem Prinzip, das ich seit langen Jahren befolge, „*oben (am Arsenrest) giften, unten (am Benzolrest) entgiften*“, in das Arsenobenzol gleichzeitig Substituenten einzuführen, die

- die Gesamttoxizität herabsetzen;
- die spirilloiden Eigenschaften erhöhen und
- eine größere Haltbarkeit der Verbindung bedingen.

Ich habe eigentlich seit langen Jahren, gewissermaßen instinktiv, immer die Vorstellung gehabt, daß bei therapeutisch wirksamen Benzolderivaten, welche zwei differente pharmako-dynamische Substituenten enthalten, von denen einer salzbildend wirkt (OH -, NH_2 -Gruppe), eine Erhöhung der Wirkung eintreten müßte, wenn ein dritter Substituent in *Orthostellung* zur salzbildenden Gruppe tritt. Den ersten Hinweis auf die Bedeutung der Orthostellung ergab das Studium des *Trypanrots* und seiner Homologen, da hier der Azorest in die Orthostellung zur Amidogruppe des Naphthalins eintritt. Dies ist auch der Fall bei dem von MESNIL gefundenen *Trypanblau*, nur mit dem Unterschied, daß es sich bei letzterem um einen *Orthooxy*-farbstoff handelt, wie aus den Formeln hervorgeht:



Außerdem hat sich auch gezeigt, daß das Parafuchsin eine weit stärkere Wirkung entfaltet, wenn Halogenreste in Orthostellung zur NH_2 -Gruppe treten. Diese Gesichtspunkte haben mich auch vorwiegend bei dem Ausbau der *para*-substituierten Derivate der Phenylarsinsäure (*p*-Amidophenylarsinsäure, *p*-Oxyphenylarsinsäure) geleitet. Es hat sich dabei gezeigt, daß eine Reihe von *Orthosubstituenten*, die *Methyl*- und *Nitro*gruppe die Wirkung der Arsanilsäure verschlechterten, also *dystherapeutisch* wirken, während die Halogene einen deutlichen Fortschritt in der gewollten Richtung darstellen, also *eutherapeutisch* wirken.

Von besonderer Bedeutung war es, daß bei Einführung von Halogenresten, z. B. Jod in den Komplex des Arsenophenols, das sowohl auf Spirochäten als auch auf Trypanosomen eine erhebliche kräftige Wirkung ausübt, die trypanocide Funktion fast vollkommen schwindet, während die spirilloide Kraft stark erhöht wird. Daß diese Vergleichsversuche an der *nämlichen Tierspezies*, der *Maus*, ausgeführt wurden, sei als selbstverständlich bemerkt. Das Resultat kann daher nur folgendermaßen gedeutet werden: Durch den Eintritt des Halogens wird die Avidität des Arsenrestes verringert, so daß derselbe durch den Arsenoceptor in sehr verminderter Menge oder gar nicht mehr aufgenommen wird. Andererseits wird aber die Verbindung

durch einen Halogenoceptor der Spirillen primär verankert, dessen Vorhandensein man aus den Erfolgen der Jodtherapie bei Syphilis bereits vermuten konnte.²

Es wurde aber das weitere Studium der Halogenderivate verlassen, weil es sich zeigte, daß die Einführung von Amidoresten in Orthostellung zur Hydroxylgruppe ein *eutheraeutisches* Maximum darstellte. So entstand das Präparat 606, das Dioxydiamidoarsenobenzol, dessen Synthese, wie aus dem Geschilderten hervorgeht, keine ganz einfache war. Es darf wohl in dieser Beziehung darauf hingewiesen werden, daß nach dem Arsenophenylglycin, welches in der Reihe der geprüften Arsenikalien die Nummer 418 trägt, fast 200 und häufig sehr komplizierte Derivate der Phenylarsinsäure hergestellt und biologisch und therapeutisch geprüft werden mußten, bevor das optimal wirksame Produkt, Nr. 606, synthetisiert werden konnte.

B. Chemotherapie der Trypanosomenerkrankungen und ihre Konsequenzen. Übertragung auf Spirillenerkrankungen

Wie allgemein bekannt ist, habe ich im Verein mit meinen Mitarbeitern meine Studien hauptsächlich an Trypanosomen angestellt, und zwar einerseits, weil gerade diese Parasiten durch ihre biologischen Eigenschaften dem Studium besondere Vorteile darbieten, und dann vorwiegend aus dem Grunde, weil es möglich ist, gerade bei diesen Infektionen die Versuche an den verschiedensten Tierspezies durchzuführen, und dies sogar bei einigen von ihnen — Mäusen und Ratten — in sehr großem Maßstabe. Ich verzichte hier darauf, näher auf die Tierversuche einzugehen. Aus ihnen geht hervor, daß im Gegensatz zum Atoxyl bei Mäusen schon mit relativ einfachen Derivaten der Arsanilsäure, insbesondere dem Acetylprodukt der *Paraoxybenzylidenverbindung*, dem Harnstoffderivat, Tiere selbst bei schwerer Infektion durch eine einmalige Injektion dauernd sterilisiert werden können. Dagegen versagen alle diese Stoffe bei Infektionen, die mit arsenfesten Stämmen gemacht worden sind. Nach dieser Richtung hin wies das Arsenophenylglycin einen erheblichen Fortschritt auf, indem es mit seiner Hilfe gelang, bei verschiedenen Tierspezies, Mäusen, Ratten, Kaninchen, die Therapia sterilans magna durchzuführen. In seiner diesbezüglichen Arbeit über Heilversuche mit Arsenophenylglycin äußert RÖHL:³

„1. Das Arsenophenylglycin heilt mit Sicherheit bei einmaliger Injektion ungefährlicher Dosen selbst schwere Trypanosomenerkrankungen bei Mäusen und Kaninchen. Meerschweinchen waren schwerer heilbar.

2. Die prophylaktische Wirkung des Arsenophenylglycins, an Mäusen geprüft, ist anhaltender als die der übrigen bekannten Trypanosomenheilmittel und erstreckt sich auf einige Tage.

3. Ein gegen arsanilsaures Natrium und Arsacetin vollkommen fester Trypanosomenstamm konnte bei Mäusen und Kaninchen leicht durch Arsenophenylglycin abgetötet werden, doch waren beim Kaninchen hierfür größere Dosen erforderlich als für den nichtfesten Ausgangsstamm.“

Auch bei Infektionen von Hunden, die bekanntlich sonst von Arsenikalien so schwer beeinflußt werden, kann man, wie insbesondere BREINL und andere gezeigt haben, ausgezeichnete Heilresultate erzielen. — Sehr wichtig ist es, daß ferner — wie aus den Versuchen von MESNIL hervorgeht — bei Affen, die mit *Trypanosoma gambiense* infiziert waren, und die erst bei ziemlich fortgeschrittener Erkrankung in Behandlung genommen wurden, sich noch außerordentlich günstige Heilresultate ergaben. Ich habe daraufhin die Arsenophenylglycinbehandlung in größerem Maß-

² In diesem Zusammenhang sei vielleicht an die bekannten Versuche Baumanns erinnert. Nach diesen paaren sich die halogenierten Benzole im Körper des Hundes mit dem Cystinrest, während das Benzol selbst und seine Homologen sich nicht so verhalten. Es ist dies ein Hinweis darauf, daß in der Tat bestimmte chemische Reste imstande sind, mit halogenierten Verbindungen chemische Synthesen einzugeben.

³ Heilversuche mit Arsenophenylglycin bei Trypanosomiasis, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Ther., I. Teil, Originale 1.

stabe bei Tierseuchen erproben lassen. Bei diesen, in verschiedenen Ländern ausgeführten, Versuchen stellte sich die wichtige Tatsache heraus, daß die verschiedenen Trypanosomenarten von Natur aus eine ganz verschiedene Resistenz gegen Arsenikalien besitzen, oder mit anderen Worten, daß von Natur aus arsenfeste Stämme vorkommen können. So ist z. B. das gewöhnliche *Trypanosoma lewisi* ab origine von hoher Arsenfestigkeit, so daß es fast nicht möglich ist, diese Infektion mit Arsenophenylglycin zu heilen.

Nun ist es ja selbstverständlich, daß die Heilungschancen um so ungünstiger werden, je höher die natürliche Arsenfestigkeit der betreffenden Trypanosomerasse ist. So hatte mir schon vor längerer Zeit MESNIL mitgeteilt, daß nach den Versuchen von Dr. BOUFFARD es nicht möglich sei, Kälber, die mit *Trypanosoma cauzalboi* oder *congolense* infiziert waren, selbst durch die größtmöglichst ertragene Dosis von Arsacetin — 0,05 — zu heilen. Und analoge Resultate sind auch von LAVERAN mitgeteilt worden.

Natürlich ist diese Verschiedenheit der Rassen ein außerordentliches Hemmnis für die Auffindung einer einheitlichen Therapie. Es ist hier unmöglich, etwa ein allgemeines Rezept aufzustellen, um natürliche Trypanosomenerkrankungen bei Tier und Mensch einheitlich zu behandeln. Im Gegenteil wird es hier notwendig sein, für jede Gegend ihren besonderen Heilplan aufzustellen und zu erproben. Es sind in dieser Richtung drei Möglichkeiten vorhanden:

1. Es liegt der Casus faustus vor, das heißt zur Heilung genügt eine einzige Injektion einer Dosis, die die Hälfte bis ein Drittel der Dosis tolerata beträgt. — Solche Fälle sind bei den Laboratoriumsversuchen häufig von den verschiedensten Seiten konstatiert worden. Auch bei den Versuchen von STRONG-Manila an *Cynomolgus philippensis*, die mit Surra infiziert waren, scheint die Dose von 0,1 bis 0,12, etwa die Hälfte der Dosis letalis, zu genügen, um in 90% durch eine einmalige Injektion Heilung auszulösen.

2. Es liegt der Casus dubius vor: Das Mittel kann wohl eine Heilung auslösen, aber die hierzu notwendige Dosis nähert sich sehr der toxischen. Eine solche Therapie kann zwar im Tierversuch noch mit Vorteil ausgeführt werden, aber beim Menschen ist sie wegen der immerhin erheblichen Gefahren, die mit individuell verschiedener Überempfindlichkeit zusammenhängen, zu perhorreszierern. Einen solchen Fall von Casus gravis stellen die Versuche STRONGS dar, die er bei einer kleinen Surraepidemie angestellt hat: von den Pferden konnte ein erheblicher Teil der Heilung zugeführt werden.

3. Wir haben den Casus infaustus, d. h. den Fall, in dem die Widerstandskraft der Parasiten eine so hohe ist, daß das Arsenikale als solches vollkommen versagt.

Es wird sich also bei der praktischen Erprobung jeder Therapie darum handeln, festzustellen, in welche der drei Kategorien die Behandlung fällt, und danach entsprechende Maßnahmen ev. Modifikationen zu treffen.

Insbesondere würde es sich beim Casus II an erster Stelle darum handeln, neben den Arsenikalien einen Kombinationsstoff anderer Kategorie anzuwenden, der nach den vorliegenden Tierversuchen die Heilchancen begünstigt.

Genau dasselbe scheint auch bei Menschen der Fall zu sein, die von *Trypanosoma gambiense* infiziert wurden. Aus den Versuchen, die mir durch gütige Vermittlung des Reichskolonialamtes mitgeteilt wurden, scheint hervorzugehen, daß die Differenzen in der Behandlungsfähigkeit je nach der Lokalität ganz außerordentlich verschieden sind. So sind z. B. nach den Berichten von Herrn Dr. v. RAVEN die Trypanosomen, die in Togo vorkommen, durch Arsenophenylglycin leicht beeinflußbar, und Ähnliches dürfte auch nach den Mitteilungen von AYRES KOPKE für die Insel Principe Geltung haben. Die Togoform, welche auch epidemiologisch eine Sonderstellung einnimmt, wird also weit leichter zu bekämpfen sein als die ostafrikanische und die Kongoform, die von Professor BRODEN eingehend bearbeitet ist.

Aus den Versuchen von Dr. v. RAVEN, die er in Togo in ausführlicher Weise vorgenommen hat, scheint hervorzugehen, daß man eine bestimmte und ziemlich hohe Dosis Arsenophenylglycin einmal, resp. in Form einer Doppelinjektion den Patienten zuführen muß, um eine dauernde Sterilisierung zu erreichen. Ich entnehme seinem Bericht, „daß Dosen unter 40 mg pro Kilogramm Körpergewicht nicht imstande sind, in jedem Fall eine dauernde Sterilisierung auszulösen, während Gaben über 60 mg pro Kilogramm schon ausgesprochene Intoxikation zur Folge hat. Mengen von 50—58 mg vermochten bei 7 Fällen keine Vergiftungserscheinungen auszulösen. Man ist daher wohl berechtigt anzunehmen, daß die in jedem Fall ohne Gefahr anwendbare und daher stets anzuwendende Dosis Arsenophenylglycin bei 50—55 mg pro Kilogramm Körpergewicht liegt. Die Erscheinung, daß in einer Anzahl von Fällen weit geringere Mengen als die soeben festgesetzten einen — soweit dieses schon jetzt zu beurteilen ist — günstigen Erfolg gezeigt haben, kann die Allgemeingültigkeit der Forderung, in jedem Falle die bis jetzt allein als sicher wirkend erkannte Dosis von 50—55 mg pro Kilogramm anzuwenden, nur wenig beeinträchtigen, da es vor allem darauf ankommt, mit einem maximalen Prozentsatz von definitiven Heilungen rechnen zu können. Daß in diesem oder jenem Falle eine geringere Menge zur dauernden Sterilisierung ausgereicht haben würde, ist von vornherein niemals zu erkennen und daher das Rechnen mit dieser Möglichkeit völlig belanglos. Ein Zuviel des Medikaments in diesen immerhin vereinzelten Fällen ist jedenfalls für die Gesamtheit der Schlafkranken und die Bekämpfung der Seuche vorteilhafter als ein Zuwenig für die Mehrzahl der Fälle aus Besorgnis, dieser Minderheit größere Mengen, als bei ihr erforderlich, verabfolgen zu müssen. Der Erfolg der kleinen Dosen bei einer Anzahl von Fällen mag mit der relativen Frische der Infektion bei diesen zusammenhängen. Weitere Beobachtungen werden zeigen müssen, ob die streng durchgeführte Anwendung der Dosis von 50—55 mg pro Kilogramm die Zahl der Rezidive bzw. Mißerfolge auf ein Minimum herabzudrücken vermag, oder ob man genötigt sein wird, selbst auf die Gefahr hin, bei einigen Fällen Intoxikationen zu erzielen, mit der Injektionsmenge noch näher an die töxische Dosis heranzurücken. Meines Erachtens dürfte dieses letztere hier in Togo nicht der Fall sein.“

Diese Beobachtungen sind meiner Ansicht nach von prinzipieller Wichtigkeit, da hierdurch der Beweis erbracht worden ist, daß auch bei Schlafkrankheit — vorausgesetzt eine günstige Form der Trypanosomen — eine dauernde Sterilisierung möglich ist.

Viel ungünstiger lauten dagegen die Nachrichten aus Deutsch-Ostafrika und vom Kongo, so daß man annehmen muß, daß hier Trypanosomen von einer höheren Widerstandsfähigkeit vorliegen. Allerdings mögen die ungünstigen Resultate in Deutsch-Ostafrika zum Teil damit in Zusammenhang stehen, daß das Material stellenweise aus vorgeschrittenen Fällen — solchen des 2. und 3. Stadiums — bestand. Etwas günstiger sind die Erfahrungen in Leopoldville, wo Professor BRODEN mit unermüdlichem Eifer die Arsenophenylglycintherapie ausprobiert und zunächst die Dosis maxima tolerata festgestellt hat. Aber es scheint, daß diese Dosis auch bei frischen Fällen, das heißt solchen, bei denen das Zentralnervensystem intakt und die Spinalflüssigkeit vollkommen normal (keine Lymphocytose, keine Trypanosomen) war, nicht mehr zur Sterilisierung ausreicht. So zeigte ein Missionar, dem bei ganz frischer Erkrankung 3,0 injiziert worden war, nach etwa 6 Wochen ein typisches Rezidiv. Eine weitere Erhöhung der Dose ist wegen der Gefährdung nicht möglich. BRODEN ist daher dazu übergegangen, eine Kombinationstherapie auszubilden, die besonders günstig erscheint.

Nach seinen neuesten Nachrichten scheint das von Dr. BENDA hergestellte Tryparasan, ein Dichlorparrosanilin, das zuerst von BROWNING und später ganz eingehend von RÖHL im Tierversuch geprüft worden ist, in dieser schwierigen Situation besondere Vorteile zu bieten. BRODEN teilt mir hierüber mit:

„Ich verfahre jetzt in folgender Weise: Ganz neue, nicht behandelte Trypanosomenkranke bekommen für 3 Tage jeden Tag 8—9 g Tryparosan per os. Während der Tryparosanbehandlung oder nach derselben — also eventuell am 4.—5. Tage — Einspritzung von 2 Dosen Arsenophenylglycin.

Die Einspritzung erfolgt intramuskulär oder ins Blut. Einige Kranke erhalten einfach 2×1 g, andere $2 \times 0,02$ oder 0,03 g pro Kilogramm.

Mehrere meiner Kranken im ersten Stadium sind nach 4,5 oder 6, auch 7 Monaten in „guérison apparente“, das ist ausgezeichneter Allgemeinzustand, Zunahme des Körpergewichts, periphere Sterilisation, normale Cerebrospinalflüssigkeit.

Andere Kranke, in nicht zu sehr vorgeschrittenem Zustand, haben sich ziemlich erholt; Zunahme des Körpergewichts, periphere Sterilisation, aber anormale Cerebrospinalflüssigkeit. Mehrere solcher Kranken melden sich wieder arbeitsfähig und bitten, das Spital verlassen zu dürfen.“

Ich habe daher die Hoffnung, daß die Prinzipien, die ich für die Chemotherapie von Anfang an aufgestellt hatte: durch einen möglichst kräftigen Schlag eine Sterilisation des Körpers und damit volle Heilung zu erzielen, sich auch hier noch bewähren dürfte. Wenn man in diffizilen Fällen mit einem einzigen Heilstoff nicht zum Ziele kommt, hat eine rationelle *Kombinationstherapie* in Aktion zu treten. Sich unter allen Umständen auf die Anwendung eines einzigen Mittels zu kaprizieren, scheint mir der Sachlage nicht zu entsprechen und wäre ebenso unlogisch, als ob man eine Schlacht nur mit einer einzigen Truppengattung durchführen wollte. Es handelt sich bei der Bekämpfung der Parasiten darum, dieselben gleichzeitig möglichst von allen Seiten anzugehen. Allerdings wird ein solches konzentriertes Vorgehen, wie es dem Sinne der Therapia sterilans magna entspricht, immer etwas Brüskes an sich haben, das dem bisher herrschenden therapeutischen Axiom, wie es in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten, in den lang fortgesetzten Quecksilberkuren, in der Malaria-behandlung, in den Atoxylkuren bei Schlafkrankheit zum Ausdruck kommt, widerspricht und welches daher als ungewöhnlich einen großen Widerstand hervorgerufen hat. Nur wenig Ärzte — und ich habe hier an allerster Stelle GUIDO BACCELLI zu erwähnen — haben eine mehr heroische Therapie in den letzten Zeiten ins Auge gefaßt.

Auf jeden Fall war es aber doch von großer Wichtigkeit, daß in Ostafrika Versuche gemacht worden sind, die Effekte eines mildereren Vorgehens zu studieren und auch mit dem Arsenophenylglycin die eigentlich naheliegende Etappenbehandlung durchzuführen. Leider hat sich aber dabei herausgestellt, wie aus den Versuchen von Professor KLEINE, Dr. ECKARD, Dr. ULLRICH und Dr. SCHERSCHMIDT hervorgeht, daß bei dem Arsenophenylglycin dieser Weg nicht gangbar ist, indem durch häufige Anwendung kleiner Dosen Überempfindlichkeit hervorgerufen wird, die bei weiter fortgesetzter Behandlung zu außerordentlich gefährlichen Erscheinungen führen kann, insbesondere zu schweren Hautaffektionen oder Leberentzündungen. Es tritt dann der eigentümliche Fall ein, daß eine ganz kleine Dose, die bei einem nicht vorbehandelten Menschen ganz unbedenklich ist, die allerschwersten Folgen nach sich ziehen kann. — Einem Brief von Herrn Dr. v. RAVEN vom 7. Dezember 1909 entnehme ich in dieser Beziehung folgendes:

„Was nun die Dosierung des Arsenophenylglycins betrifft, so bin ich nach verschiedenen Versuchen auch zu der Überzeugung gekommen, daß die einmalige Anwendung in möglichst hoher Dosis und eine eventuelle Wiederholung der Injektion bei Wiederauftreten der Parasiten der empfehlenswerteste Modus ist. Erwachsene vertragen fast ausnahmslos je 1,0 g an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, oder mit 1 Tag Zwischenpause ohne jede Störung, während häufiger wiederholte Injektionen in 10, 20 und 30tägigen Zwischenzeiten in einem großen Prozentsatz der Fälle ernste Störungen im Gefolge haben. Ebenso sind häufig wiederholte kleine Dosen durchaus zu verwerfen. Ich habe eine Serie von 20 Kranken mit jeden dritten Tag wiederholten

Injektionen von 0,3 g zu behandeln versucht. Schon nach der 3., 4. und 5. Injektion mußte ich die Behandlung aufgeben, da drohende Störungen bei 6 Kranken eintraten.“

Wie aus diesem Bericht ersichtlich ist, wird eine Doppelinjektion von 1,0, also in toto = 2 g gut ertragen, während bei verzettelten Dosen schon weit kleinere Mengen, 0,9—1,2 g gefährlich werden können. — Diese Erscheinung, die offenbar mit der Eigenart des Menschen zusammenhängt und die bei den außerordentlich zahlreichen Tierversuchen nie zutage getreten ist, begründet sich vielleicht darin, daß das Arsenophenylglycin und ähnliche Verbindungen im Gegensatz zum Atoxyl relativ lange in den Organen sitzen bleiben und so eine biologische Umstimmung bedingen können. Die zweite Injektion trifft also nicht mehr eine vollkommen normale Zelle, sondern schon ein gereiztes Organ und kann eine weitere, zunächst immer noch latent bleibende Schädigung hervorrufen, bis dann schließlich die Summe der Partialschädigungen so groß geworden ist, daß schließlich auch eine ganz kleine Injektion den Schaden zum Ausbruch bringt. Diese Summation erinnert, um einen groben Vergleich heranzuziehen, an die frühere barbarische Methode der Züchtigung, indem die Stockschläge im Laufe mehrerer Tage immer auf dieselbe Stelle appliziert wurden, so daß jede folgende Züchtigung ein immer mehr alteriertes und entzündetes Hautorgan antraf.

Soweit ich es jetzt übersehen kann, ist die Etappenbehandlung bei Arsenophenylglycin in der Zukunft zu verlassen, und zwar sind es besonders drei Momente, die hier in Betracht kommen:

1. der Umstand, daß eine bestimmte Dose, die bei einmaliger Anwendung nicht ausreicht, den Körper von Parasiten zu befreien, dazu auch nicht imstande ist, wenn sie häufiger wiederholt wird;
2. der schließliche Eintritt der Überempfindlichkeit, der, abgesehen von den obenerwähnten Gefahren, dem Organismus auch noch weiteren Schaden bringt,
 - a. indem es unmöglich wird, die für die Vernichtung der Trypanosomen nötigen weiteren Steigerungen zu den wirksamen Dosen vorzunehmen,
 - b. indem bei dem überempfindlichen Organismus durch die erhöhte Arsenavidität der Organe das Arsenophenylglycin von den Parasiten abgelenkt und diese so der Wirkung desselben entzogen werden;
3. die Möglichkeit des Eintrittes einer Arsenfestigkeit der Trypanosomen, wodurch eine erfolgreiche Behandlung mit Arsenikalien erschwert oder unmöglich gemacht wird.

Weiterhin hat sich bei den schwerer beeinflußbaren Fällen herausgestellt, daß es notwendig und zweckmäßig ist, möglichst frühe Stadien der Erkrankung zu wählen. In diesem Sinne habe ich mich auch schon in meinem, vor der deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft in Berlin am 7. April 1909 gehaltenen Vortrage,⁴ S. 115, geäußert. Ich sagte:

„Wir sollten uns aber die Arbeit nicht unnütz erschweren dadurch, daß wir diese Therapie zunächst an Fällen ausprobieren, die, schon länger behandelt, oft rückfällig geworden sind und die nach meiner Ansicht dem therapeutischen Vorgehen große Schwierigkeiten bieten können. Gerade bei den Tierversuchen habe ich mich vielfach überzeugt, daß die Behandlung der Rezidive bei verschiedenen Tierspezies — z. B. der Maus, *nicht* Kaninchen! — ganz besondere Schwierigkeiten bietet; so außerordentlich leicht es ist, eine Maus primär zu behandeln und auch noch wenige Stunden vor dem Tode mit Sicherheit der Heilung zuzuführen, so schwer und unsicher ist die Behandlung eines Rezidivs, selbst bei ganz minimalen Mengen von Trypanosomen. Wenn wir daher die systematische Sterilisation der menschlichen Schlafkrankheit versuchen wollen, so würde es sich zunächst darum handeln, diese Sterilisierung nur an ganz frischen, noch nicht vorbehandelten Fällen zu erproben. Erst

⁴ Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene., 13, 1909, Beiheft 6.

dann, wenn hierbei gute Resultate erzielt sind und an solchen die beste Behandlungsmethode ausprobiert ist, kann man sich auch den schwierigeren Aufgaben zuwenden. Wenn von Anfang an zu große Anforderungen an die Leistungen eines Mittels gestellt werden, kann es nicht wundernehmen, daß dasselbe versagt. Ist doch auch der praktische Nutzen des Tuberkulins, welches jetzt als Heil- und diagnostisches Mittel sich immer glänzender bewährt, im Anfang dadurch verdunkelt worden, daß in Kliniken und Krankenhäusern viel zu schwere, überhaupt nicht mehr heilbare Fälle an erster Stelle der Behandlung unterworfen wurden.“

Wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich, habe ich mich bemüht, mit Hilfe des Arsenophenylglycins möglichst ausgedehnte Erfahrungen im Tierversuch und am Menschen zu sammeln. Es war meine Absicht, an relativ einfach liegenden Fällen möglichst umfassende und genaue Anschauungen über die Chemotherapie der Trypanosomenerkrankungen zu gewinnen, um von diesen dann auf andere Erkrankungstypen überzugehen. Ein ähnliches Verfahren ist vielfach schon bei schwierigen wissenschaftlichen Fragen eingeschlagen worden. So ist — um nur ein Beispiel zu erwähnen — die Einführung der Serumtherapie durch BEHRING und seine Mitarbeiter zuerst bei Tetanuserkrankten erprobt, und nachdem hier die schwierigen Vorfragen erledigt waren, dann mit relativer Leichtigkeit die Serumtherapie der Diphtherie in Angriff genommen.

Es lag für jeden Fachmann nahe, die gewonnenen Erfahrungen auf ein Gebiet zu übertragen, das gerade durch die glänzenden Entdeckungen der letzten Jahre nach der ätiologischen und experimentellen Seite eine unerwartete Förderung erfahren hatte. Es waren das die Spirillenkrankheiten und ganz besonders die Syphilis. Der wichtigste Nachweis, den uns der unserer Wissenschaft so früh entrissene FRITZ SCHAUDINN gebracht hatte, daß die Syphilis eine Spirochätenerkrankung sei, die SCHAUDINNSche Hypothese, daß Trypanosomen und Spirochäten in nahen Beziehungen zueinander stünden, die von ROUX und METSCHNIKOFF gefundene Übertragbarkeit der Syphilis auf Affen eröffnete die Möglichkeit, die Syphilis in den Kreis der chemotherapeutischen Bestrebungen einzubeziehen. Auch nach der rein chemischen Seite bestehen ja vielfache Verwandtschaften zwischen Syphilis und Trypanosomen. So hat, um nur einen von vielen anzuführen, SPIELMEYER⁵ im Jahre 1906 darauf hingewiesen, daß die infolge von Trypanosomeninfektion eingetretenen degenerativen Veränderungen des Zentralnervensystems bei Hunden denen der postsyphilitischen Tabes vollkommen gleich sind, und im Anschluß hieran noch erwähnt, daß auch andere Parallelen zwischen Trypanosomeninfektion undluetischer Erkrankung bestehen. Er erinnerte hier zunächst an die Beschälseuche, die Dourine, bei der die Tiere sich beim Geschlechtsakt infizieren, und zuerst lokal, dann allgemein an einem papulösen Exanthem erkranken, um schließlich an allgemeiner Schwäche zugrunde zu gehen. Ich darf wohl annehmen, daß schon zu dieser Zeit vielen Fachmännern diese Parallele aufgefallen ist.

Weiterhin kommt besonders in Betracht, daß die Arsenikalien zumal in der Form der arsenigen Säure, späterhin das kakodylsaure Natron und gewisse Salze, sowie seine Verbindung mit Quecksilber schon eine gewisse Bedeutung als Syphilismittel gewonnen hatten. Es war daher das nächstliegende, auch das modernste Arsenikale, das Atoxyl, bei diesen Krankheitsgruppen zu erproben. Dementsprechend haben auch verschiedene Autoren, die wie LASSAR, SALMON, SPIELMEYER im Jahre 1907 Syphilis resp. Paralysebehandlung mit Atoxyl durchgeführt hatten, ausdrücklich angegeben, daß die nahen Beziehungen zwischen Trypanosomen- und Spirochätenerkrankungen einerseits, die Erfahrungen mit dem Atoxyl bei Schlafkrankheit andererseits für sie leitend gewesen seien.

Daß ich selbst von Anfang an den Plan hatte, die zunächst an Trypanosomeninfektionen gewonnenen Erfahrungen auf die Spirillosen und insbesondere auf die

⁵ Münch. med. Wochenschr., 1906.

Syphilis auszudehnen, kann ich nach alledem nicht als besonderes Verdienst betrachten. Nur darf ich wohl glauben, daß ich trotz der sich allgemein ergebenden Perspektive auch in der biologischen Therapie der Syphilis auf ureigenstem Boden stehe.

Wenn ich ein Gleichnis heranziehen darf, so waren die Schienenstränge, welche den mit reduzierten Arsenkörpern besetzten chemotherapeutischen Zug leiteten, für mich von vornherein gebaut, und der ins Rollen gelangte Wagen konnte die Station der Spirillosen nicht mehr verfehlten.

In dieser Beziehung wird es wohl genügen, wenn ich darauf hinweise, daß ich schon im Jahre 1906, und zwar am 28. September, bei den *Vereinigten Chemischen Werken*, Charlottenburg die Herstellung des atoxylsauren Quecksilbers in Anregung gebracht habe. Daß ich mit diesem meinen Vorschlage nur auf Syphilis zielen konnte und zielen wollte, ist ganz selbstverständlich. Hervorheben möchte ich hierbei, daß die Möglichkeit, dieses Präparat zu erzeugen, doch ausschließlich auf dem von mir gefundenen Säurecharakter des Atoxyls beruhte.⁶

Was weiterhin den Gang der Versuche betrifft, so habe ich selbst in den ersten Zeiten, in den Jahren 1907, 1908 und 1909, keine eigenen Versuche an syphilitischen Tieren vorgenommen, und zwar aus dem Grunde, weil mein Freund ALBERT NEISSER es übernommen hatte, alle die verschiedenen neueren Arsenikalien, soweit dieselben besonders geeignet waren, auf Java und in Breslau an Affen auszuprobieren. Als ich dann nach wenigstens vorläufigem Abschluß der Trypanosomenarbeiten und nachdem HATA nach Frankfurt gekommen war, mich entschloß, pathogene Spirochäten in Anwendung zu ziehen, haben wir die grundlegenden Versuche an Recurrensspirillen ausgeführt, und zwar vorwiegend aus dem Grunde, weil nach später zu erwähnenden Arbeiten Recurrensspirillen am schwersten zu beeinflussen sind und sich daher gerade hier ein wirklicher Fortschritt in der Heilwirkung besonders eklatant dokumentiert.

Dementsprechend ist auch in der Patentschrift der *Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning* in Höchst a. M. über das Dioxydiamidoarsenobenzol, vom 10. Juni 1909, ausschließlich von der günstigen Wirkung auf Recurrensspirillen die Rede. Daß wir, nachdem wir gesehen hatten, daß Recurrens, bei dem Atoxyl gar keine Wirkung hat, durch 606 glatt geheilt wurde, diese Versuche später auch auf Syphilis übertrugen, ist eine ganz selbstverständliche Versuchsfolge, um so mehr, als die Möglichkeit hierzu durch die BERTARELLISchen Versuche, Syphilis auf Kaninchen zu übertragen, in größerem Maßstabe gegeben war.

So viel möchte ich über den Gang meiner Versuche berichten. Dabei darf ich aber nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß inzwischen ganz unabhängig von anderer Seite Arbeiten über die Verwendung organischer Arsenpräparate bei experimentellen Spirillosen publiziert worden waren. Die erste Abhandlung in dieser Richtung stammt von zwei englischen Autoren, BREINL und KINGHORN, die im Jahre 1906 Atoxyl im Tierversuch experimentell gegen die durch die afrikanische Recurrens bedingten Krankheiten anwandten⁷.

Während ihre Versuche aber negativ verliefen, haben dann UHLENHUTH, GROSS und BICKEL⁸ in einer Mitteilung „Über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten“ in sehr interessanten Untersuchungen über positive Heilerfolge durch Atoxyl bei der Hühnerspirille berichtet und darauf hingewiesen, daß einschlägige Versuche mit der Spirochäte des Recurrens und der Syphilis im Gange seien.

⁶ Hier wollte ich nicht versäumen anzufügen, daß ich im Jahre 1906 Professor Lassar gebeten hatte, Syphilis mit Arsacetin zu behandeln, und daß nur besondere Umstände, an denen ich selbst keine Schuld trug, die Ausführung der Versuche verhinderten.

⁷ *Memoirs 21, Liverpool School of Tropical Medicine, Brit. med. Journ.*, 1907. 2403.

⁸ *Deutsche med. Wochenschr.*, Januar 1907.

Es gebührt also UHLENHUTH und seinen Mitarbeitern das Verdienst, im Experimente zuerst eine Heilwirkung des Atoxyls bei gewissen Spirilleninfektionen nachgewiesen und die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die menschliche Therapie betont und selbst ausgeführt zu haben.⁹

C. Taktik bei der praktischen Arzneimittelprüfung

Es ist eine bekannte Erfahrung, daß viele Arzneimittel bei ihrer Erprobung am Krankenbett mannigfache Übelstände erkennen lassen, die gewöhnlich als *Nebenwirkungen* bezeichnet werden, und die aber durch ihre bedrohlichen Erscheinungen oftmals das Leben des Kranken gefährden können. Leider haften gerade den bewährtesten und wertvollsten Heilstoffen diese unangenehmen Begleiterscheinungen in besonderem Maße an; ich erinnere nur an das *Chinin*, das wirksamste Mittel gegen die Malaria, das doch oftmals die letale perniziöse Hämoglobinurie (*Schwarzwasserfieber*) auslöst. Ganz besondere Bedeutung und Beachtung erheischt aber das Studium der Nebenerscheinungen bei dem fast wichtigsten Medikament, das schon seit alters her in dem medizinischen Heilschatz eine sehr große Rolle gespielt hat — dem Arsen. „*Quod non sanat ferrum, sanat arsenicus, quod non sanat arsenicus, sanat ignis.*“ Dazu darf ich noch die Worte eines bekannten älteren Pharmakologen¹⁰ anführen:

„Der Arsenik hat mit allen kräftigen Heilmitteln das Schicksal gemein, daß er bald gelobt, bald getadelt wurde, und da er in seiner dynamischen Wirksamkeit auf den Organismus nicht leicht von irgendeinem Heilmittel erreicht, noch viel weniger übertraffen wird, so muß man sich nicht wundern, daß er besonders von den Ärzten, welche jede Kraft in einem Heilmittel scheuen, verschrien, von denen aber, welche so bedeutende Kräfte zweckgemäß zu benutzen verstanden, auch immer gehörig gewürdigt wurde. Arsenik sei das schrecklichste Gift unter allen Verhältnissen, war die allgemeine Lösung der ersten, welche sie aussprachen, ohne zu bedenken, daß kein absolutes Gift existieren könne, und gerade diese Gifte unsere kräftigsten Heilmittel seien. Will man darum die Heilkräfte des Arseniks wahr auffassen, so muß man sich allein daran halten, was die Beobachtung an gesunden und kranken Organismen uns gelehrt hat, und aller aus vorgefaßter Ansicht hervorgegangenen Aussprüche wichtiger Männer sich entschlagen.“

Bei dieser Wichtigkeit des Arsens trat daher seit langen Jahren das Bedürfnis und das Bestreben hervor, Arsenderivate zu finden, die frei von giftigen Nebenwirkungen, doch ihren ganzen pharmakodynamischen Effekt erzielen sollten. Die erste wichtige Etappe in dieser Richtung bedeutet die Einführung der *Kakodylsäure* und ihrer Salze, eine weitere die Auffindung und Verwendung des *Atoxyls*, dessen heilkraftige Wirkung bei der *Schlafkrankheit* zunächst im Tierexperiment erprobt und dann von verschiedener Seite, besonders aber in großem Stile von ROBERT KOCH, am Menschen festgestellt wurde. Leider hat sich aber gezeigt, daß auch diesem so wirksamen Präparaten Nebenwirkungen unerwünschter Art (*Amaurose*) anhaften. Wenn auch bei einer so schweren Krankheit, wie es die Schlafkrankheit ist, der Nutzen des Atoxyls weit überwiegt und daher seine Anwendung indiziert erscheint, so gilt das gleiche nicht von den gewöhnlichen Formen der *Syphilis* (UHLENHUTH, SALMON), bei welchen der Anwendung dieses Mittels die größten Bedenken entgegenstehen. Auch bei dem *Arsacetin* und dem *Arsenophenylglycin* konnten unangenehme Nebenerscheinungen in der Praxis beobachtet werden.

Ich betrachtete es daher als eine notwendige Pflicht, das neue Präparat, *Dioxydiamidoarsenobenzol* — 606 —, in einer ganz besonders sorgfältigen und umfänglichen Weise erproben zu lassen, bevor ich es der allgemeinen Praxis zugängig machte. Ich hatte mir vorgenommen, *erst viele Tausende von Patienten behandeln zu lassen, ehe das Präparat zur allgemeinen Einführung gelangen sollte. Denn wenn auch ein*

⁹ Bezüglich der Einzelheiten der Literatur verweise ich auf die Arbeit von Hata.

¹⁰ Friedrich Wilhelm Vogt, zitiert bei H. Schulz in *Wirkung und Anwendung der unorganischen Arzneimittel*.

Präparat im Tierversuch aufs sorgfältigste ausprobiert und als optimal erkannt ist, so beweist das natürlich noch nicht, daß es auch beim Menschen verwendbar ist. Es tritt nämlich bei der menschlichen Therapie ein Umstand zutage, der im Tierversuch gar nicht abzuschätzen ist; es ist das die sogenannte *Idiosynkrasie* des Menschen oder die *präformierte Überempfindlichkeit*. Die Häufigkeit eines solchen Vorkommens entscheidet über die Möglichkeit oder Unmöglichkeit, ein Mittel in der Therapie für den Menschen anzuwenden. Dieser rein zufällige und vorher nicht erkennbare Faktor hat es auch bedingt, daß das *Arsacetin* vollkommen verlassen werden mußte, und er bietet auch bei dem *Arsenophenylglycin*, das, wie HERXHEIMER und NEISSE festgestellt haben, ähnliche Wirkung hat wie „606“, ein Hemmnis für die allgemeine Anwendung.

Nun ist es ja wohl möglich, einen einzigen Fachmann ausfindig zu machen, der das schwere Amt auf sich nimmt, eine bestimmte Substanz unter Aufwendung aller seiner Energie und Intelligenz zu erproben. Das Präparat 606 fand einen solchen Erprober in der Person des Herrn Professor KONRAD ALT, Uchtspringe. — Wenn es sich aber darum handelt, Beobachtungen über viele tausende Fälle in einem relativ kurzen Zeitraum zu sammeln, dann fällt es außerordentlich schwer, die nötige Zahl von Fachmännern hierfür zu gewinnen. Dabei ist es eine unbedingte Voraussetzung, daß die ersten grundlegenden Arbeiten publiziert werden, wie dies von ALT und SCHREIBER geschehen, damit die zukünftigen Nachprüfer eine wissenschaftliche und sichere Unterlage haben 1. *für den Heilwert der Substanz* und 2. dafür, daß sie keine besondere Gefährlichkeit bietet. Nun hat man mir den Vorwurf gemacht, daß, solange das Mittel nicht der Allgemeinheit zugängig sei, auch keine intermediären Berichte veröffentlicht werden sollten. Es hat sich aber herausgestellt, daß gerade diese Publikationen notwendig sind, und daß ohne sie der angestrebte Zweck, über das Mittel möglichst rasch ins klare zu kommen, unerreichbar ist, weil eben nur auf diese Weise der notwendige Kontakt zwischen den einzelnen Untersuchungsstellen hergestellt werden kann.

Ich selbst erhalte fortlaufend Nachrichten über alle wichtigen Vorkommnisse und die erzielten Resultate. Zurzeit liegen mir Aufzeichnungen vor über 9 000 Fälle, aber ich glaube, daß die Zahl der wirklich behandelten eine größere ist und daß 10 000 erreicht sein dürfte. Zweck dieser großen Zahlen ist es, an erster Stelle die eventuellen *Gefahren* des Mittels zu erforschen, denn nur eine genaue Kenntnis derselben ist die sichere Basis, auf der die Einführung eines neuen Arzneistoffes in die allgemeine ärztliche Praxis erfolgen kann. Es ist ja vielfach die Forderung aufgestellt worden, daß man für die menschliche Therapie und insbesondere für *Syphilis* ausschließlich Mittel verwenden solle, die absolut ungefährlich sind. Wenn man diese Forderung erfüllen will, ist ein Fortschritt der Therapie in chemotherapeutischem Sinne überhaupt unmöglich; denn Substanzen, die den lebenden Körper zu sterilisieren vermögen, können nicht als *indifferent* betrachtet werden, sondern es muß ihnen immerhin ein gewisser Charakter von *Giftigkeit* innewohnen. Die neueren Untersuchungen auf dem Gebiet der Quecksilberbehandlung der Syphilis haben ja auch gezeigt, daß die erreichbaren Resultate durchaus nicht als vollkommen befriedigend anzusehen sind. Ein Teil der Fälle wird *trotz intensivster Kuren* nicht geheilt und geht einem traurigen Schicksal entgegen; andererseits ist der behandelnde Arzt gezwungen, immer stärker wirkende Applikationsformen anzuwenden, die für den Patienten auch gefährlich werden können. In dieser Beziehung will ich nur an eines der am kräftigst wirkenden Quecksilberpräparate erinnern, an das *graue Öl*, bei dessen Anwendung schon 80 in der Literatur verzeichnete *Todesfälle* vorgekommen sind. Wahrscheinlich existieren aber darüber hinaus noch eine ganze Reihe von Todesfällen, die gar nicht zur Publikation gekommen sind.

Ich möchte hier auch einen Vergleich mit der Chirurgie ziehen. Wohin würde es führen, wenn man an den Chirurgen die Forderung stellen wollte, daß er bei Er-

krankungen nicht lebensgefährlicher Natur nur solche operative Eingriffe vornehmen dürfe, die absolut ungefährlich sind? Mit einem solchen Ansinnen würde die wunderbare Entwicklung der Chirurgie überhaupt mit einem Schlag unterbunden werden. Der Chirurg arbeitet mit dem *stählernen*, der Chemotherapeut mit dem *chemischen* Messer, womit er das Kranke vom Gesunden trennt. Es ist klar, daß ein Unterschied zwischen der therapeutischen Moral des Internisten und des Chirurgen nicht bestehen kann. Und wenn er tatsächlich doch existiert, so beruht das nur auf der Vorstellung, daß eine Medizin nicht schaden dürfe, während jedem bekannt ist, daß eine Operation stets Gefahren bieten kann.

Aber, wie der Chirurg genau abwägt zwischen der *Gefahr* der Erkrankung und der Unfallsziffer der Operation, und wie er über diese Gefährdungsquotienten dem Patienten genau Auskunft geben kann, ebenso muß auch der Chemotherapeut dem Patienten sagen können, welche Unfallsmöglichkeiten bestehen und wie häufig sie vorkommen können. Die Lösung dieser allerwichtigsten Aufgabe ist aber nur dann erreichbar, wenn sie von den verschiedensten Stellen an einem möglichst großen Krankenmaterial bearbeitet wird.

Diese Gefährdungen und Übelstände, die bei der neuen Therapie zu gewärtigen sind, möchte ich nun in nachfolgendem kurz skizzieren. An *erster* Stelle sind es besonders Störungen gewesen, die durch die *reizende* Beschaffenheit der Substanz bedingt wurden und welche sich in besonders unangenehmer Form kundgaben durch starke Schmerhaftigkeit und mehr oder weniger ausgedehnte Infiltrationen im Injektionsgebiet. Mehrere Momente spielten hierbei eine Rolle:

1. *die Empfindlichkeit der Personen* an und für sich. So gibt es ganze Nationen, die sehr wenig schmerzempfindlich sind, und andererseits wiederum besonders schmerzempfindliche Individuen, unter denen besonders die Neurastheniker und Alkoholiker sehr ungünstig hervorragen;

2. *die Technik der Injektionen (Asepsis usw.)*, und

3. *die Art der Injektionsflüssigkeit*. Im Anfang der Therapie war die Injektion von „606“ außerordentlich stark reizend und oft unerträglich, besonders dann, wenn durch eine unglückliche Injektionstechnik die Lösung direkt an oder in Nervenstämme gelangt war. Diese reflektorische Nervenreizung trat besonders häufig zutage bei Verwendung der *sauren* und der *alkalischen* Lösung, und sie hat in einem Falle¹¹ sogar durch eine Art *Chok* den Tod herbeigeführt. Es betraf dies eine 33jährige schwächliche, luetische Patientin mit gummöser Laryngitis, der ziemlich spät nachmittags das Präparat injiziert worden war und die dann am anderen Morgen tot in ihrem Bette aufgefunden wurde. Ich möchte wohl annehmen, daß, wenn die Injektion frühmorgens ausgeführt worden wäre, vielleicht der Unfall durch eine Camphereinspritzung hätte vermieden werden können. — Bei diesen Wirkungen steht meiner Ansicht nach die *toxische* Quote weit hinter der *reflektorischen* zurück, denn bei der intravenösen Injektion z. B., wo im Blut doch weit höhere Mengen des Präparats kreisen, ist die Herzstörung nur eine ganz minimale.

Glücklicherweise ist es neuerdings gelungen, durch die von MICHAELIS und WECHSELMANN eingeführte *neutrale* Emulsion die lokale Schmerhaftigkeit so zu verringern, daß die früher oft angewandten einmaligen, in vielen Fällen wiederholten Morphiumeinspritzungen kaum mehr nötig werden.

Weiterhin darf nicht vergessen werden, daß bei der jetzigen mühseligen Präparation, dem Zerreiben des Präparats, der Lösung in Wasser usw., der Zutritt von *Luftkeimen* nicht ganz auszuschließen ist. Im allgemeinen scheinen diese ja keine großen Schädlichkeiten zu verursachen, aber es sind doch Fälle denkbar, in denen Luftkeime von größerer Pathogenität in Krankenräumen vorkommen können. So konstatierte z. B. WECHSELMANN, daß drei Injektionen, die er in einer Irrenanstalt vorgenommen hatte, von sehr *heftigen Reizerscheinungen* gefolgt waren, während die gleiche Prä-

¹¹ Spiethoff, Münch. med. Wochenschr., 1910, Nr. 35, S. 1822.

parationsnummer im Virchow-Krankenhouse *anstandslos* ertragen wurde. Hier ist der *Genius loci pathogenicus* ganz unverkennbar. Gerade auf solche pathogenen Luftbakterien möchte ich die starken Lokalreaktionen, wie sie ab und zu beobachtet sind und an einigen Stellen sogar zu einer — übrigens stets glücklich verlaufenden — Thrombose geführt hatten, beziehen. Sollten solche Zwischenfälle auch in der Zukunft an bestimmten Krankenhäusern auftreten, so wird sich dieser Übelstand leicht dadurch beseitigen lassen, daß man einen kleinen Apparat konstruiert, in dem die Lösung unter Ausschluß der Luft erfolgt und durch welchen man unter Wahrung strengster Asepsis für die Vermeidung des Zutritts von Luftbakterien Sorge trägt.

Die Hauptgefahr, die man von „606“ befürchtet hat, sind die *Augenschädigungen*. Es ist ja bekannt, daß das Atoxyl und das Arsacetin in den früher angewandten großen Dosen eine Nebenwirkung der allerschwersten Art, nämlich Amaurosen erzeugt haben, und zwar in 1—2% der behandelten Fälle. Es würden also bei einer Behandlungsziffer von 3000—4000 Fällen 40—80 Erblindungen diesem Prozentsatz entsprechen. Eine ungeheure Zahl! In den politischen Tagesblättern ist ja auch von *einem*, letztthin sogar von *zwei* Erblindungsfällen berichtet worden; aber ich kann glücklicherweise mitteilen, daß dies nur Gerüchte waren, die jeder positiven Unterlage entbehren. *Mir ist kein einziger Fall von Erblindung gemeldet worden, es ist mir auch trotz eingehendster Recherchen nicht möglich gewesen, einen einzigen, den Gerüchten zugrunde liegenden Fall ausfindig zu machen.* Ich darf vielleicht auch in dieser Hinsicht erwähnen, daß nach gütiger Mitteilung von Herrn Professor WAGENMANN auf dem Ophthalmologenkongreß 1910 in Heidelberg von einer Erblindung nach „606“ ebenfalls nichts bekannt geworden ist. Dagegen kann ich berichten, daß schon in einer Anzahl von Fällen mit *Augenerkrankungen*, und zwar Erkrankungen der Sehhaut, insbesondere *Iritis gummosa* und *Neuritis optica*, das Präparat geradezu wunderbar gewirkt hat, indem Heilung häufig schon nach wenigen Tagen eintrat. — Schädigungen der Niere und anderer Organe finden nicht statt. Ab und zu sind ganz vorübergehende Albuminurien beobachtet worden, die aber bald verschwanden. Daß die Niere nicht schädlich beeinflußt wird, geht wohl am besten daraus hervor, daß syphilitische Nephritiden in allerbester Weise beeinflußt werden.

In verschiedenen Tagesblättern sind auch in den letzten Zeiten Nachrichten gebracht worden über *Todesfälle* nach Anwendung von „606“. Es handelt sich hier im ganzen um [vier], und zwar verlorene Fälle, die an schwersten Degenerationen des Gehirns litten:

1. ein Fall von schwerer Tabes (Berlin) mit Beckenbrüchen, Cystitis granulosa, schon vorher fiebernd und ganz decrepide;
2. ein verblödeter Idiot (Halle), dessen anatomische Diagnose lautete: Encephalomalacie, ausgedehnte corticale Erweichungen des linken Temporal- und zum Teil auch Parietallappens;
3. ein Fall (Bonn), dessen Krankengeschichte mir telegraphisch übermittelt wurde: „33jährige Frau, bis 1906 gesund. Damalsluetische Apoplexie, früher mehrere Spritzkuren, allmähliche Zunahme der Erscheinungen. In Bonn: Pupillenstarre, fehlende Kniephänomene, Parese beider Beine, Muskelatrophien. In den Armen leichte Spasmen, Augenmuskellähmung, Lippenbeben, Tachykardie, psychisch nichts. Wassermann in Blut und Liquor positiv; mäßige Lymphocytose, nächtliche Kopfschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Schluckbeschwerden, leicht beschleunigte Atmung.“ Es handelt sich hier also um einen schweren Fall von *Tabes* mit Affektion der *Medulla oblongata*.
4. Ein Fall (Kopenhagen), der einen 40jährigen Paralytiker betrifft. Der Patient erhielt nach vorangegangenem apoplektischen Anfall (Mitte Juli) im August eine Injektion von 0,5 g. Nach 5 Tagen Exitus unter dem Bilde einer fortschreitenden Herzparalyse. Die Sektion ergab fettige Degeneration an Herz, Niere und Leber.

Auf die anderen, bei diesen Patienten sonst noch gefundenen Veränderungen des Herzens will ich nicht weiter eingehen, da die geschilderten Befunde des Gehirns schon allein beweisen, daß es sich hier um allerschwerste Hirnalterationen handelte und daß alle vier Patienten Todeskandidaten gewesen sind. Man kann es ja verstehen, daß die Injektion hier nur noch als Ultimum refugium angewandt wurde, um zu versuchen, doch vielleicht noch den Decursus morbi aufzuhalten; aber andererseits darf es doch nicht wundernehmen, daß, wenn man so schwer kranken Patienten, die eigentlich schon mit einem Fuß im Grabe stehen, ein derart differentes Mittel darreicht wie „606“, dadurch der Exitus letalis hervorgerufen werden kann.

Es kommen als Ursache hierfür besonders folgende Momente in Betracht. Man muß zunächst berücksichtigen, daß unter dem Einfluß der medikamentösen Behandlung entzündliche Reaktionen in dem syphilitischen Gewebe entstehen können. An der Haut sind solche als „Herxheimersche Reaktion“ allgemein bekannt; es handelt sich aber hier um Vorgänge, die durch die untergeordnete Dignität des Sitzes der Reaktion nicht mit einer besonderen Gefahr verbunden sind. Ganz anders müssen aber die Folgen sein, wenn sich die entzündliche Reaktion an bedeutungsvollen Stellen des Nervensystems abspielt. In dieser Beziehung sind drei von URBANTSCHITSCH beschriebene Fälle von Drucklähmung des N. vestibularis von Interesse, in denen die Erscheinungen freilich nach einigen Wochen zurückgingen. Betreffen aber die Reaktionen lebenswichtige Nerven, so kann natürlich durch die schweren Störungen der Tod bedingt werden, bevor Gelegenheit zur Rückbildung gegeben ist.

An zweiter Stelle muß ich darauf hinweisen, daß bei Paralyse und schweren Nervenkrankheiten Herzveränderungen bei Anwendung des Mittels zum tödlichen Ausgang beitragen zu können scheinen.

Jeder der skizzierten Umstände, die natürlich auch kombiniert in Betracht kommen können, erklärt, daß gerade bei Paralyse besondere Gefahren bei der Anwendung des Präparates 606 bestehen, und man wird daher bei derartigen Fällen ganz auf diese Behandlungsart verzichten müssen.

In diesen Kontraindikationen unterscheidet sich übrigens das neue Präparat — und damit komme ich auf den dritten Punkt zu sprechen — nicht von den altbewährten antisyphilitischen Mitteln. Es ist allgemein bekannt, daß sowohl die Quecksilberpräparate als auch das Jodkalium bei Paralyse mit Gefahren verbunden sind. Ich verweise in dieser Beziehung auf die Darstellung von EMERY und GHATIN,¹² welche besonders hervorheben „Le mercure peut être nuisible dans la paralysie générale“ und unter den Folgen, welche die Quecksilberbehandlung bei Paralyse bringen kann, selbst „parfois une mort rapide“ nicht unerwähnt lassen. Das Jodkalium gleicht nach der Schilderung der Autoren in seiner gefährlichen Wirkung derjenigen des Quecksilbers. Ich muß auf diese Tatsachen besonderen Wert legen, weil ich glaube, daß man ebensowenig wie derart schlechte Resultate bei den schwersten Affektionen des Nervensystems zu einer Mißkreditierung der bisherigen antisyphilitischen Therapie geführt haben, von neuen Heilmitteln verlangen darf, daß ihre beliebige und wahllose Anwendung ungestraft bleibt. Es muß daher außerordentlich befremdlich erscheinen, wenn HALLOPEAU jüngst aus der von mir gegebenen Statistik die Gefährlichkeit des Mittels 606 ableiten zu können glaubt und demgegenüber betont, daß er von 120000 Fällen nur etwa 4 oder 5 bei der bisherigen Behandlungsart verloren habe. Das erklärt sich natürlich daraus, daß HALLOPEAU über ein aus einer Abteilung für Geschlechtskrankheiten stammendes Krankenmaterial berichtet, in dem sicherlich die Crux aller antisyphilitischen Behandlung gänzlich oder wenigstens fast vollständig fehlt. Auch in unseren rein dermatologischen Fällen, die sich auf 80—90% des geschilderten Materials belaufen dürften, ist nur ein Todesfall zu verzeichnen gewesen, der die früher erwähnte tertäre Kehlkopfbluse (Jena) betrifft.

¹² E. Emery und A. Ghatin, *Thérapeutique clinique de la Syphilis*, Paris (Masson & Cie.): 1909.

Wenn ich mich daher resümire, kann ich sagen, daß unter dem mir jetzt zur Verfügung stehenden, immerhin erheblichen Beobachtungsmaterial von schätzungsweise 10000 Fällen eigentlich nur ein *einiger* Todesfall vorgekommen ist, nämlich bei jener Kranken mit Larynxstenose, die durch die Krankheit selbst nicht direkt in ihrem Leben bedroht war.

Ich habe ja bereits auseinandergesetzt, daß ich glaube, daß durch die neue Applikationsweise ein solcher Unfall sich wird vermeiden lassen, und darf wohl in dieser Beziehung vergleichsweise anführen, daß die Mortalität nach *Chloroformnarkose*, also doch nur einem vorbereitenden Eingriff, 1:2060 beträgt.

Daher kann ich sagen, daß die Anwendung von „606“ keine besonderen Gefahren bietet, wenn man nur geeignete Fälle aussucht und die Behandlung unter allen Kautelen der Asepsis und Antiseptikum vornimmt. Patienten mit *ausgedehnten Degenerationen des Zentralnervensystems* sind von der Behandlung prinzipiell auszuschließen; speziell würde ich raten, *Paralyse*, entsprechend dem Vorschlage von ALT, nur in Behandlung zu nehmen „beim allerersten Wetterleuchten“ der Erscheinungen. Fälle, die sich schon in einer Anstalt befinden, werden in den allerseltesten Fällen noch von „606“ beeinflußt werden können. Ebenso sollte bei *Tabes* die Behandlung, wenn hier überhaupt eine solche erfolgt, nur bei initialen Fällen durchgeführt werden. Ich empfehle weiterhin, Fälle, bei denen *Herzaffektionen*, vor allem *Angina pectoris*, bestehen, oder *Aneurysmen* der Gefäße, insbesondere der *Hirngefäße*, von der Behandlung auszuschließen, denn es könnte sehr leicht möglich sein, daß infolge der Injektion resp. der durch die Schmerzen erzeugten Blutdrucksteigerung ein Platzen aneurysmatischer Stellen eintritt. So hat ZEISSL-Wien einen Fall beschrieben, bei dem er die Injektion ablehnte, und bei dem eine halbe Stunde später Hirnblutung erfolgte. Wäre nach der Injektion diese Blutung aufgetreten, wäre sie zweifelsohne dem Präparat zur Last gelegt worden. Ebenso rate ich auch vorläufig ab, Fälle der Behandlung zu unterziehen, bei denen atrophische Vorgänge im *Opticus* schon Platz gegriffen haben, während sonstige syphilitische Erkrankungen des Auges ein dankbares Behandlungsgebiet darstellen. Auch viscerale Veränderungen, insbesondere wenn sie syphilitischer Art sind, stellen keine Kontraindikation dar. Im Gegenteil, es sind von verschiedenen Seiten bei syphilitischen Leberaffektionen und sogar bei syphilitischer Nephritis ausgezeichnete Resultate erzielt worden; dasselbe gilt auch von Erkrankungen des Larynx, die in ganz hervorragender Weise beeinflußt werden.

Eine weitere, sehr wichtige Frage ist, ob man *kachektische* Patienten mit „606“ behandeln soll. Ich glaube, daß, wenn die Kachexie wirklich der Ausdruck einer syphilitischen Erkrankung ist — und mir sind zahlreiche solche Fälle bekanntgegeben —, die Injektion geradezu geboten ist und wirklich lebensrettend wirken kann, wie überhaupt der Einfluß der Injektion ein um so prompterer und günstigerer ist, je schwerer und maligner die Erkrankung ist. Auch *Tuberkulose*, wenn sie nicht zu weit vorgeschritten ist, bildet keine Kontraindikation; sondern auch hier ist bei gleichzeitig bestehender Lues gute Wirkung und speziell Gewichtszunahme erzielt worden.

Ich hoffe, daß diese kurzen Darlegungen die Überzeugung befestigen, daß die Anwendung des Präparates „606“ keine besonderen Bedenklichkeiten bietet; und daß gegenüber der prompten und schnellen Wirkung auf die syphilitischen Prozesse, gegenüber der Möglichkeit, die Patienten vielfach binnen 8—10 Tagen aus dem Krankenhause zu entlassen, während sie sonst bei Quecksilberbehandlung 6—8 Wochen darin verweilen müßten, weiter gegenüber der Tatsache, daß gerade die Fälle, die auch durch intensivste Quecksilberkuren von ihrem Leiden nicht befreit werden, ganz abgesehen von den vielen, die Quecksilber überhaupt nicht vertragen, dagegen durch 606 in allerbester Weise beeinflußt werden, die minimale Gefährdungsmöglichkeit gar nicht ins Gewicht fällt. Ich glaube daher sagen zu können, daß das

Präparat „606“ die Feuerprobe bestanden hat, und daß seine Einführung in die allgemeine ärztliche Praxis nur noch eine Frage weniger Monate zu sein braucht.

Wenn also, wie gesagt, von französischen Autoren, insbesondere von HALLOPEAU, in entstellender Weise immer wieder eine besondere Gefährlichkeit des Mittels hervorgehoben wird, so ist das nach dem Gesagten durchaus nicht zutreffend. Ich wiederhole noch einmal:

Bei richtiger Auswahl der Fälle, insbesondere bei Ausschluß aller schweren, weit fortgeschrittenen Erkrankungen des Zentralnerven- und Zirkulationssystems, ist die durch die Anwendung des Mittels bedingte Gefahr eine *so minimale*, daß sie eben-sowenig wie beim Quecksilber in Betracht gezogen zu werden braucht.

Dagegen ist die Heilwirkung von 606 derjenigen der bisher angewandten Behandlungsweisen durchaus überlegen, indem eine *einige Injektion* durchschnittlich dasselbe leistet, wie eine 6—4 wöchige Quecksilberbehandlung. Andrerseits ist aber auch die Leistung des Mittels *qualitativ* eine *andere und höhere*, wie aus der günstigen Beeinflussung zahlreicher schwerer Krankheitsfälle hervorgeht, die sich Quecksilber und Jod gegenüber refraktär verhielten. Wie das Literaturverzeichnis S. 279—281 zeigt, liegen bereits eine große Zahl von Veröffentlichungen vor, die so gut wie einstimmig die Ansicht vertreten, daß die Einführung von 606 einen erheblichen *Fortschritt in der Syphilistherapie bedeutet, einen Fortschritt, der nicht dem Zufall, sondern systematischer experimenteller Arbeit zu verdanken ist.*

Was noch festgestellt werden muß, ist die Höhe der Dosis. Wir haben im Anfang aus leicht verständlichen Gründen die denkbar kleinste Dosis zur Behandlung gewählt, von der man überhaupt noch einen Erfolg erhoffen durfte. Es ist dieses, wie bekannt, 0,3 g. Daß diese Menge, die ich von Anfang an als knappste Grenzdosis bezeichnet habe, nicht in allen Fällen ausgereicht hat, und daß darauf Rezidive gekommen sind, dürfte nicht wundernehmen, denn es ist ja geradezu unmöglich, gleich von Anfang an die richtige, zur Sterilisierung ausreichende Dosis ausfindig zu machen. Man kann ja selbstverständlich auch nicht verlangen, daß ein eben erst in die Therapie eingeführtes Mittel gleich in der absolut richtigen Dosierung und Applikationsweise angewandt wird, hierüber kann nur eine auf vielen Versuchen basierende Erfahrung entscheiden. Auch ist ja die Zahl der Rezidive abhängig von der Schwere der Erkrankung. Wenn man allerschwerste Fälle auswählt und man ihnen die kleinstmöglichen Dosen des Präparates appliziert, dann wird natürlich die Zahl der Rezidive eine größere sein als bei einem Durchschnittsmaterial. So hat z. B. KROMAYER-Berlin nur schwere Fälle, die jeder Quecksilbertherapie widerstanden, zur Behandlung ausgewählt, und er hat meines Wissens unter 22 Fällen 3 Rezidive zu verzeichnen gehabt, also etwa 14%. An anderen Stellen, wo gleichmäßiges Krankenmaterial zur Behandlung herangezogen wurde, sind die Resultate auch nach dieser Richtung wesentlich günstiger; so hat GLÜCK-Sarajevo bei etwa 110 Fällen 2 Versager, keine Rezidive; NEISSER-Breslau etwa 5% Rezidive. PICK-Wien hat unter 120 Fällen nur 2 Rezidive und SCHREIBER-Magdeburg unter 250 Fällen 13 Rezidive. Ich bin überzeugt, daß sich auch diese Statistik noch bessern wird, wenn erst die richtigen Dosen gefunden sind.

Nach den mir zugehenden Nachrichten kann man — und ich würde raten, dies nur bei kräftigen, außer an ihrer Lues an keinen Organerkrankungen leidenden Personen zu tun — die Dosis ganz erheblich steigern. So ist von einigen Autoren 1,0 g injiziert worden, in vereinzelten Fällen sogar 1,5 g ohne Schaden hervorzuufen. Es scheint sogar die Möglichkeit zu bestehen, in kurzen Intervallen die Injektion zu wiederholen und damit den Heileffekt zu steigern. Erst wenn wir dazu gelangt sein werden, mit den relativ größten, noch gut ertragenen Dosen zu arbeiten, werden wir auch in der Frage der Dauerwirkung wirkliche Fortschritte machen können.

D. Resultate und Ausblicke

Fassen wir die Ergebnisse der vorstehend niedergelegten Beobachtungen vom allgemeinen Gesichtspunkte aus zusammen, so möchte ich den Hauptwert auf die Feststellung der Tatsache legen, daß es in zweifelsfreier Weise möglich ist, zielbewußt auf chemotherapeutischem Wege spezifisch und ätiologisch wirkende Heilmittel gegen Protozoenkrankheiten, speziell gegen Spirillosen, und von diesen wieder in erster Linie gegen Lues, zu finden.

Von allen Seiten ist ja festgestellt, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol ein spezifisches Heilmittel gegen Syphilis darstellt. So sagt NEISSER:¹³ „An der eminenten Einwirkung des Arsenobenzols auf die syphilitischen Prozesse ist nicht zu zweifeln. Dieselben übertreffen alles, was man bisher an eklatanter Quecksilber- und Jodwirkung gesehen hat.“

Ein greifbares Kriterium dafür, daß es sich um eine spezifische Arzneiwirkung des Präparates handelt, bietet in erster Linie das Verhalten der Spirochäten. Die ersten Untersuchungen in dieser Richtung wurden bereits im Jahre 1909 von ASCOLI und PASINI unternommen. Sie ergaben, daß schon nach kleinsten Mengen von 0,025—0,05 — also „Nulldosen“ — ein temporäres Verschwinden der Spirochäten für 5—10 Tage eintrat, gewiß ein deutlicher Beweis für die Spirillotropie des Präparates. Mit höheren Dosen, die schon an die therapeutisch wirksamen grenzten, konnte dann eine starke Beeinflussung der Spirochäten konstatiert werden. Ich zitiere in dieser Beziehung wieder die Worte NEISSENS:¹⁴ „Fragen wir uns, wie wir die Wirkung des neuen Mittels zu erklären haben, so besteht meines Erachtens, wie ich ja schon mehrfach angedeutet habe, kein Zweifel darüber, daß wir es mit einer ganz eminenten direkten Einwirkung desselben auf die Spirochäten zu tun haben, und zwar einerseits abtötend, andererseits die Vermehrung hindernd.“

Daneben scheint eine resorptionsfördernde Einwirkung auf die pathologischen Gewebsmassen selbst zu bestehen.

Die direkt parasiticide Wirkung geht hervor:

1. Aus den zahlreichen Beobachtungen, daß die vor der Behandlung in reichlichster Weise vorhandenen Spirochäten nach der Behandlung mehr oder weniger schnell aus den Primäraffekten usw. verschwinden, und zwar geht das Verschwinden, was man fast mathematisch an den Kaninchenversuchen erweisen kann, direkt parallel der angewandten Dosis. — Natürlich hat auch die *Methode* der Einverleibung eine Bedeutung: die Spirochätenbeeinflussung geht bei intravenöser Zufuhr schneller vor sich als bei intramuskulärer, und bei der letzten scheint wiederum die neutrale Suspension nicht so rasch und intensiv zu wirken wie die alkalische Lösung; denn es sind in der allerletzten Zeit bei uns Fälle untersucht worden, bei welchen die Spirochäten nicht nach 24 Stunden verschwanden, sondern bei denen noch 3 Tage post injectionem von 0,6 wohlerhaltene, gut bewegliche, einwandfreie Spirochaetae pallidae gefunden werden konnten. Von der sonst immer zu konstatierenden Beeinflussung der Spirochäten durch das Mittel hinsichtlich ihrer Form und ihrer Beweglichkeit war nichts wahrzunehmen. Auch die Einwirkung auf die sonstigen Symptome der Syphilis scheint bei der neutralen Lösung nicht so prompt vorstatten zu gehen wie bei der früheren Technik, wenigstens traf dies bei unseren letzten Fällen zu.“

Man muß auch daran denken, daß, wie die Trypanosomen bei der Schlafkrankheit die Spirochäten von Natur aus eine höhere Arsenfestigkeit haben können: man wird auch in Erwägung ziehen müssen, daß eine solche Arsenfestigkeit sogar durch vorhergegangene Arsenkuren hervorgerufen werden kann.

¹³ Neisser und Kuznitzky, Berl. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 32.

¹⁴ Neisser, Berl. klin. Wochenschr., 1910. Nr. 32.

Für die spezifische Wirkung des Dioxydiamidoarsenobenzols spricht ferner das Verschwinden der WASSERMANNSchen Reaktion, die ja als eine Reaktion des Organismus auf die Inhaltsbestandteile der Spirochäten aufzufassen ist.¹⁵ Auch hier sind die Resultate abhängig:

1. von der Dosis und der Art der Applikation,
2. von der Art der Affektionen resp. der Zahl der in ihnen enthaltenen Spirochäten,
3. von der Länge der Beobachtungszeit,
4. vielleicht von der natürlichen Resistenz der Spirochäten.

Was nun das Verschwinden der Wassermannschen Reaktion anlangt, so kann man annehmen, daß sie — eine genügende Dosis vorausgesetzt — nach 40—60 Tagen, bald schneller, bald langsamer negativ werden kann. Indessen schwanken die Prozentzahlen über den Umschlag der Reaktion in weiten Grenzen, von 90% bis herunter zu 20 und 15%. Die ungünstigsten Resultate bei den Syphilisfällen „sensu strictiori“ wurden in Halle erzielt, obwohl dort die relativ stärksten Dosen injiziert worden waren. Dagegen sind die Erfahrungen über die Wassermannsche Reaktion bei metaluetischen Prozessen — Tabes und Paralyse — an dem gleichen Orte überaus günstig gewesen. Diese Divergenz und Inversion gegenüber dem sonst allgemein Beobachteten ist wohl darauf zurückzuführen, daß in Halle ein Teil der floriden Fälle durch Infektion mit arsenwiderstandsfähigen Spirochäten erkrankt ist.

Was die klinische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion anlangt, so nehme ich an, daß bei allen Fällen, in denen sie *positiv* ist, eine Spirochätenabtötung nicht oder nur unvollständig erfolgt ist, während die *negative* Reaktion allein noch keine Heilung beweist. Das Negativwerden kann zwei Ursachen haben:

1. die Zahl der Spirochäten ist so reduziert, daß sie zur Auslösung der Reaktion nicht ausreicht, oder
2. es ist eine vollkommene Sterilisation eingetreten.

Die Entscheidung über diese Möglichkeit hängt von der klinischen Beobachtung ab. Sind vereinzelte Spirochäten übriggeblieben, so werden diese sich im Laufe der Zeit vermehren und das Wiederauftreten der Wassermannschen Reaktion bedingen, eine Erscheinung, die mit dem Auftreten eines manifesten Rezidives in Parallel zu setzen ist und daher, wie dieses, eine neue Behandlung indiziert. Es erhellt daraus, daß die Beobachtung der Wassermannschen Reaktion das wertvollste Mittel darstellt, um über die wirkliche Heilung der Syphilis ins klare zu kommen.

Es scheint mir noch nicht angebracht, bei der Kürze der Zeit, die seit der Einführung der „606“-Therapie vergangen, und unter Berücksichtigung, daß die in der ersten Zeit behandelten Fälle mit knappen unzureichenden Dosen injiziert worden sind, auf die Frage der Dauerheilung hier einzugehen; das muß einer späteren Zeit überlassen bleiben. Jedoch will ich den Hinweis nicht unterlassen, daß nach den grundlegenden Beobachtungen, die ALT mit dem Arsenophenylglycin bei Tabes und Paralyse gemacht hat, in 16% von Spätsyphilis die Wassermannsche Reaktion zum Schwinden gebracht worden ist und daß dieser Zustand sich bis jetzt gehalten hat. Hier handelt es sich um eine lange Zeitspanne, und daraus dürfen wir die Hoffnung schöpfen, daß — richtige Dosis und Applikation vorausgesetzt — wir auch bei den frühen Stadien der Lues die Therapia sterilans magna begründen können.¹⁶

Weiterhin spricht für die spezifische Wirkung des Mittels der Umstand, daß durch die Injektion offenbar im Körpergewebe Produkte frei werden, die als *Antikörper*

¹⁵ Von diesen Gesichtspunkten ausgehend erklärt sich auch die von verschiedenen Autoren gemachte Beobachtung, daß manchmal die negative Wassermannsche Reaktion durch die Injektion in eine positive umgewandelt worden ist, und zwar war dies der Fall erstens bei Primäraffekten in gewissen Stadien, und zweitens bei gewissen Formen der malignen Lues. Gerade diese Erscheinungen bei der malignen Lues sind meines Erachtens eindeutig. Es handelt sich hier um vereinzelte Spirochäten, die nicht mehr imstande sind, die biologische Reaktion auszulösen, die aber durch die Injektion en bloc abgetötet werden. Dadurch wird die Gesamtmenge des Spirochätengiftes mobilisiert und so das scheinbar neue Auftreten der Wassermannschen Reaktion bewirkt.

¹⁶ Auch bei der Togo-Form der Schlafkrankheit scheint die Sterilatio magna durch einen einmaligen Eingriff möglich zu sein; wir nähern uns auch diesem Ziele bei den schwerer bekämpfbarer Formen nach den obenerwähnten Angaben von Broden.

zu bezeichnen sind. Hierbei sind in erster Linie die wichtigen Ammenversuche von TAEGE und DUHOT zu erwähnen, aus denen hervorgeht, daß hereditär-syphilitische Säuglinge, die nur von der mit „606“ injizierten Mutter genährt wurden, ein rasches Schwinden der luetischen Erscheinungen aufwiesen. Entsprechende Beobachtungen sind von DOBROVITS-Preßburg und an 22 Fällen von RAUBISCHEK in Czernowitz bestätigt worden. Da die Milch nach den Angaben der Autoren kein Arsen enthalten haben soll oder höchstens in therapeutisch nicht in Betracht kommenden Spuren, so wird man annehmen müssen, daß die beobachtete Heilwirkung ausschließlich auf Antitoxine zurückzuführen ist. Es handelt sich also um eine Säuglingsimmunität, deren Theorie ich schon früher bei *Ricin* und *Abrin* entwickelt habe.¹⁷

Einen stringenten Beweis hat diese Anschauung erfahren durch briefliche Mitteilungen, die gleichzeitig von verschiedenen Seiten (PLAUT-Hamburg, MARINESCU-Bukarest, MEIROWSKY-Köln, SCHOLZ-Königsberg) an mich gelangt sind, denen zufolge die Injektion von Blutserum frisch geheilter, mit „606“ behandelter Fälle bei Erwachsenen und Kindern eine deutliche Beeinflussung syphilitischer Affektionen im Gefolge gehabt hat. Der Nachweis derartiger Antikörper ist ja schon längst, besonders von A. NEISSER, verfolgt worden, und wenn sich hier nun ein sicherer Beweis für das Vorhandensein von Antikörpern ergeben hat, so röhrt dies davon her, daß die Spirochäten en bloc abgetötet worden sind und dadurch der *Ictus immunatorius*, auf den ich immer einen großen Wert gelegt habe, ausgelöst worden ist.

Weiterhin möchte ich eine gewisse, allerdings anderweitige Spezifität darin sehen, daß das Präparat auf gewisse Krankheitsprozesse eine schmerzstillende Wirkung ausübt. E. W. FRANK-Berlin berichtete über einen Fall von Gumma der Tonsille, der 2 Uhr nachmittags injiziert wurde und dann 5 Stunden später ein Wurstbrot verzehren konnte. Ähnliche Fälle beobachteten WERTHER-Dresden, LESSER-Berlin, HAUCK-Erlangen u. a. Ebenso sind Knochenschmerzen im Verlauf von wenigen Stunden geschwunden, und auch das schwere Krankheitsgefühl der Patienten war, nach Angaben WECHSELMANNS, gleichwie bei einer Krise beseitigt. Wenn wir erwägen, daß histo-pathologische Veränderungen im Laufe von 3 Stunden nicht eingetreten sein können, so würde diese wunderbare Wirkung nicht erklärliech sein, wenn man nicht die Hypothese zu Hilfe nähme, daß von den Spirochäten Reizstoffe ausgehen, die eine Verwandschaft zum Dioxydiamidoarsenobenzol haben und von ihm gebunden werden. Es würde also das Präparat, das durch die Orthoamidogruppe besonders reaktionsfähig ist, nach Art eines Syphilis-Antitoxins wirken.

In scheinbarem Widerspruch hierzu steht die Tatsache, daß gar nicht selten nach der Injektion lokale Reaktionserscheinungen — Herxheimersche Reaktion — auftreten. Diese Erscheinung ist zuerst von italienischen Autoren beobachtet worden, als sie ganz kleine Dosen — 0,025—0,05 — injiziert hatten. Diese Dosen sind zu klein, um eine brüskre Abtötung der Spirochäten bewirken zu können. Es ist daher anzunehmen, daß, entsprechend einem biologischen Grundgesetze — kleine Mengen Gift reizen, große töten die Mikroorganismen — bei diesen kleinen Dosen eine Stimulierung der Spirochäten und eine erhöhte Giftproduktion stattgefunden hat. Ich sehe deshalb in dem Auftreten der Herxheimerschen Reaktion den Ausdruck einer zu geringen therapeutischen Wirkung dargestellt, sei es, daß sie durch eine zu kleine Dosierung, sei es, daß sie durch eine zu geringe Resorption des Präparates bedingt ist.

¹⁷ Ich glaube, daß es notwendig sein dürfte, bei diesen Säuglingen, wenn die schweren Erscheinungen zurückgegangen sind, sofort eine Injektion mit relativ großen Dosen von 606 (0,01—0,015 pro kg) anzuschließen, um den durch das Serum nicht abgetöteten Spirochätenrest zur vollständigen Abtötung zu bringen, bevor ein Rezidiv auftritt. — Dieser Modus procedendi bei Lues neonatorum scheint die beste Behandlungsweise zu sein. Denn es ist nicht zu erkennen, daß die Resultate bei dieser schweren Erkrankung bei Injektion mit „606“ nicht sehr günstig sind. Allerdings schwinden unter ihrem Einfluß die klinischen Erscheinungen sehr rasch; es tritt aber anscheinend nach 8—10 Tagen bei der enormen Menge der im kindlichen Organismus vorhandenen Spirochäten eine solche Überschwemmung mit Endotoxinen ein, daß die Kinder an dieser Vergiftung zugrunde gehen. Beim Erwachsenen sind die Spirochäten verhältnismäßig lange nicht in so großer Menge vorhanden; eine solche Gefahr ist daher kaum vorhanden, zumal man auch mit einer größeren Widerstandsfähigkeit des erwachsenen Organismus rechnen kann.

Als nichtspezifisch möchte ich dagegen die wunderbar schnelle Heilung bezeichnen, die gerade bei den schweren ulcerösen Prozessen bei der malignen Syphilis beobachtet und von KROMAYER¹⁸ dahin zusammengefaßt worden ist:

1. Das Präparat bringt das pathologische Gewebe, das Syphilom, zur raschen Resorption.

2. Es regt das Epithel zur Proliferation und raschen Überhäutung von Geschwüren an.

Was die *therapeutischen Erfolge* in allen Stadien der Syphilis anlangt, so will ich nicht des näheren darauf eingehen und nur die Fälle anführen, aus denen die Überlegenheit des Dioxydiamidoarsenobenzols dem Quecksilber gegenüber hervorgeht. Es sind dies:

1. die Fälle mit den schweren Formen ulceröser Lues,

2. maligne Syphilis,

3. Fälle mit Psoriasis palmaris, mit mikropapulösen Syphiliden,

4. Fälle, die durch Hg nicht zu beeinflussen sind; dazu gehören: a. diejenigen, die gegen Hg überhaupt refraktär sind und b. diejenigen, die kurz nach einer Hg-Kur ein Rezidiv aufweisen, c. diejenigen, die trotz Hg immer wieder Rezidive bekommen und d. diejenigen, die eine Idiosynkrasie gegen Hg haben.

Aus diesen Fällen ergeben sich die Indikationen, die meines Erachtens die Anwendung des neuen Präparates absolut gebieten.

Was die therapeutische Anwendung anlangt, so ist zu bemerken, daß unter den verschiedenen Modifikationen die alkalische Lösung, sowohl bei der subcutanen als auch bei der intramuskulären Injektion, die schnellste Resorption gestattet, aber nicht selten außerordentlich starke lokale Schmerzen hervorruft, die diese Anwendungsweise bei Patienten mit geschwächtem Nervensystem, mit Affektion des Herzens, Alkoholikern, Neurasthenikern weniger angezeigt erscheinen läßt. Der einzige Unfall, bei einer sonst in ihrem Leben nicht bedrohten Patientin (Fall SPIETHOFF), ist wohl auf Chokwirkung zu beziehen. Die von WECHSELMANN und MICHAELIS eingeführte Anwendungsform der *neutralen Suspension* ist wenig schmerhaft, wirkt aber auch infolge der langsamen Resorption nicht so rasch. Eine gute Modifikation stellt auch die von VOLK und KROMAYER angegebene Fettémulsion des Präparates dar. Die stärkste Schnellwirkung hat die intravenöse Injektion, die bei dem neuen Präparat mit einer Dosis von 0,4—0,5 g bei Normalindividuen zur Anwendung gelangen kann.

Aus den von HATA vorgenommenen Tierversuchen ergab sich, daß bei intravenöser Zuführung das Präparat wieder schnell ausgeschieden wird, während es bei subcutaner und intramuskulärer Anwendung, im Körper lange Zeit retiniert, als Depot eine langdauernde therapeutische Einwirkung entfaltet. Es wird erst nach längerer Erfahrung möglich sein zu beurteilen, welche Applikationsform vorzuziehen ist; bis heute scheint, soweit aus den einlaufenden Berichten zu ersehen ist, die *intramuskuläre* die nachhaltigere und intensivere Wirkung zu entfalten. Besonders beachtenswert scheint aber das Vorgehen von IVERSEN, der auf eine intravenöse Injektion nach 48 Stunden eine intramuskuläre Folgen läßt. ALT, SCHREIBER, NEISSER, KROMAYER hatten mir brieflich den gleichen Gedanken ausgesprochen. Es ist verständlich, daß durch dieses Vorgehen eine *Schnellwirkung*, die das Gros der Spirochäten zur Abtötung bringt, mit einer *Dauerwirkung* zur Vertilgung eines eventuell widerstandsfähigen Restes kombiniert wird.

Auch mir erscheint dieser Weg sehr aussichtsvoll.

Fragen wir uns nun, welche Ausblicke uns die neue Ära der experimentellen Syphilisforschung eröffnet, so ist meiner Ansicht nach der Nachdruck darauf zu legen, daß nunmehr die Syphilis nach jeder Richtung hin die Ausnahmestellung, die sie bisher gegenüber den meisten Infektionskrankheiten innehatte, verloren hat

¹⁸ Kromayer, Berl. klin. Wochenschr., 1910. Nr. 34.

und in die Reihe derjenigen Infektionskrankheiten eingetreten ist, für die wir heute in ihren verschiedensten Stadien eine exakte Diagnose (Spirochätnachweis und Serodiagnostik) und vor allem einen Weg der exakten experimentellen Therapie besitzen. Den Hauptfortschritt in der letzteren dürfen wir wohl in der gegenüber der früheren Therapie weit rascher und intensiver einsetzenden spirilloiden Wirkung sehen. Die Achse für alle weiteren Fortschritte auf diesem Gebiet wird stets die große Entdeckung SCHAUDINNS, die Erkennung der Spirochäten als Ursache der Syphilis, bleiben, und alle weiteren chemo-therapeutischen Bestrebungen werden sich dahin konzentrieren müssen, diesen Erreger der Syphilis möglichst schnell und vollkommen ohne Schädigung der Organzellen zu vernichten. In dieser Hinsicht stellt, wie schon erwähnt, das Dioxydiamidoarsenobenzol bereits einen mächtigen Fortschritt dar. Ist durch die schnelle und intensive spirilloide Wirkung selbstverständlich einerseits die Chance der Dauerheilung und des Ausbleibens metasyphilitischer Prozesse für das Individuum ganz erheblich verbessert, so ergeben sich andererseits auch in epidemiologischer Hinsicht unübersehbare Vorteile für die Bekämpfung der Syphilis als Volksseuche. Denn es ist nicht nur zu hoffen, sondern mit Bestimmtheit zu erwarten, daß jedes Mittel, welches uns auf dem Wege der schnellen Abtötung der Spirochäten vorwärts bringt, ohne direkt ein individuell prophylaktisches Mittel zu sein, trotzdem für die Allgemeinheit das mächtigste Prophylaktikum darstellt, weil es durch Abkürzung des infektiösen Stadiums des Erkrankten die Möglichkeit und Häufigkeit der Übertragung der Krankheit auf Gesunde in bisher noch gar nicht zu berechnendem Maßstabe vermindert. Jede Verbesserung der individuellen Therapie ist daher bei der Syphilis wie bei allen Infektionskrankheiten auch von der größten Bedeutung für die Allgemeinheit.

Wie weit nun bereits das Dioxydiamidoarsenobenzol die soeben angeschnittenen Fragen der vollkommenen Abtötung der Spirochäten im Organismus und die daraus sich ergebenden Folgen der bleibenden Dauerheilung, Vermeidung von metasyphilitischen Erkrankungen zu lösen imstande ist, dürfte meiner Ansicht nach allgemein gültig gegenwärtig noch nicht ausgesprochen werden können. Wir können nur sagen — das wissen wir nicht nur aus experimentellen, sondern aus den Untersuchungen am Menschen mittels des Spirochätnachweises und mittels der Wassermannschen Reaktion —, daß dieses Mittel das stärkste spirilloide Mittel ist, das wir gegenwärtig besitzen, und daß daher die Chancen bei ihm besser liegen müssen als bei der bisherigen Therapie. Daß diese in dieser Beziehung bisher überschätzt wurde, geht auch daraus hervor, daß man selbst bei den best und intensivst durch Jahre hindurch mit Quecksilber behandelten Fällen nach mir gewordenen Mitteilungen von Wassermann in weit über 50% die WASSERMANNSCHE Reaktion und damit doch wohl das Vorhandensein von lebenden Spirochäten im Organismus nachweisen konnte.

Die Überlegenheit des Dioxydiamidoarsenobenzols auf die Spirochäten gegenüber den bisherigen Präparaten geht ganz besonders einwandfrei aus den oben geschilderten Beobachtungen über die Antikörperbildung hervor. Denn es ist bisher noch auf keine Weise gelungen, weder durch aktive Immunisierung noch durch spezifische Therapie mit Quecksilber oder Atoxyl, das Vorhandensein von Schutz- bzw. Heilstoffen nachzuweisen. Das ist in den bekannten obenerwähnten Ammen- und Serumversuchen beim Dioxydiamidoarsenobenzol der Fall. Nun wissen wir durch analoge Beobachtungen bei Infektionskrankheiten, insonderheit auch bei Trypanosomen, daß Antikörper derart nur bei einem starken Ictus immunisatorius entstehen (in der Zeiteinheit müssen mehr Spirochäten aufgelöst werden als bei den anderen Mitteln), so daß wir berechtigt sind, nach allen diesen Beobachtungen beim Dioxydiamidoarsenobenzol gegenüber der bisherigen Medikation von einer quantitativ hochgradig verschiedenen Wirkung bereits zu sprechen,¹⁹ denn wir sehen in ihrem Gefolge

¹⁹ Ob auch ein qualitativ differenter Modus der Auflösung der Parasiten vorliegt, möge dahingestellt sein.

Phänomene und Substanzen in den Körperflüssigkeiten auftreten, die wir bei den anderen Medikationen nicht beobachten.

Aber noch in einer anderen Beziehung zeigt sich die Eigenart des Dioxydiamido-arsenobenzols, und zwar dadurch, daß diese Substanz mit Hilfe der in ihr vorhandenen drei Gruppierungen von ganz verschiedenen Parasitenarten in spezifischer Weise aufgenommen wird. Ich vermute, daß es besonders der Orthoamidorest ist, welcher in einer Reihe verschiedener Parasiten die entsprechenden Rezeptoren vorfindet und somit dem Stoff eine vielseitige Wirkung garantiert. Aus den im I. Teil niedergelegten Arbeiten geht hervor, daß „606“ eigentlich bei verschiedenartigen Spirilloserkrankungen (Recurrens, Syphilis, Framboesie, Hühnerspirillose)* gleichmässig therapeutisch zu wirken imstande ist, während die anderen bisher bekannten spirillociden Mittel, wie Quecksilber, Atoxyl, nur einzelne Spirillenarten beeinflussen, andere aber anscheinend intakt lassen.²⁰ Zur Ergänzung der im 1. Teil niedergelegten Beobachtungen möchte ich hier noch bemerken, daß nach Versuchen von Dr. STRONG in Manila auch Framboesie beim Menschen durch das Mittel ausgezeichnet beeinflußt wird, und weiterhin, daß nach Versuchen von Dr. MARINESCU sich auch bei der praktischen Bekämpfung der Hühnerspirillosen das Mittel sehr gut bewährt hat.

Eine zweite Krankheitsgruppe, bei der das Präparat eine ganz deutliche und stark therapeutische Wirkung ausübt, ist das Gebiet der verschiedenen Trypanosomeninfektionen. Nachdem Tierversuche im Speyer-Hause nachgewiesen haben, daß man bei kleinen Dosen von „606“ sehr befriedigende Heilresultate bei den verschiedenen Trypanosomeninfektionen erreichen kann, † ist auch von BRODEN, meinem unermüdlichen Mitarbeiter, der Nachweis erbracht worden, daß nach Injektionen von 0,3—0,6 Dioxydiamidoarsenobenzol auch bei schlafkranken Menschen ein promptes Verschwinden der Trypanosomen eintritt. Allerdings ist die Zeit noch zu kurz, um feststellen zu können, ob diese Wirkung intensiv genug ist, um gegenüber den schon bekannten, bewährten Mitteln eine wirkliche Rolle spielen zu können.

Weiterhin ist gleichzeitig von verschiedenen Stellen, insbesondere von IVERSEN und von NOCHT, festgestellt worden, daß das gleiche Mittel auch gegen Malaria wirksam ist; es scheint hier vornehmlich die Tertiana zu sein, die von diesem Mittel in einer therapeutisch ausreichenden Weise beeinflußt wird. Insbesondere aber ist die Beobachtung wertvoll, die zuerst in Hamburg gemacht worden ist, daß auch chininresistente Malariaformen von „606“ beeinflußt werden können. Ob Dioxydiamidoarsenobenzol als solches mit dem so bewährten und ausprobierten Chinin in Konkurrenz treten kann, ist mir zweifelhaft, jedoch glaube ich hoffen zu dürfen, daß durch Auffindung eines weiteren *Antitropicums* die Möglichkeit gegeben ist, einen therapeutischen Doppelangriff auszuüben, der vielleicht es ermöglichen dürfte, auch bei Malaria dem Prinzip der Therapia sterilans magna mehr, als es bis dahin möglich war, gerecht zu werden.

Zuletzt möchte ich noch erwähnen, daß nach Beobachtungen von Dr. HALLER auch bei der Variola in zwei Fällen ein glänzender Heileffekt durch das Mittel erzielt worden ist; eine Beobachtung, die durch Tierversuche, die Dr. MARKS im Institut für experimentelle Therapie durchgeführt hat, eine Stütze gefunden hat.

Es geht aus dieser kurzen Andeutung hervor, daß entsprechend den obigen Ausführungen das Mittel, welches ursprünglich auf Spirillosen und Trypanosomen eingestellt war, gewissermaßen in seinem Streuungskegel noch andere wichtige Krankheitsgruppen in energetischer Weise zu treffen geeignet ist.

Ich bin hiermit am Schlusse der Betrachtungen über die Wirkung des Mittels angelangt und möchte nur noch einen einzigen, gelegentlich schon diskutierten

* [See Pls. II to V.]

²⁰ So wirkt z. B. das Atoxyl, wie Uhlenhuth gezeigt hat, auf die Erreger der Hühnerspirillose und der Syphilis, während es nach den Untersuchungen Breins und Mesnls einer Einwirkung auf die Recurrensspirillen entbehrt.

† [See Pl. I.]

Gesichtspunkt kurz berühren, nämlich die Frage nach der Verbesserungsfähigkeit des Mittels.

Zwar ist es ja der Sinn der ganzen experimentellen Chemotherapie, nicht stille zu stehen, selbst wenn ein durchaus bewährtes Heilmittel aufgefunden worden ist, vielmehr ist ein derartiges Präparat nur als eine Basis zum Besseren aufzufassen. Nachdem die Substanz „606“ so eingehend im Tier- und Menschenversuch studiert ist, glaube ich, daß keine irgendwie dringende Veranlassung vorhanden ist, die Schritte eiligst nach Neuem zu lenken, sondern daß wir mit dem Erreichten zurzeit vollkommen zufrieden sein können, insofern als das Präparat „606“ nach vielen Richtungen hin wirklich schon eine optimale therapeutische Wirkung darstellt. In dieser Beziehung ist insbesondere auf die mächtige therapeutische Wirkung und die maximale Parasitotropie, die sogar schon bei Nulldosen von Zentigrammen in Erscheinung treten kann, einerseits und zweitens auf die mangelnde Organotropie hinzuweisen, die wohl nicht so leicht von einer anderen Verbindung übertroffen werden könnte. Dann aber möchte ich darauf hinweisen, daß das Mittel als solches doch außerordentlich wenig toxisch ist, insofern als eben trotz der großen Zahl der behandelten Fälle Vergiftungserscheinungen, die direkt dem Mittel als solchem zugeschrieben sind, nur in einer kleinen Zahl und auch bis auf einen Fall nur bei Patienten, die durch die Art ihrer Erkrankung in ihrem Leben gefährdet waren, zutage getreten sind. Daß die eine Kategorie der Unfälle bei schweren Nervenerkrankungen nicht auf eine Neurotropie des Mittels, sondern auf biologische Reaktionen syphilitischer, an lebenswichtigsten Nervengebieten befindlicher Infiltrationsherde zurückzuführen sind, habe ich ja schon ausführlich erörtert. Ich habe auch ausgeführt, daß derartige Unfälle nicht dem Mittel als solchem, sondern der Eigenart der Erkrankung zuzuschreiben sind und bei allen spezifischen Medikationen eintreten können.

Die Übelstände der anfänglich gebrauchten Lösungen und die dadurch bedingten Nebenwirkungen sind jetzt überwunden und nicht mehr von ausschlaggebender Bedeutung, nachdem das Präparat in mancher Beziehung verbessert und die Technik, insbesondere durch die Einführung der intravenösen Injektion, die Auffindung weniger schmerzhafter Lösungen oder Emulsionen vervollkommen worden ist. Aber die Hauptsache möchte ich doch darin sehen, daß eine primäre Überempfindlichkeit des menschlichen Organismus gegenüber dem Mittel bei gesunden Individuen überhaupt nicht vorzukommen scheint, und daß daher die Anwendung der Präparates keine irgendwie großen Gefahren bietet. Das ist aber der Punkt, der bei jedem etwa neu zu findenden Arzneimittel an erster Stelle in Betracht kommen muß, ein Punkt, der nicht durch Tierversuche, sondern ausschließlich durch große Versuche am Menschen entschieden werden kann. Das Arsacetin und das Arsenophenylglycin wurden experimentell ebensogut ausprobiert wie „606“. Wenn aber das letztere, das, wie durch die Untersuchungen von HERXHEIMER, NEISSE und anderen erwiesen, auf syphilitische Prozesse in ähnlich ausgezeichneter Weise einwirkt wie „606“, bei dieser Krankheit nicht zur Anwendung gelangt, so kommt dies daher, daß die Überempfindlichkeit gegenüber diesem Mittel eine weit höhere als die von „606“ ist, so daß es nicht angängig erscheint, es in Anbetracht der durchschnittlich geringen Lebensgefährdung bei Syphilis in Anwendung zu ziehen, sondern es soll nur bei Schlafkrankheit, deren Prognose quad vitam ohne dies ungünstig ist, angewandt werden. Wenn es also auch wirklich gelänge, ein neues Mittel auffindig zu machen, das im Tierversuch das gleiche wie „606“ leistet, so müßte eben erst durch eine ausgedehnte Reihe von Menschenversuchen der Nachweis einer Überlegenheit in dieser Beziehung zu erbringen sein. Ich glaube daher, daß es zurzeit angezeigt ist, die Kräfte nicht durch Ausprobierung neuer Mittel zu zersplittern, sondern daß die Haupttätigkeit sich zunächst doch darauf konzentrieren sollte, durch Verbesserung der Applikationsart, strengste Antisepsis, vorsichtige Steigerung der Dosierung, Wiederholung der Behandlung und Auffindung von Kombinationsmitteln die Wir-

kungskraft des Mittels so zu steigern, daß wir uns dem Prinzip der Therapia sterilans magna immer mehr nähern.

*Literaturangaben über die praktische Anwendung von 606
(bis 5. Oktober 1910)*

- ALT, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 11.
 IVERSEN, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 15.
 NEISSE, A., Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 26.
 PICK, k. k. Gesellschaft d. Ärzte in Wien, ref. Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 26.
 DUHOT, Annales de la policlinique centrale, Brüssel 1910, Nr. 5 u. 6.
 SCHREIBER u. HOPPE, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 27.
 FINGER, Ärztl. Reform-Ztg. 1910, Nr. 14.
 WECHSELMANN, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 27.
 SPATZ, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 27.
 MICHAELIS, Berl. med. Gesellschaft, ref. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 28.
 FISCHER u. HOPPE, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 29.
 ALT, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 23. Jahrg., Nr. 14.
 MICHAELIS, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 30.
 LOEB, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 30.
 PASINI, Corriere sanitario 1910, Nr. 30.
 MICHELI u. QUARELLI, Corriere sanitario 1910, Nr. 30.
 TREUPEL, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 30.
 WECHSELMANN u. LANGE, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 30.
 BOHAČ u. SOBOTKA, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 30.
 Berl. med. Gesellschaft, Therapie d. Gegenwart 1910, 7. Heft.
 WECHSELMANN, Dermatol. Zeitschr. 17, 7. Heft.
 FAUSER, Med. Korrespondenzbl. d. württ. ärztl. Landesvereins 1910, Juli.
 GLÜCK, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 31.
 EHRLICH, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 31.
 v. ZEISSL, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 32.
 SPATZ, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 32.
 WECHSELMANN, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 32.
 NEISSE u. KUZNITZKY, Berl. med. Wochenschr. 1910, Nr. 32.
 HOFFMANN, Med. Klin. 1910, Nr. 33.
 EHRLICH, Med. Klin. 1910, S. 1322.
 ISAAC, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 33.
 MICHAELIS, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 33.
 IGERSHEIMER, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 33.
 IVERSEN, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 33.
 TAEGE, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 33.
 PICK, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 33.
 MELTZER, New York Med. Journ., 92, Nr. 8.
 BERTARELLI, PASINI, BOTTELLI, Giornale italiano delle Malattie Veneree e della pelle 1910,
 Nr. IV.
 v. ZEISSL, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 34.
 BRAENDLE u. CLINGESTEIN, Med. Klin. 1910, Nr. 34.
 KROMAYER, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34.
 FRAENKEL u. GRONOEN, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34.
 ALT, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34.
 BOHAČ u. SOBOTKA, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34.
 WICHERKIEWICZ, Przeglad Lekarski 1910, Nr. 34.
 NOCHT u. WERNER, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 34.

- WECHSELMANN u. LANGE, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 34.
- MILIAN, Le progrès médical 1910, Nr. 35.
- HEUBNER, Therap. Monatshefte 1910, Heft 8.
- BLASCHKO, Mitteil. d. D. Gesellsch. z. Bek. d. Geschlechtskrankh. 8, Heft 4, 1910.
- VOLK, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 35.
- JUNKERMANN, Med. Klin. 1910, Nr. 35.
- BLASCHKO, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 35.
- BRESLER, Die Syphilisbehandlung mit Ehrlich-Hata-Mittel. Halle a. S., 1910, Marholds Verlag.
- SPIETHOFF, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 35.
- DUHOT, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 35.
- EHRLICH, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 35.
- IVANYI, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 36.
- MONDSCHEIN, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 36.
- TORDAY, Budapesti Orvosi Ujság 1910, Nr. 36.
- HERXHEIMER u. SCHONNEFELD, Med. Klin. 1910, Nr. 36.
- MCINTOSH, The Lancet 2, Nr. X, 1910.
- McDONAGH, The Lancet 2, Nr. X, 1910.
- LANGE, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 36.
- SCHWABE, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 36.
- FLECKSEDER, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 36.
- Umfrage über die Wirkung des Ehrlichschen Arsenobenzols bei Syphilis, Med. Klin. 1910, Nr. 36.
- SELLEI, Gyógyászat 1910, Nr. 37.
- JAVAUX, Presse Médicale Belge 1910, Nr. 37.
- EMERY, La préparation „606“. Paris 1910, Octave Doin et fils.
- MALINOWSKI, Przegląd Chorób Skórnych i Wenerycznych 1910, Nr. 8.
- NYSTRÖM, Ehrlich-Hata-Medlet. Stockholm 1910. Björk & Börjesson.
- MICHAELIS, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 37.
- TRUFFI, Biochimica u. Terapia Sperimentale 2, Heft V.
- KROMAYER, Biochimica u. Terapia Sperimentale 2, Heft V.
- OPPENHEIM, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 37.
- FISCHER, Therapie d. Gegenw. 1910, Heft 9.
- WECHSELMANN, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 37.
- v. GROSZ, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 37.
- Patentschrift über 606, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 37.
- BASCH, Budapesti Orvosi Ujság 1910, Nr. 37.
- EHRMANN, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 38.
- v. ZEISSL, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 38.
- DOBROVITS, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 38.
- Umfrage über d. Wirkung d. Arsenobenzols bei Syphilis, Med. Klinik 1910, Nr. 38.
- GENNERICH, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 38.
- GOURLITSCH u. BORMANN, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 38.
- CITRON u. MULZER, Med. Klinik 1910, Nr. 39.
- Umfrage über die Wirkung usw. (Fortsetzung), Med. Klinik 1910, Nr. 39.
- FULD, Semaine médicale 1910, Nr. 39.
- KROMAYER, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
- KALB, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
- v. TORDAY, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
- SCHREIBER, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
- HÜGEL u. RUETE, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
- SIESKIND, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
- SELLEI, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.

- MARFORI, Gazzetta internationale di Medicina etc. 1910, Nr. 39.
TREUPEL, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
HERXHEIMER u. REINKE, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
WERNER, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
DUHOT, „Le 606“, Imprimerie de la policlinique centrale à Bruxelles.
GLASER, „Ehrlich 606“, Wien 1910, G. Szelinski & Co.
MEIROWSKY u. HARTMANN, Med. Klinik 1910, Nr. 40.
JUNKERMANN, Med. Klinik 1910, Nr. 40.
Umfrage über die Wirkung usw. (Fortsetzung), Med. Klinik 1910, Nr. 40.
KROMAYER, Med. Klinik 1910, Nr. 40.
GREVEN, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 40.
FAVENTO, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 40.
MURPHY, Journal of American Med. Association 1910, Nr. 13.
FORBAT, Wien. med. Wochenschr. 1910, Nr. 40.
DOBROVITS, Wien. med. Wochenschr. 1910, Nr. 40.
VOLK, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 40.
ALT, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 40.

Closing Notes to The Experimental Chemotherapy of Spirilloses*

P. EHRLICH

The work which has been submitted here represents the completion of a task which has been pursued for many years, and has been my preoccupation from the very beginning of my medical career. During my third semester, as a result of reading the work by HEUBEL on lead poisoning, I conceived the idea that an understanding of the nature and the mode of the distribution of medicaments in the body must be of the greatest significance for a rational development of therapeutics. I was so seized with this idea that, in order to come nearer to its realization, I was pretty thoroughly diverted from the regular course of my normal studies. Even at that time I was convinced that, if there was to be any discussion of a relationship between chemical constitution and physiological action, the distribution among the tissues must be introduced as an intermediate stage. The difficulties which confronted the investigation of this distributive factor were, however, extraordinarily great, inasmuch as it was not merely a question of following the persistence of chemical substances in the organs as such, which could have been easily achieved by chemical analysis; it was a question rather of tracking these substances to the last and finest units of the organs, and creating a new clarity of ideas *de sedibus et causis morborum* in the individual cell.

This whole field of ideas is dominated by a quite simple, I might even say obvious, principle. If *corpora non agunt nisi liquida* is a law that holds for chemistry, then *corpora non agunt nisi fixata* has a like authority in chemotherapy! Applied to the special case, the latter law means that parasites can be destroyed only by those substances for which they have a certain affinity, thanks to which the substances become anchored to the parasites. Such substances I describe as *parasitotropic*. Now, as has been shown, all substances which are used for the destruction of parasites are also poisons — i. e. they have an affinity for vitally important organs, and are thus, at the same time, also *organotropic*. It is, of course, obvious that, in actual practice, only those substances, in which the organotropic and parasitotropic affinities stand in the right relation to one another, can be used as remedies. In order now to make a practical advance, it seemed necessary, not to rest content with such primitive conceptions, but to penetrate more deeply into the mechanism, and to see how medicaments are fixed by the constituents of the cell. And here it was especially the studies carried out with trypanosomes, above all the detailed investigation of drug-resistant strains, which led to quite unambiguous conceptions of the process of fixation. As is well known, in the course of studies on trypanosomes a large number of substances have been examined in different laboratories — I should estimate them at several thousands — and several of these have been found which are able to bring about a curative action in animals infected with trypanosomes. If, however, one looks more closely, the number of chemical substances that achieve

* [Translated by the Editors from *Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen* by P. EHRLICH and S. HATA, Berlin: Springer, 1910; five plates; cf. pp. 251-281, this vol., and Bibl. 217.]

† [The figures on the plates, which illustrate the effect of Salvarsan on trypanosomes and spirochaetes and on clinical manifestations of spirochaetal diseases, were selected from the many photographs in publications by Ehrlich, or by Ehrlich in collaboration with others, on Chemotherapy. A selection was made to obviate repetition and duplication, but the series of figures reproduced here is fully representative. Fig. 6, Pl. II, and Figs. 10 to 13, Pl. III, were taken from Hata's contribution to *Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen* (*vide supra*) and Figs. 17 and 18, Pl. IV, and Figs. 19 and 20, Pl. V, from *Grundlagen und Erfolge der Chemotherapie* (cf. Bibl. 227), the text of which is not republished here, for reasons stated in the Introduction to Volume I. References will be found on pp. 221, 277, 307, 456, 575, 576 and 581 this vol., to figures on the plates that are identical with, or similar to, illustrations omitted from papers in this volume.]

this effect is nevertheless minimal, since it involves only a very limited number of chemical groups, namely:

1. the group of the arsenicals — in historical sequence: arsenious acid, atoxyl, and then, later, the more recent substitution products of phenylarsonic acid, arsacetin, arsenophenylglycine, and, last of all, "606";

2. certain azo-dyes: trypan red, prepared by Dr. v. WEINBERG, which SHIGA and I investigated; also MESNIL's trypan blue and trypan violet; and

3. certain basic triphenylmethane dyes: parafuchsin, methyl violet, pyronin and other substances prepared by Dr. BENDA.

Against each of these three classes it was possible, by systematic treatment, to obtain strains of trypanosomes which were specifically resistant. Thus, a strain which has been made resistant to fuchsin is also resistant to the related basic dyes, but is not resistant to the azo-dyes, and is not resistant to the arsenicals.

A more detailed study then showed — and for this a strain of trypanosomes resistant to atoxyl and arsacetin proved to be especially suitable — that one must postulate the existence, in the protoplasm of trypanosomes, of certain groupings — chemoceptors — which have a special affinity for substances of a certain class, and are able to anchor these to the cell. This approach enabled me to demonstrate that the arsenicals are taken up by an "arsenoceptor", which has the power of binding to itself arsenic in the trivalent form, as it is present in arsenious acid. The resistance of the trypanosomes, however, as I have clearly shown, does not come about through a complete disappearance of the arseneceptor from them; on the contrary, it is retained, and, during the treatment which is needed to make the trypanosomes resistant, undergoes only a weakening of its affinity for the arsenic-radicle, which can only be thought of as a purely chemical change. This reduction in avidity explains, in a most simple way, why much larger quantities of the arsenical are necessary for the destruction of the resistant trypanosomes; for, if the amount necessary for the destruction of the parasites is, finally, to be anchored, the smaller avidity can be overcome only by a corresponding excess of the arsenical.

Amongst the parasiticidal medicaments, a quite outstanding role is played by the derivatives of phenylarsonic acid. After LAVERAN had demonstrated in 1903 that arsenious acid has a pronounced lethal action on trypanosomes, but that this action is not strong enough to effect a cure in animals, THOMAS and BREINL put forward, in 1905, the important discovery that atoxyl — which, made in Germany by the *Vereinigte Chemische Werke*, Charlottenburg, had been investigated for its toxicity by FERDINAND BLUMENTHAL and for its therapeutic action by LASSAR — had a distinct effect on trypanosomes even in animal experiments. As early as the very beginning — January 1903 — of my own studies on trypanosomes in collaboration with Dr. SHIGA, I myself tried atoxyl, but abandoned it because it did not exert any lethal action on these parasites in the test tube! Therefore, as soon as I learned of the positive results obtained by the English authors, I renewed my study of atoxyl in the summer of 1905, and set myself the task of discovering new, related substances which were stronger in curative power and less toxic.

In view, however, of the assumption of its manufacturers that atoxyl had the constitution of a *meta*-arsenic-acid anilide, there did not appear to be much prospect of success in the preparation of such modifications, inasmuch as, on the one hand, the reactive capacity of the amino-group was likely to be completely, or almost completely, abolished through its occupation by the acid radicle, while, on the other hand, this group could be expected to split off easily under the influence of chemical treatment.

It was, therefore, very surprising when I made the observation that, under the influence of nitrous acid, a substance was produced which behaved exactly like a diazo-compound, and which, in particular, united with the usual components to form

yellow, orange, or red dyes, which still contained the arsenic radicle. A result of this kind was, however, not completely incompatible with the prevailing conception of atoxyl as an arsenic-acid anilide, since those anilides which contain inorganic acid radicles often behave differently from the others, which bear organic radicles. Thus, for example, phenylsulphamic acid, on diazotization in hydrochloric acid solution, was readily transformed into diazobenzenesulphonic acid, because the sulphonic acid residue migrated from the amino-group to the benzene nucleus.

A thorough investigation, which was carried out in collaboration with Dr. BERTHEIM, showed that the constitution of atoxyl, which had meanwhile been recognized as a substance which BÉCHAMP had prepared more than thirty years earlier, was completely different, and that it represented, in fact, the sodium salt of *p*-aminophenylarsonic acid.

p-Aminophenylarsonic acid is formed as the result of heating aniline arsenate, and its formation is completely analogous to that of *p*-aminobenzenesulphonic acid (sulphanilic acid), which is produced when aniline sulphate is heated. Therefore, in accordance with the conventional terminology, the name arsanilic acid was chosen for *p*-aminophenylarsonic acid.

The recognition that atoxyl is not a chemically indifferent anilide, but an amino-derivative of phenylarsonic acid, which is a very stable and, therewith, an extremely active substance, opened up a wide field to chemical and biological elaboration. It was now quite easy, by transformation and by attacking the amino-group, to obtain a very large series of different compounds, which were all derivatives of phenylarsonic acid.

Herewith, indeed, the possibility was presented of abandoning the purely empirical, groping method, and of introducing that of chemical synthesis. My therapeutic programme consists in producing homologues, and derivatives in the widest variety, of substances which are known to have a certain degree of activity, testing each of these for its activity, and then, on the basis of the results, endeavouring to find substances which make a progressive approach to an optimal curative activity. This means, therefore, learning to aim, and learning to aim through the results of chemical variations. I was so convinced of the significance and importance of the chemical development of the phenylarsonic derivatives, that this gave an impetus to accelerate as much as possible the completion of the Speyer-Haus, in order that here, on a larger scale, and by unceasing and systematic work, we might be able to press forward. The development of dihydroxydiaminoarsenobenzene is the fruit of years of effort and labour, and I can make a claim for myself, BERTHEIM and HATA, to exclusive rights as its discoverers. We stand in this matter on ground which is unquestionably ours, and we cannot admit any kind of other claim to priority in this connexion. When, for example, it is stated from several quarters — and, as will be shown later, without any justification — that dihydroxydiaminoarsenobenzene is closely related to atoxyl, and that the synthesis of this compound therefore represents no more than a small advance, then the essential point has been ignored, namely the fact that this “small advance”, the development of a new substance which, in any case, is vastly superior to atoxyl, is not the result of an accidental discovery, but of a very extensive and deliberately planned synthetic research. That “606” is distantly related to atoxyl¹ is obvious, for it was precisely the unreliable and harmful effect of atoxyl in trypanosome diseases which, in fact, caused me to develop, by appropriately altering the radicles bound to the arsenic, a reliable and safe arsenical. Perhaps I may here, in order to explain my position more clearly, refer for the purpose of comparison to another curative substance. For centuries mercury has certainly been the most reliable medicament against syphilis. In order to eliminate the shortcomings which are

¹ Limited, after all, to the mere fact that both are organic arsenical preparations; in other respects, as will be explained below, they are of completely different constitution.

associated with it, new derivatives of mercury have been and are still being produced. But if anyone in a systematic manner — similar to that in which I have worked with arsonic acid compounds — after years of elaboration, finally arrives at a mercurial compound which in a harmless dose is an infallible cure for syphilis, he will have completed a great achievement. And if anyone, starting with quinine, were to succeed in making new substances which bring about the complete, rapid, certain and, withal, harmless cure of malarial fever, the priority and the discoverer's rights would belong to him, and not to the Indians who happened upon the action of the cinchona bark, or to the Countess DEL CINCHON who first brought it to Germany, or to CAVENTON and PELLENTIER who, in 1820, were the first to isolate quinine. I wish to emphasize this point of view against the above-mentioned notion, that the discovery of "606" was just a simple consequence of the earlier experiments with atoxyl. *Re vera*, it was the elucidation of the constitution of atoxyl by me, which provided the axis for the whole of the advance.

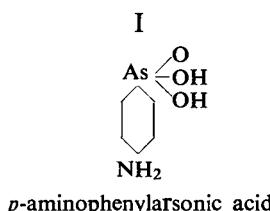
A. The Chemistry of Dihydroxydiaminoarsenobenzene

While we were conducting these studies by the method of synthesis, in the course of our investigations, of which the chemical part was carried out by Dr. BERTHEIM, and the therapeutic-biological part by Dr. HATA, I obtained the preparation "606", dihydroxydiaminoarsenobenzene.

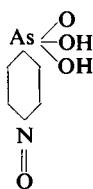
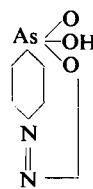
One can produce this substance by starting with atoxyl, but that is a long and difficult way to the objective. The first stage by this route is *p*-hydroxyphenylarsonic acid which can be produced in two different ways, either by transforming atoxyl, by treatment with nitrous acid, into *p*-diazophenylarsonic acid from which *p*-hydroxyphenylarsonic acid is obtained by boiling, or, on the other hand, as has been found by the *Höchster Farbwerke*, by the introduction of arsenic acid into phenol.

If *p*-hydroxyphenylarsonic acid is treated in a suitable manner with nitric acid, then, according to the conditions selected, either one or two nitro-radicles can be introduced into the substance. For the production of "606", the mononitro-compound is used; this, according to the placing of its radicles, is *m*-nitro-*p*-hydroxyphenylarsonic acid, in which the NO₂-group is in the *ortho*-position in relation to the hydroxyl. This substance is accordingly to be regarded as a derivative of *o*-nitrophenol.

By progressive reduction of this derivative, we arrive at dihydroxydiaminoarsenobenzene. It is possible so to conduct this process that several intermediate products are obtainable, the first of which, *p*-hydroxyaminophenylarsonic acid, is formed by the influence of mild reducing agents. This is a substance which yields readily-soluble salts; it still contains the pentavalent arsenic radicle and is comparatively non-toxic. By means of a further process of reduction, one reaches the second reduction-stage, *p*-hydroxyaminophenylarsenoxyde, which then, by a third process, can be transformed into the arseno-compound, the preparation "606". The following scheme gives the formulae of the compounds which have been described:

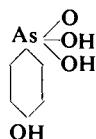


II

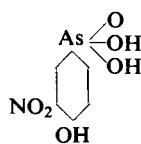
*p*-diazophenylarsonic acid

its anhydride

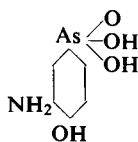
III

*p*-hydroxyphenylarsonic acid

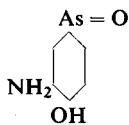
IV

*m*-nitro-*p*-hydroxyphenylarsonic acid

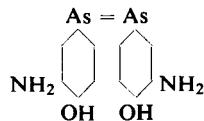
V

*m*-amino-*p*-hydroxyphenylarsonic acid

VI

*m*-amino-*p*-hydroxyphenylarsenoxide

VII



dihydroxydiaminoarsenobenzene = "606"

It is evident from these data that, from the chemical standpoint, the preparation "606" is very far removed from atoxyl, and cannot be described, as it is being described in several quarters, as closely connected with it, or related to it. Little

as anyone would allege that, because fuchsin is derived from aniline, aniline and fuchsin are closely related chemically, just so little would it occur to anyone, if he had any understanding of chemical questions, to allege that a close chemical connexion exists between atoxyl and dihydroxydiaminoarsenobenzene, only because atoxyl can, similarly, be used as the starting material. I have raised this point because it is precisely this emphasis on a relationship between the two substances that has given rise to the rumours about amauroses, which have persistently cropped up in the daily press. For, starting from the fact that atoxyl and its derivatives — arsacetin and orsudan (an homologous methyl-derivative) — did cause amaurosis, it was thought that one could, or should, postulate, without further evidence, that a closely related substance must cause the same injurious effect. Now, however, that it is known that this, *re vera*, does not happen, this can be taken as a definite indication of the complete dissimilarity of the two preparations.

It might, perhaps, be advisable to discuss now the different factors which influence the spirillicidal activity of the new substance. According to all the experiments which we have carried out with arsenicals, it can be accepted as certainly true that the spirillicidal function is, ultimately, to be attributed to the presence of trivalent arsenic in the arseno-group. In this connexion it must, in addition, be remarked that the corresponding arsenoxide (formula VI) also exhibits a very strong spirillicidal power. This compound, however, in accordance with a rule discovered in the course of our experiments in the Speyer-Haus, is much more toxic than the arseno-compound, so that, in the treatment of syphilis and allied spirilloses, it cannot be considered for direct use, but, at most, in combination with the arseno-compound.

By way of contrast, the corresponding compound which contains the pentavalent arsenic radicle, *p*-hydroxaminophenylarsonic acid (formula V), is, indeed, relatively weak in toxicity; but, in mice, a real sterilization is achieved with it only by the use of very large doses, which are very close to the limit of tolerance and, furthermore, frequently lead to a condition of chronic poisoning. Mice thus treated often suffered from tremor, and showed waltzing movements. With rats, even with two injections, permanent sterilization was not obtained in any animal.

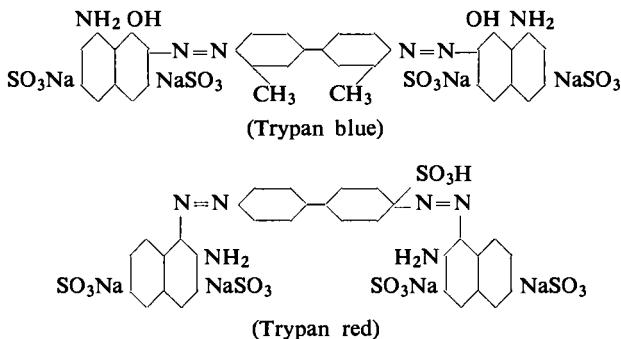
This very low activity makes it evident, from the start, that the preparation is not suitable for use with human patients. Apart from the large and dangerous doses which are required to bring about sterilization, what specially indicates that this preparation is unfit for practical use is the fact that the animals exhibited the ominous tremor, which denotes a degeneration of nerve centres, especially of the nuclei of the acoustic and optic nerves (RÖTHIG). Experience has shown moreover, as I have already reported earlier, that compounds of this kind, which evoke this phenomenon in mice, may be highly dangerous for man, because they may cause the so-greatly dreaded blindness, or deafness. While, therefore, for the reasons given, this substance cannot be considered at all for general treatment, I think that it is nevertheless possible that, in certain circumstances, it might prove to be of use for the local treatment of some special afflictions, and that it may be destined to fill a gap in the "606" treatment, a gap due to the fact that, in certain circumstances, the arsenic derivative circulating in the blood may not reach the affected areas in sufficient quantity, and that one is therefore dependent upon local treatment. This may, for example, be the case in keratitis parenchymatosa, in which, because of the insufficient blood-supply, the spirochaetes present in the diseased cornea are withheld from the influence of the remedy. Applications of the above-mentioned reduction products (formulae VI and VII) to the cornea are excluded, because of low solubility or irritating action; the arsonic-acid derivative is, by contrast, easily soluble as such, not irritating, and readily absorbed. It can, therefore, pass into the cornea without difficulty, and there be transformed, through the reducing capacity of the tissues, into the highly efficacious arsenoxide compound.

The second important grouping is the hydroxyl-group in the *para*-position. It is easy to prove that arsenophenol, as such, exerts a strong spirillicidal action. The substance has, however, many disadvantages: first of all, to make it on a large scale in a sufficiently pure state is very difficult, in fact, almost impossible; further, it is also extremely toxic and, in the dissolved state, it readily undergoes oxidation. The resulting oxidation product, *p*-hydroxyphenylarsenoxide, has an extremely powerful inflammatory action.

It was therefore necessary to introduce substituents simultaneously into the arsenobenzene, in accordance with a principle that I have followed for many years: "at the upper side of the molecule (on the arsenic radicle) increase the toxicity; at the lower side (on the benzene radicle) decrease the toxicity"; a procedure which would

- a. reduce the total toxicity,
- b. increase the spirillicidal properties, and
- c. make the compound more stable.

For many years, in fact, I have, as it were instinctively, had the idea that in therapeutically active benzene derivatives, which contain two different pharmacodynamic substituents, one of which is capable of forming salts (an OH-, or NH₂-group), an increased activity must appear if a third substituent is introduced, in the *ortho*-position relative to the salt-forming group. The first clue to the importance of the *ortho*-position was obtained in the study of trypan red and its homologues, since here the azo residue occupies the *ortho*-position in relation to the amino-group of the naphthylamine. This is also the case with trypan blue, discovered by Mesnil, with only this difference, that in this latter case we are concerned with an *ortho*-hydroxy dyestuff, as is evident from the formulae:



It has further been shown that para-fuchsin develops a stronger activity if halogens are introduced in the *ortho*-position relatively to the NH₂-group. These considerations were my main guide during the development of the *para*-substituted derivatives of phenylarsonic acid (*p*-aminophenylarsonic acid, *p*-hydroxyphenylarsonic acid). In the course of this it emerged that a series of *ortho*-substituents, methyl- and nitro-groups, depressed the activity of arsanilic acid, thus acting dystherapeutically, whereas halogen substitution causes a distinct advance in the desired direction, thus acting eutherapeutically.

It was of special significance that, on the introduction of a halogen, for example iodine, into the arsenophenol complex — which has by itself a remarkably powerful action on both spirochaetes and trypanosomes — the trypanocidal function disappears almost completely, whereas the spirillicidal potency is strongly enhanced. It is, of course, to be understood that in making these comparisons, the experiments were carried out on one and the same species of animal, the mouse. The result can

therefore only be interpreted as follows: through the introduction of the halogen the avidity of the arsenic radicle is weakened, so that this is taken up by the arsenoceptor to a greatly diminished extent, or not at all. On the other hand, the compound is anchored to the spirilla predominantly by a halogenoceptor, the presence of which could already have been deduced from the efficacy of the treatment of syphilis by iodides.²

The further study of the halogen derivatives was abandoned, however, because the introduction of amino residues, in the *ortho*-position in relation to the hydroxy-groups, produced an eutherapeutic maximum. Thus arose the preparation 606, dihydroxydiaminoarsenobenzene, the synthesis of which, as is evident from what has been said, was by no means easy. In this connexion, it may be pointed out, however, that after arsenophenylglycine, which was number 418 in the series of the arsenical compounds which were tested, nearly two hundred and in many cases highly complex, derivatives of phenylarsonic acid had further to be produced and tested, both biologically and therapeutically, before the optimally efficacious compound, number 606, could be synthesized.

B. The Chemotherapy of Trypanosome Diseases and its Outcome; Application to Spirilloses

As is generally known, my co-workers and I have made our experiments chiefly on trypanosomes, on the one hand, because these parasites, on account of their biological characteristics, present special advantages for study, and on the other hand, and mainly, for the reason that it is possible with infections of this type to carry out experiments with the most diverse species of animals, and to do this indeed with some of them — mice and rats — on a very large scale. I need not trouble here to discuss the details of the animal experiments. They make it clear that, in experiments on mice and in contrast to the results with atoxyl, with the comparatively simple derivatives of arsanilic acid, and especially with the acetylated product of the *p*-hydroxybenzylidine compound (the urea derivative), even heavily infected animals can be cured by means of a single injection. All these substances, on the other hand, fail against infections produced by arsenic-resistant strains. In this respect arsenophenylglycine represented an important advance, since by its use it was possible to achieve a *therapia sterilans magna* with several species of animals — mice, rats, and rabbits. In his paper dealing with these experiments on the curative properties of arsenophenylglycine, RÖHL³ states:

“1. Arsenophenylglycine is a certain cure, with a single injection of a safe dose, even for severe trypanosome infections of mice and rabbits. It was more difficult to cure guinea-pigs.

“2. The prophylactic action of arsenophenylglycine, tested on mice, is more persistent than that of the other known curative agents for trypanosomal infections, and lasts for several days.

“3. A strain of trypanosomes, which was completely resistant to sodium arsanilate and to arsacetin, was easily exterminated in mice and rabbits by arsenophenylglycine, though, in the rabbit, larger doses were required for this than for the original non-resistant strain.”

Also with infections of dogs which, as is known, are usually as difficult to influence with arsenicals, one can achieve excellent results, as has been demonstrated especially by BREINL, and others. Further, it is of great importance that, as is evident from the

² In this connexion Baumann's well-known investigations may perhaps be recalled. According to these, halogen compounds of benzene combine, in the dog, with the cystine radicle, whilst benzene itself and its homologues do not behave in this way. This is an indication that certain chemical groups are, in fact, capable of combining with halogenated compounds.

³ Heilversuche mit Arsenophenylglycin bei Trypanomiasis, Z. f. Immunitätsf. u. experim. Ther., I. Teil, Orig. 1.

experiments of MESNIL, in monkeys which were infected with *Trypanosoma gambiense*, and which were not subjected to treatment until the disease was rather far advanced, extraordinarily favourable results were still obtained. I therefore had arsenophenylglycine tried out on a larger scale in epizootics. From these trials, which were carried out in a number of countries, the important fact emerged that the different species of trypanosomes show natural differences in their resistance to the arsenicals, or, in other words, that there are races of trypanosomes which are naturally arsenic-resistant. Thus, for example, the ordinary form of *Trypanosoma lewisi* has, *ab origine*, a high resistance to arsenic, so that it is almost impossible to cure this infection with arsenophenylglycine.

Now, it is, of course, obvious that the chances of a cure become more unfavourable with increase of the natural arsenic-resistance of the strain of trypanosomes in question. Thus, as MESNIL informed me some time ago, it was not possible, according to investigations of Dr. BOUFFARD, even with the highest tolerated dose of arsacetin — 0.05 g — to cure calves which were infected with *Trypanosoma cazelboui* or *congoense*. And similar results have been reported by LAVERAN.

Of course, the differing susceptibility of the races is a great obstacle to the development of a uniform treatment. It is not possible here to lay down anything in the nature of a general prescription for the uniform treatment of the naturally occurring trypanosome diseases of man and beast. The elaboration and trial of a special plan of treatment for each region will, on the contrary, be essential. In this connexion, three possibilities exist:

1. There is a *casus faustus*; that is to say, a single injection, of a dose corresponding to a half or a third of the *dosis tolerata*, suffices to effect a cure. Such cases have frequently been observed in experimental investigations made in different laboratories. In the investigations of STRONG again, carried out in Manila on *Cynomolgus philippensis* infected with Surra, a single dose of 0.1—0.12 g, which is about half the *dosis tolerata*, appears to have sufficed to effect a cure in 90% of cases.

2. There is a *casus dubius*: the substance under trial can indeed effect a cure, but the quantity needed to produce this result is very near to the toxic dose. It may still be useful to carry out a therapy of this kind experimentally on animals; but in the treatment of human patients it is inadmissible, because of the dangers, in any case serious, which are associated with the varying degree of abnormal sensitiveness to which the individual is liable. A relevant example, a *casus gravis*, is to be found in the experiments which STRONG carried out during a small epidemic of Surra: it was possible, however, to cure a considerable proportion of the horses.

3. We have the *casus infaustus*, that is to say, the case in which the resistance of the parasites is so great that the arsenical, as such, fails completely.

During the practical evaluation of any therapy, it will therefore be necessary to ascertain into which of the 3 categories the treatment falls, and, accordingly, to adopt the appropriate policy, or such modifications thereof as may be required.

In particular, in dealing with the 2nd *casus*, it would be of first-rate importance to use, together with the arsenicals, a compatible remedy of a different category which, according to the available experiments on animals, would increase the chances of a cure.

Exactly this appears to be the case with human beings who have become infected with *Trypanosoma gambiense*. From the experiments which have been reported to me through the good offices of the Imperial Colonial Office, it appears that the differences in the response to treatment are extraordinarily great, depending on the locality. Thus, for example, as reported by Dr. VON RAVEN, the trypanosome which occurs in Togoland is easily influenced by arsenophenylglycine, and the like may be true also for the island of Principe, according to the report of AYRES KOPKE. This Togo-form, which occupies a special position also in epidemiology, will therefore

be much easier to combat than the East-African and Congo forms, which have been thoroughly investigated by Professor BRODEN.

From the detailed investigations of Dr. VON RAVEN in Togoland, it appears that there is a specific and fairly large dose of arsenophenylglycine which must be given to the patient, as a single dose, or as a double injection, in order to obtain a permanent cure. I quote from his report "that doses of less than 40 mg per kg body-weight do not produce a lasting cure in every subject, whereas doses of more than 60 mg per kg already cause severe poisoning. In 7 cases, quantities of 50—58 mg were not sufficient to evoke signs of intoxication. Hence, one is quite justified in assuming that the dose of arsenophenylglycine which is always safe, and which, accordingly, should always be given, lies between 50—55 mg per kg of body-weight. The fact that, in a number of cases, a far smaller quantity than the dose just specified has produced favourable results, so far as can be seen at present, detracts but little from the general validity of the rule that the dose of 50—55 mg per kg, which has so far been the only one accepted as certainly effective, should be used in every case, since it is of supreme importance to be certain of obtaining a maximal percentage of definitive cases. That, in this or that case, a smaller quantity might have been adequate for a permanent cure can never be known in advance, and a consideration of the possibility is accordingly of no importance. In any event, to give more of the drug than is necessary in these instances, which are in any case exceptional, is of greater advantage for the general body of sufferers from sleeping sickness, and for the fight against this plague, than to give too little to most of the patients, from fear of administering to this minority larger doses than may be necessary for them. The success of small doses with a number of cases may be connected with a relatively recent infection in them. Further observations are needed to show whether the invariable employment of a dose of 50—55 mg per kg can reduce to a minimum the number of relapses or failures, or whether it will be necessary, despite the risk of producing intoxication in a few cases, to use a quantity nearer to the toxic dose. As I see it, this may not be necessary here in Togoland."

In my opinion these observations are of fundamental importance, as therewith the proof has been furnished, that even with sleeping sickness — provided that the trypanosome is of a favourable type — a permanent eradication is possible.

On the other hand, reports from German East Africa and the Congo are much less favourable, so that one must assume the presence there of trypanosomes which are more resistant. The unfavourable results in German East Africa may, however, be due in part to the fact that here and there the subjects under observation were advanced cases — in the secondary and tertiary stages of the disease. The findings are somewhat more promising in Leopoldville where, with untiring zeal, Professor BRODEN has tried out the arsenophenylglycine therapy and has determined, first of all, the *dosis maxima tolerata*. It appears, however, that this dose no longer suffices for sterilization, even with newly infected patients, that is with patients in whom the central nervous system is intact and the spinal fluid completely normal (no lymphocytosis, no trypanosomes). Thus a missionary, who had received an injection of 3.0 g in the very early stage of the disease, showed a typical relapse after about 6 weeks. A further increase of the dose is not possible because of the risks involved. BRODEN has therefore gone over to the development of a combination-therapy which appears to have special merits.

According to his latest report, tryparasan, a dichloro-*p*-rosaniline, which was prepared by Dr. BENDA and tested in animals first by BROWNING and then later, very thoroughly, by RÖHL, appears to have special advantages in this difficult situation. On this subject, BRODEN informs me:

"I have now adopted the following procedure: Patients who have been infected very recently with trypanosomes, and have not yet been given any treatment receive

8—9 g of tryparosan by mouth, daily for 3 days. During the tryparosan treatment, or after it — thus even on the 4th or the 5th day — they receive injections of 2 doses of arsenophenylglycine.

The injection is given intramuscularly, or intravenously. Some patients received simply 2×1 g; others were given 2×0.02 or 0.03 g per kg body-weight.

Several of my first-stage patients, after 4, 6, and even 7 months, are in a state of "*guérison apparante*", that is — general condition excellent, increase in body-weight, freedom of peripheral blood from trypanosomes, normal cerebro-spinal fluid. Several of these patients report themselves as fit for work again, and ask to be allowed to leave the hospital."

Accordingly, I have the hope that, here too, the validity of the principles which I have laid down for chemotherapy from the beginning — to achieve, by the most powerful single blow which is possible, a sterilization of the body from the infection, and therewith a complete cure — may yet be confirmed. If, in difficult cases, success cannot be obtained with one medicament alone, then a rational combination-therapy must be brought into action. To restrict oneself obstinately, in all circumstances, to the use of a single drug is not, it seems to me, commensurate with the situation, and is as illogical as if one wished to fight a battle with a single arm of the military forces. In the fight against parasites, it is a question of attacking them simultaneously from all possible sides. A procedure as intensive as this, however, which has essentially the character of a *therapia sterilans magna*, must always involve an element of violence, which conflicts with what has hitherto been an axiom dominating therapeutics — finding expression, in the attack upon infectious diseases, in the protracted curative treatments with mercury, in the treatment of malaria, and in the treatment of sleeping sickness with atoxyl; and this new procedure, being unfamiliar, encountered great opposition. Only a few medical men — and here, first of all, I must mention GUIDO BACCELLI — have quite recently begun to consider a more heroic therapeutic policy.

But, in any case, it was still of great importance that attempts had been made in East Africa to study the effects of a more mild procedure, and to carry out, with arsenophenylglycine also, the treatment in stages — anyhow an obvious approach. Unfortunately, however, it transpired during this, as is evident from the researches of Professor KLEINE, Dr. ECKARD, Dr. ULLRICH, and Dr. SCHERSCHMIDT, that, with arsenophenylglycine, this procedure is impracticable, because the frequent treatment with small doses induces an intolerance which, with continued treatment, may lead to extremely dangerous manifestations, especially to severe affections of the skin, or to inflammation of the liver. Thus the peculiar situation arises, that a very small dose, which is completely harmless to an untreated individual, may entail the most serious consequences. In this connexion, I may quote the following from a letter of 7 December 1909, from Dr. VON RAVEN:

"With regard now to the dosage of arsenophenylglycine, after various trials I have come to the conclusion that the method most to be recommended is to give the largest possible dose once and, perhaps, to repeat the injection if the arasesites should reappear. Almost without exception, adults tolerate, without ill effects, 1.0 g on each of 2 consecutive days, or at a 1-day interval, whereas injections repeated more than once, at 10-, 20-, and 30-day intervals, are followed by seriously bad effects in a large percentage of cases. Similarly, a frequent repetition of small doses is to be completely rejected. I have attempted to treat a group of 20 patients with injections, repeated every 3rd day, of 0.3 g. After the 3rd, 4th or 5th injection, I was already compelled to abandon the treatment, since alarming effects appeared in 6 patients."

As is evident from this report, a double injection of 1.0 g — that is a total of 2 g — is well tolerated, whereas, with spaced doses, far smaller quantities, 0.9—1.2 g,

may already be dangerous. This phenomenon, which is obviously peculiar to man, and has never been observed in the extremely numerous animal experiments, is perhaps caused by the fact that arsenophenylglycine and similar compounds, in contrast to atoxyl, may remain in the organs for a comparatively long time and thus cause a biological change. The second injection, therefore, no longer encounters a completely normal cell, but an organ which is already being stimulated, so that it may cause further damage, which still remains latent for the time being, until the sum of the partial injuries has finally become so great, that even a very small injection may bring the damage into the open. This summation reminds one, to cite a rough analogy, of the former barbarous method of whipping, in which the strokes were applied, day after day, always to the same spot, so that each successive beating found the skin more and more altered and inflamed.

As far as I can see at present, the stagewise treatment with arsenophenylglycine must be abandoned henceforward, and there are, indeed, three factors to be considered here:

1. The circumstance that a given dose which, when it is given once, is not sufficient to free the body from parasites, will likewise fail if it is repeated more often.
2. The eventual occurrence of an intolerance which, apart from the dangers which have already been mentioned, causes yet further injuries to the organism,
 - a. in that it becomes impossible to make the further increases, up to the effective dose necessary for the extermination of the trypanosomes; and
 - b. in that, in the sensitized organism, through the increased avidity of the organs for arsenic, the arsenophenylglycine is diverted from the parasites, so that these are withdrawn from its action.
3. The possibility of the acquisition by the trypanosomes of an arsenic-resistance, whereby a successful treatment with arsenicals is made more difficult, or impossible.

Furthermore, it has become evident, from the more refractory cases, that it is necessary and advantageous to choose the earliest possible stages of the disease for treatment. I have already expressed myself in this sense, in my address⁴ (p. 115) to the Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin on 7 April 1909. I said:

"We should not, however, make our work more difficult than it need be, by trying out this therapy, in the first instance, on cases which, already long under treatment, have often relapsed and which, in my opinion, may present great difficulties to the therapeutic procedure. In animal experiments especially, I have frequently convinced myself of the fact, that the treatment of relapses in a number of species — for example in the mouse, but *not* in the rabbit — may be particularly difficult; easy as it is, extremely so indeed, to carry out a first treatment in a mouse, and even to effect a cure, with certainty, a few hours only before it would otherwise die, the treatment of a relapse is just as difficult and uncertain, even when very few trypanosomes are present. So that, if we wish to experiment on the systematic radical cure of human sleeping sickness, the right course would be to test a method for effecting this, first of all, only on quite recently infected and as yet untreated cases. Only when favourable results have been achieved, and the best method of treating such cases has thus been ascertained, shall we be able to tackle the more difficult problems. If, from the very beginning, the demands made upon the effectiveness of a remedy are excessive, it is not to be wondered at that it should fail to meet them. The practical value of tuberculin, too, a medicament which is now confirming its value more and more brilliantly as a curative and diagnostic agent, was undoubtedly obscured at the outset, because the cases which, in the first instance, were submitted for the treatment in clinics and hospitals, were too far advanced, and were no longer curable at all."

⁴ Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 13, 1909, suppl. 6 [see p. 211, this vol.].

As is evident from the foregoing, I have tried, with the aid of arsenophenylglycine, to accumulate experience over the widest possible range, from experiments on animals, and from observations on man. It was my object, by studying comparatively simple problems, to obtain the most comprehensive and the most exact knowledge of the chemotherapy of trypanosome diseases, in order to proceed then from these to other types of disease. A similar procedure has often been adopted already with difficult scientific problems. Thus, to mention only one example, serum-therapy, on its introduction, was first tried out by BEHRING and his collaborators on patients with tetanus, and, after they had disposed of the difficult preliminary problems, the serum therapy of diphtheria could be taken in hand with comparative ease.

It was an easy step, for anyone specially qualified, to transfer the knowledge already gained to a field in which knowledge had been experiencing an unexpected advance, on both the aetiological and the experimental side, in particular, from the brilliant discoveries during recent years. This was the field of the diseases due to spirilla, syphilis being the one of special interest. The discovery of highest importance, made by FRITZ SCHAUDINN, whom our science has lost so early, that syphilis is a spirochaetal disease; SCHAUDINN's hypothesis that trypanosomes and spirochaetes are closely related; and the discovery by ROUX and METSCHNIKOFF that syphilis can be transmitted to monkeys — all these opened up the possibility of including syphilis in the scope of our chemotherapeutic efforts. Even on the purely chemical side, there exist similarities of many kinds between syphilis and trypanosome infections. Thus SPIELMEYER,⁵ to cite but one of many, has pointed out, in 1906, that the degenerative changes which arise in the central nervous system of dogs, as a consequence of infection with trypanosomes, are exactly like those of post-syphilitic tabes, and, in the same connexion, he further remarked that other parallels also exist between trypanosome infection and syphilitic disease. He referred, above all, to horse syphilis — Dourine — in which the animals become infected through copulation, and show signs of the disease, first locally, then generally, with a papular exanthema, and finally succumb from general weakness. I should think it probable that, at that time, this resemblance had already been observed by many specialists in that field.

We must further take special notice of the fact that the arsenicals, particularly in the form of arsenious acid and, later, of the sodium salt of cacodylic acid and of certain other salts, as well as of the compound with mercury, had already acquired a certain reputation as remedies for syphilis. It was obvious, therefore, that atoxyl, the most modern arsenical, should be tried also in this group of diseases. In accordance with this idea, a number of authors, such as LASSAR, SALMON, SPIELMAYER, who, in the year 1907, had treated syphilis, including the paralytic form, with atoxyl, expressly stated that the close relationship between trypanosomal and spirochaetal diseases on the one hand, and the results obtained with atoxyl in sleeping sickness on the other hand, had been leading factors in their choice.

In view of all such evidence, I cannot claim it as a special merit, that I myself had, from the outset, the intention of applying the experience gained, first of all, with trypanosome infections to spirilloses and, in particular, to syphilis. I only venture to believe that, in spite of the general prevalence of this attitude, I stand on territory which is peculiarly my own in the biological therapeutics of syphilis.

If I may introduce a simile — the lines, which fixed the course of the chemotherapeutic train, with its load of reduced arsenicals, had for me been laid from the very start, and, once under way, the trucks could not fail to arrive at the station for the spirilloses.

In this connexion, it should suffice if I point out that, as early as the year 1906, to be precise on 28 September, I suggested to the *Vereinigte Chemische Werke*,

⁵ *Münch. med. Wochenschr.*, 1906.

Charlottenburg, that the production of the mercury salt of atoxyl should be undertaken. It is entirely obvious that it was only at syphilis that I could have been aiming, and at which I wished to aim, with this proposal of mine. I must emphasize here that the possibility of making this preparation was based, beyond doubt, entirely on my discovery that atoxyl has an acid character.⁶

So far as the further path followed by the investigations is concerned, I had myself at first in the years 1907, 1908, and 1909 made no experiments of my own on animals infected with syphilis, and for the reason that my friend ALBERT NEISER had undertaken to test all the different newer arsenicals, so far as these were specially suitable for trial, on monkeys, both in Java and in Breslau. Then, when I had brought the work on trypanosomes to at least a preliminary conclusion, and after HATA had come to Frankfurt, I decided to work with pathogenic spirochaetes, and we carried out the initial experiments on the spirilla of relapsing fever, chiefly for the reason that, according to investigations which will be mentioned later, the spirilla of relapsing fever are the most difficult to influence, and that therefore, for this very reason, a real step forward there in curative action would be a specially striking achievement.

Accordingly, even in the patent specification of 10 June 1909, presented by the *Farwerke*, formerly *Meister, Lucius & Brüning*, Höchst a/M., for dihydroxydiaminoarsenobenzene, exclusive mention is made of its pronounced effect on the spirillum of relapsing fever. The fact that, after we had seen that relapsing fever, on which atoxyl has no effect, was completely cured by "606", we later extended these experiments also to syphilis, was a completely obvious step in our experimental plan, all the more so because BERTARELLI's experiments, on the transmission of syphilis to rabbits, had made it possible now to work on a larger scale.

This is all I wish to say about the path followed by my investigations; but, therewith, I must not fail to point out that, meanwhile, quite independently, work by other investigators has been published on the application of organic arsenical preparations in experimental spirilloses. The first paper on these lines comes from two English authors, BREINL and KINGHORN who, in 1906, used atoxyl experimentally in animals, against the diseases caused by the spirillum of African relapsing fever.⁷

Whereas the results of their experiments, however, were negative, UHLENHUTH, GROSS, and BICKEL,⁸ in a subsequent communication "On the action of a atoxyl on trypanosomes and spirochaetes", in some very interesting investigations, reported positively curative effects on fowl spirillosis, and indicated that similar investigations were in progress with the spirochaetes of relapsing fever and of syphilis.

UHLENHUTH and his collaborators are therefore entitled to the credit of having been the first to demonstrate experimentally the curative action of atoxyl on some spirillar infections, and of having emphasized the possibility of transferring these findings to human therapeutics and, indeed, of having done this.⁹

C. Procedure in the Trial of Remedies

It is well known that many remedies, when they are being tested in the clinic, exhibit various undesirable characteristics due to what are usually described as "side-effects", but which, through their threatening manifestations, may often endanger the life of the patient. Unfortunately, it is with the most effective and valuable curative agents that these undesirable concomitant actions are particularly liable to be associated; I need refer only to quinine, the most effective agent against malaria,

⁶ I must not omit here to add that, in 1906, I ventured to ask Professor Lassar to treat syphilis with arsacetin, and that only special circumstances, for which I myself was not responsible, prevented the carrying out of the trials.

⁷ *Memoirs 21, Liverpool School of Tropical Medicine, Brit. Med. Journ.*, 1907, 2403.

⁸ *Dtsch. med. Wochenschr.*, Jan. 1907.

⁹ For details of the literature see the paper by Hata [see footnote p. 250, this vol.].

which often evokes the fatal pernicious haemoglobinuria (blackwater fever). A quite special significance should be accorded, however, and a quite special attention given to the study of the side-effects of what is almost the most important of medicaments, namely arsenic, which, from ancient times, has played a very important part in the medical armamentarium. "*Quod non sanat ferrum, sanat arsenicus, quod non sanat arsenicus, sanat ignis.*" To this I venture to add the words of a well-known pharmacologist¹⁰ of former years:

"Arsenic shares the common lot of all powerful curative agents, in being sometimes praised and sometimes condemned; and, since in its powerful action on the organism it cannot easily be matched by any other curative agent, still less surpassed, one should not be surprised that it has been decried by those physicians in particular who fight shy of any potency in a curative agent, while it has always been properly esteemed by those who have understood how to make appropriate use of such important potentialities. That arsenic is in all circumstances the most terrible poison was the general conclusion of the former, which they expressed, without considering the fact that no absolute poison can exist, and that just those remedies which are poisons are the most powerful curative agents. If, therefore, we wish to obtain a true conception of the curative potentialities of arsenic, we must take our stand firmly on what we have learnt from observations made on healthy and diseased organisms, and must free our minds from the influence of all the prejudiced pronouncements of eminent persons."

This importance of arsenic has, for many years, given prominence to the need and the endeavour to find arsenical derivatives which are free from toxic side-effects, and are yet able to attain their full pharmacodynamic action. The first important step in this direction was the introduction of cacodylic acid and its salts, and a further one was the discovery and application of atoxyl, the potent curative action of which, in sleeping sickness, was first proved in experiments on animals and then confirmed for human beings by several investigators, especially, and in an impressive manner, by ROBERT KOCH. Unfortunately, however, it was found that side-effects of an undesirable kind (amaurosis) were associated with the use of this very efficacious preparation. Although, therefore, with so serious a disease as sleeping sickness, the value of atoxyl is greatly preponderant, so that its use appears still to be indicated, this is not true with the usual forms of syphilis (UHLENHUTH, SALMON), in which the employment of this agent encounters the most serious objections. Even with arsacetin and arsenophenylglycine, unpleasant side-effects could be observed in practice.

I therefore regarded it as a necessary duty to have the new preparation, dihydroxydiaminoarsenobenzene — "606" — submitted to specially careful and extensive trials, before I made it available in general practice. I was determined that there should be no general introduction of the substance, until I had had many thousands of patients treated. For, even if a preparation has been tested in the most careful way in experiments on animals, and found to be entirely satisfactory, this does not yet prove, of course, that it can also be used on human beings. For in the treatment of man there is a factor to be considered which cannot be assessed at all by experiments on animals; and this is the so-called human idiosyncrasy, or innate hypersensitivity. The frequency with which this occurs decides between the possibility, or the impossibility, of employing a particular agent in the treatment of man. This purely accidental and unpredictable factor was the reason, in fact, why arsacetin had to be entirely abandoned, and it presents an obstacle also to the general use of arsenophenylglycine which, as has been established by HERXHEIMER and NEISSEN, has an action similar to that of "606".

Now it is, indeed, quite possible to find an individual specialist who will take upon himself the onerous task of testing a particular substance, and who will use for the

¹⁰ Friedrich Wilhelm Vogt, cited by H. Schultz in *Wirkung und Anwendung der unorganischen Arzneimittel*.

purpose the whole of his energy and his intelligence. The preparation "606" found such an evaluator in the person of Professor KONRAD ALT, of Uchtspringe. When, however, it is a question of accumulating observations on many thousands of cases in a relatively short time, it is extraordinarily difficult to enlist for this undertaking the co-operation of the necessary number of specialists. At the same time it is an indispensable prerequisite that the first pioneer trials should be published, as they were by ALT and SCHREIBER, so that those who are going to conduct confirmatory trials may have a scientific and assured basis for assuming, 1. that the substance has a curative value, and 2. that its use involves no special danger. Now I have been taken to task, moreover, on the ground that no intermediate reports ought to have been published, so long as the remedy was not generally available. It became evident, however, that it is just these publications which are necessary, and that without them the object for which we are striving — to be accurately informed about the remedy as quickly as possible — will not be attainable, just because it is only in this way that the necessary contact between the different centres of investigation can be established.

I myself receive continuously reports on all the important happenings, and on the results obtained. At present I have before me the records of over 9,000 cases, but I believe that the true number of treated cases is larger, and that a figure of 10,000 may have been reached. The primary object of these large numbers is to explore the possible dangers of the remedy, because nothing less than an accurate knowledge of these will provide a sound basis for the introduction of a new medicament into general medical use. Indeed, it has often been demanded that in the treatment of man, especially for syphilis, only such agents shall be used as are absolutely free from danger. Were one to yield to this demand, any progress of therapeutics, in a chemotherapeutic sense, would be altogether impossible; for substances which are capable of freeing the living body from an infection cannot be regarded as indifferent; there must rather be inherent in them a certain characteristic toxicity. The more recent investigations on the treatment of syphilis with mercury have, in fact, shown that the results which are obtainable cannot, as a whole, be regarded as entirely satisfactory. Some of the patients, despite the most intensive treatment, are not cured, and a sad fate awaits them; the physician in charge is obliged, on the other hand, to use more and more powerful forms of applying the remedy, which may even be dangerous for the patient. In this connexion I shall merely refer to one of the most powerfully active preparations of mercury, grey ointment, in the use of which 80 fatal cases have already occurred and have been reported in the literature. But probably there have been, in addition to these, a whole series of deaths which have never come to publication.

I might also make a comparison here with surgery. To what would it lead if, in diseases which are not of a vitally dangerous nature, the surgeon were permitted to undertake only such operations as are absolutely free from risk? By a restriction so irrational the marvellous development of surgery would be halted at a stroke. The surgeon works with a steel knife, the chemotherapist with a chemical one, where-with he separates what is morbid from what is healthy. It is clear that there can be no difference between the ethic of the physician and that of the surgeon. And if it does actually exist, it rests only on the notion that a medicine should do no harm, whereas everybody knows that an operation always entails certain risks.

But, just as the surgeon carefully balances the danger inherent in the disease against the percentage risk of the operation, and can give the patient accurate information concerning the proportion between the dangers involved, so the chemotherapist ought, likewise, to be able to describe to the patient what possible dangers exist, and how frequently they are liable to occur. The solution of this pre-eminently important problem, however, will be achieved only if work is done upon it in many centres, by observations made on the greatest possible number of patients.

In the following pages, I should like to sketch briefly the risks and inconveniences which are to be expected with the new therapy. In the first place, there have been certain disturbances which were caused by the irritant nature of the substance and which, in particular, manifested themselves in a very troublesome way, by severe local pain and more or less extensive infiltrations at the site of the injection. Several factors were concerned in these effects:

1. The sensitiveness of the individual person. Thus, there are entire races which are little sensitive to pain, and again, on the other hand, there are individuals who are very sensitive, amongst whom neurasthenics and alcoholics stand out very unfavourably.
2. The technique of injection (asepsis, etc.).
3. The nature of the injection-fluid.

In the early days of this kind of therapy, the injection of "606" was extremely irritating and often unbearable, especially when, as a result of an unfortunate technique, the solution was injected directly into nerve trunks or in close proximity to them. This reflex-inducing irritation of nerves occurred especially when the acid or the alkaline solution was used, and, with one patient,¹¹ even led to death from some form of shock. This was the case with a weak, syphilitic woman, aged 33, with gummatous laryngitis, who received the preparation fairly late in the afternoon and was found dead in bed on the following morning. I am inclined to think that, if the preparation had been given early in the morning, the fatal outcome might, perhaps, have been averted by the injection of camphor. In my opinion, the toxic action has a far smaller share than the reflex action in causing these effects; for in intravenous injections, for example, in which far larger amounts of the preparation circulate in the blood, the disturbance of the heart's action is only very small.

Fortunately it has recently become possible, by the use of the neutral emulsion introduced by MICHAELIS and WECHSELMANN, so to reduce the local pain that the injections of morphine, which previously were often given once, and in many cases repeated, are hardly needed any longer.

It must further not be forgotten that with the present laborious method — grinding the preparation, dissolving it in water, etc. — the entry of germs from the air cannot be entirely prevented. As a rule, these do not seem to cause any great harm, but it is possible to think of circumstances in the sick-room, in which air-borne germs of greater pathogenicity might occur. Thus, for example, WECHSELMANN found that 3 injections, which he had given in a lunatic asylum, were followed by manifestations of violent irritation; whereas preparations carrying the same batch number, when used in the Virchow-Krankenhaus, gave no trouble. Here the *genius loci pathogeneticus* is quite unmistakable. To such air-borne, pathogenic bacteria I am inclined to attribute the severe local reactions which have been observed now and then, and which, in some centres, have even led to thrombosis — fortunately never with a serious outcome. If, in the future, similar incidents should occur in particular hospitals, then it will be easy to get rid of this evil by the construction of a small apparatus in which the solution can be made without exposure to the air, and by the use of which, with the maintenance of strictly aseptic conditions, one can guard against the entry of air-borne bacteria.

The chief danger which was feared from the use of "606" was damage to the eyes. It is well known, indeed, that atoxyl and arsacetin, in the large doses formerly employed, caused a most serious side-effect, namely amaurosis, in as many as 1—2% of the cases treated. Thus, with 3,000—4,000 treated cases, this percentage would correspond to from 40—80 cases of blindness. A tremendous figure! In the daily press there have, in fact, been reports of a case of blindness, and, recently, even of 2 cases; but I am happy to be able to state that these were mere rumours and were

¹¹ Spiethoff, *Münch. med. Wochenschr.*, 1910, No. 35, p. 1822.

without any positive foundation. I have not had a single case of blindness reported to me, and, despite painstaking inquiries, it has not been possible for me to verify the existence of a single one of these rumoured cases. With regard to this, I may perhaps also mention that at the Ophthalmological Congress, in Heidelberg, in 1910, according to information kindly supplied by Professor WAGEMANN, nothing was heard of blindness being caused by "606". I am able to report, on the contrary, that in a number of cases of eye disease, in diseases in fact of the retina, and especially in gummatous iritis and optic neuritis, the preparation has already been effective in a truly wonderful way, since healing frequently began within even a few days. Injuries to the kidneys and other organs do not occur. Now and then transitory albuminuria has been observed, but this has quickly disappeared. That the kidneys are not adversely affected is, perhaps, best shown by the fact that the effect upon syphilitic nephritis is of the best possible kind.

Recently too, various daily papers have published reports of deaths following the use of "606". Altogether 4 cases were concerned, of patients who, beyond all hope of recovery, were suffering from the most severe degenerations of the brain:

1. A case of severe tabes (Berlin) with fractures of the pelvis, cystitis granulosa; already feverish before treatment, and quite moribund.
2. An imbecile in a state of dementia (Halle), with the following pathological-anatomical conditions: encephalomalacia, extensive cortical softening of the left temporal lobe and, in part, of the parietal lobe.
3. A patient (Bonn) whose history was sent to me by telegram: "Woman, aged 33, healthy until 1906. Then syphilitic apoplexy; formerly several courses of injections; gradual accentuation of signs. At Bonn: no response of pupils to light, patellar reflexes absent, paresis of both legs, atrophy of muscles. Arms slightly spastic, eye-muscle paralysis, trembling of the lips, tachycardia, no mental abnormalities. Wassermann positive with blood and cerebrospinal fluid; moderate lymphocytosis, nightly headaches, pain in the legs, difficulty in swallowing, slightly accelerated breathing." This is therefore a case of severe tabes with involvement of the medulla oblongata.
4. A paralytic, aged 40 (Copenhagen). The patient was given, subsequent to an apoplectic incident (mid-July), an injection of 0.5 g in August. Death in five days with a picture of progressive paralysis of the heart. The post-mortem examination showed fatty degeneration of heart, kidneys, and liver.

I shall not go on to consider the other changes in the heart which were found in these patients, since what has been said of the condition of the brain is enough, by itself, to show that these were cases with most severe changes of the brain, and that all 4 patients were at death's door. It will be readily understood that the injection was used here as an *ultimum refugium*, in an attempt, perhaps, to arrest the *de cursus morbi*; but, on the other hand, it should not be a matter for surprise that, if patients so seriously ill, who in any case have one foot already in the grave, are treated with a remedy of such specific potency as that of "606", the *exitus letalis* may be thereby evoked.

As to the cause of this, the following factors especially must be taken into consideration. In the first place, one must bear in mind that, under the influence of the medicinal treatment, inflammatory reactions in the syphilitic tissue may occur. In the skin, these are commonly known as "Herxheimer's reaction"; here, however, phenomena are concerned which are not associated with any special danger, because of the subordinate importance of the site of the reaction. But the consequences must be entirely different if the inflammatory reaction takes place in important parts of the nervous system. Of interest in this connexion are 3 cases, described by the URBANTSCHTSCH, of inhibition of function of the vestibular nerve owing to pressure, in which, however, the symptoms disappeared in a few weeks. But if vitally im-

portant nerves are affected, death may, of course, be caused by the resulting severe disturbances, before there has been an opportunity for recovery.

In the second place, I must point out that, in paralysis and in other severe nervous diseases, it appears that the changes in the heart may contribute to a fatal outcome when the remedy is administered.

Any of the circumstances which have been described, and of course combinations of them must be considered, will explain why it is that with paralytics, especially, there are particular dangers in the use of the preparation "606"; and we shall therefore have to give up this method of treatment altogether for such cases.

In these contra-indications moreover — and this brings me to the third point which I wish to make — the new preparation does not differ from the old-established anti-syphilitic agents. It is generally known that, in dealing with paralytics, danger is associated with the use of mercurial preparations as well as with potassium iodide. In this connexion I refer to the representation made by EMERY and GHATIN,¹² who state with special emphasis that "Le mercure peutêtre nuisible dans la paralysie générale", and who do not leave unmentioned, among the consequences which the treatment of paralytics with mercury may entail, even "parfois une mort rapide". Potassium iodide, according to the account of these authors, resembles mercury in its dangerous action. I must give special emphasis to these facts, because I believe that, just as little as bad results like these, with severe affections of the nervous system, have led to a discrediting of the former anti-syphilitic therapy, so little ought we to ask of the new curative remedies that an arbitrary and unselective use of them should go unpunished. It seems, therefore, very strange that HALLOPEAU recently thought himself justified in deducing from my statistics the harmfulness of the agent "606", and emphasized, by way of contrast, that of 120,000 cases he had lost only about 4 or 5 with the earlier method of treatment. Obviously, this is explained by the fact that HALLOPEAU is writing about the clinical material of a department of venereal diseases, in which what is really the crucial problem for anti-syphilitic treatment would be either completely absent, or nearly so. Among our purely dermatological cases also, which probably amount to 80—90% of the material described, there has been only 1 case of death to be reported, and this was the case of tertiary laryngeal syphilis (Jena) previously mentioned.

To summarize, therefore, I can say that among the observation of all material now available to me, which is in any case considerable and can be estimated as comprising 10,000 cases, only a single death has, in fact, occurred in a patient whose life was not directly endangered by the disease itself, namely, the patient with stenosis of the larynx.

I have already discussed my conviction that, with the new method of administration, an accident of this kind will be avoidable; and in this connexion I might put forward, by way of comparison, the fact that the mortality of chloroform narcosis, which is anyhow merely a preparatory treatment, is 1:2,060.

I can say, therefore, that the use of "606" presents no special dangers, provided only that suitable cases are selected, and that the treatment is undertaken with all the precautions of asepsis and antisepsis. Patients with extensive degeneration of the central nervous system are, on principle, to be excluded from this treatment; and I would especially recommend, in agreement with ALT's suggestion, that paralytics should be submitted to treatment only "at the very first flicker of lightning". Only in the very rarest instances would it still be possible to influence with "606" the cases which are already in an institution. Likewise with tabes, if the treatment is to be undertaken at all, it should be carried out only with early cases. Furthermore, I recommend that cases with affections of the heart, above all angina pectoris, should be excluded from the treatment, and likewise cases with aneurisms of the vessels,

¹² E. Emery and A. Ghatin, *Thérapeutique clinique de la Syphilis*, Paris (Masson et Cie), 1909.

especially of those of the brain; because it could easily happen that, in consequence of the injection, or of the increased blood pressure caused by the pain, rupture at the sites of aneurism may occur. Thus ZEISSL (Vienna) has described a case in which he refused to give the injection, and in which cerebral haemorrhage occurred half an hour later. Had this haemorrhage followed an injection, the blame for it would doubtless have been attributed to the preparation. In the same way, I advise against the treatment of cases in which atrophic changes of the optic nerve are already established, though other syphilitic affections of the eye present a favourable field for treatment. Changes in the viscera, too, especially when they are syphilitic, constitute no contra-indication. On the contrary, several investigators have obtained excellent results with syphilitic affections of the liver, and even with syphilitic nephritis; this is true also of diseases of the larynx, which are influenced in a quite outstanding manner.

A further question of great importance is whether cachectic patients should be treated with "606". I believe that if the cachexia is really the expression of a syphilitic illness — and I have heard of numerous cases of this kind — the injection is absolutely obligatory and can act as a genuine life-saver in the sense that, in general, the effect of the injection is the more immediate and favourable, the more severe and malignant the disease. Even tuberculosis, if it is not too far advanced, is no contraindication; here too, on the contrary, if syphilis has been simultaneously present, good results, and more especially increase in weight, have been obtained.

I hope that this brief exposition will strengthen the conviction that the use of the preparation "606" does not give grounds for any special anxieties, and that the small possibilities of risk with it weigh nothing at all, in comparison with its immediate and rapid action on the syphilitic processes; with the possibility of being able to discharge the patients from the hospital, often within 8—10 days, whereas with the mercury treatment they have had to remain there for 6—8 weeks; and, yet further, with the fact that those cases which are not freed from their afflictions by even the most intensive treatment with mercury, in addition to the many who cannot tolerate mercury at all, respond, on the contrary, in the best possible manner to "606". I believe, therefore, that I am entitled to say that the preparation "606" has stood the test, and that its introduction into general medical practice need only be a question of a few more months.

Thus if, as has been mentioned, French authors, especially HALLOPEAU, repeatedly and in a misleading manner insist upon a specially dangerous character of the remedy, then their statement, according to what has here been said, is entirely at variance with the facts.

Once again I repeat: with a proper selection of cases, especially when all severe and far-advanced affections of the central nervous system and of the circulatory system are excluded, the risk entailed by the use of the remedy is so small, that there is just as little need to consider it as there is with mercury.

The curative action of "606", on the other hand, surpasses in every way that of the treatments hitherto applied, in that a single injection, as a rule, accomplishes as much as a course of treatment with mercury lasting 4—6 weeks. The effectiveness of the remedy, moreover, is also a qualitatively different and superior one, as is shown by its favourable influence on numerous severe cases which were refractory to mercury and to iodine. As the bibliography, pp. [279—281, this vol.], shows, there is already available a great number of publications which, with a practically complete unanimity, express the view that the introduction of "606" signifies a noteworthy advance in the therapy of syphilis, an advance which is not the outcome of chance, but the result of systematic experimental work.

What still has to be ascertained is the size of the dose. At first, for reasons which are easy to understand, we chose for the treatment the smallest conceivable dose

which was likely to give a result. As is well known, this was 0.3 g. It is no matter for surprise that this dose, which from the first I considered to be most narrowly marginal, was not adequate in all cases, and that relapses occurred, because it is really quite impossible to discover, at the very outset, the correct dose which is sufficient for sterilization. One cannot, of course, demand that an agent, which has only just been introduced into therapy, should be immediately used with absolute correctness of both dosage and method of administration; only experience based on many experiments can decide about these. The number of relapses depends also on the severity of the disease. If the severest cases are selected and given the smallest possible doses of the preparation, then, obviously, the number of relapses will be greater than with the general run of cases. Thus, for example, KROMAYER (Berlin) selected for the treatment only severe cases which had resisted all treatment with mercury, and, according to my information, he had 3 relapses to record in 22 cases, or about 14%. In other centres, where uniform series of cases were submitted to the treatment, the results were distinctly more favourable in this direction also; thus, GLÜCK (Sarajevo) had 2 failures and no relapses with about 110 cases; NEISSEr (Breslau) about 5% relapses. PICK (Vienna) had only 2 relapses in 120 cases, and SCHREIBER (Magdeburg) 13 relapses in 250 cases. I am convinced that even these proportions will be improved when once the correct doses have been ascertained.

According to the information which I am receiving — but I would advise this only for patients with a strong constitution who, apart from their syphilis, are not suffering from any disease of their organs — one can substantially increase the dose. Thus, some investigators have injected 1.0 g, and in a few instances even 1.5 g, without causing harm. There seems to be a possibility of repeating the injection at short intervals, and thereby of increasing the curative effect. Only when we have arrived at the position in which we can work with the relatively maximal and yet well-tolerated doses, shall we be able to make real progress with the problem of a lasting action.

D. Results and Conclusions

In summarizing from a general point of view the results of the investigations which have been reported here, I should like to lay the main emphasis on the fact that it has been shown to be possible, by a deliberately planned chemotherapeutic approach, to discover curative agents which act specifically and aetiologically against diseases due to protozoal infections, and especially against the spirilloses, and amongst these against syphilis in the first place.

That dihydroxydiaminoarsenobenzene provides a specifically curative agent against syphilis has now been established on all sides. Thus NEISSEr:¹³ "The outstanding effect of arsenobenzene on syphilitic conditions is not to be doubted. These effects surpass anything that one has seen hitherto of the most striking actions of mercury and of iodine."

A substantial criterion for the fact that we are dealing with a specific medicinal action is provided, first of all, by the behaviour of the spirochaetes. The first investigations in this direction were undertaken by ASCOLI and PASINI as early as 1909. The results showed that even with amounts as small as 0.025 to 0.05 — "zero doses" in fact — a temporary disappearance of the spirochaetes, lasting 5—10 days, ensued; undoubtedly clear proof of the spirillotropism of the preparation. With larger doses, already approaching those which are therapeutically effective, a strong effect on the spirochaetes could be demonstrated.

In this connexion I again quote the words of NEISSEr:¹⁴ "If we ask ourselves how we are to explain the action of the new agent, in my opinion, and I have expressed

¹³ Neisser and Kuznitzky, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1910, No. 32.

¹⁴ Neisser, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1910, No. 32.

it frequently, there can be no doubt that here we are dealing with a quite outstanding, direct action on the spirochaetes, which is, on the one hand, lethal, and, on the other, inhibitory to multiplication.

At the same time an action on the pathological tissues themselves seems to occur, which expedites their reabsorption.

"The directly parasiticidal action can be gathered:

"1. from the numerous observations that the spirochaetes, abundantly present before the treatment, disappear from the primary lesion, etc. more or less rapidly after treatment, and that this disappearance is, in fact, directly correlated with the dosage, as can be shown with almost mathematical precision in experiments with rabbits. — Also, of course, the method of administration is of importance: the action on the spirochaetes is more rapid with intravenous injection than with intramuscular, and, in turn, with the latter, the neutral suspension does not appear to act as rapidly or as intensively as the alkaline solution; for, with the use of the former, we have quite recently examined cases in which the spirochaetes had not disappeared after 24 hours, but in which, even 3 days after the injection of 0.6, there were still present undamaged, motile, perfect examples of *Spirochaeta pallida*. None of the usual effects of the agent on the shape and motility of the spirochaetes could be detected. Furthermore, the effects on the other signs of syphilis do not seem to take place as quickly with the neutral solution as they did with the earlier technique; this was, at least, the result with our most recent cases."

One must also bear in mind that, as with the trypanosomes of sleeping sickness, spirochaetes with a naturally high resistance to arsenic may occur; the fact will also have to be taken into account that a similar resistance to arsenic may be caused even by previous courses of treatment with arsenic.

Further evidence for the specificity of the action of dihydroxydiaminoarseno-benzene is the disappearance of the Wassermann reaction, which reaction must of course be regarded as indicative of a reaction of the organism to the constituents of the spirochaetes.¹⁵ Here, too, the results depend:

1. on the dosage and the method of administration,
2. on the clinical manifestations and on the number of spirochaetes present in the affected tissues,
3. on the length of the period of observation, and
4. perhaps, on the natural resistance of the spirochaetes.

Now, regarding the disappearance of the Wassermann reaction, one can expect — provided the dose is adequate — that the reaction may become negative within 40–60 days, varying from case to case. The percentage frequency, however, of this change of the reaction fluctuates within wide limits, from 90% down to 20% and even 15%. The most unfavourable results with cases of syphilis "*sensu strictiori*" were obtained in Halle, although the relatively largest doses were given there. On the other hand, the results with regard to the Wassermann reaction in metasyphilitic conditions — tabes and paralysis — were particularly favourable in that centre. This divergence from, in fact this inversion of the usual findings, must probably be attributed to the responsibility of arsenic-resistant spirochaetes for a proportion of the acute cases in Halle.

As to the chemical significance of the Wassermann reaction, I assume that in all cases in which it is positive, the extermination of the spirochaetes has either

¹⁵ Starting from these conceptions, an explanation can be found for the observations, made by several authors, that the injection is occasionally responsible for a change of the Wassermann reaction from negative to positive; this occurred with primary lesions at certain stages, and with certain forms of malignant syphilis. In particular, the phenomena found associated with malignant syphilis can, in my opinion, have only one explanation. We have here to do with isolated spirochaetes which are no longer capable of evoking the biological reaction, but which are killed, *en bloc*, by the injection. Thereby all the poisonous matter of the spirochaetes is liberated, and thus the seemingly new occurrence of the Wassermann reaction is brought about.

failed or is incomplete, whereas a negative reaction, by itself, is still no proof of cure. Two causes can be responsible for a change to negative:

1. the spirochaetes are so reduced in number that there are not enough to evoke the reaction, or
2. complete sterilization has occurred.

The decision between these possible causes depends on clinical observation. If a few spirochaetes have survived, they will increase in the course of time and cause the reappearance of the Wassermann reaction, a phenomenon which is to be placed on a par with a manifest clinical relapse and consequently, like this, must be taken as the indication for a new treatment. It is evident from this that the best way we have to identify a true cure of syphilis is to watch the Wassermann reaction.

Because of the short time that has elapsed since the introduction of the "606"-therapy, and bearing in mind that, in the beginning, the doses given were scarcely adequate, it seems to me that the proper time has not yet arrived to go into the question of the permanence of the cure; this must be left to the future. However, I cannot fail to mention that, according to the fundamental observations of Alt on arsenophenylglycine in tabes and paralysis, the disappearance of the Wassermann reaction was brought about in 16% of the cases of late syphilis, and this has been maintained up to the present. Here the period of observation was long, and this allows us to hope — assuming correct dosage and administration — that with the earlier stages, too, of syphilis a *therapia sterilans magna* will become possible.¹⁶

Furthermore, the fact that, following the injection, products that can be looked upon as antibodies are apparently liberated in the tissues, speaks for the specific action of the agent. First to be mentioned in this connexion must be the important suckling-experiments of TAEGE and DUHOT, which show that congenitally syphilitic babies, which have only been suckled by mothers who have received "606", show a rapid disappearance of the signs of syphilis. Corresponding confirmatory observations have been made by DOBROVITS (Pressburg) and, with 22 cases, by RAUBISCHEK (Czernowitz). As the milk, according to the statements of the authors, contained no arsenic or, at most, therapeutically insignificant traces, one must assume that the curative effect which was observed is to be attributed, exclusively, to the anti-toxins. This is, therefore, an example of immunity transmitted by suckling, the theory of which I developed, long ago, with ricin and abrin.¹⁷

A stringent confirmation of this view is given in reports which I received by letter, simultaneously, from several investigators — PLAUT (Hamburg), MARINESCU (Bukarest), MEIROWSKY (Köln), SCHOLZ (Königsberg); according to these reports, the injection into adults and children of serum obtained from cases recently cured by "606", had a marked effect on syphilitic conditions. For a long time evidence of the existence of such antibodies has been sought for, especially by A. NEISSE, and if a conclusive proof of the occurrence of antibodies has now come to light, this is an outcome of the fact that the spirochaetes had been destroyed *en bloc* and thereby the *ictus immunisatorius*, to which I have always attributed a great importance, had been brought into action.

¹⁶ With the Togo-form of sleeping sickness it also appears to be possible to achieve a *sterilans magna* by a single intervention; according to the statements of Broden, which have been mentioned earlier, we are approaching this goal also with the forms which are more difficult to combat.

¹⁷ I think that it may be necessary with these infants, when the severe signs have disappeared, to proceed immediately to the injection of a relatively large dose of "606" (0.01—0.015 per kg) so that the remaining spirochaetes, which were not killed by the serum, may be completely destroyed before a relapse sets in. — This *modus procedendi* with *lues neonatorum* appears to be the best method of treatment; for it cannot be denied that injection of "606" does not give very favourable results with this serious disease. The clinical signs certainly disappear very rapidly under its influence; after 8—10 days, however, because of the enormous number of spirochaetes present in the child's body, such a flooding of the organism with endotoxins seems to occur that the child succumbs to the poisoning. With adults, by comparison, the spirochaetes are not present in anything like such large numbers; this kind of danger scarcely exists, therefore, the more so because one can reckon also on a greater resistance of the adult.

'606' IN EXPERIMENTAL TRYPANOSOMIASIS OF THE MOUSE

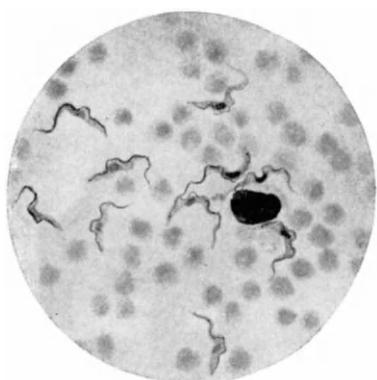
Effect on *Trypanosoma brucei* in the blood

Fig. 1
Before treatment

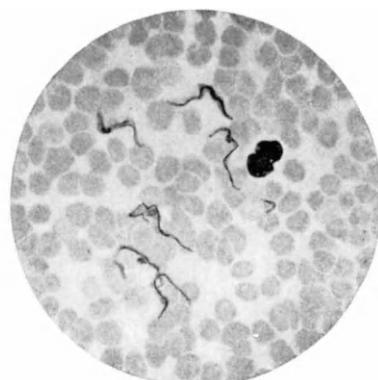


Fig. 2
15 min. after treatment

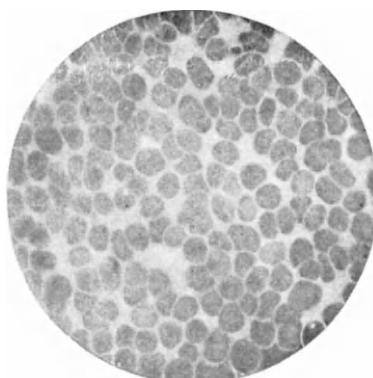


Fig. 3
60 min. after treatment



Fig. 4
Effect of a quick-killing large dose



Fig. 5
Effect of a slow-killing small dose

'606' IN SPIROCHAETOSIS OF FOWLS

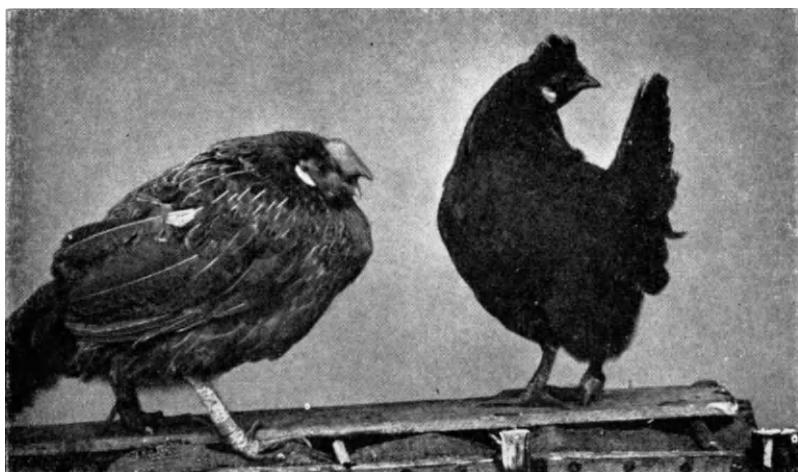


Fig. 6 Fowls 4 days after infection
Left: Untreated Right: Treated on 2nd day

Effect on *Spironema gallinarum* in the blood

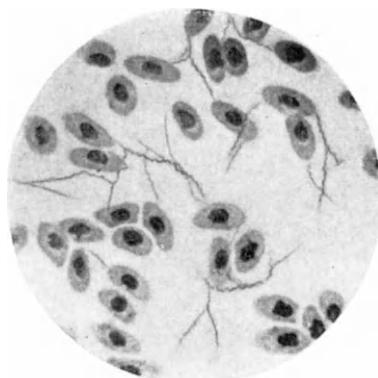


Fig. 7 Before treatment

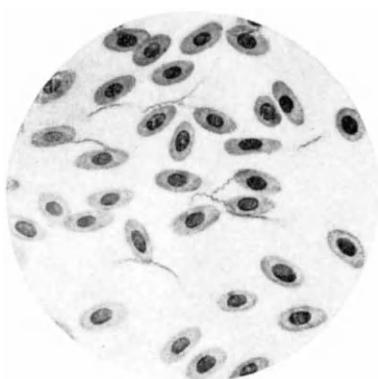


Fig. 8 1 hr. after treatment

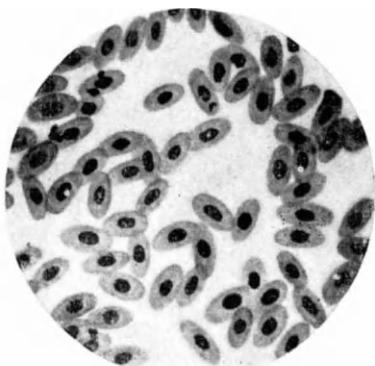


Fig. 9 4 hr. after treatment

'606' IN EXPERIMENTAL SYPHILIS OF THE RABBIT

Effect on primary lesions of the scrotum



Fig. 10 On day of treatment



Fig. 11 One week later



Fig. 12 Two weeks later

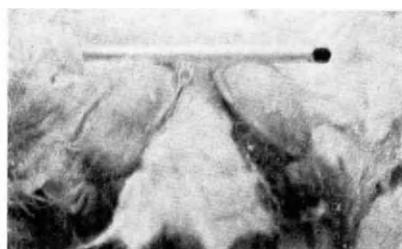


Fig. 13 Four weeks later

Effect on *Treponema pallidum* in the blood

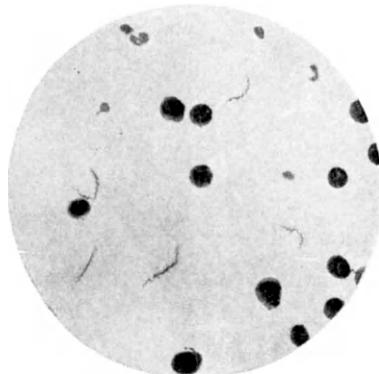


Fig. 14 Before treatment

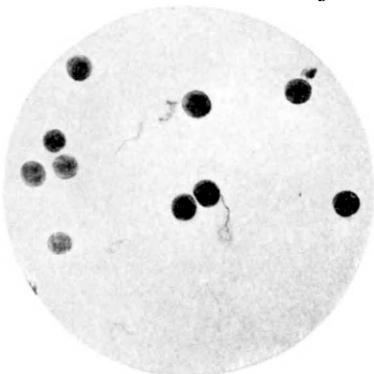


Fig. 15 1 hr. after treatment

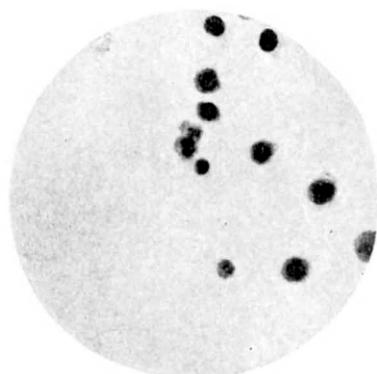


Fig. 16 6 hr. after treatment

'606' IN TERTIARY SYPHILIS



Fig. 17

Syphilis tertaria maligna mutilans

Four years history of illness; tracheotomy;
during last six months facial lesions
increasing in extent



Fig. 18

Nine days after treatment with 0.3 gr.
Salvarsan by Prof. BAYET, Brussels

'606' IN YAWS



Fig. 19
Framboesia
Boy, aged 11, before treatment



Fig. 20
Twelve days after treatment with 0.28 gr.
Salvarsan by Dr. STRONG, Manilla

Furthermore, I am inclined to see, in the fact that the preparation has an ameliorative effect on some manifestations of the disease, a certain specificity, albeit of a different kind. E. W. FRANK (Berlin) reported on a patient with gumma of the tonsil who received an injection at 2 p. m. and who, 5 hours later, was able to consume bread and sausage. Similar cases have been seen by WERTHER (Dresden), LESSER (Berlin), HAUCK (Erlangen), and others. Pains in the bones have similarly disappeared in the course of a few hours, and, according to WECHSELMANN, the intense feeling of illness of the patient vanished just as in a crisis. If we bear in mind that histopathological changes could not have taken place within the course of 3 hours, this remarkable effect would be inexplicable if we could not resort to the hypothesis that the spirochaetes give off irritant substances which have an affinity for dihydroxydiaminoarsenobenzene and are bound by it. The preparation, which is extremely reactive on account of the *o*-amino-group, would behave like a syphilis-antitoxin.

In seeming contradiction to this is the fact that, not infrequently, local reactions follow the injection — Herxheimer's reaction. This phenomenon was first observed by Italian authors when they injected very small doses — 0.025 to 0.05. These doses are too small to effect an abrupt destruction of the spirochaetes. It can therefore be assumed, in accordance with a biological principle — small quantities of poison stimulate and large ones kill the micro-organisms — that these small doses have stimulated the spirochaetes and that an increased production of the poison has occurred. I see, therefore, in the occurrence of the Herxheimer reaction, the expression of an unduly weak therapeutic action, whether it be that too small a dose has been given, or that too little of the preparation has been absorbed.

On the other hand, I would describe as non-specific the wonderfully rapid healing, which has been observed to occur just with severe ulcerative processes of malignant syphilis, and of which Kromayer,¹⁸ in summarizing, has said:

1. The preparation causes the pathological tissue, the syphiloma, to be reabsorbed rapidly.

2. It stimulates the proliferation of the epithelium which quickly covers the ulcers.

I will not deal in more detail with the therapeutic results in the various stages of syphilis, and shall refer only to those cases which demonstrate the superiority of dihydroxydiaminoarsenobenzene to mercury. These are:

1. cases with severe forms of ulcerous syphilis;

2. malignant syphilis;

3. cases of psoriasis palmaris, with micropapular syphilides, and

4. cases which cannot be influenced by mercury; these include (a) those which are entirely refractory to mercury, (b) those which have a relapse shortly after a course of mercury, (c) those which, in spite of mercury treatment, have repeated relapses, and (d) those which have an idiosyncrasy towards mercury.

These conditions show the indications which, in my opinion, absolutely compel the use of the new preparation.

With regard to the therapeutic procedure, it should be mentioned that, among the various modifications, the alkaline solution, given either subcutaneously or intramuscularly, though permitting the quickest absorption, often causes very severe local pain, which seems to make this method of treatment less appropriate with patients who have a weakened nervous system, or have heart affections, or who are alcoholics, or neurasthenics. The only fatality — a patient whose life was otherwise not endangered (SPIETHOFF's case) — is probably to be attributed to shock. The substance in the form of a neutral suspension, which was introduced by WECHSELMANN and MICHAELIS, causes little pain but acts less rapidly because of slow absorption. Another useful modification is the fatty emulsion of the preparation which VOLK and KROMAYER have described. The strongest and quickest action is

¹⁸ Kromayer, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1910, No. 34.

obtained by intravenous injection, with which the new preparation can be given to normal individuals in doses of 0.4—0.5 g.

HATA's animal experiments demonstrated that after intravenous injection the preparation is rapidly excreted, whereas after subcutaneous or intramuscular injection, being retained longer in the body as a depot, it shows a prolonged therapeutic action. Only after long experience will it be possible to decide which method of administration to choose; up to now it appears that, as far as can be seen from the reports which are coming in, the intramuscular injection has the most lasting and intensive action. Especially worthy of consideration is the procedure of Iversen, who follows an intravenous injection with an intramuscular injection 48 hours later. The same idea is expressed in letters to me from ALT, SCHREIBER, NEISSE, and KROMAYER. It is clear that with this procedure a rapid action, by which the bulk of the spirochaetes is destroyed, is combined with a prolonged action that exterminates resistant spirochaetes which may have survived.

I, too, think this a very promising approach.

If we now ask ourselves what vistas are opened up by the new era of experimental research in syphilis, it is my opinion that emphasis must be laid on the fact that syphilis has now lost in every direction the special position in relation to most infectious diseases which it has occupied hitherto, and that it has joined the group of those infectious diseases for which we can to-day make an accurate diagnosis in their different stages (identification of spirochaetes and serum-diagnosis) and for which, above all, we have a method of exact, experimentally established treatment. The main improvement in the latter, in comparison with the earlier therapy, is to be seen in the far more rapid and intensively developing spirillicidal action. The pivot for all further progress in this field will always remain the great discovery of SCHAUDINN — the recognition of spirochaetes as the cause of syphilis — and all further chemotherapeutic enterprise must be concentrated on the destruction of this causative agent of syphilis as rapidly and completely as possible, without injury to the cells of the patient's organs. In this respect, dihydroxydiaminoarsenobenzene, as has already been observed, represents a tremendous advance. While, on the one hand, the chance of achieving a permanent cure and of preventing the occurrence of metasyphilitic conditions have, of course, been immensely improved for the individual through the rapid and intensive spirillicidal action, there are presented, on the other hand, inestimable advantages, from an epidemiological point of view, for the fight against syphilis in its role as a racial pestilence. For it is not merely to be hoped, it may even be confidently expected, that any agent that enables us to progress towards a rapid killing of the spirochaetes, even though it is not a direct prophylactic for the individual, will, nevertheless, represent a most powerful prophylactic for the community, because, by shortening the period of the infectivity of the affected subject, it will reduce, to a hitherto unimaginable degree, the possibility and the frequency of the transmission of the disease to the healthy. Thus in syphilis, as in all infectious diseases, every improvement in the treatment of the individual is also of the greatest importance to the community.

The extent to which dihydroxydiaminoarsenobenzene may now, already, be in a position to solve the problems which have only just been attacked — those of the complete extermination of the spirochaetes within the organism, of a permanent cure and of the resulting prevention of metasyphilitic conditions — cannot, in my opinion, be assessed, at the present, with general validity. We can merely say — and this we know not only from experimental investigations but also from studies in human beings supported by the identification of spirochaetes and by the Wassermann reaction — that this agent is the strongest spirillicidal agent which we at present possess, and that the chances of a cure with it must, therefore, be better than were those with the treatments hitherto available. That these, up to the present,

have been overvalued in this respect is evident also from the fact that, according to reports which have come to me from WASSERMANN, even in cases which have been given the best and most intensive treatment with mercury for years, the Wassermann reaction, and therewith, indeed, the presence of living spirochaetes in the organism, was demonstrable in well over 50%.

With spirochaetes, the superiority of dihydroxydiaminoarsenobenzene to the earlier preparations is clear beyond all question from the observations, described above, concerning the formation of antibodies. For hitherto nobody has succeeded by any method, either by active immunization or by specific therapy with mercury or atoxyl, in demonstrating the existence of [natural] protective or curative substances. That was possible, however, with dihydroxydiaminoarsenobenzene, in the experiments with sucklings and with serum-transfer which have been mentioned above. Since we know, then, from analogous observations on infectious diseases, and, in particular, on those due to trypanosomes, that antibodies are produced only in response to a strong *ictus immunisatorius*, and that accordingly more spirochaetes must be lysed per unit of time by treatment by "606" than by that with other agents, we are already entitled to speak, in the light of all these observations on dihydroxydiaminoarsenobenzene, of an action which differs quantitatively to a high degree from that of the earlier medicaments, because we see that, after its use, phenomena occur, and substances appear in the body fluids, which we do not observe with the other drugs.¹⁹

In yet another direction dihydroxydiaminoarsenobenzene has a singular character, through the fact that this substance, by virtue of its three groups, is taken up in a specific way by totally different types of parasite. I am inclined to think that it is especially the *o*-amino-radicle which finds the corresponding receptors in a series of different parasites, and thus ensures for the substance a many-sided action. It is evident, from the investigations described in Part I [and Part II], that "606" has, on the whole, a uniform therapeutic action on a variety of spirillar diseases (relapsing fever, syphilis, yaws, spirillosis of fowls),^{*} whereas all other known spirillicidal agents, such as mercury and atoxyl, act on only a few types of spirilla, but, apparently, leave others unharmed.²⁰ For the purpose of supplementing the observations described in Chapter I [and Chapter III], I should like to mention here that, according to investigations of Dr. STRONG in Manilla, this remedy ("606") has an excellent effect also on framboesia ("yaws") in man, and further that, according to investigations by Dr. MARINESCU, it has proved to be very effective in the practical suppression of spirillosis in fowls.

The range of the different trypanosome infections constitute a second group of diseases on which the preparation exercises a quite definite and powerful therapeutic action.[†] After it had been ascertained, by experiments on animals in the Speyer-Haus, that very satisfactory curative results can be obtained with different trypanosome infections by using small doses of "606", BRODEN, my indefatigable collaborator, was able also to show that, after injections of 0.3—0.6 g of dihydroxydiaminoarsenobenzene, trypanosomes also disappear rapidly in human beings suffering from sleeping sickness. However, the time has been too short to make it possible to decide whether this action is intensive enough for the substance to play a genuine role in competition with the already known and valued agents.

Furthermore, it has been established simultaneously by several investigators, especially by IVERSEN and by NOCHT, that this same remedy is also effective against malaria; it seems here to be principally the tertian form that is influenced by it.

¹⁹ I prefer to leave the question open whether there is also a qualitatively different mode of lysis of the parasites.

* [See Pls. II to V.]

²⁰ Thus, for example, as Uhlenhuth has shown, atoxyl acts on the causative agents of syphilis and of spirillosis of fowls, whereas according to investigations of Breinl and Mesnil, it is without action on the spirillum of relapsing fever.

† [See Pl. I.]

in a therapeutically adequate manner. Particularly valuable is the observation, first made in Hamburg, that quinine-resistant forms of malaria are also influenced by "606". I am doubtful, however, whether dihydroxydiaminoarsenobenzene, as such, can compete with the efficacious and well-tried quinine; yet I believe that I am justified in hoping that, through the discovery of a further "antitropicum", it may become possible to carry out a therapeutically double attack, which, perhaps, might enable us, with malaria also, to justify more fully than has hitherto been possible the principle of a *therapia sterilisans magna*.

Finally, I should also mention that, according to observations of Dr. HALLER, a striking curative effect has even been obtained with this remedy in two cases of variola, a finding which has been supported by experiments on animals which Dr. MARKS has carried out in the Institut für experimentelle Therapie.

From these brief indications it will be evident that the agent, which was originally designed to act on spirochaetes and trypanosomes, is able, according to the above findings, to register hits, as it were, on other important groups of diseases which come within the expanding range of its effectiveness.

With this I have come to the end of my observations on the action of the remedy, and I should like briefly to touch on only a single further point, which has been discussed before, namely, the question of the accessibility of this remedy to further improvement.

It is indeed the tendency of all experimental chemotherapy not to stand still, even if a thoroughly reliable curative agent has been discovered; a preparation of this kind must be regarded rather as just a starting point for improvements. Since the substance "606" has been studied so thoroughly, however, in investigations on animals and on human beings, I believe that there is no really urgent reason to turn hastily to something new, and that we may well be satisfied, for the present, with what we have achieved, inasmuch as the preparation "606" really has, in many directions, an optimal therapeutic activity. First, in this connexion, attention must be directed particularly to the powerful therapeutic action and the maximal parasitotropism which can become evident even with "zero-doses" as small as a few centigrammes and, second, to the feeble organotropism, the weakness of which will not easily be surpassed by any other compound. Then, too, I should like to point out that the remedy, as such, has extraordinarily little toxicity, inasmuch as, despite the large number of cases treated, signs of poisoning which can be ascribed directly to the remedy came to light in only a small number of cases and, with one exception, only with patients who were already endangered as a result of the form of their disease. I have already explained in detail that one type of accident, which occurs in severe affections of the nervous system, cannot be attributed to a neurotropism of the remedy but to biological reactions of syphilitic foci within vital areas of nervous tissue. I have also shown that such accidents are to be attributed, not to the remedy as such, but to the nature of the disease, and that they may follow the use of any specific medicament.

The shortcomings of the solutions which were used at the beginning, and the side-effects caused by them, have now been overcome and are no longer of decisive importance, since the preparation has been improved in many respects and the technique has been perfected, especially by the introduction of intravenous injection and the discovery of less painful solutions or emulsions. According to my view, however, the matter of chief importance is that a primary hypersensitivity of the human organism towards the remedy does not seem to exist at all in healthy individuals, and that, therefore, the use of the preparation does not present any kind of serious danger. This, of course, is a point which must be taken into consideration, in the first place, with every medicament which may, perhaps, be newly discovered; and it is a point which cannot be decided by animal experiments, but

exclusively by large-scale trials on human subjects. Arsacetin and arsenophenylglycine were tried out experimentally as thoroughly as "606". If arsenophenylglycine, however—though, as HERXHEIMER, NEISSEr and others have shown by their investigations, it has an action comparable in excellence to that of "606" on syphilitic conditions—has not come into use for this disease, this is because hypersensitivity to this agent is much greater than to "606", so that it does not seem to be permissible to bring it into use in syphilis, in view of the small threat to life in the average case of that disease, but to limit its application to sleeping sickness, in which the prognosis *quod vitam* is, in any event, unfavourable. Thus, if one were really to succeed in devising a new remedy which gave the same results as "606" in experiments on animals, an extensive series of investigations on human beings would have to be made even then, in order to establish a superiority in this respect. I believe, therefore, that at the moment it is advisable not to dissipate our energy with the trying out of new agents, but rather, by improving the method of administration, by ensuring the most stringent asepsis, by cautious raising of the dosage, by repeating the treatment, and by the discovery of substances to be used in combination, for the time being to concentrate our principal efforts on increasing the efficacy of the remedy in our hands to such an extent that we may come nearer and nearer to the principle of the *therapia sterilisans magna*.

Über die **Schlafkrankheit***

P. EHRLICH

Wenn in diesem Kreise die **Schlafkrankheit** auf die Tagesordnung gesetzt ist, so geschah es wohl an erster Stelle, um den nahen Beziehungen, die zwischen **Schlafkrankheit** und **Paralyse** bestehen nach jeder Richtung hin Rechnung zu tragen.

Daß auch hier die therapeutische Seite im Vordergrund des Interesses steht, ist ja selbstverständlich und habe ich wohl aus diesem Grunde den Vorzug gehabt, hier als Referent ernannt zu sein.

Wie Ihnen allen bekannt, beherrscht zurzeit und noch heute die **Atoxyltherapie**, die zuerst auf Grund der experimentellen Arbeiten von **BREINL** empfohlen, dann von **AYRES KOPKE** zuerst am Menschen erprobt und dann in ausgedehnter systematischer Weise und mit bestem Erfolg von **ROBERT KOCH** eingeführt worden ist, im wesentlichen die **Schlafkrankheitsbekämpfung**. Auf jeden Fall ist diese Methode insofern ausgezeichnet, als sie den Krankheitsverlauf als solchen sehr gut beeinflußt und es gestattet, die Patienten lange Zeiten immer wieder scheinbarer Gesundheit und Leistungsfähigkeit zuzuführen. Daß hierbei gelegentlich schwere Störungen des Opticus, Amaurosen, eintraten, kommt bei dem insidösen Charakter der Krankheit umsoweniger in Betracht, als es neuerdings gelungen ist, durch geeignete Dosierung und genügend lange Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen diese Gefahr sehr zu vermindern. Dagegen ist ein erheblicher Nachteil dieser Behandlung, daß eine vollkommene Heilung, wenigstens bei Negern nur in einer Minderzahl, etwa 10 Proz. erfolgt, während bei Europäern die Behandlungsresultate günstigere sein dürften.

Aus diesem Grunde habe ich seit etwa 7—8 Jahren ausgedehnte Tierversuche vorgenommen, die den Zweck hatten, zu wirksameren Arzneistoffen zu führen. Es würde den Rahmen meines Vortrages bei weitem überschreiten, wollte ich hier auf alle Details der Versuche, die den meisten von Ihnen wohl bekannt sein dürften, eingehen. Ich habe mich an erster Stelle bemüht festzustellen, in welcher Weise die Arzneistoffe auf die Parasiten wirken, um so das zu ergründen, was ich die therapeutische Biologie der Parasiten nenne. Der Hauptschlüssel zur Aufklärung dieser Funktion war die Erzielung der sogenannten arsenefesten Stämme, mit Hilfe deren es gelang den Nachweis zu erbringen, daß in den Parasiten für jeden Arzneistofftypus bestimmte Rezeptoren, die ich als Chemozeptoren bezeichnet habe, vorhanden sind. Jede Chemozeptorenart ist nicht auf einen bestimmten Körper, sondern auf eine ganze Gruppe eingestellt. Die Empfindlichkeit oder Unempfindlichkeit der Parasiten gegen einen bestimmten Giftstoff resp. gegen eine bestimmte Giftklasse beruht ausschließlich auf der Avidität der betreffenden Rezeptorenart. So kommen, wie nachgewiesen ist, die arsenefesten Stämme dadurch zustande, daß der **Arsenozeptor** eine Verringerung seiner Anziehungskraft erfährt, den arsenüberempfindlichen Stämmen, die man auch künstlich erzeugen kann, liegt eine Aviditätserhöhung des **Arsenozeptors** zugrunde.

Es hat sich nun nach unseren Versuchen gezeigt, daß es unter den tausenden von Stoffen, die im Lauf der Zeit im Speyerhause studiert worden sind, eigentlich nur drei Klassen von Substanzen gibt, die eine genügende trypocide Funktion ausüben. Es sind dies

1. die Klasse der Trypanfarbstoffe, Trypanrot, Trypanblau, Azofarbstoffe, die nebenbei bemerkt, eine intensive Tinktion der Gewebe hervorrufen;

* [Reprinted from *Ber. 4. Internat. Kongr. Fürsorge Geisteskr.*, 1910; cf. Bibl. 223.]

2. die Klasse des Fuchsins und seiner Verwandten: Methylviolett, unter denen besonders ein chloriertes Parafuchsins, das Tryparosan, die beste Wirkung ausübt; und

3. die allerwichtigste Gruppe, die der Arsenikalien. Gerade diese letztere Gruppe ist die allerbedeutendste und wurden hier im Speyerhause viele Hunderte von Verbindungen hergestellt, deren Toxizität die weitgehendsten Schwankungen von 1—1500 aufwies.

Zweck der Darstellung so vieler Körper war es, die optimalen Verbindungen auffindig zu machen und das, was ich als „*chemisch zielen*“ bezeichne, zu üben und zu betätigen. Ich will aus diesen umfänglichen Versuchen nur einzelne Punkte hier besonders aufführen.

Der erste betrifft den von mir erbrachten Nachweis, daß in den aromatischen Arsenikalien der Arsenozeptor nur den reduzierten Arsenrest, der dreiwertig ist und sich auch in arseniger Säure wiederfindet, aufzunehmen imstande ist, während der fünfwertige Arsenrest, der der Arsensäure entspricht, nicht von den Arsenozeptoren gefesselt werden kann. Es erklärt sich durch diese Tatsache die von vielen Autoren beobachtete Erscheinung, daß Atoxyllösungen im Reagensglas erst in erheblichen Konzentrationen imstande sind Trypanosomen abzutöten, während die Abtötung im Tierkörper schon nach ganz kleinen Dosen eintritt. Diese Erscheinung erklärt sich dadurch, daß dank den reduzierenden Eigenschaften des Körpers das unschädliche Atoxyl zu einem kleinen Teil in ein Reduktionsprodukt, das farblose Paraminophenylarsenoxyd übergeführt wird, das in den größten Verdünnungen im Reagensglas Trypanosomen noch abzutöten imstande ist.

Die zweite wichtige Tatsache, die festgestellt wurde, besteht darin, daß auch gewisse Substanzen, die mit Arsen nicht das mindeste zu tun haben, imstande sind, arsenfeste Stämme zu erzeugen. Es handelt sich hier insbesondere um Farbstoffe, die dem sogenannten orthochinoiden Typus angehören. Es gelingt mit Hilfe dieser Verbindung in wenig Tagen, einen atoxylfesten Stamm zu gewinnen, während das mit dem Atoxyl selbst ein außerordentlich mühseliger und langwieriger Akt ist. Eine Erklärung für diese Erscheinung ist nur darin zu finden, daß der Arsenozeptor nicht auf Arsen als solches, sondern auf eine gewisse chemische Konfiguration, wie sie in dem Orthochinon charakterisiert ist, eingestellt ist.

Die Kenntnis dieser Tatsache ist von außerordentlicher Bedeutung für die Erklärung der natürlich vorkommenden Arsenfestigkeit, die man in der Mikrobiologie ziemlich häufig findet. So ist z. B. — und Dr. MARKS hat das im Speyerhause näher studiert — die Hefe von Natur arsenfest. Sie ist es aber nicht, weil sie mit Arsenikalien in Berührung kommt, sondern weil im Gärprozeß offenbar Substanzen entstehen müssen, die nach Art eines Orthochinons wirken.

Ganz besonders wichtig ist aber die Tatsache, daß Variationen der Arsenfestigkeit durch Nichtarsenikalien vorkommen können, und zwar in bezug auf den später noch zu erwähnenden Umstand, daß Trypanosomenrassen an verschiedenen Stellen ganz verschiedene Arsenfestigkeit besitzen. Möglicherweise hängt das mit den Verhältnissen der Ernährung oder der Bakteriendegeneration zusammen und es wird das, was ich früher in der „*Croonian Lecture*“ sagte: „Sage mir was Du ißt und ich will Dir sagen was Du bist“, vielleicht auch nach dieser Richtung hin sich bewähren.

Ein dritter Punkt betrifft den Umstand, daß die komplizierten organischen Arsenikalien nicht nur vermittels des Arsenozeptors an die Trypanosomenzellen verankert werden, sondern daß auch die in ihnen enthaltenen Nebengruppierungen, die Amidogruppe, die Chlorgruppe, von bestimmten Rezeptoren der Zelle gefesselt werden, ähnlich dem Schmetterling, der mit verschiedenen Nadeln aufgespannt ist.

Dieses Prinzip ist für die Synthese der Arzneimittel von der allergrößten Bedeutung und es wird der Heilstoff besonders wirksam sein, der von einer möglichst großen

Zahl verschiedener Rezeptoren des Protoplasmas gefesselt werden kann. Durch eine solche multiple chemische Verankerung wird auch natürlich die betreffende chemische Substanz an der Zelle besonders fest fixiert. Ich habe früher schon diese Anschauung an einer Reihe von Tatsachen aufgeführt.

Leider muß ich es mir versagen, hier auf nähere Einzelheiten der Versuche einzugehen und will nun gleich zur Besprechung der Erfahrungen übergehen, die ich bei der Schlafkrankheit gemacht habe. Vorausschicken will ich, daß ich hier ein Gebiet angetroffen habe, dessen Bearbeitung die allergrößten Schwierigkeiten geboten hat und heute noch bietet, daß ich Schritt für Schritt hier ganz unerwarteten Hemmissen begegnet bin, deren Überwindung noch der Zukunft vorbehalten ist.

Schon mit der großen Entfernung zwischen hier und den Schlafkrankheitsgebieten beginnen diese großen Schwierigkeiten; mit der Länge der zur Erreichung eines bestimmten Resultats notwendigen Zeit, und insbesondere mit der Unmöglichkeit, einen fortlaufenden schnellen Kontakt mit den behandelnden Ärzten herzustellen. Letzteres aber ganz besonders ist die allerste Voraussetzung eines wirksamen therapeutischen Vorgehens und ich darf wohl den schnellen Erfolg bei dem 606 an erster Stelle der Tatsache zuschreiben, daß eine leichte und schnelle Kommunikation mit den Behandlungsstellen möglich war.

Weiter erschwert wird die Aufgabe dadurch, daß das Schlafkrankheitsproblem insofern überhaupt in einer allgemeinen Weise nicht gelöst werden kann, sondern daß die Parasiten in den verschiedenen Gegenden differente Resistenzen aufweisen. So sind z. B. die Togoparasiten durch Arsenikalien weit leichter angreifbar, als diejenigen am belgischen Congo und in Ostafrika. Es scheint auch sonderbarer Weise, als ob die Empfindlichkeit der Patienten gegen die Arzneistoffe ebensolche *geographische* Verschiedenheiten aufweisen, und daß Dosen von bestimmten Arzneistoffen, die in einer Gegend anstandslos vertragen werden, in einer anderen Schädigungen schwerster Art hervorrufen können. Es ist einleuchtend, daß es durch diese letzteren Momente unmöglich geworden ist, therapeutische Erfahrungen, die an einem Platz gemacht werden, ohne weiteres auf eine zweite Stelle zu übertragen.

Eine Hemmung findet die Aufgabe auch durch den Umstand, daß es in der Eigenart der afrikanischen Verhältnisse gelegen ist, die Neger im allgemeinen erst in einem Stadium weit vorgeschrittener Erkrankung unter Beobachtung zu bekommen, also zu einer Zeit, wo die Krankheit der Behandlung erheblichen Widerstand leistet. Wenn man neue Mittel ausprobieren will, ist es aber das zuerst notwendige, dieselben an leichten Fällen zu erproben und erst allmählich zu den schwierigeren Formen überzugehen. Ich verweise in dieser Beziehung auf das Tuberkulin, das seinerzeit nur aus dem Grunde, weil es gleich an viel zu schweren Fällen ausprobiert wurde, damals einen vollständigen, wenn auch ungerechtfertigten Check erlitten hat. Noch bedeutsamer aber ist, daß es in Afrika außerordentlich schwierig ist, einen genauen Einblick in den Grad der Erkrankung zu gewinnen. Allerdings sind von unseren erfahrenen Tropenärzten die verschiedenen Stadien, in leicht, mittel und schwer eingeteilt worden, aber um die Heilchancen genau abwägen zu können, dazu genügt diese Einteilung nicht. Hier handelt es sich einfach um die Frage: ist bei einem bestimmten Patienten das Zentralnervensystem noch frei von Parasiten, fehlt jede Zellvermehrung, so ist der Fall ein leichter, *und nur dann* ein leichter! Zeigen sich aber Veränderungen in der Cerebrospinalflüssigkeit, so ist der Fall, selbst wenn er klinisch als erstes Stadium imponiert, für die Behandlung als ein schwerer zu betrachten. Nicht der klinische Befund, sondern nur die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit entscheidet hier über die therapeutische Prognose und es ist in dieser Beziehung außerordentlich zu bedauern, daß nur an sehr wenig Stellen es möglich ist, diese wichtigste, für die ganze Behandlung einzig in betracht kommende Encharese vorzunehmen.

Es ist ja sehr wunderbar, daß nicht bei jedem Fall von Schlafkrankheit, Trypanosomen die doch durch ihre große Emigrationsfähigkeit ausgezeichnet sind und die im Blute kreisen, nicht gleich von Anfang an in die Cerebrospinalflüssigkeit gelangen. Aber ähnliche Geheimnisse finden wir ja auch bei der Syphilis, bei der die Lokalisation der ebenso beweglichen Spirochaeten im zentralen Nervensystem (die zu Tabes und Paralyse führt) nicht regulär ist.

Gleich im Anfang meiner Studien, die ich in Gemeinschaft mit Dr. FRANKE ausführte, hatte sich gezeigt, daß wenn man Trypanosomen chemotherapeutisch abtötet, im Blute dieser Tiere Antistoffe auftreten. Ich habe dann im Verein mit RÖHL und Fräulein GULBRANSEN diese Verhältnisse eingehend studiert und es hat sich hierbei folgendes ergeben: Infiziert man eine Maus mit einer bestimmten Trypanosomenart und heilt das Tier durch ein geeignetes Arsenikale, so kann man beobachten, daß eine zweite Infektion mit der gleichen Trypanosomenart zunächst nicht angeht. Aber nach mehr oder weniger langer Zeit tritt doch eine Erkrankung ein und man kann nachweisen, daß die so erhaltene Trypanosomenart nicht mehr identisch ist mit der ersten, A, sondern eine neue Rasse, B, darstellt. Es läßt sich weiter nachweisen, daß die Antikörper, die durch A erzeugt werden, B nicht beeinflussen, und daß umgekehrt die Antikörper, die durch B erzeugt werden, A nicht mehr beeinflussen.

Es hat sich bei den Versuchen an der Maus gezeigt, daß sich so eine große Varietät von verschiedenen Trypanosomenrassen differenzieren läßt. Heilt man z. B. eine Maus, die mit Stamm A infiziert ist, mit einer zur wirklichen Sterilisierung nicht ausreichenden Dosis, so tritt ein Rezidiv ein, das die Rasse B darbietet. Verfährt man mit dem Rezidiv in ähnlicher Weise, so tritt eine Rasse C auf, die von A und B verschieden ist. Fährt man in dieser Behandlung fort, so erhält man schließlich im Blut eine ganze Reihe von verschiedenen Antikörpern, A, B, C, D usw. und jeder neu entstandene Rezidivstamm enthält eine Rasse, die gegen die verschiedenen vorgelegten Antikörper immun ist.

Wir sehen also, daß die Schwierigkeit der Trypanosomenbekämpfung — und das gilt auch von der Lues — darin beruht, daß eine große Reihe verschiedenartiger Wuchsformen möglich ist, die eine radikale Wirkung des Serums verhindern und aufheben.

Vergleichen wir hiermit z. B. Rekurrens so liegen hier die Verhältnisse viel günstiger: nach 3 oder 4 Anfällen ist die Rekurrenserkrankung spontan geheilt. Es heißt dieses, in die Sprachweise der Rezidive übersetzt, daß nur 3 oder 4 Rekurrenzvarietäten im Organismus existieren können. Sind diese der Reihe nach durchgemacht, so enthält der Organismus die vier notwendigen Antikörper und kann daher ein Rezidiv nicht mehr auftreten.

Nun würde man ja ohne weiteres sagen, daß nach Analogie des Rekurrens eigentlich auch jede Schlafkrankheit spontan heilen könnte und heilen müßte, indem zu einer gegebenen Zeit ja einmal alle Möglichkeiten erschöpft und alle denkbaren Antikörper gebildet sein müßten. Ein solcher Fall kann vorkommen und tritt z. B. gelegentlich bei Ziegen ein, die nach einer Infektion spontan zur Heilung kommen können und die dann eine ganze Menge verschiedener Antikörper im Blut beherbergen. Solches müßte auch bei Menschen schließlich eintreten, *wenn er es aushalten könnte*.

Sie sehen also, welche außerordentlich großen und unerwarteten Schwierigkeiten sich der Bekämpfung der Schlafkrankheit gerade an den Stellen ihrer Hauptherde entgegenstellen. Kleine Dosen sind unwirksam und bringen die Gefahren der Überempfindlichkeit, andererseits wirken ganz große Dosen, die ohne Gefährdung nicht überschritten werden können, nur bei der Togoform, nicht aber mit Sicherheit bei der ostafrikanischen Schlafkrankheit.

Auf jeden Fall war es aber doch von großer Wichtigkeit, daß in Ostafrika Versuche gemacht worden sind, die Effekte eines mildernden Vorgehens zu studieren und auch

mit dem Arsenophenylglycin die eigentlich naheliegende Etappenbehandlung durchzuführen. Leider hat sich aber dabei herausgestellt, wie aus den Versuchen von Professor KLEINE, Dr. ECKARD, Dr. ULLRICH und Dr. SCHERSCHMIDT hervorgeht, daß bei dem Arsenophenylglycin dieser Weg nicht gangbar ist, indem durch häufige Anwendung kleiner Dosen Überempfindlichkeit hervorgerufen wird, die bei weiter fortgesetzter Behandlung zu außerordentlich gefährlichen Erscheinungen führen kann, insbesondere zu schweren Hautaffektionen oder Leberentzündungen. Es tritt dann der eigentümliche Fall ein, daß eine ganz kleine Dose, die bei einem nicht vorbehandelten Menschen ganz unbedenklich ist, die allerschwersten Folgen nach sich ziehen kann. — Einem Brief von Herrn Dr. v. RAVEN vom 7. Dezember 1909 entnehme ich in dieser Beziehung folgendes:

„Was nun die Dosierung des Arsenophenylglycins betrifft, so bin ich nach verschiedenen Versuchen auch zu der Überzeugung gekommen, daß die einmalige Anwendung in möglichst hoher Dosis und eine eventuelle Wiederholung der Injektion bei Wiederauftreten der Parasiten der empfehlenswerteste Modus ist. Erwachsene vertragen fast ausnahmslos je 1,0 g an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, oder mit 1 Tag Zwischenpause ohne jede Störung, während häufiger wiederholte Injektionen in 10, 20 und 30 tägigen Zwischenzeiten in einem großen Prozentsatz der Fälle ernste Störungen im Gefolge haben. Ebenso sind häufig wiederholte kleine Dosen durchaus zu verwerfen. Ich habe eine Serie von 20 Kranken mit jeden dritten Tag wiederholten Injektionen von 0,3 g zu behandeln versucht. Schon nach der 3., 4. und 5. Injektion mußte ich die Behandlung aufgeben, da drohende Störungen bei 6 Kranken eintraten.“

Wie aus diesem Bericht ersichtlich ist, wird eine Doppelinjektion von 1,0, also in toto = 2 g gut ertragen, während bei verzettelten Dosen schon weit kleinere Mengen, 0,9—1,2 g gefährlich werden können. — Diese Erscheinung, die offenbar mit der Eigenart des Menschen zusammenhängt und die bei den außerordentlich zahlreichen Tierversuchen nie zutage getreten ist, begründet sich vielleicht darin, daß das Arsenophenylglycin und ähnliche Verbindungen im Gegensatz zum Atoxyl relativ lange in den Organen sitzen bleiben und so eine biologische Umstimmung bedingen können. Die zweite Injektion trifft also nicht mehr eine vollkommen normale Zelle, sondern schon ein gereiztes Organ und kann eine weitere, zunächst immer noch latent bleibende Schädigung hervorrufen, bis dann schließlich die Summe der Partialschädigung so groß geworden ist, daß schließlich auch eine ganz kleine Injektion den Schaden zum Ausbruch bringt. Diese Summation erinnert, um einen groben Vergleich heranzuziehen, an die frühere barbarische Methode der Züchtigung, indem die Stockschläge im Laufe mehrerer Tage immer auf dieselbe Stelle appliziert wurden, so daß jede folgende Züchtigung ein immer mehr alteriertes und entzündetes Hautorgan antraf.

Soweit ich es jetzt übersehen kann, ist die Etappenbehandlung bei Arsenophenylglycin in der Zukunft zu verlassen, und zwar sind es besonders drei Momente, die hier in Betracht kommen:

1. der Umstand, daß eine bestimmte Dose, die bei einmaliger Anwendung nicht ausreicht, den Körper von Parasiten zu befreien, dazu auch nicht imstande ist, wenn sie häufiger wiederholt wird;
2. der schließlich Eintritt der Überempfindlichkeit, der, abgesehen von den obenerwähnten Gefahren, dem Organismus auch noch weiteren Schaden bringt,
 - a. indem es unmöglich wird, die für die Vernichtung der Trypanosomen nötigen weiteren Steigerungen zu den wirksamen Dosen vorzunehmen,
 - b. indem bei dem überempfindlichen Organismus durch die erhöhte Arsenavidität der Organe das Arsenophenylglycin von den Parasiten abgelenkt und diese so der Wirkung desselben entzogen werden,
 - c. Eintritt der Arsenfestigkeit.

Ich habe daher die Hoffnung, daß die Prinzipien, die ich für die Chemotherapie von Anfang an aufgestellt hatte: durch *einen möglichst kräftigen Schlag* eine Sterilisation des Körpers und damit volle Heilung zu erzielen, sich auch hier noch bewähren dürfte. Wenn man in diffizilen Fällen mit einem einzigen Heilstoff nicht zum Ziele kommt, hat eine rationelle *Kombinationstherapie* in Aktion zu treten. Sich unter allen Umständen auf die Anwendung eines einzigen Mittels zu kaprizieren, scheint mir der Sachlage nicht zu entsprechen und wäre ebenso unlogisch, als ob man eine Schlacht nur mit einer einzigen Truppengattung durchführen wollte. Es handelt sich bei der Bekämpfung der Parasiten darum, dieselben gleichzeitig möglichst von allen Seiten anzugreifen. Allerdings wird ein solches konzentriertes Vorgehen, wie es dem Sinne der Therapie magna sterilans entspricht, immer etwas Brüskes an sich haben, das dem bisher herrschenden therapeutischen Axiom, wie es in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten, in den lang fortgesetzten Quecksilberkuren, in der Malariabehandlung, in den Atoxylkuren bei Schlafkrankheit zum Ausdruck kommt, widerspricht und welches daher, als ungewöhnlich, einen großen Widerstand hervorgerufen hat. Nur wenig Ärzte — und ich habe hier als Kliniker besonders BACCELLI zu erwähnen — haben eine mehr heroische Therapie in den letzten Zeiten ins Auge gefaßt.

Es sind in dieser Richtung drei Möglichkeiten vorhanden:

1. Es liegt der Casus faustus vor, das heißt zur Heilung genügt eine einzige Injektion einer Dosis, die die Hälfte bis ein Drittel der Dosis tolerata beträgt. — Solche Fälle sind bei den Laboratoriumsversuchen häufig von den verschiedensten Seiten konstatiert worden. Auch bei den Versuchen von STRONG-Manila an *Cynomolgus philippensis*, die mit Surra infiziert waren, scheint die Dose von 0,1 bis 0,12, etwa die Hälfte der Dosis letalis zu genügen, um in 90% durch eine einmalige Injektion Heilung auszulösen.

2. Es liegt der Casus dubius vor: Das Mittel kann wohl eine Heilung auslösen, aber die hierzu notwendige Dosis nähert sich sehr der toxischen. Eine solche Therapie kann zwar im Tierversuch noch mit Vorteil ausgeführt werden, aber beim Menschen ist sie wegen der immerhin erheblichen Gefahren, die mit individuell verschiedener Überempfindlichkeit zusammenhängen, zu perhorreszieren. Einen solchen Fall von Casus dubius stellen die Versuche STRONGS dar, die er bei einer kleinen Surra-epidemie angestellt hat: von den Pferden konnte ein erheblicher Teil der Heilung zugeführt werden.

3. Wir haben den Casus infaustus, d. h. den Fall, in dem die Widerstandskraft der Parasiten eine so hohe ist, daß das Arsenikale als solches vollkommen versagt.

Sehr interessant sind die Resultate, die v. RAVEN erhalten hat und die aus folgender Tabelle ersichtlich sind.

Gesamtsumme der behandelten Fälle 111. Es wurden beobachtet bei der Anwendung von

Gruppe I	1.	1 mal Dosis	1—10 mgr pro kg	1 = 100,00 Proz.	Misserfolge
	2.	36 „	10—20 „	20 = 55,56 „	„
	3.	21 „	20—30 „	7 = 33,33 „	„
	4.	23	30—40 „	5 = 21,70 „ .	„
	5.	29 „	40—50 „	0	„
Gruppe II	6.	20 „	50—60 „	0	„
	7.	3 „	60—70 „	0	„
	8.	1 „	70—80 „	0	„

Wie hieraus zu ersehen ist, ist der erreichte Erfolg ausschließlich abhängig von der Größe der Dosis; kleine Dosen haben einen gewissen Effekt, aber eine sichere Sterilisierung ist nur durch die Injektion einer großen Dose zu erwarten.

Auf jeden Fall ist durch die ausgezeichnete Untersuchung der prinzipiell wichtige Nachweis erbracht, daß auch bei der Togoform der Schlafkrankheit, die ich für leichter angreifbar halte, eine Sterilisatio magna möglich ist, daß also das, was im Tierversuch so unzählige Male erreicht ist, auch beim Menschen durchzuführen gelingt.¹

Dagegen lagen leider die Verhältnisse in Ostafrika und auch am Congo viel schwieriger. Hier bin ich Herrn Prof. Dr. A. BRODEN zu ganz besonderem Dank verpflichtet, der an dem reichen Material der Station in Leopoldville in langen Jahren die größten Erfahrungen über Schlafkrankheit gesammelt und seit langer Zeit sich mit größtem Eifer der Ausbildung der Arsenophenylglycintherapie, neuerdings auch der Salvarsantherapie gewidmet hat. BRODEN hat festgestellt, daß bei den Schlafkranken am Congo auch größte Dosen Arsenophenylglycin, selbst bei frischer Erkrankung, keine sichere Heilung garantieren; er ist deshalb dazu übergegangen, eine Kombinationstherapie anzuwenden und wählte dazu an erster Stelle das Tryparasan, das Dichlor-p-rosanilin. Dasselbe ist von Dr. LUDWIG BENDA dargestellt und von BROWNING, RÖHL und LEWIS MARKS im Tierversuche geprüft. Ich hatte für diese Kombinationstherapie das Tryparasan besonders aus dem Grunde vorgeschlagen, weil es, wie experimentell sicher nachweisbar ist,

1. an einem andern Rezeptor der Trypanosomen angreift als die andern Arsenikalien. Es wird das dadurch bewiesen, daß Parasiten, die gegen Arsenophenylglycin fest sind, gegenüber dem Tryparasan sich so empfindlich zeigen, wie normale Parasiten und vice versa.

2. weil im Tierversuch bei Kaninchen die Kombination von Tryparasan und Arsenophenylglycin sich ganz ausgezeichnet gut bewährt hat. So gelang es, ein trypanosomen-infiziertes Kaninchen zu heilen, dem pro kg Körpergewicht 0,015 g Arsenophenylglycin (es ist das etwa der 17. Teil der Dosis toxica) injiziert und gleichzeitig per Schlundsonde ein größeres Quantum des gänzlich unschädlichen Tryparasons zugeführt wurde. BRODEN erbrachte dann den Nachweis, daß auch bei Menschen relativ geringe Mengen Tryparasan (3 g pro Tag, intern verabreicht) ein passagäres Verschwinden der Trypanosomen herbeiführen. Aber er, und unabhängig von ihm Dr. v. RAVEN, zeigte auch, daß man von diesem Farbstoff weit höhere Gaben per os darreichen kann, indem schlafkranke Neger pro Tag 10—12 g, in Dosen zu 2 g fraktioniert, ohne jeden Nachteil vertragen. Die Methode, die BRODEN längere Zeit angewandt hat, ist, wie er schreibt, folgende:

„Ganz neue, nicht behandelte Trypanosekranken bekommen auf 3 Tage jeden Tag 8—9 g Tryparasan per os. Während der Tryparasanbehandlung oder nach derselben — also eventuell 4—5 Tage — Einspritzung von 2 Dosen Arsenophenylglycin.

Die Einspritzung erfolgt intramuskulär oder ins Blut. Einige Kranke erhalten einfacher 2×1 g, andere $2 \times 0,02$ oder 0,03 g pro Kilogramm.

Mehrere meiner Kranken im ersten Stadium sind nach 4, 5 oder 6, auch 7 Monaten in ‚guérison apparente‘, das ist ausgezeichneter Allgemeinzustand, Zunahme des Körpergewichts, periphere Sterilisation, normale Cerebrospinalflüssigkeit.

Andere Kranke, in nicht zu sehr vorgeschrittenem Zustand, haben sich ziemlich erholt; Zunahme des Körpergewichts, periphere Sterilisation, aber normale Cerebrospinalflüssigkeit. Mehrere solcher Kranken melden sich wieder arbeitsfähig und bitten, das Spital verlassen zu dürfen.“

Wie Sie sehen, ist somit nach der langen Arbeit und unendlichen Mühe wenigstens ein gewisses Resultat erzielt worden, das uns hoffen läßt. Aber wieviel Sorge, Mühe und Enttäuschungen dahinter verborgen ist, kann sich schwerlich ein Außenstehender

¹ In dieser Beziehung darf ich vielleicht gleich erwähnen, daß auch mit dem Salvarsan (dioxydiamidoarsenobenzol) bei zwei Krankheitsgruppen diese Therapie sterilisans magna schon erfolgreich durchgeführt worden ist. Es sind dies: Rekurrenz nach den Feststellungen von Iversen und anderen, und die Frambösie nach den Versuchen von Strong.

vorstellen. Ich will in dieser Beziehung nur erwähnen, daß etwa ein Zentner Arsenophenylglycin im Laufe der Jahre in kleinen Mengen hergestellt, in Vakuumröhren abgefüllt, eingeschmolzen und verschickt worden ist. Manche von Ihnen werden sagen: „Parturiunt montes, nascitur ridiculus mus“.

Aber, meine Herren, vergebens war diese schwierige Arbeit doch nicht, indem gerade sie mir helle Klarheit über die Bearbeitung chemotherapeutischer Probleme gebracht hat und also sie es gewesen ist, die den schnellen Siegeslauf von 606 ermöglicht hat. Die Analyse der Schlafkrankheitsbekämpfung zeigt in klarster Weise, wo die Türen, die zum Erfolg führen, verrammelt sind. Und sonderbarerweise ist diese so schwer überwindbare Grenze nicht ein festes Gewebe, sondern die dünne Membran von mikroskopischer Feinheit, die Epithelhaut, die dem Arzneimittel den Zutritt zum Parasiten versperrt.

Und wenn ich nun hier, um auf unseren Ausgangspunkt zurückzugreifen, nochmals auf die Paralyse zu sprechen komme, die im Gegensatz zu den anderen syphilitischen Erkrankungen so außerordentlich schwer zu beeinflussen ist, so dürfte am letzten Ende es auch dasselbe Hemmnis sein, welches den großen Unterschied zwischen Meta- und Parasyphilis einerseits und den gewöhnlichen syphilitischen Erkrankungen andererseits bedingt. Gerade über die Beeinflussung des zentralen Nervensystems sind ja von meinem verehrten Freunde und Mitarbeiter KONRAD ALT so ausgedehnte Erfahrungen gesammelt worden und es ist ihm gelungen, in einem Teil der Fälle auch sehr schöne Resultate zu erzielen. Aber ich glaube, daß es sich hier immer um die Beeinflussung direkt syphilitischer Infiltrate handelt, in denen die Parasiten dem durch das Blut zugeführten Arzneistoff zugänglich sind. Ob dagegen das spezifisch Metasyphilitische noch gefaßt werden kann, ist sehr zweifelhaft und hat dementsprechend auch ALT die Hauptaufgabe in der *Verhütung* der Paralyse gesehen und ausdrücklich hervorgehoben, daß sich Behandlungschancen überhaupt nur bieten, wenn das „allererste Wetterleuchten“ der Paralyse erkannt ist.

Nun, meine Herren, Sie sehen, daß der Behandlung der Paralyse im wesentlichen dieselbe Schwierigkeit gegenübersteht, wie der Schlafkrankheit, und Sie selbst, die lange Jahre Ihres Lebens und Ihre beste Arbeit der Bekämpfung dieser Krankheit gewidmet haben, werden keinen Stein auf mich werfen, wenn die Resultate der Schlafkrankheitsbekämpfung keine so glänzenden sind wie der Laie vielleicht erwarten möchte. Es handelt sich hier um Aufgaben von eminentester Schwierigkeit und ein Weg, dessen Begehen Gefahren mannigfachster Art bringt. Aber daß wir uns deswegen dieser Aufgabe nicht entziehen dürfen, daß wir vielmehr alle unsere Kräfte daran setzen müssen, hier vorwärts zu kommen, das ist wohl auch Ihrer aller Überzeugung und ich glaube auch, daß wir hier mit Geduld und Mühe noch etwas erreichen werden, wenn wir nur weiter alle unsere Kraft dieser wichtigen Aufgabe weihen.

Vielleicht handelt es sich darum, neue Arzneistoffe zu finden, die die Rückenmarkhäute durchdringen, und so halte ich es nicht für ausgeschlossen — so paradox es vielleicht scheinen mag — daß die Bekämpfung der Schlafkrankheit vielleicht in den deutschen Irrenanstalten und psychiatrischen Kliniken mehr gefördert werden wird als in den Schlafkrankenlagern von Afrika.

Die Salvarsantherapie: Rückblicke und Ausblicke*†

P. EHRLICH

Sehr geehrte Herren! Ich bin der Einladung, heute vor Ihnen über Dioxydiamido-arsenobenzol zu sprechen, gern nachgekommen und möchte den jetzigen Zeitpunkt, der für mich gewissermassen den Abschluss einer langen und mühseligen Kampagne darstellt, benutzen, um in kurzen Zügen den gegenwärtigen Stand der Angelegenheit zu erörtern.

Ich habe schon wiederholt — und zuletzt in Königsberg, dann in meinem mit HATA herausgegebenen Buch — die Prinzipien, die ich bei der praktischen Erprobung zu verfolgen für notwendig hielt, in kurzen Zügen skizziert. — Während man sich früher begnügt hat, neue Mittel an vereinzelten Kliniken an wenigen Fällen, die zuweilen nicht einmal die Hundert erreichten, probieren zu lassen, glaube ich, dass in Zukunft ein solcher Modus procedendi nicht mehr angängig ist, da sich vielfach gezeigt hat, dass unter diesen Umständen auch Arzneimittel in die allgemeine Praxis gelangen, die nachträglich bei der Erprobung im Grossen Schädlichkeiten und Mängel aufweisen, die sich in der Hand der wenigen erfahrenen Erprober nicht gezeigt hatten. Denn die Hoffnung, dass mit dem Ideal der modernen Therapie, d. h. mit vollkommen unschädlichen Substanzen, eine Heilwirkung im Körper ausgelöst werde, scheint mir fast gänzlich ausgeschlossen zu sein. Mit einer gewissen Toxizität wird man stets zu rechnen haben; dieselbe darf nur nicht eine solche sein, dass im Verhältnis zur vorliegenden Krankheit die Gefahrchance eine irgendwie grosse ist, also die negative Seite überwiegt. In dieser Beziehung dürfte es sich empfehlen, bei differenten Arzneimitteln, zumal denen der Arsenikreihe, eine ausgiebige Erprobung vorzugehen zu lassen, die im wesentlichen in die Hände erster Fachmänner gelegt wird. Ich glaube, das wird auch der Weg der Zukunft sein müssen und ich darf daher vielleicht die Missstände und Unannehmlichkeiten berühren, die hierbei zutage getreten sind. Derartige Übelstände waren ja — und ich verweise hier auf die Periode der Tuberkulin- und Diphtherieserumerprobung — immer die Regel, wenn auf einmal eine bestimmte Substanz von der ganzen Ärzteschaft verlangt wurde, die Vorräte aber nicht ausreichten, auch nur den hundertsten Teil der Wünsche zu erfüllen. Und gerade bei Salvarsan, dessen Vorerprobung leider so lange gedauert hat, traten die hierdurch bedingten Missstände in ganz besonders scharfer Weise hervor. Ich kann die Versicherung abgeben, dass ich bei der Verteilung des Mittels mich nur von sachlichen Gründen habe leiten lassen und dass ich mich bemüht habe, das Präparat in die allerbesten Hände zu geben. Natürlich war das nur bis zu einem gewissen Zeitpunkt möglich; ich konnte, als die Nachfrage schliesslich die Lieferungsmöglichkeit bedeutend überstieg, selbst hervorragende Fachkollegen, die sich zu spät gemeldet hatten, nicht mehr berücksichtigen. Für die Fernerstehenden mochte es vielleicht den Anschein haben, als ob gewisse Ärzte absichtlich beiseitegeschoben würden; und dieser Umstand war es besonders, der im Verein mit anderen wachsende Erregung weiter Kreise hervorgerufen hat. Es ist schwer zu sagen, wie sich derartiges in Zukunft wird vermeiden lassen.

Besonders heftigen Angriffen war mein Modus procedendi ausgesetzt von seiten des Auslandes, wo man zum Teil in dem neuen Mittel eine Konkurrenz und eine Gefährdung eigener Erfindungen erblickte, oder sich von Motiven leiten liess, auf die näher einzugehen ich unter meiner wissenschaftlichen Würde halte. Am weitesten

* [Reprinted from *Münch. med. Wschr.*, 1911; cf. Bibl. 225.]

† [Fortbildungsvortrag, gehalten in Frankfurt a. M. am 8. Dezember 1910.]

ist in dieser Beziehung HALLOPEAU gegangen, der die ganze Erprobung wesentlich als eine grosse inusuelle Reklame ansah. Ich habe dazu zu bemerken, dass ich das Präparat an *Freunde* und *Gegner* in gleicher Weise abgegeben habe, da es mir ausschliesslich eben um eine unparteiische Erprobung des Mittels zu tun war. Ich habe auch den Erprobern vollständig freie Hand gelassen und nur als einziges Aequivalent die Bitte ausgesprochen, mir die gemachten Beobachtungen und erzielten Resultate mitzuteilen. Ein Zwang oder irgendeine Beeinflussung der Publikationen hat mir vollständig ferngelegen und ich habe niemals daran gedacht, sie zu versuchen, da eben dadurch das Bild getrübt worden wäre. Zurzeit liegt eine sehr grosse, fast an mehrere hundert grenzende Zahl von Publikationen vor, zum Teil von den tüchtigsten Vertretern der wissenschaftlichen Welt, in denen die Vorteile und Nachteile des Mittels, die Unfälle und Nebenerscheinungen, auch Todesfälle eingehend besprochen sind. Ich muss es daher als eine tiefe Ungerechtigkeit betrachten, wenn mir von HALLOPEAU vorgeworfen wird, als ob von meiner Seite eine Politik des Versteckspiels getrieben und ungünstige Berichte unterdrückt würden.¹ Es ist ja ganz selbstverständlich, dass die Publikation den Autoren allein zusteht und es absolut undenkbar ist, dass das gesamte ungeheuer grosse Material etwa von mir hätte bearbeitet werden können. Ich muss mich daher darauf beschränken, aus der Summe der vorliegenden Erfahrungen generelle Punkte, die für die Frage der Applikation, Indikation und Kontraindikation von Bedeutung sind, herauszugreifen und kurz zu skizzieren.

Aber selbst die Verfolgung der wichtigsten Fälle wird jetzt, nachdem die Behandlung mit Salvarsan eine immer steigende Ausdehnung angenommen hat, kaum mehr möglich sein und ich glaube daher, dass ich nach dieser mühevollen und aufregenden Periode mich von der aktiven Erprobung des Mittels zurückziehen kann. Ich habe meine Zusage, dass Salvarsan erst dann freigegeben werden solle, wenn es an einer grossen Zahl von Fällen (20—30000) erprobt sein würde, gehalten; die Wirkung des Mittels, die Indikationen und Kontraindikationen, die Dosen und die Gefahren sind festgestellt, so dass ich jetzt meine Vorarbeit als abgeschlossen betrachten kann.

Und wenn zurzeit auch die übertriebenen Hoffnungen, dass mit einmaliger Injektion einer relativ kleinen Dosis die Syphilis in einem grossen Prozentsatz der Fälle sofort ausgerottet werden kann — zu denen meine Äusserungen übrigens nie Veranlassung gegeben haben — sich nicht erfüllt haben und an Stelle des übertriebenen Optimismus vielfach ein ebenso unberechtigter Pessimismus getreten ist, wenn gewisse ernste Erscheinungen (**FINGERS Neurorezidive**) Bedenken wegen der Anwendung erregt haben, so halte ich auch diesen Umstand durchaus nicht für nachteilig für die Freigabe des Mittels, da es geeignet ist, die Ärzte zu bestimmen, bei der Anwendung von Salvarsan Vorsicht walten zu lassen und die Patienten durch Aussicht auf Unerfüllbares nicht zu enttäuschen. — Ebensowenig kann ich in dem Umstand, dass über die beste Behandlungsform und die beste Dosierung ein definitives Urteil noch nicht gewonnen ist, einen Hinderungsgrund erblicken. Man wird auch nicht verlangen können, dass ein so schwieriges Problem wie das der Syphilisbehandlung mit ihren verschiedensten Manifestationen im Lauf eines halben Jahres eine definitive Lösung findet; — ist dieses doch nicht einmal mit Quecksilber der Fall, trotz jahrhunderte-langer Erfahrung!

Aber auf jeden Fall kann als festgestellt gelten, dass wir jetzt doch einen ungefähren Überblick haben über die Grösse der anzuwendenden Dosen, ihr Variieren nach Art der Infektion, über die Möglichkeit der Wiederholung der Injektionen. Auf Grund

¹ Dies muss aus dem Munde von *Hallopeau* umso verwunderlicher erscheinen, als über das Hektin, als dessen Propagator er auftritt, re vera, trotzdem Tausende von Fällen behandelt sein sollen, ausführliche Berichte, die eine irgendwie nennenswerte Zahl umfassen, nicht vorliegen und auch Missstände, die mit der Anwendung des im Gegensatz zu 606 absolut ungefährlich sein sollenden Mittels verbunden sind, insonderheit die Akustikusschädigungen, von seiner Seite spät und nur auf Interpellation erwähnt werden.

dieser Erfahrungen ist die Möglichkeit eines rationellen Ausbaues der Therapie gegeben.

Nach diesen mehr allgemeinen Vorbemerkungen möchte ich nun, da es unmöglich ist, in einem Vortrage das ganze vorliegende Material auch nur annähernd zu würdigen, auf einzelne Punkte eingehen, die mir von Bedeutung scheinen. Ich lasse hier auch den chemischen Teil und die Präparationsmethoden der verschiedenen Lösungen ausser acht, da dieses alles, wie auch die allgemeinen Resultate der Salvarsanbehandlung Ihnen allen ja bekannt ist.

Wir wissen jetzt, dass das Präparat eines der mächtigsten Spezifika gegen die Syphilis darstellt, das gewöhnlich an Schnelligkeit der Wirkung die üblichen Behandlungsmethoden bei weitem übertrifft. Wenn trotzdem dem Präparat vielfach mit Misstrauen begegnet wird, so kommt das daher, dass über seine Nebenwirkungen zum Teil durchaus entstellte und irrite Berichte in die Öffentlichkeit gelangt sind.

Insbesondere ist es hier die schädigende Wirkung auf die Sinnesorgane, die so oft schon in den Vordergrund geschoben wurde, und zwar zunächst die *Amaurose*. Von Anfang an ist auf Grund der Erblindungsfälle, die bei Atoxyl und auch bei Arsazetin aufgetreten sind, der Verdacht ausgesprochen worden, dass Salvarsan die gleichen Nebenwirkungen verursacht. Ich habe im September durch Rundfrage festgestellt, dass unter damals 8000 Fällen nicht ein einziger Erblindungsfall vorgekommen war. Ich muss es daher als absichtliche Entstellung bezeichnen, dass HALLOPEAU diese meine Feststellungen anzweifelt und—ohne Beweise anzuführen—die Mär von den Erblindungsfällen aufrecht erhält. Von den 4 von ihm erwähnten Fällen sollen 2 in der LASSARSchen Klinik in Berlin vorgekommen sein. Diese Behauptung entbehrt jedoch jeder Grundlage, da es sich immer wieder um dasselbe, von mir schon widerlegte Gerücht handelt. Bei dem 3. der von HALLOPEAU zitierten Erblindungsfälle ist dem Betreffenden 10 Minuten lang schwarz vor den Augen geworden und der 4. Fall endlich soll einen Tabesfall betreffen. Dieser letztere ist aber, weil ohne literarischen Hinweis, überhaupt nicht kontrollierbar.

Seit dieser Zeit ist mindestens die dreifache Zahl von Fällen behandelt worden und es ist seitdem ein einziger Fall vorgekommen, bei dem anscheinend infolge der Injektion eine Netzhautatrophie eingetreten ist. Es handelt sich um einen der von FINGER-Wien berichteten Fälle:

22jährige Patientin, die wegen Lues maligna längere Zeit behandelt worden war und welche am 6. Juli 0,4 g Salvarsan in Emulsion nach WECHSELMANN erhielt. Am 5. Oktober, also 3 Monate später, klagte sie über Sehstörungen; es zeigte sich eine beiderseitige Einschränkung des Gesichtsfeldes, Pupillendifferenz, also eine beginnende Optikusatrophie.

Ich kann aber nicht unterlassen hier zu erwähnen, daß diese Patientin in dem vorhergehenden Jahr andauernd mit Arsenikalien behandelt worden war, indem sie an einer anderen Klinik vom 16. IV. bis 10. V. 30 Arsazetininjektionen erhalten und dann in der folgenden Zeit 4 intensive Enesolkuren durchgemacht hatte, letztere wie folgt:

11. VIII.—19. IX.	= 28	Enesolinjektionen
25. X.—8. XI.	= 9	"
19. XI.—22. XII.	= 18	"
8. III.—28. III.	= 14	"

Es handelt sich also hier um eine Patientin, die *fast ein ganzes Jahr unter der Einwirkung organischer Arsenikalien* gestanden hat, und das ist nach meiner Überzeugung ein Moment, das von ganz besonderer Bedeutung für die Auffassung dieses Falles sein muss. Denn die Geschichte der Atoxylerblindungen hat gezeigt, dass unter dem Einfluss von Arsenikalien eine spezifische Überempfindlichkeit des Auges leicht entstehen kann, die ich darauf zurückführe, dass die Arsenozzeptoren der Netzhaut eine erhöhte Avidität für Arsenikalien gewonnen haben. Solche Über-

empfindlichkeiten sind rein funktioneller Natur und sie treten eben nur dadurch zutage, dass bei Einwirkung der betreffenden Arzneimittel besonders leicht Schädigungen verursacht werden. So hat sich, um nur einen interessanten Fall zu erwähnen, gezeigt, dass Arsazetin, bei frischen Erkrankungen angewendet, ungefähr dieselbe Wirkung ausübt wie das Atoxyl, dass es sich aber ungünstiger verhält, wenn es nach vorhergegangenen Atoxylkuren injiziert wird,² während unter diesen Umständen das Atoxyl noch gute Wirkung hat. Es ergibt sich also hieraus, dass frühere Atoxylkuren eine Überempfindlichkeit des Auges gegen bestimmte Arsenikalien, die garnicht mit dem Atoxyl identisch zu sein brauchen, auslösen können. Dass diese Spiegeluntersuchung des Auges im Falle FINGER negativ gewesen ist, beweist nicht das mindeste, da für die leichten Atoxylschädigungen an erster Stelle ja überhaupt die Farbenprüfung massgebend ist und die Überempfindlichkeit als solche ja erst durch die Einwirkung des spezifischen Agens erkannt werden kann. Ich muss auch hinzufügen, dass ich vielfach an Stellen, die mich wegen Behandlung von Patienten, die früher intensive Atoxylkuren durchgemacht haben, fragten, abgeraten habe. Hätte mir Herr Prof. FINGER von diesem Fall und seiner Vorgeschichte Kenntnis gegeben, so würde ich entschieden abgeraten haben, die Salvarsanbehandlung durchzuführen.

Ausserdem möchte ich noch hinzufügen, dass, nachdem ich in meinen ursprünglichen Vorschriften zuerst abgeraten hatte, Augenerkrankungen überhaupt zur Behandlung zuzuziehen, später doch bei verschiedenen syphilitischen Augenaffektionen die Injektion mit Salvarsan durchgeführt wurde. Es waren das zuerst Iritiden, später auch Neuroretinitiden und Iridozykliden. Hier wurden nach den übereinstimmenden Berichten von DEUTSCHMANN, GROSS, HAVAS, IGERSHEIMER, RÖMER, SCHANZ, WECHSELMANN und SEELIGSOHN in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gute, zum Teil glänzende Resultate erzielt.³ Selbst bei der Keratitis parenchymatosa, die infolge der pathologisch-histologischen Verhältnisse sehr schwer beeinflussbar ist, konnte manchmal ein, wenn auch nur ganz geringer und langsamer Einfluss beobachtet werden. Auf Grund dieser Resultate hat man es dann auch gewagt, vorsichtig bei der schwersten Form der Netzhauterkrankungen, nämlich der Atrophia nervi optici das Mittel in Anwendung zu ziehen. Wenn das Mittel ein Retinotoxikum darstellte, so müsste eine akut eintretende Schädigung gerade bei diesen Fällen unausbleiblich sein. Re vera ist dies aber durchaus nicht der Fall gewesen — worauf als erster GROSS hingewiesen hat; — ja es ist sogar in einzelnen Stellen eine, wenn auch nur geringe Besserung erzielt worden. Hierüber sagt HIRSCH:³

„Der erste Fall beweist, dass auch ein schweres Sehnervenleiden, welches bisher eine absolut schlechte Prognose hatte, von der Ehrlich-Hatainjektion in günstiger Richtung beeinflusst wird, eine Tatsache, welche die Unschädlichkeit des neuen Mittels für den Optikus eklatanter zeigt als der Umstand, dass von den vielen Tausend bisher so behandelten Menschen mit gesunden Sehnerven keiner erblindet ist.“

Wie dem aber auch sei; wenn wir bedenken:

1. dass die Augenschädigungen durch Atoxyl 1—2 Proz. betragen haben, was bei Salvarsan bei einer Zahl von 25000 Behandelten im gleichen prozentualen Verhältnis nicht weniger als 250 bis 500 Erblindungsfällen entsprechen würde; wenn wir

² Ich habe darüber auch schon in meinem Vortrage im Verein für das ärztliche Fortbildungswesen in Berlin (Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 1909, No. 23, pag. 8) gesagt:

„Weiterhin wird man anamnestisch festzustellen haben, welchen Behandlungen die Patienten früher unterzogen worden sind, da aus der Geschichte des Atoxyls bekannt ist, dass frühere Atoxylkuren eine Überempfindlichkeit des Organismus auslösen können. Das ist in noch höherem Masse der Fall beim Arsazetin, indem hier die Vorbehandlung mit Atoxyl nach Feststellung unserer Tropenärzte die Heilwirkung sehr vermindert, die bekannten Gefahren der Anwendung aber in hohem Grade gesteigert werden. Diese garnicht vorauszusehende erworbene Überempfindlichkeit ist bei der Sachlage nur so zu erklären, dass die Arsenozeporen des Organismus eine erhöhte Avidität gewonnen haben. Auf diese Weise ist das normale Verteilungsgesetz zwischen Parasiten und Organismus gestört: die Parasiten nehmen nur wenig von dem Arsenikal auf und werden daher abnorm schwach beeinflusst, die Organe dagegen speichern das Mittel in ungewöhnlich hohem Grade auf und sind dadurch besonders gefährdet.“

³ C. Hirsch. Ehrlich-Hata bei luetischen Augenerkrankungen, Münch. med. Wochenschr., No. 49, 1910.

2. bedenken, dass vielfach weit grössere und wiederholte Gaben von Salvarsan angewandt wurden, ohne jeden Schaden;

3. dass auch in einer grossen Zahl von Fällen syphilitischer Netzhautaffektionen mit glänzendem Erfolge und ohne jede Störung mit Salvarsan behandelt worden ist;⁴

4. dass in dem einen FINGERSchen Fall eine intensive Arsenikkur vorangegangen ist,

so werden wir zu dem Schlusse gelangen müssen, *dass das Salvarsan als solches keinerlei schädigenden Einfluss auf das Auge ausübt.*

Eine viel grössere Bedeutung beanspruchen vielmehr Erscheinungen, die die Schädigung bestimmter Nervengebiete betreffen und die zuerst von WECHSELMANN beschrieben und erklärt worden sind und später auch vereinzelt von anderen Erprobern (SPIETHOFF, KOWALEWSKI, WERTHER) konstatiert wurden. Eine grössere Bedeutung erlangten diese Erscheinungen und sie traten in den Vordergrund des Interesses, nachdem in der FINGERSchen Klinik in Wien ein gehäuftes Vorkommen beobachtet wurde. Unter 17 Rezidiven berichtete FINGER, abgesehen von dem obenerwähnten Fall von Amaurose, dreimal über Störungen des Akustikusgebietes. Ich habe daraufhin eine Rundfrage erlassen und an 25 Stellen mit über 7000 Behandelten festgestellt, dass 9 Akustikusstörungen zum Teil isoliert, zum Teil mit Störungen in anderen Nervengebieten aufgetreten waren. Es hat sich aber dabei herausgestellt, dass

1. die gemeldeten Störungen ausschliesslich bei Patienten aufgetreten waren, die subkutan, vorwiegend mit der Emulsionsmethode *einmalig* und mit nichtforcierten Gaben von Salvarsan behandelt worden sind;

2. dass es sich ausnahmslos um Patienten handelte, die im frischen Stadium der Erkrankung, nämlich 2—6—8 Monate nach der Infektion der Behandlung unterzogen wurden;

3. dass bei dem überwiegenden Teile der Patienten die Wassermannreaktion negativ war.

Gerade die eigen tümliche Lokalisation im Ohr konnte die Vermutung nahelegen, dass es sich hier um eine toxische Schädigung von Nervengebieten, insbesondere des Akustikus, durch Salvarsan handeln könne. Diese Vermutung lag um so näher, als ja auch schon andere Arsenikalien, insbesondere das Arsazetin in einem kleinen Teile der Fälle Akustikusstörungen verursacht hatten, und das Hektin bei Anwendung grösserer Dosen dies wohl in noch höherem Grade auszuüben vermag.

Dennoch bin ich überzeugt, dass diese Annahme nicht zutrifft. Es sind insbesondere folgende Gründe, die dagegen sprechen:

1. sind entgegen der Angabe FINGERS genau dieselben Erscheinungen (Optikus- und Akustikusstörungen mit Beteiligung anderer Sinnesnerven) bei rezenter Syphilis auch nach Quecksilber aufgetreten. Prof. URBANTSCHITSCH in Wien hat schon darauf hingewiesen, dass er ähnliche Störungen nach Behandlung mit löslichen Quecksilberverbindungen gesehen hat. Dr. BENARIO konnte aus 7 eingesandten Krankenberichten, die eine genaue Beschreibung der einzelnen Krankheitsfälle enthielten, und einzelnen Briefen allein 10 Fälle zusammenstellen, bei denen die von FINGER und RILLE beschriebenen Erscheinungen am Akustikus genau in der gleichen Weise und genau in derselben Zeit nach Quecksilberbehandlung aufgetreten waren. Dabei stellt das durchsichtete Material nur einen verschwindend kleinen Bruchteil des Gesamtmaterials dar (cf. die zusammenfassende Arbeit BENARIO: Über Neurorezidive, besonders nach Quecksilberbehandlung, Seite 20 dieser Nummer).

⁴ Eine Ausnahme hiervon bildet ein Fall, den Dr. Jordan in Moskau behandelt hat. Es handelt sich um eine ursprüngliche doppelseitige Neuroretinitis mit fast vollkommener Amaurose (0,01). Hier trat nach Injektion von Salvarsan vorübergehende Besserung ein, aber es folgte bald danach auf dem linken Auge beginnende Atrophie. Da nun bekannt ist, dass Sehnervenatrophie die Folgeerscheinung starker Netzhautentzündungen darstellt, wird auch von den behandelnden Ärzten nicht angenommen, dass in diesem Falle die atropischen Vorgänge mit der Salvarsaninjektion in einen kausalen Zusammenhang zu bringen sind.

2. Weiterhin ist in dieser Beziehung zu erwähnen, dass gerade von denjenigen, die die grössten Dosen verwandt haben (GENNERICH, DUHOT, WEINTRAUD), solche Störungen überhaupt nicht beobachtet worden sind. Nach den Erfahrungen bei Atoxyl und Arsazetin, wonach die toxische Schädigung proportional der injizierten Dosis wächst, hätten aber gerade diese Beobachter die geschilderte Wahrnehmung in erhöhtem Masse machen müssen.
3. Gegen die toxische Wirkung spricht weiterhin der Umstand, dass ein Teil der beobachteten Fälle in glatter und prompter Weise durch antisyphilitische Kuren beeinflusst wurde; ja, dass sogar in vereinzelten Fällen eine Injektion mit Salvarsan die Heilung herbeiführte. Das wäre aber unmöglich, wenn es sich um eine toxische Schädigung der Nerven durch Salvarsan handeln würde, denn es hiesse dies, Öl ins Feuer giessen und würde z. B. eine geringe Optikusschädigung durch Atoxyl durch weitere Injektionen von Arsenpräparaten auf das ungünstigste beeinflusst werden.
4. Schliesslich spricht auch die Tatsache, dass die spontan entstandenen Akustikus- und Optikuserkrankungen durch Salvarsan in glänzender Weise beeinflusst werden, gegen eine toxische Quote durch Salvarsan. Vorübergehende Exazerbationen, die hierbei zuweilen auftreten, erklären sich durch Schwellungen nach Art der Herxheimerschen Reaktion.

Es geht nach alledem aus diesen Beobachtungen hervor, dass es sich hier nicht um eine toxische Komponente handeln kann, sondern um Neurorezidive. Praktisch wichtig ist, dass diese schwere und unangenehme Form der Rezidive *nur bei ganz frischer syphilitischer Erkrankung vorgekommen ist, indem hierdurch die Möglichkeit gegeben ist, eine Erklärung für diese Vorgänge zu finden und sie andererseits zu vermeiden.*

Es kann nicht bezweifelt werden, dass in der Frühperiode der Syphilis eine maximale Dispersion der Syphiliserreger innerhalb des Organismus stattfindet, worauf auch schon HOFFMANN⁵ aufmerksam gemacht und experimentell nachgewiesen hat, und es ist klar, dass die Möglichkeit, dass sich einzelne Herde der Sterilisation entziehen, um so grösser sein muss, je grösser ihre Zahl. Ich schliesse mich in dieser Deutung genau dem an, was WECHSELMANN über Herdrezidive gesagt hat. Ich verweise wegen ihrer Entstehung auf die ausführlichen Erörterungen dieses Autors. Dieselbe kann zum Teil bedingt sein durch die so häufige Reinduration des Schankers durch anatomische Verhältnisse. WECHSELMANN sagt hierüber: „Aus den schönen Injektionspräparaten EHRMANNS sehen wir, wie ein Teil dieser in Spirochätennestern gebildeten Infiltrate zeitweise ohne Blutgefäße ist und später wiederum die kleinen Gefässe *infarziert* sind und daher die ja für Syphilis charakteristischen Rückbildungsprozesse eintreten. Dazu kommt noch, dass die im äussersten adventitiellen Bindegewebe verlaufenden, ernährenden Blutkapillaren in Infiltrate eingebettet oder aber durch endovaskulitische Prozesse verschlossen sind, wie es das Präparat einer frischen Venensyphilis der Wade so schön zeigt. — Gerade für die sekundäre Syphilis sind diese letzteren Verhältnisse von wesentlicher Bedeutung. Es ist aber einleuchtend, dass auch das beste Mittel nicht wirken kann, wenn es nicht zu den Spirochäten gelangen kann.“

Ähnliche Verhältnisse müssen auch bei den Neurorezidiven vorliegen. In dieser Beziehung ist von Wichtigkeit, dass überhaupt die Nervenstämme als solche zu den am wenigsten vaskularisierten Gebieten gehören und dass es nur ganz geringfügiger Umstände bedarf, um temporär diese Zirkulation noch weiter zu beeinträchtigen, besonders aber bei den Sinnesnerven, die ja noch mehr oder minder enge Knochenkanäle zu passieren haben.

Ödem in der Umgebung der Hirnnervenstämme würde nach Lage ihrer Austrittsverhältnisse am meisten gefährden den II, VII und VIII, weniger den III, IV, VI, am wenigsten den V, IX, X, XI, XII. Nerven.

⁵ Hoffmann, *Die Aetiologie der Syphilis.*

ad II. Der N. *opticus* tritt begleitet von der Arteria ophthalmica durch das Foramen opticum; er ist auf seinem ganzen Verlauf von einer ziemlich engen Duralscheide umgeben.

ad VII, VIII. Der *Fazialis* tritt mit dem *Akustikus* in den Meatus auditorius internus. Die beiden Nerven liegen hier in einem engen knöchernen Kanal; der *Fazialis* zieht weiterhin mit zwei Biegungen in die Schädelbasis.

ad III, IV, VI. N. *oculomot.*, *trochlear.* und *abducens* sind zwar in der Fissur orbitalis superior von Knochen nicht so fest eingeschlossen, doch bildet der Annulus tendineus communis Zinni um sie eine feste Scheide und gestattet ihnen kein Ausweichen.

ad IX—XII. N. *glossoph.*, *vag.*, *hypogl.*, *access.* sind in dem weiteren Foram. jugulare hinsichtlich der Frage einer mechanischen Pressung viel günstiger gestellt.

Andererseits stellt aber gerade das Ohr ja einen Locus minoris resistentiae dar, indem bei den so häufig auftretenden Rachenaffektionen der Frühluetiker sehr leicht vorübergehende unbedeutende Störungen, wie Tubenverschluss, konstitutionelle Hyperämie des Mittelohrs, sich einstellen können. Ich darf hier vielleicht noch erwähnen, dass einer der obenerwähnten Akustikusfälle in der Frühperiode auf der einen Seite eine Otitis media darbot. Der Patient erkrankte dann sekundär an einem einseitigen Labyrinthrezidiv auf der vorher affizierten Seite; hier dürfte also wohl ein Zusammenhang der Lokalisation des Neurorezidivs mit vorhergehender Erkrankung ohne weiteres gegeben sein.

Es handelt sich also bei den oben beschriebenen Erscheinungen ausschliesslich um syphilitische Neurorezidive, die an und für sich ganz belanglos wären und die nur durch ihre Lokalisation sich bemerkbar machen. Wie schon WECHSELMANN hervorgehoben hat, sind diese Rezidive spezifischer Behandlung, insbesondere auch mit Salvarsan, leicht zugängig; sie sind also nicht etwa der Ausdruck einer besonderen Arsenfestigkeit der restierenden Keime.

Einen auffälligen Punkt möchte ich hier noch berühren, nämlich denjenigen, dass die Neurorezidive gewöhnlich *den einzigen Ausbruch* des Rezidivs darstellen und dass sie meist bei negativem Wassermann verlaufen und dass gewöhnlich andere Zeichen rezenter lueticser Erkrankung fehlen. Gerade der Umstand, dass bei den gewöhnlichen exanthematosen Rezidiven Neuroerscheinungen sich nicht ausbilden, scheint dafür zu sprechen, als ob die Keime, die im normalen Verlauf im Nervenzentrum selbst keinen günstigen Boden zur Entwicklung finden, nicht zur Auskeimung gelangten, wenn an anderen, begünstigteren Stellen des Organismus (Haut-, Schleimhautsystem), Spirillenwucherungen sich etabliert haben. Ich sehe daher in diesen geschilderten Neurorezidiven den Ausdruck einer *fast absoluten Sterilisation*, die nur einzelne ganz singuläre Keime zurückgelassen hat. In dieser Beziehung ist es auch leicht verständlich, dass prinzipiell dieselben Erscheinungen bei Quecksilberbehandlung vorkommen, wie aus den vorher mitgeteilten, von Dr. BENARIO zusammengestellten Fällen hervorgeht. Unter Berücksichtigung des relativ sehr kleinen Materials, das durchmustert wurde, sind die 10 Fälle immerhin nicht unbeträchtlich zu nennen. Wenn die bei Quecksilberbehandlung vorkommenden Neuroerscheinungen zahlenmäßig vielleicht seltener sind, so beruht dies darauf, dass das Quecksilber nur in seltenen Fällen eine so energische Sterilisation ausübt wie Salvarsan. Dass aber für das Auftreten der Erscheinungen an den Sinnesnerven das Salvarsan nicht verantwortlich gemacht werden darf, geht weiter aus der Tatsache hervor, dass diese Affektionen durch Salvarsanbehandlung oder durch anderweitige antisyphilitische Therapeutika zur Heilung gebracht worden sind. Unter den 10 erwähnten nach Quecksilberbehandlung aufgetretenen Neurorezidiven am Akustikus im Sekundärstadium wurden 7 vollständig geheilt, und zwar 6 durch Salvarsan, während beim 7. die Medikation mir unbekannt ist, ein Fall, der noch in Behandlung ist, gebessert,

ein Fall mit doppelseitiger Affektion, auf der einen Seite geheilt, auf der anderen nicht, und nur ein Fall nicht beeinflusst. Aber sowohl dieser auch als der vorhergehende Fall waren auch schon vorher wegen der Akustikusstörungen vergeblich mit Hg behandelt worden. Ebenso wurde die überwiegende Zahl der nach Salvarsan aufgetretenen Neurorezidive entweder durch eine erneute Salvarsaninjektion oder durch Hg-Behandlung allein, oder durch eine kombinierte Hg- und Salvarsanbehandlung zur Heilung gebracht. Allerdings ist es auffallend, dass es scheint, als ob diese Akustikusstörungen sich an einigen Stellen besonders häufen. Dies scheint der Fall zu sein in der FINGERSchen Klinik und weiterhin bei RILLE-Leipzig, der allein 3 Akustikusfälle beobachtet hat. Es deutet das auf besondere Nebenumstände hin, die zu eruieren vorläufig nicht möglich ist, die aber jedenfalls die Möglichkeit offen lassen, dass noch ganz besondere, vielleicht in lokalen Verhältnissen gelegene Umstände hinzukommen, die auf das Auskeimen der residuellen Keime begünstigend wirken (abnorme Zersetzungssubstanzen innerhalb des Depots, die möglicherweise bakterieller Natur sind).

Es schien mir wichtig, diese Tatsachen festzustellen insofern, als auch dadurch die Möglichkeit gegeben ist, diese auf den ersten Blick so bedenklichen Zustände zu vermeiden. Da sich diese Zufälle fast ausschliesslich in der allerersten Frühperiode, auf deren schwere Beeinflussung von allen Seiten hingewiesen ist, etabliert haben, da es sich weiterhin nur um Fälle handelt, die mit nur einmaligen Dosen und gewöhnlich mit der am schlechten resorbierbaren Applikationsform behandelt sind, so wird man sich entschliessen müssen, alle derartigen Fälle energisch zu behandeln und unter allen Umständen, um die resistenten Keime zu sterilisieren, einer einfachen oder doppelten Reinfektion zu unterwerfen, eventuell noch unter Zwischenschaltung von Kombinationskuren (Quecksilber, Jodkali) oder falls das nicht möglich ist, die bisher übliche Behandlung durchzuführen.

Ich komme nun zu dem dritten wichtigen Punkt, die allgemeine Toxizität des Präparates. Wie ich schon erwähnt hatte, ist es *a priori* ganz undenkbar, ein synthetisches Präparat aufzufinden, das hohe sterilisierende Eigenschaften hat und dabei absolut unschädlich ist, das heisst *unter keinen Umständen* gefährliche Wirkung ausüben kann. Die ganze Geschichte der Arzneimittellehre zeigt, dass es keinen einzigen Arzneistoff gibt, der nicht bei gegebener Überempfindlichkeit einmal den Tod herbeiführen könnte. Insbesondere darf ich hier nur daran erinnern, dass anscheinend ungiftige Substanzen, wie Phenazetin z. B., wenn auch ganz vereinzelt, so doch in Ausnahmefällen grössten Schaden anrichten können — wie eigentlich jedes der verwandten Arzneimittel. Häufig ist es durch die Erfahrung möglich geworden, durch Sichtung der Kasuistik die besonderen Kontraindikationen jeweils ausfindig zu machen (Karbol, Jodoform), die diese Schädigungen auf ein nicht in Betracht kommendes Minimum herabzusetzen gestatten. Ich habe schon an anderer Stelle durch Vergleich mit dem Chloroform gezeigt, dass der Giftbegriff ein ganz relativier ist: dass die Mortalität bei Chloroform bei ganz gesunden, kräftigen Leuten nicht 1:50000 übersteigt, dass sie beim Durchschnittskrankenhausmaterial 1:2070 ist, während bei Herzkranken die Gefahrchance spontan in die Höhe schnellt. Das gilt auch von Salvarsan.

Möglicherweise kann bei verschiedenen Krankheiten — und ich habe hier an erster Stelle hochfieberhafte und schwere Infektionskrankheiten im Auge — die allgemeine Resistenz häufig individuell vermindert sein; es empfiehlt sich daher, jeden Krankheitstypus gesondert zu behandeln und nicht die verschiedensten Krankheiten in einen Topf zu werfen. Ich beschränke mich daher heute ausschliesslich auf die Erfahrungen, die bei syphilitischen Erkrankungen der verschiedensten Art mit Salvarsan gemacht worden sind. Hierbei hat sich gezeigt, dass das Präparat im allgemeinen als eine ausserordentlich wenig toxische Substanz zu gelten hat, wenn man bestimmte Erkrankungstypen, als die ich schon vor langer Zeit *ausgedehnte Degenerationen des zentralen Nervensystems und Herzaffektionen* bezeichnet habe, ausschaltet.

Ich habe schon von Anfang an in meinen dem Präparat stets beigegebenen Gebrauchs- anweisungen folgende Bedingungen gestellt:

„Von der Behandlung auszuschliessen sind Leute, die ein erregbares Herznervensystem oder gar einen Herzfehler aufweisen, ferner Fälle mit Gefässdegenerationen, Aneurysmen, vorhergehenden Hirnblutungen sowie alte Leute.“ Diesen füge ich noch an: schwere Nephritis, Diabetes, Magengeschwüre.

Aber diese meine Beschränkungen sind bei dem so wirkungsvollen Mittel häufig mit Bewusstsein überschritten worden, weil man auch bei Erkrankungen, die absolut tödlich enden mussten, doch noch einen allerletzten Versuch wagen wollte. Wenn Salvarsan bei akuter Leukämie, bei Leberatrophie, bei hochgradigstem Diabetes mellitus, bei schwersten zerebralen Störungen angewandt worden ist, so ist ja dagegen an und für sich nichts einzuwenden, da andererseits bei vereinzelten nichtsyphilitischen Krankheiten und vielleicht sogar bei bestimmten Krankheitsgruppen — und ich erwähne hier z. B. Kala azar, vielleicht auch die Schlafkrankheit — das Präparat Salvarsan aufs allerbeste gewirkt hat. Aber dagegen muss ich entschieden Protest erheben, dass in diesen Fällen, in denen ein Nutzen kaum wahrscheinlich ist, von einem Fehlerfolge oder gar aus dem Exitus auf eine besondere Toxizität des Mittels geschlossen wird, dass diese Vorfälle dann registriert und — wie das HALLOPEAU tut — immer wieder als Illustration der besonderen Gefährlichkeit des Mittels aufgeführt werden. Es darf doch nicht wundernehmen, wenn bei solchen Krankheitsformen die Einführung eines so differenten Mittels unter Umständen den ohnehin unvermeidlichen letalen Ausgang vielleicht beschleunigt, wie dies bei der Operation verlorener Fälle ja häufig genug vorkommt. Wollte man aber derartige Todesfälle dem Mittel zur Last legen, dann könnte man auch den Nachweis erbringen, dass Morphium eine ganz gefährliche Substanz ist und eine hohe Mortalität besitzt.

Zur Charakterisierung dessen, welch ausserordentlich schweres Krankheitsmaterial zur Behandlung vielfach verwandt worden ist, darf ich vielleicht anführen, dass mir allein 5 Fälle bekannt sind, die für die Injektion bestimmt waren und bei denen sie nur aus äusseren Gründen verschoben wurde, aber nicht ausgeführt werden konnte, weil die Patienten in der Zwischenzeit gestorben waren. Drei derselben waren Paralytiker, ein weiterer Fall betraf maligne Syphilis, während der fünfte, im Miassnitzkaja-Krankenhaus zu Moskau beobachtete, bei der Aufnahme gar keine Besonderheiten dargeboten hatte, und ebenfalls vor der Injektion ad exitum kam. Die Sektion ergab keine groben, in die Augen fallenden Veränderungen, höchstens Arteriosklerose. Als wahrscheinliche Todesursache wurde ein Anfall von Angina pectoris angenommen. Wäre hier die Injektion erfolgt, so würde, zumal bei negativem Befund der Organe, der Tod ausschliesslich dem Mittel zur Last gelegt worden sein. Mir sind diese Fälle lediglich als Kuriosa gemeldet worden und ich bin überzeugt, dass re vera dieselben Vorfälle noch viel häufiger vorgekommen und nicht zur Kenntnis gelangt sind.

Ich beschränke mich deshalb darauf, an dieser Stelle nur diejenigen Todesfälle aufzuführen, die für die praktische Behandlung von Wichtigkeit sind. Es sind dies:

1. der bekannte Fall von SPIETHOFF:

28jährige, sehr anämische, äusserst unterernährte Patientin, die wegen tertärer Rachellues vor 3 Jahren eine Atoxylkur durchgemacht hatte und die nach Injektion von 0,5 monazider Lösung zum Exitus gekommen ist. Die Sektion ergab: tertäre Rachellues, mit hochgradiger Struktur des Rachens, vernarbte Gummen in der Leber, *Hypoplasie des Herzens und der Aorta*.

Es lag also bei dieser Frau ein unerquickliches Zusammentreffen mehrerer Komplikationen vor: Sehr schlechter Ernährungszustand, herabgeminderte Respiration, Hypoplasie des Herzens.

Ich habe damals die Vermutung ausgesprochen, daß es sich hier um eine Schockwirkung handelte, die durch die besonders schmerhaft wirkende monazide Lösung ausgelöst wurde.

2. Der 2. Fall ist der bekannte Todesfall von Geheimrat ANTON in Halle, der wegen eines längst abgelaufenen Prozesses einer seit 5 Jahren bestehenden Infektion, die zu einem ziemlich grossen abgekapselten Erweichungsherd im linken Parietallappen geführt hatte, nach intravenöser Injektion von 0,4 g Salvarsan ad exitum gekommen ist.

Es ist hier entsprechend der Anschauungen von ANTON zuzugeben, dass möglicherweise die Art der Applikation, — die intravenöse Injektion einer relativ konzentrierten stark sauren Lösung — die Schuld an dem Ausgang getragen hat, da nach unseren eigenen Erfahrungen und auch neuerdings nach den Experimenten von HERING-Prag saure Lösungen, intravenös appliziert, weit stärkere toxische Wirkung haben als die alkalischen, von uns im Tierversuch und von ALT bei Menschen eingeführten Lösungen.

Das Sektionsprotokoll dieses Falles lautete:

Ausgedehnte, besonders kortikale Erweichungen des linken Temporal-, zum Teil auch Parietalappens; Hydrocephalus internus; Anämie und Ödem des Gehirns; Leptomeningitis chronica der Konvexität; Hyperämie und Ödem der Lunge; schlaffes Herz mit muskulöser Atrophie, besonders rechts, Adipoitas cordis, Hypoplasie der linken Niere, Milzschwellung, Hyperämie der Leber. — Die Wand des rechten Ventrikels war kaum 2 mm stark, das aufliegende Fett ca. 5 mm; Muskel schlaff, etwas graurot, nicht ganz gleichmässig, Schnittfläche leicht gesprengelt.

Es hat sich also auch in diesem Falle, wie ich besonders hervorheben möchte, um einen nicht vollkommen intakten Herzmuskel gehandelt, ein Umstand, der ganz besonders in Betracht zu ziehen ist. Ich glaube, dass, wenn dieser Fall etwa in der Chloroformnarkose gestorben wäre, ausschliesslich die gefundenen Herzveränderungen als Todesursache genügt hätten.

Fall 3. Der dritte Fall betrifft einen 39jährigen Patienten, der seit Juni dieses Jahres Herzbeschwerden hatte; Herz nach links verbreitert, diastolisches Geräusch über der Aorta, volle Kompensation, Pupillendifferenz und -starre.

Patient erhielt vor der Injektion mit 606 — intravenös 0,5 — eine Skopolamin-Morphium-Einspritzung und starb 5 Stunden nach der Injektion.

Die anatomische Diagnose von Herrn Prof. FISCHER-Frankfurt a. M. lautet: *Schwere Herzhypertrophie beider Ventrikel, hochgradige Aorteninsuffizienz, Aortitis luetica, Sklerose der Koronararterien mit Verengerung des Abgangs der Koronararterien, Myocarditis diffusa mit Verdünnung des Herzmuskels an der Herzspitze, Herzaneurysma.* Es kann kein Zweifel sein, dass in diesem Fall die schwere durch den anatomischen Befund charakterisierte Herzveränderung Schuld an dem traurigen Ausgang gewesen ist.

Fall 4. (Kiel.) 26jährige Frau, die ausser 2 Aborten, ohne von einer Infektion zu wissen, über Schmerzen in der Herzgegend klagte. Die genaue klinische Untersuchung ergab keinen Befund, dagegen war Wassermann positiv. Es wurden, weil die Frau gesunde Kinder haben wollte, 0,4 intravenös injiziert. Nach 3 Tagen starb die Frau, wie nachträglich festgestellt worden ist, unter Zeichen zunehmender Atemnot. Allerdings hatte dieselbe, entgegen der Vorschrift, gleich nach der Injektion wieder ihre schwere Gartenarbeit verrichtet.

Die Sektion ergab, dass an der Einstichstelle der Kubitalvene sich ein wandständiger Thrombus gebildet hatte und eine Embolie der Pulmonararterie; ausserdem bestand Aortitis specifica, Sklerose der Koronararterien und Myodegeneratio cordis.

Auch in diesem Falle lag also ein verhängnisvolles Zusammentreffen verschiedener unglücklicher Umstände vor, insbesondere das Entstehen der Thrombose, das wohl mit dem unzweckmässigen Verhalten nach der Injektion in Zusammenhang stand. Wäre es möglich gewesen, die Frau in ärztlicher Observation zu halten, so würde bei zweckmässigem Verhalten die Ausbildung eines so grossen Thrombus und die Verschleppung desselben sicher zu vermeiden gewesen sein. Dass nebenher aber auch die gefundenen bedeutsamen Herzveränderungen eine erhebliche Rolle bei dem Todesfall gespielt haben, ist wohl nicht zu bezweifeln.

Fall 5. Bei diesem Fall, der in Leipzig vorgekommen und von prinzipieller Wichtigkeit ist, handelte es sich um einen jungen Mann, kräftig, 23jährig, der im September mit Salvarsan behandelt wurde und im November unter der Erscheinung eines schweren Ikterus und profusem Nasenbluten auf dem Transport nach dem Krankenhaus starb. Die Sektion hat eine interstitielle schwere Nephritis und schwere Leberentzündung mit starker Verfettung ergeben. Nähere Daten über den Fall liegen mir nicht vor.

Das sind die Fälle, die ich, weil praktisch wichtig, hier besonders erwähnen möchte. Wie Sie sehen, handelt es sich bei den 4 ersten Fällen immerhin um Patienten, die als erheblich, zum teil als sehr schwer erkrankt bezeichnet werden müssen und keiner von ihnen war im Besitz eines gesunden, voll leistungsfähigen Herzens. Bei Fall 3 war die Prognose nach dem anatomischen Befund direkt ungünstig, event. auch bei Fall 4. Auf jeden Fall weisen diese Vorkommnisse darauf hin, wie recht ich hatte, auf die Bedeutung und die Gefahren hinzuweisen, die eine Behandlung mit Salvarsan bei Erkrankungen des Herzens bieten. Dass unter diesen Umständen die intravenöse Injektion noch besonders die Gefahr erhöht, ist wohl ohne weiteres verständlich. Ich hatte daher auch in meinem Rundschreiben über die intravenöse Injektion besonders darauf aufmerksam gemacht, wie notwendig es sei, bei Herzveränderungen besondere Vorsicht in der Behandlung walten zu lassen. Allerdings muss ich noch darauf hinweisen, dass bei dreien dieser Fälle auch insofern ein unglücklicher Zufall interferiert hat, als damals das Mittel noch neu und die den Herzveränderungen drohenden Gefahren noch nicht genau bekannt waren. Solche Unfälle werden sich also in Zukunft leicht vermeiden lassen.

Fall 5 nimmt dagegen eine Sonderstellung ein, indem hier der Exitus eingetreten ist nicht infolge von Herzveränderungen, sondern infolge eines *chronischen Ikterus*, und *Leberdegeneration*.⁶ Trotzdem genauere Daten über diesen Fall mir fehlen, möchte ich doch annehmen, dass dieser Fall als eine chronische, durch das Mittel bedingte Intoxikation anzusehen ist. Es ist — und ich werde später noch darauf zurückzukommen haben — von verschiedenen Autoren gelegentlich das Auftreten von Ikterus beobachtet worden, gewöhnlich 8—10 Tage nach der Injektion. Ein ähnlicher Fall ist schon vor längerer Zeit von IVERSEN bei Rekurrens beschrieben worden. Es handelte sich um eine ausserordentlich schwer und vielfach erkrankte Patientin, bei der Alkoholismus noch eine erschwerende Rolle spielte. Bei syphilitischen Lebererkrankungen hat sich dagegen gezeigt, dass im allgemeinen der Ikterus ausserordentlich günstig verläuft und binnen ganz kurzer Zeit vollkommen verschwindet. Ich bin überzeugt, dass — wie ich später ausführen werde — in den Salvarsandepots (und ich nehme auch in dem Leipziger Fall die Injektion einer Emulsion an) Zersetzungsvorgänge stattfinden, die sich in dem garnicht seltenen Auftreten schwer fieberhafter Erkrankungen mit oder ohne Exanthem oder Ikterus geltend machen.

Aber gerade diese verschiedenen Beobachtungen waren für mich die Veranlassung, die Anwendung der Emulsionen zu verlassen und dafür die intravenöse Injektion vorzuschlagen.

Um noch einmal zu rekapitulieren, so glaube ich, dass die eben eingehend erörterten Fälle, in denen der Tod in einen direkten Zusammenhang mit dem Mittel gebracht werden kann, das Schuldkonto des Präparates nach dem Gesagten nicht erheblich belasten dürften, wenn man einerseits die klinischen Befunde und andererseits die Obduktionsbefunde in Erwägung zieht, und wenn man ferner bedenkt, dass doch etwa 25000, vielleicht jetzt 30000 behandelte Fälle in Betracht kommen, gegenüber der geringen Zahl der erwähnten Unfälle. Wenn man die von mir ursprünglich angegebenen Kontraindikationen (schwere Herz- und Nervenerkrankungen) einhält, wenn man schwere kachektische Zustände, sofern diese mit der Syphilis nicht in Zusammenhang stehen, insbesondere fortgeschrittenen Diabetes, schwere Nephritis, fortgeschrittene Lungentuberkulose aus dem Spiel lässt, glaube ich, dass die Anwendung

⁶ Auf die Entstehungsursache der ersten 4 Fälle werde ich noch zurückzukommen haben.

des Mittels überhaupt keine Gefahren bietet und dass auch die vorgekommenen Todesfälle, die ja an erster Stelle durch die Anwendung des Mittels bei Paralytikern verursacht worden sind, vollkommen hätten vermieden werden können. In dieser Beziehung darf ich vielleicht auf das Wort eines Mannes wie GAUCHER hinweisen, der zu den heftigsten Gegnern des Mittels gehört und daher gewiss als unparteiischer Zeuge angerufen werden kann; derselbe sagt: „Je n'ai rien à dire des accidents que pourrait produire l'arsénobenzol, car je n'ai opéré que dans des conditions où je ne pouvais avoir d'accident.“

Auf die anderen mehr leichten Nebenerscheinungen, auf die Schmerhaftigkeit, die mit der subkutanen Injektion verbunden ist, auf die Schwellungen, Erweichungen und Nekrosen, die mich ebenfalls mitbestimmt haben, von der weiteren Anwendung dieser Methode abzuraten, will ich hier nicht näher eingehen und nur anführen, dass ein Teil dieser unangenehmen Nebenwirkungen möglicherweise auf bakterielle Verunreinigungen zurückzuführen sind, die bei der bisherigen beliebten Herstellung der Lösungen nicht ganz leicht zu vermeiden sein dürften. In dieser Beziehung möchte ich auch anfügen, dass ich den allgemeinen Beteuerungen einer absoluten Sterilität der Salvarsanerweichungen keinen unbedingten Glauben schenken kann. So teilte mir MAX NEISER mit, dass unter 4 von ihm untersuchten Proben aus solchen Erweichungen einmal Streptokokken, einmal Staphylokokken herausgezüchtet wurden und zweimal Sterilität vorlag. Dass eine bakterielle Verunreinigung viele Nachteile bringen kann, dass sie zu Eiterungen und Thrombosen führen kann, dass sie die Resorption des Mittels verhindert und daher die Heilwirkung verdeckt, ist leicht verständlich.

Nur mit einem Worte möchte ich hier noch die eigentümlichen *Blasenstörungen* streifen, die zuerst von Prag aus beobachtet worden sind. Es hat sich ergeben, dass diese Erscheinungen möglicherweise im Zusammenhang stehen mit einer Oxydation des Präparates, bei der sich die viel toxischere Arsenoxydverbindung gebildet hat. EITNER und MALINOWSKI haben diese Blasenstörungen schon näher besprochen und demnächst wird auch von SOBOTKA ein ausführlicher Artikel erscheinen,⁷ auf den ich hiermit verweise. Zum teil kann die Bildung dieses giftigen Stoffes dadurch bedingt sein, dass das Präparat unzweckmässig aufbewahrt wurde, das heißt, dass die Röhrchen geöffnet und nicht gleich aufgebraucht worden, oder dass man die Lösungen länger stehen liess oder aber es kann sein, dass die Röhrchen einen kleinen Riss bekommen hatten, der den Luftzutritt ermöglichte.

Nachdem ich im vorstehenden die Schattenseiten des Präparates eingehend beleuchtet habe, möchte ich zu den Momenten übergehen, die zu Zweifeln an der spezifischen Wirkung des Mittels Veranlassung gegeben haben. Zuvor gestatten Sie mir aber (gegenüber dem Schuldskonto des Präparats) noch hervorzuheben, dass abgesehen von der *heilenden* Wirkung von Salvarsan auch seine wunderbar *robrierende* Wirkung auf den Organismus von den verschiedensten Seiten festgestellt und betont worden ist, die sich durch Wohlbefinden und Zunahme der roten Blutkörperchen dokumentiert. Auf letzteren Punkt ist zuerst von der Prager Klinik hingewiesen worden.

Kommen wir nun zurück auf die Momente, die zu Zweifeln an der spezifischen Wirkung des Mittels Veranlassung gegeben haben. Es hat Autoren gegeben und gibt es heute noch, die an einer spezifischen Wirkung des Mittels *überhaupt* zweifelten, oder diese nur gering einschätzten. Das muss wirklich sehr wunderlich erscheinen gegenüber den tatsächlichen Feststellungen, dass das Mittel gegen die verschiedensten Formen von Spirillenerkrankungen in der allerbesten Weise wirkt. Ausser Syphilis sind es nämlich noch verschiedene andere Spirillenerkrankungen, die außerordentlich günstig durch Salvarsan beeinflusst werden, so Rekurrens, Framboesie, Angina Vincentii. Auch bei Tiererkrankungen, und zwar nicht nur im Laboratoriumsversuch,

⁷ Inzwischen erschienen in d. W., 1910, No. 51, S. 2683.

sondern auch in Grossepidemien, hat Salvarsan schon vorzügliches geleistet, indem DSCHUNKOWSKY gefunden hat, dass es die Spirillose der Gänse heilt, während ORNSTEIN die Hühnerspirillose damit behandelt und Heilerfolge erzielt hat. Und wenn wir nun lesen, dass nach GERBER sogar gelegentlich selbst Zahnspirochäten dem vernichtenden Einfluss des Präparates unterliegen, so ist es mir unfasslich, wie man gegenüber solchen Tatsachen an der primären Heilfunktion des Präparates überhaupt zweifeln kann.

Ein weiterer Einwand wird erhoben, indem man sagt, dass zwar das Mittel gegen frei im Blute liegende Spirochäten, wie bei Rekurrens, Gänssespirillose, wirken kann, dass aber Krankheiten, in denen wie bei Syphilis die Parasiten vorwiegend in Geweben sitzen, eine Therapie sterilans magna überhaupt nicht möglich sei. Dieser Standpunkt ist nach meiner Ansicht unzutreffend, denn die eingehendsten Untersuchungen über Trypanosomen haben gezeigt, dass bei Kaninchen die chronischen Trypanosomen-erkrankungen ausgedehnte Gewebsveränderungen hervorrufen, die das ganze Bild beherrschen. Trotzdem gelingt es auch in diesen Fällen mit einem Schlag für gewöhnlich, eine vollständige Sterilisierung und Heilung des Organismus herzuführen. Auch bei der Syphilis glaube ich, dass entsprechend den vorhin zitierten Äusserungen von WECHSELMANN die im Gewebe liegenden Spirochäten glatt der Abtötung unterliegen, und dass nur solche sich derselben entziehen können, die von der Blutzirkulation, etwa durch Lagerung in nekrotischen Herden oder in bestimmten Nerven, nicht berührt werden, wie ich schon vorstehend eingehend erörtert habe.

Die jetzt vielfach auf Grund der zahlreichen Rezidive fast allgemein gehegte Überzeugung, es sei bei Syphilis durch Salvarsan eine Therapia magna sterilans überhaupt nicht auszuführen, halte ich nicht für zutreffend. Bei der eminenten Bedeutung dieser Auffassung darf ich aber vielleicht noch etwas näher auf einzelne Punkte eingehen. Wenn man Therapia magna treiben will bei einer chronischen Krankheit, so ist das bei Mensch und Tier nur möglich, wenn relativ grosse Dosen in Anwendung gezogen werden und ein energischer Schlag ausgeführt werden kann. Ich darf hier vielleicht auf die Erfahrungen rekurrieren, die von Dr. v. RAVEN in Togo bei der Bekämpfung der Schlafkrankheit gemacht worden sind. Derselbe gibt mir über seine Behandlung mit *Arsenophenylglyzin* folgende Übersichtstabelle:

Gesamtsumme der behandelten Fälle 111. Es wurden beobachtet bei der Anwendung von

Gruppe I	1.	1 mal Dosis	1—10 mgr pro kg.	1 = 100,00 Proz. Misserfolge
	2.	36	" 10—20	" " 20 = 55,56 "
	3.	21	" 20—30	" " 7 = 33,33 "
	4.	23	" 30—40	" " 5 = 21,70 "
Gruppe II	5.	29	" 40—50	" 0 "
	6.	20	" 50—60	" 0 "
	7.	3	" 60—70	" 0 "
	8.	1	" 70—80	" 0 "

Wie hieraus zu ersehen ist, ist der erreichte Erfolg ausschliesslich abhängig von der Grösse der Dosis; kleine Dosen haben einen gewissen Effekt, aber eine sichere Sterilisierung ist nur durch die Injektion einer grossen Dose zu erwarten.

Wir haben bis jetzt in der Syphilistherapie ungenügend dosiert. Einmalige Gaben von 0,4 und 0,5 des Präparates sind an und für sich nicht gross und der Ictus therapeuticus kann daher kein absoluter sein. Dann kommt noch erschwerend hinzu, dass die am meisten angewandte Methode, die subkutane Zuführung des Präparates in Emulsionsform für die Resorption wechselnde und im allgemeinen ungünstige Bedingungen schafft, so dass hierdurch der sterilisierende Effekt, wie er durch eine brüske Einführung erzielt wird, verschleiert ist. Natürlich lässt sich zur Zeit, nachdem

erst 6 Monate seit Beginn der ausgedehnteren Behandlung vergangen sind, ein sicheres Urteil noch nicht gewinnen, aber trotzdem glaube ich schon jetzt, dass selbst bei den unzureichenden Dosen und Massnahmen ein Teil der behandelten Fälle zur Heilung gekommen ist. Ich darf hier vielleicht zwei Tatsachen anführen, die diese Annahme wahrscheinlich machen:

Die erste stützt sich auf Versuche, die ich im Jahre 1907 mit Prof. HERXHEIMER über die Behandlung mit Arsenophenylglyzin angestellt habe. Es ist das ebenfalls ein reduzierter Arsenkörper, der, wie HERXHEIMER, ALT, NEISSER festgestellt haben, ähnlich wie Salvarsan wirkt, wenn auch die Wirkung eine viel schwächere ist. Es war sehr schwer, die damals behandelten Patienten unter ständiger Kontrolle zu halten, und es gelang endlich mit grosser Mühe im Dezember 1909, 12 dieser Arsenophenylglyzinpatienten wieder zu untersuchen. Von diesen waren 3 bis dahin frei von Krankheitserscheinungen geblieben. Ich lasse die Einzelheiten dieser Fälle hier folgen:

Diagnose bei Aufnahme	Krankenhausbehandlung	Weiteres Schicksal	
		1907/08	1909
Lues hereditaria	1. Kind S. (No. 44) 13. VIII. bis 17. X. 1907 Arsenophenylglycin: 0,06, 0,07, 0,05	seitd. symptomlos, keine Behandlung 12. X. 08 sehr wohl aussehend symptom- los	symptomlos, kräftig und wohl aussehend Wassermann —
	2. W. (männl.) No. 51 6. bis 26. IX. 1907 Arsenophenylglycin: 0,3 0,4, 0,5, 0,6	seitdem angeblich symptomlos, ohne Behandlung 8. X. 08 vollständ. symptomlos subjek- tiv. Wohlbefd., keine epileptisch. Anfälle	11. X. 09 symptom- los, subjekt. Wohl- befinden, kein epilep- tischer Anfall 12. X. 09 No. 865 Wassermann —
Lues II. krustös. Papeln am Kopf, Nasolabialfalte und Mund. Ulzeration an d. Zunge, zerfall. Pla- ques am Gaumen, Lues maligna	3. H. (männl.) No. 65 17. IX. bis 19. X. 1907 Arsenophenylglycin: 0,3, 0,4, 0,5	seitd. symptomlos Latenzkur März 08 do. Sept. 08 8. X. 08 symptomlos	Mai 09 Latenzkur, 11. X. 09 symptom- los, 12. X. 09 No 885 Wassermann —

Wenn auch ohne weiteres zugegeben werden muss, dass die Beobachtungszeit für ein absolutes Urteil kaum ausreichend ist, so handelt es sich doch immerhin um einen Zeitraum von 2½ Jahren, innerhalb deren die drei Patienten, bei denen es sich um sehr schwere Fälle handelte, symptomlos bei negativer WASSERMANNscher Reaktion geblieben sind. Man darf hier also wohl eine wirkliche, vollkommene Heilung für möglich, sogar wahrscheinlich halten.

Als zweites möchte ich anführen, dass auch ALT in Uchtspringe bei einer Reihe von Patienten — Tabikern —, die die Wassermannreaktion nach Behandlung mit Arsenophenylglyzin verloren hatten, noch nach 1½ Jahren das Fehlen derselben konstatierte. Man darf also wohl annehmen, dass eine Sterilisation stattgefunden hatte.

Wenn jetzt vielfach auf Grund der Rezidive die Flinte ins Korn geworfen und jede Möglichkeit einer absoluten Sterilisierung geleugnet wird, so heisst das das Kind mit dem Bade ausschütten. Denn es ist ja selbstverständlich, dass die Misserfolge schnell zutagetreten, während die wirklichen dauernden Heilerfolge erst nach längerer Zeit beurteilt und bewertet werden können. Wir befinden uns daher zurzeit in einer sehr unangenehmen Lage, indem wir den Hagel von Rezidiven über uns ergehen

lassen müssen, ohne diesen die wirklichen Heilungen ziffernmässig entgegenhalten zu können. Von einer wirklichen Heilung kann man nur sprechen, wenn ein seltener Glücks- oder vielmehr Unglücksfall zu Hilfe kommt. In der Tat hat SCHREIBER über einen, vielleicht zwei Fälle berichtet, wo nach Neuinfektion ein typischer Schanker an anderer Stelle zu Ausbruch gekommen ist. Beide Fälle waren vorher mit Salvarsan mit Erfolg behandelt.

Wenn ich nun zu dem übergehe, was wir bis jetzt de facto erreicht haben, so ist wohl allgemein anerkannt, dass die bestehenden Krankheitserscheinungen in allen Phasen der Syphilis schnell durch Salvarsan zum Schwinden gebracht werden. Ich möchte hier nur einen, infolge seiner Impartialität und seines richtigen Urteils angesehenen Fachmann, Geheimrat LESSER, zu Wort kommen lassen, der sagt:⁸

„Am sichersten festgestellt ist der augenblickliche Heilerfolg. Die bestehenden Krankheitserscheinungen aus allen Phasen der Syphilis gehen rasch und gewöhnlich vollständig zurück. Die Frühscheinungen, Primäraffekte, Ausschläge, nässenden Papeln, Schleimhauterscheinungen, Periostitis, Cephalaea, Iritis, alle diese Erscheinungen gehen in der Regel schnell zurück. In der ersten Zeit habe ich von jeder Lokalbehandlung abgesehen. Trotzdem überhäuteten sich z. B. die nässenden Papeln und wurden rasch resorbiert. Grosse Primäraffekte und manche papulöse Exantheme zeigten allerdings einen etwas langsameren Rückgang. Ganz besonderen Erfolg sehen wir bei der tertiären Syphilis und in noch höherem Masse bei den malignen Formen der Krankheit. Die tertiären Erscheinungen der Haut, der Schleimhäute, der Knochen heilen oft in einer überraschend schnellen Weise. Sequester werden abgestossen und die Überhäutung vollzieht sich in auffallend kurzer Zeit. Auf den stark epithelisierenden Einfluss des Mittels ist ja bereits von anderer Seite hingewiesen worden. Während alle bisher geschilderten Wirkungen gewiss auch mit unseren früheren Behandlungsmethoden, wenn auch teilweise in längerer Zeit, erzielt werden konnten, so sehen wir bei der malignen Syphilis Fälle heilen, die früher nicht geheilt werden konnten. So habe ich vor kurzem bei einem Patienten mit maligner Syphilis die, seit 11 Jahren bestehend, abgesehen von ausgedehnten Ulzerationen der Haut, die zur Vernarbung gebracht waren, zu einer Zerstörung des Gaumens, der inneren Nase, eines Teiles des Siebbeins geführt hatte, die diesen ganzen Hohlraum überziehende Ulzeration nach einer Injektion fast vollkommen ausheilen sehen, nachdem der Patient vorher eine grosse Reihe verschiedener Kuren mit Quecksilber, Jod und Atoxyl vergeblich durchgemacht hatte. Der Einfluss, den die Behandlung in diesem Falle ausübte, wird am besten durch die Tatsache dokumentiert, dass der Patient in der ersten Woche nach der Injektion um 16 Pfund zugenommen hat. Bei diesem Fall muss ich immer an das schöne Wort EHRLICH'S denken, das sich allerdings auf ein anderes, freilich auf dem Wege zum Präparat Salvarsan liegendes Mittel, das Arsazetin, bezog, das Wort von den Zauberkugeln, die man einfach hinauswirft und die dann dank der ihnen innwohnenden geheimnisvollen Kräfte ihr Ziel sicher erreichen.“

Ein sehr wichtiges Gebiet ist ferner die kongenitale Syphilis. Die Erscheinungen verschwinden auffallend schnell. In zwei Fällen von PARROTScher Pseudoparalyse fingen die Kinder am zweiten, resp. dritten Tage an, den vorher schlaff herunterhängenden Arm wieder zu bewegen, offenbar, weil die vorher bestehende Schmerzhaftheit verschwunden war. Das rasche Verschwinden der Schmerzen ist z. B. bei gummosen Erkrankungen der Zunge von mir und anderen beobachtet worden. Kranke, die wochenlang sich nur von Flüssigkeiten ernähren konnten, waren einen oder zwei Tage nach der Injektion imstande, trockenes Brot oder trockene Schrippen ohne Schmerzen zu essen. Bei Syphilis congenita hat man die Injektion des Salvarsan als eine lebensrettende Operation bezeichnet und das ganz mit Recht. Von 9 Kindern

⁸ Zur Behandlung der Syphilis mit dem Ehrlichschen Präparat 606. Einleitender Vortrag zur Diskussion in der Sitzung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft am 8. November 1910.

im Alter von 5—12 Wochen, die mit Salvarsan behandelt wurden, ist keines gestorben, während in den Jahren 1908 und 1909 unter 27 Fällen ebenfalls von im Alter von 5—12 Wochen stehenden Kindern 10 gestorben sind. Das sind beinahe 40 Proz. Diese Erfolge bei der Syphilis congenita, die man ja mit Recht eine Spirochäten-septikämie genannt hat, scheinen mir ein sehr wichtiges und durchaus die Richtigkeit des EHRLICHSEN Gedankenganges bestätigendes Moment zu sein.“

Ich könnte aus meiner Korrespondenz noch eine ganze Reihe der wohl den meisten Ärzten schon bekannten Wunderkuren aufzählen: wie Knochenschmerzen, die jahrelang jeder Behandlung getrotzt hatten, Schluckbeschwerden, die die Nahrungsaufnahme unmöglich machen, furchtbarste Kopfschmerzen oft schon nach wenigen Stunden verschwanden, wie bei einer seit 15 Jahren bestehenden Lähmung des Ischiadikus schon einige Stunden nach der Injektion deutliche Beeinflussung zu konstatieren war; aber ich verzichte darauf und möchte nur der Ansicht Ausdruck geben, die wohl die Mehrzahl der zahlreichen Untersucher übereinstimmend zugeben wird, dass das Salvarsan ein spezifisches Mittel ist, das an Kraft den bekannten spezifischen Syphilismitteln überlegen ist insofern, als eine einzige Injektion gewöhnlich dasselbe leistet wie eine lang und intensiv fortgeführte Quecksilberkur. Auch wenn wir von Dauererfolgen ganz absehen, stellt das Salvarsan eine wertvolle Bereicherung des Arzneischatzes dar.

Dagegen sind, wie ich schon oben erwähnte, die Ansichten, ob das neue Mittel imstande sei, die Syphilis radikal auszuheilen, im allgemeinen sehr geteilt. Massgebend hierfür sind insbesondere die zwei wichtigen Momente, die für die Beurteilung einer Dauerheilung in Betracht kommen; es ist dies das Verhalten der Wassermannreaktion einerseits und das Auftreten von Rezidiven andererseits.

Was die Wassermannreaktion betrifft, so sind die Meldungen, die von verschiedenen Stellen einlaufen, ganz ausserordentlich schwankend, und die Angaben über das Negativwerden bewegen sich zwischen 80 Proz. bis zu wenigen Prozenten der behandelten Fälle. Am ungünstigsten sind die jüngst von BAYET publizierten Erfahrungen, der nur bei ein paar Prozent der von ihm behandelten Fälle ein Verschwinden der Wassermannreaktion wahrnahm. Sehr bedeutsam und wichtig sind aber die Mitteilungen von GÉRONNE⁹ über seine eingehenden diesbezüglichen Versuche in der WEINTRAUDSchen Klinik. Es wurden hier von 124 Patienten mit Lues II resp. III 57 negativ, während 67 positiv blieben. Ganz wichtig ist aber die Feststellung, dass die Wassermannreaktion durch Wiederholung der Injektion in den Fällen, wo außer dem positiven Wassermann Krankheitserscheinungen nicht mehr bestanden, durch eine zweite Injektion bei 25 Patienten unter 32, d. h. also in 78 Proz., negativ wurde. Es ergibt sich aus diesen Zahlen, dass es möglich scheint, durch systematische Reinjektion in ca. 90 Proz. der Fälle die Wassermannreaktion negativ zu gestalten. Ich halte es weiterhin möglich, den verbleibenden Bruchteil, in dem vielleicht besonders resistente Spirochätenstämme vorliegen, durch weitere Injektion — eventuell unter Zuhilfenahme einer Quecksilberbehandlung — ebenfalls noch zum Negativwerden zu zwingen.

Ganz entsprechende Befunde hat GENNERICH¹⁰ am Marinehospital in Kiel erhoben bei der von ihm ausführlich beschriebenen intensiven Behandlung. Es gelang ihm von 81 zum teil ausserordentlich schweren Fällen alle bis auf 3 auf negativen Wassermann zu bringen. — Auch SCHREIBER-Magdeburg hat in dieser Hinsicht die allerbesten Resultate. Sie sehen also, dass es durch zielbewusste Therapie, insbesondere durch ein- oder zweimalige Repetition der Injektion, gelingt, zu gleichmässig befriedigenden Resultaten hinsichtlich des Wassermann zu gelangen.

Ähnlich verhält es sich mit den klinischen Rezidiven. Es ist ganz eigentümlich, wie auch hier die Angaben schwanken. Während verschiedene Autoren angeben,

⁹ Berl. klin. Wochenschr., 1910, No. 49.

¹⁰ Berl. klin. Wochenschr., 1910, No. 46.

dass die Rezidive nach Salvarsan häufig und schnell eintreten, berichten andere über ganz glänzende Erfolge auch hinsichtlich der Dauer. Allerdings scheinen diese letzteren fast ausschliesslich von den Kollegen erzielt worden zu sein, die entweder mit intravenösen Injektionen gearbeitet haben oder die das Präparat in gelöster Form, alkalisch oder sauer injiziert haben. So hat DUHOT unter 485 Fällen bisher nur 3 Rezidive gesehen; DOERR in Wien, der seit etwa 7 Monaten die Therapie ausübt und ebenfalls mit monazider Lösung arbeitet, hatte laut Bericht vom 8. XI. bei einem fortlaufend, weil unter der Militärbehörde stehend, beobachteten Material von über 200 Fällen (darunter 30 Sklerosen) nur 7 Rezidive und davon 2 nach insuffizienten Dosen.

MANTEGAZZA-Pavia hat unter 25 Fällen, darunter 6 Sklerosen, 9 rezenten und 6 malignen Fällen bisher nur ein Rezidiv erlebt, das bei einem im März mit nur 0,2 g behandelten Patienten 4 Monate nach der Injektion eingetreten ist.

Noch günstiger stellen sich die Resultate von ALT-Uchtspringe, der mir auf meine Anfrage depeschierte:

„Rezidive in dem Sinne, dass negativ gewordene Wassermannreaktionen wieder positiv wurde, sind 3 beobachtet.“

Und das bei einem sehr grossen behandelten Material!

Anfügen möchte ich noch, dass FABRY-Dortmund, der mit der alkalischen Lösung intramuskulär arbeitet, bis jetzt unter 385 Fällen 6 Rezidive gehabt hat.

Oberstabsarzt Dr. SCHULZ in Strassburg hat, wie er mir am 6. XII. schrieb, unter 63 Fällen 4 Rezidive gesehen, von denen zwei dadurch entstanden sind, dass die subkutan angelegten Depots gangränös wurden, eröffnet und ausgelöfft werden mussten. Die beiden anderen Fälle betreffen eine maligne Lues mit Nasengeschwür und einen der ersten mit 0,3 gespritzten Leute. Alle 4 erhielten eine intravenöse Reinjektion, 0,4—0,5, die die Erscheinungen in sehr kurzer Zeit beseitigte.

Ebenso sind die Resultate von GENNERICH in Kiel auch nach dieser Seite hin ausgezeichnet gute, indem er unter 81 Fällen nur 4 Rezidive sah. 3 betrafen ganz maligne Syphilis und einer war nur einmal subkutan behandelt worden.

Schliesslich erwähne ich noch die Resultate von SCHREIBER-Magdeburg, der intravenös arbeitet, zum teil mit intravenösen Reinjektion und der bei über 800 Fällen nur vier Rezidive gesehen hat, während in der früheren Periode der intramuskulären Behandlung bei einer nicht grossen Zahl von Fällen 19 Rezidive aufgetreten waren.

Nun, meine Herren, wird man ja auch diesen wie allen derartigen Zusammenstellungen entgegenhalten, dass sie ganz unzulänglich sind, weil sich der grösste Teil der Behandelten, zumal in den Grossstädten, der Kontrolle entzieht. Das trifft aber bei den hier angeführten Stellen nur zu einem ganz geringen Teil zu, da ja DOERR, GENNERICH, SCHULZ an Militärhospitälern fungieren, in denen eine fortlaufende Beobachtung fast aller Patienten möglich ist. Ebenso ist Sanitätsrat FABRY in Dortmund in der Lage, eine grosse Zahl seiner Patienten ständig zu kontrollieren. Und wenn auch den anderen genannten Mitarbeitern durch die Art ihres Krankenhausmaterials nicht eine so weitgehende Kontrolle möglich war, so haben auch sie doch der Frage der möglichst weitgehenden Verfolgung des Schicksals der Patienten ihre ganz besondere Sorgfalt zugewandt und sind demgemäss in der Lage gewesen, sicher einen erheblichen Teil ihrer Fälle im Auge zu behalten.

Erwähnen muss ich allerdings, dass diese auch bei schärfster Kritik als außerordentlich günstig zu bezeichnenden Resultate vorwegend an den Stellen vorliegen, die mit dem gelösten Präparat und nicht mit der ausgefällten neutralen Suspension gearbeitet haben. Die an diesen wenn auch vereinzelten Stellen erzielten Resultate sind doch so befriedigende, dass ich mit vollem Vertrauen der weiteren Entwicklung der Behandlung entgegensehe.

Ich bin mir natürlich wohl bewusst, dass ein Patient, der Wassermann-negativ geworden ist, damit nicht geheilt ist. Ebenso ist es klar, dass ein längeres Freibleiben von Rezidiven auch nicht im mindesten eine Heilung garantieren kann, aber das

kann man jetzt schon sagen, dass Behandlungsmethoden, die diese beiden Postulate nicht erfüllen, unmöglich zu einer Dauerheilung führen können. Wir müssen daher alle unsere Kräfte daran setzen, zunächst die Methoden so zu gestalten, dass wir einen sehr hohen Prozentsatz der behandelten Fälle sicher Wassermann-frei erhalten und schnelle, ausgedehnte Rezidive möglichst vermeiden. Dabei wird sich ja zeigen, ob wir, um das zu erreichen, mit Salvarsan allein auskommen, oder ob es notwendig sein wird, neben und zwischen diesen Injektionen noch Adjuvantia (Quecksilberkuren) einzuschieben. Ich bin immer ein Freund der Kombinationstherapie gewesen und habe stets in meinen chemotherapeutischen Studien den Standpunkt vertreten, dass wenn irgend möglich, ein Doppelangriff auf die Parasiten vorzunehmen sei.

Wie Sie sehen, stehe ich auf dem Standpunkt, dass re vera eine einmalige Injektion, zumal in kleinen Dosen und in schwer resorbierbarer Form nur geringe Chancen bietet, die Therapia sterilisans durchzuführen. Ich habe ja schon vorhin an der Hand der Schlafkrankheitsbekämpfung gezeigt, dass, um eine Sterilisatio magna mit einiger Sicherheit zu erreichen, die Anwendung sehr hoher Dosen, wie sie bisher wohl kaum in der Syphilistherapie angewandt worden sind, notwendig werden; aber es steht zu hoffen, dass man demselben Ziel auch in einer mehr schonenden Weise, durch Wiederholung der Injektion — „Sterilisatio fractionata“ — sich nähern kann. In dieser Beziehung möchte ich darauf hinweisen, dass gerade die unangenehmsten Zufälle, die ich in der ganzen Periode erleben musste — die in Form von Neuroerscheinungen zutage tretenden Rezidive — schon der Ausdruck einer *Sterilisatio fere absoluta* sind und dass es vielleicht nur noch eines weiteren Schrittes bedarf, den Rest der Spirochaeten abzufangen und die Sterilisation zu einer kompletten zu gestalten. Aber trotzdem existieren schon Anzeichen, dass es in besonders günstigen Fällen vielleicht möglich ist — und ich rechne hierzu die frischen Schanker, die innerhalb der ersten Wochen zur Beobachtung resp. Behandlung kommen — durch eine einzige Injektion eine vollkommene Ausheilung zu erzielen. Die ersten positiven Hinweise hierauf hat uns NEISSE gegeben, aber auch die Beobachtungen von WEINTRAUD und GÉRONNE, DUHOT, GENNERICH, TÄNZER sprechen dafür, dass vielleicht bei ganz frischen Infektionen, insbesondere wenn die Drüsenschwellungen noch nicht universell und die Wassermannreaktion noch negativ ist, durch einmalige Injektion Heilung möglich ist.

Allerdings ist der Beweis der Heilung bei der Kürze der verflossenen Zeit nur in den seltensten Ausnahmen, in denen der unglückliche Glückssfall einer Reinfektion vorliegt, zu erbringen; aber es liegen doch schon zwei derartige Beobachtungen vor, die eine oben von SCHREIBER erwähnte, die andere von MILIAN, wo durch Salvarsan geheilte frische Schanker nach einigen Monaten wieder zur Beobachtung kamen mit typischen, an durchaus anderen Stellen gelegenen Primäraffekten.

In dem von MILIAN¹¹ beschriebenen Fall handelt es sich um einen Patienten, welcher im September 1910 an mehreren Schankern mit Spirochätenbefund mit 0,55 g Salvarsan behandelt wurde. Wassermannreaktion positiv. Glatte Heilung ohne sekundäre Erscheinungen. Am 6. Dezember Wassermannreaktion negativ. Am 12. Dezember bot der Patient zwei neue syphilitische echymatöse Schanker dar.

Und so darf ich der Entwicklung der Salvarsantherapie mit vollem Vertrauen entgegensehen. Ich glaube, dass die Periode der Kinderkrankheiten, die bei Einführung eines jeden neuen wirksamen Heilstoffes sich stets gezeigt hat und zeigen wird, hinter uns liegt und dass das Mittel schon jetzt einen gesicherten Platz in der Therapie sich erobert hat, der ihm so leicht nicht mehr geraubt werden kann. Gibt es doch eine ganze Reihe von Krankheitsformen; so vor allem die *Mund- und Rachenaffektionen* jeder Art und *Schleimhauterkrankungen der Nase; die weichen und feuchten, zum Zerfall der Kutis Anlass gebenden Hautsyphilide der Sekundär- und Tertiärperiode; die galoppierende Syphilis (UNNA)*, weiterhin die *kongenitale Syphilis*, die *quecksilber-refraktären Fälle*, oder solche Fälle, bei denen Quecksilber und Jod nicht vertragen

¹¹ La Semaine médicale, No. 51, 1910.

werden, oder auf diese immer wieder rasch *Rezidive* eintreten, bei denen schon jetzt das Salvarsan als das mächtigste, ja fast unentbehrliche Werkzeug in der Rüstkammer der Syphilistherapie sich erwiesen hat, indem es, wie FABRY am Schlusse der Besprechung seiner tertiären Syphilisfälle sagt, die Wirkung von Jod und Quecksilber in sich vereinigt, diese aber bei weitem an Schnelligkeit und Zuverlässigkeit übertrifft.

Ich sagte in Königsberg:

Die Pfosten sind in den Grund getrieben,
Nun gilt es zu bauen das fertige Haus.

Manch wertvoller Baustein ist seit dieser Zeit schon beigetragen worden, und die fernere ruhige Arbeit wird noch weitere hinzufügen, so dass zu hoffen steht, dass das erstrebte Ideal einer Therapia sterilans, mag sich nun in einem oder mehreren Akten abspielen, sich bald in die erprobte Wirklichkeit umsetzen wird.

Pro und Contra Salvarsan*

P. EHRLICH

Wenn ich, der freundlichen Aufforderung der Redaktion folgend, mich gern entschlossen habe, einen kleinen Beitrag zu diesem Jubelheft beizusteuern, und wenn ich hierzu als Thema einige Resultate erwählt habe, welche die mich im letzten Jahre fast ausschließlich beschäftigende Frage der Salvarsantherapie betreffen, so kann es natürlich doch meine Absicht nicht sein, auf alle hier in Betracht kommenden Punkte einzugehen. Vom Anfang an hat mich die Frage nach schädlichen Nebenwirkungen des Präparats am meisten interessiert und diese Frage war überhaupt das axiale Moment der Erprobung, für deren Durchführung ich über 60000 Ampullen des Präparats zur Verfügung gestellt habe.

Natürlich handelte es sich für mich an erster Stelle nicht um rein statistische Feststellungen, sondern ich bin von der Überzeugung ausgegangen — die sich auf das Studium der ganzen modernen Therapie stützt — daß es häufig gelingt, die Ursachen bestimmter Arzneischädigungen festzustellen und dieselben in der Praxis zu vermeiden. So haben wir die Kontraindikationen des Chloroforms im Laufe der Jahre kennen gelernt; wir wissen, daß wir Jodoform nicht bei bejahrten Frauen, Karbolsäure nicht bei Neugeborenen und Säuglingen anwenden dürfen, um nur einige wenige Beispiele anzuführen. Im allgemeinen hat es aber, wie gesagt, *Jahre* gedauert, ehe solche Kontraindikationen erkannt und festgestellt worden sind, und während dieser Zeit sind, um nur ein Beispiel anzuführen, der akuten oder chronischen Intoxikation mit den modernen Antiseptics viele zum Opfer gefallen, nicht nur Patienten, sondern auch eine Reihe hervorragender Ärzte und Kliniker.

Ich glaube daher, daß der von mir eingeschlagene neue Weg der Erprobung an einer größeren Anzahl besonders sachverständiger Stellen es ermöglicht hat, in einer relativ kurzen Zeit über die einschlägigen Fragen und Gesichtspunkte soweit klar zu sehen, daß das Präparat nun, von den nötigen Vorsichtsmaßregeln umgeben, ruhig seinen Weg in die Praxis nehmen kann.

1. Was die Toxizität betrifft, so glaube ich auf Grund von Erfahrungen an wohl 30000 Patienten, daß das Mittel als solches eine ganz minimale Toxizität besitzt; vorausgesetzt, daß ganz bestimmte Krankheitskategorien, die ich schon von Anfang an besonders charakterisiert habe, von der Behandlung ausgeschlossen sind. Als solche sind an erster Stelle zu bezeichnen: *Erkrankungen des Herzens und der Gefäße*, und insbesondere scheint die *Kombination Aortitis syphilitica, Sklerose der Coronararterien + Myodegeneratio cordis* ganz besonders durch das Mittel gefährdet. In gleicher Weise halte ich auch *ausgedehnte diffuse Prozesse des Zentralnervensystems, insbesondere vorgesetzte Paralyse* für eine absolute Kontraindikation. Selbstverständlich werden auch in Zukunft alle sonstigen schweren Erkrankungen allgemeiner Art, insbesondere fortgeschritten Diabetes, schwere Nephritiden, hohes Alter und Kachexie die Anwendung des Mittels verbieten, aber das sind Zustände, bei denen auch jeder Arzt Bedenken haben würde, z. B. eine langdauernde Chloroformnarkose vorzunehmen. Ich glaube daher, daß man in der Privatpraxis solche Fälle, bei denen die Anwendung eine erhöhte Gefahr bietet, lieber ausschalten und sie im Notfalle bei bestimmten dringenden Indikationen einem Krankenhouse überweisen sollte, in dem schon größere Erfahrungen über die Anwendung des Mittels vorliegen und in dem insbesondere eine genaue fortlaufende Observation des Krankheitsverlaufes möglich ist.

* [Reprinted from *Wien. med. Wschr.*, 1911; cf. Bibl. 226.]

2. Eine große Rolle spielen die vermeintlichen neurotoxischen Eigenschaften des Mittels. In dieser Beziehung glaube ich, daß der von mir auf Grund der Tierversuche eingenommene Standpunkt, daß das Mittel als solches keine besondere Verwandtschaft zu nervösen Organen besitzt, vollkommen aufrecht zu erhalten ist. Insbesondere beweisend ist in dieser Richtung, daß das Salvarsan auch bei vielen Augenerkrankungen: Neuritis optica, Retinitis specifica, Iritis gummosa etc. mit bestem Erfolge angewendet worden ist, ja daß es sogar nach den übereinstimmenden Mitteilungen bewährtester Augenärzte (v. GROSS, RÖMER, HIRSCH, IGERSHEIMER, SELIGSOHN) selbst bei einem empfindlichst geschädigten Endorgan, bei atrophischen Zuständen, ohne jeden Schaden ertragen wird.

Demgegenüber kann es von keiner sehr großen Bedeutung sein, wenn bei der großen Zahl der schon behandelten Fälle ein *einzigesmal* retinale Schädigung (Amaurose) beobachtet worden ist. Es handelt sich um den bekannten, in Wien aufgetretenen und von FINGER berichteten Fall, in dem drei Monate nach Salvarsanbehandlung beginnende Atrophia nervi optici auftrat. Dieser Patient hatte aber im Laufe eines Jahres fünf Kuren mit organischen Arsenikalien (Arsacetin), später vier Enesolkuren durchgemacht, und es ist daher mehr als wahrscheinlich, daß der Ausfall auf eine schon wiederholt beschriebene und von mir in ihrem Wesen gedeutete Arsenüberempfindlichkeit der Retina zurückzuführen ist.

Weiterhin ist zuerst von BUSCHKE das Auftreten von Peroneuslähmung im Anschluß an die Injektion als ein Beweis der neurotoxischen Eigenschaft des Mittels aufgefaßt worden. Ich habe die Ansicht ausgesprochen, daß es sich dabei um eine rein traumatische Erscheinung handelt, und sie dadurch erklärt, daß der ätzende und Nekrosen auslösende Heilstoff in direkte Berührung mit Nerven gekommen ist. Auch MARTIUS¹ hat sich auf Grund der im hiesigen pathologischen Institut vorgenommenen anatomischen Untersuchungen dieser Erklärung angeschlossen. Für diese Erklärung der lokalen Entstehung war für mich insbesondere der Umstand maßgebend, daß meines Wissens noch niemals bei einer intravenösen Injektion Peroneuslähmung beobachtet worden ist. Es war daher für mich etwas überraschend, als RILLE über einen Fall von *doppelseitiger* Peroneuslähmung berichtet hat. Aber hier handelt es sich nach der mir freundlichst vom Autor gewordenen Auskunft um einen Fall, der nicht einseitige, sondern *doppelseitige* intraglutäale Injektion erhalten hat, und kann es da natürlich — es mögen vielleicht besondere anatomische Verhältnisse bei dem Patienten vorgelegen haben — auch vorkommen, daß durch einen besonderen Unglücksfall die Injektionsflüssigkeit beide Ischiadici getroffen hat.

3. Weiterhin könnten für die neurotrope Wirkung des Mittels sprechen jene vereinzelten Störungen, die zuerst von der Prager Klinik beschrieben worden sind und die durch kürzer oder länger dauernde Harnverhaltung, Herabsetzen oder Fehlen gewisser Reflexe, häufigen und länger anhaltenden Mastdarmtenesmus charakterisiert sind. Bei diesen Fällen kann ja an dem neurotropen Charakter der Affektion nicht gezweifelt werden, u. zw. um so weniger, als diese Erscheinung nicht ausschließlich nach intraglutäaler, sondern auch einmal nach der subscapularen Injektion aufgetreten ist. Es hat sich aber herausgestellt — und ich verweise hier auf die Ausführungen von EITNER² und insbesondere auf die neuere Arbeit von BOHAC und SOBOTKA³ — daß die Schuld an diesen Zufällen nicht dem Dioxy-Diamido-Arsenobenzol zuzuschreiben ist, sondern daß es sich wohl um eine Oxydation des Präparates handelt, vermutlich in das von BERTHEIM dargestellte, von HATA eingehend erprobte hochtoxische *p*-Oxymetamidophenylarsenoxyd. Ich habe dieses Präparat, das in noch viel höherem Grade spirillenabtötend wirkt als Salvarsan, eben wegen seiner hohen Toxizität nicht an Menschen erproben lassen. Derartige Zufälle, wie

¹ Münchner Med. Wochenschr., Nr. 51, 1910.

² Eitner, Münchner Med. Wochenschr., Nr. 45, 1910.

³ Bohac und Sobotka, Münchner Med. Wochenschr., Nr. 51, 1910.

oben beschrieben, werden sich aber vermeiden lassen, wenn man immer nur Lösungen verwendet, die unmittelbar vor der Injektion frisch hergestellt werden. Außerdem wird man genau darauf zu achten haben, daß die betreffenden Ampullen keinen Sprung enthalten und daß das in ihnen enthaltene Pulver von normalem Aussehen ist⁴.

4. Die vierte Erscheinung, die für eine neurotoxische Eigenschaft des Präparats sprechen konnte, war darin zu sehen, daß nach Injektion des Mittels funktionelle Störungen in bestimmten Nervengebieten auftreten. Schon ALT, der derartiges auch bei Tabesfällen wohl zuerst beobachtet hat, ist zu der Annahme gekommen, daß es sich hier um ein Analogon der Herxheimer'schen Reaktion handelt, also um entzündliche Vorgänge, die in der Nachbarschaft der Nerven sich unangenehm bemerkbar machen. Sehr interessant ist in dieser Beziehung insbesondere die aus der URBANTSCHITSCH'schen Klinik stammende Feststellung, daß dreimal unter vier Fällen bei einer nach Salvarsan akut eintretenden Ausschaltung des Vestibularis gleichzeitig damit eine Herxheimer'sche Reaktion an den sichtbaren Hautaffektionen auftrat.

5. Als fünften Punkt möchte ich die nach Salvarsanbehandlung beobachteten eigentümlichen Nervenerscheinungen am Acusticus, Opticus, Facialis, die ich kurz als Neurorezidive bezeichnen möchte, erwähnen. Ich verweise in dieser Beziehung auf einen in der „Wr. klin. Wochenschrift“ schon veröffentlichten Brief, den ich an Herrn Privatdozenten Dr. WALTER PICK gerichtet hatte, und auf eine etwas ausführlichere Mitteilung von mir, die kürzlich in der „Berliner klinischen Wochenschrift“⁵ erschienen ist.

Ich hatte darin resümiert, daß es sich hier um typisch syphilitische Neurorezidive handelt, die sich aus den zurückgebliebenen, ganz vereinzelten Spirochaetenherden, wie sie in bestimmten Kopfnerven so leicht sich der Sterilisation entziehen können, entwickelt haben. Das Mittel als solches ist nicht als Ursache dieser Erscheinungen anzusehen, da genau dieselben Zustände im Frühstadium der Erkrankung auch nach Quecksilber — wenngleich hier seltener — beobachtet werden. *Es sind also diese Erscheinungen nur als Symptom einer sehr weit gediehenen, fast absoluten Sterilisation anzusehen, die bei dem stärker wirkenden Salvarsan häufiger auftritt als bei den selbst in einer längeren Kur weniger spirillenabtötenden Quecksilberpräparaten.*

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist es, daß diese so besonders unangenehmen Rezidivformen *so gut wie ausschließlich bei Fällen sekundärer Frühsyphilis vom 2. bis 6. Monat, wo bekanntlich eine kolossale Dispersion der Spirochäten vorliegt, vorkommen*. Sie sind auch nur aufgetreten nach einmaliger Injektion, und zwar gewöhnlich mit mittleren Dosen der so unsicher wirkenden Emulsion.

Man wird aus diesen Vorkommnissen nicht, wie FINGER will, den Schluß ziehen müssen, daß das Arsenobenzol sich vorläufig nicht zur Anwendung in der Praxis eignet, sondern man wird höchstens diese Forderung auf die in Bezug auf den langen Verlauf der Syphilis verhältnismäßig kurze Periode der rezenten Frühsyphilis zu beschränken haben. Re vera glaube ich aber, daß diese unangenehmen Erscheinungen überhaupt nur der Ausdruck einer nicht ausreichenden, zu schwachen Behandlung sind. Bei den Erkrankungen eben dieser Periode darf man nicht nach der bisher üblichen einmaligen bländen Methode behandeln, sondern es gilt hier, alle therapeutischen Register aufzuziehen und mindestens eine zwei- bis dreimalige Injektion durchzuführen. Andererseits gibt gerade das Auftreten dieser Mono- und Mikrorezidive doch den tröstlichen Ausblick, daß es möglich sein dürfte, durch Wiederholung der Injektion noch die allerletzten Reste der Spirochäten abzufangen und

⁴ Die Gefahr der Sauerstoffoxydation ist am größten, wenn es sich um alkalische Lösungen handelt, wie sie zur intravenösen Injektion dienen. Es muß daher entschieden verworfen werden, diese Lösungen im Vorrat zu machen und aus Apotheken zu beziehen.

⁵ Nervenstörungen und Salversanbehandlung, Nr. 51, 1910.

so auch dieses allerschwerst zu bekämpfende Stadium der wirklichen Sterilisation zuzuführen.

Die rein lokalen Störungen, die durch die Injektion als solche bedingt sind — Schmerzaftigkeit, Muskelnekrosen — brauche ich hier wohl nur kurz zu berühren. Besonders unangenehm bemerkbar haben sich dieselben gemacht, als man die subcutane zu Gunsten der intramuskulären Injektion verließ und die neutralen Emulsionen (nach WECHSELMANN, MICHAELIS, BLASCHKO) zur Anwendung zog. Es hat sich dabei gezeigt, daß gerade die subcutan gesetzten Depots der Salvarsanbasis zu langwierigen Infiltraten, Erweichungen, ja auch Nekrosen führen können, und ich glaube, daß diese leider so vielfach in Anwendung gekommene Methode eine große Schuld an den seitherigen Mißerfolgen und der ungenügenden Wirkung trägt. Denn die Resorption des Mittels bei Einführung in Form von Emulsion ist eine ganz unregelmäßige, nicht zu kontrollierende; es sind gelegentlich noch nach 2 bis 3 Monaten unresorbierte Arsensubstanzen innerhalb der Nekrosen und Erweichungen nachweisbar. Wenn man dann noch bedenkt, daß es nicht immer möglich war, die Injektion vollkommen aseptisch durchzuführen — und das gilt ganz besonders von der Emulsion, die gewöhnlich in einem offenen Mörser hergestellt wurde — so ist das ein Umstand, der viele der beobachteten unerwünschten Erscheinungen nach der Injektion: Fieber, ausgedehnte langdauernde Schwellungen, Thrombosen, ohneweiters erklären kann. Weiterhin ist zu erwägen, daß da, wo es notwendig wird, die Injektionen in bestimmten Zeiträumen zu wiederholen, ein derartiges, wochen- und monatelang existierendes Depot sehr störend wirken kann, indem unter Umständen Kumulation eintreten kann. Das ist aber um so schlimmer, als viele Erfahrungen dafür sprechen, daß im Depot selbst Zersetzung des Salvarsans zu stärker giftigen Substanzen erfolgen können. In dieser Beziehung möchte ich erwähnen, daß z. B. MARTIUS⁶ im Inhalt derartiger Arsennekrosen nicht das gelbe Ausgangsmaterial, sondern braune Massen gefunden hat. Solche braune Substanzen bilden sich aber sehr leicht, wenn man wässrige Lösungen des Salvarsans und analoger reduzierter Arsenikalien partiell neutralisiert und im Brutofen aufhebt. Es entstehen hier tief dunkel gefärbte Umsetzungsprodukte, deren Bildung nach den Feststellungen von BERTHEIM unter partieller Abspaltung von arseniger Säure erfolgt. Nun werden wir auch einen Teil der so unerwünschten sogenannten Spätreaktionen verstehen, die 8 bis 10 Tage nach der Injektion, gelegentlich auch noch später auftreten. In ihrer leichtesten Form handelt es sich hier um ein fieberhaftes, skarlatiniformes Exanthem, schwerer sind die Formen, die zuerst von WECHSELMANN als Überempfindlichkeit beschrieben worden sind und bei denen insbesondere schwere Störungen des Allgemeinbefindens, intensive Beteiligung des Rachens und eine lokale Reaktion am Injektionsherd auftreten. Gerade der letztere Umstand spricht dafür, daß es sich hier um eine auch schon von WECHSELMANN vermutete Zersetzung im Injektionsgebiet handelt. Glücklicherweise sind bis jetzt diese immerhin seltenen Zufälle ohne dauernde Gesundheitsschädigung verlaufen, wenn auch nicht zu verkennen ist, daß sie besonders in letzterer Form, einen schweren Krankheitszustand auslösen und den Patienten sehr herabbringen können.

In ähnlicher Weise möchte ich auch die ganz vereinzelt beobachteten Fälle von *Icterus* erklären. Auch dieser ist in den mir gemeldeten Fällen gewöhnlich im Laufe weniger Tage zurückgegangen und nur in einem einzigen Falle ist es in Leipzig (Fall von RILLE) zum Exitus durch chronischen Icterus und Leberdegeneration gekommen.

Auf jeden Fall sprechen diese Erfahrungen dafür, irgendwie größere Depots, wie sie durch Injektion größerer Dosen an eine einzige Stelle bedingt werden, ganz zu vermeiden und an ihre Stelle — wie dies ja auch von verschiedenen Seiten (KROMAYER, NEISSER, ISAAC) geschehen ist — lieber multiple kleinere Mengen zu setzen und durch gutes Massieren für bessere Resorption zu sorgen. *Vielmehr glaube ich*

⁶ I. c.

aber, daß der radikale Weg, den oben erwähnten lokalen Störungen und den durch Zersetzung des Depots bedingten Schädigungen zu entgehen, die besonders von IVERSEN, ALT, SCHREIBER, WEINTRAUD eingeführte und auch von mir empfohlene intravenöse Methode ist. Nach den vorliegenden Erfahrungen ist dieser Weg für Arzt und Patienten der angenehmste und sicherste. Da man in neuerer Zeit immer mehr darauf verzichtet und bei der Möglichkeit, die Injektion öfter zu wiederholen, auch darauf verzichten kann, auf einmal möglichst große Dosen einzuführen und vielmehr Frauen meist 0,3, Männern 0,4 intravenös zuführt, bei Leuten mit geschwächter Konstitution, bei Tabikern, diese Mengen noch weiter herabsetzt, kann man wohl sagen, daß dieses Verfahren die elegante und auch für den Patienten angenehmste Behandlungsweise darstellt. Natürlich darf dabei nicht übersehen werden, daß bei schweren Herzaffektionen oder Gehirnstörungen, die schon für die subcutane oder intramuskuläre Injektion eine Kontraindikation darstellen, die intravenöse Zuführung Gefahren bieten kann und daher besser nicht eingeleitet wird.

Ich hoffe, im Obigem gezeigt zu haben, daß das Salvarsan als solches ungefährlich ist, natürlich immer vorausgesetzt, daß die oben charakterisierten Kontraindikationen eingehalten werden und bei der Injektion allerstrengste Asepsis geübt wird. Durch die intravenöse Applikationsform werden sich auch die unangenehmen lokalen Affekte größtenteils vermeiden lassen, dadurch ist aber das Hemmnis beseitigt, das sich im allgemeinen der intensiveren Behandlung durch Wiederholung der Injektion gegenüberstellte. Ich bin der Ansicht, daß man sich nicht darauf verlassen soll, daß eine einzige Injektion alle Keime vernichtet; man soll und muß mit der Möglichkeit rechnen, daß sich einzelne der Sterilisation entziehen, und hat nach meiner Ansicht die Verpflichtung, auch diese Reste durch eine zweite Injektion zu beseitigen, um so dem Rezidiv vorzubeugen. Dann werden auch, wie ich bestimmt hoffe, die Resultate quoad *Dauerheilung* weit befriedigendere werden als bisher. Übrigens bin ich der Ansicht, daß in günstig gelegenen Fällen, z. B. bei Frühschankern, auch schon eine einzige Injektion zur Heilung ausreichen kann und auch schon ausgereicht hat. *Gerade hier in Wien hat DOERR über die im Militärlazarette im Vereine mit FRÜHAUF und MATTAUSCHEK gewonnenen, so ausgezeichneten Resultate berichtet* und der Vermutung Ausdruck gegeben, daß möglicherweise ein Teil dieser Fälle schon durch die einmalige Injektion geheilt sein könnte. Und zu ähnlichen Resultaten sind auch andere Fachgenossen, die intensiver behandelt haben, gelangt; ich erwähne hier nur, um einzelne herauszugreifen: DUHOT, FABRY, GENERRICH, NEISSER, SCHREIBER, TÄNZER, WEINTRAUD, V. ZEISSSL u. a.

Allerdings ist der Beweis der Heilung bei der Kürze der verflossenen Zeit nur in den seltensten Ausnahmen, in denen der „unglückliche Glücksfall“ einer Reinfektion vorliegt, zu erbringen; aber es liegen doch schon zwei derartige Beobachtungen vor, eine von SCHREIBER, die andere von MILIAN, wo durch Salvarsan geheilte frische Schanker nach einigen Monaten wieder zur Beobachtung kamen mit typischen, an durchaus anderen Stellen neu akquirierten Primäraffekten.

Und so darf ich der Entwicklung der Salvarsantherapie mit vollem Vertrauen entgegensehen. Ich glaube, daß die Periode der Kinderkrankheiten, die bei Einführung eines jeden neuen Arzneimittels unvermeidlich sind, hinter uns liegt und daß die Heilkraft und der Nutzen des Präparats immer deutlicher zutage treten wird.

Permanent Action of Ehrlich's New Remedy 606*†

Frankfurt, October 25, 1910

Dear Doctor,

By dispensing nearly 40,000 flasks of the No. 606 preparation, I have provided a large number of colleagues with an opportunity to gather extensive experience concerning the efficiency of this remedy. The results of the treatment, as you will know from personal observation as well as through the publications in medical papers and the Koenigsberg reports, have been generally favorable, in part excellent, so that one is justified in asserting that the therapeutic value of the remedy has been positively established.

The indications and contra-indications have also been determined. It has been found that dangers to the eye do not exist and that, with the exception of optic nerve atrophy, the preparation can be employed in the typical syphilitic affections of the eye, notably in gummatous iritis. A contra-indication is known to be presented by *severe* affections of the nervous system; also by diseases of the heart or of the blood vessels.

The first phase of testing No. 606, I am accordingly justified in regarding as concluded. Now begins the second period which concerns the *permanent action* of the remedy. It goes without saying that the permanent action must depend upon a series of factors, namely:

1. the size of the dose, and its mode of application,
2. the type of the disease.

In a general way, the guarantee of a permanent success may be said to increase with the original force of the therapeutic action, which, of course, depends on the size of the dose and the rapidity of absorption.

Most efficient, from this point of view, would seem to be:

1. *intravenous* injection of a much diluted alkaline solution,
2. *intramuscular* injection of the alkaline solution. Next in order follow:
3. the very irritating acid solutions (mono- and dichlor-hydrate),
4. last, the so-called neutral emulsions (intramuscularly, subcutaneously).

In the interest of the subject, I deemed it right in the first place to leave each individual investigator as much liberty as possible in the selection of the method, as it was only in this way that one could hope to obtain a general survey of the relative value of the individual modes of injection, by comparing the accomplished results.

It has already been shown that the method which has probably been most extensively used, namely the *subcutaneous* injection of the *neutral emulsion*, is less efficacious in regard to the permanency of the effect than the other methods. This may be referable to the intrinsic difficulty of preparing finely dispersed emulsions which are all uniform. In these circumstances, the absorption of the remedy must be extremely variable, and it would seem to be especially unfavorable precisely in the case of subcutaneous injections; at least this is suggested by the manifold complaints concerning persistent infiltrations, softening, and necrosis. That the emulsion was extensively distributed and used, was because of the fact that this injection, in contradistinction to the alkaline and acid solutions, gives rise to no considerable pain in the first place, and that the imediate result, moreover, is usually

* [Reprinted (with amendments by the Ed.) from *Milit. Surg.*, 1911; cf. Bibl. 228.]

† [Translation of a personal communication from P. Ehrlich to an American friend.]

entirely satisfactory in the healing of the lesions. Presumably this healing effect is due to the relatively small amounts of absorbed medicament exerting a satisfactory curative effect, in view of the pronounced efficacy of the preparation, so that the results at first leave nothing to be desired. But according to the news that I receive, it appears that the therapeutic effect with this method is not sufficiently powerful to obtain a complete destruction of the spirochetes equal to sterilization.

In this respect, the *intravenous* injection evidently yields a better result after treatment. The intravenous injection is very simple as well as devoid of danger with proper selection of the cases and, for the patient, more acceptable. Altogether over one thousand cases have already been treated, namely over 500 by SCHREIBER in Magdeburg; over 200 by WEINTRAUD in Wiesbaden; 200 by IVERSEN in St. Petersburg; also numerous cases by NEISSE (Breslau), WERTHER (Dresden), GENNERICH (Kiel), TREUFEL (Frankfurt), BRODEN (Leopoldville), BITTER (Cairo), and HAUSMANN (Tula). Concerning the technic, I refer you to the enclosed instructions.

As to the intravenous dose, at least 0.3, but usually 0.4 or 0.5 is injected by ALT, and by SCHREIBER, while WEINTRAUD and others sometimes employ still larger doses of up to 0.7 or 0.8.

IVERSON, moreover, deposits 0.3 to 0.5 intramuscularly two or three days after the intravenous injection (average dose 0.5), so that the total quantity amounts to about 0.8 to 1.0.

It is important that the intravenous injection be repeated after two or three weeks, and this repetition is absolutely essential when the curative effect of the first injection is not entirely satisfactory, for example, when the lesions have failed to undergo a complete retrogression, or when a positive Wasserman reaction is still present at the end of four weeks. In these cases, the second injection is to serve as a "finishing shot", to use an expression coined by ALT.

Signs of a hypersensitivity such as I had feared at first, have not as yet appeared, although, in certain centres, the intravenous injection has been repeated two or three times, and even four or five times in isolated instances. According to all I have heard, the intravenous method of injection seems to deserve preference, in regard to permanent action, above the previously predominating modes of application, especially the subcutaneous method. Although I appreciate that there are certain technical difficulties in the way of the introduction into general practice of this procedure, still the selection of the most efficient method of treatment is imperative in the interest of the patient. It is therefore recommended that this method be introduced for the present, at least in hospitals and clinics.

The following features I wish to point out more particularly.

1. Patients with primary lesions should be submitted to treatment as early as possible, and should be injected with at least 0.5 gram intravenously if they are robust, youthful individuals, as is usually the case. In addition, it would seem to be advisable, in the interests of actual sterilization, to make use of an energetic local treatment: extirpation, cauterization, or other tried and tested methods.

2. In affections of the central nervous system or of the circulatory system, if these are at all suitable for treatment, great caution is indicated, and this should be expressed in the application of small doses (0.2 to 0.4). Whether in these cases, too, the intravenous injection is entitled to preference above the former modes of application cannot be stated at the present time.

You will greatly oblige me by lending me your support, as heretofore, also in this matter, and by adopting in the future, as far as possible, the intravenous method of injection.

With best regards,
yours very sincerely,

P. EHRLICH

Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie*

P. EHRLICH

WILHELM WALDEYER
seinem hochverehrten Lehrer
als ein Zeichen dankbarer Verehrung zugeeignet

Hochverehrter Lehrer!

Fast 40 Jahre sind vergangen, seit ich als junger Student in meinem II. Semester an die neugegründete Universität Straßburg übersiedelte und speziell unter ihrer Obhut mich dem Studium der Medizin widmete. Hier waren es Ihre herrlichen Vorlesungen über Anatomie, die in mir die Lust und Liebe zur medizinischen Wissenschaft weckten, noch mehr aber war es der praktisch-histologische Kursus, der bald mein ganzes Denken und Sinnen fesselte. In dem schönen sonnigen Kurszimmer, in dem wir jungen Adepten versammelt waren wurden wir in die neue, uns so wunderbar erscheinende Technik eingeführt, und die anregende Art und Weise mit der Sie sich an der Ausbildung jedes Einzelnen individuell beteiligt haben, ist uns allen unvergänglich geblieben. Täglich ließen Sie sich jedes einzelne Präparat zeigen, sprachen mit jedem und knüpften an die Arbeit die anregendsten und stets persönlich gehaltenen Belehrungen.

So hatten Sie auch bald erkannt, daß ich mich ganz besonders für chemische Fragen interessierte und gaben mir Anregung und Hinweise, meine Kräfte an schwereren färberischen Aufgaben zu versuchen. Ich erinnere mich noch, mit welcher Freude es mich erfüllte, als ich damals zum erstenmal eine etwas diffizile Hämatoxylinfärbung probieren und Ihnen die schön gelungenen Präparate demonstrieren konnte.

So nur, und ausschließlich auf Ihre Veranlassung sind in mir Liebe und Verständnis für die Farbstoffe erweckt worden, die mich auf meiner ganzen späteren Lebensbahn in meiner Tätigkeit geleitet haben und für sie maßgebend geworden sind. Wenn jetzt die moderne Chemotherapie sich ihre Stellung in Wissenschaft und Praxis erworben hat, so geht ihr Ursprung doch auf die histologischen Färbungen zurück, und es ist daher kein Zufall, wenn die ersten chemotherapeutischen Versuche, die verheißungsvoll ausgingen, mit Farbstoffen: Methylenblau, Trypanrot, unternommen wurden, so daß also anfänglich die Chemotherapie eine Farbentherapie gewesen ist.

Und so darf ich denn an diesem Tage mich mit frohbewegtem Herzen als Ihr dankbarer Schüler nähren. Ich habe zeitlebens nichts getan, als das Samenkorn, das Sie in mich gelegt, zu hüten und zu pflegen mich bemüht.

Aber hiermit ist das Maß der Dankbarkeit, das ich Ihnen, hochverehrter Lehrer, zolle, nicht erschöpft. Sie haben sich meiner als jungen unerfahrenen Studenten, als kaum flüggen Menschen in geradezu väterlicher Weise angenommen und mir Ihr Haus freundschaftlich geöffnet und auch in späteren Jahren habe ich stets und stets das Glück gehabt, Ihnen warme und freundschaftliche Förderung zu verdanken.

Als ein Zeichen der Verehrung bitte ich, Ihnen den folgenden kleinen Beitrag widmen zu dürfen.

Frankfurt a. M., Juli 1911

P. EHRLICH

* [Reprinted from *Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie*, Leipzig: Klinkhardt, 1911; cf. Bibl. 229.]

Sehr verehrte Herren!¹

Der Aufforderung, hier über den jetzigen Stand der Chemotherapie zu reden, habe ich mit besonderer Freude entsprochen, da es sich um ein Kapitel handelt, welches gerade im letzten Jahre, wo es galt, die bei den Tierversuchen gewonnenen Erfahrungen auf die Bekämpfung wichtiger Infektionskrankheiten des Menschen zu übertragen, im Vordergrund des ärztlichen Interesses gestanden hat.

In diesem Fachkreise darf ich ja die Kenntnis der Hauptprinzipien des neuen Gebietes voraussetzen und kann es mir daher ersparen, auf Einzelheiten einzugehen.

Wie Sie wissen, besteht das Wesen des therapeutischen Vorgehens darin, Stoffe zu finden, die einerseits von den Parasiten verankert werden und dieselben töten oder in ihrer Vermehrungsfähigkeit hindern, und die andererseits in den therapeutischen Dosen keine erhebliche Schädigung des Organismus auslösen. Es sind also nur Substanzen chemotherapeutisch zu verwenden, bei denen das Verhältnis von Organo- und Parasitotropie ein günstiges ist, das heißt an erster Stelle solche, bei denen die Heildose nur einen möglichst kleinen Bruchteil der Dosis toxicum darstellt. Angriffsstellen aller Heilstoffe sind bestimmte Rezeptoren der Zelle, die sogenannten Chemozeptoren, von denen jede einzelne Art auf bestimmte Gruppen von Arzneistoffen eingestellt ist. Ich habe, wie Sie wissen, auf einem großen Umwege, über die sogenannten arzneifesten Stämme, nachweisen können, daß bei der Festigung der Parasiten es sich um rein chemische Vorgänge handelt, die darin bestehen, daß der betreffende Chemozeptor eine Verringering seiner Avidität zum Arzneistoff erleidet, wodurch die Abtötung erst in viel größeren Dosen als unter normalen Verhältnissen vor sich geht. Speziell bei den arsenfesten Rassen hat sich herausgestellt, daß hier nicht allgemein physikalisch-chemische Funktionen im Sinne der so beliebten Lipoidtheorie (Adhäsion) in Frage kommen, sondern daß es sich ausschließlich um eine Gruppe handelt, die für den ungesättigten dreiwertigen Arsenrest adaptiert und sich mit demselben zu verbinden geeignet ist.

Ich glaube, daß nur das Studium dessen, was ich als therapeutische Biologie der Parasiten bezeichne, uns befähigt, wirklich in das Wesen der Heilerfolge einzudringen, und ich darf mir daher wohl gestatten, hier einige neue Tatsachen, zu denen ich und meine Mitarbeiter im Laufe der letzten Jahre gelangt sind, kurz auseinander zu setzen.

Wie Ihnen bekannt, unterscheiden wir zwei Arten fester Stämme, entsprechend den prinzipiell verschiedenen parasitenfeindlichen Stoffen:

1. die *serumfesten* Stämme, die gegen die spezifischen Antikörper gefeit sind, und
2. die *chemofesten* Stämme, die fest sind gegen die verschiedensten Arzneimittel.

Die Heranbildung dieser beiden Typen von festen Stämmen ist nach einer Richtung prinzipiell verschieden: in dem Fall der *serumfesten* Stämme handelt es sich, wie ich früher gezeigt habe, darum, daß eine Rezeptorenart, die ich daher als *Nutrizeptor* bezeichne, unter dem Einfluß des Serums zum Verschwinden gebracht wird und nun vikarierend eine neue andersartige Rezeptorenart auftritt. Bei den *chemofesten* Stämmen handelt es sich aber nicht um das *Verschwinden einer Rezeptorenart* und eine *Neuersetzung*, sondern nur um die *Herabminderung* einer bestimmten *chemischen Funktion*.

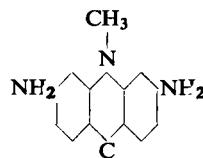
Ein anderer Unterschied schien auch darin zu bestehen, daß die Heranbildung dieser beiden Arten von festen Stämmen zunächst eine ganz verschiedenartige sei. Serumfeste Stämme kann man außerordentlich leicht erzielen: Behandelt man Parasiten mit dem betreffenden Antikörper, so tritt die Umbildung plötzlich ein, so daß man diesen Vorgang geradezu als eine Mutation, eine sprungweise Änderung bezeichnen kann. Nun ist man allerdings geneigt, als Charakteristikum der Mutationsvorgänge, die ja in der modernen Zoologie eine so große Rolle spielen, das durchaus

¹ Nach einem Vortrage in der 5. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie, Dresden, 5. Mai 1911.

spontane Auftreten anzusehen. Aber, meine Herren, in der Natur ist nichts spontan, alles hat seine Ursache, und wenn es sich um biologische Fragen handelt, meistens eine chemische Ursache. Wenn wir früher die schwerste Form der Anämie, die perniziöse Anämie, als eine essentielle, aus sich heraus entstehende bezeichnet haben, so wird dieser Standpunkt jetzt wohl von keinem Biologen mehr geteilt, und sie alle sind darin einig, daß es sich nur um eine von uns zurzeit noch unerkannte Noxe handeln kann. So glaube ich, daß gerade diese Studien an Parasiten, an künstlich herbeigeführten Mutationen durch bestimmte biologische Eingriffe, deren Mechanismus genau erklärbar ist, uns auch ein helles Licht über die so dunklen Fragen der Mutation überhaupt bringen werden.

Früher hatte ich angenommen, daß im Gegensatz zu den serumfesten Stämmen bei den chemofesten keine Mutation vorliege, sondern daß es sich hier um einen ganz anderen Vorgang, um eine durch lange Generation fortgesetzte, steigende Beeinflussung, also um eine progressive Gewöhnung langer Parasitengenerationen handele. Diese Ansicht stützte sich darauf, daß sowohl praktisch, bei der Bekämpfung der Schlafkrankheit, als auch im Tierversuch sich herausgestellt hatte, daß es meist außerordentlich lange Zeit dauern kann, bis es gelingt, mit Hilfe von Atoxyl einen atoxylfesten Stamm heranzubilden.

Aber die Erfahrungen der letzten Zeiten haben doch gezeigt, daß diese Anschauung nicht zu recht besteht, sondern daß es auf verschiedenen Wegen gelingt, mit Hilfe von organischen Arsenikalien in rascher Weise arsenfeste Stämme zu erzeugen. Zuerst hat sich dies gezeigt bei Farbstoffen vom orthochinoiden Typus,² die, wie ich gezeigt habe, Verwandtschaft zum Arsenozeptor haben und imstande sind, eine Einziehung desselben — Arsenfestigkeit — auszulösen. So hatte Herr Stabsarzt Dr. KUDIKE im vorigen Jahr durch eine einmalige Behandlung der Trypanosomen mit einem von Herrn Dr. L. BENDA hergestellten Diamidoakridinium von der Konstitution



eine relativ arsenfeste Trypanosomenrasse zu erzeugen vermocht. Später gelang es auch, eine Reihe von Derivaten der Phenylarsinsäure auffindig zu machen — es sind das mehrere Dutzend — mit denen man außerordentlich schnell zu arsenfesten Stämmen gelangen kann. Am besten verfährt man zu diesem Zweck in der Weise, daß in einer abgestuften Versuchsreihe zunächst die Mengen der betreffenden Substanz ausprobiert werden, die gerade imstande sind, nur eine gewisse Hemmung der Vermehrung, nicht aber ein vollkommenes Verschwinden der Parasiten auszulösen. Derartige Grenzdosen, die also die Parasiten nicht mehr zum Verschwinden bringen, sondern nur den Krankheitsverlauf um 2—3 Tage verlängern, sind für die akute Erzeugung solcher Stämme am geeignetsten. Man impft von einer derartig behandelten Maus am 4. oder 5. Tage, also zu einer Zeit, wo schon außerordentlich zahlreiche Parasiten im Blut vorhanden sind, auf 4 normale Mäuse ab (3 Versuchsmäuse, 1 Kontrolle) und behandelt diese Tiere nach 24 Stunden (bei Vorhandensein geringer Mengen von Trypanosomen) mit abgestuften Mengen:

0,16 g, 0,32 g und 0,5 g Arsazetin pro Kilogramm Tier = 1 cc pro 20 g Maus einer Lösung 1:300, 1:200, 1:100.

Die von uns verwandte Ausgangsrasse wird durch die oben erwähnte kleinste Dosis 1:300 schon beeinflußt: entweder geheilt oder wenigstens viele Tage lang

² Conf. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. XIII, 1909, Beiheft 6, S. 108.

frei gemacht; die höheren Arsazetindosen bewirken dagegen vollkommene Sterilisierung. Wenn also von den drei geimpften Mäusen nur die mit der schwächsten Dose behandelte Maus unbeeinflußt bleibt, so handelt es sich um einen ganz schwachen Grad der eben erworbenen Festigkeit; verhindern aber auch die beiden stärkeren Dosen 1:200, 1:100 das Angehen, so ist der Grad der Festigkeit ein entsprechend höherer.

Ich lasse hier ein Beispiel folgen, aus dem ersichtlich ist, daß sofort eine sehr hohe Arsazetinresistenz erreicht wurde.

Präparat 629 = Kondensationsprodukt aus *Paraoxymetamidophenylarsenoxyd*
+ *Resorcytaldehyd*.

M. 13

19./5. inf. N. P. III

25./5. + w. 1/15000

26./5. —

27./5. + sw.

28./5. ++

29./5. +++ getötet inf. 4 Mäuse

Geprüft mit Arsacetin

Pruifung der Mäuse mit Arsacetin

a	b
24./5. inf.	24./5. inf.
25./5. + w. 1/300 Arsacet.	25./5. + w. 1/200 Arsacet.
26./5. +++	26./5. ++
27./5. +++	27./5. +++
28./5. tot	28./5. tot

Hervorheben möchte ich, daß diese Substanzen an und für sich gar nicht durch besonderen Heilwert ausgezeichnet zu sein brauchen, sondern, daß hier ganz andere Qualitäten in Betracht kommen.

Wie Ihnen ja bekannt ist, nehme ich an, daß die organischen Heilsubstanzen nicht nur von einem einzigen Chemozeptor gefesselt werden, sondern daß mehrere derselben in Aktion treten, ebenso, wie ein Schmetterling gleichzeitig an verschiedenen Stellen aufgespannt wird. So wird das Arsenophenylglyzin primär durch den Azetikozeptor und gleichzeitig durch den Arsenozeptor am Protoplasma verankert, beim Salvarsan tritt der Arsenozeptor und ein Orthoamidophenolozeptor in Aktion. Es wirken, um beim Arsenolbenzol zu bleiben, die dem Benzolrest angefügten Seitenketten als Organe, mit denen man den verschiedenen Parasiten, je nach der Art der in denselben präformierten Chemozeptoren, den Arsenrest aufzwingen kann. Nun ist ja ohne weiteres ersichtlich, daß eine Unzahl von Chemozeptoren der Zelle existieren kann; die Festigkeit, mit der die verschiedenen Gruppierungen von dem betreffenden Substrat gebunden werden, wird natürlich auch eine außerordentlich verschiedene sein können und sein müssen. Im Tierversuch, bei der Verwendung von Farbstoffen, sehen wir ja sehr leicht, wie verschieden die Haftfestigkeit der Substanzen ist: während die meisten löslichen Farbstoffe, Eosin, die Sulfosäuren, den Körper

sozusagen durchfliegen, bleiben andere wochen-, ja monatelang in demselben gefesselt. Wenn wir uns dieses vergegenwärtigen, ist es natürlich anzunehmen, daß gewisse Chemozeptoren existieren müssen, die die Nebengruppierungen in sehr dauerhafter Weise an sich fesseln, so daß der mit Hilfe solcher Gruppierungen aufgenommene arsenhaltige Stoff lange oder vielleicht dauernd in der Zelle verbleibt. Im Gegensatz hierzu werden andere Gruppierungen nur eine lockere, im Laufe kurzer Zeit trennbare Verbindung auslösen. Wir werden also, je nach der Art der Nebengruppierungen, bald Arsenikalien haben, die wir als „*Zellhafter*“, bald solche, die wir als „*Zellspringer*“ bezeichnen können.

Von diesen Gesichtspunkten aus erklärt sich leicht die Befähigung oder Unfähigkeit bestimmter Arsenoderivate, Arsenfestigkeit zu erzeugen. Das Atoxyl wird offenbar in seiner Reduktionsform, dem *p*-Aminophenylarsenoxyd nur flüchtig in der Zelle gebunden, es tötet dieselbe entweder schnell ab, oder verläßt sie nach kurzer Zeit, ohne erhebliche Schädigung zurückzulassen: ebenso, wie eine Kugel aus hartem giftigem Material den Organismus schnell durchheilt, sei es, daß sie ihn tötet oder verwundet — aber nie wird sie Anlaß geben zu einer chemisch resorptiven Störung. Im Gegensatz hierzu sind die anderen Gruppen der „*Zellhafter*“, also der sessilen Arsenikalien, die durch bestimmte Rezeptoren fest an der Zelle verankert sind, wohl geeignet, reaktive chemische Veränderungen im Zelleib hervorzurufen. Ebenso, wie man sich vorstellen kann, daß ein Individuum, das einen tüchtigen Posten feiner Giftkugeln erhalten hat, an Antimonvergiftung erkrankt, ebenso wird man verstehen, daß solche sessil gemachten Arsenikalien eine dauernde Beeinflussung des Rezeptorenapparates auslösen und [durch] eine zweckmäßige Modifikation desselben Einziehung der Avidität veranlassen können.

Unter diesen Umständen erfolgt dann auch unter dem Einfluß des chemischen Stoffes die plötzlich einsetzende Mutation, die sich genau so verhält wie die bei den serumfesten Stämmen. Es ist eben die Ursache in beiden dieselbe, nämlich *die dauernde Verankerung einer bestimmten Noxe an den Zelleib*. Wir werden daher von jedem Arzneistoff, der eine rasche Arzneifestigkeit hervorruft, anzunehmen haben, daß derselbe Gruppierungen besitzt, die länger gebunden werden, und diese Handhabe dürfte sehr geeignet sein, neue verankerungsfähige Gruppen von stärkerer Wirksamkeit auffindig zu machen.

Nachdem wir auf diese Weise gelernt haben, auf dem Wege der künstlichen Mutation sowohl serumfeste, als auch arzneifeste Stämme zu gewinnen, drängt sich die Frage auf, ob die so gewonnenen Eigenschaften bei der fortlaufenden Impfung im Tierversuch als solche erhalten bleiben. Auf Grund langjähriger Erfahrungen kann ich sagen, daß jeder der von mir gewonnenen Stämme — ich erwähne hier nur die verschiedenen Arten von Rezidivstämmen von Nagana und die Reihe von arsenfesten Stämmen, den blepharoblastenfreien Werbitzkistamm — durch beliebig viele Mäusepassagen viele Jahre hindurch fortgeführt werden können, ohne die geringste Veränderung ihrer Festigkeit zu erleiden.

Eine weitere wichtige Frage war nun, ob man denn nicht wiederum die so erworbenen Rassen durch künstliche Eingriffe der erworbenen Eigenschaften berauben kann. Bei den serumfesten Stämmen ist das ein außerordentlich leichtes, indem man in jedem Moment die Reihe unterbrechen und den Stamm A in einen andern Stamm B überführen kann. Es gelingt dies leicht, indem man ein beliebiges Tier mit dem betreffenden Stamm infiziert, heilt und dann das so gewonnene antikörperhaltige Tier mit dem gleichen Stamm nachinfiziert. Nach mehrtägiger Verzögerung tritt dann Infektion ein und die hierbei auftretenden Parasiten sind in bezug auf ihre Nutrizeptoren total verschieden von dem Ausgangsstamm. Wenn es auf diese Weise bei den *serumfesten* Stämmen außerordentlich leicht gelingt, eine spezifische Eigenschaft abzuändern, so ist das eben dadurch zu erklären, daß wir hier den Schlüssel, der die Abänderung auslösen kann, stets in die Hand bekommen können. Es ist ja

auch möglich, daß wir für jeden *chemofesten* Stamm Bedingungen finden können, welche befähigt sind, eine bestimmte Chemofestigkeit mit einem Schlage rückgängig zu machen. Aber es ist auch klar, daß es sehr schwer sein und vielen Herumprobierens bedürfen wird, um eine derart funktionierende Substanz, die etwa die Arsenfestigkeit aufhebt, auffindig zu machen.

Dagegen drängt sich nach dieser Richtung eine andere Frage mit Mächtigkeit auf. Wenn wir, wie das üblich ist, unsere festen Stämme durch weitere Passagen fort-pflanzen, so handelt es sich hier nur um eine fortlaufende, wenn auch unendlich häufige Teilung derselben Protoplasmamenge. Man wird verstehen, daß unter diesen Umständen das Protoplasma als solches seine Eigenschaften behalten und daher auch in den ungezählten Passagen die Festigkeit glatt bewahren wird. Dagegen war es eine andere Frage, ob die Festigkeit auch erhalten bleibt, wenn die Vermehrung der Parasiten auf geschlechtlichem Wege und nicht durch Teilung erfolgt. Ich habe diese Frage von Anfang an im Auge behalten und die Vermutung gehegt, daß möglicherweise die Geschlechtsvermehrung der *Jungbrunnen* sein könnte, durch welchen die zufällig erworbenen Eigenschaften der Parasiten wieder zur Norm zurückgeführt werden könnten. Stabsarzt Dr. WERBITZKI aus Petersburg hat schon vor 1½ Jahren auf meine Veranlassung derartige Versuche an einem arsenfesten *Trypanosomen*-(*lewisi*-) Stamm durchgeführt, die ein gewisses Resultat ergeben haben. Dr. GONDER hat nun im Speyerhause diese Versuche in großem Umfange und in systematischer Weise durchgeführt und ist zu folgenden Resultaten gekommen, die ich wörtlich zitiere:

„Es wäre nicht richtig, die arsenfesten Stämme oder z. B. die von WERBITZKI durch Behandlung mit Pyronin auch deutlich morphologisch veränderten Trypanosomen als pathologisch veränderte Organismen aufzufassen. Denn einmal vererbt sich diese Festigkeit resp. die Veränderung von einer Generation zur andern, und dann büßen die Organismen in ihrer Virulenz, in ihrer Lebensweise, ihrer Fortpflanzung ganz und gar nichts ein. Wenn man unbefangen an das Studium dieser arsenfesten Organismen herantritt, so glaubt man in der Tat eine *neue*, durch allmähliche Gewöhnung, oder auch durch *Mutation* umgebildete Art vor sich zu haben. Da die einzelligen Organismen dem Gesamtorganismus resp. den Keimzellen der Vielzelligen entsprechen, bei welch letzteren man nur *äußerlich* sieht und demgemäß von einer *natürlichen* Umbildung, *Mutation* usw. spricht, so spräche nichts dagegen, wenn wir hier bei unseren arzneifesten Protozoen von neugebildeten Arten, sei es durch *Gewöhnung* oder durch *Mutation* reden wollten, auch wenn wir die Erklärung für die Veränderung kennen.

Das Ausgangsmaterial war ein arsenophenylglyzin-fester *Trypanosoma lewisi*-Stamm, der im Zeitraum von zwei Jahren auf eine Arsenfestigkeit von 0,2 g pro Kilogramm gebracht werden konnte, während die Heildosis für normale *Trypanosoma lewisi* 0,1 pro Kilogramm ist. — Die Befruchtung, die ja bekanntlich bei Protozoen nicht in einen direkten Zusammenhang mit der Fortpflanzung gebracht werden darf, übt meist eine regulatorische Wirkung auf den Zellorganismus aus, indem sie zwischen Protoplasma und Kernapparat eine normale und vor allem der *Erhaltung der Art* dienende Relation wieder herstellt. Berücksichtigt man den Entwicklungsgang von *Trypanosoma lewisi*, so konnte man nicht wissen, ob sich die arsenfesten Trypanosomen überhaupt in ihrem natürlichen Überträger, *Haematopinus spinulosus* weiter entwickeln, befruchten oder nicht, ob sie arsenfest bleiben oder nicht. Hätten sie sich gar nicht weiter entwickelt, so hätte man von einem pathologischen Vorgang sprechen können, der den Organismus aber so gewaltig gestört hätte, daß eine Befruchtung unmöglich wurde; wäre eine Befruchtung zu stande gekommen, so wäre die *Vererbungsfrage* erklärt worden. Denn wären die Trypanosomen trotz Befruchtung arsenfest geblieben, so hätten wir in der Tat eine neue, künstlich geschaffene Art vor uns gehabt.

Die Versuche verliefen nun so, daß durch die Befruchtung in der Rattenlaus *Haemotopinus spinulosus* die Trypanosomen wieder zum normalen Zustand zurückgeführt wurden, daß sie also ihre Arsenfestigkeit vollkommen verloren.

Der Nachweis konnte in 6 Experimenten erbracht werden, in denen eine Übertragung von *Trypanosoma lewisi* durch *Haematopinus spinulosus* mit einer Inkubation von 25—32 Tagen von einer Ratte auf die andere einwandsfrei gelang. Um nun den Nachweis zu bringen, welche Formen die Arsenfestigkeit verlieren, wurden die Läuse täglich auf ihre Parasiten untersucht resp. der Entwicklungsgang von *Trypanosoma lewisi* wurde verfolgt. Die Läuse wurden an bestimmten Tagen zerrieben und den Ratten intravenös oder intraperitoneal injiziert. Solange noch keine Befruchtung stattgefunden hatte und noch indifferente Trypanosomen in der Laus nachgewiesen wurden, so lange war auch noch die volle Arsenfestigkeit vorhanden. Erst nach 12—16 Tagen, und dann besonders, wenn die kleinen Chritidienstadien aufraten, also nach der Befruchtung, war bei dieser letzteren künstlichen Übertragung von *Hämatopinus* auf die Ratte die Arsenfestigkeit geschwunden. Die Befruchtung führte also den Normalzustand wieder her.“

Nun, meine Herren, ich glaube, daß diese Feststellungen nicht nur ein großes wissenschaftliches Interesse haben, für die Frage der Vererbung von Eigenschaften, für die Lehre von der Mutation, sondern daß sie auch in praktischer Beziehung von großer Bedeutung sind. Denn jetzt, wo einerseits die chemotherapeutische Behandlung der Infektionskrankheiten immer größere Bedeutung und Ausdehnung gewinnt, und andererseits die Heranbildung arzneifester Parasitenstämme bei den verschiedensten Krankheitserregern, Spirochäten, Malaria, zur Beobachtung kommt, war es für viele von uns ein sehr beunruhigender Gedanke, daß schließlich die verschiedensten Erkrankungen eine prinzipielle Umänderung ins ungünstige erfahren könnten und die Existenz und Fortpflanzung arzneifester Stämme am Ende verursachen würde, daß die Neuinfektion den Chemikalien, die sich seither als die wirksamsten erwiesen haben, gegenüber unzulänglich würden. Die hier dargelegten Befunde, daß durch den Befruchtungsvorgang und die Übertragung durch Insekten die erworbenen Eigenschaften wieder ganz oder teilweise verloren gehen, sind wohl geeignet, diese Befürchtungen zu beschwichtigen.

Ich komme nun zu einem weiteren wichtigen Punkt, zu den Rezidivstämmen und deren Bedeutung für den Verlauf der Krankheit und ihre therapeutische Beeinflussung.

Wie einem Teil von Ihnen wohl bekannt ist, bin ich durch meine Versuche zur Ansicht gelangt, daß die Zellrezeptoren, die die Bildung von Antikörpern auslösen, an erster Stelle Ernährungszwecken dienen, und daß diese Zeptoren die Gänge sind, mit Hilfe derer die Parasiten die im Blut kreisenden Stoffe, die zu ihrer Ernährung notwendig sind, an sich reißen. Nach meinen Ermittlungen scheint es wenigstens, daß die Nutrizzeptoren für die Trypanosomen einheitlicher Art sind und daß sie auf eine bestimmte Diätform eingestellt sind. Die Stoffe, die zur Ernährung der Trypanosomen dienen und die mit Hilfe ihres Nutrizepitors aufgenommen werden, scheinen unabhängig zu sein von den äußeren Bedingungen, insbesondere der Ernährung insofern, als die Rezeptorenart der Trypanosomen keine Veränderung erfährt, wenn man die Wirtstiere in verschiedenster Weise, mit Fett und Fleisch, Reis, Ei, und Cakes ernährt. Wenn man nun mit Hilfe der spezifischen Antikörper den Nutrizepitor der Trypanosomen, den wir als Nutrizepitor I bezeichnen wollen, besetzt, so bildet sich aus den vorhandenen potentiellen Anlagen ein neuer Nutrizepitor, der auf eine andere Diätform eingestellt ist. Auch diese, mit dem Nutrizepitor II versehene Rasse, die ich als Rezidivstamm I bezeichne, ist, wie oben erwähnt, befähigt, unmittelbar als solche ohne weiteres beliebig lange in Reinzucht fortgeführt zu werden. Unsere Versuche im Speyerhaus haben nun ergeben, daß das *Trypanosoma* in der Maus in mindestens fünf Rezidivformen vorkommen und fortgepflanzt werden kann.

Nun ist es sehr schwierig und von einem großen Zufall abhängig, alle diese verschiedenen Rezidivstämme in sicherer Weise zu erzielen. Heilt man den Ausgangsstamm, der den Nutrizeptor I hat, so bildet sich gewöhnlich der erste Rezidivstamm I mit dem Nutrizeptor II. Unterwirft man den Rezidivstamm I der Mutation mit dem Nutrizeptor II, so wird gewöhnlich der *Ausgangsstamm* wieder erzielt: es sind offenbar die dem Rezeptor I und Rezeptor II dienenden Ernährungsmaterialien im Mäuseorganismus besonders disponibel. Will man den zweiten Rezidivstamm mit dem Nutrizeptor III herstellen, so empfiehlt es sich zunächst, den Ausgangsstamm, der den Nutrizeptor I hat, zur Heilung zu bringen, und dann mit I nachzuimpfen; es entsteht dann der Rezidivstamm I mit dem Nutrizeptor II. Wenn ich nun an demselben Tier dieses Rezidiv der Heilung zuführe, so bildet sich, weil im Organismus der Maus Antikörper gegen den Rezeptor I und II vorhanden sind, ein weiterer Typus der Rezidivstämme mit dem Rezeptor III.

Sie sehen, daß es auf diese Weise gelingt, mit der Zahl der Rezidive, indem man in *demselben* Tier immer neue Rezidive erzeugt und wieder der Heilung zuführt, schließlich alle verschiedenartigen potentiellen Anlagen, die in der Trypanosomenzelle vorhanden sind, herauszulocken und mit jedem Rezidiv einen neuen Stamm zu erzielen. Andererseits geht daraus auch ohne weiteres hervor, daß unter diesen Umständen schließlich ein Punkt erreicht werden muß, an dem eine definitive Heilung erfolgen muß. Dieser Punkt ist dann erreicht, wenn sich im Serum durch die verschiedenen geheilten Rezidive so viel Antikörper entwickelt haben, als Wuchsformen der Parasiten möglich sind. Es müßte also die Mehrzahl der Erkrankungen einer spontanen Heilung zugeführt werden können, die eben durch die Anwesenheit aller möglichen Antikörper bedingt ist. Am leichtesten wird natürlich ein solches Ereignis eintreten bei den Parasiten, die nur in einer geringen Zahl von Wuchsformen im Organismus vorkommen. Das ist z. B. der Fall beim Rekurrens. Die Rekurrenzspirillen können im Organismus des Menschen nur in 3 oder 4 verschiedenen Wuchsformen existieren. Sind daher die 2 oder 3 Rekurrenzen abgelaufen, so erhält der menschliche — und auch der tierische — Organismus *alle* möglichen Antikörper und es tritt daher eine spontane Heilung ein. Dagegen ist die Aufgabe der Heilung eine weit schwierigere, wenn die betreffenden Mikroorganismen eine große Zahl von Wuchsformen bilden können. Das gilt besonders von der Syphilis und der Schlafkrankheit, vielleicht auch von der Malaria. Die Schädigungen, die die einzelnen Etappen der Krankheit als solche setzen, sind so außerordentlich große, daß der Kranke seine wirkliche Heilung gewöhnlich nicht mehr erlebt. Ist dagegen das Tier relativ widerstandsfähig gegen die Parasiten, so kann die Krankheit unter Umständen auch trotz vielfältiger Wuchsformen noch zu einer spontanen Heilung geführt werden. Das ist z. B. der Fall bei Ziegen, die mit Trypanosomen infiziert worden sind, und die häufig, wie LAVERAN gezeigt hat, spontane Heilung erfahren. Wenn man derartige Tiere untersucht, so findet man in ihrem Serum eine Menge der verschiedenartigsten Antikörper.

Natürlich ist die Kenntnis der Rezidivformen von der größten Wichtigkeit für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs. Bei Krankheitsformen, in denen die Parasiten nur in wenig Wuchsformen zu vegetieren vermögen — und es ist dies z. B. wohl der Fall bei Trypanosomen im Kaninchenorganismus — ist es außerordentlich leicht, die Rezidive therapeutisch zu beeinflussen und vollkommene Heilung auch beim Rezidiv eintreten zu lassen. Im Gegensatz hierzu ist es bei Parasiten mit zahlreichen Wuchsformen — z. B. Trypanosomiasis bei der Maus — außerordentlich schwer, die Rezidive zu behandeln, weil sich immer und immer neue Rezidivformen herausbilden können.

Es ergibt sich hieraus von selbst die Forderung, bei den Infektionen mit vielfachen Wuchsformen der Spirochäten, möglichst energisch vorzugehen und in einer Behandlungsrour eine möglichst vollkommene Sterilisation des Organismus zu bewirken. Es

dürfte von größter Wichtigkeit sein, die Infektionskrankheiten von dem Gesichtspunkt der Rezidivstämme aus einmal einer ganz genauen Analyse zu unterwerfen, und hier dürfte es wohl an erster Stelle die Syphilis sein, welche der Erforschung ganz besonders schwere Probleme stellt, insbesondere die Tatsache, daß bei aktiven syphilitischen Prozessen der Körper refraktär gegen Neuinfektion ist, daß aber ein wirklich geheiltes Tier der Infektion neu zugängig ist.

Die Tatsache, daß ein Syphilitiker, der Neuinfektionen gegenüber refraktär ist, spontan Rezidive erfährt, ist ohne weiteres aus dem Vorhergehenden erklärlich. Beherbergt er z. B. aus früheren Anfällen 10 verschiedene Antikörper, so werden die Rezidive durch eine Spirochätenrasse gebildet, die fest ist gegen alle 10 Antikörper, und die daher als Rezidivstamm 10 zu bezeichnen wäre. Wenn es möglich wäre, die Syphilisspirochäten in ihren verschiedenen Wuchsformen in der Weise im Tierversuch fortzuzüchten, wie mir das für die 5 verschiedenen Trypanosomenrassen möglich war, so wäre es eine Leichtigkeit, unter diesen Umständen höhere Stämme ausfindig zu machen, die auf einen aktiven Luetiker überimpfbar sind, ebenso, wie eine Maus, die von der Erkrankung durch einen bestimmten Trypanosomenstamm geheilt ist und gegen diese eine gewisse Immunität besitzt, mit entsprechenden Rezidivstämmen ohne jeden Verzug infiziert werden kann.

Leider ist aber die Aussicht, solche Spirochätenrassen in Reinzucht zu gewinnen, zurzeit vollkommen ausgeschlossen, da alles darauf hindeutet, daß eine außerordentlich große Zahl von Spirochätenrassen, die sich in schneller Folge, vielleicht schon im Laufe von wenig Tagen immer neu bilden und immer neue, verschiedenartige Antikörper erzeugen, existiert.

Weiterhin wird auch verständlich, daß, je länger die Syphilis besteht, im allgemeinen die Zahl der Herde und die Zahl der Spirochäten eine immer weitergehende Reduktion erfahren wird. Bei solchen tertären Fällen finden wir, wie ich eben erwähnt habe, eine große Zahl von Antikörpern. Die ersten Stämme sind eingestellt auf Substanzen, die in dem betreffenden Organismus leicht zugängig oder in größeren Mengen vorhanden sind, die ersten Rezidivstämme sind also relativ begünstigter. Je weiter aber die Rezidivstämme getrieben werden, je mehr Antikörper vorgelegt werden, desto schwieriger ist es für den jeweilig neu entstehenden Stamm, die richtigen Ernährungsbedingungen zu erhalten. Das Ende der Erkrankung ist der Punkt, wo sich überhaupt keine Ernährungsmöglichkeit für den Parasiten mehr schaffen läßt; dem geht aber das Stadium voraus, wo er mit Hilfe bestimmter Rezeptoren nur eine kümmerliche Ernährung finden kann. Es ist leicht möglich, daß ein solch hoher und unbegünstigter Rezidivstamm, wenn er auf ein frisches Individuum gebracht wird, in dem die hemmenden Antikörper ausgeschaltet sind, nach mehr oder weniger langer Zeit an und für sich direkt in eine begünstigtere Wuchsform zurückschlagen kann, ohne mutativen Eingriff. Sicher wird das aber nach meinen Trypanosomenstudien erfolgen nach dem Eingriff der zuerst gebildeten Antikörper, da dann natürlich die potentielle Anlage, die am meisten begünstigt ist, in Aktion tritt.

Ich darf vielleicht nach diesen allgemeinen Erörterungen daran gehen, noch die Bedeutung, welche die Existenz der Serum- und Arzneifestigkeit der Parasiten auf das Heilproblem ausübt, in kurzen Zügen zu erörtern. — An erster Stelle ist es hier die Serum- oder Arzneifestigkeit gewisser Parasiten, die bei rekurrerenden Krankheiten das Heilproblem so außerordentlich erschwert. Wenn wir z. B. durch einen therapeutischen Akt 80 Prozent der Parasiten vernichten, so wird der überbleibende Rest von 20 Prozent meist durch die Hilfsaktion des Organismus, die entstehenden Antikörper, vernichtet; so erfolgt durch die kombinierte Wirkung von Chemikale und Antikörper eine rasche und vollkommene Heilung. Das ist der Fall bei der Hühnerspirillose, bei der UHLENHUTH zuerst diesen Heileffekt festgestellt hat. Aber das gilt eben nur für solche Parasiten, welche keine Rezidivformen bilden. Beim Rekurrens, der Syphilis, Schlafkrankheit wird der überbleibende Rest nicht in toto

serumfest, sondern ein Teil wird umgebildet und führt dann als Rezidivstamm ein neues Rezidiv herbei. Nun müßten wir uns die Frage vorlegen, ob es nicht möglich sein könnte, vielleicht der unerwünschten Bildung von Rezidivstämmen entgegenzuwirken. In dieser Beziehung wäre zu erwähnen, daß, wie aus den Mischungsversuchen von mir und LEVADITI hervorgeht, die abtötende Kraft des Serums eine um so höhere ist, je konzentrierter der Antikörper wirkt. Mischen wir bestimmte Mengen trypanosomenhaltigen Blutes mit wechselnden Mengen spezifischen Antikörpers, so geht bei den konzentrierten Mischungen die Infektion gar nicht an, während bei den schwächeren Verdünnungen die Infektion angeht, und zwar unter Bildung eines Rezidivstammes. Nun ist der Gehalt an Antikörpern aber um so größer, je mehr Parasiten abgetötet werden, und je schneller diese Abtötung erfolgt. Wir werden daher, so paradox es auch klingt, vielleicht in geeigneten Fällen, insbesondere dann, wenn wir ein sicheres und relativ ungefährliches Heilmittel besitzen, gut tun, die Infektion *nicht im Anfang* der Erkrankung zu behandeln, sondern sie auf eine gewisse Höhe kommen zu lassen. Wir werden also dem alten therapeutischen Axiom „frapper fort et frapper vite“ in seinem letzten Teil zuwiderhandeln müssen; dagegen wird unter diesen Umständen das „frapper fort“, welches ja den Grundstein der Therapia sterilisans bildet, desto mehr Geltung haben müssen. Denn es ist ja selbstverständlich, daß der Eingriff der Antikörper ein um so stärkerer sein muß, wenn derselbe nicht normale Parasiten, sondern solche vorfindet, die schon eine Schädigung erlitten haben und daher dem zweiten Angriff weniger Widerstand entgegensezten können.

In dem Bestreben, die Parasiten möglichst zu schwächen, dürfte es sich auch empfehlen, diese Behandlung nicht mit einem einzigen Heilstoff, sondern mit zweien gleichzeitig auszuführen. Man wählt dieselben am besten derart, daß durch diesen Doppelangriff die beiden Konstituenten des Zelleibes, der Kern und das Protoplasma, isoliert angegriffen werden. In dieser Beziehung möchte ich besonders hervorheben, daß es nur mit Hilfe basischer Farbstoffe möglich ist — und ich erwähne hier das Parafuchsin, die Akridiniumbasen, insbesondere das von Dr. BENDA hergestellte Trypaflavin — eine eigentümliche Veränderung am Zellleib hervorzurufen, darin bestehend, daß aus den akut verlaufenden Infektionen abgeschwächte Varietäten entstehen, die wahrscheinlich auf eine Schädigung des Chromidialapparates zurückzuführen sind. Man wird daher unter allen Umständen, wo immer es möglich ist, eine Kombination derartiger Substanzen mit dauernder elektiver Schädigung des Kerns und solchen, die das Protoplasma besonders treffen, zu wählen haben.

Die Kombinationstherapie ist auch zu gleicher Zeit der Übergang zu der Frage, ob es in irgendeiner Weise möglich ist, vielleicht der Entstehung der Arzneifestigkeit zu begegnen. Auf die Schwierigkeit, diese Frage im Tierversuch zu entscheiden, habe ich schon früher hingewiesen; aber ich darf hier vielleicht erwähnen, daß in Breslau in der MINKOWSKYSCHEN Klinik die Beobachtung gemacht wurde, daß bei einer Malaria tertiana, welche durch Chinin nicht beeinflußt wurde, eine Salvarsankur mit kleinen Dosen auf einige Wochen das Fieber zum Schwinden brachte. Als das Fieber neu auftrat, zeigte es sich, daß dasselbe nun wieder durch Chinin in der besten Weise beeinflußt wurde. Es hat also den Anschein, als ob die zwischengelegte Salvarsaninjektion die Chininfestigkeit der Parasiten aufgehoben hätte. Und solche Erfahrungen sind in der Syphilistherapie des letzten Jahres außerordentlich häufig gemacht worden. Fälle, die durch Quecksilber nicht mehr beeinflußbar waren, wurden es prompt, nachdem eine intermediäre, für die Sterilisation nicht ausreichende Salvarsankur zwischengeschoben wurde. Wir dürfen also hieraus die Hoffnung ziehen, daß es möglich ist, eine schon bestehende bestimmte Chemofestigkeit der Parasiten durch eine andere Behandlung aufzuheben, oder vielleicht durch *gleichzeitige Kombinationsbehandlung* die *Entstehung einer solchen überhaupt zu verhindern*.

Ich habe hier nur von den Schwierigkeiten gesprochen, die sich der Heilung entgegenstellen durch die chemischen Reaktionseigenschaften der Parasiten. Aber wir dürfen uns nicht verhehlen, daß auch Momente rein anatomischer Art vorhanden sind, das heißt solche, die im Sitz der Erkrankung gelegen sind, die die Heilung, und insbesondere die Heilung durch einen einzigen Eingriff, außerordentlich erschweren.

Von anderer Seite ist hervorgehoben worden, daß ein großer Unterschied bestehe zwischen den Parasiten, die wie Rekurrens, Spirochäte der Hühner, im Blut kreisen, und denen, die typische Gewebsschmarotzer darstellen. Dieser Einwand ist nach meiner Ansicht in der Allgemeinheit nicht zutreffend, denn wer ein trypanosominfiziertes Kaninchen mit den verschwollenen Körperteilen gesehen und sich davon überzeugt hat, daß eine einzige Injektion die vollkommene Heilung herbeiführt, wird dem Satze, daß Gewebsparasiten als solche schwer zugängig sein müssen, nicht zustimmen können. Und auch am Menschen hat es sich gezeigt, daß selbst die typischsten Vertreter der Gewebsparasiten durch eine einzige Injektion heilbar sind. Ich erinnere hier nur an die Heilung der sonst therapeutisch so schwer zugänglichen Framboesie durch Salvarsan, die von STRONG, CASTELLI, BRODEN, RODHAIN u. a. beschrieben worden ist, an die Heilung der Angina Vincenti und manches andere.

Trotzdem hat die Erfahrung bei der Syphilis gezeigt, daß bei bestimmten Affektionen und in bestimmten Stadien anatomische Verhältnisse vorliegen können, die der Heilwirkung des Mittels hemmend entgegentreten. Es handelt sich hier um die Erkrankungen, die nach der Salvarsanbehandlung im Nervensystem, insbesondere in gewissen Nerven (Acusticus, Facialis) von verschiedenen Seiten beobachtet worden sind. Auf Grund früherer Feststellungen WECHSELMANNS, WERTHERS u. a. und auf Grund einer genauen Verfolgung der einzelnen vorgekommenen Fälle dieser Art bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß es sich nicht um eine toxische Beeinflussung resp. Schädigung durch das Salvarsan handelt, sondern um typische Rezidive des syphilitischen Prozesses, die darauf zurückzuführen sind, daß ganz vereinzelt Herde, insbesondere solche, die in Nerven gelegen sind, der Wirkung des Arzneimittels sich schwer zugängig erweisen und dort wohl einzelne Keime zurückbleiben können, die Anlaß geben zu den späteren Neurorezidiven. *Die Neurorezidive sind nichts anderes als der Ausdruck einer sterilisatio fere absoluta*, und daß diese Anschauung richtig ist, geht wohl am besten daraus hervor, daß durch eine wirklich intensive Initialbehandlung das Auftreten von Neurorezidiven vollkommen verhindert werden kann, wie insbesondere aus den letzten Arbeiten von BAYET hervorgeht.

Und nun, meine Herren, komme ich zum Schluß, der Übertragung der Tierversuche auf den Menschen. Ich darf wohl sagen, daß dieser Teil des therapeutischen Programms für mich mit unendlich viel mehr Sorge und Arbeit verknüpft gewesen ist, als irgendeine meiner früheren Arbeiten. Der wichtigste Teil der Erprobung am Menschen besteht darin, die Indikationen, Kontraindikationen und die geeigneten Dosen und Applikationsformen festzulegen. Die Aufklärung der Kontraindikationen wird ja, wenn man die Toxikologie des Mittels kennt und wenn man vorsichtige klinische Berater zur Seite hat, die auf jedes noch so kleine Warnungssignal achtgeben und aufmerksam machen, keine großen Schwierigkeiten haben. So konnte auf Grund der Beobachtungen von KONRAD ALT von Anfang an gleich als Hauptkontraindikation das Bestehen schwerer Herz- und Gehirnveränderungen bezeichnet werden, und wenn man überall meinem Rat, derartige Patienten von der Behandlung auszuschließen, gefolgt wäre, würde sicher der Hauptteil der durch Salvarsan bedingten Unfälle vermieden worden sein.

Weit schwerer ist es dagegen, über die Frage der spezifischen Überempfindlichkeit ins klare zu kommen, denn wenn wir bedenken, daß bei Stoffen, die so aktive Gruppen wie den Arsenrest enthalten, die Überempfindlichkeit gleich ins Bedrohlliche gesteigert sein kann, so sehen wir, daß schon die einfache Frage, ob ein bestimmtes

Arzneimittel in der Praxis häufig Überempfindlichkeiten begegnet oder nicht, von ausschlaggebender Bedeutung sein muß. Dieser Faktor läßt sich aber durch die Tierversuche gar nicht entscheiden. Hat es sich doch gezeigt, daß das Arsazetin, welches im Tierversuch so Ausgezeichnetes leistete und genau so vorsichtig ausprobiert worden ist wie Salvarsan, doch in der menschlichen Therapie in größeren Dosen, wie sie für die Bekämpfung der Syphilis und Schlafkrankheit erforderlich sind, absolut unverwendbar ist. Das zu entscheiden, ist nur durch klinische Versuche umfänglichster Art möglich.

Ein Grundprinzip der Erprobung ist, daß ein Schaden, der einem Mittel als solchem anhaftet, überall vorkommen, gleichmäßig verteilt und so die vorkommende Schädigung proportional der Behandlungszahl sein muß. Wenn aber konstatiert wird, daß gerade an den Stellen, wo in großem Maßstabe behandelt worden ist, eine bestimmte unangenehme Wirkung eines Mittels gar nicht oder nur äußerst selten auftritt, während dieselbe Schädigung in Kleinbetrieben mit nur wenigen Behandlungsfällen häufiger vorkommt; wenn weiterhin gefunden wird, daß bestimmte Stellen (z. B. Klinik FINGER in Wien) geradezu Häufungsstellen für einen betreffenden Unfall, für eine bestimmte unangenehme Nebenwirkung darstellen, so deutet das mit absoluter Sicherheit darauf hin, daß die betreffenden Schädigungen nicht dem Präparat als solchem, sondern der Art der Anwendung zuzuschreiben sind. Hier gilt es, den Fehlerquellen, die oft sehr verborgener Art sind, nachzuspüren und sie aufzudecken, damit man sie vermeiden kann. — So war es gleich im Anfang der Salvarsantherapie ein leichtes nachzuweisen, daß die Störungen der Blase, die im Sommer vorigen Jahres von Prag aus beschrieben und auch an vereinzelten anderen Stellen beobachtet wurden, auf einen unglücklichen Zufall zurückzuführen waren. — Eine Anzahl von Todesfällen, die nach Anwendung des Salvarsans — auch meist in Kleinbetrieben — vorgekommen sind, konnten auf die Heranziehung für die Therapie ganz ungeeigneter Fälle, bei denen die Anwendung des Salvarsans absolut kontraindiziert war, zurückgeführt werden.

Auf Grund der eingehenden Erprobung wurde auch von mir die *intravenöse* Injektion empfohlen und auch gerade hier erwies sich die konzentrische Art der Erprobung im weiteren Verlauf als besonders wichtig. Während im allgemeinen die Nebenerscheinungen bei der intravenösen Injektion keinerlei bedrohliche gewesen sind, zeigte sich später, als das Präparat in die Großpraxis eingeführt wurde, daß an einzelnen Stellen schwere Folgeerscheinungen an die Injektion sich anschlossen: hohes Fieber, starke Diarrhöen, längeres Krankheitsgefühl bei den Patienten. Der nächste Gedanke bei den Erprobern war, daß es sich um ein verdorbenes Präparat gehandelt haben müsse. Re vera war das aber nicht der Fall, da bei der Herstellung und dem Vertrieb des Präparates selbstverständlich mit der peinlichsten Sorgfalt verfahren wird und jede einzelne Operationscharge der Fabrik im Speyerhause biologisch geprüft wird, bevor sie für den Handel zugelassen wird. Sicherheitsshalber ließ ich mir aber von allen Stellen, wo diese Erscheinungen aufgetreten waren, einige Röhrchen derselben Operationsnummern einsenden, um nochmals eine genaue Prüfung vornehmen zu können; in allen derartigen Fällen war das Präparat tadellos. Einmal war in Tula, nach freundlicher Mitteilung von Dr. HAUSMANN, viermal aufeinander schwerste Reaktion nach der Salvarsaninjektion aufgetreten und in dem einen Falle war es sogar zum Exitus gekommen. Hier ergab, wie ich eben erfahre, die Sektion neben syphilitischen Veränderungen auch eine intravaskuläre Kokkeninfektion, es war also eine Infektion untergelaufen. In Dresden wurde von einem angesehenen Spezialisten bei einer ganzen Reihe von Patienten schwerste Reaktion beobachtet; sie trat nicht mehr auf, nachdem der betreffende Kollege sein Kochsalzwasser zu den Lösungen aus einer anderen Apotheke bezog. Es geht hieraus hervor, daß die Beschaffenheit des Wassers eine sehr große Rolle spielt. Diese Fehlerquelle ausfindig gemacht zu haben, ist das Verdienst WECHSELMANNS.

Das destillierte Wasser, wenn es nicht ganz frisch bereitet ist, ist häufig Träger von Keimen, und diese Keime sind auch nach gründlichem Sterilisieren noch imstande, reaktive Veränderungen des Körpers auszulösen, die zu sehr unangenehmen Störungen führen, Störungen, die an Arsenvergiftung erinnern. So bestanden in den Dresdner Fällen profuse zwischen 20 und 30 schwankende Diarrhoen neben hohem Fieber und dem Gefühl von Verbrennung des Halses. Ich glaube, daß diese Feststellung außerordentlich wichtig ist, weil sie uns den Weg zeigt, die intravenösen Salvarsaninjektionen ohne jede Gefährdung der Patienten (mit ganz seltenen Ausnahmen: präformierte Herde im Gehirn — Fall Westphal, ALMQUIST-Frankfurt —) auszuführen und sie ohne Schaden häufiger zu wiederholen.

Ich hoffe, daß, nachdem dieses Haupthindernis erkannt ist, abgesehen von anderen leicht zu vermeidenden technischen Fehlern (zu hohe Temperaturen der Injektionsflüssigkeit, zu starker Alkaligehalt, mangelnde Asepsis), der Weg frei ist zur multiplen Anwendung der Salvarsantherapie, *zur intensiven Behandlung der Frühsyphilis, bei der nach den verschiedenen mir zugehenden Nachrichten die Chancen der Dauerheilung außerordentlich günstige sind.*

Da wohl von anderer Seite noch über die Syphilistherapie gesprochen wird, möchte ich hier schließen und nur noch die anderen Krankheiten kurz erwähnen, bei denen das Salvarsan sich im Sinne der Therapia magna sterilisans außerordentlich wirksam erwiesen hat. An erster Stelle kommen hier die Spirochäten, also speziell *Rekurrens*, bei dem in Rußland, Afrika, am Kongo das Salvarsan sich außerordentlich bewährt hat, dann die *Framboesie*, die ich schon erwähnt habe, und die *Spirochätenerkrankungen von Mund und Rachen*, die durch Einwanderung von Spirochäten (GERBER) entstehen, in Betracht. Daß Salvarsan aber auch eine Reihe von Erkrankungen trifft, die nichts mit Spirillen zu tun haben, ist Ihnen ja wohl ebenfalls bekannt; ich will hier nur erwähnen, daß Salvarsan bei der *Malaria tertiana* nach den gleichzeitigen Beobachtungen von IVERSEN und NOCHT eine ausgezeichnete Wirkung, die sich der Therapia sterilisans nähert, ausübt; weiterhin hat es auch eine gewisse Wirkung gegen die *Schlafkrankheit* und den *Flecktyphus* (LEWASCHEFF, MARAÑON). Auf andere Krankheitsgruppen, bei denen das Mittel in vereinzelten Fällen eine Wirkung auszuüben schien, will ich hier nicht näher eingehen und nur hervorheben, daß neuerdings auch nach den Erfahrungen von Stabsveterinär RIPS, die durch gleiche Beobachtungen an zahlreichen anderen Stellen Bestätigung fanden, das Salvarsan auch bei der schweren Erkrankung der Pferde, der *Brustseuche*, einen glänzenden therapeutischen Effekt ausübt, indem Dosen von 3—4 g pro Tier genügen, Entfieberung und schnelle Rekonvaleszenz herbeizuführen. Auch bei einer andern Pferdekrankheit, der *Lymphangitis epizootica* (afrikanischer Rotz) ruft nach BRIDRÉ, NÈGRE und TROUETTE Salvarsan schon in geringen Dosen spezifische Heilwirkung hervor.

Wie Sie sehen, hat das Salvarsan in der kurzen Zeit seiner Anwendung schon viele wertvolle Eigenschaften bewiesen. Es liegt in der Natur der Sache, daß bei der Erprobung Irrwege schwer zu vermeiden sind, aber ich glaube doch sagen zu können, daß durch die Art der Erprobung es möglich geworden ist, in relativ kurzer Zeit die Therapie hemmende Fehler zu erkennen und zu Methoden überzugehen, die eine sichere und maximale Wirkung des Salvarsans, das im gesamten Arzneischatz bis jetzt wohl einzig dasteht, ermöglichen.

Reduktionsprodukte der Arsanilsäure und ihrer Derivate

Zweite Mitteilung: Über *p,p'-Diamino-arsenobenzol**^{1, 2}

P. EHRLICH and A. BERTHEIM

Aus der Chemischen Abteilung des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.

Bei energischer Reduktion gehen sowohl die Arylarsenoxyde, R. AsO, als auch die Aryl-arsinsäuren, R. AsO₃H₂, in Arsenoverbindungen über, deren Muttersubstanz, das Arsenobenzol, C₆H₅.As:As.C₆H₅, nebst einigen einfachen Abkömmlingen von Michaelis³ erhalten wurde. Die von diesem Forscher angewandten Methoden versagten jedoch im Falle der Arsanilsäure und ihrer Derivate. Denn, wie schon früher⁴ hervorgehoben, sind die durch NH₂ bzw. NR₁R₂⁵ substituierten Arsenobenzole ganz bedeutend reaktionsfähiger und veränderlicher als ihre einfachen Stammsubstanzen. Beim Versuch, erstere nach den alten Vorschriften darzustellen, erhält man infolgedessen meist nur Zersetzungspodukte oder gar elementares Arsen.

Um die Reaktion auf dem gewünschten Punkte festzuhalten, mußten wir daher neue Methoden ausarbeiten; die zurzeit wichtigsten seien hier zunächst tabellarisch zusammengestellt.

A. Stufenweise Reduktion. Die Arsinsäure wird zur Arsenoxydverbindung⁶ und diese zur Arsenoverbindung reduziert:

1. Mit Natriumamalgam.⁷
2. Mit Zinnchlorür-Salzsäure.
3. Mit Natriumhydrosulfit.

B. Direkte Reduktion der Arsinsäure zur Arsenoverbindung:

1. Mit Natriumhydrosulfit.
2. Mit Zinnchlorür-Salzsäure und eventl. Jodwasserstoffsäure als Katalysator.

Die „direkte Reduktion“ nach B erscheint zwar einfacher als die „stufenweise“, ist aber nicht immer ausführbar und liefert bisweilen weniger reine Produkte als Methode A. Ganz allgemein greifen die Reduktionsmittel die Verbindungen mit fünfwertigem Arsen schwieriger an als die mit dreiwertigem. So reagieren Natriumhydrosulfit und Zinnchlorür-Salzsäure mit den Arsinsäuren erst bei längerem Stehen oder Erwärmern, während sie mit Arsenoxyden in der Kälte und momentan einen starken Niederschlag der Arsenoverbindung erzeugen (qualitative Unterscheidung der Arsinsäuren und Arsenoxyde). Die Reaktionsprodukte enthalten nicht selten noch geringe Beimengungen (Nebenprodukte, Asche, Reste der Lösungsmittel), deren Entfernung meist sehr schwierig ist. Denn die hier in Betracht kommenden Arsenoverbindungen sind weder destillierbar, noch zeigen sie Neigung, zu krystallisieren, manche besitzen sogar unangenehm kolloidale Eigenschaften. Chemischen und physikalischen Einflüssen gegenüber erweisen sie sich als sehr veränderlich, und selbst im festen Zustand oxydieren sie sich, je nach der Konfiguration des Moleküls, schneller oder langsamer an der Luft.⁸ Aus all diesen Gründen stimmen die Analysen nicht immer

* [Reprinted from *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1911; cf. Bibl. 232.]

¹ Vergl. *D. R.-P.* 206057 der Farwerke Höchst vom 9. April 1907. *Friedländer* 9, 1043.

² *Erste Mitteilung*, B., 43, 917—927 (1910).

³ B., 14, 912 (1881); 15, 1952 (1882); A., 270, 144 (1892); ebenda, 320, 299 ff. (1901).

⁴ Vergl. *erste Mitteilung*.

⁵ Und ebenso durch OH- und gewisse andere Gruppen.

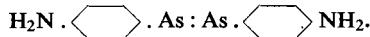
⁶ Über diese Reduktion vergl. die *erste Mitteilung*.

⁷ Dieses Reagens hat bereits Michaelis gelegentlich zum gleichen Zweck verwandt: A., 270, 144 (1892).

⁸ Um sie unverändert aufzuheben, muß man sie daher in evakuierte oder mit einem indifferenten Gase gefüllte Röhrchen einschmelzen.

mit der wünschenswerten Schärfe mit der Theorie überein. Ferner gelten bei der Schwierigkeit, diese Körper völlig rein zu erhalten, die Angaben über ihren *Schmelzpunkt* nur mit Vorbehalt; zur Identifizierung ist die bloße Bestimmung des Schmelzpunktes daher nicht geeignet.

Die der *p*-Aminophenyl-arsinsäure (Arsanilsäure) entsprechende Arsenoverbindung, das *p,p'*-Diamino-arsenobenzol, *p*-Arsenoanilin, besitzt die Konstitution:



Es läßt sich nach sämtlichen, in der obigen Tabelle aufgeführten Methoden gewinnen.

A. DARSTELLUNG AUS *p*-AMINOPHENYL-ARSENOXYD

1. Mit Natriumamalgam (Bearbeitet von E. Schmitz)

In eine Lösung von 4.4 g reinen *p*-Aminophenyl-arsenoxyds in 40 ccm Methylalkohol trägt man 28 g 4-proz. Natriumamalgam⁹ ein. Alsbald scheidet sich das *p*-Arseno-anilin als zart hellgelber, mikrokristalliner Niederschlag ab; damit es nicht verschmiert, muß man öfters umschütteln und mit Wasser kühlen, wenn die Masse sich über Zimmertemperatur erwärmen will. Ist das Amalgam verschwunden, so trennt man im Scheidetrichter vom Quecksilber, saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn erst mit Methylalkohol, dann mit Wasser völlig alkalifrei und trocknet im Vakuum. Ausbeute bis zu 80% der Theorie.

0.2397 g Sbst.: 0.3785 g CO₂, 0.0800 g H₂O. — 0.1395 g Sbst.: 10.5 ccm N (16°, 713 mm). — 0.2475 g Sbst.: 0.2287 g Mg₂As₂O₇.

C₁₂H₁₂N₂As₂ (334). Ber. C 43.11, H 3.59, N 8.38, As 44.91.

Gef. „, 43.07, „, 3.73, „, 8.34, „, 44.61.

Schmelzpunkt um 260°. *p*-Arsenoanilin ist unlöslich in Wasser und wäßrigen Alkalien, sehr wenig löslich in Methyl-, Äthylalkohol, Aceton, Äther, gar nicht in Kohlenwasserstoffen. Löslich in *kaltem* Eisessig, besonders leicht bei Zusatz einiger Tropfen Wasser, in 50-proz. Essigsäure und in *Pyridin*; die (hinreichend) essigsauren Lösungen lassen sich beliebig mit Wasser verdünnen, während die Pyridinlösung durch Wasser stark gefällt wird.¹⁰ In stark verdünnter überschüssiger Salzsäure ist das *p*-Arsenoanilin als Base leicht löslich; starke Säure fällt aus diesen Lösungen das Chlorhydrat als gelben, flockigen Niederschlag; Alkalien, sowie Natriumacetat scheiden die Base wieder ab. Selbst sehr verdünnte, essig- oder salzaure Lösungen der Substanz geben noch mit verdünnter Schwefelsäure einen Niederschlag des in Wasser und verdünnten Säuren unlöslichen schwefelsauren Arseno-anilins.¹¹

Oxidationsmittel wirken sehr leicht auf Diamino-arsenobenzol ein, wie denn überhaupt die Arsenoverbindungen stark reduzierende Eigenschaften besitzen, in höherem Grade als die Arsenoxydverbindungen. So reduziert Arsenoanilin ammoniakalische Silberlösung bereits in der Kälte sehr energisch. Wasserstoffsperoxyd in alkalischer (ammoniakalischer) Suspension und Jod in essigsaurer Lösung führen Arsenoanilin in *Aminophenyl-arsinsäure* über; doch war bei der Titration der Jodverbrauch stets etwas zu gering, wahrscheinlich weil gleichzeitig Sauerstoff aus der Luft aufgenommen wurde.

⁹ Aus reinem Quecksilber zu bereiten und vor Gebrauch durch Erwärmen mit Methylalkohol, Abdekantieren desselben und Wiederholen dieser Prozedur blank zu ätzen.

¹⁰ Fügt man das Wasser tropfenweise hinzu, bis eben die Trübung beim Umschütteln nicht mehr verschwindet, so fällt die Substanz beim Stehen in sehr kleinen, sternförmig gruppierten Nadelchen aus, denen sich jedoch bald einige lange, dünne Nadeln, wahrscheinlich eines Oxydationsproduktes, beimengen.

¹¹ Die Eigentümlichkeit, solche schwer löslichen Sulfate zu bilden, kehrt in der Reihe der Arsenobasen häufig wieder, so daß sie fast charakteristisch für diese Körperklasse erscheint.

0.0654 g Sbst.: 30.35 ccm $n/_{20}$ -Jod.

Ber. As 44.91. Gef. As 43.51.

Gewichtsanalyse: As 44.61.

Diamino-arsenobenzol zeigt ferner die Reaktionen der primären Aminogruppe; z. B. läßt es sich diazotieren und in Azofarbstoffe überführen und kondensiert sich mit Aldehyden, sowie mit β -Naphtochinonsulfosäure. Damit ist jedoch die *Reaktionsfähigkeit* der Substanz keineswegs erschöpft. Besonders interessant erscheint die *Einwirkung von Säuren*, wobei *stärker gefärbte* Produkte entstehen. Allerdings zeigen gewisse andere Arsenoverbindungen, wie das *Arsenophenylglycin*, diese Eigentümlichkeit in noch höherem Maße als Arsenoanilin. Doch gibt auch dieses, wenn man seine kalt bereitete, *hellgelbe* Lösung in Eisessig erwärmt, alsbald einen *rotbraunen* Niederschlag. Diese Vorgänge bedürfen weiterer Aufklärung. Jedenfalls stellen sie eine Funktion der (durch den Eintritt der Amidogruppe reaktionsfähig gemachten) *Arsenogruppe* dar. In dieses Kapitel gehört auch die Tatsache, daß man, wie mit den Arsenoxyd-, so auch mit den Arsenoverbindungen, *Additionsreaktionen* ausführen kann, bei denen *neue Arsen-Kohlenstoff-Bindungen* entstehen¹². Hierüber wird der eine von uns später ausführlich berichten.

2. Darstellung des *p*-Arseno-anilins aus *p*-Aminophenil-arsenoxyd mit Zinnchlorür

In eine Lösung von 5 g Zinnchlorür in 20 ccm Salzsäure (D. 1.19) und 20 ccm Methylalkohol röhrt man unter Kühlen im Kältegemisch 4.4 g *p*-Aminophenyl-arsenoxyd, in 10 ccm Methylalkohol gelöst, ein. Es scheidet sich das *Dichlorhydrat des Diamino-arsenobenzols* als schön gelber Niederschlag ab, den man absaugt, zunächst mit Methylalkohol, dem in abnehmenden Mengen Salzsäure (D. 1.19) zugesetzt ist, dann mit reinem Methylalkohol gut auswäscht und im Exsiccator trocknet. Ausbeute 3 g = ca. 74% der Theorie.

0.2091 g Sbst.: 0.2694 g CO₂, 0.0697 g H₂O. — 0.1200 g Sbst.: 7.5 ccm N (15°, 711 mm). — 0.2630 g Sbst.: 0.1975 g Mg₂As₂O₇. — 0.2016 g Sbst.: 0.1404 g AgCl. C₁₂H₁₄N₂Cl₂As₂ (407). Ber. C 35.38, H 3.44, N 6.88, As 36.86, Cl 17.44.

Gef. „, 35.14, „, 3.73, „, 6.93, „, 36.25, „, 17.22.

Das Salz beginnt von ca. 151° an sich unter Dunkelfärbung zu zersetzen. Es ist in organischen Solvenzien, sowie in starker Salzsäure nicht löslich. Auch in reinem Wasser löst es sich nicht, wohl infolge hydrolytischer Spaltung, dagegen wird es von hinreichend verdünnter Salzsäure (ca. $n/_{1}$) leicht aufgenommen; diese Lösung ist fast farblos.

Zwecks Umwandlung in die freie Base wurden 1.25 g Dichlorhydrat mit 6 ccm 10/1-*n*. Natronlauge zu einem ganz gleichförmigen Brei verrieben, nach und nach mit 50 ccm Wasser verdünnt und der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser alkalifrei gewaschen, mit Methylalkohol und absolutem Äther nachgespült und im Exsiccator getrocknet. Ausbeute 0.9 g.

0.1418 g Sbst.: 10.5 ccm N (18°, 717 mm). — 0.2314 g Sbst.: 0.2120 g Mg₂As₂O₇. C₁₂H₁₂N₂As₂ (334). Ber. N 8.38, As 44.91.
Gef. „, 8.20, „, 44.23.

B. DIREKTE REDUKTION DER *p*-AMINOPHENYL-ARSINSÄURE ZUM DIAMINO-ARSENOBENZOL

1. Mit Natriumhydrosulfit

Dieses wundervolle Reagens leistet auch in der Arsenreihe vorzügliche Dienste. Dank seiner Energie reduziert es nicht nur (*momentan*) die Arsenoxydverbindungen,

¹² Vergl. erste Mitteilung S. 922, 925.

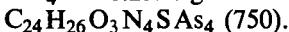
sondern auch, bei kurzem Digerieren in *gelinder Wärme*, die Arsinsäuren zu Arsenobenzolen. Dabei bringt die Abwesenheit von starken Alkalien, sowie starken Säuren den großen Vorteil mit sich, daß *im allgemeinen unerwünschte weitere Veränderungen des Moleküls ausbleiben*. Nachteile beim Hydrosulfit-Prozeß sind, daß die Reaktionsprodukte bisweilen *in höherem Maße veränderlich und oxydabel* sind als die auf anderen Wegen hergestellten Arsenoverbindungen¹³ und daß sie meist *geringe Mengen am Arsen geschwefelter Körper enthalten*; die Bildung der letzteren läßt sich jedoch durch einen ständigen Zusatz von gewissen Salzen, wie Magnesiumchlorid, bei der Reduktion einschränken. *Da die meisten Arsenoverbindungen in Natriumhydrosulfit- bzw. -bisulfatlösung nicht löslich sind, auch durch ihre gelbe Farbe auffallen, so kann das Natriumhydrosulfit als ein allgemeines Reagens auf primäre aromatische Arsinsäuren und Arsenoxyde benutzt werden.*

Die Reduktion der Arsanilsäure verlief folgendermaßen: In 600 ccm Wasser und 36 ccm $10/1-n$. Natronlauge wurden 120 g Natriumhydrosulfit eingetragen, eine Lösung von 60 g Magnesiumchlorid in 120 ccm Wasser hinzugefügt und vom Magnesiumhydroxyd abgesaugt. Das klare, farblose Filtrat wurde mit einer Lösung von 12 g arsanilsaurem Natrium in 240 ccm Wasser vermischt und das Ganze in einem Rührapparat bei 50° digeriert. Als bald schied sich eine gelbe Substanz aus, deren Menge mit der Zeit zunahm; die Reaktion wurde als beendigt angesehen, als eine filtrierte Probe der Flüssigkeit beim Aufkochen nur noch geringe Fällung gab. Beim Auswaschen mit Wasser färbte sich der Niederschlag auf der Oberfläche bräunlich. Ausbeute 5 g (im Exsiccator getrocknet).

Diese Substanz war nicht die reine Base, sondern besaß etwa die Zusammensetzung eines basisch schwefligsauren Salzes bzw. eines Gemisches aus 1 Mol. Base und 1 Mol. neutralen *Sulfits*:



0.2439 g Sbst.: 0.3466 g CO₂, 0.0787 g H₂O. — 0.2573 g Sbst.: 0.3642 g CO₂, 0.0867 g H₂O. — 0.1839 g Sbst.: 12.7 ccm N (17° , 710 mm). — 0.5860 g Sbst.: 0.1614 g BaSO₄. — 0.2594 g Sbst.: 0.2156 g Mg₂As₂O₇.



Ber. C 38.40, H 3.47, N 7.47, S 4.27, As 40.00,
Gef. C 38.76, 38.60, H 3.61, 3.77, N 7.59, S 3.78, As 40.13.

Dieses Sulfit ist in Lösungsmitteln nicht löslich¹⁴, auch mit Essigsäure und stark verdünnter Salzsäure ist es schlecht in Lösung zu bringen, während mit starker Salzsäure leicht Zersetzung eintreten. Doch konnte es unter Verwendung von 1.8 g Substanz und 9 ccm $10/1-n$. Natronlauge, genau wie oben beim Dichlorhydrat beschrieben, in die freie Base übergeführt werden (Ausbeute 1.45 g), deren Eigenschaften die normalen waren; nur besaß dieses Produkt nicht die schöne hellgelbe Farbe, sondern verfärbte sich beim Waschen und Trocknen noch braun.

0.1378 g Sbst.: 10.2 ccm N (19.5° , 726 mm). — 0.2588 g Sbst.: 0.2370 g Mg₂As₂O₇.
 $C_{12}H_{12}N_2As_2$ (334). Ber. N 8.38, As 44.91.
Gef. N 8.25, As 44.21.

2. Reduktion mit Zinnchlorür und Jodwasserstoffssäure als Katalysator

Zinnchlorür-Salzsäure wirkt bei gewöhnlicher oder wenig erhöhter Temperatur (40°) nur träge auf Arsanilsäure ein. Auf dem siedenden Wasserbade nimmt zwar die Menge des Niederschlags schnell zu, gleichzeitig aber schlägt seine *anfangs lichtgelbe Farbe*

¹³ Diese auffällige Erscheinung dürfte durch eine minimale Beimengung von aus dem Hydrosulfit stammenden oder bei der Reduktion entstehenden *katalytisch wirkenden* Substanzen verursacht sein. Dieselben Beobachtungen werden auch bei der Reduktion der 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure gemacht; die entstehende Arsenverbindung enthält anorganische Verbindungen, ein schwefelhaltiges Nebenprodukt, sowie Krystallwasser, deren Anwesenheit den Arsengehalt um 1%, eventuell mehr, gegenüber der Theorie herunterdrückt.

¹⁴ Nur mit Pyridin bei Zusatz einiger Tropfen Wasser wird Lösung erzielt, offenbar weil hier zunächst die in Pyridin ja lösliche Base freigemacht wird.

in raschem Wechsel über gelb, orange, rot in *tiefschwarz* um. Setzt man nun aber dem Reagens eine kleine Menge Jodwasserstoffsäure zu, so verläuft die Reduktion zur Arsenoverbindung mit größter Energie, so daß man in starker Kälte arbeiten und so die Bildung von Zersetzungprodukten ausschließen kann. Die Wirkung des Jodwasserstoffs beruht darauf, daß er die Arsanilsäure zunächst zum Arsenoxyd, R. AsO. bzw. Arsenjodür, R. AsJ₂, reduziert, unter Freiwerden von J; das Zinnchlorür regeneriert nun einerseits den Jodwasserstoff immer wieder, andererseits reduziert es, wie wir oben gesehen haben, die monomolekularen Verbindungen mit *dreiwertigem* Arsen momentan zu den dimolekularen Arsenverbindungen. Da ein Teil des Jods in den Niederschlag eingeht, darf von dem Katalysator nicht zu wenig genommen werden.

Zu einer Lösung von 10 g Zinnchlorür in 40 ccm Salzsäure (D. 1.19) und 40 ccm Methylalkohol setzt man 1 ccm Jodwasserstoffsäure (D. 1.7) und röhrt, unter Kühlung im Kältegemisch, 4.3 g Arsanilsäure, gelöst in 10 ccm Methylalkohol und 2.6 ccm Salzsäure (D. 1.12) ein. Der rötlichgelbe Niederschlag wird genau so behandelt, wie oben das Dichlorhydrat des Arsenoanilins. Er ist keine einheitliche Verbindung, sondern ein Gemenge aus chlor- und jodwasserstoffsaurer Diamino-arsenobenzol¹⁵. Durch Behandeln mit Natronlauge (3.1 g Substanz, 15 ccm $10/_{I-n}$. Natronlauge; Ausbeute 1.85 g) wie oben beschrieben, gewinnt man jedoch daraus in guter Form die reine, freie Base.

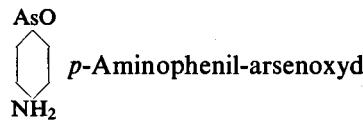
0.1733 g Sbst.: 0.2713 g CO₂, 0.0622 g H₂O. — 0.1313 g Sbst.: 9.7 ccm N (18°, 726 mm). — 0.2410 g Sbst.: 0.2203 g Mg₂As₂O₇.

C₁₂H₁₂N₂As₂ (334). Ber. C 43.11, H 3.59, N 8.38, As 44.91.

Gef. C 42.70, H 4.02, N 8.28, As 44.13.

Biologische Versuche

Durch die oben geschilderte Reduktion erfährt die *p*-Aminophenylarsinsäure eine außerordentliche Erhöhung ihrer toxikologischen Eigenschaften. In dem Vortrag vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft (Über den jetzigen Stand der Chemo-therapie, Oktober 1908)¹⁶ wurde schon hervorgehoben, daß das biologische Verhalten der *p*-Aminophenylarsinsäure durch die Reduktionsvorgänge eine durchgreifende Umänderung erfährt. Als Grund dieser Erscheinung konnte festgestellt werden, daß die Chemoceptoren der Parasiten nur imstande sind, den 3-wertigen Arsenrest, nicht aber den 5-wertigen zu verankern. Während für Mäuse durchschnittlich die ertragene Dosis des Atoxyls etwa 0.25 g beträgt, ist sie beim *p*-Aminophenyl-arsenoxyd etwa 0.004 g pro kg, beim Diamino-arsenobenzol 0.0066 g pro kg, wie aus den nachstehenden Tabellen hervorgeht.

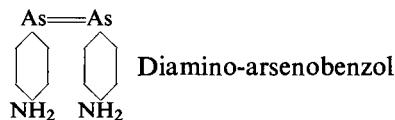


Toxizität für Maus

Tag nach der Injektion	Konzentration			
	1/7000	1/10 000	1/12 000	1/12 500
1	—	—	—	—
2	krank	+	munter	fast munter
3	+	„	„	„
4			(Nekrose)	

¹⁵ Und vielleicht noch aus dem Chor- und Jodhydrat des Diaminodijod-arsenobenzols, NH₂.C₆H₄.AsJ₂.AsJ.C₆H₄.NH₂. Vergl. über die sehr unbeständigen Jodarsenooverbindungen Michaelis, B., 14, 913 (1881); 15, 1953 (1882); A., 320 275 (1901).

¹⁶ B., 42, 17—47 (1909).



Toxizität für Maus

Tag nach der Injektion	Konzentration			
	1/5 000	1/7 500	1/7 500	1/10 000
1	—	—	—	—
2	stirbt	krank	kränkl.	munter
3	+	„	munter	„
4		„	„	„
5		+	„	„

Ein erheblicher Unterschied in der Toxizität der beiden Verbindungen besteht dagegen beim Kaninchen insofern, als vom Diaminoarsenobenzol die Dosis letalis intravenosa 0.01 g pro kg beträgt, während sie für das *p*-Aminophenyl-arsenoxyd nur 0.0012 g beträgt, wie aus der Tabelle ersichtlich ist:

p-Aminophenyl-arsenoxyd
Toxizität für Kaninchen
Dosis (intravenös)

0.0025 g	pro kg	+
0.00175 „	„	+
0.0015 „	„	+
0.0012 „	„	lebt
0.0008 „	„	lebt

Diamino-arsenobenzol
0.02 g pro kg +
0.015 „ „ „ +
0.01 „ „ „ lebt

Entsprechend dieser Toxizitäts-Steigerung ist aber auch die trypanozide Wirkung dieser Präparate maximal gesteigert.

Will man einen vollen Einblick in die Wirkung der Präparate erhalten, so empfiehlt es sich, die Trypanosomen in abgestuften Verdünnungen der Chemikalien aufzuschwemmen und dann diese Mischungen auf ihre Infektionsfähigkeit zu prüfen. Es hat sich dabei herausgestellt, daß Trypanosomen, die in einer Lösung von 1:3000000 *p*-Aminophenyl-arsenoxyd aufgeschwemmt waren, keine Infektion veranlassen konnten. Derselbe Versuch mit einer Mischung von 1:6000000 ergab eine Verzögerung des Infektionsbeginns um 3 Tage, eine solche von 1:12000000 noch eine Verzögerung von 2 Tagen, und selbst noch bei einer Verdünnung von 1:240000000 war noch eine Verzögerung von 24 Stunden nachweisbar.

Interessant war es festzustellen, daß ein gegen Arsen gefestigter Stamm, unser Arsenstamm II, erst von einer Lösung 1:100000 vernichtet wurde, daß dagegen durch eine Lösung 1:200000 nur eine 5-tägige Verzögerung der Erkrankung ausgelöst wurde. Es war mithin die Resistenz dieses festen Stammes gegenüber *p*-Aminophenyl-arsenoxyd eine 30-mal höhere als die des Ausgangsstammes.

Die Erkenntnis, daß nur Radikale mit 3-wertigem Arsen befähigt sind, direkte trypanozide Wirkung auszuüben, ist der Ausgangspunkt für die weitere synthetische Ausbildung der Arsentherapie geworden, indem es zweckmäßig erschien, dem Körper

die Mühe der Reduktion abzunehmen und dem Organismus gleich die fertigen Präparate zuzuführen. Dieser Weg führte schließlich zur Synthese des Dioxy-diamido-arsenobenzols, das sich bei einer Reihe von Spirillenerkrankungen: Syphilis, Recurrens, Framboesie, Angina Vincenti, sowie einer Anzahl anderer wichtiger Erkrankungen des Menschen, insbesondere Malaria tertiana, Typhus exanthematicus u. a. wirksam erwiesen hat.

Über Salvarsan*

P. EHRLICH

Es ist nun erst ein Jahr verflossen, seit auf der letzten Naturforscherversammlung eine ausführliche Besprechung der Salvarsantherapie stattgefunden hat. Und doch glaube ich, daß trotz dieses kurzen Zeitraums eine Wiederaufnahme der Diskussion nicht nur nicht überflüssig ist, sondern im Gegenteil einem wirklichen Bedürfnis entspricht. Denn in diesem Jahre ist das Salvarsangebiet von den verschiedensten Seiten und so intensiv bearbeitet worden, daß es für jemand, der nicht mitten in der Sache steht, außerordentlich schwierig ist, zu einem richtigen Überblick und Urteil zu gelangen.

Wie es bei einer derart neuen Methode, und zumal einer so schwierigen Therapie durchaus nicht verwunderlich ist, sind die Resultate, die an den verschiedenen Behandlungsstellen erzielt worden sind, außerordentlich wechselnde gewesen, und es ist daher eine allererste Notwendigkeit, den Ursachen dieser Verschiedenheit nachzuspüren, um so die Prinzipien aufzufinden, nach denen die Behandlung in der zweckmäßigsten Weise erfolgen kann. Es würde zu weit führen, das gesamte Material hier auch nur oberflächlich zu berühren und ich darf mich daher wohl darauf beschränken, hier nur einige bedeutsame Punkte in aller Kürze zu besprechen, um so mehr als ja von erfahrener Seite die wichtigsten Momente noch eine eingehende Schilderung erfahren werden.

Wie Sie wissen, habe ich von Anfang an die Frage nach der Schädlichkeit des Salvarsans in den Vordergrund gestellt. — Es ist wohl allen bekannt, daß gerade neuerdings die Neigung hervortritt, jeden Zwischenfall, der überhaupt bei Salvarsanbehandlung aufgetreten ist, zum Teil ziemlich kritiklos und einseitig als einen Beweis der schädigenden Wirkung des Salvarsans hinzustellen und so gewissermaßen ein „Martyriologicum Salvarsanii“ zu schaffen. Grell beleuchtet wird diese Tendenz durch einen Fall, der in Rußland vorgekommen ist und der als „Tod durch Salvarsan“ durch die Zeitungen ging. Es handelt sich um eine Patientin, die eine Injektion — beiläufig *nicht* Salvarsan, sondern Quecksilber — erhielt. Sie verbrachte den Nachmittag des Injektionstages und die Nacht im Klub und wurde am nächsten Morgen in ihrer Wohnung tot aufgefunden. Nachträglich stellte sich heraus, daß ein kostbarer Schmuck, den sie besessen hatte, fehlte, und durch die polizeilichen Recherchen stellte sich heraus, daß die Patientin von einem Freunde erdrosselt und beraubt worden war — absichtlich zu der Zeit der erfolgten Injektion, weil der Mörder sich sagte, daß die Injektion als genügende Todesursache angesehen werden würde.

Es war ja nun leicht nachzuweisen, daß gewisse schädigende Wirkungen, die im Anfang dem Salvarsan zur Last gelegt wurden, durch andere Umstände bedingt waren. So beruhten die Blasenstörungen, wie sie KREIBICH beschrieben hat, darauf, daß ein zum toxischen Oxydationsprodukt des Salvarsans umgewandeltes Präparat zur Verwendung kam. Die nach Salvarsan eintretenden Thrombosen scheinen — dies hat DARIER zuerst nachgewiesen — auf einer zu stark alkalischen Beschaffenheit der Injektionsflüssigkeit zu beruhen. Die vereinzelten Todesfälle nach intravenöser Injektion saurer — und relativ konzentrierter saurer Lösung erklären sich durch Koagulationsbildungen und Infarzierung der Lungen.

Aber nun komme ich zu dem allerwichtigsten Punkt, nämlich zu den Nebenerscheinungen, die so außerordentlich häufig auftreten und in Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Diarrhöen bestehen, die aber auch gelegentlich einen ganz schweren

* [Reprinted from *Verh. 83. Ges. dtsch. Naturf. Ärzte*, 1911; cf. Bibl. 233.]

Charakter, schwerstes, tagelanges Kranksein mit profusen Diarröen, annehmen können. Ich selbst habe, wie die ganze Welt, lange Zeit geglaubt, daß diese Erscheinungen dem Salvarsan zukämen und als unvermeidliches Übel hingenommen werden müßten. Aber durch die zentralisierte Beobachtung bin ich doch zu der Anschauung gekommen, daß diese Erscheinungen nur indirekt mit dem Salvarsan zusammenhängen können, insofern, als nach den mir zugehenden Nachrichten an einzelnen Behandlungsstellen ganz schwere Erscheinungen gehäuft auftreten, während sie an andern ganz fehlen. Die verwandten Salvarsanmarken, von denen ich mir in jedem zu meiner Kenntnis gekommenen Fall einige Röhrchen kommen ließ, waren tadellos. — So hatte z. B. GALEWSKY-Dresden während einiger Wochen die allerschwersten, bedrohlichen Erscheinungen: Profuse Diarröen (bis zu 30 Stühlen), Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber und 8 Tage langes schwerstes Kranksein. Nachdem er das Wasser zu den Injektionslösungen aus einer andern Apotheke bezog, sah er von diesen Erscheinungen keine Spur mehr auftreten.

WECHSELMANN hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß diese Erscheinungen mit dem Bakteriengehalt des destillierten Wassers zusammenhängen müssen und er hat gezeigt, daß in der Tat durch geeignete Kautelen: Verwendung eines *absolut frisch* destillierten Wassers die Nebenerscheinungen so gut wie vollkommen vermieden werden können: die Patienten fiebern nicht mehr, haben kein Erbrechen, keine Kopfschmerzen, spüren überhaupt keinerlei Unbehagen.

Sie können mir glauben, meine Herren, das war eine der größten Überraschungen, die mir die Periode der Salvarsanbehandlung gebracht hat! Ich habe mir die größte Mühe gegeben, diese neue Vorsichtsmaßregel nun überall einzuführen, aber Sie können sich kaum vorstellen, welchen Schwierigkeiten ich begegnet bin. Alle Kollegen sagten mir: „Ich glaube es nicht“, „Das ist nicht möglich“, „Es ist mir nicht wahrscheinlich“ und dergleichen mehr, und der Grund, den sie meist anführten, war der: „Wir beobachten ja so häufig, daß, wenn wir mit der gleichen Lösung mehrere Patienten nacheinander injizieren, nur einer reagiert, während die andern keinerlei Beschwerden haben, es können also doch keine Bakterien in Betracht kommen!“ *Und doch ist es so!* Ist nämlich die Verunreinigung des Wassers eine sehr hochgradige, so wird *jeder* Patient ausnahmslos in schwerer Weise reagieren, sind nur wenig Bakterienleichen im Wasser enthalten — und das wird wohl meist der Fall sein — so werden eben nicht alle Patienten reagieren, sondern nur ein gewisser Teil, der überempfindlicher ist gegen diese Bakterientoxine, sei es, daß es an seiner Konstitution, sei es, daß es an der Art der Krankheit gelegen ist. Ich habe übrigens durch Dr. YAKIMOFF, der im Speyerhause arbeitet, einige Tierexperimente nach dieser Richtung anstellen lassen; hierbei hat sich herausgestellt, daß bei trypanosomenkranken Tieren die Toxizität des Salvarsans um das 10—13fache erhöht wird, wenn man gleichzeitig eine geringe Menge abgetöteter Bakterienkulturen den Tieren injiziert.

Wenn Sie mich nun fragen, wie ich mir diese eigentümliche Erscheinung vorstelle, so ist die einzige Erklärung die, daß unter dem Einfluß der Bakterienleichen die Körperzellen eine Erhöhung ihrer Arsenavidität erleiden, daß sie mehr vom Arsenikale aufnehmen oder vielleicht dasselbe intensiver spalten, und daß andererseits durch die erhöhte Organotropie die Spirochäten weniger Salvarsan bekommen als sonst, infolgedessen von dem Mittel nicht so scharf getroffen werden. Es folgt hieraus ohne weiteres, daß diese Reaktion an und für sich den Sterilisationsvorgang ungünstig beeinflussen muß, ganz abgesehen davon, daß die Fieberreaktion, wenn sie stark ist, bei schwächlichen Individuen mit Erkrankung wichtiger Organe einen verhängnisvollen Einfluß ausüben kann. Aber auch noch in anderer Richtung sehe ich einen großen Nachteil dieser Fieberreaktion; ich halte es für sehr leicht möglich, daß unter dem Einfluß der Endotoxine Krankheitsprozesse, z. B. Tuberkulose, begünstigt werden und daß auch die Neurorezidive mit dieser Sache zusammenhängen. Denn sonst ist es gar nicht

zu erklären, daß an gewissen Kliniken, z. B. bei FINGER in Wien die Neurorezidive weit häufiger vorkommen als an allen anderen Stellen. Abgesehen hiervon, muß man sehr mit der Möglichkeit rechnen, daß einmal ein solcher bakteritischer Reaktionssturm doch eine Schädigung der Zellen zurückläßt und sie dadurch für eine spätere Salvarsaninjektion überempfindlich macht.

Ergo folgere ich, daß wir alles daran setzen müssen, diese vollkommen überflüssige und schädliche Komplikation der Salvarsaninjektionen zu vermeiden, denn sie war der Stein des Anstoßes, der sich seither der *intensiven* und *multiplen* Behandlung entgegenstellte. Dabei ist die Einrichtung zur Herstellung frisch destillierten Wassers eine außerordentlich einfache und billige.¹

Andere Nebenerscheinungen, die eine große Rolle gespielt haben, sind die am Nervensystem auftretenden. Wir müssen hier zwei verschiedene Formen unterscheiden, nämlich 1. solche, die kurze Zeit nach der Injektion auftreten und 2. solche, die später, gewöhnlich nach ein, zwei, drei, seltener nach vier Monaten zur Beobachtung kommen.

Der erstere Typus, das schnelle Auftreten funktioneller Nervenstörungen nach Salvarsaninjektion ist wohl in einfachster Weise dadurch zu erklären, daß unter der Abtötung der Spirochäten eine Schwellung der betreffenden Stelle eintritt, die wir an der Haut als Herxheimersche Reaktion bei der Salvarsanbehandlung so häufig beobachten können. In einem engen Knochenkanal aber wird eine solche Schwellung nicht so harmlos verlaufen, sondern eine Kompression verursachen. Sehr wichtig ist es, daß zeitlich das Auftreten dieser Herxheimerschen Reaktion gewisse Besonderheiten bieten kann, die darin bestehen, daß die Funktionsstörungen im Gegensatz zu dem, was wir an der Haut beobachten, nicht unmittelbar, wenige Stunden nach der Injektion eintreten, sondern daß die Gehörstörungen z. B. 24, 48 Stunden, ja auch 3—4 Tage später zur Erscheinung kommen. Das ist nur so zu erklären, daß die in den betreffenden Nervenstämmen vorhandenen Herde außerordentlich wenig vaskularisiert sind und daß es daher sehr lange dauern kann, bis soviel von dem Salvarsan in den Herd eingedrungen ist, um die Mehrzahl der Spirochäten abzutöten. Aber erst in diesem Moment tritt die Schwellung und die Funktionsstörung auf. Es ist nun ohne weiteres verständlich, daß unter diesen Umständen bei der schlechten Salvarsanversorgung dieser Herde einzelne Spirochäten sich zunächst der Abtötung entziehen und Anlaß zu Rezidiven bieten können. Ich vermute, daß eine Funktionsstörung durch die Herxheimersche Reaktion nur eintreten kann, wenn der betreffende Herd eine gewisse Größe erreicht hat. Ist der Herd im Verhältnis zum Nervenstamm zu klein, so wird zunächst die erste Herxheimersche Reaktion zu einer akuten Funktionsstörung nicht führen, aber die in ihm enthaltenen noch nicht vollkommen abgetöteten Keime werden auswachsen und dann Anlaß zu dem bieten können, was die Literatur des letzten Jahres als Neurorezidive zusammenfaßt.

Neurorezidive unter *Salvarsan* bis 1. Juli 1911 aus Korrespondenz und Zeitschriften-Literatur gesammelt. Gesamtzahl: 194 Fälle

Gesamtzahl der affizierten Nerven: 220

	Rechts	Links	Doppel-seitig	Unbekannt	Total	Prozent
Opticus	18	11	27	8	64	29,1
Oculomotorius	5	9	2	3	19	8,6
Trochlearis	4	—	—	1	5	2,3
Trigeminus	2	3	—	1	6	2,7
Abducens	6	2	2	3	13	5,9
Facialis	16	16	4	—	36	16,3
Acusticus	19	27	27	4	77	35,0
	70	68	62	20	220	

¹ Anmerkung: Die Firma Edgar Stoisch & Co. in Berlin liefert einen completen Destillierapparat für 30 Mark.

Neurorezidive unter *Quecksilberbehandlung* aus den gleichen Quellen im gleichen Zeitraum gesammelt. Gesamtzahl: 122 Fälle.

Gesamtzahl der affizierten Nerven: 131.

	Rechts	Links	Doppel-seitig	Unbekannt	Total	Prozent
Opticus	3	3	19	8	33	25,1
Oculomotorius	6	3	0	6	15	11,5
Trochlearis	—	—	—	—	—	—
Trigeminus	—	—	—	1	1	0,7
Abducens	2	—	—	1	3	2,3
Facialis	14	7	0	9	30	23,0
Acusticus	12	9	13	13	47	35,8
Olfactorius	1	—	—	—	1	0,7
Hypoglossus	1	—	—	—	1	0,7
	39	22	32	38	131	

Vergleichsübersicht

	Salvarsan	Quecksilber
Opticus	29,1 %	25,1 %
Oculomotorius	8,6 %	11,5 %
Trochlearis	2,3 %	—
Trigeminus	2,7 %	0,7 %
Abducens	5,9 %	2,3 %
Facialis	16,3 %	23,0 %
Acusticus	35,0 %	35,8 %

Ich komme hiermit zu dem Punkt, der, wie Sie wissen, eine außerordentlich große Bedeutung in der Salvarsanliteratur gewonnen hat. Die ursprüngliche Ansicht, daß derartige Störungen auf Arsenismus zu beziehen sind, ist ohne weiteres hinfällig, weil genau dieselben Erscheinungen gar nicht so selten ebenfalls nach Quecksilberbehandlung beobachtet worden sind. Mein bewährter Freund und Mitarbeiter Dr. BENARIO hat dieser Frage seine ganz spezielle Aufmerksamkeit zugewandt, und er konnte neben 194 Neurorezidiven nach Salvarsan 122 nach Quecksilberbehandlung ermitteln — also etwa zwei Drittel. Betonen möchte ich, daß diese Feststellung sich auf genau dieselbe Zeit und das gleiche Material beziehen, also auf unsere Korrespondenz und die Salvarsanliteratur des letzten Jahres; daß sie also direkt vergleichbar sind. Wahrscheinlich liegt hier sogar auch noch ein Manko auf der Quecksilberseite vor, da eben, entsprechend der jetzigen Tendenz, die Salvarsanfälle stets in den Vordergrund geschoben werden. Auf jeden Fall geht aus diesen Feststellungen BENARIOS ohne weiteres hervor, daß die vielfach geäußerte Ansicht der großen Seltenheit der Neurorezidive nach Quecksilberbehandlung durchaus nicht zu Recht besteht und daß sogar die Frage aufgeworfen werden kann, ob denn überhaupt, wenn wir die *Gesamtheit* der Fälle ins Auge fassen, eine Vermehrung der Neurorezidive stattgefunden hat. Sicher ist ja, daß an bestimmten Kliniken eine außerordentliche Häufung der Neurorezidive nach Salvarsan vorgekommen ist, die ihre Kulmination in der FINGERSchen Klinik erreicht, welche unter etwa 500 behandelten Fällen 44 Neurorezidive zu verzeichnen hat, also etwa 10%! Das ist allerdings einzig dastehend und man wird ohne weiteres annehmen müssen, daß hier ganz besondere Momente mitgespielt haben müssen, die dieses Unglücksresultat gezeitigt haben.

Demgegenüber muß ich betonen, daß es eine große Reihe von Stellen gibt — und besonders große Kliniken — an denen Neurorezidive so gut wie gar nicht vorgekommen sind. Vielleicht wird Herr Dr. BENARIO noch Gelegenheit haben, zahlenmäßige Angaben über diese einschlägigen Punkte zu machen.

Wenn ich noch die Momente zusammenfassen soll, die dafür sprechen, daß es sich bei den Neurorezidiven ausschließlich um das Auskeimen ganz vereinzelt liegengebliebener Spirochätenreste, nicht um eine Arsenenschädigung des Nerven handelt, so möchte ich hervorheben:

1. Die Neurorezidive beschränken sich, wie ich von Anfang an betont habe, fast vorwiegend auf diejenige Periode der Syphilis, in der die maximalste Dispersion der Spirochäten besteht, also auf die frühsekundäre Syphilis, insbesondere auf das erste Exanthem.

2. Andere Stadien der syphilitischen Erkrankung sind nicht in irgendwie besonderer Weise gefährdet. In dieser Beziehung möchte ich speziell hervorheben, daß gerade bei den Nervenerkrankungen — und ich verweise hier auf die Erfahrungen von ALT und NONNE — Neurorezidive so gut wie gar nicht beobachtet werden, und doch sollte man hier erwarten, daß ein schon geschädigtes Nervensystem besonders stark reagieren würde.

3. Gegen die Arsenintoxikation spricht ferner der Umstand, daß bei den anderen Spirillenerkrankungen, bei denen Salvarsan angewandt wird, Rekurrens, Framboesie, Nervenstörungen nie beobachtet worden sind.

4. Weiterhin, daß die Neurorezidive selbst in sehr vielen Fällen durch Salvarsan in der allergünstigsten Weise beeinflußt werden. Im Gegensatz hierzu werden Nervenschädigungen, die auf toxischem Wege durch Arsenikalien ausgelöst worden sind, durch eine erneute Injektion in ungünstiger Weise beeinflußt. Ich erwähne hier insbesondere, daß ein Nerv, der durch Atoxylkuren eine geringe Schädigung erfahren hat, durch eine weitere Injektion fast unrettbar dem Untergang geweiht ist.

5. Am meisten aber spricht gegen die toxische Quote, daß diejenigen Stellen, die von Anfang an die Frühsyphilis in intensiver Weise, sei es durch wiederholte Salvarsandosen oder durch energische Kombinationsbehandlung mit Salvarsan und Quecksilber behandelt haben, von dieser Geißel überhaupt oder fast vollkommen verschont geblieben sind.

Das Unangenehme der Neurorezidive besteht in der von verschiedenen Seiten betonten stärkeren Entwicklung der Einzelherde. Es ist diese Entwicklung, wie ich das von Anfang an angenommen und betont habe, der Ausdruck eines Monorezidivs, das nur durch eine *Sterilisatio fere absoluta*, die nur einen oder einige wenige Keime aus der großen Unzahl zurückgelassen hat, zu erklären ist. Ich habe schon vor langer Zeit den Vergleich mit der Kulturplatte herangezogen: Sät man auf eine Platte Tausende von Keimen aus, während auf eine andere nur ein oder zwei Keime kommen, so wird man sehen, daß auf der ersten massenhaft kleine Kolonien sich entwickeln, während auf der zweiten nur 1—2 Riesenkolonien wachsen. Es ist eben der Ausschluß jeder Konkurrenz, der bei der *Sterilisatio fere completa* das energische Wachstum der Einzelherde auslöst. Dem entsprechen auch die Erscheinungen, die an den Organen, insbesondere an der Haut zur Beobachtung kommen; ich erwähne hier nur die von THALMANN² beschriebene Erscheinung der Pseudoschanke nach intensiver Quecksilberbehandlung, der sich in der Salvarsanperiode eine große Anzahl analoger Beobachtungen angeschlossen haben.

Auf jeden Fall werden wir uns bemühen müssen — und die Möglichkeit dazu werde ich später zeigen —, den Gipfel der vollkommenen Sterilisation wirklich zu erreichen und nicht dicht unterhalb desselben, in der Zone der *Sterilisatio fere absolute Halt* zu machen, da hier nichts als Gefahren und Unannehmlichkeiten drohen.

Schließlich habe ich noch auf Todesfälle einzugehen, die mit Salvarsan in Zusammenhang gebracht worden sind. Bei einer relativ großen Zahl behandelter Fälle handelt es sich — wie ich schon in meinen früheren Mitteilungen hervorgehoben habe — um eine kleine Zahl solcher Patienten, die *eo ipso* verloren waren und bei denen das Salvarsan nur als allerletztes Rettungsmittel versucht worden ist. Wenn

² Münch. med. Wochenschrift, 1907.

bei einer hochgradigen Phthise, bei einem weit vorgesetztenen Aortenaneurysma, bei schwerem Herzfehler oder im Endstadium der perniziösen Anämie nach einer Salvarsaninjektion der Exitus eintritt, so kann das auf keinen Fall und nicht im mindesten das Schuldskonto des Salvarsan belasten. In einer weiteren Reihe von Fällen — und ich verweise hier auf den Aufsatz von MARTIUS — ist der Exitus eingetreten nach Anwendung des Salvarsans bei fortgeschrittenener Erkrankung des Herzens und des Zentralnervensystems. Ich selbst habe von Anfang an und während der Periode, als ich selbst noch das Salvarsan ausgab, hier stets zu besonderer Vorsicht gemahnt, und ich glaube, wenn meine Warnung mehr beachtet worden wäre, würde ein großer Teil dieser Todesfälle vermieden worden sein. Ich glaube auch, daß es in Zukunft möglich sein wird, derartige Unfälle vollkommen zu vermeiden, sei es, daß man derartige schwerkranke Patienten überhaupt von der Salvarsanbehandlung ausschließt oder dieselbe mit kleinen Dosen (mit 0,1 beginnend) in vorsichtiger Weise durchführt.

Wichtiger ist dagegen eine Gruppe von Todesfällen, die unter eigentümlichen Erscheinungen der *Encephalitis haemorrhagica* eingetreten sind, teils nach der ersten, teils nach der zweiten Salvarsaninjektion. Ich verweise hier auf die Aufsätze von FISCHER, KANNEGIESSEN und ALMQUIST.

Wenn wir bedenken, daß im Lauf dieses Jahres doch mehrere hunderttausend Patienten mit Salvarsan behandelt worden sind, so ist die Zahl der Unfälle doch immerhin eine so geringe, daß zu irgendwie ernsten Bedenken durchaus kein Anlaß besteht und daß die Gefahrchance sicher viel *geringer* ist als beim *Chloroform*. Andererseits hoffe ich auch bestimmt, daß es möglich sein wird, in der gleichen Weise, wie wir die anderen Schädigungen zu überwinden gelernt haben, auch diese Gefahren und Unfälle zu vermeiden. — Wichtig ist es, bei Frühfällen, in denen Hirnsymptome besonders deutlich auftreten, sehr vorsichtig und mit wiederholten kleinen Dosen statt einzelnen großen Schlägen zu behandeln. Notwendig ist ferner, die Patienten sorgfältig zu überwachen und sie nicht in den ersten Tagen nach erfolgter Injektion arbeiten oder reisen zu lassen, insbesondere sie nicht den Gefahren von Kneipereien sich aussetzen zu lassen. Dann ist es nötig, auf das erste Erscheinen von Hirnsymptomen sorgfältig zu achten und sofort bei Auftreten derselben für eine Druckentlastung des Hirns durch Punktions- bzw. durch Trepanation Sorge zu tragen (GENNERICH). Ich halte es aber für außerordentlich leicht möglich, daß diese Fälle mit dem „Wasserfehler“ in Zusammenhang zu bringen sind. Wenn wir sehen, daß an und für sich durch nicht ganz bakterienfreies Wasser außer Fieber auch nervöse Erscheinungen: Erbrechen, Bewußtlosigkeit verursacht werden kann, so kann man es auch für möglich halten, daß in den Fällen, in denen ausgedehnte frühmeningitische Erscheinungen bestehen, die Herxheimersche Reaktion in einer erheblichen, das Leben bedrohenden Weise verstärkt werden kann. Und so hoffe ich, daß, nachdem wir in das Wesen dieser Erscheinung jetzt einen Einblick gewonnen haben, es in der Zukunft möglich sein wird, den Eintritt derselben entweder ganz zu vermeiden oder, falls dies nicht möglich war, eine aktive Therapie zu instituieren.

Ich glaube daher diesen Teil, über die Giftwirkung, damit abschließen zu können, daß ich sage, *das Salvarsan ist durch die Erfahrungen des letzten Jahres als eine relativ unschädliche Substanz erkannt worden*; wir haben gesehen, daß die akute Reaktion, die stets als Arsenvergiftung gedeutet worden ist, nicht dem Salvarsan, sondern nur einer mangelhaften Technik zuzuschreiben ist. Kollege WECHSELMANN wird Gelegenheit haben, außer dem schon erwähnten noch ein weiteres Beispiel anzuführen.

1. Beim *Rekurrens* hat sich in Rußland, in Spanien, am Kongo das Salvarsan als ein geradezu wunderbares Sterilisationsmittel erwiesen. Eine einzige Injektion genügt, um die Patienten mit einem Schlag von den Parasiten zu befreien und sie der dauernden Heilung zuzuführen. Ebenso glänzend sind

2. die Resultate bei der *Frambösie*. Ich führe hier nur an, daß ausgedehnte Versuche bei dieser Erkrankung in Surinam angestellt worden sind. Es sind dort im ganzen 900 Frambösiepatienten behandelt worden und von ihnen haben nur 3 einen Rückfall erlitten. Die Frambösie spielt in Surinam nach dem Bericht von Dr. KOCH und Dr. FLU eine weit größere Rolle als die Syphilis, da eine sehr große Zahl der Plantagenarbeiter daran erkrankt ist und jede bisherige Therapie sich als machtlos erwiesen hat. In dem Frambösiehospital in Groningen in Surinam befanden sich 328 Frambösiepatienten, die von der „Salvarsanbrigade“, bestehend aus dem Leiter Dr. KOCH, Dr. FLU, 6 weiteren Ärzten und 5 Studenten im Lauf von 8 Tagen behandelt wurden. 2 Wochen später konnte der letzte Patient aus dem Krankenhaus entlassen werden und damit war der in der Geschichte der Medizin wohl einzig dastehende Fall eingetreten, daß das gesamte Krankenhauspersonal als überflüssig abgedankt werden und das Krankenhaus geschlossen werden konnte. Die Behandlung bestand so gut wie ausschließlich in einer einmaligen Injektion.

3. erwähne ich, daß nach den ausgedehnten Versuchen von IVERSEN und weiterhin von WERNER bei dem Wechselfieber, der *Malaria tertiana*, eine ausgezeichnete Heilwirkung durch Salvarsan erzielt wird.

4. *Bilharzia* scheint nach den Beobachtungen von JOANNIDES durch eine einmalige Injektion der Sterilisation zugeführt zu werden.

5. Schließlich wird auch bei der *Aleppobeule*, die durch die Leishmania bedingt ist, nach übereinstimmenden Beobachtungen von NICOLLE-Tunis und Stabsarzt FLU-Paramaribo durch Salvarsan Heilung erzielt.

Von den Tierversuchen im großen sind zunächst die von

1. DSCHUNKOWSKY³ zu erwähnen, der bei *Hühner- und Gänsespirillose* mit Salvarsan ausgezeichnete Heilresultate erhalten hat. Er hat festgestellt, daß das Salvarsan imstande ist, durch eine einzige Injektion schwererkrankte Tiere dauernd zu heilen und daß in der Heilwirkung das Salvarsan dem Atoxyl 50 mal überlegen ist.

2. Nach ausgedehnten Versuchen bei der *Brustseuche* der Pferde reicht eine Injektion von 3,0 Salvarsan zur Heilung aus.

3. Nach den Beobachtungen von BRIDRÉ und NEGRÉ ruft bei dem sogenannten *afrikanischen Rotz*, der *Lymphangitis epizootica*, die sonst nur operativ zu behandeln ist, eine einmalige Salvarsaninjektion Heilung der Tiere hervor.

4. liegen auch Tierversuche aus Rußland vor, nach denen Kaninchen, die an *chronischem Rotz* erkrankt waren, durch eine einmalige Injektion geheilt sind.

Wenn wir nun dieses alles überblicken, so werden Sie mir zugeben müssen, daß das Prinzip der *Therapia sterilans magna* nicht eine bloße Fiktion ist, sondern daß es sich um eine große, bei Mensch und Tier und bei wichtigsten Krankheitstypen in wunderbarster Weise bewährte Tatsache handelt. Von den vier in meinem Buch über Chemotherapie der Spirillosen erwähnten Spirochätenerkrankungen: Hühner-spirillose, Rekurrens, Frambösie, Syphilis hat sich bei den ersten drei die Therapia sterilans magna in deukbar bester Weise bewährt, aber man kann nicht verlangen, daß bei „allen“ Krankheiten ein so glatter Verlauf erzielt wird. Bei der Schlafkrankheit, der ich soviel Arbeit und Mühe gewidmet habe, ist die Durchführung der Therapia sterilans magna mit allergrößten, vielleicht unüberwindlichen Schwierigkeiten verbunden und auch bei der Syphilis ist der Heilerfolg schwieriger zu erreichen als bei den oben erwähnten Erkrankungen. Ich empfinde es daher als eine gewisse Unbilligkeit, wenn mir vielfach vorgeworfen wird, daß ich auf Grund der Tierversuche falsche Versprechungen gemacht hätte. Ich selbst habe mich stets sehr vorsichtig ausgedrückt und im Schlußwort meines Buches in bezug auf Syphilis geäußert: „Ich glaube daher, daß es zurzeit angezeigt ist, die Kräfte nicht durch Ausprobierung neuer Mittel zu zersplittern, sondern daß die Haupttätigkeit sich zunächst doch darauf konzentrieren sollte, durch Verbesserung der Applikationsart, strengste

³ Dschunkowsky. *Berliner Tierärztl. Wochenschrift*, 1911, Nr. 1.

Asepsis, vorsichtige Steigerung der Dosierung, Wiederholung der Behandlung und Auffindung von Kombinationsmitteln die Wirkungskraft des Mittels so zu steigern, daß wir uns dem Prinzip der Therapia sterilans magna *immer mehr nähern*.

Andererseits dürfen wir nicht vergessen, daß die Erprobung der Salvarsantherapie außerordentlichen Schwierigkeiten begegnen mußte, da es doch notwendig war, erst vorsichtig und tastend die beste Applikationsweise festzustellen, die Nebenwirkungen, die Möglichkeit der Steigerung der Dosen und der Repetition aufzufinden und die Nebenwirkungen aufzuklären, um sie zu vermeiden. Alles dieses ist notwendig gewesen, um zu einer Therapie der schwerer bekämpfbaren Krankheiten, die größere Dosen und häufigere Wiederholung der Applikation erforderten, zu gelangen. Und wenn man von diesem Gesichtspunkte aus unbefangen prüft, was in der kurzen Spanne eines Jahres erreicht worden ist — allerdings erreicht durch die geistige Arbeit der besten Wissenschaftler und Dermatologen — so kann man wohl von den Resultaten durchaus befriedigt sein.

Daß das Salvarsan auch wirklich die Spirochäten in energischer Weise abtötet, geht aus den klinischen Erscheinungen hervor. Und wenn trotzdem die Resultate in der Anfangszeit quoad Verhinderung der Rezidive zu wünschen übrig ließen, so beruhte das ausschließlich auf der ungenügenden einmaligen Injektion einer zu kleinen Dose und weiterhin auf *anatomischen* Gründen, das heißt auf dem Umstande, daß einzelne Spirochäten in abgekapselten Herden vorhanden sein konnten — wie ich das bei den Neurorezidiven auseinandergesetzt habe — in die das Mittel nicht in genügender Weise und nur langsam eindringt. Daraus ergibt sich — und diesen Schluß haben eine ganze Reihe von Beobachtern gezogen — daß es notwendig ist, die Behandlung nicht mit einem Schlag vorzunehmen, sondern längere Zeit fortzuführen, damit Gelegenheit gegeben werde, daß im Lauf der Zeit die zur Abtötung genügenden Mengen in das Innere der Herde eindringen. Ich will hier auf technische Details nicht näher eingehen, sondern nur sagen, daß im allgemeinen quoad Dauerwirkung die *intramuskuläre* Injektion, zumal *saurer* Lösungen, wie sie DOERR, DUHOT, ZEISL durchgeführt haben, eine nachhaltigere Wirkung ausüben kann als die intravenöse. Aber die Technik der Injektion ist eine außerordentlich schwierige und ruft bei nicht ganz normaler Handhabung unangenehme Folgeerscheinungen und Schmerzen hervor. In dieser Beziehung ist die *intravenöse* Injektion, zumal wenn der „Wasserfehler“ eliminiert wird, für Arzt und Patienten viel bequemer. Sie ist allerdings wegen der schnelleren Ausscheidung weniger wirksam und muß daher im Prinzip stets wiederholt werden. — Ich glaube daher, daß die intravenöse Injektion wohl allgemein angewandt werden wird und daß man die intramuskuläre oder subkutane Injektion der verschiedenen Emulsionen und Suspensionen besonders für die Fälle aufsparen wird, in denen durch bestimmte Kontraindikation (Herzfehler, Nervenaffektion) ein besonders vorsichtiges Handeln geboten ist.

Es scheint, daß bei geeigneten syphilitischen Formen das Salvarsan, in genügender Dosierung und häufig genug angewandt, in *einer* Behandlungstour eine vollkommene Sterilisation des Körpers auszulösen imstande ist und daß hier Erfolge erzielt werden können, wie sie durch Quecksilber allein nicht erreichbar sind. Andererseits scheint es auch, daß man durch eine Kombination des Salvarsans mit Quecksilber ausgezeichnete Resultate erzielt und daß es möglich ist, mit Hilfe dieser Kombination mit kleineren Salvarsanmengen auszukommen als ohne dieselbe.

Von vielen Autoren ist schon betont worden, daß es vom soziologischen Standpunkt aus die wichtigste Aufgabe ist, zunächst die Frühformen der Syphilis zu behandeln, also speziell den Schanker und das fröhsyphilitische Stadium. Unter den Autoren, die sich von Anfang an in diesem Sinne geäußert haben, nenne ich vor allem NEISSER, HOFFMANN, DUHOT, WEINTRAUD, KROMAYER, STARCK und könnte noch eine ganze Anzahl aufführen. Nach den mir zugehenden Nachrichten scheint es nun in einem

hohen, über 90 % betragenden Prozentsatz möglich zu sein, die Frühsyphilis: Schanker und sogar das roseoläre Stadium, das bisher der abortiven Therapie nur sehr schwer zugänglich war, zur Heilung zu bringen.

Von der Klinik RIEHL ist mir folgendes berichtet worden:

Von 12 Sklerosen mit negativem Wassermann, die mit Salvarsan allein (intramuskulär, subkutan oder intravenös) behandelt worden sind, sind 11 frei von Sekundärerscheinungen geblieben. Die Beobachtungszeit erstreckt sich für manche derselben auf fast ein volles Jahr, während welcher Zeit der Wassermann negativ blieb.

Von 16 Sklerosen mit schon positivem Wassermann zeigte fast die Hälfte Folgeerscheinungen. Bei kombinierter Behandlung (0,4 Salvarsan intravenös, 30 Einreibungen und wieder 0,4 Salvarsan) blieben von 6 Sklerosen mit negativem Wassermann alle ohne konsekutive Erscheinungen bei negativem Wassermann. Von 12 Sklerosen mit positivem Wassermann zeigten nur 2 Konsekutivsymptome, 10 blieben bis dato frei, allerdings bei positivem Wassermann.

ARNING⁴ konnte bei 500 Fällen, die mit Primäraffekten allein oder mit Primäraffekten und ersten Sekundärerscheinungen einer kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung unterzogen waren, 67 Fälle einer Nachuntersuchung unterziehen, nachdem im Durchschnitt 4 Monate seit der Behandlung vergangen waren; der längste Termin betrug 11 Monate. Von den nachuntersuchten Fällen waren 44 Fälle reiner primärer Syphilis, 23 hatten neben dem Primäraffekt schon erste Sekundärerscheinungen. Alle diese 67 Nachuntersuchten waren frei von jeden klinischen Symptomen, in trefflicher Allgemeingesundheit und hatten eine negative Wassermannsche Reaktion.

v. ZEISSL⁵ berichtet über 16 Fälle, welche die monazide Salvarsanlösung intramuskulär in die Glutälgegend erhielten, als nur der Primäraffekt allein bestand. 14 sind bis jetzt gesund geblieben und wiesen bei wiederholter Untersuchung negative Wassermannsche Reaktion auf.

GENNERICH⁶ hat unter dem von ihm geübten Regime der Kalomelbehandlung mit nachfolgender Salvarsanbehandlung unter 58 derart behandelten Fällen keine Konsekutiverscheinungen, noch wiederkehrende positive Wassermannsche Reaktion gefunden. 20 davon sind bereits $\frac{3}{4}$ bis $1\frac{1}{4}$ Jahre beobachtet.

TÄNZER konnte unter 31 seit August 1910 beobachteten Fällen mit reinem Primäraffekt 21 weiter verfolgen und bei sämtlichen zeigte sich seit 3—13 Monaten kein einziges Rezidiv bei negativer Wassermannreaktion. Die ursprüngliche Behandlung bestand bei 6 Fällen in subkutaner Injektion von 0,5—0,6, in 15 Fällen in intravenöser Injektion von 0,3—0,6. Primäraffekt und Drüsen waren vorher auf das sorgfältigste extirpiert worden.

MILIAN glaubt die Sicherheit zu haben, daß bei einem Drittel oder einem Viertel der mit Salvarsan behandelten Primäraffekte eine definitive Sterilisatio completa eingetreten ist. In günstigem Sinne haben sich des weiteren EMERY und BAYET geäußert.

Es handelt sich hierbei um Fälle, die gleich von vornherein intensiv mit Salvarsan behandelt worden sind und die nach dieser Behandlung längere Zeit, bis zu 15 Monaten, frei von klinischen Erscheinungen geblieben sind insbesondere auch frei von Wassermann. — Nun ist natürlich der Einwand gerechtfertigt, daß es sich in diesen Fällen nicht um eine wirkliche Heilung, sondern möglicherweise um eine Lues latens handele. Wie Ihnen allen bekannt ist, sind ja eine Reihe von Reinfektionen nach Salvarsanbehandlung in der Literatur beschrieben worden, so von SCHREIBER, MILIAN u. a., die als ein sicherer Beweis der durch Salvarsan erlangten vollkommenen Heilung gelten können, wenn nicht der Einwand bestehen könnte, daß es sich hierbei

⁴ Deutsche med. Wochenschrift, Nr. 39, 1911.

⁵ Berl. klin. Wochenschrift, Nr. 40, 1911.

⁶ Berl. klin. Wochenschrift, Nr. 40, 1911.

in einzelnen Fällen um ein Monorezidiv handeln könnte. Aber so interessant diese Reinfektionen auch wissenschaftlich sind, so wenig haben sie eine praktische Bedeutung, da es ja ausgeschlossen ist, dieselben als Kriterium der Heilung zu benutzen. Gegen eine Lues latens aber spricht der Umstand, daß nach den Erfahrungen bei den Neurorezidiven die Rezidiverscheinungen relativ rasch auftreten, gewöhnlich nach 2—3 Monaten, seltener nach dem 4. und 5. Monat, so daß man also in der so expansiven Periode erwarten dürfte, daß, wenn nach $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Jahren die eventuell zurückgebliebenen Spirochätenreste nicht zum Auskeimen gelangt sind, der Körper wirklich keimfrei geworden ist. Um hier ganz sicher zu sein, wird man allerdings noch weiter abwarten müssen, aber es ist vielleicht doch schon jetzt eine Möglichkeit geboten, über diese Frage schneller Klarheit zu gewinnen, und zwar mit Hilfe der provokatorischen Wassermannreaktion, die unabhängig voneinander GENNERICH-Kiel⁷ und MILIAN-Paris⁸ aufgefunden haben. Die Theorie der provokatorischen Reaktion besteht darin, daß ganz minimale Spirochätenreste, die als solche nicht ausreichend sind, um eine positive Wassermannreaktion auszulösen, durch eine erneute Salvarsan-injektion zur Auflösung gebracht werden. Die so in Freiheit gesetzte Spirochätenmenge pflegt dann auszureichen, um im Lauf von 10—14 Tagen eine vorübergehende positive Wassermannreaktion herbeizuführen. Es ist also die provokatorisch erreichbare Reaktivierung der Wassermannreaktion stets ein Beweis dafür, daß die Syphilis noch nicht vollkommen getilgt ist. Auf diese Weise haben GENNERICH und MILIAN einen Teil ihrer Fälle untersucht und sich schon an einer ganzen Zahl ihrer Patienten so von der vollkommenen Heilung überzeugen können. Natürlich wird es notwendig sein, die Probe auf das Exempel später nochmals zu wiederholen.

Wie Sie aus meinen Ausführungen erkannt haben werden, ist das Behandlungsschema folgender Art: Es ist notwendig, eine intensive Initialkur durchzuführen, sei es mit Salvarsan allein, sei es in Kombination mit Quecksilber; während 6—8 Monaten muß der Wassermann genau verfolgt werden, bleibt derselbe auch nach dieser Zeit negativ, so ist eine provokatorische Salvarsaninjektion vorzunehmen und diese nach etwa 6 weiteren Monaten nochmals zu wiederholen. Auf diese Weise ist die Möglichkeit gegeben, einerseits im Lauf von 1 bis 2 Jahren die Heilfälle mit Sicherheit festzustellen und andererseits ein mögliches Rezidiv schon in den allerersten Anfängen zu erkennen und durch eine wiederholte Injektion abzufangen.

Wenn es wirklich gelingen sollte, auf diese Weise die frühsyphilitischen Erkrankungen in der allergrößten Mehrzahl der Fälle der definitiven Heilung zuzuführen, so wäre das doch schon ein ganz bedeutender Schritt vorwärts in dem Bestreben, diese furchtbare Seuche ganz auszurotten.

Ob und wieweit in den späteren Stadien der Erkrankung eine Dauerheilung möglich ist, darüber sind die Akten noch nicht geschlossen. Auf jeden Fall geht aus dem überwiegenden Teil der Berichte hervor, daß die späteren Formen der Syphilis — ich spreche hier nicht von der klinischen Beeinflussung, die wie bekannt glänzend verläuft, sondern von der vollkommenen Befreiung des Organismus von der Syphilis, die wir an der Wassermannreaktion messen — quoad Negativwerden und andauern dem Negativbleiben des Wassermann weit schwerer zu beeinflussen sind. Vielleicht wird die Zukunft zeigen, daß bei diesen Spätformen eine Kombinationsbehandlung erfolgen muß, während sie bei der Frühbehandlung auch unterbleiben kann, d. h. daß man hier mit Salvarsan allein auskommt. In dieser Beziehung hat die allerbesten Resultate, auch bei Spätformen, GENNERICH-Kiel erzielt, und zwar dadurch, daß er in systematischer Weise eine energische Salvarksankur mit einer ebenso energischen Kalomelkur verknüpft hat. Ich erwähne hier nur, daß GENNERICH fast die Gesamtheit seiner Patienten inklusive Spät- und Tertiärfälle so gut wie ausnahmslos bei negativem Wassermann und frei von klinischen Erscheinungen halten konnte, und

⁷ Gennerich, *Berl. klin. Wochenschrift*, Nr. 38, 1910.

⁸ Milian, *Société de Dermatologie*, 1. Dez. 1910.

diese Resultate sind um so wichtiger, als GENNERICH nicht mit dem flüchtigen Material der Großstadt zu tun hatte, sondern die weitaus größte Zahl seiner Patienten dauernd verfolgen konnte.

Auf jeden Fall glaube ich, daß die Heilfragen der Syphilis an erster Stelle von den Dermatologen gelöst werden müssen und daß die Spezialfächer mit ihrem weniger durchsichtigen Material erst wirkliche Fortschritte machen werden, wenn die Pionierarbeit — der Ausbau der Methodik — geleistet ist.

Wenn wir an die Behandlung der Tabes denken, so wird hier ja der definitive Erfolg ausschließlich davon abhängig sein, welche pathologisch-anatomischen Prozesse schon vor der Behandlung existiert haben. Bestehende Degenerationen, Nervenatrophien können ja unmöglich wieder restituiert werden, und wird man daher ausschließlich diejenigen Affektionen, von denen man annehmen kann, daß noch ein aktiver Prozeß zugrunde liegt, mit Aussicht auf Erfolg einer Salvarsanbehandlung unterziehen können.

Zum Schluß darf ich wohl auch die Frage berühren, ob es nicht möglich sein könnte, ein besseres Arsenpräparat als das Salvarsan zu finden. Ich selbst habe, von hervorragenden Chemikern aufs beste unterstützt, eine große Reihe neuer Präparate biologisch und im Tierversuch geprüft, ohne etwas Besseres ausfindig zu machen. Re vera scheint es mir auch kaum möglich, das Salvarsan zu verbessern — seine Heilwirkung ist, wie ich auseinandergesetzt habe, bei vielen wichtigen Krankheitsgruppen gar nicht zu übertreffen; ebenso ist seine Toxizität an und für sich eine ganz minimale. Und die Fehler, die ihm anzuhafsten scheinen, liegen nicht in der Art des Mittels, sondern in der Art der Erkrankung:

1. Existenz von Herden, in die das Heilmittel nur allmählich und schwer eindringen kann;

2. Auftreten lokaler Reaktionen, die dadurch zustande kommen, daß unter dem Einfluß des stark keimtötenden Mittels die Endotoxine lokale Reaktion auslösen, wie wir dies zuerst durch KOCH beim Tuberkulin kennen gelernt haben. Diese Reaktionen werden sich im Nervensystem besonders unangenehm bemerkbar machen.

Aber jedes Mittel, welches maximale keimabtötende Wirkung besitzt, wird mit diesem Übelstande zu kämpfen haben. Nicht durch ein neues Mittel werden wir ihnen begegnen können, sondern ausschließlich durch eine, den besonderen Verhältnissen angepaßte Methodik, deren Richtlinien ja aus dem Obigen hervorgehen. Wenn wir bedenken, daß bei der alten und bewährten Quecksilbermethode wichtigste therapeutische Fragen noch immer der Lösung harren, so wird man von einem neuen und schwer anwendbaren Mittel nicht erwarten können, daß in der kurzen Spanne eines einzigen Jahres schon die Frage nach der optimalen Applikationsweise gelöst sein kann. Auf jeden Fall sind in dem verflossenen Jahr in dieser Richtung schon die größten Fortschritte gemacht worden, die Richtlinien, nach denen die Therapie sich zu entwickeln hat, sind festgelegt, und so hoffe ich, daß das Salvarsan auch in Zukunft als eine mächtigste Waffe im Kampf gegen die Syphilis weiter sich bewähren wird.

Die Chemotherapie der Spirillosen*

P. EHRLICH

Durch die Auffindung und Erprobung des Dioxydiamidoarsenobenzols ist die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen insofern zu einem gewissen Abschluß gelangt, als in dem genannten Präparat ein Mittel gefunden ist, das sich nicht nur im Tierversuch, sondern auch unter den praktischen Verhältnissen der menschlichen Therapie als ein spezifisches Pharmakon von außerordentlicher Wirkung erwiesen hat. Wenn ich mir daher erlauben darf, in den folgenden Zeilen einen kurzen Überblick über die chemotherapeutischen Studien, welche zum Arsenobenzol geführt haben, zu geben und meine Anschauungen auf diesem Gebiete zu erörtern, so soll mir dabei die von mir in Gemeinschaft mit meinem Mitarbeiter Dr. HATA herausgegebene Monographie als Grundlage dienen.¹

Ich habe darin über den gegenwärtigen Stand des Forschungsgebietes berichtet und meine eigenen sich ergebenden Auffassungen zu präzisieren versucht, so daß die folgenden Ausführungen zugleich ein Autoreferat der in dem genannten Buche enthaltenen Aufsätze darstellen.

Wie ich vielleicht auch an dieser Stelle betonen darf, waren meine chemotherapeutischen Studien beherrscht von einem Axiom, das eigentlich selbstverständlich erscheint, das sich meinem Denken aber von Jugend auf mit solcher Kraft eingeprägt hatte, daß ich es als die wesentliche Richtschnur meiner wissenschaftlichen Arbeiten bezeichnen kann. Man darf den diesen Grundsatz ausdrückenden Satz „corpora non agunt nisi fixata“ als das chemotherapeutische Grundgesetz bezeichnen. Was insbesondere die Infektionskrankheiten anlangt, so ist naturgemäß das Verhältnis von Parasitotropie und Organotropie von größter Wichtigkeit für die Auffindung praktisch verwertbarer Heilstoffe. Unter den Bedingungen des chemotherapeutischen Experiments kommt diese Relation in den beiden Grenzwerten der heilenden Dosis (*dosis curativa*) und der maximalen, von den Versuchstieren noch ertragenen Dosis (*dosis tolerata*) zum Ausdruck, und es ist vielleicht zweckmäßig, das Verhältnis dieser beiden Dosen durch den Bruch C/T auszudrücken, den man als Maßstab für den Wert eines Heilmittels betrachten kann.

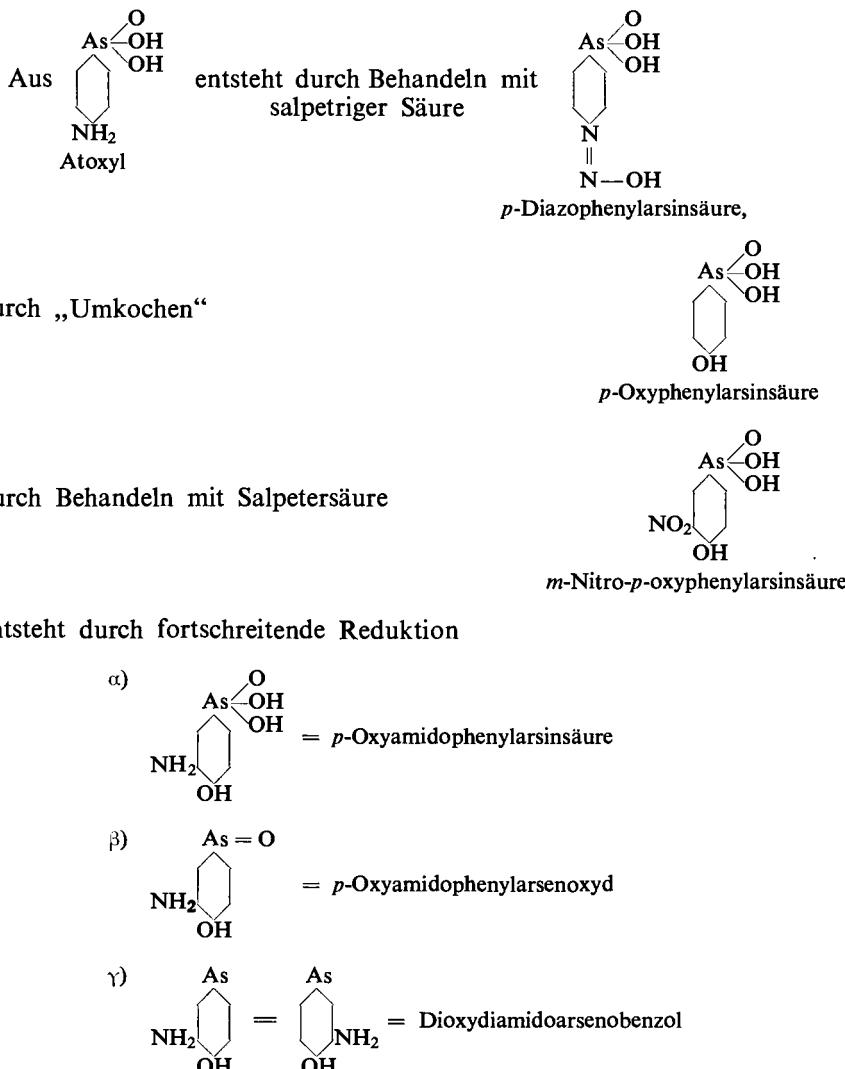
Die Basis für die Chemotherapie der Spirillosen bildeten die Erfahrungen, welche ich bei den chemotherapeutischen Untersuchungen bei Trypanosomenerkrankungen gesammelt hatte. Als besonders wichtig möchte ich die Erkenntnis der arzneifesten Trypanosomenstämme bezeichnen und die Spezifität dieser Erscheinung. Diese Tatsachen führten zur Konzeption der Chemozeptoren, welche die Angriffsstelle der Arzneimittel darstellen, und von denen für die hier zu behandelnde Frage der Arsenezeptor von besonderer Bedeutung ist.

Meine Untersuchungen über die chemotherapeutische Wirkung der Arsenikalien haben vom Atoxyl ihren Ausgang genommen. Freilich war damals durch die ursprünglich angenommene Konstitution des Atoxyls als eines *Metaarsensäureanilids* die Aussicht auf die Erzeugung und Prüfung von Atoxylderivaten eine äußerst geringe, und so muß ich als einen wichtigen Markstein für das chemotherapeutische Studium des Atoxyls und seiner Derivate die mir in Gemeinschaft mit BERTHEIM im Jahre 1906 gelungene Erkenntnis bezeichnen, daß das Atoxyl das Natriumsalz der *Paraamino-phenylarsinsäure* (Arsanilsäure) darstellt. Erst durch den Nachweis der starken

* [Reprinted from *Z. ImmunForsch.*, II. Ref., 1911; cf. Bibl. 234.]

¹ Ehrlich, P., und Hata, S., *Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen* (Syphilis, Rückfallfieber, Hühner-spirillese, Frambösie), mit Beiträgen von Nichols, Iversen, Bitter und Dreyer. Mit 27 Textfiguren und 5 Tafeln. VIII + 164 SS., Berlin, Springer, 1910. Preis 6 M.

Reaktionsfähigkeit der im Atoxyl vorhandenen Amidogruppe war das Atoxyl zu einer Ausgangssubstanz gestempelt, die der Erfüllung des von mir postulierten Prinzips „Zielen lernen durch chemische Variation“ dienen konnte. Der langwierige und mühselige Weg, der sich nun erschloß, führte endlich zum Dioxydiamidoarsenobenzol, das von BERTHEIM dargestellt, von HATA therapeutisch-biologisch analysiert wurde. Wenn man auch zu dieser Substanz vom Atoxyl ausgehend gelangt, so ist der Weg doch ein recht komplizierter, und vom chemischen Standpunkt aus kann man von einer nahen Verwandtschaft des Dioxydiamidoarsenobenzols mit dem Atoxyl kaum mehr sprechen. Zur Illustration sei im folgenden ein kurzes Schema über die Entstehung des Arsenobenzols aus dem Atoxyl wiedergegeben.



Für den weiten Abstand, der sich aus der chemischen Konstitution zwischen Atoxyl und Dioxydiamidoarsenobenzol ergibt, spricht auch der Umstand, daß das neue Präparat im Gegensatz zum Atoxyl und seinen Derivaten (Arsacetin etc.) zur Entstehung von Amaurosen keinen Anlaß gibt.

Für die parasitizide Funktion des Dioxydiamidoarsenobenzols mache ich an erster Stelle den dreiwertigen Arsenrest verantwortlich. In dieser Beziehung sei darauf hingewiesen, daß das Oxyamidophenylarsenoxyd (β) eine besonders starke spirillizide Fähigkeit besitzt — allerdings bei hoher Toxizität — während die entsprechende Oxyamidophenylarsinsäure (α) mit fünfwertigem Arsenrest eine nur sehr geringe Wirksamkeit aufweist.

An zweiter Stelle halte ich die in der Parastellung befindliche Hydroxylgruppe wesentlich für den therapeutischen Effekt. Dabei hatten es schon Erfahrungen bei dem Studium des Trypanrots wahrscheinlich erscheinen lassen, daß bei der Einführung einer salzbildenden Gruppe in Benzolderivate eine Erhöhung der Wirkung eintreten kann, wenn ein weiteres Substituent in Orthostellung zur salzbildenden Gruppe kommt. Bei dem näheren Studium zeigte es sich, daß es Gruppen gibt, welche bei entsprechender Substitution die Wirkung der Arsanilsäure verschlechtern, und die ich als dystherapeutisch bezeichne; zu ihnen gehört die Methyl- und Nitrogruppe, dagegen gehören z. B. die Halogene zu den eutherapeutischen Gruppen. So hat sich gezeigt, daß die Einführung von gewissen Halogenresten in das Arsenophenol die spirillizide Wirkung stark erhöht.² Es zeigte sich aber weiterhin, daß es der Halogensubstitution nicht bedarf, daß vielmehr die Einführung der Amido-gruppe in Orthostellung zur Hydroxylgruppe zu einem maximalen therapeutischen Effekt führt, und so entstand das Dioxydiamidoarsenobenzol.

Was nun den biologischen Teil der Untersuchungen anlangt, so sind meine und meiner Mitarbeiter Studien zunächst in großem Umfange an Trypanosomen ausgeführt worden, die ja durch ihr biologisches Verhalten und besonders durch ihre Übertragbarkeit auf die verschiedensten Tierarten ein ausgezeichnetes Untersuchungsobjekt darstellen. Als einen in praktischer Hinsicht bedeutsamen Fortschritt muß ich hierbei die Auffindung des Arsenophenylglycins bezeichnen, das sich im Tierversuch als ein Mittel von größter trypanozider Wirkung erwies und seine Vorgänger besonders darin übertraf, daß es arsenfeste Trypanosomenstämme noch abzutöten imstande ist. Bei der Erprobung der Arsenophenylglycintherapie bei Tierseuchen ergab sich nun die sehr wichtige Tatsache, daß die Trypanosomen bei den verschiedenen Infektionsarten und auch in den verschiedenen geographischen Gegenden sehr erhebliche Rassendifferenzen aufweisen, die sich in einer mehr oder minder ausgeprägten natürlichen Arsenfestigkeit dokumentieren. Dadurch wird die Aufstellung eines einheitlichen Heilplans vereitelt. Es sind dabei drei Möglichkeiten zu unterscheiden:

1. der Casus faustus, d. h. der Quotient C/T ist gleich $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ oder noch kleiner,
2. der Casus dubius, d. h. der Quotient C/T wird hierbei gleich 1 oder höher, d. h. die wirksame Therapie ist nicht mehr ungefährlich, und
3. der Casus infaustus, dabei wird der Quotient C/T erheblich größer als 1, d. h. die Therapie versagt hier vollständig.

Für diejenigen Erkrankungstypen, die zu dem an zweiter Stelle genannten Fall gehören, dürfte nun eine Kombinationstherapie ganz besonders angezeigt sein. So hat in der Tat BRODEN in Leopoldsville durch die Kombination von Arsenophenylglycin mit Tryparasan besondere Vorteile bei der Behandlung der Trypanosomiasis des Menschen im ersten Stadium erreicht. Dagegen scheint die in Togo vorkommende Form nach den Berichten von RAVENS durch Arsenophenylglycin leichter beeinflußbar zu sein, im Gegensatz zu den ostafrikanischen und den Kongoformen. Das Ideal der Therapia magna sterilisans wird m. E. am ehesten erreicht durch einen möglichst kräftigen Sterilisationsschlag, und wenn die Anwendung eines einzigen Heilstoffes nicht zum Ziele führt, so wird es sich darum handeln, eine

² Von besonderem Interesse ist, daß damit ein fast vollkommener Schwund der trypanoziden Funktion verbunden ist, was nur derart gedeutet werden kann, daß die Einführung von Jod die Avidität des Arsenrestes verringert, wodurch die Verankerung an die Parasiten nicht mehr wesentlich durch den Arsenozzeptor, sondern an erster Stelle durch den nur den Spirillen eigenen Halogenozzeptor erfolgt.

rationelle Kombinationstherapie zu versuchen. Die Schwierigkeiten einer Etappenbehandlung haben sich aus entsprechenden Versuchen mit Arsenophenylglycin, die in Ostafrika vorgenommen wurden, ergeben, und zwar sind es wesentlich drei Umstände, welche die Gangbarkeit dieses an und für sich milderer Verfahrens in Frage stellen:

1. Dosen, die bei einmaliger Anwendung nicht ausreichen, werden auch bei Wiederholung nicht therapeutisch wirksamer,
2. der Eintritt der Überempfindlichkeit, der allerdings beim Dioxydiamido-arsenobenzol lange nicht in dem Maße zu befürchten sein dürfte,
3. der Eintritt einer Arsenfestigkeit der Trypanosomen.

Erst nachdem insbesondere mit Hilfe des Arsenophenylglycins die Grundlagen für eine rationelle Chemotherapie der Trypanosomenerkrankungen gewonnen waren, bin ich mit meinen Mitarbeitern dazu übergegangen, die gewonnenen Erfahrungen auf das Gebiet der Spirillenkrankheiten und insbesondere der Syphilis zu übertragen. Die chemotherapeutischen Untersuchungen bei experimentellen Spirilloseen sind von meinem Mitarbeiter Dr. HATA ausgeführt worden, der in der vorliegenden Monographie einen eingehenden Bericht über seine Versuche erstattet. Ich möchte die Gelegenheit benutzen, um mein Bedauern darüber auszusprechen, daß in der Arbeit HATAS einige historische Unrichtigkeiten vorhanden sind, die von mir erst nach geschehener Drucklegung bemerkt wurden. Dieselben haben vor kurzem bereits durch UHLENHUTH³ eine Rektifikation erfahren. So sei an dieser Stelle hervorgehoben, daß der Nachweis der spirilliziden Wirkung des Atoxyls im Tierversuch zuerst von UHLENHUTH, GROSS und BICKEL geführt worden ist, daß wir besonders UHLENHUTH und seinen Mitarbeitern eine große Reihe wertvoller Arbeiten über die chemotherapeutische Wirkung des Atoxyls bei Spirilloseen verdanken, und daß UHLENHUTH schließlich das atoxylsäure Quecksilber auf Grund experimenteller Erprobung in die Praxis einzuführen suchte. Um die historische Entwicklung der Einführung organischer Arsenpräparate in die Therapie der Trypanosomen- und Spirillenkrankheiten kurz zu rekapitulieren, lasse ich im folgenden die tabellarische Übersicht einiger Daten folgen.

- 1864. JOCHHEIM empfiehlt die Kakodylsäure und berichtet über vorzügliche Erfolge bei Hautkrankheiten, Malaria und Lungentuberkulose.
- 1896 und folgende Jahre. DANLOS und GAUTIER bringen die inzwischen in Vergessenheit geratene Kakodyltherapie zu neuem Aufschwung (subkutane Injektion). GAUTIER zieht auch andere organische Arsenpräparate, insbesondere das Arrhenal, das von BAYER im Jahre 1858 zuerst dargestellte Natriumsalz der Methylarsinsäure, zu therapeutischen Zwecken heran und berichtet über überraschende Erfolge in hartnäckigen Formen der Syphilis und auch in solchen, in denen das Quecksilber versagte.
- 1902. Durch die günstigen Resultate GAUTIERS veranlaßt, stellt MARCHAL mit organischen Arsenpräparaten therapeutische Versuche bei der Dourine, die als eine Art Syphilis der Pferde imponierte, an, und berichtet über günstige Beeinflussung der Krankheit und trypanozide Wirkung.
- 1902. F. BLUMENTHAL und SCHILD führen das von den *Vereinigten chemischen Werken* (Charlottenburg) hergestellte Atoxyl in die menschliche Therapie ein.
- 1905. THOMAS führt das Atoxyl in die Therapie der Trypanosomenkrankheiten ein, das weiterhin auch von AYRES KOPKE, sowie BRODEN und RODHAIN zur Behandlung der Schlafkrankheit benutzt wird.
- 1906/07. R. KOCH berichtet auf Grund großzügiger systematischer Untersuchungen über die Heilerfolge durch Atoxyl bei Trypanosomenkrankheiten.
- 1906. BREINL und KINGHORN wenden das Atoxyl bei der menschlichen Recurrens-spirillose an, gelangen aber zu negativen Ergebnissen.

³ Medizinische Klinik, 1911, No. 5.

1906. Entdeckung der *Konstitution des Atoxyls*.
- 1907 (24. Januar). UHLENHUTH, GROSS und BICKEL berichten über Heilerfolge durch Atoxyl bei der experimentellen Hühnerspirillose und erweisen hiermit zum ersten Mal die spirillizide Wirkung des Atoxyls im Tierversuch. Sie teilen gleichzeitig mit, daß entsprechende Versuche mit Recurrensspirillen und den Spirochäten der Syphilis im Gange seien.
1907. 1. Mitteilung über *Arsacetin*.
- 1907 (13. Februar). LASSAR berichtet über Heilversuche mit Atoxyl bei Syphilis, die er, veranlaßt durch die günstigen Ergebnisse R. KOCHS bei der Schlafkrankheit, bereits im Jahre 1906 begonnen hat, ohne jedoch zu Heilresultaten zu gelangen.
- 1907 (16. März und 13. April). SALMON berichtet als erster über Heilerfolge durch Atoxyl bei der Syphilis des Menschen, die in der Folge durch LASSAR, UHLENHUTH, HOFFMANN und ROSCHER, HALLOPEAU, NEISSER, LESSER und andere bestätigt werden.
- 1907 (15. Mai). LASSAR berichtet über günstige Resultate bei der Atoxylbehandlung der Syphilis mit großen Dosen.
- 1907 (15.—30. Mai). UHLENHUTH, HOFFMANN und ROSCHER berichten über Heilwirkung des Atoxyls bei experimenteller Syphilis und über günstige Wirkung beim Menschen.
1907. GLAUBERMANN berichtet über den Einfluß des Atoxyls auf das Rückfallfieber nach Untersuchungen, die auf Veranlassung UHLENHUTHS beim Menschen vorgenommen wurden.
1908. 1. Mitteilung über *Arsenophenylglycin*.
1908. UHLENHUTH und MANTEUFEL berichten über das atoxylsaure Quecksilber.
1909. Beginn der Erprobung des *Dioxydiamidoarsenobenzols*.

Zu der vorstehenden Übersicht möchte ich bemerken, daß danach die Vorteile der organischen Arsenpräparate seit langer Zeit bekannt waren. Nachdem das Arsen an und für sich schon seit alters her als ein wirksames Mittel gegen Syphilis galt, war es daher kein Wunder, daß auch die organischen Präparate bei den syphilitischen Infektionen erprobt wurden. Auch die nahen Beziehungen, welche zwischen der Syphilis und Trypanosomenkrankheiten bestehen, haben schon vor der Entdeckung des Syphiliserregers sich dem Forscher dokumentiert, wie das die Tatsache zeigt, daß von MARCHAL auf Veranlassung GAUTIERS und auf Grund der günstigen Erfolge bei Syphilis organische Arsenpräparate zur Behandlung der Dourine herangezogen wurden. Als dann die günstige Wirkung des Atoxyls bei Trypanosomeninfektionen bekannt wurde, haben natürlich eine große Reihe von Syphilidologen auch diese Substanz bei der Syphilis und anderen Spirilloseen zu erproben gesucht. BREINL und KINGHORN, die wohl zum ersten Male über Versuche berichteten, denen dieser selbstverständliche Gedankengang zugrunde lag, hatten negative Ergebnisse bei der menschlichen Recurrens, UHLENHUTH, GROSS und BICKEL konnten dann zuerst über Heilwirkung des Atoxyls bei der experimentellen Hühnerspirillose berichten, SALMON zuerst bei der Syphilis des Menschen. Für mich kamen zunächst Versuche bei Spirilleninfektionen gar nicht in Betracht, weil ich von vornherein der Ansicht war, daß das Atoxyl als Syphilismittel bei den schon von der Schlafkrankheitsbehandlung her bekannten erheblichen Nebenwirkungen eine wesentliche Aussicht auf praktischen Erfolg nicht haben könnte. Ich habe daher die für die experimentelle Arbeit vorteilhafteren Trypanosomeninfektionen gewählt, um, von der bekannten trypanoziden Wirkung des Atoxyls ausgehend, nach den von mir vor vielen Jahren ausgesprochenen Prinzipien ein rationelles chemotherapeutisches System des Atoxyls und seiner Derivate zu schaffen. Und das ist mir, wie ich wohl glauben darf, auch gelungen. Ich erwähne hier nur die Entdeckung der chemischen Konstitution des Atoxyls im Jahre 1906 als Basis für den weiteren synthetischen Aufbau und auch

als Basis für das atoxylsaure Quecksilber UHLENHUTHS, ferner die Erkenntnis der pharmakodynamischen Bedeutung des dreiwertigen Arsenrestes und das systematische Studium der Substitutionsprodukte sowie der arzneifesten Trypanosomenstämme. So ist die Auffindung des Dioxydiamidoarsenobenzols als die Frucht des von mir inaugurierten innigen Zusammenarbeitens von synthetischer Chemie und therapeutischer Biologie zu bezeichnen. Daß ich dann schließlich nach jahrelangen Trypanosomenstudien die gewonnenen Erfahrungen auch mit Erfolg auf das Gebiet der Spirilleninfektionen übertragen konnte, darin erblicke ich kein besonderes Verdienst, aber daß es gelang, auf Grund der von mir formulierten Prinzipien eine Substanz zu schaffen, welche alle bisher bekannten spirilliziden Mittel an Wirksamkeit und Mangel an Nebenwirkungen übertrifft, das genügt mir, um zu glauben, daß ich auch in der biologischen Therapie der Syphilis auf eigenem Gebiet stehe. Ich kann in dem erreichten Erfolge lediglich eine Bestätigung der Richtigkeit der von mir gewiesenen und vertretenen Arbeitsrichtung erblicken.

Was nun die experimentellen Studien HATAS⁴ anlangt, so möchte ich hier auf die methodologischen Einzelheiten nicht näher eingehen und verweise in dieser Beziehung auf das Original. Aus den Ergebnissen sei folgendes berichtet.

I. *Versuche mit Recurrens*. Von 200 Farbstoffen verschiedener Gruppen erwiesen sich nur Farbstoffe der Thiazinreihe und Benzidinfarbstoffe im Reagenzglase von parasitizider Wirkung. Jedoch versagten die ersten im Tierversuch vollständig (Überwiegen der Organotropie), während einige Vertreter der letzteren eine nur sehr geringe Wirkung auszuüben imstande waren.

Von den Arsenikalien ließ das Atoxyl bei subkutaner Injektion bei Mäusen eine Heilwirkung nicht erkennen; nur bei Verfütterung wurde eine gewisse Wirkung erzielt. Arsacetin erwies sich etwas günstiger als Atoxyl, ohne jedoch zu dauernden Erfolgen zu führen. Auch das auf Trypanosomen so stark wirkende Arsenophenylglycin erwies sich bei der Recurrensspirillose nur sehr wenig wirksam.

Dagegen erwies sich bei den neueren im Speyerhaus von BERTHEIM dargestellten Präparaten bereits das Arsenophenol, das durch die in Parastellung befindliche Hydroxylgruppe ausgezeichnet ist, von guter Wirkung, die sich sogar in einem dauernden Heilerfolge bei zweimaliger Injektion hoher Dosen dokumentierte. Weniger wirksam waren das Tetrachlor- und das Tetrabromarsenophenol. Dagegen ist durch eine bessere Wirkung die Dichlorphenolarsinsäure ausgezeichnet, die jedoch wegen ihrer erheblichen Nebenwirkungen auf das Nervensystem (die Mäuse werden zu Tanzmäusen) von der praktischen Verwendung auszuschalten ist.

Von stärkster Wirksamkeit erwies sich das Dioxydiamidoarsenobenzol und sein salzaures Salz.⁵ Es gelang mit diesem Mittel, bei Mäusen bereits durch eine einmalige Injektion dauernde Heilung zu erzielen, und zwar betrug dabei der für die Beurteilung wichtige Quotient C/T gleich $1/2,7$. Bei zweimaliger Anwendung wurde letzterer auf $1/3,3$, bei dreimaliger auf $1/5—1/7$ reduziert. Die Heilversuche bei Ratten ergaben im wesentlichen entsprechende Resultate; das Verhältnis C/T gestaltet sich hier sogar noch etwas günstiger als bei Mäusen. Auch war bei Ratten die Schutzwirkung des Mittels eine ausgesprochenere, indem 48 Stunden nach der Injektion noch eine vollkommene Resistenz gegenüber der Injektion bestand. Mit diesen bisher unerreichten Erfolgen bei Mäuse- und Rattenrecurrens war das vollständige Fehlen unangenehmer Nebenerscheinungen verbunden.

Es wurden außerdem noch eine Reihe von Derivaten und Oxydationsprodukten des Dioxydiamidoarsenobenzols untersucht (Jodarsenoamidophenol, Arsenooxy-

⁴ Hata, S., *Experimentelle Grundlage der Chemotherapie der Spirillosen*, I. c. p. 1—85.

⁵ Prinzipiell sind beide Substanzen gleichwertig, da die Lösung des Dioxydiamidoarsenobenzols in Natronlauge erfordert, sein salzaures Salz mit Natronlauge alkaliert wird und sich derart in beiden Fällen das Natronsalz des Dioxydiamidoarsenobenzols bildet. Das Dichlorhydrat (660) hat jedoch den Vorteil, daß sich der beim Neutralisieren frisch ausfallende Niederschlag in weniger Alkali löst, als zur Lösung des trockenen Dioxydiamidoarsenobenzols erforderlich ist.

phenylharnstoff, Acetaminoarsenophenol, Verbindungen von Dioxydiamidoarsenobenzol mit Phloroglycinaldehyd, Kombinationsprodukt aus Dioxydiamidoarsenobenzol und Resorcytaldehyd). Von diesen ist das Acetaminoarsenophenol insofern erwähnenswert, als der Quotient C/T kleiner ist als beim Dioxydiamidoarsenobenzol. Jedoch erwies sich das Präparat beim Kaninchen als giftiger und von geringerer Heilwirkung bei der Hühnerspirillose und der Kaninchensyphilis. Eigentümlich war die langandauernde und nach der Injektion zunehmende Schutzwirkung der Verbindung von Dioxydiamidoarsenobenzol mit Phloroglycinaldehyd, was wohl auf eine Spaltung der Substanz in ihre Komponenten im Tierkörper hindeutet. Dadurch ist auch die relativ schwache Heilwirkung des Präparates erklärlich, das im übrigen auch im Entstehen von starken Infiltrationen und Nekrosen an der Injektionsstelle Nachteile besitzt. Ähnlich wirkte das Kombinationsprodukt aus Dioxydiamidoarsenobenzol und Resorcytaldehyd.

Von anderen Arsenikalien wurde noch die dem Dioxydiamidoarsenobenzol entsprechende AsO-Verbindung, das Amidophenylarsenoxyd, geprüft, bei dem aber das Verhältnis C/T ungünstiger war, und die Amidophenylarsinsäure, der unangenehme Nebenwirkungen, wie der Dichlorphenylarsinsäure, zukommen. In dem atoxylsauren Quecksilber wurde nur eine geringe Wirkung auf Mäuserecurrents ohne Dauerheilung gefunden, verschiedene andere Verbindungen von Quecksilber, Wismut, Antimon, Chinin, Salicylsäure ergaben ein negatives Resultat. Nach alledem ist dem Dioxydiamidoarsenobenzol die beste Wirkung zuzuschreiben, sowohl wegen seiner verhältnismäßigen Ungiftigkeit, als auch wegen des günstigen Verhaltens seiner Heildosis gegenüber der Dosis tolerata.

II. Versuche mit Hühnerspirillose. Mit Farbstoffen wurden hierbei im Tierversuch keine nennenswerten Resultate erhalten, während im Reagenzglase Wirkungen beobachtet wurden, wie auf Recurrensspirillen.

Was die Arsenikalien anlangt, so dürfte es, um die Überlegenheit des Dioxydiamidoarsenobenzols zu demonstrieren, genügen, das Verhältnis C/T bei den einzelnen untersuchten Substanzen anzuführen. Es betrug beim:

Atoxyl: 1:2
atoxylsauren Quecksilber: 1:2,5
Arsacetin: 1:3,3
Arsenophenylglycin: 1:3,3
Amidophenolarsenoxyd: 1:20
Dioxydiamidoarsenobenzol: 1:58.

Zu bemerken ist noch, daß sich beim Dioxydiamidoarsenobenzol auch im Schutzversuche eine lang andauernde präventive Wirkung des Mittels ergab. Die Ursache dafür ist darin gelegen, daß die Injektionen intramuskulär ausgeführt wurden und an der Injektionsstelle infolge der eintretenden Nekrosen ein Depot des Mittels lange Zeit liegen bleibt. Dementsprechend ist bei intravenöser Injektion die Dauer der Schutzwirkung ganz erheblich reduziert.

III. Versuche bei Syphilis an Kaninchen. Die Heilversuche mit Dioxydiamidoarsenobenzol an Kaninchen wurden sowohl bei experimenteller Keratitis syphilitica wie bei der Skrotumsyphilis ausgeführt. Die Injektion erfolgte intravenös, und es ergab sich, daß 0,006 g des Mittels pro Kilogramm imstande sind, ausgesprochene Keratitis dauernd zu heilen. Die Skrotumsyphilis hat den Vorteil, daß die Beurteilung der Heilwirkung nicht ausschließlich nach dem Krankheitsbilde geschehen muß, sondern daß man hier häufiger auf das Vorhandensein von Spirochäten untersuchen kann. Es zeigte sich hierbei, daß man mit einer einzigen Injektion die Spirochäten vollständig und sofort vernichten kann und der Schanker innerhalb 2—3 Wochen glatt ausheilt. Die Grenze der sofort sterilisierenden Dosis lag zwischen 0,015 und 0,01 g pro Kilogramm. Das Verhältnis C/T betrug 1:7 bis 1:10, jedoch gelang es

auch mit geringeren Dosen (bis 0,005 g), bei denen noch einige Tage nach der Behandlung die Spirochäten nachweisbar waren, definitive Heilung zu erzielen. Die Versuche mit Arsenophenolglycin und Amidophenolarsenoxyd ergaben auch hier die Überlegenheit des Dioxydiamidoarsenobenzols.

Aus den Untersuchungen HATAS ergibt sich also, daß von den Chemozeptoren der Spirochäten der Arsenozeptor und der Oxyamidozeptor dadurch besondere Bedeutung haben, daß ihre Avidität zu den entsprechenden Atomgruppierungen der Chemikalien erheblich stärker ist als die der gleichen Rezeptoren des Wirtsorganismus, und „daß wir in dem Dioxydiamidoarsenobenzol ein Mittel in der Hand haben, mit dessen Hilfe es gelingt, die beiden in den Spirochäten vorhandenen Rezeptoren so anzugreifen, daß die Parasiten im Tierkörper ohne Gefahr für diesen leicht vernichtet werden, d. h. die mit Spirochäten infizierten Tiere glatt zu heilen.“

Dem ausführlichen Bericht HATAS schließen sich einige kurze Mitteilungen über die praktische Erprobung des Dioxydiamidoarsenobenzols an.

NICHOLS⁶ berichtet über Heilversuche mit Dioxydiamidoarsenobenzol an Kaninchen, die mit den Spirochäten der Frambösie infiziert waren, es gelang ihm, durch eine einzige Injektion die Hodenaffektion dauernd zu heilen.⁷ 24 Stunden nach der Behandlung konnten Spirochäten nicht mehr gefunden werden, das Verhältnis C/T betrug 1:20 bis 1:25.

IVERSEN⁸ berichtet über die Anwendung des Dioxydiamidoarsenobenzols bei der menschlichen Recurrenserkrankung. Das Mittel ist danach imstande, in der Dosis von 0,2—0,3 g an einem beliebigen Tage eines beliebigen Anfalls spätestens in 20 Stunden den Anfall zu kupieren und in 92 Proz. aller Fälle (55) einen weiteren Anfall zu verhüten. Die Spirochäten verschwinden innerhalb 4—10 Stunden nach der Injektion aus dem Blute vollständig. Dem Mittel wird gegenüber dem Atoxyl und dem Arsacetin eine weit überragende Wirksamkeit zugeschrieben.

BITTER und DREYER⁹ berichten über eine geringe Anzahl von 13 Recurrenspatienten, die mit Dioxydiamidoarsenobenzol behandelt wurden, und schreiben dem Mittel ebenfalls eine rapide Wirkung zu.

Wenn ich nun das Fazit aus dem bisher vorliegenden Material der Prüfung des Dioxydiamidoarsenobenzols bei der Syphilis des Menschen ziehe,¹⁰ so darf ich wohl zunächst bemerken, daß trotz der ausgezeichneten Resultate, welche HATA im Tierversuch erhalten hatte, bei der Übertragung in die menschliche Therapie größte Vorsicht geboten war, und zwar wesentlich deshalb, weil man mit einer mehr oder weniger verbreiteten individuellen Überempfindlichkeit rechnen mußte, einem Faktor der die allgemeine Anwendung des Arsacetins und des Arsenophenylglycins in der Therapie der Syphilis scheitern ließ. Zwar wird man bei einem chemotherapeutischen Fortschritt wohl niemals auf eine absolute Ungiftigkeit des Mittels rechnen können, denn es liegt in der Natur der antiparasitären Wirksamkeit begründet, daß das Heilmittel nicht völlig indifferent sein kann. Erfreulicherweise hat sich aber allgemein gezeigt, daß die Gefahrchance, welche das Dioxydiamidoarsenobenzol in der menschlichen Therapie bietet, eine minimale ist. Von den Übelständen der Behandlung ist zunächst die besonders im Anfang der Anwendung oftmals eingetretene starke Schmerhaftigkeit zu nennen. Es handelt sich hierbei

⁶ Nichols, H. J., Vorläufige Mitteilung über die Wirkung der Ehrlichschen Substanz 606 auf *Spirochaeta pertenuis* im Tierkörper, *I. c. p. 86—89.*

⁷ Inzwischen sind auch von Strong und Castellani bei der Frambösie des Menschen beste Erfolge erzielt worden.

⁸ Iversen, J., Chemotherapie des Recurrens, *I. c. p. 90—108.*

⁹ Bitter und Dreyer, Kurze Mitteilung über die im Kairo-Infektions-Hospital behandelten Fälle von Rückfallfieber, *I. c. p. 109—113.*

¹⁰ cfr. hierzu Ehrlich, P., Schlußbemerkungen, *I. c. p. 114—164.*

um eine reflektorische Nervenreizung, die bei Verwendung der sauren und alkalischen Lösung besonders dann eintritt, wenn die Lösung bei der Injektion in Nervenstämme gelangt. In einem Falle ist hierdurch durch eine Art Shock der Tod eingetreten. Daß es sich hierbei aber nicht um eine toxische, sondern um eine reflektorische Wirkung handelt, ergibt sich daraus, daß bei der intravenösen Injektion, trotz der für die toxische Wirkung günstigeren Bedingungen, Störungen dieser Art niemals eingetreten sind.¹¹

Nach den Erfahrungen, die bei der Anwendung des Atoxyls und des Arsacetins gemacht wurden, mußte man als Nebenwirkung besonders Augenschädigungen befürchten. Wie schon erwähnt, ist mir bisher noch kein einziger Fall von Erblindung bei Anwendung des Dioxydiamidoarsenobenzols bekannt geworden.¹² Das Mittel hat sich sogar auch in einer Anzahl von syphilitischen Augenerkrankungen aufs beste bewährt. Abgesehen von vorübergehenden Albuminurien finden nach den bisherigen Erfahrungen Schädigungen der Niere und anderer Organe nicht statt. Zwar sind 4 Todesfälle nach Anwendung des Mittels beschrieben worden, es handelt sich jedoch hier um Todeskandidaten mit schwersten Degenerationen des Zentralnervensystems, bei denen die Anwendung des Mittels von vornherein eine Gefahr bedeuten mußte und wohl nur noch als Ultimum refugium erfolgte. Die Ursachen, welche die Anwendung des Mittels bei Paralyse und schweren Degenerationen des Nervensystems gefährlich erscheinen lassen, sind darin gelegen, daß, wie durch die HERXHEIMERSche Reaktion bei den syphilitischen Hautaffektionen allgemein bekannt ist, durch die medikamentöse Behandlung entzündliche Reaktionen in dem syphilitischen Gewebe entstehen können, die dann, wenn der Sitz der Reaktion sich an lebenswichtiger Stelle befindet, eine besondere Gefahr bedeuten müssen. Dann können wohl aber auch bei Paralyse und schweren Nervenkrankheiten Herzveränderungen zum tödlichen Ausgang beitragen. Nach alledem wird man in den schweren Erkrankungen des Zentralnervensystems Fälle zu erblicken haben, in denen die Anwendung des Mittels kontraindiziert ist. Und das Dioxydiamidoarsenobenzol unterscheidet sich in diesen Kontraindikationen nicht von den Quecksilberpräparaten und dem Jodkalium. Ferner erscheint es mir ratsam, in Fällen von Herzaffektionen und Aneurysmen der Gefäße wegen der Gefahr des Platzens aneurysmatischer Stellen durch Blutdrucksteigerung von der Anwendung des Mittels abzusehen, ebenso dann, wenn bereits atrophische Vorgänge im Opticus bestehen. Dagegen scheint mir auch in den schwersten Fällen syphilitischer Erkrankungen und syphilitischer Kachexie ein Hindernis für die Behandlung mit Dioxydiamidoarsenobenzol nicht zu bestehen, die Erfolge scheinen im Gegenteil gerade bei den schweren und malignen Formen um so prompter und günstiger einzutreten. Gerade in Fällen der schweren ulzerösen Lues, von maligner Syphilis, von Psoriasis palmaris mit mikropapulösen Syphiliden, sowie in den durch Quecksilber nicht beeinflußbaren Fällen ist die Anwendung des Dioxydiamidoarsenobenzols dank seiner ausgesprochenen Überlegenheit gegenüber dem Quecksilber besonders indiziert.

An der spezifischen Einwirkung des Dioxydiamidoarsenobenzols auf die syphilitischen Prozesse ist nach dem vorliegenden, sich auf mehr als 30000 Fälle erstreckendem Material nicht mehr zu zweifeln, und daß es sich um ein parasitotropes Mittel handelt, dafür sprechen folgende Momente:

¹¹ Ich möchte heute nach dem vorliegenden Tatsachenmaterial der intravenösen Applikationsweise unter allen Umständen den Vorzug geben. Bei aller Anerkennung der methodischen Vorteile, welche die Einführung der neutralen Suspensionen durch die Schmerzlosigkeit im Anfang der Behandlung besaßen, sind doch die Unannehmlichkeiten bei der subkutanen und intramuskulären Injektion durch die mangelhafte Resorption und die Entstehung von langandauernden Infiltraten und Nekrosen so erhebliche, daß ich jetzt, da man die intravenöse Injektion nach vielfacher Erfahrung als gefahrlös bezeichnen kann, dieselbe unbedingt an erster Stelle empfehlen zu müssen glaube. Als Dosen kommen hierbei im allgemeinen 0,4 g der Substanz in alkalischer Lösung in Betracht, und es liegen keine Bedenken vor, die intravenöse Injektion derart zu wiederholen.

¹² Besonders hinweisen möchte ich darauf, daß die mehrfach beschriebenen, nach der Injektion von Salvarsan beobachteten Nervenerscheinungen auf Grund des vorliegenden Materials nicht als die Folgen toxischer Wirkungen des Präparates aufzufassen sind, vielmehr syphilitische Neurorezidive darstellen, die teilweise durch eine erneute Salvarsan-injektion geheilt werden können und auch bei Quecksilberbehandlung zur Beobachtung gelangen.

1. Das rasche Verschwinden der Spirochäten nach der Injektion. Es sei hierbei angeführt, daß ASCOLI und PASINI sogar schon nach minimalen Dosen von 0,025 bis 0,05 g ein Verschwinden der Spirochäten für 5—10 Tage eintreten sahen.

2. Das Verschwinden der Wassermannschen Reaktion. In dieser Hinsicht lauten zwar die Angaben verschiedenartig, immerhin aber hat sich ergeben, daß in einer großen Anzahl der Fälle die vorher positive Wassermannsche Reaktion mehr oder weniger rasch abklingt und negativ wird. Das insbesondere bei Primäraffekten und gewissen Formen maligner Lues öfter beobachtete Umschlagen der vorher negativen Reaktion in eine positive dürfte gleichfalls im Sinne der spirilliziden Funktion des Mittels sprechen, denn man muß ja wohl die Blutveränderung, welche sich in der positiven Wassermannschen Reaktion dokumentiert, als eine Folge der Resorption von Bestandteilen der Spirochätenleiber auffassen, und die durch die Injektion des Mittels erfolgende Abtötung der Spirochäten kann offenbar die vorher in nicht genügender Menge in den Kreislauf gelangten Stoffe mobilisieren und dadurch die biologische Reaktion auslösen.

3. Das Entstehen von spezifischen Antikörpern infolge der Behandlung mit Dioxydiamidoarsenobenzol. In dieser Hinsicht ist an erster Stelle die Heilung hereditär syphilitischer Säuglinge durch die Milch ihrer mit dem Mittel behandelten Mütter zu erwähnen, Beobachtungen, wie sie zuerst von TAEGE und DUHOT, später von DOBROWITS und RAUBITSCHEK mitgeteilt wurden. In gleichem Sinne sprechen Mitteilungen von PLAUT, MARINESCU, MEIROWSKY und SCHOLTZ, die durch Injektion von Blutserum mit Dioxydiamidoarsenobenzol behandelter Fälle eine deutliche Beeinflussung syphilitischer Affektionen eintreten sahen. Ich möchte dieses Auftreten der Antikörper, deren Nachweis bisher nicht gelang, auf den durch die massenhaft erfolgende Abtötung der Spirochäten ausgelösten Ictus immunisatorius zurückführen.¹³

Im Sinne der spezifischen Wirkung des Präparates kann man vielleicht auch die zuweilen überraschend erfolgende schmerzstillende Wirkung des Mittels auffassen. Wenn man nämlich annimmt, daß für die starke Schmerhaftigkeit gewisser syphilitischer Affektionen Reizstoffe verantwortlich sind, die von den Spirochäten ausgehen, so wird man als Ursache der raschen Beeinflussung eine spezifische Avidität zwischen diesen Reizstoffen und dem Dioxydiamidoarsenobenzol annehmen dürfen, dem dann eine Wirkung nach Art eines Syphilisantitoxins zuzuschreiben wäre.

Als nichtspezifisch dürfte freilich die schnelle Heilung anzusehen sein, die man häufig bei den schweren ulzerösen Formen zu sehen Gelegenheit hat. Das Präparat dürfte hier, wie bereits KROMAYER ausgeführt hat, eine rasche Resorption des pathologischen Gewebes und Epithelproliferationen bewirken.¹⁴

Aus den zahlreichen Erfahrungen, welche in rascher Folge die Therapie der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol gezeigt haben, ergibt sich wohl schon heute, daß das neue Präparat ein Mittel darstellt, welches den chemotherapeutischen Forderungen, die man auf Grund der früheren Erfahrungen bei den syphilitischen Krankheitsprozessen aufzustellen berechtigt ist, zum mindesten vollkommen entspricht. Ich glaube sogar, daß man nicht zu optimistisch urteilt, wenn man in dem Dioxydiamidoarsenobenzol bereits einen Fortschritt gegenüber dem bisher für Syphilis in Betracht kommenden Arzneischatz erblickt. Denn es ist sowohl nach den Erfahrungen des Experiments, wie auch denjenigen der menschlichen Therapie nicht zu bezweifeln, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol nach Schnelligkeit und Intensität der Wirkung das stärkste spirillozide Mittel darstellt, das wir bisher

¹³ Nach neueren Untersuchungen Friedbergers wird man hierbei auch zu berücksichtigen haben, daß die Antikörperbildung durch das Arsenobenzol infolge einer auf die Antikörper produzierenden Gewebe ausgeübten Reizwirkung eine erhebliche Steigerung erfährt.

¹⁴ Bei der überraschend schnellen Heilung von syphilitischen ulzerösen Erkrankungen der Mund- und Rachenhöhle dürfte freilich noch ein anderer Modus in Betracht kommen, indem es sich um Doppelinfektionen handeln dürfte. Wenigstens weisen hierauf die interessanten Untersuchungen Gerbers hin, aus denen sich ergibt, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol auch auf infektiöse Prozesse durch Mundspirochäten eine ausgezeichnete Wirkung ausübt.

besitzen. Neben der Tatsache des raschen Schwindens der Spirochäten möchte ich hierfür auch die bereits erwähnte, im Gefolge der Behandlung auftretenden Antikörperbildung hervorheben. Wenn man nämlich für die Entstehung der Antikörper die massenhafte Abtötung der Spirochäten und die sich daran anschließende Resorption ihrer Leibessubstanz verantwortlich macht, so ist der Schluß berechtigt, daß die spirillizide Funktion des Dioxydiamidoarsenobenzols diejenige der bisher verwendeten Medikamente wenigstens quantitativ erheblich übertreffen muß.¹⁵

Als besonders wichtig in theoretischer und praktischer Hinsicht möchte ich noch die Tatsache hervorheben, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol in bezug auf die verschiedenen Parasitenarten durch eine nicht unerhebliche Polytropie der Wirkung ausgezeichnet ist. So wirkt es bei einer Reihe von Spirillenerkrankungen (Syphilis, Recurrens, Frambösie, Hühnerspirillose) gleichmäßig gut und ebenso bei Trypanosomeninfektionen, wie sich aus Tierexperimenten wie auch aus Erfahrungen von BRODEN an schlafkranken Menschen ergeben hat, in bisher befriedigender Weise. Auch bei Malaria ist, wie IVERSEN und NOCHT festgestellt haben, das Dioxydiamidoarsenobenzol wirksam, und auch bei Variola sind von HALLER bereits Heileffekte erzielt worden, wofür Tierversuche von MARKS mit Vaccine eine Stütze erbracht haben, während frühere Tierversuche von UHLENHUTH mit Atoxyl und Atoxylversuche GONDERS bei Malariakranken negative Resultate ergaben. Als Ursache dieser vielseitigen Wirkung des Dioxydiamidoarsenobenzols neige ich den Orthoamido-phenolrest verantwortlich zu machen, der in einer Reihe verschiedener Parasitenarten die entsprechenden Rezeptoren vorfinden dürfte.

¹⁵ Inwieweit es möglich sein wird, durch das Dioxydiamidoarsenobenzol Dauerheilung zu erreichen und die Therapiesans magna bei der Syphilis durchzuführen, das sind Fragen, deren Beantwortung sich meiner Ansicht nach heute noch nicht präzisieren läßt. Vorläufig ist der Beweis hierfür natürlich nur in den seltensten Fällen durch eine erfolgte Reinfektion zu erbringen. Ich möchte aber nicht unerwähnt lassen, daß dies in 3 Fällen (*Milian*) bereits gelungen ist. Andererseits sind eine ganze Reihe von Fällen bekannt, in denen die Patienten auch nach 5—6 Monaten nach der Behandlung keine Erscheinungen bei negativem Wassermann darboten, und besonders instruktiv sind in dieser Hinsicht die Berichte von *Arning, Duhot, Gennrich, Kopp, Schreiber, Tänzer, Werther, Zeissl* u. a. über abortive Heilerfolge im Frühstadium. Natürlich wird es sich empfehlen, wenn angängig, energisch zu behandeln und nach den vorliegenden Erfahrungen dürfen einer 2—3-maligen Injektion in den meisten Fällen keine Bedenken entgegenstehen.

Zu den vorstehenden Bemerkungen von Paul Uhlenhuth*

P. EHRLICH

Zu den Ausführungen UHLENHUTHS bemerke ich folgendes:

1. UHLENHUTHS Darstellung, auf welche ich an anderer Stelle ausführlicher zurückkommen werde, erweckt den Eindruck, als ob ich seine und seiner Mitarbeiter Verdienste um die Chemotherapie der Spirillosen erst in der vorstehenden Arbeit gewürdigt hätte. Demgegenüber stelle ich fest:

Ich habe in der vorstehenden Arbeit nichts bekannt, was ich nicht bereits in meiner Monographie gesagt habe, und lediglich einige historische Unrichtigkeiten HATAS, die mir entgangen waren, berichtigt. UHLENHUTHS und seiner Mitarbeiter Arbeiten habe ich in meiner Monographie durchaus gewürdigt, indem ich p. 137 erklärte:

„Es gebührt also UHLENHUTH und seinen Mitarbeitern das Verdienst, im Experiment zuerst eine Heilwirkung des Atoxyls bei gewissen Spirilleninfektionen nachgewiesen und die Übertragbarkeit dieses Ergebnisses auf die menschliche Therapie betont und selbst ausgeführt zu haben.“

2. Nachdem das Atoxyl in der Bekämpfung der Schlafkrankheit sich bewährt hatte, und nachdem SCHAUDINN die biologischen Beziehungen zwischen Trypanosomen und Spirochäten nachgewiesen hatte, war es für die Fachgenossen, die einer Chemotherapie der Spirochätenkrankheiten Interesse und Verständnis entgegenbrachten, mehr als naheliegend, auch therapeutische Versuche mit Atoxyl bei Syphilis anzustellen. Ich will hierfür nur einige Belege angeben:

LASSAR sagt (Berl. klin. Wochenschr., 1907, No. 12):

„Ich möchte noch hinzufügen, daß, ehe die Arbeiten von UHLENHUTH, BICKEL und GROSS erschienen waren, vielmehr in dem Augenblick, als die Nachrichten von ROBERT KOCH aus Ostafrika kamen, welche die großen Erfolge bei der Schlafkrankheit, bei Spirochäten- und ähnlichen Krankheiten in Erinnerung riefen, ich es als selbstverständlich erachtete, auch die jüngste Spirochätenkrankheit, die Syphilis, in Angriff zu nehmen. Ich habe an einer großen Reihe von Patienten im ganzen mehrere Hundert Injektionen mit Atoxyl vorgenommen und vornehmen lassen, aber leider mit einem vollkommen negativen Resultat.“

Und NEISSER erklärt in seinem ausführlichen Werk (Beitr. z. Pathol. der Syphilis, p. 262):

„Auch unsere Untersuchungen stammen aus derselben Zeit, und sind, wenn auch später veröffentlicht, doch ganz unabhängig von UHLENHUTH und HOFFMANN durchgeführt worden.“¹

Was das atoxylsaure Quecksilber anbetrifft, auf dessen Herstellung UHLENHUTH — er spricht sogar von Synthese — so großen Wert legt, so habe ich nur zu bemerken, daß die Herstellung des einfachen Salzes überhaupt erst durch die von mir erwiesene Konstitution des Atoxyls ermöglicht worden ist. NEISSER äußert sich in seinem Buch (Beitr. z. Pathol. d. Syphilis, p. 304) folgendermaßen über das atoxylsaure Quecksilber:

„In Breslau haben wir dann mit einem von uns den Elberfelder Farbenfabriken gelieferten atoxylsauren Quecksilber (Hydrargyrum arsanilicum) Versuche angestellt. (Das Patentansuchen wurde bereits 1907 eingereicht.) Unsere Versuche wurden be-

* [Reprinted from *Z. Immun. Forsch.*, II. Ref., 1911; cf. the following paper, p. 392, and Bibl. 235.]

¹ Ich weiß auch, daß Neisser bei seiner Ausreise nach Java im Jahre 1906 Trypanrot und Atoxyl für seine therapeutischen Affenversuche mitgenommen hat.

gonnen und abgeschlossen viele Monate vor den von UHLENHUTH und MANTEUFEL veröffentlichten. Auch MEMELI und CIUFFO haben bereits vor UHLENHUTH (Juli 1908) mit Aspirochyl (Paraaminophenylarsinatodimercurio) ein analoges Präparat empfohlen. Wir haben aber unsere Versuche (sowohl bei Tieren wie bei Menschen) nicht sehr lange fortgeführt, weil wir wesentliche Vorzüge namentlich bei der Verwendung in der Menschentherapie nicht erkennen konnten. Nach unserer Überzeugung entspricht das atoxylsäure Quecksilber in seiner Wirksamkeit ungefähr einem salicylsäuren Quecksilber.“

Noch weit ungünstiger urteilt ZIELER. Ich selbst habe, wie aus meinem Buche ersichtlich, schon im Jahre 1906 die Herstellung des atoxylsäuren Quecksilbers bei den Charlottenburger Werken angeregt, wenn ich auch, nachdem die kombinierte Anwendung von Quecksilber und Arsen seit alters her bekannt war und die Doppelverbindung des kacodylsauren Quecksilbers mit ungefähr ähnlichem Erfolge wie das atoxylsäure Quecksilber eingeführt worden ist, keinen besonderen Wert hierauf gelegt habe. Ich führe diese Feststellung überhaupt nur an als ein Beweismittel, daß schon im Jahre 1906 die Bekämpfung der Syphilis in meinem Arbeitsprogramme enthalten war.

Bei dieser Sachlage muß es auf das sonderbarste berühren, wenn UHLENHUTH den Anschein erwecken will, als ob ich erst auf seine Hinweise hin die Behandlung der Syphilis mit Arsenikalien und die Arbeiten, welche zum Salvarsan führten, ins Auge gefaßt hätte. Ich habe auch bereits in meinem Buche erwähnt, daß ich schon mit LASSAR die Behandlung der Lues mit Arsacetin besprochen hatte und kann dem noch hinzufügen, daß ich mit meinem Freund ALBERT NEISSER verabredet hatte, ihm alle im Speyerhause hergestellten Arsenprodukte, die therapeutisch von Bedeutung sein könnten, für seine Affenversuche nach Java nachzusenden. Das geht ja ohne weiteres aus NEISSENS Werk hervor, der im Laufe der Jahre eine Reihe von Arsenprodukten, die im Speyerhause hergestellt waren, bei Syphilis geprüft hat.

Unter diesen Umständen hatte ich gar keine Veranlassung, die von uns erzeugten Substanzen im Speyerhause selbst bei Syphilis zu prüfen, da die Untersuchung in den allerbesten Händen war und an Affen durchgeführt werden konnte, die für die Beurteilung des Heileffektes natürlich viel wertvoller waren, als andere, dem Menschen weniger nahestehende Tierspezies.

Wenn ich noch hinzufüge, daß, abgesehen von NEISSENS Affenversuchen, im Sommer 1907 ziemlich ausgedehnte Versuche mit Arsenophenylglycin an Menschen angestellt worden sind, so trifft der Hinweis UHLENHUTHS, daß ich die therapeutischen Versuche im Speyerhause erst im Jahre 1909 hätte vornehmen lassen, durchaus nicht den Kern der Sache. Wenn UHLENHUTH hiermit beweisen will, daß ich erst im Jahre 1909 angefangen hätte, mich für diese Frage zu interessieren, so ist eben dieser Beweis verunglückt, da nach dem obigen unsere synthetischen Produkte fortlaufend an sachgemäßer Stelle einer Prüfung unterlagen und es natürlich für mich und die Sache absolut gleichgültig ist, wo das geschieht.

3. Der von U. erbrachte Nachweis, daß die Hühnerspirillose durch Atoxyl günstig beeinflußt wird, involvierte noch nicht im mindesten, daß das gleiche Präparat auch bei Syphilis eine Wirkung hätte ausüben müssen. In dieser Beziehung will ich nur hervorheben, daß die Vogelspirillosen eine von allen anderen pathogenen Spirillosen, insbesondere Rekurrens, Syphilis, Framboesie weit entfernte Stellung einnehmen.

Von größter prinzipieller Wichtigkeit ist hierbei die Tatsache, daß die Hühnerspirillose im Vogelorganismus nur in einer einzigen Wuchsform vorkommt, während bei den andern pathogenen Spirochäten eine ganze Reihe von Wuchsformen existieren kann. Es ergibt sich hieraus, daß ein therapeutischer Erfolg bei der Hühnerspirillose besonders leicht zu erreichen ist. Wenn nämlich der betreffende Heilstoff auch nur einen Teil der Parasiten abtötet, so ruft dieser abgetötete Teil die Bildung von Antikörpern hervor, die nun ihrerseits den übriggebliebenen Rest der Hühnerspirillosen

vernichten. Ganz anders verhält es sich aber mit den rezidivierenden Krankheiten. Hier können — wie ich und meine Mitarbeiter bei Trypanosomen, später LEVADITI bei Spirillen erwiesen haben — die übrigbleibenden Parasiten durch Entwicklung neuer, zu den vorhandenen Antikörpern nicht passender Rezeptoren Anlaß zu einem Neuausbruch der Erkrankung geben. Die Zahl der Rezidivformen ist bei Rekurrens eine beschränkte, bei Syphilis dagegen, ebenso wie bei den Trypanosomenerkrankungen eine außerordentlich große, und in diesem Punkt beruht der prinzipielle Unterschied zwischen der Hühnerspirillose und den andern Spirochätenerkrankungen.

UHLENHUTH hat früher immer hervorgehoben, daß ein großer Unterschied bestehe bei der Heilung von Infektionen, bei denen die Spirochäten frei im Blut kreisen, und solchen, bei denen sie Gewebsschmarotzer sind. In dem einen Fall seien sie der Aktion des Arzneimittels leichter zugängig, während sie sich im andern derselben entziehen können. Auf Grund dieser Ansicht hat UHLENHUTH früher betont, daß die von IVERSEN und anderen erwiesene Tatsache, daß beim menschlichen Rekurrens eine Sterilisatio magna möglich sei, durchaus nicht für ein analoges Vorgehen bei Syphilis präjudiziere. Dann scheint es aber merkwürdig, daß gerade UHLENHUTH seine Atoxylstudien an Hühnerspirillen ohne weiteres übertragen wissen will auf den typischsten Gewebsparasiten, die Syphilisspirochäte des Menschen!

4. In seiner Arbeit hat UHLENHUTH nur mitgeteilt, daß Versuche über Heilung von Rekurrens und Syphilis „Im Gange sind“. Re vera sind aber seine klinischen Versuche, wie aus seiner Arbeit (Deutsche Medizinische Wochenschrift, No. 22, 1907) hervorgeht, vollkommen negativ verlaufen, indem die Krankheit trotz der Atoxylbehandlung ihren weiteren Verlauf nahm. Die Ursache liegt darin, daß er ebenso wie LASSAR und andere zu kleine, ungenügende Dosen angewandt hat. Dagegen hat SALMON als erster in zwei Mitteilungen den Nachweis erbracht, daß durch genügend große Dosen Atoxyl die Syphilisaffekte zur Heilung gebracht werden können:

Diese Mitteilung erregte damals das größte Aufsehen, und sie war die Veranlassung, daß von verschiedenen Ärzten, insbesondere LASSAR, HALLOPEAU u. a. diese Versuche aufgenommen und bestätigt wurden. UHLENHUTH selbst hatte seine Versuche nicht weitergeführt und auch erst nach Bekanntwerden der SALMONSchen Befunde dieselben wieder aufgenommen. *Es geht hieraus hervor, daß der Beweis der therapeutischen Beeinflussung der menschlichen Syphilis durch Atoxyl nicht von UHLENHUTH, sondern von SALMON erbracht worden ist.*

5. Was die strenge Unterscheidung zwischen experimenteller und empirischer Therapie beim Menschen anlangt, durch deren Aufstellung UHLENHUTH alle früheren Arbeiten über Arsenwirkung bei Syphilis für die Betrachtung ausschalten zu können glaubt, so kann dieser Standpunkt weder wissenschaftlich noch praktisch begründet erscheinen. Tatsächlich ist die Arsentherapie durch klinische Erfahrung eingeführt worden, und die klinischen Versuche mit anorganischen und organischen Arsenkalien stellen die direkte Veranlassung zu ihrer Erprobung bei den experimentellen Infektionen dar. *Entscheidend für die Praxis ist schließlich überhaupt nur der Versuch am Menschen.* Ein Mittel kann sich noch so gut im Tierversuch bewähren, für die menschliche Therapie aber ungeeignet sein. Andererseits ist es auch möglich, daß ein Mittel, das bei einer Erkrankung des Menschen eine spezifische Wirkung ausübt, im Tierversuch vollkommen versagt.² Natürlich kann aber — und das ist der springende

² Auch Uhlenhuth ist übrigens weit davon entfernt, erst auf experimenteller Basis zur Therapie beim Menschen überzugehen. Genau wie dies früher bei den anorganischen Arsenpräparaten und bei der Kakodylsäure der Fall war, hat auch er das Atoxyl lediglich auf Grund von Analogieschlüssen und unter Verzicht auf das Tierexperiment bei den verschiedensten Infektionskrankheiten erproben lassen. Ich verweise besonders darauf, daß die Atoxylbehandlung auf seine Veranlassung auch bei Rekurrens durch Glaubermann in Angriff genommen worden ist, obwohl die experimentelle Grundlage fehlte, und trotzdem Breinl und Kinghorn schon im Jahre 1906 über negative Resultate bei der Rekurrenserkrankung berichtet hatten. Es ist übrigens nicht zutreffend, daß Uhlenhuth an anderer Stelle diese Versuche der englischen Autoren lediglich deshalb, weil sie am Menschen ausgeführt sind, als empirisch mit einer geringwertigeren Note zu beurteilen sucht, als seine Tierexperimente. Denn da die Erreger bei der Rekurrenserkrankung auch beim Menschen im Blute nachweisbar sind und diese Studien von den englischen Autoren in genauester Weise durchgeführt sind, so stellt hier der Menschenversuch ein vollkommenes Analogon des Tierexperiments dar. Wenn man daher die Idee der Erprobung des Atoxyls bei Spirillosen als ein besonderes Verdienst betrachten will, so gebührt in dieser Hinsicht Breinl und Kinghorn die Priorität, und nicht Uhlenhuth.

Punkt — eine experimentelle Therapie nur existieren, wenn der Infektionserreger bekannt oder die Krankheit als solche übertragbar ist. In diesem Sinne sind diejenigen, welche die skizzierte Möglichkeit der Erforschung eröffnen, als die wirklichen Begründer der experimentellen Therapie einer bestimmten Infektionskrankheit anzusehen. Für die Syphilis sind das METSCHNIKOFF und ROUX einerseits, SCHAUDINN andererseits. Der Versuch einer Beeinflussung derartiger experimenteller Infektionen durch Substanzen, von denen man nach der ganzen Sachlage allgemein eine Wirkung auf die betreffenden Parasiten voraussetzen muß, kann daher nicht mehr als die Einführung eines neuartigen Prinzips oder als die Erschließung eines Gebietes bezeichnet werden, und so haben sich ja, wie bereits erwähnt, in der Tat eine ganze Reihe von Forschern nach dem Bekanntwerden von ROBERT KOCHS Erfolgen bei der Schlafkrankheit mit der Wirkung von Atoxylpräparaten bei den praktisch wichtigen Formen von Spirillenerkrankungen beschäftigt. Und wenn UHLENHUTH als erster bei der Atoxylbehandlung von Spirilleninfektionen praktisch-therapeutische Heilerfolge gesehen hat, so lag das eben an der oben erwähnten Eigenart der Hühnerspirochäten, die er als Parasiten wählte, und nicht an einer besonderen Eigenart des experimentellen Vorgehens.

6. Besonders hervorheben muß ich aber, daß die moderne Chemotherapie, von der die Chemotherapie der Spirillosen ja nur einen Teil bildet, von mir als Wissenschaft begründet wurde, da ich bereits im Jahre 1902 mit SHIGA den Nachweis erbracht habe, daß durch eine einzige Injektion von Chemikalien die Heilung von parasitären Erkrankungen erzielt werden kann. Ich habe dann in langjährigen mühseligen Untersuchungen die Prinzipien der Chemotherapie erkannt und damit, wie ich glaube, für das weitere Arbeiten auf diesem Gebiete die Richtung gewiesen. Die Auffindung der arzneifesten Parasitenstämme, die Erkenntnis der Chemozeptoren, welche die Verankerung der Heilstoffe bedingen, haben erst eine rationelle synthetische Darstellung der Heilstoffe ermöglicht. So mußten in systematischer entsagungsvoller Arbeit oft schwierigster Art erst viele Hunderte von Arsenikalien dargestellt und erprobt werden, ehe es gelang, in der Synthese des Salvarsans das gesteckte Ziel zu erreichen. Wenn auch UHLENHUTH in den Jahren 1908 und 1909 einige — meines Erachtens sehr unzweckmäßige — Verbindungen, wie das atoxylsaure Quecksilber und das Jodatoxyl, das ich gleich im Anfang meiner Studien hergestellt und wieder fallen gelassen habe, erprobt hat, so bedeutet das wirklich recht wenig gegenüber der gewaltigen Intensität, mit der im Speyerhause die Chemie und Chemotherapie des Atoxyls und seiner Derivate erschöpfend bearbeitet wurde. Wollte man in der engbegrenzten Art, wie das von seiten UHLENHUTHS geschehen ist, das Präparat von maximaler parasitizider Wirkung herauszufinden suchen, so hieße das nichts anderes, als bei der Lotterie mit ein paar Loosen auf den Haupttreffer zu rechnen.

7. Die Haupttatsache, die zum Salvarsan geführt hat, bildet die Erkenntnis, daß nur die Reduktionsprodukte mit dem dreiwertigen Arsenrest imstande sind, parasitotrope Eigenschaften auszuüben. Diese für die Entwicklung der ganzen Arsenetherapie maßgebende Feststellung ist von UHLENHUTH vollkommen unbeachtet geblieben, und er scheint auch heute noch nicht in dieser Frage diesen wichtigen Standpunkt zu teilen, wenn er erst kürzlich (Med. Klinik, 1911, Nr. 5) ausführte:

„Auf diese Weise kann eine falsche Vorstellung von der spezifisch antisyphilitischen Wirkung der Arsenpräparate erweckt werden. Eine direkt abtötende Wirkung oder direkt entwicklungshemmende Wirkung des Präparates *in vivo* halte ich bei der geringen Dosierung im Verhältnis zur Körpergröße für sehr wenig wahrscheinlich, zumal auch 606 ebenso wie Arsenophenylglycin (UHLENHUTH-MANTEUFEL) *in vitro* nicht abtötend auf die Spirochäten einwirkt. Ich bin der Ansicht, daß die Körperzellen parasitizide Stoffe produzieren.“

Nach meiner Ansicht sind die beim Menschen beobachteten Erscheinungen nur zu erklären durch die Annahme, daß durch die abgetöteten Parasiten eine Antikörper-

bildung stattfindet, und daß diese Antikörperbildung gerade durch Salvarsan eine kolossale Steigerung erfährt, wie aus den wichtigen Versuchen FRIEDBERGERS hervorgeht. Aber anzunehmen, wie dies UHLENHUTH tut, daß beim Menschen das Salvarsan seine therapeutische Wirkung allein dem Umstände verdankt, daß es an und für sich Antikörper bildet, ist dadurch nicht angängig, zumal, da auch alle Versuche zum Nachweis der Antikörper gescheitert sind.³

Wie aus den obigen Ausführungen ersichtlich, sind die Wege theoretischer Be trachtungsweise, auf denen UHLENHUTH zu seinen Schlüssen gelangt ist, recht vage und entfernen sich so weit von dem, was tatsächlich wichtig für eine rationelle Chemotherapie erscheinen muß, daß ihre Konsequenz eher geeignet wäre, von dem systematischen, zu wirklich wirksamen Arzneistoffen führenden Wege, der nun im Salvarsan einen vorläufigen Abschluß gefunden hat, abirren zu lassen. Die Konzeption des Arsenozeptors, der auf den dreiwertigen Arsenrest eingestellt ist, bildet in der Tat die Achse, um welche die neue Richtung der antiparasitären Arsentherapie gravitiert.

Ich selbst habe nie auf die Behandlung der einzelnen Krankheitsformen besonderen Wert gelegt und die Übertragung der chemotherapeutischen Studien auf Spirillo sen nicht als ein besonderes, geschweige denn *mein* besonderes Verdienst angesehen. Mein Programm war vielmehr die wirklich rationelle Durchbildung des chemotherapeutischen Gebietes, und hierfür erschien es mir zweckmäßig, an Krankheits formen, die für eine umfängliche Bearbeitung besonders günstige Chancen darbieten, die Prinzipien der Chemotherapie zu ergründen. Ich war der Ansicht, daß, wenn erst die rationellen Grundlagen der Arzneistoffsynthese geschaffen waren, die Früchte nicht auf eine Krankheit beschränkt bleiben, sondern auch einer Reihe anderer, zumal nahe verwandter Krankheiten zufallen würden. In diesem Sinne ist auch das Speyerhaus von Anfang als ein Institut für Chemotherapie und nicht für Trypanosomen therapie gedacht und errichtet worden. Für mich ist daher einzige und allein der Um stand maßgebend, daß ich das Salvarsan ohne irgendwelche Beeinflussung von anderer Seite in systematischer und zielbewußter Methodik auffindig gemacht und so eine Waffe geschmiedet habe, die wohl zu dem mächtigsten Rüstzeug gehört, über das zurzeit der gesamte Arzneischatz verfügt. Daß die praktische Anwendung eines in mancher Hinsicht so schwierigen Mittels im Anfange auch zu Fehlgriffen führen konnte und mußte, daß es erst galt, die beste Applikationsform, die Größe der notwendigen Dosen, die Möglichkeit der wiederholten Injektion, die Indikationen und Kontraindikationen festzustellen, erscheint selbstverständlich und erklärt manchen anfänglichen Mißerfolg. Aber durch die von mir mit großer Mühe durch geführte systematische Konzentration der therapeutischen Erfahrungen ist doch, wie ich glaube, ein großer Fortschritt schon heute unverkennbar, und es mehren sich die Anzeichen dafür, daß es bei etwas intensiverer und wiederholter Behandlung möglich sein wird, die Therapia sterilisans in einer größeren Zahl von Fällen bei Syphilis zum Nutzen der Menschheit durchzuführen. Die Tatsache, daß dies schon jetzt in einfacher Weise bei Rekurrens (IVERSEN) und auch bei Framboesie (STRONG), bei welcher die Parasiten durch ihre Lokalisation in den Geweben der Beeinflussung schwerer zugänglich sind, möglich ist, berechtigt auch für die Syphilis zu weiteren Hoffnungen.

Zum Schluß fasse ich meine Ausführungen dahin zusammen: Prioritätsansprüche können nicht darauf basiert werden, daß ein Mittel, welches schon im Handel ist,

³ Eine Bildung parasitizider Stoffe kann unter diesen Umständen nur eintreten, wenn die Parasiten abgetötet werden. Daß dies auch bei Protozoenkrankheiten geschieht, ist zuerst von mir und *Shiga* beschrieben worden, und diese Tatsache stellt daher nicht, wie Uhlenhuth jüngst behauptet hat, ein von ihm gefundenes neues Heilprinzip dar. Das Auftreten von Rezidiven hierbei haben wir durch die Erkenntnis und die Analyse der Rezidivstämme vollkommen aufgeklärt, die später von *Levaditi* auch bei Recurrens aufgefunden und eingehend studiert wurden. Uhlenhuth scheint die Bedeutung dieser Rezidivstämme für die Antikörperwirkung entgangen zu sein, und nur so erklärt es sich, daß er auf Grund seiner Erfahrungen bei den Infektionen mit Hühnerspirochäten, welche keine Rezidivstämme bilden, geglaubt hat, einen besonders hohen Grad von Antikörpermimmunität vor sich zu haben.

und das bei bestimmten Krankheiten sich bewährt hat, auf eine bestimmte Krankheitsform, deren experimentelle Erforschung eben erst in die Wege geleitet wurde, übertragen wird.

Mir haben UHLENHUTHS Arbeiten keinerlei Anregung gebracht, sondern ich habe das Salvarsan in Verfolgung meiner Arsensynthesen, die schon im vollen Fluß waren, als UHLENHUTH mit seinen Arbeiten einsetzte, gefunden. Ich bin diesen Weg gegangen unbeirrt durch UHLENHUTHS Anschauungen, deren Berücksichtigung die Erreichung meines Ziels nur erschwert hätte.

Weiterhin muß ich hervorheben, daß die von UHLENHUTH versuchten Substanzen, insbesondere Atoxyl und quecksilbersaures Atoxyl, nach dem jetzigen übereinstimmenden Urteil der Fachgenossen nicht mehr als für die Behandlung der Syphilis geeignet erachtet werden.

Ich nehme für mich und meine Mitarbeiter BERTHEIM und HATA die Erfindung des Salvarsans in Anspruch, eines Mittels, dessen Heilwirkung bei Syphilis, Framboesie, Rekurrens und der Gesamtheit aller Spirochäten unbestreitbar ist. Wenn es UHLENHUTH gelingt, auf einem neuartigen Prinzip ein stärker wirkendes Spezifikum aufzufinden zu machen, so werde ich das gern anerkennen.

Schlußwort*

P. EHRLICH

Es ist nicht recht verständlich, warum UHLENHUTH mir gegenüber immer wieder betont, daß von ihm die spirillizide Wirkung des Atoxyls bei der Hühnerspirillose aufgefunden worden ist. Ich habe diese Tatsache, wie auch in den obigen Ausführungen erwähnt, bereits in meiner Monographie rückhaltlos anerkannt. Das ändert aber nichts daran, daß UHLENHUTH an der Begründung der Salvarsantherapie nicht der geringste Anteil zugesprochen werden kann. Wenn UHLENHUTH die Genese des Salvans derart zu schildern sucht, daß das Salvans „von der bekannten spirilliziden Wirkung des Atoxyls ausgehend“ aufgefunden wurde, so ist das eine Darstellung, die den Tatsachen direkt widerspricht, und gegen welche ich daher aufs schärfste protestieren muß. Ich verweise hierzu auf meine obigen Ausführungen, denen UHLENHUTH nur ein Zitat aus dem Werk von A. NEISSER entgegenzuhalten hat. Zur vollständigen Beurteilung gehört aber auch der von UHLENHUTH unberücksichtigt gebliebene Schlußsatz des betreffenden Passus:

„Auch unsere Untersuchungen¹ stammen aus derselben Zeit und sind, wenn auch später veröffentlicht, doch ganz unabhängig von denen UHLENHUTH-HOFFMANNS durchgeführt worden!.“

Hier besteht offenbar ein Gegensatz zu den vorangehenden Ausführungen NEISSENS. Denn NEISSER hebt mit Recht hervor, daß er unabhängig von UHLENHUTH Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls bei Syphilis angestellt habe. Ganz abgesehen davon aber, daß SALMON — nach freundlicher Mitteilung an mich, übrigens ohne Kenntnis der Arbeit UHLENHUTHS über Hühnerspirillose — zuerst die Heilwirkung des Atoxyls bei Syphilis festgestellt hat, muß ich in gleicher Weise die Unabhängigkeit des Gedankens auch für andere Forscher und für mich in Anspruch nehmen, und es kann schon aus diesem Grunde von einem „Ausbau“ der experimentellen Untersuchungen UHLENHUTHS bei der Ergründung der Salvarsantherapie keine Rede sein.

* [Reprinted from *Z. Immun. Forsch.*, II. Ref., 1911; cf. the preceding paper, pp. 386-391, and Bibl. 236.]

¹ Im Original gesperrt.

Über den jetzigen Stand der Salvarsantherapie mit besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen und deren Vermeidung*

P. EHRLICH

Es ist ja allgemein bekannt, daß die Anwendungsform des Salvarsans im Laufe der Zeit wichtige Modifikationen erfahren hat, und daß es erst allmählich gelungen ist, die Technik herauszubilden. Es ist daher nach meiner Ansicht bedenklich, alle Resultate, die mit den so verschiedenen Behandlungsmethoden erzielt worden sind, gleichmäßig zu verwerten; man sollte vielmehr die Statistiken, je nach der Art und Intensität der Behandlung, trennen und eine strenge Scheidung vornehmen zwischen den Resultaten einer einmaligen kleinen Injektion und denjenigen einer intensiv durchgeföhrten systematischen Kur.

Was nun die Nebenwirkungen des Salvarsans betrifft, so hat sich herausgestellt, daß eine große Reihe von anscheinend toxischen Nebenerscheinungen nicht dem Salvarsan zur Last gelegt werden kann, sondern daß sie — wie WECHSELMANN zuerst betont hat — auf die Anwesenheit von Keimen im destillierten Wasser zurückzuföhren sind (Wasserfehler). Auch bei tadelloser Technik und vollkommen einwandfreier Beschaffenheit des Wassers können zwar, wie sich herausgestellt hat, Reaktionen bei Syphilitikern auftreten, aber in solchen Fällen handelt es sich fast ausnahmslos um das Frühstadium der Lues, in welchem der ganze Organismus mit Spirochäten übersät ist. Offenbar kommt in diesen Fällen das Fieber dadurch zu stande, daß durch das Salvarsan auf einmal eine große Menge Spirochäten abgetötet wird, die eine pyrogene Reaktion auslösen. Aber diese Reaktion unterscheidet sich von der durch den Wasserfehler bedingten dadurch, daß — wie BRÜCKLER¹ zuerst betont hat — die Fieberreaktion erst 3—6 Stunden nach der Injektion beginnt und die Temperatur allmählich ansteigt, während Frostgefühl und stärkeres Unbehagen gewöhnlich nicht auftritt und die ganzen Erscheinungen überhaupt nur unbedeutend sind. Außerdem ist das „Spirillenfieber“ meist auf die erste Salvarsaninjektion beschränkt. Im Gegensatz hierzu setzt die durch den Wasserfehler bedingte Temperatursteigerung schon in den ersten Stunden post injectionem, meist mit Schüttelfrost ein, (siehe MCINTOSH u. FILDES).

Natürlich wird bei vorhandenem Wasserfehler — und ich verweise hier auf die Arbeit von YAKIMOFF und KOL-YAKIMOFF² — die Intensität der Erscheinungen abhängen von der Menge und Art der im Wasser enthaltenen Bakterien, weiterhin auch davon, ob eine vollkommene Sterilisation des Wassers erreicht wurde, oder ob noch lebende Keime zurückgeblieben sind. Klinisch können wir zwei Arten von Wasserfehlern unterscheiden: einen sehr seltenen, den ich als „perniziösen“ Wasserfehler bezeichnen möchte und der dadurch charakterisiert ist, daß alle injizierten Personen lange und schwer erkranken. Solche Fälle sind beobachtet von GALEWSKY-Dresden, in Tula, in Triest, Klausenburg und Paris. Schwer erkrankte Patienten, insbesondere solche mit chronischem Meningismus oder schweren Veränderungen im Zentralnervensystem, können dieser Form des Wasserfehlers unterliegen. Glücklicherweise sind offenbar derartige auxotoxe Bakterien wohl nur ein sehr seltenes Vorkommnis.

* [Reprinted from *Z. Chemother.*, 1912; cf. Bibl. 242.]

¹ *Dermatolog. Zeitschrift*, 1912, Nr. 2.

² *Münch. med. Wochenschr.*, 1911, Nr. 49; 1912, Nr. 3.

Die zweite Art ist der „gewöhnliche“ Wasserfehler. Derselbe verläuft viel milder und macht nur vorübergehende Erscheinungen, offenbar weil die Wasserbakterien im allgemeinen keine Auxotoxie des Salvarsans auslösen. Immerhin kann es nicht gleichgültig sein, wenn dem Organismus eine so große Menge Bakterien, und sei es auch in abgetötetem Zustande, einverleibt wird; hat doch MÜLLER-Graz³ nachgewiesen, daß in dem destillierten Wasser der Apotheken von 6 Millionen bis 1500 Millionen Keime in 1 ccm enthalten sein können. Ich werde Veranlassung nehmen, später bei Besprechung der Neurorezidive noch auf diesen Punkt näher zurückzukommen.

Eine weitere Nebenwirkung des Salvarsans sind die *Thrombosen*. Die lokalen Thrombosen, die an der Injektionsstelle auftreten, haben ihre Ursache fast ausschließlich in einer zu starken Alkalinität der Injektionsflüssigkeit, wie zuerst DARIER u. COTTENOT⁴ hervorgehoben haben. Das Salvarsan als solches scheint dagegen auf gesunde Endothelien keine schädigende Wirkung auszuüben, wie wohl am besten aus der Tatsache hervorgeht, daß Dr. FEHDE-Berlin bei einer ganzen Reihe von Patienten 6%ige alkalische Salvarsanlösungen intravenös ohne Nachteil injiziert hat. Diese Tatsache spricht nach meiner Ansicht in klarster Weise dafür, daß das Salvarsan als solches keine endothelschädigende Wirkung ausüben kann. In stark konzentrierter saurer Lösung ruft Salvarsan bei Mensch und Tier ausgedehnte Koagulation des Blutes hervor, die zu einer Thrombose der Lungenkapillaren führen kann. Aber derartige Vorkommnisse sind außerordentlich selten und werden wohl in Zukunft, wenn man darauf achtet und nur verdünnte, genügend alkalierte Lösungen anwendet, ganz vermeidbar sein.

Weiterhin sind zuerst von GAUCHER, GOUGEROT und GUGGENHEIM,⁵ später von CLINGESTEIN⁶ einzelne Fernthrombosen, die auf eine gefäßschädigende Wirkung des Salvarsans zurückgeführt werden, beschrieben worden. Es handelt sich hier um ausgedehnte Eiterungen, die sonderbarerweise in der Glutäalgegend aufgetreten sind und die von den Autoren auf eine unter dem Einfluß des Salvarsans erfolgte Thrombose zurückgeführt werden. Es ist aber bei dieser Erklärung ganz dunkel gelassen, in welcher Weise die Eiterung entstanden sein soll, da eine aseptische Thrombose eine solche Konsequenz bekanntermaßen nicht nach sich zieht; Eiterungen deuten immer auf die Anwesenheit von Bakterien oder deren Stoffwechselprodukten hin. Wenn wir nun hören, daß die beschriebenen Thrombosen nicht an verschiedenen Stellen des Organismus aufraten, sondern an den beschriebenen, ausschließlich für die Quecksilberinjektionsbehandlung gewählten Lieblingsstellen, so werden wir ungezwungen dahin geführt anzunehmen, daß diese Glutäaleiterungen, die eine Mimikry einer Quecksilberinjektion darstellen, wohl mit vorhergegangenen Quecksilberinjektionen in Zusammenhang stehen könnten. Injiziert man einem derartigen Patienten mit chronischer Quecksilbernekrose ein stark bakterienhaltiges Wasser, so werden sich die toten und die lebenden Bakterien am Orte der Injektionsstelle lokalisieren und so Eiterungen hervorrufen können.

Eine weitere sehr wichtige Frage betrifft die sogenannten *Neurorezidive*, die ich hier anführe, weil sie im Anfang vielfach als Ausdruck einer direkten Schädigung des Zentralnervensystems durch das Salvarsan aufgefaßt wurden. Ich habe gleich von Anfang an auf Grund der mir zugegangenen Berichte erklärt:⁷

„Die beschriebenen, meist in Knochenkanälen eingeschlossene Hirnnerven betreffenden Störungen sind nicht toxischer Natur, sondern syphilitische Manifestationen. Sie röhren von vereinzelten, bei der Sterilisation der Hauptmasse übrig geblie-

³ *Münch. med. Wochenschr.*, 1912, Nr. 1.

⁴ *Presse médicale*, 1911, No. 22.

⁵ *Soc. française de Dermat. et de Syphiligraph.*, 2. IX. 1911.

⁶ *Dermatolog. Zeitschrift*, 1911, Nr. 12.

⁷ *Berl. klin. Wochenschr.*, 1910, Nr. 51. *Wiener med. Wochenschr.*, 1911, Nr. 1.

benen Spirochäten her und kommen auch nach Hg-Behandlung vor. Die auffallenden klinischen Symptome verdanken sie nicht ihrer Ausdehnung, sondern ihrem anatomischen Sitz. Ihrem geringen Umfang bzw. Spirochätengehalt entsprechend veranlassen sie keine Wassermann-Reaktion und sind gewöhnlich durch erneute spezifische Behandlung prompt zu beseitigen. Es handelt sich also um keine konstitutionellen Rezidive, sondern um letzte Überbleibsel aus der vorhergegangenen Sterilisation.“

Seit dieser Zeit ist eine große Reihe von Publikationen erfolgt, die sich mit diesem Gegenstand befassen, und es neigt sich doch jetzt die allgemeine Ansicht dahin, daß es sich bei diesen Affektionen um wirkliche Syphilisrezidive handelt und nicht um eine Arsenenschädigung des Nervensystems durch das Salvarsan. Ich verweise in dieser Beziehung auf die sehr sorgfältigen Zusammenstellungen von BENARIO, aus denen ersichtlich, daß nach Quecksilber genau dieselben Affektionen gar nicht so selten vorkommen und daß diese Rezidive weiterhin durch antisiphilitische Kur — Quecksilber oder Salvarsan — der Heilung zugeführt werden können.

Die Achse, um die sich der Streit auch jetzt noch dreht, besteht in der Tatsache, daß diese Neurorezidive an bestimmten Stellen in einer außerordentlich unangenehmen, mit dem früheren Status gar nicht zu vergleichenden Häufigkeit sich eingestellt haben. Ich verweise in dieser Beziehung hauptsächlich auf die Statistik der FINGER-schen Klinik, auf der etwa in 10% der behandelten Fälle diese unangenehmen Komplikationen beobachtet wurden, die insbesondere die Veranlassung zu der ablehnenden Haltung des bekannten Klinikers abgaben.

Ich habe von Anfang an betont, daß diese Resultate keine allgemeine Gültigkeit haben können, da an anderen Behandlungsstätten quoad Neurorezidive weit günstigere Resultate erzielt worden sind. Demgegenüber ist eingewendet worden, daß diese scheinbar günstigen Resultate nur dadurch zustande gekommen seien, daß eben ein großer Teil der injizierten Patienten sich der Weiterbeobachtung entzogen hätte und daß daher die anscheinend geringe Zahl der Neurorezidive nur auf eine unzureichende Beobachtung zurückzuführen sei. Ich halte (vgl. BENARIO) diese Annahme für unrichtig und beziehe mich hier insbesondere auf die Resultate, die in verschiedenen Ländern in Militärhospitälern erzielt worden sind, wo es sich also um ein längere Zeit hindurch genau beobachtetes und kontrolliertes Material handelt.

In der österreichischen Armee, speziell auch im Wiener Garnisonlazarett sind z. B. 2300 Fälle vorwiegend mit einmaliger Injektion behandelt worden. Von diesen zeigten irgend welche Störungen nervöser Art 22 Fälle, eigentliche Neurorezidive sind dagegen nur 8 beobachtet worden, entsprechend 0,35%. 7 von diesen Neurorezidiven sind durch antisiphilitische Kur zur Heilung gelangt, während bei einem Fall an einem Auge ein Defekt zurückgeblieben ist. Ganz entsprechend sind die Erfahrungen in der amerikanischen Armee. NICHOLS hat 1200 Fälle der amerikanischen Armee behandelt, von denen nur 3 ein Neurorezidiv gezeigt haben, und ähnlich liegen die Verhältnisse in England, wo GIBBARD 392 Fälle behandelt und nur 1 Myelitis gesehen hat. In Deutschland endlich hat GENNERICH bei 500 Militärfällen nur 2 Neurorezidive konstatieren können. ~

Wir sehen also, daß bei einem Gesamtmaterial von ungefähr 4400 Fällen 14 Neurorezidive vorgekommen sind, = 0,32%. Und selbst wenn wir annehmen, daß durch Auschalten aus dem Dienst ein gewisser Bruchteil der Patienten sich schließlich der Kontrolle entzogen hat, so ist dieser Teil doch mit 25% der Gesamtbehandelten sicher nicht zu niedrig veranschlagt, so daß wir beim Militär in den verschiedenen Ländern auf eine Gesamtzahl von Neurorezidiven von etwa 0,42% kommen, die sicher nicht höher, vielleicht gar kleiner ist als bei der früheren Quecksilberbehandlung.

Anderseits ist diese Feststellung von größter Wichtigkeit, weil sie auf die Ursache dieser Erscheinung doch vielleicht ein gewisses Licht zu werfen geeignet ist. Ich hatte früher angenommen, daß dieses Vorkommen von Neurorezidiven sich in

einfachster Weise durch den Zustand einer fast vollkommenen Sterilisation, einer *Sterilisatio fere absoluta* erklären ließe, indem vereinzelt zurückgebliebene Keime sich an Ort und Stelle zu größeren Herden ausbilden, und daß dementsprechend das Neurorezidiv ein *Monorezidiv* darstellt. Ich habe schon vor langer Zeit den Vergleich mit der Kulturplatte herangezogen: Sät man auf eine Platte Tausende von Keimen aus, während auf eine andere nur ein oder zwei Keime kommen, so wird man sehen, daß auf der ersten massenhaft kleine Kolonien sich entwickeln, während auf der zweiten nur 1—2 Riesenkolonien wachsen. Es ist eben der Ausschluß jeder Konkurrenz, der bei der *Sterilisatio fere completa* das energische Wachstum der Einzelherde begünstigt. Dem entsprechen auch die Erscheinungen, die an den Organen, insbesondere an der Haut zur Beobachtung kommen; ich erwähne hier nur die von THALMANN beschriebene Erscheinung der Pseudoschanker nach intensiver Quecksilberbehandlung, der sich in der Salvarsanperiode eine große Anzahl analoger Beobachtungen angeschlossen haben.

Für die Deutung der Verhältnisse sind aber gerade die im österreichischen Militär gewonnenen Beobachtungen außerordentlich wichtig insofern, als ja von diesen Stellen fast ausschließlich mit einer einmaligen Injektion behandelt worden ist, die in einem Teil der Frühfälle zur Sterilisation sicher nicht ausreichend war. Es hätte also, wenn ausschließlich die ungenügende Sterilisation schuld an diesen Verhältnissen getragen hätte, entsprechend meiner Theorie die Zahl der Neurorezidive ebenfalls eine höhere sein müssen. Nun muß ich allerdings hervorheben, daß die Versuche, die zuerst im Wiener Garnisonlazarett von Prof. DOERR im Verein mit O.-Stabsarzt FRÜHAUF vorgenommen wurden, sich von Anfang an durch die allerstrengste Asepsis ausgezeichnet haben, deren Erfolge sich zuerst darin geltend machen, daß die Injektionen im allgemeinen ohne die so häufig beobachteten Nebenerscheinungen, — Nekrosenbildung, Abszesse usw. — verlaufen sind. Und gerade diese Tatsache ist es, die mir ein helles Licht zu werfen scheint auf die Ursache dieser Nebenerscheinungen. Es ist immer von mancher Seite behauptet worden, daß bei der exzessiven Häufung der Neurorezidive ein gewisses Reizungsmoment unverkennbar sei; dieses Reizungsmoment kann ich aber nicht auf das Salvarsan, das — wie vermutet wurde — eine schädigende Wirkung auf Nerven oder Gefäßwände ausüben sollte, zurückführen, sondern es scheint mir, daß hier eine verdeckte Wirkung von Bakterienendotoxinen vorliegen könne. Auf der FINGERSchen Klinik z. B. sind ja nach den Beschreibungen von ihm und MUCHA Nebenerscheinungen, die wir auf den Wasserfehler zurückführen, in relativ gehäuftem Maße vorgekommen. Re vera war es ja zur damaligen Zeit, wo diese Fehlerquelle noch ganz unbekannt war, immer ein mehr oder minder glücklicher Zufall, wenn sich kein Wasserfehler eingeschlichen hat.

Wenn nun in die Blutbahn eine große Menge abgetöteter Bakterienleiber injiziert wird, so wird man sich fragen müssen, welches ihr Schicksal sein wird. Daß solche Elemente von den Phagozyten aufgenommen werden, wissen wir ja seit METSCHNIKOFF; anderseits sind auch gereizte Endothelien befähigt, in besonderem Maße derartige korpuskuläre Elemente aufzunehmen. Wenn also unter dem Einfluß des Salvarsans spezifische Herde entzündlich reagieren, und wenn zu gleicher Zeit eine große Menge Bakterienleichen (ob immer Leichen?) in das Blut gelangen, so wird die Folge sein, daß diese Bakterien sich in den reagierenden Herden, speziell in deren Peripherie anhäufen und sich auf diese Weise ein Bakterieninfarkt der betreffenden Herde ausbildet. Daß nun eine massenhafte Anhäufung von Bakterienproteinen in entzündlichen Geweben keine ganz gleichgültige Sache darstellt, wird man ohne weiteres verstehen können. Dieselben werden nach allgemeinen Begriffen eine chronische Entzündung hervorrufen, und diese ist es, die nach meiner Ansicht das Reizmoment abgegeben hat. Sind nach einmaliger Salvarsaninjektion — und um diese handelt es sich bei Neurorezidiven fast stets — einzelne Keime im Innern erhalten

gelassen, so können diese unter dem Einfluß der bakteriellen Entzündung in lebhafte Wucherung geraten und so Anlaß zu Neurorezidiven geben.⁸

Wie dem aber auch sei, so ist die Ursache der Neuro- resp. Meningorezidive immer darin zu suchen, daß einzelne Spirochätenkeime sich der Sterilisation entzogen haben; und daß solches in der Tat der Fall ist, geht wohl am besten daraus hervor, daß alle die Stellen, die von Anfang an energisch und kombiniert behandelt haben, von dieser Plage der Neurorezidive stets verschont geblieben sind. Und jetzt, wo die Prinzipien einer ausreichenden Maximalbehandlung klargelegt sind und der Wasserfehler an vielen Stellen vermieden wird, erfolgt von allen Seiten die Bestätigung, daß die Neurorezidive zu einer gar nicht mehr in Betracht kommenden Quote reduziert sind. Ich komme nun zu der so außerordentlich wichtigen Frage der Todesfälle, die nach Salvarsanwendung eingetreten sind und die gerade in Frankreich, besonders in Paris, nach allen Richtungen hin so eingehende Beleuchtung pro und contra — die zur Klärung der Sachlage so außerordentlich viel beigetragen hat — erfahren haben. Eine kritische Zusammenstellung dieser Fälle ist auf Veranlassung von Prof. OLTRAMARE durch Dr. DREYFUS⁹ vorgenommen worden; dieselbe umfaßt etwa 150 Todesfälle. OLTRAMARE¹⁰ äußert sich darüber wie folgt:

„Toutes ces défalcations faites, il nous reste toutefois plus d'une douzaine de morts attribuables à l'agent lui-même, et particulièrement à son action sur le rein ou à ses propriétés neurotropes, et qui sont les suivantes: cas d'ALMKVIST, FISCHER, KANNENGIESSER, TUCKER, LUQUE, MORATA, HALLOPEAU, BROcq, OLTRAMARE, CAVEN, DE BEURMANN, RAVAUT, PEUGNIER, DUIGOU, FINGER, (3 cas) et QUEYRAT. Une étude détaillée de chacun de ces cas nous permettra encore de reconnaître qu'il y a souvent lieu d'incriminer la dose ou la répétition trop fréquente des injections, et d'en tirer des conclusions plutôt rassurantes pour l'avenir.“

Mir war die Aufhellung der Ursachen von Todesfällen stets besonders wichtig, und ganz besonders gilt dies von den nach Salvarsaninjektion eingetretenen Todesfällen von Lues im Frühstadium. Die Todesfälle nach Salvarsan zerfallen in zwei Gruppen:

1. die sehr seltenen Fälle, bei denen der Tod unter ausgedehntem Exanthem mit eventueller Beteiligung der Leber eintrat. Ich glaube, daß dieser Symptomenkomplex, der bei der intramuskulären Injektion überwiegend ist, auf einen Arsenizismus zurückzuführen ist, insofern als er in genau derselben Weise auch bei anderen Arsenikalien, insbesondere dem Arsenophenylglycin eintritt. Bei der großen chemischen Verschiedenheit, die zwischen Arsenophenylglycin und Salvarsan besteht, glaube ich, daß die Identität der Krankheitserscheinungen auf eine gemeinschaftliche Wurzel hindeutet. Ich vermute, daß es sich in diesen Fällen um die Abspaltung von arseniger Säure handeln könnte. Beim Arsenophenylglycin habe ich die Überzeugung gewonnen, daß besonders diese Form nicht selten im Zusammenhang steht mit einem Wasserfehler. Mit der Syphilis als solcher hat dagegen diese Erscheinung nichts zu tun, da sie bei ganz verschiedenartigen Krankheiten (Recurrents, Schlafkrankheit) auftreten kann; es besteht hier ein Gegensatz zu der allerwichtigsten Gruppe von Fällen, in denen ein akuter Tod unter Hirnerscheinungen: Meningismus, Encephalitis hämorrhagica, Hirnschwellung aufgetreten ist, da diese Erkrankungen, soweit ich übersehe, fast ausschließlich bei syphilitischen Patienten mit Prozessen im zentralen Nervensystem beobachtet worden sind.

Derartige Nervenerkrankungen lassen sich in zwei Gruppen scheiden, nämlich

⁸ Auf diese Weise dürfte es zu erklären sein, daß Finger so zahlreiche Reaktionen gar nicht spezifischer Art bei seinen intravenösen Salvarsaninjektionen beobachtet hat. Diese sind nach meiner Ansicht nicht auf das Salvarsan, sondern auf die gleichzeitig zugeführten Bakterien zu beziehen, die sich z. B. an allen entzündlichen Herden anhäufen und diese in Reaktion versetzen können. Auch die von ihm beobachteten Fälle von generalisierter Tuberkulose, die an anderen Stellen kaum vorkommen sind, und sicher nicht in dem Maße, dürften in analoger Weise zu erklären sein.

⁹ *Etude critique des cas de mort attribués au salvarsan*, Thèse No. 383 de Genève.

¹⁰ *Revue médicale de la Suisse romande*, 1912, No. 3.

a. solche, bei denen unmittelbar nach der ersten Injektion die pathologische Störung sich einstellt und

b. in die wichtigere Gruppe, bei welcher die erste Injektion anscheinend gut vertragen wurde, während die zweite Injektion das bekannte schwere Symptom bald hervorrief. Insbesondere ist es die zweite Kategorie, die einer Erklärung viele Schwierigkeiten entgegenstellt; bei der ersten Gruppe handelt es sich nach unseren Ermittlungen meist um technische Fehler, die verschiedener Art sein können:

α. Es existiert eine Reihe von Fällen, von denen ich schon einige Beispiele angeführt, in denen ein perniziöser Wasserfehler vorgekommen ist (wegen der Kasuistik siehe Abhandlungen über Salvarsan, Bd. II., Schlußbemerkungen).¹¹

β. Eine weitere Gruppe bilden Fälle, die außer ihrer Syphilis anscheinend keine Erkrankung zeigten, bei denen aber durch die Sektion schwere Organerkrankungen festgestellt wurden, wie schwere chronische Nephritis und Hepatitis, Addison, Lymphosarkom.

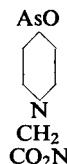
γ. Eine dritte Gruppe von Fällen betrifft Patienten, bei denen schon während des Lebens schwere, zum Teil irreparable Veränderungen des Herzens erkannt worden sind. In diesen Fällen, die ich von Anfang an als ganz besonders gefährdet hingestellt hatte, handelt es sich gewöhnlich darum, daß zu große Dosen injiziert worden sind. Wenn man sich bei jedem derartigen Fall die Frage vorlegen würde: „Würdest du in einem solchen Falle Chloroform in Anwendung ziehen?“ und wenn man bei dem geringsten Dubium sich auf die wiederholte Anwendung kleiner Salvarsandosen — wie dies von vielen Seiten erfolgreich durchgeführt worden ist, beschränken würde, würden diese Todesfälle eliminiert sein.

2. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei manifesten Erkrankungen des zentralen Nervensystems, bei denen die beschriebenen Todesfälle fast ausschließlich auf Anwendung zu großer Dosen, häufig in Verbindung mit dem Wasserfehler, zurückzuführen sind. Schon der erste Salvarsanerprober, ALT, hatte auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht, in derartigen Fällen kleine Dosen anzuwenden. Auch hatte ALT hervorgehoben, daß unter dem Einfluß des Salvarsans Reaktionen der erkrankten Teile stattfinden, die eine Exazerbation der Krankheitssymptome auslösen könnte. Nach meiner Ansicht handelt es sich hier um eine Art Herxheimerscher Reaktion, die um so intensiver ausfallen wird, je größer die angewandte Salvarsandosis ist und je spirillenreicher die im Zentralnervensystem oder dessen Häuten befindlichen Herde sind. Es handelt sich also um ein Analogon der Herxheimerschen Reaktion auf die Haut.

Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht auch die Tatsache, daß alle Umstände, die eine meningeale Reaktion verstärken können, besonders schädigend wirken. Von der einfachen Lumbalpunktion wissen wir, daß es notwendig ist, die punktierten Patienten einige Tage im Bett zu halten. Wenn man einen solchen Patienten aber nach der Punktion einer langen, ermüdenden Eisenbahnfahrt aussetzen würde, dürfte es nicht Wunder nehmen, wenn dieselbe an schwerstem Meningismus erkrankte. Und dementsprechend wird es auch nicht überraschen, daß bei einem ungarischen Staatsanwalt, über den MARSCHALKO berichtet hat, der Exitus letalis eingetreten ist, nachdem dieselbe unmittelbar nach einer Salvarsaninjektion, die wahrscheinlich mit einem Wasserfehler verbunden war, sich den Anstrengungen einer 500 km weiten Eisenbahnreise aussetzte. Ganz ähnlich verhält es sich, wenn sich unmittelbar nach der Injektion Alkoholexzesse, große körperliche Überanstrengungen (Tanzen, Reiten) angeschlossen haben.

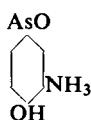
¹¹ In dieser Beziehung möchte ich nur auf einen Fall hinweisen, der von Gaucher (*Bulletin de l'Acad. de Médecine*, No. 6, 1912) zitiert wurde und der den von Dr. Jahoub im bulgarischen Hospital zu Konstantinopel beobachteten Frühfall betrifft. Herr Dr. Bujes, Chefarzt der Abteilung, schrieb mir unter dem 30. April 1912 folgendes: „Ich glaube, daß doch nur das angewandte destillierte Wasser schuldtragend ist, wie ich nach mühevoller Untersuchung feststellen konnte. Ich erlaube mir dies zur gefl. Kenntnis zu bringen, da seither 73 intravenöse Injektionen mit steigenden Dosen bis 0,8 ohne geringste Erscheinungen ausgeführt wurden.“

Einer andern mehr versteckt liegenden Fehlerquelle bin ich kürzlich auf die Spur gekommen. Das erste von mir erprobte Arsenikale, das Arsenophenylglycin ergab bei den hier in Frankfurt zuerst behandelten Fällen von 67 Syphilispatienten 10% Nervenerscheinungen, die in einem Fall sogar zum Exitus geführt hatten. Bei der späteren Erprobung aber ist der Schaden — wie aus dem Bericht von NEISSEr hervor- ging — nicht mehr aufgetreten. Es ist nun neuerlich gelungen, die Ursachen dieser Differenzen aufzufinden: in der allersten Periode der Erprobung war nämlich nicht bekannt, daß das Arsenophenylglycin ein außerordentlich leicht oxydabler Körper ist. Er wurde daher in einer offenen Flasche abgegeben und so war die Möglichkeit gegeben, daß sich ein Teil des Präparats zu dem *p*-Aminophenylarsenoxyd von der Konstitution



oxydierte, das 10—15 mal so giftig ist als das Ausgangsmaterial. Bei der weiteren Erprobung war aber diese Oxydation dadurch ausgeschlossen, daß das Präparat nur noch in Vakuumrörchen abgegeben wurde. Es bestand also der Unterschied ausschließlich darin, daß in der einen Periode das Oxydationsprodukt nicht vollkommen, in der andern aber nach Möglichkeit eliminiert worden war. Auch beim Arsenophenylglycin war es aufgefallen, daß zwischen der Injektion und dem Auftreten der toxischen Störung ein Intervall von 3 Tagen und mehr bestehen konnte, so daß es schien, als ob hier eine gewisse Inkubation vorliege. Das toxische Oxyd hat eine außerordentliche Verwandschaft zu den Geweben und scheint von denselben fest verankert zu werden und diese Verankerung scheint erst allmählich zu schweren Erscheinungen zu führen.

Das entsprechende Oxydationsprodukt des Salvarsans, das *p*-Oxymetamidophenylarsenoxyd



hat ähnliche toxische Eigenschaften wie das oben erwähnte Oxydationsprodukt des Arsenophenylglycins. Nun sind die Salvarsanampullen ja mit der allergrößten Sorgfalt vor Oxydation geschützt, aber es ist nicht ausgeschlossen, daß die Lösungen, zumal die alkalischen Lösungen, wenn sie längere Zeit mit der Luft in Berührung kommen oder gar geschüttelt werden (wie das z. B. beim Transport nicht vollgeföllter Flaschen, wenn die Lösung in einer Apotheke gemacht und zum Arzt gesandt wird, unvermeidbar ist) sich zu diesem giftigen Produkt umsetzen. Aus diesem Grunde hatte ich auch stets in den Gebrauchsanweisungen angegeben, die Lösungen *unmittelbar vor der Anwendung* herzustellen, und ich glaube, daß die Vernachlässigung dieser Vorsichtsmaßregel in vielen Fällen Anlaß zu schweren Schäden gegeben hat.

Wie dem auch sei, so glaube ich, daß die letzte Ursache aller dieser unter Hirnerscheinungen eingetretenen Todesfälle, wie schon gesagt, in syphilitischen Veränderungen, die sich im Zentralnervensystem und seinen Häuten befinden, zu suchen ist, und hierfür spricht schon der Umstand, daß diese Art von Todesfällen fast ausschließlich auf das Gebiet der Syphilis beschränkt ist.

Ich muß es daher ablehnen, diese Unfälle auf eine etwaige Neurotropie des Salvarsans, die im Anfang der Erprobung eine so große Rolle gespielt hat, zurückzuföhren, und ich befinde mich hier in Übereinstimmung mit einer Reihe bewährter Fachleute,

insbesondere auch mit RAVAUT. — Ebenso wenig, wie es jemand einfallen würde, schwere Nervenstörungen, die bei Meningitis tuberculosa nach der Injektion von Tuberkulin eintreten, auf eine Neurotropie des Tuberkulins zu beziehen, sondern diese ausschließlich auf die spezifische Reaktion der Tuberkeln zurückführen wird, ebensowenig ist das bei den ganz analogen Verhältnissen der Salvarsanreaktion erlaubt. Das Salvarsan ist also weder neurotrop, noch — wie ich schon früher erwähnt habe — vasotrop, sondern es ist ausschließlich *spirillotrop*, es wird von den Spirochäten verankert. Diese Verankerung bedingt die Vernichtung und Auflösung der Spirochäten, die dann sekundär eine entzündliche Reaktion in den syphilitischen Affektionen hervorruft, die im Wesen genau dem Verhalten der Tuberkelherde entspricht. Daß bei diesem Vorgang in den reagierenden Spirochätenherden größere Mengen Salvarsan oder des Oxydationsproduktes zurückgehalten werden, ist möglich und sogar wahrscheinlich (Syphilomotropie).

Es handelt sich bei den Todesfällen dieser Art also wesentlich um eine Abart der Herxheimerschen Reaktion, die ich als eine „réaction renforcée“ bezeichnen möchte. Für diese unerwünschte Verstärkung der Reaktion kommt eine Reihe von Momenten in Betracht, die sich häufig miteinander kombinieren. Ich erwähne hier nur 1. den Wasserfehler und die dadurch bedingte Infarzierung der Herde mit Bakterienleichen; 2. traumatische Einflüsse (lange Reisen), Überanstrengung (Tanzen, Reiten), Exzesse; 3. konstitutionelle Ursachen: verringerte Ausscheidung des Salvarsans bei Nephritis, Erschöpfungszustände des Körpers; Status nervosus, Bestehen anderer Infektionen; 4. fehlerhafte Präparation der Lösungen, Bildung von Arsenoxyden; 5. die ganz wichtige Rolle des Gehaltes der Herde an Spirillen: je spirillenreicher dieselben sind, desto intensiver wird die primäre Reaktion ausfallen. 6. als weiteres wichtiges Moment nach allgemeinen Erfahrungen die Höhe der angewandten Salvarsandosis. Je größer dieselbe ist, desto plötzlicher wird die Abtötung der Spirochäten und hiermit verbundene Reizwirkung sein; desto größere Mengen werden in den reagierenden Herden und deren Umgebung verankert werden. Besonders wichtig ist dieser Umstand bei den überstarken Reaktionen, die sich an die zweite Injektion anschließen.

Aus allen diesen Umständen heraus ist eine große Reihe von Autoren gleichzeitig und unabhängig zu einem Modus procedendi gelangt, der, wie ich hoffe, ausreichen wird, um diese schweren Zufälle auf ein nicht mehr in Betracht kommenden Minimum zu reduzieren. Es handelt sich hier wesentlich darum, bei allen Zuständen, bei denen im zentralen Nervensystem und dessen Umgebung syphilitische Prozesse anzunehmen sind, einen zu starken therapeutischen Initialiktus zu vermeiden. Nun wissen wir aus den Beobachtungen von RAVAUT, daß bei der Syphilis schon in einem sehr frühen Stadium die Meningen in einem sehr hohen Prozentsatz betroffen sind. Man wird daher bei der Syphilis secundaria recens, also besonders im roseolären Stadium, immer mit der Möglichkeit, daß ausgedehnte syphilitische Prozesse vorhanden sind, rechnen müssen und unter allen Umständen in den Fällen, wo auch klinische Anzeichen, wie Kopfschmerzen, Störung des Schlafes, Rhachialgie und rheumatische Schmerzen, motorische Asthenie, allgemeines Krankheitsgefühl, Veränderungen im psychischen Verhalten, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Augenflimmern, Ohrensausen, Anomalien im Gebiet des Trigeminus, Facialis, Olfactorius usw., oder andere nervöse Symptome: Sprachstörungen, Krämpfe, Paresen, epileptoide Zustände, Herzklappen (WECHSELMANN) auf eine stärkere Beteiligung des Gehirns hinweisen, in den Dosen besonders vorsichtig sein müssen. Man wird in allen derartigen Fällen die erste Dose nie 0,6 erreichen lassen, sondern durchschnittlich 0,3 geben, aber in den Fällen, die auch klinisch irgendwie verdächtig sind, dieselben auf 0,1—0,15 herabsetzen müssen. Auch bei der zweiten Injektion ist Vorsicht in den Dosen geboten, zumal wenn nach der ersten Injektion Erscheinungen auftreten, die von BIZARD, SICARD und GUTMANN als „Neurotropisme d'alarme“ bezeichnet worden sind. Viele und bewährte Autoren erreichen den Zweck, die Initialreaktion abzuschwächen

dadurch, daß sie bei allen derartigen Zuständen zunächst mit Kalomel vorarbeiten und dann erst die ersten Gaben nachfolgen lassen.

Wie dem auch sei, so glaube ich aber, daß es unter allen Umständen notwendig ist, die *Fortführung* der Behandlung energisch und mit Steigerung der Dosen bis zur vollen Höhe durchzuführen. Hier bewährt sich die therapeutische Taktik, die im Immunitätsgebiet sich als richtig erwiesen hat: klein anfangen, groß enden. Selbstverständlich wird dieser Modus die Behandlungsdauer um 1—2 Wochen verlängern, aber er verringert in entsprechender Weise auch die Gefahren, die gerade in diesem Stadium immer zu fürchten sind.

Ich denke, daß diese Vorsichtsmaßregeln ausreichen werden, um die bedrohlichen Nebenerscheinungen auf ein Minimum herabzudrücken. Sehr zu bedauern ist es aber, daß in allen derartigen bisher publizierten Fällen eine wirklich eingreifende Therapie nicht stattgefunden hat. Mit seltenen Ausnahmen begnügte man sich, die Unfälle zu konstatieren und den Decursus morbi abzuwarten, ohne auch nur den Versuch zu machen, das unheilvolle Ende durch eine energische Therapie abzuwenden und Heilung herbeizuführen. Da wir nun jetzt wissen, daß es sich im wesentlichen bei diesen Zuständen um eine Meningitis, ein Hirnödem oder Encephalitis hämorragica handelt, Zustände, bei denen es sich um Zeichen eines Hirndrucks handelt, ist es absolut geboten, eine dekomprimierende Therapie zu versuchen. *Man wird daher in jedem derartigen Fall unverzüglich eine Lumbalpunktion ausführen müssen*, und in etwa 4 mir gemeldeten Fällen ist ein solcher Eingriff von ausgezeichnetem therapeutischem Erfolg gewesen. Sollte aber bei der Punktions sich ergeben, daß keine meningitischen Erscheinungen im Vordergrund stehen, also nur geringe Mengen Liquor ablaufen und auch eine Besserung des Zustandes nicht eintritt, so ist es notwendig, unmittelbar an diesen Eingriff eine Trepanation anzuschließen, auf deren Bedeutung (*décompression cérébrale*) LUCAS-CHAMPIONNIÈRE noch vor wenig Jahren aufmerksam gemacht und für deren Anwendung er so warm eingetreten ist.¹² Und wenn man bedenkt, daß neuerdings auch bei der Eklampsie, die mit diesen Zuständen viele Analogien darbietet, die Trepanation nach den Beobachtungen von ZANGEMEISTER lebensrettend wirkt, so glaube ich die Hoffnung aussprechen zu dürfen, daß diese Maßnahmen ausreichen werden, bei Eintritt dieser unangenehmen Komplikation den unglücklichen Ausgang zu verhindern. Aber die Hauptsache ist, daß der Eingriff *unmittelbar nach dem ersten Erscheinen der Symptome* vorgenommen wird, da jede längere Verzögerung Alterationen des Nervensystems, die irreparabel sind, insbesondere Blutungen, setzen kann und anderseits die Möglichkeit der so gefährlichen Schluckpneumonien begünstigt wird. Eine Allgemeinbehandlung, insbesondere subkutane Kochsalzinfusionen, Klystiere, innerliche Darreichung von Magnesia usta und Injektionen von Coffeinum natrium citricum (GENNERICH) wird man nebenher zweckmäßig anwenden.

Man wird daher bei der Kategorie von Patienten, bei denen event. sich Hirnerscheinungen bemerkbar machen könnten, die Behandlung am besten in einem Krankenhause durchführen, wenigstens für die ersten zwei Injektionen, und das Wartepersonal instruieren, schon bei den allerersten Symptomen ärztliche Hilfe zu requirieren, damit das Nötige unmittelbar veranlaßt wird.

Glücklicherweise gelten diese Besorgnisse, wie gesagt, nur für die sekundäre Frühsyphilis. Bei der Behandlung des Frühschankers, sofern derselbe nicht älter als 14 Tage ist, sofern keine ausgesprochenen Drüsenschwellungen bestehen, die WASSERMANNreaktion noch nicht positiv ist, kann man, ganz dem Vorschlage LEREDDE's entsprechend, ohne Furcht mit der vollen Dose von 0,6 beginnen, da hier meningeale Reizung kaum zu fürchten ist. Die Lokalbehandlung (Exzision, Ausbrennen) ist nach Möglichkeit energisch durchzuführen.

¹² *La Presse Médicale*, No. 83, 15. Oct. 1910, pag. 775.

Zum Schluß möchte ich nochmals darauf zurückgreifen, da von GAUCHER immer und immer wieder betont worden ist, das Salvarsan stelle kein Heilmittel der Syphilis, sondern nur ein „Cicatrisans“ dar. Bei dieser Behauptung ist aber die Kardinalfrage nach der Wirkung des Mittels: ob dasselbe die Spirochäten energisch abtötet, absolut außer acht gelassen. Wenn wir dagegen nun bedenken, daß das Salvarsan alle die pathogenen Spirilloseen, die wir bei Mensch und Tier kennen: *Recurrens*, *Frambösie*, *Mundspirochäten*, *Hühnerspirillen* in der sinnfälligsten Weise beeinflußt und die Erkrankung zur Heilung bringt, so werden wir daraus folgern müssen, daß das Salvarsan die ganze Gruppe der Spirochäten abtötet. Denn wie soll man es anders verstehen, wenn wenige Stunden nach der Salvarsaninjektion die Recurrensspirochäten des Menschen, die Hühnerspirillen, vollkommen vernichtet werden und eine kritische Entfieberung eintritt! Hier handelt es sich um *Abtötung*, nicht um *Vernarbung*. Und wenn man sieht — es ist das von vielen Seiten beobachtet worden — daß nach einer ausreichenden Salvarsandosis die Spirochäten zur Vernichtung kommen, so spricht das entschieden für eine spirillotrope Funktion des Arzneimittels, und diese Tatsache wird wohl nur von den allerwenigsten jetzt noch bestritten. Wenn GAUCHER auf die „außerordentlich große“ Zahl der Rezidive hinweist, die den Nachweis erbringen sollen, daß das Salvarsan keine Abtötung der Spirochäten verursache, so erklärt sich sein Skeptizismus aus der Tatsache, daß seine Resultate sich ganz vorwiegend auf das Studium von Fällen beschränken, die mit ungenügenden Dosen oder in technisch fehlerhafter Weise behandelt worden sind. Und wenn wir sehen, daß bei der Erkrankung, die der Syphilis am nächsten steht, der *Framboesie*, gewöhnlich mit einer einzigen Injektion, höchstens zwei, weit über 90% der Fälle der Heilung zugeführt werden können, wenn wir sehen, daß derartige Spezialkrankenhäuser — wie in Surinam — im Laufe von wenigen Wochen geleert waren und geschlossen werden konnten, so ist hier der sichere Beweis der Therapie magna sterilisans erbracht, und zwar erbracht bei einer Krankheit, die, wie gesagt, von allen Erkrankungen der Syphilis am nächsten steht und deren Bekämpfung bisher vollkommen unmöglich gewesen ist.

Wenn gegenüber solchen Tatsachen ungenügende Resultate, die ja bei der Einführung einer neuen Therapie, bei der erst alles ausprobiert werden muß: Dosis, beste Applikationsform, Kontraindikationen, unvermeidbar sind, immer und immer wieder vorgeführt und ins Licht gesetzt, die guten Resultate aber, die von zahlreichen Autoren berichtet werden, absichtlich verschwiegen und entstellt werden, so ist das im Interesse der Patienten außerordentlich bedauernswert; denn der größte Schaden, den man einem Kranken überhaupt zufügen kann, besteht doch darin, daß man ihm die Chance einer wirklichen Heilung, die möglich ist, entzieht. Daß die bisherige Behandlungsweise mit Quecksilber quoad definitiver Heilwirkung durchaus nicht das Optimum darstellt, ist zu bekannt, als daß ich es zu betonen brauchte; ich verweise in dieser Hinsicht nur auf die von verschiedenen Autoren publizierten Erfahrungen der Lebensversicherungs-Gesellschaften, auf die relative Häufigkeit der Paralyse und der Tabes, und ich verweise weiter darauf, daß in der amerikanischen Armee, nach den Feststellungen von NICHOLS,¹³ im Jahre 1909 unter 1839 behandelten Syphilispatienten 122 = 6,6% als dienstuntauglich entlassen werden mußten, trotzdem die Quecksilberbehandlung eine sehr energische war.

Es ist nach meiner Ansicht überhaupt nicht wissenschaftlich, einen sich ausschließenden Gegensatz zwischen Salvarsan und Quecksilber aufzustellen. Seit Beginn meiner chemotherapeutischen Studien, lange vor Salvarsan, habe ich die Kombinationstherapie immer in den Vordergrund gesetzt und als Prinzip aufgestellt, daß man zwei verschiedenartige Heilstoffe, wenn sie eine Erkrankung günstig beeinflussen, kombinieren müsse. Da nun sicher ist, daß das Quecksilber ein mächtiges Anti-

¹³ *The Military Surgeon*, 1912.

syphilitikum ist, und da durch die neueren Versuche von LANNOY und LEVADITI¹⁴ quecksilberfeste Stämme einwandfrei erwiesen sind, habe ich bei der Syphilis den Doppelangriff stets befürwortet. Es tritt ja auch bei einem Kampf nicht nur eine Truppenart, sondern verschiedene Truppengattungen in Aktion, wenn auch re vera eine von ihnen die wichtigste und ausschlaggebende ist. So bin ich auch der Überzeugung, daß von den beiden Antisyphilitica das Salvarsan die weitaus stärkere Waffe darstellt.

Was die Behandlungsresultate betrifft, so ist es ja selbstverständlich, daß je nach dem Stadium der Erkrankung die therapeutische Beeinflussung und die Sterilisation verschiedene Chancen des Erfolges hat. Am wichtigsten scheint es, daß die Abortivbehandlung des Schankers und eventuell des roseolären Stadiums durch das Salvarsan so große Fortschritte gemacht hat. Es ist sogar aus zahlreichen Publikationen ersichtlich, daß in einem nicht unbeträchtlichen Teil der Fälle eine einzige intramuskuläre und sauber applizierte Salvarsaninjektion Heilung erzielt hat. Dieser günstige Effekt kann beträchtlich erhöht werden, wenn die Behandlung sich nicht auf eine einzige Injektion beschränkt, sondern in einer Injektionsserie mit einer nicht zu kleinen Gesamtmenge (2,0 bis 3,0 g) durchgeführt wird. Von der Mehrzahl der Salvarsanautoren wird eine intensive Kombinationsbehandlung: Salvarsan + Quecksilber bevorzugt. Der Prozentsatz der Abortivkuren hängt ab von der Intensität der Behandlung und, je stärker diese ist, desto mehr wird sich der Prozentsatz der guten Resultate dem Absoluten nähern.

Will man also eine lückenlose Reihe erhalten, so wird es notwendig sein, die Behandlung in einer den Durchschnitt übersteigenden Intensität durchzuführen. Tatsache ist, daß die verschiedensten Behandlungsstellen, von denen ich nur ARNING, BETTMANN, EHRMANN, FABRY, FAVENTO, FRÜHAUF, GENNERICH, GÉRONNE und GUTMANN, HECHT, HESSE, HOFFMANN, KLINGMÜLLER, KNAUR, KOPP, LÖWENBERG, NEISSER, RIEHL, RISSOM, SCHOLTZ, VOSS, WAELSCH, WERTHER, v. ZEISL und von ausländischen EMERY, LEREDDE und KUENEMANN, MILIAN, QUEYRAT, TISSIER, BAYET, DIND, McDONAGH, FORDYCE, GIBBARD, HARRISON und CANE, MCINTOSH und FILDES, JOLTRAIN nennen will, in einem hohen Prozentsatz Fälle beobachtet haben, die 6—20 Monate und noch länger nach der Behandlung des Schankers ohne intermediäre Kuren frei von jeder syphilitischen Manifestation geblieben sind, bei denen die WASSERMANNreaktion andauernd negativ geblieben ist und bei denen selbst die von GENNERICH und MILIAN unabhängig voneinander gefundene provokatorische Salvarsaninjektion keine positive Schwankung der Blutreaktion hervorgerufen hat. Wir können annehmen, daß ein großer Teil dieser Fälle durch *eine Kur — nicht eine Injektion* — tatsächlich der Heilung zugeführt worden ist. Und wenn hiergegen eingewandt wird, daß das nicht der Fall sei und daß alle diese Patienten ungeheilt seien, so entbehrt diese Behauptung jedes wissenschaftlichen Beweises. Denn selbst wenn noch einer oder der andere dieser Fälle nachträglich neue Symptome bieten sollte, so handelt es sich hier sicher um Ausnahmen, für deren Generalisation gar keine Ursache vorhanden ist. Jedes weitere Jahr wird ja in dieser Beziehung weitere Sicherheit bringen, und ich sehe dieser Klärung mit vollem Vertrauen entgegen. Dafür, daß in vielen solcher Fälle wirkliche Heilung eingetreten sein dürfte, sprechen auch die zahlreichen veröffentlichten Fälle von Reinfektion. Und selbst wenn wir zugeben müßten, daß ein Teil derselben nicht einer Reinfektion, sondern dem sekundären Pseudoschanker entsprechen könnte, so bleibt noch ein sehr großer Teil von Fällen zurück, die von den hervorragendsten Syphilidologen in der kritischsten Weise geprüft und als frische Infektionen erwiesen worden sind.

Je länger die Krankheit besteht, desto größer sind natürlich die zu überwindenden Schwierigkeiten. Besonders scheinen es die Fälle von Lues latens und Metalues zu sein, die der Therapie den allergrößten Widerstand entgegensezten und wiederholte

¹⁴ Société de Biologie, 20, H. 27, Avril.

maximale Kuren notwendig machen. Daß aber auch unter diesen Umständen mit einer wirklich rationellen und konsequent fortgesetzten Salvarsantherapie vieles erreicht werden kann, beweisen die schönen Beobachtungen von LEREDDE und MILIAN über die so weitgehende und andauernde Besserung, fast Heilung, bei Tabes dorsalis.

Wenn ich zum Schluß noch einmal resümiere, so darf ich die Überzeugung aussprechen, daß die toxischen Gefahren des Salvarsans in hohem Maße übertrieben worden sind, und ich darf hier die Worte anführen, die WECHSELMANN¹⁵ in der Einleitung seines schönen Werkes sagt:

„Das Salvarsan ist in den bisher gebrauchten Dosen ungiftig und kann wahrscheinlich in viel größeren Dosen als bisher ohne Schaden angewendet werden.“

Ich habe weit über 12000 Salvarsaninjektionen gemacht und habe es aufgegeben, dieselben noch zu zählen; ich habe nie einen Todesfall, welcher irgendwie in Verbindung mit der Salvarsanapplikation gesetzt werden könnte, auch keinerlei Komplikationen bemerkenswerter Art erlebt. Speziell hat sich herausgestellt, daß die schweren Reaktionserscheinungen, welche man nach der intravenösen Injektion beobachtet hatte, ganz und gar keine Vergiftungserscheinungen darstellen. Denn wir haben mit der von mir verbesserten Technik mehrere Tausend Injektionen gemacht, ohne daß es auch nur im geringsten zu irgendwelcher schweren Reaktion gekommen wäre. Wir machen an manchen Tagen über 50 Injektionen und wären gar nicht imstande, die Behandlung durchzuführen, wenn wir nach der Injektion überhaupt mit nennenswertem Unwohlsein der Patienten zu kämpfen hätten. Tatsächlich verläuft der Eingriff so harmlos, daß die Patienten nicht das geringste merken und nicht das geringste Übelsein haben.“

Und genau derselben Ansicht sind zahlreiche andere Stellen, die die größte Zahl von Injektionen durchgeführt haben.

Die Schädlichkeiten, die dem Salvarsan anzuhafenden schienen, sind nicht auf eine besondere toxische Quote des Salvarsans zu beziehen, sondern sie haben ihren Grund teils in einer falschen Applikation (Injektion von Bakterienendotoxinen), teils in der Art der Erkrankung:

1. in der Existenz von Spirochätenherden, in die das Mittel nur allmählich und schwer eindringen kann (Neurorezidive);
2. im Auftreten lokaler Reaktionen, die dadurch zustande kommen, daß unter dem Einfluß des stark keimtötenden Mittels die Endotoxine eine lokale Reaktion auslösen, wie wir sie zuerst von KOCH beim Tuberkulin kennen gelernt haben. Diese Reaktionen haben sich im Nervensystem besonders unangenehm bemerkbar gemacht, aber jedes Mittel, welches eine maximale keimabtötende Wirkung besitzt, wird mit diesem Umstand zu kämpfen haben.

Re vera sind die Unfälle, die durch das Salvarsan bedingt sein können, fast vorwiegend auf die Anwendung zu großer Dosen bei Affektionen — insbesondere spirochätenreichen Affektionen — des Zentralnervensystems zurückzuführen, und meistens noch verschärft durch Kombination mit einem Wasserfehler. Aber ich habe die feste Überzeugung, daß durch die Aufdeckung der Ursachen auch diese Zufälle vermeidbar sein werden.

Auf jeden Fall sind im verflossenen Jahre nach dieser Richtung hin schon große Fortschritte gemacht und die Richtlinien, nach denen die Therapie sich zu entwickeln hat, festgelegt worden. Allerorten sind viele und tüchtige Hände am Werk gewesen, um die Prinzipien einer möglichst sicheren und möglichst ungefährlichen Behandlungsweise aufzustellen, und ich hoffe, daß weitere wichtige Fortschritte nachfolgen werden.

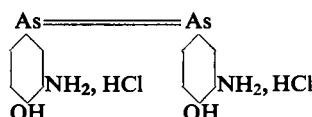
¹⁵ Die Behandlung der Syphilis mit Dloxydiamidoarsenobenzol, II. Bd., Oskar Coblentz, Berlin, S. 1/2.

Über das salzsaure 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol und seine nächsten Verwandten*^{1, 2}

P. EHRLICH and A. BERTHEIM

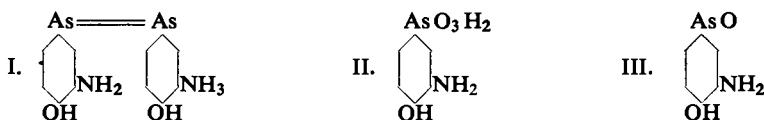
Aus der Chem. Abteilung des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.

4-Oxy-phenyl-arsinsäure, sowie ihr Reduktionsprodukt, das *p-Arsono-phenol*, $\text{OH.C}_6\text{H}_4.\text{As} = \text{As.C}_6\text{H}_4.\text{OH}$, vermochten, wie der eine von uns beobachtet hatte, bei *Mäusespirillen* eine gewisse *günstige Beeinflussung* auszuüben. In dem Bestreben, diese *spirilloicide Wirkung maximal zu steigern*, dabei aber gleichzeitig die *Schädlichkeit für den spirillentragenden Organismus*, „*die Organotropie*“,³ auf ein Minimum herabzudrücken, haben wir *in engster Fühlung mit den Tierversuchen*, die der eine von uns in Gemeinschaft mit HATA ausführte, die Atomgruppierung $\text{OH.C}_6\text{H}_4.\text{As}$ in mannigfaltigster Weise *variiert*. Von allen hierbei synthetisierten und biologisch erprobten Derivaten erfüllte die gestellten Bedingungen bisher am besten das *salzsaure 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol*,



In ihm wurde ein wirklicher *Heilstoff* gegen die schweren Spirillosen des Menschen, insbesondere die Lues, ferner Framboesie und Recurrens, gefunden. Da die *medizinisch-biologischen Einzelheiten und Ergebnisse* bereits ausgiebig gewürdigt sind, so genügt es, an dieser Stelle auf die einschlägige Literatur hinzuweisen⁴. Mit der *Chemie des Präparates* sollen sich die folgenden Zeilen befassen.

Das *Ausgangsmaterial* für die Bereitung des *Salvarsans* bildet die *3-Nitro-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure*⁵. Sie erleidet unter der Einwirkung *starker Reduktionsmittel* gleichzeitig an der Nitrogruppe und am Arsenäurerest Reduktion und geht in *3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-1.1'-arsenobenzol* (I) (*Diamino-arsenophenol*), die Base des *Salvarsans*, über. Hierbei treten also keinerlei *Zwischenprodukte* in die Erscheinung.



Man kann aber auch den Reduktions-Prozeß in *mehreren getrennten Phasen* durchführen. So entsteht durch *partielle Reduktion* der Nitrophenol-arsinsäure die *3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure* (II). Behandelt man diese mit *gelinden Reduktionsmitteln*, so erhält man *3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsenoxyd* (III). Bei weiterer *Reduktion* derselben, ebenso auch bei Einwirkung *stärkerer Reduktionsmittel* auf die *Amino-oxy-phenylarsinsäure*, resultiert dann schließlich wieder *Diamino-dioxy-arsenobenzol*.

* [Reprinted from *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1912; cf. Bibl. 248.]

¹ Unter der geschützten Marke „*Salvarsan*“ von den *Farbwerken vorm. Meister, Lucius & Brüning* in den Handel gebracht.

² Vergl. die *D. R.-P.* der *Farbwerke Höchst* 224953 vom 10. 6. 09 (6. 8. 10), C. 1910, II, 701 und 235391 vom 3. 11. 09 (10. 6. 11), C. 1911, II, 172.

³ Vergl. B. 42, 20 u. ff. (1909).

⁴ Vergl. *Ehrlich-Hata, Chemotherapie der Spirillosen*.

⁵ Benda und Bertheim, B. 44, 3445 (1911); Benda, B. 44, 3449 (1911).

Umgekehrt geht letzteres durch *Oxydation* zunächst in *Amino-oxy-phenyl-arsenoxyd*, dann weiter in *Amino-oxy-phenylarsinsäure* über.

Experimentelles
3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure (II)

Die partielle Reduktion der Nitro-oxy-phenylarsinsäure zur *Amino-arsinsäure* kann mit *Natriumamalgam* in früher beschriebener Weise⁶ bewerkstelligt werden.

Eine Lösung von 31.6 g Nitrophenol-arsinsäure in 600 ccm Methylalkohol wird mit 840 g 4-prozentigem Natriumamalgam unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbade erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nun destilliert man den Alkohol möglichst vollständig ab, nimmt den Rückstand mit 120 ccm Wasser auf, trennt vom Quecksilber und versetzt mit 150 ccm Salzsäure (D. 1.19). Am nächsten Tage wird von ausgeschiedenen Verunreinigungen, Kochsalz usw. abgesaugt, das Filtrat mit Tierkohle gekocht und nach abermaligem Filtrieren mit $10/1-n$. Natronlauge versetzt, bis die Reaktion auf Kongo eben verschwindet, während sie auf Lackmus noch stark sauer ist. Hierbei beginnt die *Amino-oxy-phenyl-arsinsäure* sich schön krystallinisch abzuscheiden; zur Vervollständigung der Fällung gibt man noch ca. 25 ccm Eisessig zu, saugt nach völligem Erkalten das — meist etwas gefärbte — Produkt ab, wäscht mit Wasser kochsalzfrei und trocknet im Exsiccator. Ausbeute bis zu 87% der Theorie.⁷

Da die Substanz sich nicht gut umkrystallisieren lässt, wurde sie zur Analyse folgendermaßen gereinigt: Man löste 2.3 g in 20 ccm Wasser und 5.2 ccm Salzsäure (D. 1.12), kochte kurz mit Tierkohle auf und füllte das Filtrat mit 5.5 g krystallisiertem Natriumacetat, gelöst in 10 ccm Wasser. Das so erhaltene Produkt war fast weiß und gab nach dem Absaugen, Auswaschen mit Wasser und Trocknen im Exsiccator folgende Zahlen:

0.1727 g Sbst.: 0.1943 g CO₂, 0.0574 g H₂O. — 0.1392 g Sbst.: 7.5 ccm N (18°, 712 mm). — 0.2226 g Sbst.: 0.1476 g Mg₂As₂O₇.

C₆H₈O₄NAs(233). Ber. C 30.90, H 3.43, N 6.01, As 32.19.
Gef. „, 30.68, „, 3.72, „, 5.92, „, 32.01.

Amino-oxy-phenyl-arsinsäure ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser; auch in heißem Wasser löst sie sich nur wenig und scheidet sich beim Erkalten langsam in kleinen Prismen wieder ab. In organischen Lösungsmitteln ist sie ebenfalls sehr wenig löslich. Sie löst sich leicht in Alkalien und wird daraus durch die *äquivalente* Menge Mineralsäure wieder abgeschieden, während sie im *Überschuß* der letzteren löslich ist. Im Schmelzrohr erhitzt, färbt sie sich oberhalb 170° allmählich dunkler und zersetzt sich ohne eigentlichen Schmelzpunkt.

Amino-oxy-phenyl-arsinsäure besitzt ferner *reduzierende* Eigenschaften: sie reduziert TOLLENS'sche Silberlösung in der Kälte allmählich, in der Hitze sofort. Ihre alkalischen Lösungen färben sich an der Luft gelb bis braun, auf Zusatz von ein wenig *Natriumhypochlorit* tiefdunkel olivgrün; die Lösung in verdünnter Mineralsäure wird durch einen Tropfen Kaliumbichromat schön rot gefärbt.

Das *Mono-natriumsalz* der *Amino-phenol-arsinsäure* wird erhalten durch Lösen der Säure in der erforderlichen Menge $2/1-n$. Natronlauge und vorsichtige Fällung mit Alkohol. Es ist in Wasser sehr leicht mit neutraler Reaktion löslich und enthält ein oder zwei Mole Krystallwasser.

1.3402 g Sbst.: 0.0922 g Gew.-Verl. (bei 115°).

C₆H₇O₄NAsNa, 1 aq (273). Ber. H₂O 6.60. Gef. H₂O 6.88.

⁶ A. Bertheim, B., 41, 1657 (1908); Bertheim und Benda, B., 44, 3299 (1911).

⁷ Sowohl Quantität als Qualität des Produkts werden günstig beeinflußt, wenn das Natriumamalgam aus *reinem* Quecksilber und *frisch* bereitet wird.

Ein anderes Präparat ergab:

1.0813 g Sbst.: 0.1430 g Gew.-Verl. (bei 1150).

$C_6H_7O_4NAsNa$, 2 aq (291). Ber. H_2O 12.37. Gef. H_2O 13.22.

3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsenoxyd (III)

Die Darstellung dieser Substanz aus der entsprechenden Arsinsäure verläuft analog der Bereitung des 4-Amino-phenyl-arsenoxyds aus 4-Amino-phenyl-arsinsäure;⁸ doch arbeitet man zweckmäßig in *salzsaurer* und *weniger verdünnter Lösung*.

46.8 g Amino-phenol-arsinsäure werden in 360 ccm Wasser und 208 ccm Salzsäure (D. 1.12) gelöst, 10 g Jodkalium zugefügt und bei gewöhnlicher Temperatur schweflige Säure in mäßigem Strom bis zur annähernden Sättigung eingeleitet. Unter Rühren und guter Kühlung gibt man jetzt tropfenweise konzentriertes Ammoniak zu, bis die Reaktion eben deutlich alkalisch wird. Ein Teil des Reaktionsproduktes ist nun bereits abgeschieden; zur Vervollständigung der Fällung setzt man noch 220 g Kochsalz zu, röhrt gut durch, saugt den Niederschlag ab und trocknet ihn, ohne vorher auszuwaschen, auf Tonplatten im Exsiccator.

Das so erhaltene *Amino-oxy-phenyl-arsenoxyd*, ein weißes oder schwach rötlich bzw. violett gefärbtes Pulver, ist ein *Rohprodukt* und enthält wechselnde, aber stets beträchtliche Mengen Kochsalz. Um den Gehalt an *reiner* Arsenoxydverbindung schnell zu ermitteln, kann man das Präparat mit Jod titrieren, ähnlich wie für *p*-Amino-phenyl-arsenoxyd angegeben;⁹ nur muß man hier in *schwach mineral-saurer Lösung*¹⁰ arbeiten.

0.5268 g rohes Aminophenol-arsenoxyd wurden mit 12.5 ccm $\frac{n}{1}$ -Salzsäure zu 25 ccm gelöst und je 10 ccm der Flüssigkeit, nach dem Verdünnen mit 200 ccm Wasser, der Titration mit $\frac{n}{20}$ -Jod unterworfen. Verbraucht 28.7 ccm $\frac{n}{20}$ -Jod; es berechnete sich daraus, daß dieses Rohprodukt 67.76 % *reines* Aminophenol-arsenoxyd oder 25.54 % As enthielt.

Zur Kontrolle der Titration wurde der Arsengehalt noch gravimetrisch ermittelt: 0.2451 g Sbst. gaben 0.1285 g $Mg_2As_2O_7$, woraus sich in genügender Übereinstimmung mit dem obigen Wert 25.31 % As berechnet.

Unter Zugrundelegung dieser Wertbestimmung des Rohprodukts beträgt die Ausbeute an *Amino-oxy-phenylarsenoxyd* bei der obigen Darstellung bis zu 67% der Theorie. Die Substanz ist leicht löslich in kaustischen und kohlensauren Alkalien und in Säuren, auch in Essigsäure, ziemlich löslich in Wasser mit *neutraler Reaktion*, sehr leicht in Methyl- und Äthylalkohol;¹¹ in absolutem Äther löst sie sich nicht, wohl aber in einem Äther, dem eine gewisse Menge Methyl- oder Äthylalkohol zugesetzt wurde.

Salzaures 3-Amino-4-oxy-phenyl-arsenoxyd. Die Darstellung von *reinem* Aminophenol-arsenoxyd stößt auf Schwierigkeiten einmal wegen der Empfindlichkeit, die die Substanz mit anderen Arsenoxydverbindungen teilt¹², dann auch wegen der Löslichkeitsverhältnisse. Ziemlich leicht läßt sich jedoch das *Chlorhydrat* der Base in *reinem* Zustande gewinnen.

18.1 g *rohes* Aminophenol-arsenoxyd (entsprechend 9.95 g *reiner* Substanz = 0.05 Mol.) wurden mit 40 ccm absolutem Alkohol verrührt und unter Nachspülen mit 12 ccm absolutem Alkohol vom Ungelösten abgesaugt. Zum Filtrat setzt man 420 ccm absoluten Äther und filtriert von geringen, dabei ausgeschiedenen, weiteren Verunreinigungen ab. Zu der klaren Flüssigkeit läßt man jetzt unter Rühren und

⁸ P. Ehrlich und A. Bertheim, B., 43, 919 (1910) u. ff.

⁹ loc. cit.

¹⁰ Weil nämlich in *essigsaurer* sowie in *bicarbonat-alkalischer* Lösung Jod auch auf die nach der Gleichung: $(OH)(NH_2)C_6H_3 \cdot AsO + J_2 + 2H_2O = (OH)(NH_2)C_6H_3 \cdot AsO_3H_2 + 2HJ$ gebildete *Aminophenol-arsinsäure* einwirkt.

¹¹ Wobei kleinere oder größere Mengen anorganischer Salze, speziell Natriumchlorid, ungelöst zurückbleiben.

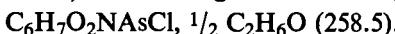
¹² P. Ehrlich und A. Bertheim, loc. cit.

Kühlen im Kältegemisch 165 ccm absoluten Äther tropfen, dem zuvor die berechnete Menge¹³ alkoholischer Salzsäure (0.05 Mol. HCl) zugesetzt wurde. Dabei scheidet sich das *Chlorhydrat* als weißer, pulveriger Niederschlag ab, der abgesaugt, mit absolutem Äther gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet wird. Ausbeute 8.1 g = ca. 62.7 % der Theorie.

Das Produkt ist eine *Alkoholverbindung*; zur Analyse wurde es bei 65° und 14 mm Druck getrocknet, es besaß dann die Zusammensetzung:



0.1589 g Sbst.: 0.1914 g CO₂, 0.0581 g H₂O. — 0.1445 g Sbst.: 7.5 ccm N (16°, 717 mm). — 0.2197 g Sbst.: 0.1321 g Mg₂As₂O₇. — 0.1818 g Sbst.: 0.1004 g AgCl.



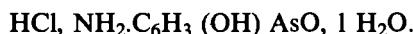
Ber. C 32.50, H 3.87, N 5.42, As 29.01, Cl 13.73

Gef. „, 32.85, „, 4.09, „, 5.78, „, 29.03, „, 13.66.

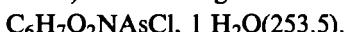
Zum direkten Nachweis des Alkoholgehalts löste man 1 g der Analysensubstanz in 10 ccm Wasser und destillierte am absteigenden Kübler ca. 7 ccm ab; das Destillat gab beim gelinden Erwärmen mit 10-proz. Kalilauge und etwas Jod einen *Niederschlag von Jodoform*.

Salzaures Amino-phenol-arsenoxyd ist äußerst löslich in Wasser, Methyl- und Äthylalkohol, wenig löslich in Eisessig, sehr wenig in Aceton und Äther. Die wäßrige Lösung reagiert neutral auf Kongo, sauer auf Lackmus; sie gibt mit *β-naphthochinon-sulfosaurem Natrium* einen dunkelroten (alkalilöslichen) Niederschlag und liefert auch mit *Aldehyden*, besonders *Phenol-aldehyden*, leicht Kondensationsprodukte. *Natriumhydrosulfit* erzeugt selbst in der stark verdünnten, wäßrigen Lösung sofort einen lichtgelben Niederschlag von *Diamino-dioxy-arsenobenzol*; die konzentriertere Lösung gibt mit Zinnchlorür und überschüssiger Salzsäure eine gelbe Fällung von *salzaurem Diamino-dioxy-arsenobenzol*, das sich beim Verdünnen mit Wasser klar löst.

An feuchter Luft¹⁴ zieht das (alkoholhaltige) salzaure Amino-phenol-arsenoxyd energisch Wasser an und beginnt zu zerfließen. Trocknet man jetzt die Substanz wieder über Chlorcalcium bis zur Gewichtskonstanz, so enthält sie keinen Alkohol mehr, dafür aber 1 Mol. Wasser, besitzt also die Konstitution:



0.1193 g Sbst.: 0.1259 g CO₂, 0.0385 g H₂O. — 0.1136 g Sbst.: 5.75 ccm N (14°, 711 mm). — 0.1835 g Sbst.: 0.1135 g Mg₂As₂O₇. — 0.1979 g Sbst.: 0.1093 g AgCl.



Ber. C 28.40, H 3.55, N 5.52, As 29.59, Cl 14.00.

Gef. „, 28.78, „, 3.61, „, 5.63, „, 29.86, „, 13.66.

Salzaures 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-1.1'-arsenobenzol (I)¹⁵

a. Darstellung durch Totalreduktion der 3-Nitro-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure. Ein emailliertes Gefäß von ca. 30 l ist mit Rührer und Thermometer versehen und hängt in einem größeren Behälter, der als Wasserbad dient. In das Reaktionsgefäß kommen 13 l Wasser und 513 g krystallisiertes Magnesiumchlorid; hierauf fügt man unter Rühren 2950 g Natriumhydrosulfit (80-proz.) hinzu und unmittelbar hinterher eine kalte Lösung von 197 g 3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure (0.75 Mol.) in 4,5 l Wasser

¹³ Ein Überschuß ist zu vermeiden, weil er die AsO-Gruppe in AsCl₂ verwandeln würde; vergl. A. Bertheim, B. 44, 1070 (1911).

¹⁴ z. B. wenn man die Substanz neben ein Schälchen mit Wasser unter eine Glasglocke stellt.

¹⁵ Vergl. zu dem Folgenden besonders P. Ehrlich und A. Bertheim, B., 44, 1260 u. ff. (1911) (über *p,p'-Diamino-arsenobenzol*).

und 135 ccm $^{10}/_1$ -n. Natronlauge. Das Reaktionsgefäß wird nun lose mit einem Holzdeckel bedeckt und das Wasserbad mit einem starken Fletscherbrenner derart angeheizt, daß die Temperatur im Reaktionsraum stets 55—60° beträgt. Als bald beginnt sich ein mikrokristallinischer, gelber Niederschlag abzuscheiden, dessen Menge mit der Zeit zunimmt; die Reduktion gilt als beendet, wenn eine filtrierte Probe beim Erhitzen sich nicht mehr oder nur noch ganz schwach trübt, welcher Punkt gewöhnlich nach $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden erreicht wird. Während der ganzen Dauer der Operation ist für energisches Rühren Sorge zu tragen. Die fertig reduzierte Masse wird nun auf eine Nutsche gebracht, der abgesaugte Niederschlag mit Wasser sehr gut gewaschen und schließlich abgepreßt. Man erhält so ein *rohes Diamino-dioxy-arsenobenzol*, das noch durch Asche (besonders Calciumsalze), durch schweflige Säure, sowie geringe Mengen am Arsen geschwefelter Substanzen verunreinigt ist. Diese Beimengungen werden entfernt und zugleich das Präparat in eine wasserlösliche, unter den entsprechenden Vorsichtsmaßregeln haltbare Form gebracht, indem man die Rohbase in das *Dichlorhydrat* überführt. Zu diesem Ende löst man den noch feuchten Niederschlag in 1700 ccm Methylalkohol und der berechneten Menge methylalkoholischer Salzsäure (0.75 Mol. HCl) und fällt mit Äther in gleich zu beschreibender Weise. Ausbeute im Durchschnitt 145 g = ca. 82% der Theorie. Das fertige Präparat wird sofort in *hochvakuierte* oder mit einem *indifferenten Gase gefüllte Röhrchen eingeschmolzen*.

b. *Darstellung aus dem Amino-oxy-phenylarsenoxyd*. Der Einwirkung von Zinnchlorür sowie von Natriumhydrosulfit auf das Arsenoxyd wurde schon oben gedacht. Ein weiteres Reagens, um die Arsenoxydgruppe zur Arsenogruppe zu reduzieren, ist das *Natrium-amalgam*,¹⁶ zweckmäßig¹⁷ wendet man es hier unter Zusatz von Essigsäure derart an, daß die Reaktionsflüssigkeit stets *schwach essigsauer bleibt*.

9.05 rohes Aminophenol-arsenoxyd (entsprechend 4.98 g reiner Substanz = 0.025 Mol.) wurden in 30 ccm Wasser und 32 ccm $^{2}/_1$ -n. Essigsäure gelöst und 28.8 g 4-prozentiges Natriumamalgam zugefügt. Unter gelegentlichem Schütteln ließ man bei Zimmertemperatur stehen, wobei ein gelber Niederschlag sich abschied. Nachdem das Amalgam verbraucht war, fügte man wieder 25 ccm $^{2}/_1$ -n. Essigsäure und 28.8 g Natriumamalgam zu und wiederholte dies dann noch einmal. Eine filtrierte Probe gab jetzt mit ein wenig Hydrosulfit keine Reaktion mehr.¹⁸ Der Niederschlag wurde nun abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen, abgepreßt und in 60 ccm Methylalkohol eingetragen. Nach Zusatz der theoretischen Menge methylalkoholischer Salzsäure (0.025 Mol. HCl) filtrierte man die entstandene Lösung und rührte sie in 700 ccm stark gekühlten Äthers ein.¹⁹ Dabei fiel das salzaure Diamino-dioxy-arsenobenzol als *feiner, mikrokristallinischer, fahlgelber* Niederschlag aus, der abgesaugt, mit absolutem Äther gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure und Paraffin getrocknet wurde. Ausbeute 3.3 g = 56% der Theorie.

Dieses so dargestellte Chlorhydrat enthielt *Methylalkohol*; es wurde bei 65° in einem Strom reiner, luftfreier Kohlensäure getrocknet²⁰ und besaß dann die Zusammensetzung:



0.1741 g Sbst.: 0.2083 g CO₂, 0.0632 g H₂O. — 0.1248 g Sbst.: 6.8 ccm N (14₀, 711 mm). — 0.2578 g Sbst.: 0.1708 g Mg₂As₂O₇. — 0.2629 g Sbst.: 0.1638 g AgCl.

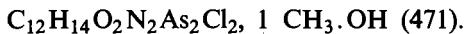
¹⁶ Vergl. *loc. cit.*

¹⁷ Wegen der Empfindlichkeit der Aminophole und des *Arsenoaminophenols* im besonderen in *alkalischen Medien*.

¹⁸ Die Reduktion war also praktisch vollständig verlaufen, wozu die *drei*fache theoretische Menge an Natriumamalgam erforderlich war.

¹⁹ Alle diese Operationen sind unter *möglichstem Luftabschluß* vorzunehmen.

²⁰ Das CO₂, aus Marmor und reiner HCl entwickelt, passierte nacheinander NaHCO₃-Lösung, konzentrierte H₂SO₄, Chlorcalcium, ein kurzes, erhitzes Verbrennungsrohr mit einer Kupferoxyd- und zwei reduzierten Kupferspiralen, einen Phosphorpentoxyd-Turm und trat dann zu der Substanz. Letztere befand sich im Schiffchen in dem von Rosenheim (*Z. a. Ch.*, 37, 403 (1903)) angegebenen, für derartige Zwecke sehr geeigneten Röhrenkolben; Heizflüssigkeit Methylalkohol. Ans Ende der ganzen Apparatur war noch ein Chlorcalciumrohr geschaltet.



Ber. C 33.12, H 3.82, N 5.95, As 31.85, Cl 15.07.

Gef. „, 32.63, „, 4.06, „, 6.06, „, 31.99, „, 15.41.

Die Analysensubstanz zersetzt sich, je nach der Schnelligkeit des Erhitzen, bei ca. 185—195° unter Schwärzung. Zum direkten Nachweis des Gehaltes an *Methylalkohol* destillierte man 2 g des in beschriebener Weise bei 65° getrockneten Präparates mit 10 ccm Wasser am absteigenden Kühler, bis ca. 6 ccm Flüssigkeit übergegangen waren. Im Destillat war die von *Mulliken* und *Scudder*²¹ angegebene Probe auf *Methylalkohol* deutlich positiv.

c. *Eigenschaften und Reaktionen des salzauren 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzols.* Das auf die eine oder andere Weise erhaltene Präparat ist leicht löslich in Wasser, Methylalkohol, Äthylenglykol, Glycerin, wenig löslich in Äthylalkohol, sehr wenig in Eisessig, Aceton, Äther, konzentrierter Salzsäure.

Die gelbe wässrige Lösung reagiert sauer auf Lackmus; Kongo wird meist eine Spur nach violett verändert. Fügt man tropfenweise Kali- oder Natronlauge zu, so entsteht zunächst *kein* Niederschlag; die Fällung beginnt erst, nachdem auf 1 Mol. des *Dichlorhydrats* ca. 1 Mol *Natronlauge* verbraucht ist. Fährt man jetzt mit dem Alkalizusatz fort, so ist beim Verbrauch von 2 Mol. *Natronlauge* das ganze *freie Diamino-dioxy-arsenobenzol* ausgefällt bei neutraler Reaktion der Flüssigkeit. Mit mehr Alkali geht der Niederschlag wieder als *Alkaliphenolat* in Lösung, und zwar wird zur klaren Auflösung im *allgemeinen ungefähr* so viel Alkali²² verbraucht, als zur Bildung des „Mononatriumphenolats“ theoretisch erforderlich wäre. Die klare, mäßig alkalisch reagierende Phenolatlösung wird durch *Kohlensäure* gefällt und trübt sich aus diesem Grunde auch beim Stehen an der Luft; in *kohlensaurem* Natrium ist nämlich das freie Diamino-dioxy-arsenobenzol wenig löslich, unlöslich ist es in *Natriumbicarbonat*.

Im Gegensatz zu dem salzauren Salz ist das *schwefelsaure* Diamino-dioxy-arsenobenzol sehr schwer löslich in Wasser; daher geben selbst verdünnte Lösungen des Chlorhydrats mit Schwefelsäure oder Sulfaten einen (gelblichweißen) Niederschlag. Von den zahlreichen *Farben- und Kondensationsreaktionen* des Körpers sei hier nur eine einzige angeführt. Eine Lösung von *p-Dimethylamido-benzaldehyd* in verdünnter Salzsäure gibt mit *Salvarsanlösung* *Orangefärbung* und alsbald einen *orangefarbenen Niederschlag*. Die Reaktion ist auch bei ziemlicher Verdünnung deutlich; sie läßt sich weiter *verschärfen*, wenn man der Aldehydlösung etwas *Sublimat* zusetzt, und ist dann geeignet zum *Salvarsan-Nachweis in Körpergeweben*.

Mit anderen Arsenoverbindungen teilt das salzaure Diamino-dioxy-arsenobenzol die Eigenschaft, daß es *leicht oxydabel* ist. Setzt man es der Luft aus, so enthält es alsbald *Amino-oxy-phenylarsenoxyd*; ja, die *Bildung von Arsenoxydverbindung* tritt bereits ein, wenn man das Präparat in den gewöhnlichen Pulvergläsern aufhebt. Diese Tatsache ist für die praktische Anwendung als Heilmittel deshalb von der größten Bedeutung, weil das *Amino-oxy-phenylarsenoxyd* ca. 20-mal giftiger ist als die reine, salzaure Arsenoverbindung. Es gelang durch Benutzung der *verschiedenen Löslichkeit* der Arseno- und der Arsenoxydbase den etwaigen Gehalt des Präparates an letzterer annähernd zu bestimmen.

Zu diesem Ende löst man 1 g salzaures Salz in 10 ccm Methylalkohol, spült mit Wasser in einem Meßkolben zu 100 ccm, gibt 1.5 g (gefäßtes) Calciumcarbonat hinzu und bewirkt durch vorsichtiges Durchmischen die Ausfällung der Arsenobase. Nun füllt man zur Marke auf, filtriert durch ein trockenes Filter und unterwirft 50 ccm

²¹ Am. 21, 266; C. 1899, I, 998.

²² Die Menge schwankt etwas bei Präparaten verschiedener Darstellung; auch die Art der Auflösung der festen Substanzen, ob in reinem Wasser, in alkoholhaltigem Wasser, in physiologischer Kochsalzlösung, sowie die Schnelligkeit des Alkalizusatzes spielen eine Rolle. Minimale Abweichungen bewirken hier Verschiedenheiten; es scheint, als ob *kolloidale* Vorgänge dabei im Spiele sind.

des Filtrats, nach Zusatz von 75 ccm Wasser, 5 ccm $n/1$ -Salzsäure und Stärkelösung, der Titration mit $1/20\text{ n}$. Jodlösung. Bei guten Präparaten verbraucht man etwa 0.5—0.8 ccm $1/20\text{-n}$. J, was 0.5—0.8% Amino-oxy-phenylarsenoxyd entsprechen würde.

Wahrscheinlich fällt übrigens dieser gefundene Wert gegenüber dem wirklichen noch etwas zu hoch aus, weil auch die Arsenobase unter den eingehaltenen Bedingungen nicht ganz unlöslich sein dürfte.²³ — Ein Präparat, das vier Wochen in einem Pulverglase mit eingeschliffenem Glasstopfen aufbewahrt worden war, enthielt 2.44% Arsenoxyd-Verbindung.

Bei energischerer Sauerstoffeinwirkung auf Diamino-dioxy-arsenobenzol, z. B. beim Behandeln mit Oxydationsmitteln, entsteht Amino-oxy-phenylarsinsäure; so z. B. wenn man der Salvarsanlösung so lange Jodlösung zufügt, als das Jod verbraucht wird.

Diese Reaktion ist bereits von GAEBEL²⁴ näher beschrieben und zur quantitativen Salvarsanbestimmung benutzt worden. Es sei nur bemerkt, daß wir in weit verdünnterer Lösung als GAEBEL titrierten, aber auch stets zu wenig Jod verbrauchten (gefunden durch Titration im Durchschnitt etwa 30—31% As, während die gravimetrische Bestimmung gegen 32% As ergibt). Dieses Resultat stimmt mit den früher beim Diamino-arsenobenzol gemachten Beobachtungen überein.²⁵ — Ein weiteres Oxydationsmittel, das eine glatte Überführung von Diamino-dioxy-arsenobenzol in Amino-oxyphenylarsinsäure, wie überhaupt von Arsenoverbindungen in die entsprechenden Arsinsäuren bewirkt, ist das Wasserstoffsuperoxyd.

7.32 g rohes Diamino-dioxy-arsenobenzol (wie es bei der Hydrosulfitreduktion der Nitro-oxy-phenylarsinsäure erhalten wird, vergl. oben) wurden in 120 ccm $n/1$ -Natronlauge gelöst und unter Eiskühlung und Turbinieren mit 10-proz. Wasserstoffsuperoxyd tropfenweise versetzt, bis die gelbe Farbe der Lösung verschwunden war und keine Wärmetönung mehr stattfand. Verbraucht 25 ccm Wasserstoffsuperoxyd statt ca. 28 ccm der Theorie. Die Flüssigkeit wurde filtriert und mit 15.6 ccm Salzsäure (D. 1.12) versetzt, worauf eine starke Krystallisation von Amino-oxy-phenylarsinsäure erfolgte. Ausbeute 6.2 g = 66.5% der Theorie. Die Eigenschaften des Produkts waren die oben angegebenen.

Nicht nur der Sauerstoff ist ein Feind des Salvarsans. Während das feste Präparat in seinen Ampullen durchaus haltbar ist, sind seine wäßrigen und methylalkoholischen Lösungen und noch mehr die alkalischen Mono- und Diphenolatlösungen auch bei vollständigem Luftabschluß sehr veränderlich. Sie färben sich beim Stehen rot und lassen schließlich unter völliger Entfärbung der Flüssigkeit dunkelrotbraune Niederschläge fallen, die völlig neue Eigenschaften und eine komplizierte Zusammensetzung besitzen. Dies sind jedoch spätere Stadien eines Zersetzungsprozesses; die ersten Anfänge eines solchen sind physikalisch und chemisch kaum nachzuweisen. Hier muß die biologisch-toxikologische Methode helfend eingreifen; sie vermag bei minutiöser Durchführung auch die geringsten Veränderungen des Präparats durch die Erhöhung der Toxizität festzustellen und so den Chemiker zu neuen Versuchen und Verbesserungen anzuregen.

²³ Der dadurch entstehende Mehrverbrauch an Jod ist um so beträchtlicher, als die Arsenobase doppelt soviel Jod verbraucht wie die äquivalente Menge Arsenoxydverbindung.

²⁴ Ar., 249, 241—247 (1911).

²⁵ B., 44, 1263 (1911).

Über Laboratoriumsversuche und klinische Erprobung von Heilstoffen*

P. EHRLICH

Nach wie vor bleibt es Aufgabe der Chemotherapie im Laboratorium synthetische Verbindungen ausfindig zu machen, die spezifisch wirkende Giftgruppen an eine bestimmte Stelle, seien es Parasiten, seien es bestimmte Körperzellen, heranbringen. Im allgemeinen muß man also in Tierversuchen sich bemühen, eine Reihe homologer Verbindungen ausfindig zu machen, die einen bestimmten Zweck, z. B. die Abtötung von Parasiten auslösen, und unter diesen die optimalen Verbindungen heraus suchen. Wenn der Versuch soweit gediehen ist, kann man an die Erprobung am Krankenbett herangehen. Aber gerade hier, beim Übergang vom Laboratorium zum Krankenbett, stellen sich die allergrößten Schwierigkeiten entgegen, und Vortr. kann auf Grund 5jähriger sehr harter Erprobung sagen, daß die Anforderungen an Geduld und Nerven ungeheuer groß sind, und deshalb glaubt er, daß es zweckmäßig wäre, die Prinzipien, die für eine solche Erprobung maßgebend sind, klarzulegen. Die Schwierigkeit, ein optimales Tierheilmittel in die menschliche Praxis einzuführen, beruht ausschließlich darauf, daß beim Menschen Verhältnisse herrschen die im Tierversuch nicht in gleicher Weise zu Tage treten. Nun ist es ganz klar, daß diese Nebenerscheinungen bei den modernen therapeutischen Agenzien, die stark wirkende Radikale enthalten, wie Arsenreste, Selenreste, Quecksilberreste usw. einen außerordentlich schweren Charakter annehmen können. Unter diesen Umständen ist es das erste Gesetz, sich bei einem neuen derartigen Mittel in vorsichtiger Weise von der Schädigungsquote, die ihm innenwohnt, zu überzeugen. Hierbei muß man berücksichtigen, daß ein Schaden, der einem bestimmten Mittel selbst anhaftet, gleichmäßig an allen Versuchsorten auftreten muß. Wenn aber beobachtet wird, daß eine bestimmte Nebenwirkung nur an einzelnen Stellen gehäuft vorkommt, an anderen Stellen aber vermißt wird, dann ist bewiesen, daß hier der Schaden nicht im Mittel selbst vorhanden ist, sondern ein Fehler in der Technik, der oft sehr versteckt liegen kann, besteht. Es hat sich hierbei herausgestellt, daß die Aufdeckung solcher Verhältnisse nur möglich ist, wenn eine große Zahl von Patienten behandelt worden ist. Dann muß man bei neuen Mitteln auch damit rechnen, daß vielleicht eine bestimmte Dosis eine höhere Toxizität besitzt. Man muß deshalb genau Buch führen, um auch später Feststellungen machen zu können. Als Beispiel für die Zweckmäßigkeit dieser Buchungen führt Vortr. die Schädigung nach Salvarsan-anwendung in Prag an. Es konnte so festgestellt werden, daß in Prag ein technischer Fehler vorgekommen ist. Es hatte sich auch tatsächlich das Oxydationsprodukt des Salvarsans, das *p*-Oxymetamidophenylarsenoxyd gebildet, das 10—12 mal giftiger ist als das Salvarsan. Andere Nebenwirkungen des Salvarsans, insbesondere die noch näher zu besprechenden nervösen Erscheinungen, sind so gut wie ausschließlich auf die Krankheitsprozesse zu beziehen gewesen, und man wird kaum irregehen, wenn man diese Vorkommnisse mit der spezifischen Erkrankung, also nicht mit dem Medikament, in Zusammenhang bringt. Gerade diese Vorkommnisse haben aber an vielen Stellen Anlaß gegeben zur Deutung, daß das Salvarsan eine besondere Verwandtschaft zum Nervensystem (Neurotropie) besitze, und daß die Nervenschädigungen direkt neurotoxischer Art seien. Es hat sehr lange Zeit und vieler Arbeit bedurft, in dieses dunkle und komplizierte Gebiet einen Einblick zu gewinnen. Es ist als ein besonderes Verdienst WECHSELMANNS zu bezeichnen, daß es ihm gelungen ist, nachzuweisen, daß die häufig so banalen Schädigungen nicht auf das

* [Reprinted from *Chemikerztg.*, 1912; cf. Bibl. 250.]

Salvarsan zurückzuführen sind, sondern darauf, daß in dem zur Lösung des Präparates verwandten Kochsalzwasser Stoffwechselprodukte von Bakterien vorhanden sind. Das destillierte Wasser der Apotheken ist gewöhnlich, wie die Dauererfahrungen gezeigt haben, von Bakterienwucherungen durchsetzt, die so stark sein können, daß in der für die Infusion benützten Menge bis zu 1800 Millionen Keime enthalten sind. Auch das Sterilisieren nützt nicht viel. Filtriert man aber ein derartiges bakterienhaltiges Wasser durch eine bakteriendichte Kerze, so verliert sich die fiebererregende Eigenschaft. Dementsprechend hat sich auch gezeigt, daß das sogenannte Kochsalzfieber dann auftritt, wenn man zur Herstellung des sogenannten künstlichen Infusionsserums ein nicht vollkommen reines Wasser verwendet, daß es dagegen ausbleibt, wenn diese Vorsichtsmaßregel befolgt wird. Gegen diese Erklärung der Nebenwirkung ist nun eingewandt worden, daß auch in gewissen Fällen Fieber eintritt, wenn das Wasser tadellos ist. Dies kann nur der Fall sein, wenn die Spirochaeten im Organismus außerordentlich zahlreich vorhanden sind, wie das bei Frühoperationen gewöhnlich der Fall ist. Werden in syphilitischen Affekten die Spirochaeten brüsk abgetötet, so ruft dies eine entzündliche Schwellung hervor, die als HERXHEIMERSche Reaktion bekannt ist. Wenn aber solche Herde in wichtigen Nervenzentren vorhanden sind, so wird diese Erscheinung, die ja an der Haut vollkommen ungefährlich ist, ernste Folgen nach sich ziehen können. Ein Beweis aber für eine Neurotropie des Mittels ist damit absolut nicht gegeben. Das Salvarsan ist nicht neurotrop, sondern spirilotrop. Eingehend behandelt Vortr. auch die sogen. Neurorecidive. Es war außerordentlich schwer, hier Klarheit zu gewinnen. Auch hier war es schließlich die statistische Methode, die einen Einblick gewährte. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß beim Militär in Deutschland, Österreich, England und Amerika die Zahl der Neurorecidive außerordentlich klein ist. So waren in Österreich unter 2300 behandelten Fällen nur 8 Neurorecidive, von denen 7 glatt ausgeheilt wurden. Die Resultate drängen also zu dem Schluß, daß die Neurorecidive mit einem technischen Fehler zusammenhängen. Es ist also der Nachweis erbracht, wie wichtig die zentralisierte Erprobung ist. Daß aber eine solche klinische Beobachtung auch vom rein chemischen Standpunkt von Bedeutung sein kann, darf vielleicht noch an einem Beispiel erläutert werden. Es ist eine Reihe schwerster Unfälle, die zum Tode geführt haben, beschrieben worden, die glücklicherweise prozentual kaum in Betracht kommen. Vortr. hat sich die größte Mühe gegeben, diese Unfälle aufzuklären, und ist der Ansicht, daß im allgemeinen die Anwendung zu großer Dosen bei nervösen Erkrankungen des Zentralnervensystems früher noch häufig in Verbindung mit dem Wasserfehler vorlag. Gewisse Beobachtungen deuten darauf hin, daß vielleicht bei bestimmten dieser Affekte es sich darum handeln könnte, daß sich das Präparat, das ja als Arsenoverbindung und als Derivat des Amidophenols außerordentlich sauerstoffgierig ist, bei der Herstellung der Lösungen sich zu dem viel toxischeren Arsenoxyd oxydiert haben könnte. Vortr. versuchte nun im Tierexperiment, ob es nicht Substanzen gebe, die diese Autoxydation verhindern könnten, und untersuchte verschiedene sauerstoffgierige Zusätze. Es zeigte sich hierbei, daß das bekannte Formaldehydsulfoxylat oder Hydraldit am besten geeignet ist, diese Oxydation zu verhindern. Dabei ergab sich nun, daß sich das Formaldehydsulfoxylat sehr leicht mit Salvarsan zu einem Kondensationsprodukt vereinigt, das in Anwesenheit einer Sulfogruppe befähigt ist, in neutrallösliche Salze überzugehen. Da diese Verbindung sich im Tierversuch als wirksam erwies, soll sie unter dem Namen Neosalvarsan Verwendung finden¹.

Es hat sich also gezeigt, daß die Schädigungen zum größten Teil auf vermeidbaren Ursachen beruhen, und daß der einzige wirkliche Schaden darin besteht, daß durch die Auflösung der Spirochaeten schwere Reaktionen hervorgerufen werden können. Vortr. bespricht nun die Fälle, in denen das Salvarsan zur völligen Heilung geführt

¹ Chem.-Ztg., 1912, S. 424.

hat, so namentlich bei der Framboesie. Schwieriger ist die Behandlung der Lues, da hier einmalige Dosen nicht sicher wirken, sondern es notwendig ist, eine Reihe von Injektionen, am besten unterstützt durch gleichzeitige Quecksilberdarreichung, anzuwenden. Bei der Schlafkrankheit war das Resultat ungünstig. Vortr. glaubt, daß es falsch wäre, ungünstigen Ergebnissen gegenüber den Kampf einzustellen. Wir müssen bestrebt sein, Kombinationsmittel ausfindig zu machen, die die Parasiten an verschiedenen Stellen angreifen. Es ist möglich, daß man in dieser Weise mit zwei Substanzen, deren jede eine Heilwirkung allein nicht ausüben kann, durch Kombination zweier oder mehrerer Präparate volle Heilwirkung erreicht. Solches ist z. B. der Fall bei einer Trypanosomenerkrankung der Ziege. Diese wird von Arsenikalien kaum, von Brechweinstein nur in sehr mäßigem Grade beeinflußt. Dagegen gelingt es, durch Kombination von Trypanasan und Brechweinstein Tiere, die fast schon sterben, noch zu retten und zu heilen. Vortr. ist immer für die Kombinationstherapie eingetreten; deswegen ist es auch sein dringendster Wunsch, daß es der Chemotherapie gelingen möge, ein weiteres möglichst wirksames Quecksilberpräparat zu synthetisieren, da dadurch der Kampf gegen die Syphilis auf das wirksamste unterstützt würde. Die Aussichten der Chemotherapie sind für die Zukunft außerordentlich günstig. Es scheint auch, als ob Bakterien leichter, als Vortr. vermutet hatte, chemotherapeutisch beeinflußbar sind. Selbst das Salvarsan hat gegenüber den Rotzbakterien und denen des Milzbrandes eine deutliche Wirkung, die es ermöglicht, im Tierversuch Heilung dieser stets tödlichen Erkrankungen zu erzielen. Prof. MORGENTHOTH ist es gelungen, in der Chininreihe Substanzen aufzufinden, um die Pneumokokkeninfektionen der Mäuse, die ebenfalls stets tödlich sind, zur Heilung zu bringen, und die neueren Versuche von WASSERMANN über die Beeinflussung der Tumoren durch Eosinselenverbindungen eröffnen ja neue ungeahnte Perspektiven, da sie im Tierversuch bewiesen haben, daß es möglich ist, die Carcinomzelle isoliert abzugeben. Es handelt sich hier also um wichtige und aussichtsreiche Gebiete, des Schweißes der Edlen wert, und Vortr. glaubt, daß die konzentrierte Arbeit gerade hier in Deutschland, wo wir glücklicherweise immer noch die chemische Führung haben, die besten Aussichten hat, sich in besonders geheimlicher Weise zu entwickeln.

Schlußbemerkungen zu Abhandlungen über Salvarsan II*

P. EHRLICH

Zum Schluss möchte ich noch einmal den jetzigen Stand der Salvarsantherapie kurz rekapitulieren und beginne hier wieder mit den unerwünschten Nebenerscheinungen, die von den verschiedensten Seiten beobachtet worden sind.

A. *Neurorezidive*. Es ist ja jetzt — insbesondere auch durch die Arbeiten von Dr. BENARIO — einwandfrei der Nachweis erbracht worden, dass die Neurorezidive, d. h. die Erkrankungen, die fast ausnahmslos im Frühstadium der Syphilis, bei maximaler Dispersion der Spirochäten nach einer längeren Behandlungspause auftreten, ausschliesslich als syphilitische Rezidive und als ein Zeichen einer ungenügenden Sterilisation des Organismus aufzufassen sind. Es erklärt sich schon aus dieser Definition, dass an den verschiedenen Beobachtungsstellen je nach der Intensität der Behandlung quoad Neurorezidive ganz verschiedene Resultate erzielt worden sind und dass — eine genügende Behandlung vorausgesetzt — die Neurorezidive nach Salvarsan nicht häufiger sind als nach Quecksilber. Die scheinbare Häufung der Neurorezidive, die von einzelnen Autoren gemeldet worden ist, soll nicht im mindesten geleugnet sein. Nur möchte ich in dieser Beziehung hervorheben, dass ich schon auf der Naturforscherversammlung in Karlsruhe, im September 1911, mit allem Nachdruck betont habe, dass diese Kategorie von Fällen mit einer nicht genügenden Behandlung zusammenhängt.

Gegen diese Anschauung hat FINGER auf Grund seiner Beobachtungen lebhaften Widerspruch erhoben.

Indessen bleibt die unbestreitbare Tatsache bestehen, dass die Zahl der Neurorezidive unter dem Material FINGERS eine Höhe erreicht hat, wie sie in gleicher Weise nur von ganz vereinzelten Stellen konstatiert werden konnte. Dass dabei die längere Beobachtungsdauer eines grösseren Teiles der behandelten Patienten die Erklärung für diese Differenz abgegeben soll, kann nunmehr als widerlegt gelten; denn auch andere Autoren haben ihre Patienten in genügender Evidenz gehalten, ohne diese Vielzahl von Neurorezidiven beobachtet zu haben. Zum Vergleich eignet sich besonders das Material anderer Wiener Kliniken (RIEHL, EHRENMANN), über deren Resultate auf der 5. Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte (1911, Frankfurt a.M.) berichtet wurde.

KREN hebt dies in seinem Bericht bezüglich der Klinik RIEHL nachdrücklich mit folgenden Worten hervor: „Da unser Krankenmaterial als nahezu identisch mit dem der Klinik FINGER angenommen werden kann, was Rasse, Klima und überhaupt äussere Bedingungen betrifft, da ferner die Aufnahme der Patienten wahllos im selben Krankenhaus Wiens erfolgt, erscheint das Material der beiden Kliniken weit besser zu Vergleichen geeignet, als das an anderen Orten beobachtete.“ Die Resultate der Klinik RIEHL zeigen nun eine erhebliche Differenz gegenüber denen der Klinik FINGER, indem auf der ersten unter 435 Patienten 9 Nervenerkrankungen beobachtet wurden, von denen aber nach der Angabe KRENS 3 als nicht einwandfrei (Hysterie, operativ behandelte Mittelohrerkranzung) ausscheiden, so dass 6 einwandfreie Fälle übrig bleiben. Von 7 dauernd beobachteten Fällen blieb nur einer (Chauffeur mit Polyneuritis) dauernd halbseitig taub. RIEHL hat früher an anderer Stelle über 86 Proz. Dauerbeobachtungen berichtet und nach einer Äusserung KRENS „sind wir

* [Reprinted from *Abhandlungen über Salvarsan II*, München: Lehmann, 1912; cf. Bibl. 251.]

nicht lässiger in Beobachtung und Untersuchung geworden“. Unter der geringen Zahl ausschliesslich mit Quecksilber behandelten Syphiliskranken der letzten Monate wurden auf der Klinik eine Neuritis optica und eine komplette linksseitige Taubheit ebenfalls in der frühen Sekundärperiode beobachtet.

Auf der Klinik EHRMANN,¹ deren Material nach der Äusserung KÖNIGSTEINS ebenso gross ist, wie das der anderen Stationen, wurden 5 Akustikusaffektionen beobachtet, von denen jedoch 3 als Herxheimer'sche Reaktionen angesprochen wurden und eine Papillitis, die symptomlos verlaufen war und gelegentlich einer Kontrolluntersuchung entdeckt wurde. Die Fälle gingen in Heilung über, soweit bisher abschliessende Beobachtungen vorliegen. Zu gleicher Zeit wurden unter Hg-Behandlung 2 Fälle isolierter Ausschaltungen des Nervus vestibularis beobachtet, die in allen Einzelheiten mit den Salvarsanfällen übereinstimmten.

v. ZEISSL² hat unter 273 Fällen 4 Nervenerkrankungen beobachtet, „von denen die eine durch Syphilis bedingt war, die anderen aber peripher, durch Erkältungen veranlasste Fazialislähmungen, also nur zufällige Begleiterscheinungen waren, welche durch Elektrizität und Aspirin geheilt wurden“.

Oberstabsarzt FRÜHAUF hat bei seinem Material, über dessen Zusammensetzung nachfolgende Tabelle eine Übersicht gewährt, bei einmaliger Salvarsaninjektion 3 Neurorezidive (Fazialis, Opticus, Ischiadikus) beobachtet.

Salvarsaninjektion in der Zeit vom 1. VI. 1910 bis 31. XII. 1911 bei		Summe der Fälle	W.R. nach der Behandlung we- nistens 6 Mo- nate neg. ohne luet. Symptome	W.R. nach der Injektion we- nistens 3 Monate neg. ohne luet. Symptome	W.R. Pos. nach d. Injekt. ohne luet. Symptome	Luet. Symptome	Beobacht. unter 3 Monaten	Ohne weitere Beobachtung
Sklerosen	Wasser- mann vor der In- jektion	posit. 65	16	7	7	13	9	13
		neg. 32	6	3	5	5	2	11
Frühformen.....		333	31	34	85	39	54	90
Spätformen und maligne Fälle		48	3	4	9	2	6	24
Totale		478	56	48	106	59	71	138
in Prozenten		100	11,7	10,0	22,1	12,4	14,8	29,0

Von weiteren Militärärzten hat Marinestabsarzt GENNERICH-Kiel³ unter 340 Fällen ein Neurorezidiv (epileptische Anfälle), Regimentsarzt SIMONYI-Pest⁴ unter 300 Fällen kein Neurorezidiv beobachtet, Stabsarzt KRAUSZ-Temesvár unter 345 Patienten 5 Neurorezidive gesehen.

Die englischen Marineärzte GIBBARD, HARRISON und CANE⁵ berichten in einem gemeinschaftlichen Rapport über 392 mit Salvarsan behandelte Patienten (66 primäre, 281 sekundäre, 38 tertiäre und 7 paraluetische Fälle), unter welchen sie bei einem Sekundärfall — refraktär gegen Kalomel und mercurial cream — eine *Spinalmeningitis* beobachtet hatten.

¹ Wiener med. Wochenschr., 1912, No. 9.

² Berl. klin. Wochenschr., 1911, No. 40.

³ 3. Bericht über Salvarsanbehandlung, Berlin, 1911.

⁴ Der Militärarzt, 1911, No. 19.

⁵ Journal of the Royal Army medic. Corps., January 1912.

Über die Länge der Beobachtungsdauer gibt die folgende Tabelle eine Übersicht:

216 waren in Beobachtung wenigstens	4 Monate
190 „ „ „ „ „	5 „
166 „ „ „ „ „	6 „
142 „ „ „ „ „	7 „
114 „ „ „ „ „	8 „
94 „ „ „ „ „	9 „
66 „ „ „ „ „	10 „
49 „ „ „ „ „	11 „
35 „ „ „ „ „	12 „
19 „ „ „ „ „	13 „
11 „ „ „ „ „	14 „

176 Fälle waren weniger als 4 Monate in Evidenz.

Auf der Klinik NEISSER wurden unter 2000 Patienten 6 Neurorezidive unter Salvarsan, und die gleiche Anzahl *ohne* vorausgegangene Salvarsanbehandlung beobachtet. Seitdem in jedem Falle mehrere intravenöse Injektionen gegeben werden und stets eine reguläre Hg-Kur angeschlossen wird, sind Neurorezidive nicht mehr aufgetreten.

Die Abhängigkeit der Zahl der Neurorezidive von der Intensität der Behandlung geht auch aus einer Publikation von SCHOLZ⁶ hervor.

„Ferner haben wir unter den 375 Fällen, die *mindestens 2 Monate grösstenteils über ein halbes Jahr beobachtet und serologisch kontrolliert wurden, 8mal isolierte „Neurorezidive“* beobachtet. Vier der Kranken mit Neurorezidiven waren dabei *ausreichend, 4 ungenügend* behandelt. Also auch bezüglich der absoluten Häufigkeit der Neurorezidive und ebenso der Iritiden hat die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung bei gründlicher Durchführung weit günstigere Resultate als eine einmalige Salvarsanbehandlung oder ungenügende Salvarsan-Quecksilbertherapie ergeben.

Während wir nämlich seit Aufnahme der Salvarsanbehandlung unter 120 Fällen von primärer und frischer sekundärer Lues, welche nach unserer heutigen Auffassung mit Salvarsan oder Salvarsan und Quecksilber zusammen nur ungenügend behandelt wurden, 7 Neurorezidive und 5 Iritiden (6+4 Proz.) beobachteten, haben wir jetzt unter 150 *ausreichend* mit Salvarsan und Quecksilber behandelten Fällen primärer und sekundärer Lues nur noch 4 Neurorezidive (2,5 Proz.) und keine einzige Iritis beobachtet.

Im Verhältnis zur Zahl der Rezidive in der Frühperiode überhaupt ist diese Zahl von Neurorezidiven ja immerhin recht hoch, da wir bei genügender Behandlung auf 10 klinische Rezidive überhaupt 4 Neurorezidive notieren. Absolut genommen ist die Zahl aber kaum höher als bei spontanem Verlauf der Lues oder unter Quecksilberbehandlung.“

Von Interesse sind ferner seine weiteren Ausführungen.

„Gerade der *Akustikus*, der ja auch nach Salvarsan- und Salvarsan-Quecksilberbehandlung mit Vorliebe befallen wird, erkrankt auch bei spontanem Verlauf der Lues oder nach Quecksilberbehandlung schon im Frühstadium gar nicht so sehr selten. Wir haben vor einigen Jahren auf die Akustikusrezidive im *Frühstadium der Lues* genauer geachtet und konnten *innerhalb von 3 Jahren 6 Fälle luetischer Labyrinth-erkrankungen* feststellen. Immerhin pflegen die Akustikusrezidive nach Salvarsan besonders frühzeitig aufzutreten.“

KLINGMÜLLER-Kiel hat unter 1260 Patienten 4 Neurorezidive beobachtet und eine *Neuritis optica*, während innerhalb der Sekundärperiode 2 mal *Neuritis optica*, 2 mal *Chorioretinitis* und einmal *Papillitis* bei unbehandelten Fällen, und 2 mal

⁶ Deutsche med. Wochenschr., 1912, No. 7.

Fazialisparese und einmal *Abduzensparese* bei unbehandelter Frühlues zur Beobachtung gelangt waren (cf. auch pag. 157 dieses Buches). FABRY-Dortmund hat unter 177 nachuntersuchten Fällen neuerdings kein Neurorezidiv mehr beobachten können. Auch CURSCHMANN-Mainz⁷ hat nach Salvarsaninjektionen von ca. 200 Fällen von Lues aller Stadien (ca. 80 Proz. Sekundärstadium) noch niemals ein Neurorezidiv gesehen, dagegen 3 Neurorezidive nach Hg-Kur (Fazialis, Akustikus, Glosso-pharyngeus, Vagus); die beiden ersteren wurden durch Salvarsan geheilt.

Von sonstigen Klinikern hat BETTMANN unter kombinierter Behandlung kein Rezidiv mehr gesehen; ebenso JACOBY; ganz vereinzelte WEINTRAUD, KOPP, ZIELER u. a. m. Ich glaube, mich auf diese wenigen neuen Angaben beschränken zu dürfen; es geht aus ihnen unzweifelhaft hervor, dass die Zahl der Neurorezidive gradatim abnimmt mit der Intensität der Behandlung und dass ihre Provenienz rein syphilitischer Natur ist, wie ich dies von Anfang an angenommen.

Eine eingehendere Betrachtung erheischen auch

B. die akuten Todesfälle.

Eine weitere Erscheinung, die besonders in den letzten Zeiten, nach Einführung der intravenösen Injektion zutage trat, sind die akuten Todesfälle, die meist unter dem Bilde einer *Encephalitis haemorrhagica* verlaufen und von denen einige ausführlich publiziert worden sind (cf. pag. 424, 435, 443 dieses Buches). Ich brauche nicht zu sagen, dass die Aufhellung dieser Unfälle mir die grösste Sorge bereitet hat und dass es nicht leicht war, in dieses dunkle Gebiet Licht zu bringen. Die Schwierigkeit der Erklärung beruht darin, dass es für den Fernerstehenden fast unmöglich ist, aus den Krankengeschichten ein vollkommen klares Bild über eventuell vorhandene Fehlerquellen zu gewinnen.

Die letalen Fälle sind in 2 Gruppen zu trennen:

- a. in solche, die im Anschluss an eine *einmalige* Injektion eingetreten sind und
- b. in solche, die nach der 2. Injektion vorkamen. Insbesondere ist es die zweite Kategorie, die einer Erklärung viele Schwierigkeiten entgegenstellt. Bei der ersten handelt es sich nach unseren Ermittlungen meist um technische Fehler, die verschiedener Art sein können:

1. Existiert eine Gruppe von Fällen, in denen ein Wasserfehler schwerster Art vorgekommen ist. Diese Gruppe lässt sich nur mit Sicherheit dann erkennen, wenn gleichzeitig an demselben Tage und mit derselben Lösung eine grössere Reihe von Patienten injiziert worden ist. In diesen Fällen hat es sich gezeigt, dass alle Patienten ausserordentlich starke Reaktionserscheinungen, zum Teil schwerste Krankheitssymptome gezeigt haben: Fieber, Schwindel, Erbrechen, Diarrhöe, und dass einer von ihnen zum Exitus gekommen ist. Als Beispiele hierfür führe ich nur zwei Fälle an.

Nach einer Reihe von 545 intravenösen Injektionen, die ohne Zwischenfall verlaufen waren, beobachtete Dr. FAVENTO-Triest eines Tages bei 5 gleichzeitig injizierten Patienten schwerste Nebenerscheinungen, wie Fieber bis 40°, Erbrechen und Diarrhöen, einige Stunden post injectionem; außerdem traten bei einer Patientin eklamptische Anfälle auf, bei zweien wurde Albumen im Harn beobachtet. 4 Patienten genasen, ein Fall kam nach 10 Stunden ad exitum. Die mir zur Verfügung gestellte Krankengeschichte und das Sektionsprotokoll lasse ich folgen:

Patient 31 Jahre, Heizer; vor 10 Jahren Lues; wurde damals mit 3 Kalomeleinspritzungen behandelt; sonst keine Behandlung; seit einiger Zeit litt er an starken Kopfschmerzen; besonders Nachts. W.R. +++. 0,48 Salvarsan intravenös.

Obduktionsbericht:

Aus dem Sektionsprotokoll des anatomischen Instituts in Triest. 5. X. 1911.

L. M., 31 Jahre alt.

Mittelgross, gut genährt, stark gebaut. Blasse Haut mit reichlichen Leichenverfärbungen und beginnende Zersetzung in der Inguinalgegend. *Leptomeningitis; chronisch fibrös* um Hirnbasis, um

⁷ Münch. med. Wochenschr., 1912, No. 1.

das Chiasma und oberhalb der Brücke. Die Meningen und Gehirn stark hyperämisch. Die Dura mater gespannt. An der Kortikalis des Gehirns entsprechend der III. Windung ein kleiner Bluterguss, ein etwas kleinerer an dem Ependyma des Seitenventrikels oberhalb des Kopfes des Nucleus caudatus. dext. Hirnödem. Keine makroskopischen Veränderungen in der Zerebralmasse. Hirnarterien frei. Die Lungen sehr blutreich, ödematos und beginnende Zersetzung derselben. Mutter Herzmuskel; unter dem Endokard des linken Herzventrikels, 1 cm unterhalb des Septum membranosum einige kleine Ekchymosen. Aorta und Klappen normal. Leber etwas verkleinert mit kleinen zerstreuten runden, nekrotischen, gelblichen, erbsen- bis apfelgrossen Gummen, umgeben von einem graubräunlichen, fibrösen Saum. Milz leicht vergrössert. Nieren etwas kleiner, match, die Kortikalis etwas verdickt, von grau-rötlich-gelber Farbe. Blase normal. Magen erweitert, Schleimhaut normal. Ebenso die Schleimhaut des Dünnd- und Dickdarms mit keiner Ulzeration.

Ähnlich lagen die Verhältnisse bei einem von MILIAN⁸ beschriebenen Fall, in welchem es sich um einen 60jährigen, stark fettleibigen Hemiplegiker handelte, der ausserdem eine Mitralsuffizienz hatte. Auf Verlangen des Patienten wurde eine Salvarsaninjektion gemacht, die von einem Assistenten ausgeführt wurde, der noch sehr wenig intravenöse Salvarsaninjektionen gemacht hatte. Eine halbe Stunde nach der Injektion trat bei dem Patienten mit Fieber bis 40,6 ein komatöser Zustand ein, in welchem er nach 30 Stunden erlag. Bei der Sektion fand sich nicht die geringste zerebrale Blutung, sondern ein hochgradiges, akutes Hirnödem: die Ventrikel waren durch die Flüssigkeit erweitert, die Arachnoidealräume waren von einer enormen Quantität Zerebrospinalflüssigkeit erfüllt.

MILIAN macht für die Erscheinung das nicht frisch destillierte Wasser verantwortlich und er folgert dies besonders daraus, dass ein anderer Patient, ohne organische Belastung, der zu gleicher Zeit und zwar mit der anderen Hälfte der für den ersten Patienten verwandten Injektionsflüssigkeit injiziert worden war, ebenfalls eine Fieberreaktion bis 40,6 und für 36 Stunden einen subkomatösen Zustand aufwies. Zwei Tage vorher hatte der gleiche Assistent bei zwei jungen Frauen mit derselben Kochsalzlösung intravenöse Injektionen gemacht und auch diese Patientinnen mit aussergewöhnlicher Heftigkeit und ebenfalls mit hohem Fieber auf die Injektionen reagieren seien.

Ferner erwähne ich eine Gruppenerkrankung, die in Tula beobachtet worden ist. April 1911. Von vier der Reihe nach mit der gleichen Lösung injizierten Patienten hatten zwei 4 Tage dauernde Temperaturerhöhung unter heftigsten Kopfschmerzen. Im dritten Fall bestand einige Tage hohe Temperatur und am zweiten Tag Bewusstlosigkeit — darnach Genesung. Von dem 4. dieser Fälle lasse ich die Krankengeschichte folgen:

K., 21 Jahre alt, Rekrut. Primäraffekt am Penis seit Ende Dezember 1910.

18. III. Intravenöse Infusion von 0,6 auf 150,0 NaCl-Lösung um 3 Uhr nachmittags. Nachher Puls 72, kein Erbrechen. Am selben Tage steigt die Temperatur nicht über 37,3, aber etwas Kopfschmerz, sonst gutes Allgemeinbefinden.

19. III. Allgemeinbefinden schlechter, Puls 72, Temperatur morgens 37,5. Abendtemperatur 38,5.

20. III. Allgemeinbefinden besser, Puls 96, am Morgen, Morgentemperatur 36,9, Abendtemperatur 38,4. Im Laufe des Tages stellte sich Schwäche, starker Kopfschmerz ein, im Urin Spuren von Eiweiss. Abends Erbrechen und nachher Unbesinnlichkeit.

21. III. Unbesinnlichkeit, Pupillen verengt. Morgentemperatur 37,5, Puls 82, Schweiß, am Nachmittag Erbrechen. Abendtemperatur 38,5, abends Delirium, Puls 120.

22. III. Brechneigung, Morgentemperatur 38,5. Um 9 Uhr morgens starke Krämpfe, Puls 120, Unbesinnlichkeit, Pupillen verengt, reagieren auf Lichteinfall. Um 1 Uhr Verbreiterung der linken Pupille. Um 2 Uhr sah ich den Kranken in Krämpfen, während der Krämpfe Erweiterung der beiden Pupillen, in den Pausen Verengerung, Puls 120. Chloralhydratklystier, Morphin subkutan. Gesicht und Konjunktiven stark gerötet. Um 3 Uhr Temperatur 40°. Venaesection. Krämpfe hören darauf auf. Aber der Kranke stirbt unter Cheyne-Stokesscher Atmung.

Sektion: Im Gehirn ausser geringer Abplattung des Unterlappens vorn nichts Abnormes. Herzfleisch von weicher Farbe. Leberperitoneum bedeckt von linsen- bis erbsengrossen grauen flachen Auflagerungen. Auf der Schnittfläche unter Wechsel von kleinen, gelblich erscheinenden Partien um dieselben einzelne hyperämische Partien. Milz hyperplastisch, graurötlich, weich. Magen hyperämisch. Darmschleimhaut von zart rosa Farbe. Vorläufige mikroskopische Untersuchung: Nirgends

⁸ Bulletin et Mémoire Soc. medic. d. Hôp. d. Paris, 1911, No. 33.

und in keinem Organ Fettdegeneration oder Fettablagerung bei Sudanfärbung. Niere, Tub. contort. stellenweise nekrotisch. Leber: Deutliche, aber nicht erhebliche Wucherung des Gewebes, mit Wucherung der Gallenkapillaren. Interlobul. Gewebe zellenreich. Leberzellen vielfach gallen-pigmenthaltig. Stellenweise interstitielle (nicht zentrale) Hyperämie. Milz: Pulpahyperplasie. Herz: Keine Fettdegeneration. Aus dem Herzblut wurde *Bact. coli* und ein Gram-färbbarer Kokkus gezüchtet.

Dass in diesen Fällen der *Wasserfehler* eine Hauptrolle gespielt haben kann, geht schon aus der Koinzidenz der Fälle hervor. Es ist aber auch gar nicht wunderbar, dass bei Patienten, die eine schwere Organerkrankung oder eine vielleicht latente Meningitis gehabt haben, dieser Reaktionssturm den Exitus herbeiführen konnte. Wenn wir aus den Mitteilungen von PAUL THEODOR MÜLLER⁹ wissen, dass manchmal im destillierten Wasser resp. in den Injektionsflüssigkeiten 1500 Millionen Keime vorhanden sein können, die direkt in die Blutbahn injiziert werden, und wenn wir hiermit die Reaktionserscheinungen vergleichen, die bei der subkutanen *Vakzinebehandlung* nach viel geringeren Bakterienmengen schon auftreten können, so wird es nicht wundernehmen, dass die Überschwemmung des Organismus mit einer solchen Unzahl von Keimen schwerste Erscheinungen auslösen kann. Es ist wirklich ein Wunder, dass diese schweren Folgen des Wasserfehlers nicht viel häufiger zur Beobachtung gekommen sind. Das erklärt sich aber wohl dadurch, dass nach den Arbeiten von YAKIMOFF¹⁰ offenbar die Spezies der im Wasser vorhandenen Bakterien ausschlaggebend ist und dass wohl im allgemeinen die Wasserbakterien ihrer Mehrzahl nach keine so stark pathogenen Eigenschaften haben. Gelangt aber einmal in das Sammelgefäß eine autotoxe Bakterienart, so treten allerschwerste Erscheinungen auf, wie das ohne weiteres aus den Beschreibungen von GALEWSKY und MARSCHALKO hervorgeht, die zu einer bestimmten Zeit mit den allerschwersten Erscheinungen zu kämpfen hatten und bei denen diese schweren Störungen sofort ausblieben, als die Ursache der Erscheinungen: das schlechte Wasser, beseitigt war. Es ist ein gar nicht hoch genug anzuschlagendes Verdienst WECHSELMANNS, diese Verhältnisse zuerst klargelegt zu haben.

Wenn also ein Wasserfehler absolut klar zutage tritt, wo gleichzeitig eine Reihe von Patienten injiziert wurde, so wird dieses Beweismittel meist versagen, wo es sich darum handelt, bei einem einzelnen Patienten die Ursache solch schwerer Erscheinungen nachzuweisen. Man kann aber wohl mit Recht annehmen, dass auch die unter den gleichen Erscheinungen zum Exitus gekommenen Einzelfälle, z. B. eine noch nicht publizierte Beobachtung aus Mainz, auf die gleiche Ursache zurückzuführen sind.

In dem erwähnten Fall handelte es sich um einen kräftigen Unteroffizier, der sich 1910 mit Lues infiziert hatte, im September 1910 erstmalig mit Salvarsan in neutraler Emulsion behandelt worden war, und im August 1911 wegen eines gruppierten mikropapulösen Rezidives 0,5 intravenös erhielt. Nach kurzer Zeit Fieber bis 38,6, etwas Erbrechen, dünner Stuhl. 3 ½ Stunden post inj. plötzlicher Exitus. Autopsie ohne Anhaltspunkte für den plötzlichen Tod.

2. Eine zweite Gruppe bilden die Fälle, die ausser ihrer Syphilis anscheinend sonst nicht erkrankt waren, bei denen aber durch die Sektion schwere Organveränderungen festgestellt wurden. Ich erwähne hier einen Fall aus Zwickau, bei dem sich eine schwere chronische Nephritis und Hepatitis bei der Autopsie vorfand; einen anderen Fall in Frankfurt, bei dem die Sektion *Tuberkulose* der Nebennieren und sonstige Tuberkulose ergab, einen Fall in Berlin mit schwerem *Lymphosarkom*, dessen Krankengeschichte und Obduktionsbericht nachfolgend wiedergegeben ist.

26jähriger Mann, Mechaniker, hatte sich Ende August infiziert; am 20. XII. wurde ihm das Präputium wegen einer Phimose bei „in Abheilung begriffenen Ulcus molle“, abgeschnitten. Am 28. IX. auf Brust und Rücken eine typische Roseola. Dann Spritzkur mit 0,5 Hg salicyl. und nach Rückgang der Erscheinungen und Heilung der Wunde am Penis, Entlassung am 28. X.

⁹ Cfr. pag. 24 dieses Buches.

¹⁰ Münch. med. Wochenschr., 1912, No. 3.

Am 10. XI. wurde dieser Patient aufgenommen und wurde bei ihm *Eiweiss im Urin festgestellt. Es findet sich jetzt eine auffallend grosse Milz.* Urin: Eiweiss zeigt den mikroskopischen Charakter einer *chronischen Nephritis*. Gewichtsabnahme: 57 kg gegen 67 kg vor 2 Monaten.

In der Annahme der syphilitischen Natur der Milzvergrösserung am 25. XI. 0,6 Salvarsan intravenös. Temperatur: Am Abend vorher schon 38°. Am Tag der Injektion abends 38,4°, am nächsten Tage (26. XI.) abends 38,6°, bleibt dann (an einem der nächsten Tage nur noch einmal 38°) normal. Nach der Injektion Erbrechen, später nicht mehr.

Befindet sich in der nächsten Zeit — bis zum Abend des 6. XII. — leidlich. Urin bzw. Eiweissgehalt unverändert. Am Abend des 6. XII. — 11 Tage nach der Injektion — Temp. 37,5°. Patient sieht angegriffen aus, klagt über Kopfschmerzen. Am 7. XII. morgens plötzlich eintretende klonische Krämpfe mit völligem Bewusstseinsverlust, von ca. 10 Minuten Dauer. Tiefe Benommenheit hält an; ausgesprochener Trismus. Wiederholte Streckkrämpfe. Die Temperatur steigt auf 39,5°. Patient stirbt am 7. XII. mittags.

Die Sektion ergibt einen typischen *Hodgkins*, d. h. ein malignes Granulom der Lymphdrüsen (um die ganze untere Aorta) und die Milz. Subakute parenchymatöse Nephritis. Das Gehirn ist feucht, mässig blutreich, aber sonst ohne makroskopische Veränderungen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine akute Enzephalitis, reichlichste Infiltrationen, namentlich mit polynukleären L., an den Kapillaren.

3. Eine weitere Gruppe von Fällen betrifft Patienten, bei denen schon innerhalb des Lebens *schwere*, zum Teil irreparable Veränderungen des *Herzens* erkannt worden waren. Eine Zusammenstellung derartiger mit Salvarsan behandelter Herzfälle ist von MÄRIUS publiziert worden (*cf. pag. 410 des Buches*), auf dessen wichtige Ausführungen ich hinweise.

Ich darf wohl sagen, dass im allgemeinen jetzt, nachdem mein Rat, bei Herzaffektionen in der Dosierung ganz besonders vorsichtig zu sein und sich immer die Frage vorzulegen: „Würdest Du einen derartigen Fall der Chloroformnarkose unterwerfen?“ mehr befolgt wird, diese Kategorie von Unfällen glücklicherweise sehr selten geworden ist. Man darf doch auch nicht vergessen, dass ein Fall von Myodegeneratio cordis mit Arteriosklerose und Aorteninsuffizienz jederzeit plötzlich zugrundegehen kann und dass es nicht der Billigkeit entspricht, derartige Todesfälle ohne weiteres dem Salvarsan zuzuschreiben. Erst kürzlich berichtete mir Professor WEINTRAUD über einen Patienten mit Myokarderkrankung aufluetischer Basis und mit stenokardischen Anfällen, dessen Zustand immerhin ein solcher war, dass eine Salvarsaninjektion nicht kontraindiziert gewesen wäre. Dieselbe konnte aber nicht ausgeführt werden, da Patient plötzlich in der Nacht einem stenokardischen Anfall erlag. Ähnliche Beobachtungen habe ich auch schon in meinem Königsberger Vortrage erwähnt.

Ganz ähnlich liegen auch die Verhältnisse bei den Erkrankungen des *zentralen Nervensystems*, von denen jüngst ein Beispiel von Prof. HOFFMANN-Düsseldorf¹¹ publiziert worden ist.

Es handelt sich um einen 42jährigen Schreiber, der am 27. II. 1911 in die medizinische Klinik aufgenommen wurde mit folgender Vorgesichte:

Ein sonst gesunder Mann, aus guter Familie stammend, erkrankte vor 5½ Jahren an einem syphilitischen Primäraffekt. Er machte im ersten Jahre zwei Inunktionskuren mit grauer Salbe durch. Über die Menge des verwandten Quecksilbers konnte er keine Auskunft geben, doch dauerte jede Kur mehrere Wochen. Nach jeder Kur traten alsbald wieder Hauterscheinungen auf und zwar Roseolen und sonstige oberflächliche Erscheinungen auf der Haut, dagegen keine Gummata oder Erkrankungen tieferer Organe. Vor 3 Jahren machte er wiederum wegen Rezidives eine Inunktionskur durch. Ausserdem wurde ihm häufig Jod verordnet. Seit seiner syphilitischen Erkrankung litt er häufig an Kopfschmerzen, auch soll sein Gedächtnis in letzter Zeit etwas nachgelassen haben. Er lebte, was Alkohol- und Nikotingenuss anbetrifft, nahezu abstinent. 4 Wochen vor seinem Eintritt in die Klinik bekam er Schmerzen an einem Hühnerauge des linken Fusses, woran sich eine ganz allmählich fortschreitende Schwäche des linken Beines einstellte. In den letzten Tagen entwickelte sich dieselbe bis zur vollständigen Gehunfähigkeit; dabei hatte er Schmerzen, die vom Fuss bis zur Hüfte zogen. Am 24. II. 1911 wurde er zunächst auf die chirurgische Abteilung aufgenommen, weil er über Beschwerden beim Urinlassen klagte, auch konnte er den Stuhl nicht recht herausdrücken. Allmählich liessen die Schmerzen im Bein nach und dafür trat Gefühllosigkeit in demselben ein. Gürteleschmerzen waren nicht vorhanden, aber hie und da Zuckungen im linken

¹¹ *Münch. med. Wochenschr.*, 1912, No. 4.

Bein. Am 26. II. 1911 traten auch Symptome im rechten Bein und zwar zunächst Schwäche und unwillkürliche Zuckungen auf. Auch das Gefühl liess auf dieser Seite etwas nach. Kopfweh bestand nicht. Die oberen Extremitäten waren vollkommen frei. Schmerzen im Rücken waren ebenfalls nicht vorhanden. Am 27. II. wurde er auf die medizinische Klinik verlegt.

Am 27. II. 1911 wurde folgender Befund festgestellt: Der mittelgrosse, kräftige, wohlgenährte Mann zeigt auf der Haut keinerlei Veränderungen. Die Kubital- und sonstigen Drüsen sind nicht vergrössert. Er befand sich in passiver Rückenlage. Was die Brustorgane anbetrifft, so ist an den Lungen und am Herzen nichts krankhaftes nachzuweisen, auch ist die Brustwirbelsäule, sowie die Lendenwirbelsäule nicht druckempfindlich, ebenso wenig sind die Rippen und ihre Knorpel druckempfindlich. Was das Herz anbetrifft, so ist die Dämpfung von normaler Grösse, der Spitzentoss ist nicht zu fühlen, die Herztonen sind mittellaut, keine Akzentuation, insbesondere nicht des zweiten Aortenton. Die Herzaktivität ist leicht beschleunigt, der Puls liegt zwischen 90 und 100, die Arterien fühlen sich nirgendwo verhärtet oder geschlängelt an. Der Puls ist gut gefüllt und von normaler Spannung. Der Blutdruck ist nicht erhöht (180 : 120 nach Recklinghausen). Die Digestionsorgane zeigen keine Veränderung. Das Abdomen ist etwas aufgetrieben. Die Leberdämpfung ist verschmälert, die Milz ist nicht zu perkutieren. Da der Leib stark gespannt ist, so ist eine Palpation nicht möglich. Bei tiefem Atemholen zeigt sich, dass die Bauchatmung ganz aufgehoben ist, das Zwerchfell steht still. Der Kranke ist obstipiert, nach Öleinlauf und Massage kommt ein normaler breiiger Stuhl zutage. Der Urin enthält weder Eiweiss noch Zucker.

Was das Nervensystem angeht, so ist das psychische Verhalten normal, die Sprache ist ungestört. Das Geruchsvermögen zeigt keine Abweichungen. Er behauptet schlechter zu sehen wie früher. Die Augenbewegungen sind nach allen Richtungen ausgiebig, es bestehen keine Doppelbilder, aber deutlicher horizontaler Nystagmus beim Blick nach beiden Seiten. Die übrigen Gehirnnerven sind normal, nur das Gehör ist beiderseits schwach, die Knochenleitung ist links schlechter wie rechts. Die Pupillen reagieren in normaler Weise auf Licht und Konvergenz. Die Beweglichkeit und Kraft der oberen Extremitäten ist vollkommen normal, es besteht auch kein Tremor. Die Bewegungen der Fingerspitzen sind etwas unsicher. Das Gefühlsvermögen ist an den oberen Extremitäten für alle Qualitäten intakt. Der Trizeps-, Bizeps- und Periostreflex ist beiderseits lebhaft, Muskelgefühl und Druckgefühl ist normal.

Die unteren Extremitäten zeigen gleichmässig gut entwickelte Muskulatur; die rechte Wade hat an der dicksten Stelle 31 cm, die linke 30 cm im Umfang, die Oberschenkel 10 cm über dem Knie-scheibenrand 37 cm beiderseits. Die passive Beweglichkeit ist rechts ausgiebig ohne jeden Widerstand, links fühlt man leichte Rigidität der Muskeln. Aktive Bewegungen sind in beiden Beinen unmöglich. Hier und da treten leichte Muskelzuckungen auf, kein Flimmern. Die Füsse liegen in leichter Peroneusstellung. Was die Sensibilität anbetrifft, so werden Berührungen am rechten Bein überall empfunden, doch werden sie distalwärts unsicher. Am linken Bein ist das Empfindungsvermögen für Berührungen wechselnd, jedenfalls viel unsicherer wie auf der rechten Seite. Die Schmerzempfindung mit der Nadel geprüft ist rechts verschlechtert, links stellenweise schlechter, es erfolgen unwillkürlich Reflexbewegungen, auch bei Nadelstichen an anästhetischen Stellen. Kälte- und Wärmegefühl ist rechts dahin gestört, dass überall kalt als warm empfunden wird, während links die Angaben sehr wechseln. Die Patellarreflexe sind beiderseits sehr lebhaft, der Achillessehnen-reflex ist beiderseits sehr gesteigert, links ist leichter Klonus auszulösen. Der Babinski reflex ist nicht deutlich. Der Strümpell- und Oppenheim'sche Reflex beiderseits positiv, links stärker als rechts. Die Plantarreflexe sind vorhanden, der Kremasterreflex fehlt beiderseits. Das Lagegefühl scheint etwas gestört zu sein.

Was die Stammuskulatur anbetrifft, so sind die Brustumuskeln normal, die oberen Partien der M. recti können kontrahiert werden, die unteren nicht, Aufsitzen ist nicht möglich. Die Berührungs-empfindlichkeit ist am Bauch links bis zur Höhe des Nabels, rechts bis zweifingerbreit tiefer gestört, oberhalb dieser Grenze scheint eine handbreite Zone zu sein, in der die Berührungen lebhafter als normal empfunden werden. Innerhalb des anästhetischen Bezirk wird Spitze und Knopf der Nadel nicht unterschieden; kalt wird in diesem Bezirk als warm empfunden. Im Rücken reicht die anästhetische Zone bis zur Höhe des III. Lendenwirbels, die hyperästhetische Zone beginnt am I. Lendenwirbel, diese Grenzen sind für alle Qualitäten der Sensibilität gleich. Druckpunkte sind neben der Wirbelsäule nicht nachzuweisen. Die Bauchdeckenreflexe sind sowohl an den oberen wie an den unteren Teilen positiv, rechts etwas schwächer. Eine Störung der Urinentleerung besteht nur insofern, als die Bauchpresse nicht genügend arbeitet. Die Lumbalpunktion ergibt einen etwas erhöhten Druck, das Punktat ist trüb, leicht sanguinolent, enthält reichlich Albumen und gibt die NONNE'sche Phase 1. Reaktion (Globulin). Im Zentrifugat sind vorwiegend Lymphozyten enthalten. Die Wassermannreaktion ist im Blut schwach, in der Spinalflüssigkeit deutlich positiv.

Diagnose: Myelitis transversa syphilitica (Gumma?) in der Höhe des unteren Brustmarks.

Da in den nächsten Tagen sich der Befund nicht wesentlich änderte, die Sensibilitätsstörungen im linken Bein eher zunehmen schienen, so trat die Frage heran, ob nicht angesichts der trostlosen Lage des Falles eine energische antiluetische Behandlung am Platze sei. Nach dem bisherigen Verlauf der Erkrankung, die ja aus fortgesetzten Rückfällen sekundär-syphilitischer Erscheinungen bestand, obwohl mehrfache Quecksilber- und Jodkuren durchgemacht waren, musste die Frage in

Erwägung gezogen werden, ob eine Salvarsaninjektion hier angebracht sei. Wir entschlossen uns dazu, um möglichst rasch eine Rückbildung des Krankheitsprozesses zu erreichen.

Am 3. III. wurde am Abend eine Salvarsaninjektion gemacht und zwar wurde 0,6 g Salvarsan in 300 ccm klarer, schwach alkalischer Lösung in der üblichen Weise intravenös in die Brachialvene gegeben. 5,45 Uhr war der Einlauf beendet bei einer Körpertemperatur von 36,4 und einem Puls von 90. Um 6,20 Uhr trat starker Schüttelfrost auf, 6,30 Uhr Erbrechen, 7 Uhr war die Körpertemperatur 39,7, der Puls 116, um 9 Uhr die Temperatur 39, der Puls 132, dabei fortwährendes Erbrechen und starkes Kopfweh, 10 Uhr 38,6, Temperatur und 124 Puls, der Brechreiz liess nach, um 11,30 Uhr trat starker Schweiß auf, das Erbrechen hatte aufgehört, die Temperatur beträgt um 12 Uhr 38,4 bei 128 Pulsen. Die ganze Nacht geht dann bei stündlicher Messung mit einer Temperatur von 36,2 bis 37,4 und einer Pulsage von 112—128 vorüber, dabei ist der Patient leicht benommen, fühlt sich matt, hat hin und wieder noch Brechreiz.

Am 4. III.: 8 Uhr morgens bei der Visite reagiert er nicht bei Anruf, zeigt linksseitige deutliche Fazialisparese der unteren Aeste, der Stirnfazialis ist frei. Die Pupillen sind etwas verengt und reagieren schwach auf Lichteinfall. Der linke Arm hängt schlaff und wird auf Reizung nicht bewegt, der rechte dagegen ist beweglich. An den Beinen treten reichlich spontane Zuckungen auf, das Gefühlsvermögen ist nicht zu prüfen. Das Verhalten der Reflexe an den Beinen ist unverändert, die Bauchdeckenreflexe fehlen, Rachen und Kornealreflexe ist leicht angedeutet. Er scheint heftiges Kopfweh zu haben, da er öfter mit der rechten Hand nach dem Hinterkopf fährt. Er spricht nicht, lässt unter sich gehen und sieht blass und elend aus, der Puls ist sehr klein, 124.

Diagnose: Rechtsseitig lokalisierte, die Pyramidenbahnen betreffende Apoplexie. Therapie: Eisblase.

Der weitere Verlauf war folgender: 11 Uhr vormittags reagiert er auf Anruf, zeigt die Zunge, macht die Augen auf, bewegt die Gesichtsmuskeln, so dass die Fazialisparese deutlich wird. Die Augenmuskeln sind nicht gelähmt. Er spricht nicht. Er kann aber etwas schlucken. Am Abend 5 Uhr ist die Fazialisparese weniger ausgesprochen, der linke Arm erweist sich als ganz unbeweglich, die Bauchdeckenreflexe sind beiderseits schwach positiv, der Patellarreflex ist stark positiv, motorisch ist an den Beinen keine Änderung. Der Augenhintergrund erweist sich als ganz normal.

Am 5. III. ist er fieberfrei, Puls bis 120, gut gefüllt. Mit dem rechten Arm greift er viel um sich, nahm Nahrung zu sich, das ganze Aussehen ist besser. Es zeigt sich am äusseren Fussrand links eine leichte Druckstelle.

Am 6. III. ist er wieder mehr benommen, das Abdomen ist aufgetrieben, der Urin geht unbemerkt ab, die Blase ist leer. Die Reflexe an den Armen sind beiderseits sehr stark, ebenso an den Beinen. Das Beklopfen des Kopfes ist etwas empfindlich.

Am 7. III. zeigt sich auf beiden Lippen ein starker *Herpesausschlag*, im übrigen ist der Befund unverändert. In den nächsten Tagen zeigte sich objektiv keine Veränderung als zunehmende Schwäche, die Temperatur stieg am 10. III. langsam allmählich an und am 12. III. erfolgte morgens nach 6 Uhr und bei steigender Temperatur und steigender Pulsfrequenz der Tod.¹²

Die Diagnose musste auf eine luetische spinale Erkrankung in der Höhe des unteren Dorsalmarkes und einen davon unabhängigen zerebralen Herd in der Capsula interna oder deren Umgebung gestellt werden. Ob es sich um einen thrombotischen resp. embolischen Prozess oder um eine Blutung handelte, konnte aus dem Verlaufe nicht sichergestellt werden.

Die Autopsie (Professor LUBARSCH) ergab als Diagnose: frischer Erweichungsherd in der rechten Kapsula interna und ihrer Umgebung, beträchtliche Sklerose der Art. basilaris und ihrer Äste, braun-atrophisches Herz und braun-atrophische Leber, geringe Sklerose der absteigenden Aorta, mässige Stauung im Magen, Dünndarm, beider Nieren, Stauungsmilz, Hypostase und Ödem beider Lungenunterlappen. *Gumma* im *Dorsalteil* des Rückenmarks, mit Degeneration der Hinterstränge oberhalb und Degeneration der Seitenstränge unterhalb derselben; chronische luische Leptomeningitis. Wassermann'sche Reaktion im Leichenblut: schwach positiv.

Im einzelnen (abgekürzt): *Kopf und Rückenmark*: Schädel von mittlerer Dicke, die Dura leicht vom Schädel zu trennen, Sinus sagit. sup. leer. Die Innenfläche der Dura glatt und glänzend, die weichen Hirnhäute ödematos, die venösen Gefäße strotzend mit Blut gefüllt. Das Ventrikelsystem etwas erweitert, die in demselben enthaltene Flüssigkeit hellgelb. Auf dem Durchschnitt durch die Hirnsubstanz zeigen sich wenig Blutpunkte. Das Gehirn im ganzen etwas feucht. Im vorderen Schenkel und im Knie der rechten Caps. intern. findet sich ein rundlicher, fast walnussgrosser Erweichungsherd von bläss graurötlicher Farbe. Die Arteria basilaris mit ihren Ästen zeigt an zahlreichen Stellen knötchenförmige gelbweisse, über Hirsekorn grosse Wandverdickungen.

Am Rückenmark findet sich der Duralsack namentlich in dem Lendenmark stark gespannt. Bei Einschnitt in denselben entströmt offenbar unter grossem Druck stehende wasserklare Flüssigkeit

¹² Ob in diesem Fall der Wasserfehler als absolut ausgeschlossen betrachtet werden kann, ist mir zweifelhaft, da die Wichtigkeit des Wasserfehlers erst später erwiesen wurde und von den Apothekern damals noch mehrere Tage altes destilliertes Wasser als frisch destilliert angesehen wurde.

in reichlicher Menge. Am herausgenommenen Rückenmark findet sich auf der rechten Seite in der Mitte des Dorsalmarkes eine 3 cm lange walzenförmige, bräunlich-gelbe Stelle, welche die Vorderstrangbahn, die Seitenstrangbahn sowie das Vorderhorn einzunehmen scheint, auch auf der linken Seite ist die H-Zeichnung der markhaltigen Substanz undeutlich. Nach oben hin ist die Zeichnung des Rückenmarkes auf Querschnitten allenthalben sehr undeutlich, ohne dass makroskopisch grössere Veränderungen zu erkennen wären. Ebenso verhält es sich mit den untersten Partien des Rückenmarks.

Mikroskopische und bakteriologische Untersuchungen: Weder im Blute noch in dem Erweichungs-herde des Gehirns konnte chemisch Arsen nachgewiesen werden. *Art. cerebri media:* Beträchtliche Intimaverdickung, die das Lumen exzentrisch beträchtlich verengt hat; Media normal. In der Adventitia zahlreiche kleine Rundzellenansammlungen. *Rückenmarkdorsalseit:* Auf der rechten Seite findet sich ein vor allem die Seitenstränge einnehmender, auch auf Vorder- und Hinterhörner übergreifender, scharf gegen das übrige Gewebe abgegrenzter Herd, welcher mikroskopisch eine am Rande von zahlreichen verfetteten Rundzellen umgebene Nekrose darstellt, in welchem sich ver einzelte, mit Blut erfüllte Kapillaren finden. In *Marchi*-Präparaten findet sich intensive Deration der Seitenstränge unterhalb, sowie eine geringe Degeneration der Hinterstränge oberhalb des Gummas.

Rechts ist unterhalb des Gummas das Degenerationsfeld im Bereiche der Py. S. u. Kl. H. S. bedeutend grösser als links und durch Gliawucherung ersetzt, während links, namentlich dicht unterhalb des Gummas nur ein frischer, geringfügiger Zerfall und Quellung der Markscheiden sich findet. Im oberen Halsmark sind die weichen Hirnhäute unmittelbar neben der vorderen Kommissur auf eine Länge von 6 mm stark verdickt, die Bindegewebszüge in breiten Bündeln und derben Fasergüzen angeordnet, nach VAN GIESON sich leuchtend rot färbend.

Ich möchte noch erwähnen, dass hier doch offenbar die angewandte intravenöse Dosis eine zu hohe gewesen ist und dass schon ALT in seiner ersten Salvarsanarbeit die Notwendigkeit, Vorsicht in der Dosierung bei Nervenkranken walten zu lassen, in den Vordergrund gestellt hat. Und das gilt schon für die subkutane Injektion, geschweige denn für die intravenöse.

Wenn man auch hoffen darf, dass die Injektion grosser Dosen bei ausgesprochenen Nervenfällen in Zukunft nur selten noch vorkommen werden, so lässt sich doch nicht verkennen, dass nervöse Erkrankungen gerade im Frühstadium vorkommen können und dass diese, weil offenbar hier der Spirillenreichtum ein grosser ist, sehr unange nehme Folgen haben können.

IV. Eine weitere Ursache schwerer Erkrankungen und Todesfälle ist in einem unzweckmässigen Verhalten der Patienten vor und nach der Injektion zu sehen. In dieser Hinsicht spielen insbesondere folgende Momente eine grosse Rolle: *weite Reisen, Alkoholexzesse, grosse körperliche Anstrengungen (Tanzen etc.).*

Die Schädlichkeit weiter Reisen direkt nach der Injektion tritt besonders klar zutage bei dem Todesfall eines ungarischen Staatsanwalts:

37jähriger Mann, fuhr von Klausenburg ca. 500 km mit der Eisenbahn nach Kaschau (?) und erhielt dort eine intravenöse Injektion, die aus dreimal sterilisiertem, aber nicht frisch destilliertem Wasser hergestellt war. Einige Stunden nach der Injektion trat er, wider den Rat des Arztes, die weite Rückreise an, trotzdem er sich unwohl fühlte und sogar kurz vor Abgang des Zuges von starker Übelkeit und Erbrechen befallen wurde. Er kam am nächsten Tage in Klausenburg an, fühlte sich am 2. Tage noch leidlich, wurde aber am 3. Tage von Hirnsymptomen befallen und musste ins Krankenhaus gebracht werden. Der Tod erfolgte am 5. Tage unter meningo-krankhaften Symptomen, klonischen Krämpfen, Genickstarre. Prof. MARSCHALKO, der den Patienten zuletzt sah, stellte die Diagnose auf Enzephalitis. Die Sektion ergab eine Encephalitis acuta haemorrhagica.

Dass bei diesem Fall neben dem Wasserfehler auch die lange Eisenbahnfahrt eine verhängnisvolle Rolle gespielt hat, ist ohne weiteres anzunehmen.

Wenn man bedenkt, dass, nach einem einfachen operativen Eingriff wie es die Lumbalpunktion darstellt, es notwendig ist, die Patienten 2 Tage in Bettruhe zu halten; wenn man bedenkt, welche schweren Folgen es haben würde, wenn man einen Lum balspunktierteren unmittelbar nach der Operation eine weite Strecke mit der Eisenbahn fahren lassen wollte, so darf es nicht wundernehmen, wenn unter solchen Umständen vielleicht eine geringe Herxheimer'sche Reaktion der Meningen durch ein solches Trauma zu gefährlicher und das Leben bedrohender Höhe gesteigert wird.

In dieser Hinsicht ist ein von Dr. DREYFUS¹³ beobachteter und mir freundlich zur Verfügung gestellter Fall besonders beweisend:

Chr. H., 42jähriger Kellner. Behandlung in der Medizinischen Klinik vom 13. März bis 5. Mai 1911.

Patient wurde im Februar 1911 in der hiesigen Augenklinik behandelt und von dort am 6. Februar 1911 zur Lumbalpunktion in die Medizinische Klinik geschickt. Damaliger Befund: Druck des klaren Liquors 210, Eiweiss 2. Phase I opal. Trübung. Zellen im Kubikmillimeter 4. Wassermann Blut und Liquor negativ. — Mitte Februar 1911 erhielt Patient 0,5 Salvarsan intramuskulär. Nach der 1. Lumbalpunktion 8 Tage lang währender Meningismus.

Aufnahme am 13. III. 1911. Lues 1894. 1896 Hg-Kur, ebenso 1899 wegen Ausschlags. Seitdem keine Rezidive. Seit 1908 vorwiegend psychisch-nervöse Symptome, u. a. Gedächtnisabnahme. Zerfahrenes Wesen. Mattigkeitgefühle. In letzter Zeit ausser der einmaligen Salvarsaninjektion keine antiluetische Therapie.

Objektiv: Pupille links grösser als rechts. Rechts träge Reaktion, linke Pupille lichtstarr. Ptosis links. Oppenheim, Rosselino rechts +. Psychisch: Mässige — nicht paralytische — Demenz.

Lumbalpunktion am 15. März 1911.

Druck 160, Eiweiss 4, Phase I, Trübung, Zellen 16, Wassermann Blut und Liquor negativ. — Am gleichen Tage 0,4 Salvarsan intravenös. Nach 4 Stunden Temperatur 38,2°. Heftige Kopfschmerzen. Auch am folgenden Tag Fieber und Kopfschmerzen. Nach 60 Stunden (am 17. III. abends) mehrfach sich wiederholende, epileptiforme Krämpfe bei tiefer Bewusstlosigkeit.

Morgen des 18. III. Temp. 38,0. Komatöser Zustand: ausgesprochene meningitische Symptome, Nackensteifigkeit. Kernig. Inkontinenz. Wadenhyperästhesie. Keine Pulsverlangsamung. Aderlass von 250 ccm, intravenöse Kochsalzinfusion von 800 ccm. Darnach ausgiebige Lumbalpunktion (ablassen von ca. 20 ccm Liquor). Klarer Liquor: Druck 60, Phase I, Trübung, Eiweiss 12, Zellen 79 (nur Lymphozyten), Wassermann im Blut schwach +, im Liquor negativ.

Nach dem Anfall vom 17. III. keine Krämpfe mehr.

Unmittelbar nach den Eingriffen am 18. III. erscheint das ganze Bild weniger bedrohlich. Bis zum 27. III. ist Patient noch benommen. Erst vom 23. III. ist die Temperatur wieder normal. Ende März nach und nach sich völlig aufhellendes Bewusstsein. Am 29. III. Nackensteifigkeit verschwunden. Pat. klagt selbst noch über leichte Benommenheit, „sieht alles wie durch einen Schleier“. Lumbalpunktion am 24. IV. 1911. Klarer Liquor, Eiweiss 4, Phase I, Zellen 4, Wassermann im Blut und Liquor negativ. Kein Meningismus nach der Punktion.

Nachdem Pat. vom 30. III. bis 1. V. 20mal 0,1 Hg oxyzyanat. bekommen hat, wird er am 5. Mai mit 7 Pfd. Gewichtszunahme, sonst gegenüber der Aufnahme unverändert, entlassen.

Wiederbestellt zur Nachuntersuchung am 27. November 1911.

Pat. arbeitete nach der Entlassung wieder als Kellner. Das Gedächtnis hat sich wesentlich verbessert, die nervösen Symptome sind geringer geworden. Fühlt sich psychisch seit dem Klinikaufenthalt als „ganz anderer Mensch“.

Objektiver Befund am Nervensystem unverändert.

Psychisch noch mässige Demenz, aber Gesamtzustand wesentlich besser wie vor 7 Monaten. Keinerlei paralytische Zeichen.

Lumbalpunktion am 27. XI. 1911. Klarer Liquor, Eiweiss 2, Phase I negativ, Zellen 0, Wassermann im Blut und Liquor negativ, kein Meningismus nach der Punktion.

Am 30. XI. unter allen Kautelen zur Vermeidung des „Wasserfehlers“ 0,4 Salvarsan intravenös (provokatorische Injektion). Darauf keine Temperatursteigerung, keinerlei Beschwerden.

Am 4. XII. abermalige Lumbalpunktion: klarer Liquor, Eiweiss 2, Phase I negativ, Zellen 1. Wassermann im Blut und Liquor negativ.

Am 6. XII. entlassen.

Mitte Januar 1912: fühlt sich subjektiv wohl. Arbeitet.

Hier ist ohne weiteres klar, dass es nur die traumatische Reizung der Meningen war, die den schweren Meningismus hervorgerufen hat. Von einer primären Überempfindlichkeit des Rückenmarks oder seiner Hämpe konnte nicht die Rede sein, da ja die zweite Injektion glatt ertragen wurde.

In ähnlicher Weise wie Eisenbahnfahrten wirken Überanstrengungen und Exesse jeder Art, sei es, dass sie unmittelbar vor oder nach der Injektion stattgefunden haben. So ist mir ein Fall bekannt, wo ein Offizier am Abend nach der Injektion ein Tanzlokal besuchte, die Nacht hindurch tanzte, Sekt und Likör kneipte, am nächsten Tage von einer schweren Herzattacke befallen wurde, die — ich möchte sagen durch einen Zufall — nicht zum Exitus geführt hat. Bei einem anderen, leider ad exitum gekommenen Fall, der in den Zeitungen berichtet wurde, handelte es sich um einen in

¹³ Herr Dr. Dreyfus wird seine auf der medizinischen Klinik des Städt. Krankenhauses zu Frankfurt a. M. beobachteten Fälle demnächst ausführlich publizieren.

Plojesti, Rumänien, injizierten Patienten, bei dem während der Injektion der Tod eintrat.

Es handelt sich hier um einen 34jährigen Mann, alten Syphilitiker, der im letzten Jahre eine intravenöse Salvarsaninjektion von 0,6 erhalten hatte, die anstandslos vertragen wurde. Er war ein starker Alkoholiker, und selbst am Tage vor der zweiten Injektion, auf die der Exitus gefolgt war, exzidierte er stark in Alkoholicis. Es sollte wieder 0,6 injiziert werden, aber kaum war die Hälfte appliziert, als der Patient kollabierte und plötzlich starb. Die Sektion ergab schwerste Herz-, Leber- und Nierenveränderungen auf alkoholischer Basis.

Sehr bedauernswert ist ein in Köln vorgekommener Fall eines Offiziers, von dem mir Herr Stabsarzt Dr. TREMBUR freundlichst Kenntnis gab.

Infektion des Kranken cr. 1. XI. 1911. 18. XI. Ulcus durum (Spirochaete pallida +++) am Penisschaft rechts exzidiert. Indolente haselnussgrosse Leistendrüsen in der Leistenbeuge rechts. 25. XI. morgens Salvarsan 0,6 intravenös mit frisch bereiteter 0,6 proz. Kochsalzlösung aus frisch bereiteter Aqu. destill. Nachmittags kein Fieber. Etwas Erbrechen.

26. XI. Beginn einer Schmierkur, 5,0 g pro die.

6. XII. Geringe Gingivitis am letzten Molarzahn unten links. Schmierkur ausgesetzt. Sol. Kal. jodat. 10,0/200,0 3mal tägl. 1 Esslöffel in Milch.

Im übrigen bisher Wohlbefinden. 8. XII. Exanthema maculosum trunci. 9. XII. 2. Infusion 0,6 wie oben, morgens. Nachmittags keine Reaktion, kein Fieber.

10. XII. Wohlbefinden.

Am 12. XII. 1911 bewusstlos in Krämpfen zugeführt; in diesem Zustand am selben Morgen von seinem Burschen im Bett gefunden. Der Aufnahmefund 12 Uhr mittags war folgender: Sehr kräftiger Mann, völlig bewusstlos, laut stöhnd, unruhig, tonisch-klonische Krämpfe in den Armen, mit kurzen Pausen sich rasch aufeinanderfolgend. Pupillen reaktionslos, stark erweitert. Puls regelmässig, kräftig, 80 in der Minute. Am rechten Arm Reste von grauer Salbe; in der linken Kubitalvene eine frische Injektionsstelle. Am Rücken des Penis frische Narbe, Leistendrüsen rechts. Sehnenreflexe gesteigert, Hautreflexe erloschen, kein Babinski'sches Symptom, keine Lähmungen nachweisbar. Herz, Lungen regelrecht. 5 Uhr nachmittags reagieren die Pupillen. Augenhintergrund normal. Stärkste klonische Krämpfe, im linken Arm besonders stark, aber auch im rechten. Nackensteifigkeit. Andeutung von Flockenlesen. Unfreiwilliger Abgang von Urin. Kein Babinski. Bewusstlosigkeit unverändert. Temperatur 38° C. Behandlung: 2mal Chloralhydrat 3,0 per Klysma, nach vorangegangenem Reinigungsklystier.

In der Nacht zum 13. geringes Nachlassen der Krämpfe.

13. XII. Sehnenreflexe gesteigert. Links Andeutung von Babinski. Kremasterreflex links —, rechts +. Bauchdeckenreflex beiderseits —. Pupillen mittelweit, reagieren. Klonische Krämpfe, besonders im linken Arm, der im Ellenbogengelenk stark flektiert ist. Finger fast zur Faust geschlossen. Temperatur 38,2° C. Puls kräftig, regelmässig. 84. Lähmungen, besonders auch im Gesicht, nicht nachweisbar. Völlige Bewusstlosigkeit.

8 Uhr nachmittags derselbe Befund. Augenlider beiderseits stark herabgesunken. Puls 110 in der Minute. Abgang von Urin, in dem Arsen nicht nachweisbar ist. Starke Schweißabsonderung am ganzen Körper. Flockenlesen stärker, klonische Krämpfe unverändert. Behandlung im Laufe des Tages: 1 mal 3,0 Chloralhydrat, 2 mal 4,0 Kal. jodat. im Klysma. 10,0 Ungt. cin. auf den Körper verrieben. 11 Uhr abends beginnendes Lungenödem, Zyanose. Starke Nackensteifigkeit.

14. XII., 8 Uhr morgens, Exitus letalis, nachdem der Puls vorher auf 32 Schläge in der Minute gesunken war.

Meine klinische Diagnose hatte gelautet: Meningitis (luetica?). Polioencephalitis inferior.

Die Sektion wurde seitens der Angehörigen verweigert.

Weitere Nachforschungen ergaben, dass am 11. XII. morgens dem Kommandant, dem der Kranke Vortrag halten musste, aufgefallen war, dass dieser auffallend sprach, in dem Sinne, dass er nach einfachen Worten suchen musste. Der Verstorbene hatte dann bis 3 Uhr nachmittags im Kasino gesessen, dann seine Wohnung aufgesucht, sich ins Bett gelegt und um 5 Uhr nachmittags seinen Burschen weggeschickt mit der Weisung, ihn am anderen Morgen zu wecken.

Weiterhin konnte eruiert werden, dass der Verstorbene gegen ausdrückliches Verbot 2 Tage nach der ersten und 2 Tage vor der zweiten intravenösen Infusion ein Ballfest mitgemacht hatte.

Man wird in diesem Falle immerhin mit der Möglichkeit rechnen müssen, dass die vorhergegangenen Anstrengungen dienstlicher und gesellschaftlicher Art einen Hauptanteil der Schuld an dem unglücklichen Ausgang getragen haben. TREMBUR schrieb mir auch, dass er in Zukunft bei allen Personen, denen durch dienstliche Verhältnisse nicht immer die erforderliche Schonung von gesellschaftlichen Verpflichtungen, Alkoholgenuss, Reiten etc. möglich ist, besonders vorsichtig sein wird.

Allerdings liegt in diesem Falle noch eine andere Erklärungsmöglichkeit vor: Aus der Krankengeschichte ist ersichtlich, dass trotz der Salvarsaninjektion und trotz fortlaufender Quecksilberbehandlung nach 14 Tagen ein makulöses Exanthem aufgetreten ist, was dafür zu sprechen scheint, dass in diesem Falle eine gegen die Heilwirkung des Salvarsans besonders resistente Spirochätenart vorgelegen hat, die trotz der intensiven Behandlung zu syphilitischen Prozessen Anlass gegeben hat. Unter diesen Umständen besitzt die Möglichkeit, dass sich auch in den Meningen — ebenso wie auf der Haut — die Spirochäten weiter entwickelt und vermehrt haben, immerhin eine gewisse Wahrscheinlichkeit, so dass es sich in diesem Falle um eine „Herxheimer“che Reaktion“ einer sich trotz der Behandlung weiterentwickelten meningealen Lokalisation handeln könnte.

Andererseits ist nicht zu verkennen, dass schwerer Alkoholismus event. mit Leberveränderung, Erschöpfungszustände, wie sie durch Aufregungen und Exzesse mancher Art veranlasst sind (wir begegnen ihnen immer wieder in den Krankengeschichten) eine prädisponierende Rolle gespielt haben können.

Wenn wir resümieren, so sehen wir, dass es sich bei einem erheblichen Teil um schwer erkrankte Individuen gehandelt hat, die wohl *eo ipso* dem Fortschreiten ihrer Krankheit erlegen wären und bei denen die Injektion nur den letalen Ausgang präzipitiert hat. Bei einer grossen Reihe anderer Fälle handelt es sich offenbar um verschiedene Ursachen, die vereint den Exitus letalis herbeigeführt haben. Ich rechne hierzu schweren Wasserfehler, Anwendung zu grosser Dosen, im Verein mit schweren körperlichen anderweitig bestehenden Organerkrankungen, insbesondere *Hepatitis gummosa*, *Nephritis*, *Diabetes*, *Ulcus ventriculi* sowie technische Fehler bei der Injektion und der Nachbehandlung der Patienten. In dieser Beziehung wollte ich nur erwähnen, dass von der obersten Medizinalbehörde in Russland bei 3 Todesfällen, die dem Salvarsan zur Last gelegt wurden, dahin entschieden wurde, dass die falsche Anwendung des Salvarsans, nicht aber das Mittel selbst Schuld sei an dem letalen Ausgang.

Und doch bleiben noch gewisse Fälle übrig, in denen man eine eigentliche Todesursache nicht feststellen kann. Ein solcher Fall ist der von ROUGET und vielleicht auch der von QUEYRAT beschriebene, deren Krankengeschichten ich kurz folgen lasse.

1. ROUGET¹⁴: 22jähriger junger Mann, Soldat, kräftig und wohl, mit ca. 3 Jahre alter Syphilis; ohne spezifische oder sonstige Krankheitszeichen. Auf eigenen Wunsch 0,6 Salvarsan intravenös. 2 Tage nach der Injektion Frost, Erbrechen schwarzer Massen, Verstopfung, Gliedersteifigkeit, Albumen; am 3. Tage epileptische Krämpfe; 38,4; Lymphozytose der Lumbalflüssigkeit; Koma. Tod am 4. Tage.

Die Autopsie ergab Gehirnhyperämie mit zwei frischen zerebralen Hämorrhagien; keine makroskopisch sichtbare Meningealreaktion; Hyperämie des Verdauungstraktus, der Nieren und Lungen. In den Eingeweiden sehr wenig Arsen; in der Leber 5 mg.

2. QUEYRAT¹⁵: Pat., 24 Jahre alt, Kellner; sehr muskulös und kräftig; keine Organerkrankung. Zwei Schanker von Linsengröße; 10 Tage alt. Doppelseitige Inguinaldrüsenschwellung. Injektion von 0,6 Salvarsan intravenös ca. 10—11 Uhr morgens.

Nach der Injektion Wohlbefinden; Temp. um 1 Uhr 36,5°; um 3 Uhr 37,3°. Wohlbefinden bis 4½ Uhr; klagt über Hunger und isst 2 Tafeln Schokolade. Um 5 Uhr Krankheitsgefühl und Klagen Tod innerhalb 5 Minuten.

Obduktion: Lungen ohne Befund. *Herz:* Im Perikard Flüssigkeit mehr als normal. Myokard blass. *Nieren* kongestioniert; an der rechten eine subkapsuläre blutige Suffusion. *Milz*, *Leber* kongestioniert. *Hirn* kongestioniert; *Rückenmark* normal; *Lumbalflüssigkeit* normal.

Ich füge ferner noch einige mir bekanntgegebene Todesfälle an:

Dr. St. in D.

Pat. 17 Jahre, Metzger, 1909 *Ulc. molle*.

Februar 1911 Koitus, 14 Tage darauf Geschwüre, eines am inneren Präputialblatt, eines an der Radix penis.

¹⁴ Bull. et Mémoires Societ. d. Hôp. d. Paris, 1911, No. 36.

¹⁵ Bull. Soc. franç. d. Dermatolog. et Syphiligr., 1912, No. 1.

Status praesens: Grossfleckige Roseola. Polyadenitis, dorsaler Lymphstrang, Papeln am Hoden-sack, der Glans, den Tonsillen. Halbverheilte Sklerosen. W.-R. negativ.

Therapie: Schmierkur 4,0. 19. VI. 0,3 Salvarsan, Fieber, Kopfschmerz. 28. VI. Roseola noch zu erkennen, sonst alles fort. 3. VII. 0,5 Kalomel (0,05 Substanz). 5. VII. Schwefelbad. 10. VII. 24. Ein-reibung; 0,5 Kalomel (0,05 Substanz). 13. VII. Lichtbad; 27. Einreibung. 14. VII. Salvarsan 0,3 intravenös (nachmittags). Erbrechen; Schüttelfrost, Kopfschmerzen. 15. VII. Klagt über Kopf-schmerzen, angeblich auch Erbrechen. Ist aufgestanden, hat sich jedoch bald wieder wegen Kopf-schmerzen gelegt. Sieht etwas blass aus. 16. VII. Starke Kopfschmerzen in der Stirn, angeblich auch noch Erbrechen; Puls o. B. Phenazetin, Eisblase. Gegen 12 Uhr heftiger Brechreiz; Ohnmacht auf dem Klosett; Puls kaum zu fühlen; Kampferöl. 4 Uhr 30 Min. p. m. Starke Kopfschmerzen; Nacken wird steif gehalten; bei Bewegungen anscheinend stärkere Schmerzen; Aufeinanderbeissen der Zähne; Verziehen des Gesichtes, Puls klein, verlangsamt, 60 in der Minute; Kampferöl. 8 Uhr 30 Min. Zustand etwas verschlechtert; Pat. phantasiert. Puls kräftiger; setzt aber aus, 58-60. 17. VII. 12 Uhr 40 Min. Exitus.

Obduktion: Subperikardiale Blutungen; starke Stauung in allen Organen und Follikelschwellung des Rachens, der Milz, des Darmschleimhaut; sehr starke Vergrößerung der Leistenlymphdrüsen sowie der retroperitonealen Lymphdrüsen.

Hyperämie des Gehirns und der Gehirnhäute mit geringfügiger Trübung; leichte Verfettung des Herzmuskel, leichte Sklerose der Aorta; Stauungshyperämie der Lungen, Blutungen der Duodenal- und Magenschleimhaut. Verfettung und leichte Entzündung der Leber. Stauungs- und Fettmieren.

Beiderseitige Pleuraverwachsungen; alte Tuberkulose der rechten Lunge und der bronchialen Lymphknoten. Hydrocephalus internus.

Dr. P. in B.

18jähr. Mädchen; Puella; mit 4jähriger Lues; ohne Erscheinungen. 1. XII. 11 0,3 Salvarsan intravenös; am 6. XII. 0,5 intravenös. Am Tage nach der Injektion abends gegen 6 Uhr schwere Hirnerscheinungen (Krämpfe, Schreikrämpfe etc.). Morgens 3 ½ Uhr unter rapidem Temperaturanstieg Exitus.

Obduktion: Hämorrhagien im Darm (Dünndarm), im weissen Marklager der Hemisphären, Degeneration von Herz und Leber.

Dr. M. in C.

38jähr. Mann mit tertärer Lues, lange Zeit mit Hg. vergeblich behandelt. Am Kor ein leichtes Geräusch (an der Aorta). 27. XII. 0,5 Salvarsan intravenös. 28. XII. ausser leichtem Unbehagen keinerlei Beschwerden. 8 Tage später 2. Injektion, 0,5 intravenös; fühlte sich wohl nach der Injektion. Am nächsten Tag ging er nicht in das Bureau. Am folgenden kam er nachmittags 5 Uhr in die Sprechstunde, sprach ganz vernünftig, meinte, er sei nicht wohl. Temperatur 37,5. Es fiel eine gewisse motorische Unruhe auf. Nach der Rückkehr in seine Wohnung Bewusstlosigkeit. Über-führung in das Krankenhaus. Lumbalpunktion, intravenöse Kochsalzinfusionen, Kampfer etc. Nachts treten epileptiforme Anfälle auf; Exitus. Keine Obduktion.

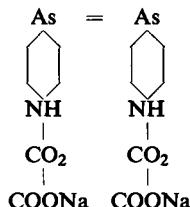
Nachträglich wurde in Erfahrung gebracht, dass Pat. seit 3 Jahren an Kopfschmerzen litt, ebenso lange, als er luetisch war und starken psychischen Erregungen ausgesetzt war.

Solche Fälle sprechen dafür, dass möglicherweise noch eine weitere Fehlerquelle technischer Art existieren muss, die bisher sich der Aufmerksamkeit entzogen hat. Denn dass schliesslich *technische* Fehler irgendwelcher Art bei der Häufung der nervösen Fälle mitspielen müssen, geht wohl am besten aus der Tatsache hervor, dass gerade diejenigen Stellen, die in der ganzen Welt die grösste Zahl von Patienten und in der intensivsten Weise behandelt haben, von der Geissel der Hirnschwellung so gut wie vollkommen verschont geblieben sind. Ich erwähne hier nur WECHSELMANN, der wohl bis 15000 Injektionen vorgenommen hat, SCHREIBER, WEINTRAUD, GENNERICH, HOFFMANN-Bonn, FABRY, LOEB, DUHOT, EMERY, MILIAN, GIBBARD, McDONAGH und viele andere, während gerade die Einzelärzte, die vielleicht mit der Behandlung noch nicht vertraut waren, oder andere Stellen, bei denen eine intensive Behandlung nicht stattgefunden hatte, in der Unfallstatistik im Vordergrund stehen.

Alle diese Umstände deuten doch darauf hin, dass noch eine verborgene Fehlerquelle existieren muss, und in dieser Beziehung scheint es mir, als ob die bei der Präparation auftretende *Oxydation* des Salvarsans eine verhängnisvolle Rolle spielen kann. Bei der Oxydation bildet sich aus dem Dioxydiamidoarsenobenzol durch Aufnahme von Sauerstoff das *p-Oxyamidophenylarsenoxyd*, das im Mäuseversuch 10—15 mal giftiger ist als das Ausgangsmaterial. Allerdings hat JEANSELME und VERNES (Bullet. Soc. franç. d. Dermat. et Syphil. 1912, No. 1) auf Grund kryosko-

pischer Versuche die Vermutung ausgesprochen, dass die oxydierte Lösung keinen Schaden auslöse; aber ich muss auf Grund der viel beweisenderen toxikologischen Versuche dieser Annahme widersprechen und der Anschauung Ausdruck geben, dass sich bei der Oxydation der alkalischen Salvarsanlösung Verbindungen bilden, die zu giftigen Produkten führen können, wie aus einer später folgenden Tabelle ersichtlich ist.

Zu der Vermutung, dass in der Tat derartige Oxydationsprodukte zu schweren Nervenschädigungen führen können, bin ich gelangt durch die Beobachtungen, welche früher bei der Behandlung mit einem anderen Arsenpräparat, dem *Arsenophenylglyzin*



gemacht worden sind. Bei der ersten Erprobung dieses Präparats, die hier im Frankfurter Krankenhaus erfolgte, zeigte das Arsenophenylglycin eine schöne spezifische Wirkung aufluetische Affektionen, wie das auch später von A. NEISSEr festgestellt und wiederholt betont worden ist. Aber es zeigte sich weiterhin, dass bei der Anwendung dieses Mittels nervöse Erscheinungen, insbesondere spastische Phänomene der unteren Extremitäten, aufraten. Derartige Störungen fanden sich insgesamt in 10 Proz. der behandelten Fälle. Als die ersten derartigen Störungen sich zeigten, wurden die Versuche mit dem Arsenophenylglycin hier in Frankfurt zunächst seponiert und mit der auf die Hälfte herabgesetzten Dosis erst wieder aufgenommen, als die aufgetretenen Erscheinungen sich als relativ gutartig erwiesen hatten. Aber trotz dieser Herabsetzung der Dosis mussten wir einen Todesfall erleben, der damals als Epilepsie gedeutet wurde, den wir aber jetzt wohl als in das Gebiet der akuten Hirnschwellung gehörig auffassen müssen.

A. M., Dienstmädchen, geb. den 26. Januar 1885.

Mikropulöses Exanthem mit lichenoider Umwandlung, einzelne schon schuppend über Rumpf und Extremitäten. Palmar- und Plantarsyphilide (kleine Papeln). Polyscleradenitis indol. Papeln an den grossen Labien, u. a. anum. Urin frei.

Therapie: 13. IX. 07 Arsenophenylglycin 0,2.

15. IX. 07 Arsenophenylglycin 0,3.

16. IX. 07 wesentliche Besserung. Exanthem zeigte frühzeitige Neigung zur Pigmentation.

17. IX. 07 Arsenophenylglycin 0,4.

19. IX. 07 Arsenophenylglycin 0,4.

21. IX. 07 Pat. klagt über Zittern in den Händen und Unsicherheit in den Beinen.

Kor und Pulmones intakt.

Vasomotorische Unruhe in den Armen mit Tremor. Beine nicht beteiligt. Keine Ataxie, keine spastischen Erscheinungen.

Reflexe an den Armen und Beinen etwas erhöht. Pupillarreflexe normal. Überhaupt sonstiger Nervenstatus normal.

Therapie: Kal. bromat. 1,0.

Abend epileptiformer Anfall, vorher Erbrechen.

22. IX. Von 6 Uhr ab Anfälle unter dem Bilde einer schweren Epilepsie, die zwar andauern, aber mit leichteren Attacken dazwischen bis $\frac{1}{2}$ 11 Uhr sich erstrecken, Plötzlicher Exitus.

Therapie zuerst 2 Morphinumgaben 0,01, später 2 Digalengaben. Die Sektion ergibt keinen wesentlichen Befund. Die Angehörigen geben an, dass Pat. schon als Kind Anfälle gehabt hat. Pat. selbst konnte in dieser Richtung keine Auskunft geben.

Obduktion: Meningitis luetica. Frische kleine Blutungen in beiden Unterlappen. Ekchymosen in den Pleurae pulmonales. Geringgradiges Ödem des Gehirns. Hyperämie der inneren Organe. Geringgradige Schwellung des folliculären Apparates des Darms. Abgeheilte Tuberkulose in der Lingula des linken Oberlappens. Rechtseitige Pleuranarbe in der Lungenspitze. Eine verkreidete rechtseitige Bronchialdrüse. Geringgradige chronische Entzündung der Inguinaldrüsen beiderseits.

Mittelgrosse weibliche Leiche von mittelkräftigem Körperbau. In den abhängigen Partien Totenflecken. Keine Exantheme. Äussere Genitalien o. B. Bauchorgane in gehöriger Lage. Beide Lungen frei. Von der Lingula des linken Oberlappens eine Spange nach dem Brustkorb ziehend. Im Herzbeutel etwa 2 Esslöffel klare Flüssigkeit. Epikard spiegelnd. Das Zwerchfell über dem rechten Leberlappen mit diesem verwachsen.

Die Milz auf das Doppelte vergrössert, von weicher Konsistenz. Die Follikel sandkorngross, sehr dichtstehend, Schnittfläche blutreich. Pulpa kaum vermehrt.

Die Nieren klein, Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche dunkelrot, Konsistenz gehörig, Rindenzeichnung deutlich, Mark schwärzlichrot. Rinde von mittlerer Breite. Nierenbecken leicht injiziert.

Das Herz klein, Muskulatur dunkelrot, beide Ventrikel nicht erweitert, von mittlerer Dicke. Trikuspidal und Pulmonalklappen zart. Aortenklappen o. B. Am Aortenzipfel der Mitrals vom freien Rand nach innen zu eine 6 mm tiefe und 7 mm breite, graue, derbe, am freien Rand graurötliche Verdickung. Aorta am Abgang 5 cm breit. Kranzarterien zart. In der Pars abdominalis gelbliche Fleckchen und Streichen in der Intima. Oesophagus o. B.

Trachea mit schleimiger Flüssigkeit. Eine rechtseitige Bronchialdrüse verkreidet. Kehlkopf o. B. Im Zungengrund leicht vergrösserte Follikel. Tonsillen leicht vergrössert. Submaxillardrüsen erbsengross. Inguinaldrüsen bohnengross, derb, auf der Schnittfläche graurot.

Beide Lungen blut- und saftreich. In beiden Unterlappen subpleurale, mehrere dunkelrote, leicht prominierende Herde, in denen der Luftgehalt vermindert ist. In der rechten Pleura pulmonalis vereinzelte, in der linken mehrere kleine blutige Herde. Entsprechend der Adhäsionen des linken Oberlappens ein erbsengrosser Kreideherd. In der rechten Lungenspitze eine Pleuranarbe. Beiderseitige Lungenhilusdrüsen anthrakotisch.

Leber von mittlerer Grösse und Konsistenz, Schnittfläche graurot, blut- und saftreich. Azinuszeichnung deutlich, Oberfläche glatt. Lebervenen mit reichlichem Blut gefüllt. Gallenblase o. B. Hilusdrüsen anthrakotisch.

Pankreas mittelgross, von mittlerer Konsistenz, in der Magenschleimhaut im Fundus einzelne kleine Blutungen. Im unteren Dünndarm die Follikel bis stecknadelkopfgross geschwollen, die Schleimhaut stellenweise injiziert, die Plaques enthalten deutlich erkennbare Follikel. Dickdarmschleimhaut im oberen Teil ebenfalls mit stecknadelkopfgrossen Follikeln leicht injiziert, im unteren Teil Dickdarm o. B. Wurmfortsatz o. B. Ileozooekaldrüsen erbsengross, derb, grau auf der Schnittfläche.

In der Vulva keine erkennbare Narbe. Blase kontrahiert, Schleimhaut blass. Uterus mittelgross. Hintere Muttermundlippe gerötet, dunkelrot, auf der Portio schleimig-eitriges Sekret. Im Cavum uteri geschwollene und gerötete Schleimhaut. Beide Ovarien mit verdickter Kapsel. Das linke, an der hinteren Beckenwand fixiert, enthält ein Corpus luteum mit zentral dunkelrotem blutigen Herde. An der hinteren Korpuswand zwei fibröse Stränge.

Die Duralgefässe o. B. Am Schäeldach links von der Mittellinie eine fünfpfennigstückgrossre Partie, der entsprechend in der weichen Hirnhaut reichliche petechiale Granulationen, im übrigen das Schäeldach von mittlerer Dicke. Leptomeninx spiegelnd. Arachnoidealfüssigkeit ist klar, nicht vermehrt, Hirngefäße zart. Die Hirnsubstanz durchfeuchtet. Blutgehalt nicht vermehrt.

Einen zweiten Fall von Epilepsieerscheinungen füge ich noch an.

W. Albert, Radfahrlehrer, geb. 20. September 1868.

Diagnose: Lues II.

Vom Militär wegen Kehlkopfleiden entlassen.

Vor $\frac{1}{2}$ Jahr erbsengrosses, eitrig belegtes Geschwür auf der Vorhaut, das 3 Wochen mit Sublimatbädern behandelt wurde.

Etwa einen Monat nach dem Erscheinen des Primäraffektes Auftreten eines aus roten erhabenen Flecken bestehenden Ausschlages auf dem ganzen Körper. Bald darauf Erscheinungen in Mund und Rachen. Seit einiger Zeit Verengerung der Vorhaut, ferner Krusten auf dem Kopf. Schmerzen beim Schlucken im Hals, Schmerhaftigkeit der Zunge und des Mundes beim Essen. Unmöglichkeit den Mund weit zu öffnen. 3 Wochen nach Primäraffekt 2 Inunktionskuren zu je 30 Inunktionen in einem Vierteljahr, bald darauf 1 Enesolkur (6) und Hg-injektionen (12). Lichtbäder 12mal.

Die spezifischen Erscheinungen erfuhren dadurch keine Besserung, im Gegenteil verschlimmerte sich der Zustand mehr und mehr.

Status praesens: Kräftig gebauter Mann in leidlich gutem Ernährungszustande. Phimose. Etwa kirschkerngross Induration der Vorhaut. Linsengrosse, verdickte Papel auf der Vorhaut. Geringe Lymphadenitis inguinalis bilateralis. Exanthem.

Krustige Papeln auf dem Kopf. Nägel o. B. In der Nasolabialfalte krustöse Papeln. Am rechten Mundwinkel erodierte Papel. Ferner an der Innenfläche beider Nasenflügel indurierende Papeln. Zunge in toto induriert und verdickt und schmerhaft, an deren Spitze Ulzerationen. Die hintere Hälfte diffus gerötet und geschwollen. Die seitlichen Teile ulzeriert.

Auf hartem und weichem Gaumen zirzinär zerfallene Papeln. Auf der Schleimhaut des Rachens und der Oberlippe offene Papeln.

7. IX. Arsenophenylglyzin 0,3. Auf die Phimose laue Umschläge.

9. IX. Arsenophenylglyzin 0,4.
 11. IX. Arsenophenylglyzin 0,5.
 13. IX. Arsenophenylglyzin 0,6.

Schon bald nach der 2. Injektion trat eine auffallende Besserung der syphilitischen Erscheinungen ein, bei subjektivem Wohlbefinden.

15. IX. Die Schmerhaftigkeit der Mundhöhle hat abgenommen, der Mund öffnet sich ohne Schmerzen.

Die erodierte Papel am rechten Mundwinkel und die krustösen Papeln am Naseneingang sind vollkommen saniert.

Die Schwellung der Zunge hat abgenommen, auch ist dieselbe weicher geworden. Die Ulzerationen an der linken Seite sind gänzlich überhäutet. Das Geschwür auf dem hinteren Teile derselben ist geheilt. Der weiche Gaumen ist vollkommen saniert. Auf dem harten Gaumen bestehen noch reichliche Plaques. Die Plaques auf der Lippenschleimhaut sind überhäutet mit Epithelhäutung.

1. Injektion Sublimat 0,015.

16. IX. Klagen über Kopfschmerzen, Schwindel, Fieberanstieg.

17. IX. Auftreten eines typischen Hg-Erythems auf Stamm und Extremitäten.

18. und 19. IX. Geringe Stomatitis; $\frac{1}{4}$ proz. Chromsäureepinselung. Erbrechen mehrmals am Tage, Kopfschmerzen, Tremor in Händen und Beinen.

21. IX. Abends etwa 10 Minuten Bewusstlosigkeit, tonische und klonische Zuckungen des Körpers, Biss auf die Zunge.

22. IX. Ganz ataktisch. Reflexe aber gesteigert: grobe Sensibilität erhalten, weiß nichts von dem Anfall.

Sol. Kal. jodat. 3 mal zu 1 g Brom und 1 g Jodkali.

28. IX. Entlassen auf eigenen Wunsch.

Status: Phimose.

Die Induration am Ort des Primäraffektes ist verschwunden. Papeln auf dem Kopf saniert. Seborrhoea sicca. Papeln am Mundwinkel und Naseneingang sind abgeheilt. Die Plaques auf der Schleimhaut und Mundhöhle sind mit Epitheltrübungen abgeheilt.

Die Zunge ist weicher geworden, die Ulzerationen auf der Spitze und an den Seiten sind saniert. Auf dem harten Gaumen: Plaques. Weicher Gaumen saniert. Subjektives Wohlbefinden.

Der Patient war bei einer nach zwei Jahren erfolgten Nachuntersuchung frei von Krankheitserscheinungen und hatte in der Zwischenzeit keine Affektionen von seiten des Nervensystems mehr gehabt.

Infolge dieses Todesfalles wurde die Therapie mit Arsenophenylglycin aufgegeben und erst nach gewissen Vorarbeiten wieder in der Breslauer Dermatologischen Klinik von neuem begonnen. NEISSER behandelte etwa die gleiche Anzahl von Fällen, wie dies in Frankfurt geschehen war und auch hier war leider ein Todesfall an Ikterus vorgekommen, den NEISSER in seinem Buch¹⁶ (p. 286) ausführlich beschrieben hat. Aber die Nebenerscheinungen, wie wir sie zuerst hier in Frankfurt beobachtet hatten, haben in den NEISSER'schen Versuchen vollkommen gefehlt. Nun ist es ja außerordentlich auffallend, wenn sich an zwei so prominenten Stellen eine solche Divergenz in bezug auf die Nebenerscheinungen eines Mittels ergibt. Die Ursache dieser abweichenden Resultate aufzuklären, war später nicht schwer: Während der Periode der Erprobung in Frankfurt war nämlich nicht bekannt, dass das Arsenophenylglycin in offenen Gefäßen sich außerordentlich leicht zu dem viel giftigeren Arsenoxyd oxydiert. Damals wurde noch stets ein kleines Quantum des Präparats frisch dargestellt und offen zur Erprobung abgegeben. Aber schon die wenigen Tage reichten aus, um einen Teil des Präparats zu zersetzen, und das war natürlich in erhöhtem Masse der Fall, als wir wegen der Zwischenfälle die eben erwähnte Pause hatten eintreten lassen. Unter diesen Umständen hatte sich eben ein grösserer Teil der Substanz oxydiert und zu dem Todesfall Anlass gegeben.

Bei der weiteren Verfolgung dieser Zwischenfälle wurde nun die leicht eintretende Autooxydation des Präparates erkannt und auf Grund dieser Erkenntnis ein absoluter Ausschluss des Sauerstoffs durch Einführung der Vakuumröhren durchgeführt. Auf Grund dieser Feststellungen wurden dann die Versuche bei NEISSER-Breslau aufgenommen.

Der Unterschied dieser beiden Versuchsreihen bestand also ausschliesslich darin, dass die Oxydationsprodukte in der ersten Versuchsperiode nicht vollkommen aus-

¹⁶ Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis, Berlin, 1911.

geschaltet wurden, in der zweiten Serie nach Möglichkeit eliminiert waren. Wir müssen daher ohne weiteres zum Schluss kommen, dass die Anwesenheit der Oxydationsprodukte Neuroschädigungen bedingen können.

Nun ist es ja auch bei dem Salvarsan das Hauptbestreben gewesen, durch einen möglichst vollkommenen Vakuumbetrieb ein von dem gefährlichen Oxydationsprodukt so gut wie vollkommen freies Präparat zu liefern. Die Möglichkeit, dass unter vielen tausend Röhrchen sich eines zersetzt haben könnte, ist ja trotz der allerpeinlichsten Akkuratesse, die bei der Herstellung des Salvarsans befolgt wird, nicht ganz von der Hand zu weisen, wenn dies auch nur in ganz minimalem Umfange zutreffend sein kann, und dass solche Fehler beim Abfüllen des Salvarsans nicht oder so gut wie nicht vorkommen, geht ja aus der Statistik der maximalen Behandlungsstellen ohne weiteres hervor. Übrigens habe ich auch, wo dies nur irgend möglich war, mir bei der Bekanntgabe eines Unfallen von der betreffenden Behandlungsstelle eines der Röhrchen zusenden und dasselbe im Speyerhause biologisch nachprüfen lassen; in allen Fällen haben sich diese Röhrchen als durchaus „hyperideal“ von Beschaffenheit ergeben. Auch bei Menschen habe ich solche mir zur Nachuntersuchung gesandte Röhrchen, soweit der Vorrat reichte, anwenden lassen, und zwar durch WECHSELMANN. Das Resultat war ein voller Erfolg, ohne jede Störung. — Wenn nun aber auch die Salvarsanpräparate in den Vakuumröhrchen gut sind, so besteht doch dagegen die Möglichkeit, dass sie sich bei unzweckmässiger Handhabung oxydieren. Solches kann schon in saurer und sogar stark konzentriert saurer Lösung stattfinden. Ein sehr geschätzter Kollege brachte mir kürzlich eine anscheinend vollkommen intakte saure Salvarsanlösung, die 14 Tage gestanden hatte. In der Tat hatte sich auch die Farbe vollständig erhalten und nicht im mindesten verändert. Als ich aber eine toxikologische Untersuchung anstellen liess, ergab sich, dass die tödliche Dosis von 1:200 auf 1:1500, also um das 7—8fache gestiegen war. Wäre diese anscheinend unveränderte Lösung einem Patienten injiziert worden, so würde unfehlbar der Tod eingetreten sein.

Noch leichter als in saurer Lösung erfolgt aber die Oxydation des Salvarsans in alkalischer Lösung, da ja bekannt ist, dass Phenole in alkalischer Lösung besonders stark Sauerstoff aufzunehmen imstande sind, wie ja aus dem wohl allseitig bekannten Verhalten des Pyrogallols hervorgeht. Auf Grund meiner jahrelangen Erfahrungen mit Arsenkörpern und weiterhin auf Grund der toxikologischen Versuche, die wir hier lange Jahre hindurch fortgeführt haben, geht dies zweifellos hervor. Ich lasse daher einige Tierversuche hierüber folgen:

Tabelle über Toxizitätserhöhung der Salvarsanlösungen beim Stehen in alkalischer Lösung an der Luft, in offenem Gefäß

Hyperideales 606

A. Alkalische Lösung in offener Flasche 1½ Stunden gestanden und geschüttelt

a) M.

23. XII. 1:250

24. XII. munter

b) M.

23. XII. 1:250

24. XII. munter

c) M.

23. XII. 1:225

24. XII. kränkl.

25. XII. munter

d) M.

23. XII. 1:225

24. XII. krank

25. XII. munter

e) M.

23. XII. 1:200

24. XII. tot

f) M.

23. XII. 1:200

24. XII. tot

B. 2 Stunden gestanden und geschüttelt

a) M.	b) M.	c) M.	d) M.
28. XII. 1:275	28. XII. 1:275	28. XII. 1:250	28. XII. 1:250
29. XII. tot	29. XII. fst. munter	29. XII. tot	29. XII. tot
	30. XII. „		
e) M.	f) M.	g) M.	
28. XII. 1:225	28. XII. 1:225	28. XII. 1:200	
29. XII. schw. krank	29. XII. tot	29. XII. tot	
30. XII. tot			

C. 2½ Stunden gestanden und geschüttelt

a) M.	b) M.	c) M.
30. XII. 1:275	30. XII. 1:275	30. XII. 1:250
31. XII. schw. kr.	31. XII. tot	31. XII. tot
1. I. tot		
d) M.	e) M.	f) M.
30. XII. 1:250	30. XII. 1:225	30. XII. 1:200
31. XII. tot	31. XII. tot	31. XII. tot

D. 4 Stunden gestanden (Zum Schluss trübe, etwas NaOH)

a) M.	b) M.	c) M.
4. I. 1:300	4. I. 1:275	4. I. 1:275
5. I. krank	5. I. krank	5. I. tot
6. I.	6. I. tot	
7. I. tot		
d) M.	e) M.	f) M.
4. I. 1:250	4. I. 1:225	4. I. 1:200
5. I. tot	5. I. tot	5. I. tot

E. 6 Stunden gestanden (Lösung getrübt. NaOH)

a) M.	b) M.	c) M.
4. I. 1:500	4. I. 1:400	4. I. 1:350
5. I. fst. munter	5. I. tot	5. I. schw. krank
6. I. „		6. I. tot
d) M.	e) M.	
4. I. 1:300	4. I. 1:250	
5. I. schw. krank	5. I. tot	
6. I. tot		

Hyperideales 606

Alkalische Lösung + 1/3 Hydralit. 6 Stunden in offener Flasche
(Lösung trübe, etwas NaOH)

a) M.	b) M.	c) M.
4. I. 1:250	4. I. 1:225	4. I. 1:200
5. I. munter	5. I. munter	5. I. munter
6. I. „	6. I. „	6. I. „
d) M.	e) M.	f) M.
4. I. 1:200	4. I. 1:180	4. I. 1:180
5. I. munter	5. I. munter	5. I. munter
6. I. „	6. I. „	6. I. „

Es wurde für diese Versuche verwandt ein optimales Präparat, von dem 1 ccm pro 20 g Maus der Lösung 1: 180 noch die Dosis tolerata darstellte. Aus diesen Versuchen folgt, dass die Dosis letalis stieg

nach	1½	ständigem Stehen auf	1:200
"	2	"	1:250
"	2½	"	über 1:275
"	4	"	1:300 } Dosis tol-
"	6	"	e- rata 1:500 }

Zum Beweis, dass es sich hier um Oxydation handelte, wurden unter genau denselben Bedingungen die gleichen Lösungen mit etwas Hydraldit (einem sauerstoffgierigen Körper) versetzt; die so behandelten Lösungen zeigten nicht die geringste Toxizitätszunahme, indem 1:180 noch ertragen wurde.

Wenn man nun bedenkt, dass vielfach die Salvarsanlösungen nicht alsbald nach ihrer Herstellung verwandt werden, sondern längere Zeit bis zur Verwendung stehen bleiben, wenn man bedenkt, dass die Lösungen vielfach in einer Apotheke hergestellt und erst viele Stunden später verwandt werden, eventuell nach einem Transport (per Post), bei dem ja starkes Schütteln nicht zu vermeiden ist; wenn man weiterhin bedenkt, dass möglicherweise Katalysatoren (Kupfer?) eine Rolle spielen, so wird man verstehen, dass diese Momente ausreichen, um in manchen Fällen eine *Oxydation* des Präparates herbeizuführen, die dann bei bestimmten, wahrscheinlich überempfindlichen Patienten, oder solchen, bei denen gewisse Kontraindikationen oder Organschäden bestehen — auf die ich schon hingewiesen habe — schwerste Erscheinungen hervorrufen können. Gerade beim Arsenophenylglycin haben wir beobachtet, dass die Wirkung des Präparates in seiner oxydierten Form nicht sofort offen zutage zu treten braucht, sondern dass es mehrere Tage dauern kann, bis die bedrohlichen Erscheinungen sich manifestieren und sich zu grösster Schwere steigern. Gerade dieses Intervall (2—3 Tage und mehr) zwischen der Injektion und dem Auftreten schwerster Erscheinungen, ist ja beim Salvarsan wiederholt beobachtet worden. Es ist wohl nur so zu erklären, dass das Arsenoxyd als solches in starker Weise von den Zellen verankert wird — daran hängen bleibt — und nach Art eines Toxins seine schädliche Wirkung hauptsächlich nach einer Inkubationsperiode ausübt. — Und diese feste und dauernde Verankerung erklärt auch eine andere Erscheinung, die darin besteht, dass in der Zeit der *intramuskulären* Injektion diese Phänomene so gut wie unbekannt waren und erst einsetzen, als die *intravenöse* Methode allgemein durchgeführt wurde. Re vera sind auch gewiss sehr stürmische Reaktionserscheinungen, wie sie zuerst von KREIBICH und seinen Mitarbeitern beschrieben worden sind, auf die Verwendung eines *arsenoxydhaltigen* Stoffes zurückzuführen (*conf. ERTNER*). Bei diesen Erscheinungen waren aber die lokalen Reaktionen außerordentlich starker Art und dürften die Nebenerscheinungen, die hier auftraten, vielleicht zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass das Gift, nach Art des Methylenblaus, auch in feinen Nervenstämmchen fixiert wird. Diese starken lokalen Erscheinungen und das hohe Fieber, Kopfschmerzen, grosse Schwäche, deuten darauf hin, dass das Arsenoxyd von dem Gewebe der Injektionsstelle in weit energischerer Weise fixiert wird, als das Ausgangsmaterial, und diesen Unterschied in der lokalen Verankerung kann man auch im Tierversuch leicht verfolgen. Während Arsenophenylglycin und Salvarsan keinerlei Störungen in den Venen und sonst am Ohr eines Versuchstieres hervorruft, verursacht die Injektion schon dünner Lösungen der Arsenoxyde (Phenylglycinarsenoxyd, p-Oxymetamidophenylarsenoxyd) kolossale Schwellung des Ohres, die nur durch eine Fixation der aromatischen Arsenoxyde von seiten der Gefäßwand zu erklären ist. Bei der intramuskulären Methode würde also die schädliche Noxe gewissermassen am Ort der Injektion abfiltriert und gelangt nicht zur allgemeinen Wirkung im Körper.

Wir sehen also, wie wichtig es ist, eine genaue Analyse der Unfälle vorzunehmen, da nur diese einen Einblick in den Mechanismus der Gefahrwirkung bietet. Die Geschichte der Therapie hat ja gezeigt, dass nur durch das Studium der Nebenwirkungen es ermöglicht ist, bestimmte Kontraindikationen aufzustellen. Und wenn wir jetzt wissen, dass Chloroform nicht bei Herzkranken, Jodoform und Sulfonal nicht bei älteren Frauen, Opiumpräparate nicht bei Kindern angewandt werden dürfen, so ist diese Erkenntnis eben nur das Resümee von Unfällen gewesen. Ich empfinde es daher als nicht dem Stande der Wissenschaft entsprechend, wenn GAUCHER (Journ. de Médic. interne 1911, No. 31) sagt: *On s'est raccroché à toutes les invraisemblances, plutôt que d'incriminer le 606 lui même qui paraissait être un produit sacré!* Wohin eine solche Betrachtungsweise führen kann, beweist wohl am besten der schon früher von mir erwähnte Fall der St. Petersburger Halbweltdame, die von ihrem Liebhaber erdrosselt und beraubt wurde, in der Annahme, dass durch den von fanatischen Gegnern des Salvarsans systematisch herangezüchteten Terror, dieser Todesfall ohne weiteres auf die Injektion bezogen werden würde. Nur den Recherchen der Polizei, die den Schmuck der Toten vermisste, ist es zu danken, dass der wirkliche Tatbestand festgestellt werden konnte.

Andererseits haben wir ja auch gesehen, dass bei einer Reihe von Unfällen es sich nicht — wie angenommen wurde — um sonst gesunde Personen handelte, sondern um Patienten, die ausser ihrer Lues an schwersten Organerkrankungen gelitten haben, die eo ipso eine infauste Prognose darboten. Ohne Sektion wäre also das Schuld-konto des Salvarsans zu unrecht belastet worden.

Auch die von GAUCHER, HALLOPEAU beliebte Manier, die Todesfälle einfach ziffernmässig aufzuzählen, ohne sie in Bezug zu bringen zu der Gesamtzahl der ausgeführten Injektionen — die vielleicht eine Million oder mehr betragen — muss ich durchaus als unwissenschaftlich bezeichnen. Wenn in dieser Weise z. B. mit Chloroform verfahren würde und jeder Chloroformtodesfall isoliert und wiederholt besprochen und beleuchtet würde, so müsste das grosse Beunruhigung und einen Terror hervorrufen, der sicher nicht im Interesse der leidenden Menschheit gelegen wäre.

Weiterhin ist doch zu erwägen, dass die Hauptzahl der Todesfälle sicher auf technische, häufig miteinander kombinierte Fehler zurückzuführen ist, Fehler, die ich oben ausführlich geschildert habe. Wenn wir diese Gruppe von Fällen ausschalten, so sind die dem Salvarsan als solchem wirklich zukommenden Unfälle eine im Verhältnis zu der Anwendungszahl verschwindend geringe. Pierre MARIE¹⁷ hat unter seinen Patienten bei 317 Injektionen nur ein einziges Mal eine meningeale Reaktion gesehen, und diese bei einem Syphilitiker im Sekundärstadium. — Ein Schüler von OLTRAMARE, Dr. IVAN DREYFUS, hat in einer Dissertation, die mir allerdings nicht im Original vorgelegen, die Todesfälle zusammengestellt, die im Zusammenhang mit Salvarsanbehandlung zu bringen sind, und er kommt zu folgenden Schlüssen: „Von 140 Todesfällen, die dem Salvarsan zugeschrieben werden, kann man *allerhöchstens 6 ihm zur Last legen; die anderen Fälle betreffen Kranke, die an Tuberkulose, Aneurysmenruptur etc. gestorben sind.*“ Und dann darf man doch nicht vergessen, dass sich immer und immer wieder gezeigt hat, dass bei Einführung einer jeden neuen Methode im Anfang, wo die Kontraindikationen und die Gefahren noch nicht bekannt sind, die Resultate hinsichtlich der Lebensgefährdung stets ungünstige gewesen sind. Ich verweise auf das Chloroform und eigentlich auf jeden operativen Eingriff. So war ja auch die Rückenmarksanästhesie in ihren Anfängen von schweren Zuständen begleitet, die zu überwinden erst allmählich der fortschreitenden Technik gelungen ist.

Als ganz besonderes Unrecht muss ich es auch empfinden, dass vielfach die Neigung besteht, jeden Todesfall, der bei Applikation des Salvarsans, die als letzter Rettungsanker bei anscheinend verlorenen Patienten unternommen wird, als Salvarsantodes-

¹⁷ Le Monde médical, 1912, No. 443.

fall zu bezeichnen und auf das Konto des Mittels zu schreiben. Das gilt z. B. für den von FINGER erwähnten Fall eines Patienten mit syphilitischer Trachealstenose, der mehrere Tage vor der Injektion Erstickungsanfälle gehabt hatte und 18 Stunden nach derselben ad exitum kam. Und so soll auch kürzlich, wie ich gerüchtweise hörte, bei einem Patienten mit sehr weit fortgeschrittener Nervensyphilis eine Salvarsan-injektion vorgenommen worden sein, nachdem vorsichtshalber *vor der Injektion schon der Totenschein ausgestellt worden war.*

Man sollte doch nicht vergessen, dass den Unfällen eine weit grössere Zahl von Fällen gegenübersteht, bei denen das Salvarsan direkt lebensrettend gewirkt hat, und zwar besonders bei den *viszeralen* Formen der Syphilis. Ich verweise hier, um nur die Beobachtungen eines einzigen Klinikers anzuführen, auf die Publikation von UMBER¹⁸, der eine akute gelbe Leberatrophie und einen schweren syphilitischen Diabetes durch Salvarsan zur Heilung gebracht hat. Ähnliche Fälle sind auch von DUHOT¹⁹ und anderen berichtet worden.

Und wie segensreich hinsichtlich der Abortivbehandlung das Salvarsan in den Händen einer ganzen Anzahl hervorragender Kliniker gewirkt hat, das brauche ich hier kaum noch zu wiederholen.

Ein weiterer wichtiger Umstand, der einen Teil der Todesfälle verursacht hat, besteht darin, dass eine wirklich intensive Behandlung der auftretenden schweren Erscheinungen in den allerwenigsten Fällen stattgefunden hat, sondern, dass man sich meist damit begnügt hat, den Decursus morbi einfach abzuwarten, statt alle Kräfte in Aktion treten zu lassen, um den schlimmen Ausgang zu verhüten.

Zunächst handelt es sich darum, allen Patienten gewissenhaft einzuschärfen, dass sie bei den geringsten Erscheinungen von seiten des Nervensystems sich sofort zu Bett legen und ärztliche Hilfe anrufen sollen.

Als zweckmässige Behandlung haben sich subkutane Kochsalzinjektionen, Kochsalzeinläufe, in grösserer Zahl und Menge wiederholt, Injektionen von *Coffein-natrobenzoic.* sowie reichliche *Magn. usta*-Darreichung erwiesen (GENNERICH).

Ich glaube, dass diese Allgemeinbehandlung unter allen Umständen Platz zu greifen hätte. Einen ganz besonderen Wert lege ich aber auf eine *Druckentlastung* des Gehirns und seiner Häute. Hier gibt es im allgemeinen zwei Formen der bedrohlichen Erscheinungen:

1. solche, die durch eine erhebliche Drucksteigerung der Zerebrospinalflüssigkeit verursacht werden und

2. solche, ohne Beteiligung der Meningen verlaufende, bei denen es sich gewöhnlich um eine *Schwellung* des Gehirns handelt.

Diese beiden Formen sind durch die Lumbalpunktion wohl zu unterscheiden, indem in dem einen Falle sich reichliche Mengen Lumbalflüssigkeit unter Druck entleeren werden, während in dem anderen Fall (ROUGET²⁰) Flüssigkeitsdruck und -menge nicht vermehrt ist.

Dass eine Spinalpunktion bei der meningitischen Form von ausserordentlichem Erfolg begleitet sein kann, halte ich für ganz sicher. Einen nach der Lumbalpunktion günstig verlaufenen Fall hat MEIROWSKY mir freundlichst mitgeteilt; ein weiterer Fall ist hier zur Beobachtung gekommen.

Es handelte sich hier um eine 48jährige Frau mit einer Lues von malignem Verlauf. Eine energische Schmierkur und Jodkali waren ohne Erfolg; es traten tiefe Ulcera im Pharynx auf. Am 18. November 1911 intravenöse Injektion von 0,3 Salvarsan; darauf Heilung der Prozesse in 10 Tagen. Anfangs Januar 1912 Kopfschmerzen, Schwindel, Brechreizung. Am 5. Februar zweite Salvarsan-injektion; Kopfschmerzen nach 3 Stunden geschwunden. Temperatur von 36,8° auf 39,8° gestiegen. Am 6. II. 12 Temperatur normal; Puls sehr klein, frequent; Blutdruck (vor der Injektion 105 nach Riva-Rocci) nicht zu messen; tiefer Sopor. Kampferöl, Digitalen, Kochsalz mit Suprarenin. Fortdauer

¹⁸ cfr. pag. 365.

¹⁹ cfr. pag. 352.

²⁰ Bull. et Mémoir. Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris, 1911, No. 36.

des Sopors. *Lumbalpunktion*: Liquor unter hohem Druck entleert; ca. 23 ccm. WR. im Liquor und Nonne negativ; ca. 20 Zellen. Direkt nach der Punktum Parese des linken Mundfazialis, die nach 3 Tagen schwand. *Sechs Stunden nach* der Lumbalpunktion öffnete Patientin beim Anrufen die Augen und versuchte zu sprechen. Am nächsten Tage war das Bewusstsein fast vollständig wiedergekehrt. Herr San.-Rat Dr. J. SCHMIDT, der den Fall beobachtet und mir freundlichst zur Verfügung gestellt hat, schreibt noch folgendes: „*Wir hatten die Prognose sehr dubiös gestellt und hatten alle den Eindruck, dass die günstige Wendung nur durch die Spinalpunktion herbeigeführt worden war. Ich hatte von vorneherein eine zweite Lumbalpunktion geplant, die also jetzt ganz überflüssig geworden war.*“

Über einen dritten Fall dieser Art berichtete Herr Prof. SPIETHOFF:

„8 Tage nach der 2. schwach sauren intravenösen Injektion traten heftigste Krämpfe auf. Der Patient konnte wohl nur am Leben erhalten werden, weil unter unseren Augen der erste Krampfanfall sich einstellte und nach 20 Minuten bereits eine *Lumbalpunktion* gemacht war, die einen *eklatanten Erfolg* hatte. Die Lumbalpunktion ergab einen gesteigerten Druck von 200, eine Pleozytose von 53 und Nonne +.“

Zeigt aber die Lumbalpunktion, dass es sich um eine Hirnschwellung handelt, so scheint es mir durchaus geboten, sich nicht mit der Punktum, die ja in solchem Falle keinen Zweck haben kann, zu begnügen, sondern unmittelbar an dieselbe eine *Trepanation*, die ja bei dem jetzigen Stande der Chirurgie leicht auszuführen und bei der Gefährlichkeit dieser Zustände dringend geboten ist, anzuschliessen. Leider ist das bis jetzt noch in keinem einzigen Falle geschehen.

Wenn ich noch einmal resümieren soll, so glaube ich, dass die Ursache dieser schweren Zufälle eine *komplexe* ist und dass in der Mehrzahl der Fälle nach dem neu gewonnenen Standpunkt der unglückliche Ausgang wohl hätte vermieden werden können. Im allgemeinen glaube ich wohl, dass gewöhnlich mehrere Ursachen: *Wasserfehler, Kontraindikation, Meningismus, zu grosse Dosen* in einer oder anderer Weise miteinander verknüpft waren, um den schweren Endeffekt auszulösen. Ob nicht außerdem eine *primäre Überempfindlichkeit* gegen Salvarsan vorliegen kann, kann ich natürlich mit absoluter Sicherheit nicht ausschliessen, aber auf jeden Fall geht aus meinen Beobachtungen hervor, dass es sich hier um ein extrem seltes Vor kommen handelt, das praktisch kaum in Betracht zu ziehen wäre; denn ich habe schon oben hervorgehoben, dass aus den Beobachtungen von WECHSELMANN, von MILIAN und DREYFUS sicher hervorgeht, dass das Charakteristikum einer Überempfindlichkeit als persistierende Eigenschaft bei einer Reihe von Meningitisfällen, die zum zweitenmal injiziert worden sind, nicht nachweisbar war.

Zum Schluss möchte ich noch auf die so vielfach in den Vordergrund getretene Behauptung, dass das Salvarsan *neurotrop* oder *meningotrop* sei, eingehen. Aus meinen Tierversuchen hatte ich die Überzeugung geschöpft, dass das Salvarsan nicht als neurotrop zu bezeichnen ist, im Gegensatz zu vielen anderen Arsenikalien, indem das *Atoxyl, Arsazetin* und die *Benzolsulfoarsanilsäure* im Tierversuch deutliche nervenschädigende Eigenschaften aufweist. In der Tat hat sich gezeigt — und ich verweise hier auf die Arbeit von ULLMANN,²¹ die an Kaninchen durchgeführt ist, dass das Nervensystem des Kaninchens Salvarsan nicht im mindesten speichert. Und wenn jüngst MOUNEYRAT²² eine andere Angabe gemacht hat, so kann das nur auf Fehlerquellen zurückzuführen sein — wahrscheinlich Anwendung von sauren, im Blut Niederschlag bildenden Lösungen.

Ebensowenig kann man nach meiner Ansicht von einem *Meningotropismus* des Salvarsans sprechen. Genau denselben Standpunkt vertritt auch RAVAUT.²³ Beim *Tuberkulin* liegen ja die Verhältnisse genau so. Es ist bekannt, dass unter dem Einfluss des Tuberkulins die Tuberkeln in entzündliche Reaktion geraten und dass, falls die Tuberkelbazillen sich in den Meningen vorfinden, außerordentlich schwere,

²¹ Wiener klin. Wochenschr., 1912, No. 4.

²² Journal de Médecine interne, 1912, No. 4.

²³ Presse médicale, 1912, No. 18.

oft den Tod herbeiführende Reaktionen ausgelöst werden können. Es ist aber noch keinem Menschen eingefallen, auf Grund dieser Reaktionserscheinungen zu behaupten, dass das Tuberkulin meningotrop sei.

Das Salvarsan hat, wie von uns nachgewiesen worden ist, eine spezifische Verwandtschaft zu den Spirochäten und möglicherweise durch Vermittlung derselben mehr oder weniger indirekt zu den dieselben umgebenden entzündlichen Herden. Man kann also das Salvarsan als *spirillotrop* und vielleicht auch als *syphilomotrop* bezeichnen. Gelangt das Salvarsan in einen syphilitischen Herd, so werden die Spirochäten aufgelöst und durch die freiwerdenden Endotoxine einerseits, andererseits durch die mögliche Verankerung des Dioxydiamidoarsenobenzols in den entzündlichen Geweben und deren Nachbarschaft kommt es zu entzündlichen Reaktionen, die wir an der Haut als *Herxheimersche Reaktion* bezeichnen und die natürlich ebensogut im Innern des Organismus vorkommen kann. Verschärft wird eine solche Reaktion, wie oben erwähnt, wenn das Salvarsan zu dem Oxydationsprodukt umgesetzt ist, da dieses besonders stark von den Geweben verankert wird. Die Ätiologie des Wasserfehlers kann man vielleicht in der Weise verstehen, dass die zahlreichen Keime, die mit einem stärker verunreinigten Wasser direkt in die Blutbahn eingebracht werden, sich analog den vielen feinkörnigen Elementen an Endothelien entzündlicher Stellen oder solcher, die sich in Reaktion befinden, festsetzen können. Ebenso leicht können auch die Bakterien phagozytiert werden und so durch Vermittlung der Wanderzellen die eingeführten Bakterien an den kranken Stellen angehäuft werden, und so auch die Bakterien selbst in abgetötetem Zustande die Toxizität des Salvarsans erhöhen, wie ja durch die Untersuchungen von YAKIMOFF festgestellt.

Wir sehen also, dass diese entzündliche Reaktion einen ausserordentlich komplexen Prozess darstellen kann. Sind die Herde an und für sich ausserordentlich spirochätenreich — und das dürfte ja besonders für Frühfälle Geltung haben —, so kann einfach die Abtötung und das Freiwerden von Endotoxinen an und für sich eine starke Lokalreaktion hervorrufen, die natürlich unter diesen Umständen um so stärker ausfallen wird, je grösser die angewandte Dosis des Salvarsans ist. Und noch schwerer werden die Erscheinungen sein, wenn die Injektionsflüssigkeit durch einen Zufall das giftige p-Amidophenylarsenoxyd enthält, das durch eine intensivere Giftwirkung und durch die festere Verankerung an Gewebszellen charakterisiert ist und auch in geringen Dosen erst nach Tagen seine deletäre Wirkung zu entfalten braucht. Erfolgt unter diesen Umständen, insbesondere wenn das *p*-Oxymetamidophenylarsenoxyd in Tätigkeit tritt, eine zweite Injektion, so kann dieselbe verhängnisvoll werden; ich möchte einen Teil der nach der zweiten Injektion aufgetretenen Unfälle hiermit in Verbindung bringen.

Was den Wasserfehler betrifft, so wird natürlich die Zahl, und insbesondere die Art der enthaltenen Keime, eine Hauptrolle spielen. Man kann verstehen, dass, wenn wirklich nach der Injektion an bestimmten Stellen die Bakterienleiber, sei es durch Vermittlung der Endothelien, sei es durch Vermittlung der Phagozyten, an Ort und Stelle angehäuft sind, diese auch nach Ablauf der Salvarsanwirkung entzündliche Zustände an den betreffenden Stellen lange Zeit aufrechterhalten. Und diese Ursache dürfte vielleicht in manchen Fällen der Erklärung einer nach der Salvarsaninjektion auftretenden, lange persistierenden meningitischen Reizung zu grunde liegen.

Es ist so ohne weiteres ersichtlich, dass durch die Kombination dieser Umstände ganz besonders schwere Reaktionen im zentralen Nervensystem ausgelöst werden können.

Eine besondere Verwandtschaft des Salvarsans zur Gefäßwand möchte ich nicht annehmen. Ich stütze mich hierbei besonders auf die Erfahrung, dass bei den intravenösen Injektionen im allgemeinen, falls nicht zu alkalische Lösungen angewandt

werden, die Venenwand nicht im mindesten geschädigt wird (*cf.* DARIER und COTTENOT, Presse médicale, No. 22, 1911). Sind doch selbst 6 proz. Lösungen von Salvarsannatrium ohne entzündliche Veränderungen von Dr. FEHDE direkt in die Kubitalvene des Menschen injiziert worden. Und auch beim Kaninchen haben tausendfältige Untersuchungen gezeigt, dass das Präparat als solches, falls es nicht mit dem Oxydationsprodukt verunreinigt wird, keinerlei entzündliche Veränderung hervorruft. Wenn wir nun bedenken, in welcher grossen Verdünnung das Salvarsan bei der intravenösen Injektion in der Zirkulation kreist, und wenn wir berechnen, dass eine mindestens tausendmal stärkere Konzentration die Gefässwand, insbesondere die Endothelien, nicht schädigt, so werden wir sagen müssen, dass das Salvarsan auf das Gefässendothel keine deletäre Wirkung ausübt.

Wenn ich nach diesen Erörterungen jetzt noch die praktischen Konsequenzen ziehen soll, so kann ich mich kurz fassen, da dieselben sich wesentlich aus dem oben Dargestellten ohne weiteres ergeben. An erster Stelle würde es sich darum handeln, *die Fehler der Technik unter allen Umständen zu vermeiden, und hier steht oben an der Wasserfehler.*

Wenn auch im allgemeinen die durch denselben bedingten Erscheinungen sich in erträglichen Grenzen gehalten haben, so können doch durch besondere Zufälle autotoxe Bakterien in das Wasser geraten und sich darin vermehren. Dann wird es, zumal wenn die Sterilisation keine ganz vollkommene war und sich noch lebende Keime in der Injektionsflüssigkeit befanden, zu Reaktionen kommen, die die Patienten aufs äusserste gefährden und den Tod herbeiführen können. Dass auch in der Frühperiode, wenn der Organismus mit Spirochätenkeimen durchsetzt ist, die Abtötung derselben *eo ipso* Fieber hervorrufen kann, ist wohl jetzt von allen Seiten anerkannt, aber dieses Spirochätenfieber unterscheidet sich in seinem Reaktionstypus wesentlich von dem Wasserfieber (ich verweise hier auf die Arbeit von BRÜCKLER aus der Rostocker Klinik: Dermatologische Zeitschrift, XIX, Heft 2), indem es sich bei letzterem um eine plötzlich nach der Injektion einsetzende, häufig mit Schüttelfrost verlaufende Fiebersteigerung handelt, während im ersten Falle die Reaktion erst nach mehreren Stunden einsetzt und allmählich ansteigt. Es ist aber selbstverständlich, dass man es gerade in diesem, für die Behandlung schwersten Stadium besonders vermeiden muss, diese beiden Fiebertypen aufeinanderzuschieben.²⁴

Auf die *Vermeidung der Autoxydation der Injektionslösungen kann ebenfalls nicht dringend genug hingewiesen werden.* Dass aber auch sonst bei der Injektion die *allergrosste Asepsis* nach jeder Richtung hin beobachtet werden muss, dass die Lösung richtig alkalisiert ist; dass sie die richtige Temperatur aufweist — besser etwas kühler als zu warm — ist ja ganz selbstverständlich. Empfehlenswert dürfte es sein, bei Fällen, in denen grössere Vorsicht geboten ist, die Injektion lieber in den Vormittagsstunden vorzunehmen, damit man den Patienten während der nächsten Stunden beobachten und bei Eintritt von irgendwie bedrohlichen Erscheinungen gleich Gegenmassregeln ergreifen kann.

Weiterhin wird man auf das Bestehen anderer entzündlicher Erscheinungen: Bubonen, Angina, zu achten haben und am besten den Rat GENNERICHS befolgen, nur Patienten, die sich sonst wohlfühlen, zur Injektion heranzuziehen.

Eine besondere Aufmerksamkeit wird man weiterhin auch, zumal bei älteren Patienten, auf die Untersuchung des Zirkulationsapparates verwenden müssen, da ja die Trias: *Arteriosklerose, Sklerose der Koronaria und Myokarditis* bei Syphilis gar nicht selten vorkommt und, wie aus der Literatur ersichtlich (*conf.* MARTIUS), Anlass zu schweren Unfällen bieten kann. Mir sind wiederholt Fälle, jüngst noch einer von Professor WEINTRAUD, gemeldet worden, wo solche Patienten, bei denen die

²⁴ Dass vorher überstandene Infektionskrankheiten: *Influenza, entzündliche Erscheinungen an den Lymphdrüsen, Angina, Bronchitiden* bei der Salvarsaninjektion Anlass zu Fieberbewegungen, die nicht mit dem Wasserfehler in Zusammenhang stehen, Anlass geben können, ist ja ohne weiteres verständlich und von manchen Seiten (Almqvist, Gennerich) als Entstehungsursache des Fiebers hervorgehoben worden.

objektive Untersuchung keine Kontraindikation für die Injektion darzubieten schien, in der Nacht vor der Injektion einem stenokardischen Anfall erlegen sind.

Besonderes Gewicht lege ich auf die *Anamnese* (einzelne stenokardische Anfälle? Herzklopfen?) und bei etwa vorhandenen Warnungszeichen auf die eingehendste physikalische Untersuchung, event. Röntgenaufnahme.

Was nun die Art der Salvarsanbehandlung betrifft, so halte ich ein gleichmässiges Schema nicht für richtig, da die notwendige Dosis und die Intensität der Behandlung absolut abhängig ist von der Art und dem Stadium der Erkrankung. Während bei Frühschanker, der noch nicht zu erheblichen Drüsenschwellungen und noch nicht zu positiver Wassermannreaktion geführt hat, die Behandlung mit grossen Dosen keinerlei Bedenken hat, während auch sonst bei tertären Fällen, wenn nicht Kontraindikationen (insbesondere von seiten des Herzens und des Nervensystems, oder viszerale Erkrankungen) vorliegen, keine besonderen Vorsichtsmassregeln notwendig sind, gilt das *Gegenteil* bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere denen der *Fruhperiode*. Wir wissen ja aus den Untersuchungen von RAVAUT, dass bei sekundärer Syphilis in etwa 67 Proz. der Fälle Veränderungen der Spinalflüssigkeit vorliegen, die auf eine Ansiedlung der Spirochäten im zentralen Nervensystem, speziell in den Meningen, hindeuten und die sich häufig auch klinisch durch eine Reihe von Phänomenen kenntlich machen: *Kopfschmerzen, Mattigkeit, Störung des Schlafes, Rhachialgie, allgemeines Krankheitsgefühl, Veränderungen im psychischen Verhalten* (conf. WECHSELMANN). Man wird daher vor der Salvarsanbehandlung nach dieser Richtung eine sorgfältige Erhebung anzustellen haben und durch eine Lumbalpunktion die Diagnose einer etwa bestehenden Zerebrospinalreizung sichern müssen. Da bei diesen Affektionen die Spirochätenzahl eine grosse sein kann, wird der durch die brüskie Abtötung bedingte Iktus ein sehr bedeutender sein, und auf solche Reaktion beziehe ich, wie oben erwähnt, einen Teil der bei der Salvarsanbehandlung der Frühperiode vorgekommenen Todesfälle.

Da wir nun aus der Behandlung der Primäraffekte und aus den hierbei verlaufenden Fieberreaktionen wissen, dass gewöhnlich die erste Injektion Temperaturanstieg und starken Herxheimer auslösen kann, während die folgenden Injektionen, nachdem die Hauptmenge der Spirochäten abgetötet ist, gewöhnlich reaktionslos verlaufen, wird man ähnliches bei den Reaktionen der Meningen anzunehmen haben. Dem entspricht auch, dass die Todesfälle entweder nach der ersten oder gewöhnlich nach der zweiten Injektion, nicht aber später, erfolgt sind.

Es handelt sich hierbei darum, dass in reinen Fällen, das heisst solchen, bei denen kein Wasserfehler vorliegt, ein Patient, der seine erste und zweite Injektion erhalten hat, 1—2 Tage anscheinend keine Beschwerden empfindet. Am 3. Tage tritt dann plötzlich Erbrechen und Kopfschmerz auf; im weiteren Verlauf setzen epileptiforme Krisen ein, die immer häufiger werden und in Koma überführen. Hat ein Wasserfehler vorgelegen, so tritt je nach der Schwere desselben ein initiales, bald rasch verschwindendes, bald länger dauerndes Fieber auf, das dann in den oben geschilderten Status nervosus übergeht.

Es ist deshalb bei diesen Fällen jetzt vielfach das Bestreben hervorgetreten, die initialen Schläge, die eine Überempfindlichkeit auslösen können, möglichst milde zu gestalten. Es führen hier verschiedene Wege zum Ziel: GENNERICH wendet unter diesen Umständen eine präparative Kalomelkur an, während diejenigen, die sich auf Salvarsan ausschliesslich, wie MILIAN, LEREDDE, WECHSELMANN, EMERY, beschränken, zunächst unter diesen Umständen die Anfangsbehandlung mit sehr kleinen Dosen: 0,1, 0,15 durchführen. Selbstverständlich handelt es sich hier nur um die ersten Anfangsinjektionen; die spätere Behandlung wird auch bei dieser Kategorie von Fällen energisch zu gestalten und die Dosen möglichst zu steigern sein, um eine vollkommene Ausheilung herbeizuführen. Also die Vorsicht in der Dosierung bezieht sich nur auf den Behandlungsbeginn bei diesen Fällen; hier ist

sie aber unumgänglich notwendig (RAVAUT). Eine energische Nachbehandlung halte ich schon deswegen für geboten, weil bei ungenügender Behandlung die Gefahren des Neurorezidivs oder seiner Analoga: andauernde Kopfschmerzen etc. sich einstellen können. Falls mittlere Dosen angewandt worden sind, geben die Reaktionserscheinungen, die nach der ersten Injektion eingetreten sind, einen wichtigen Hinweis, worauf BIZARD, SICARD und GUTMANN²⁵ aufmerksam gemacht haben unter der Bezeichnung „Neurotropisme d'alarme“. Wenn im Anschluss an eine Injektion: *Kopfschmerzen, Schwindel* und *Ohrbeschwerden* („la triade symptomatique“) auftreten, besonders aber wenn diese persistieren, so ist ein weiteres Vorgehen mit massiven Dosen kontraindiziert und kleine Dosen, öfters wiederholt (0,1 zweimal wöchentlich während mehrerer Wochen), eventuell kombiniert mit Hg-Dosen, angezeigt.

Auch nach anderer Richtung wird man hinsichtlich der Behandlung auf die *Vorgeschichte* und die *Psyche* der Patienten sorgfältiger, als dies wohl bisher geschehen ist, zu achten haben. *Alkoholiker*, Leute deren zentrales Nervensystem durch *Exzesse* oder *geistige Überanstrengung* geschwächt ist, *aufgeregte* Patienten, Leute, die weite Reisen unternommen haben, wird man als gefährdet anzusehen haben und unter diesen Umständen zunächst stets mit kleinen Dosen behandeln müssen. Überhaupt empfiehlt es sich, Patienten dieser so schwer zu behandelnden Periode unter genauerster Beobachtung zu halten und sie zu veranlassen, unter allen Umständen körperliche und geistige Überanstrengung, auch Exzesse jeder Art zu meiden. *Am besten werden solche Patienten, bei denen wegen meningealer Symptome schwere Zustände zu fürchten sind, ihre Salvarsankur in einem Krankenhaus oder Sanatorium durchmachen.*

Ich denke, dass durch diese vorsichtige Anfangsbehandlung der frühen Nervenfälle die bedrohlichen Erscheinungen auf ein kaum mehr in Betracht kommendes Mass zurückgedrängt werden können. Wenn aber trotzdem sich in dem einen oder anderen Falle die Krampfperiode einstellen sollte, so gilt es, *unverzüglich* einzugreifen und bei Beginn der Krämpfe sofort die *Lumbalpunktion* durchzuführen, die hier lebensrettend wirken kann. Insbesondere ist auch das Wartepersonal zu instruieren, dass es beim Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen sofort den Arzt requirierte und nicht durch Zuwarten kostbare Zeit verstreichen lässt. Die nebenher zu ergreifenden Massregeln: Kochsalzinfusionen, ausgiebige Klistiere etc. habe ich schon früher erwähnt.

Es ist ja allerdings anzuerkennen, dass die Behandlung der Frühfälle besondere Sorgfalt und Aufmerksamkeit verlangt; ich denke aber, dass nach den eben gegebenen Kriterien die Gefährdungschance eine ganz minimale und kaum noch in Betracht kommende sein wird.

Andererseits ist doch auch nicht zu vergessen, dass es durch eine solche konsequent durchgeführte energische Behandlung möglich ist, Patienten der Frühperiode — und ich verweise hier insbesondere auf ARNING, BETTMANN, FABRY, FAVENTO, EHRENMANN, FRÜHAUF, GENNERICH, GERONNE und GUTMANN, HECHT, HESSE, HOFFMANN, KLINGMÜLLER, KNAUR, KOPP, LÖWENBERG, NEISSER, RIEHL, RISSOM, SCHOLTZ, VOSS, WAELSCH, WERTHER, v. ZESSL, und von ausländischen Forschern auf BAYET, DINDE, McDONAGH, EMERY, FORDYEE, GIBBARD, HARRISON und CANE, MCINTOSH und FILDES, JOLTRAIN, LEREDDE und KUENEMANN, MILIAN, QUEYRAT u. a. m. — noch einer Sterilisation zuzuführen, also etwas zu erlangen, was auf keine andere Weise zu erzielen möglich ist. Solches zu erreichen, ist doch von allergrösster Wichtigkeit, denn ich glaube, dass der grösste Schaden, den man einem Patienten zufügen kann, darin besteht, dass man ihm eine Heilchance, die möglich ist, versagt.

Wenn ich zum Schluss nochmals auf die Toxizität des Salvarsans zurückgreife, so will ich hier an erster Stelle das anführen, was WECHSELmann²⁶ in der Einleitung seines schönen Werkes sagt:

²⁵ Bulletins et Mémoires de la Société médic. de Hôp. de Paris, 1911, No. 24.

²⁶ Die Behandlung der Syphilis mit Dioxymidoarsenobenzol, II. Band, Oskar Coblentz, Berlin, p. 1/2.

„Das Salvarsan ist in den bisher gebrauchten Dosen ungiftig und kann wahrscheinlich in viel grösseren Dosen als bisher ohne Schaden angewendet werden.

Ich habe weit über 12000 Salvarsaninjektionen gemacht und habe es aufgegeben, dieselben noch zu zählen; ich habe nie einen Todesfall, welcher irgendwie in Verbindung mit der Salvarsanapplikation gesetzt werden könnte, auch keinerlei Komplikationen bemerkenswerter Art erlebt. Speziell hat sich herausgestellt, dass die schweren Reaktionserscheinungen, welche man nach der intravenösen Injektion beobachtet hatte, ganz und gar keine Vergiftungsercheinungen darstellen. Denn wir haben mit der von mir verbesserten Technik mehrere tausend Injektionen gemacht, ohne dass es auch nur im geringsten zu irgendwelcher schweren Reaktion gekommen wäre. Wir machen an manchen Tagen über 50 Injektionen und wären gar nicht imstande, die Behandlung durchzuführen, wenn wir nach der Injektion überhaupt mit nennenswertem Unwohlsein der Patienten zu kämpfen hätten. Tatsächlich verläuft der Eingriff so harmlos, dass die Patienten nicht das geringste merken und nicht das geringste Übelsein haben.“

Auf die analogen Resultate anderer Grossbehandler habe ich ja schon aufmerksam gemacht.

Ich glaube daher, dass es nach dem jetzt gewonnenen Standpunkt möglich sein wird, wenn man alle Kautelen, die ich ausführlich geschildert habe, in der Auswahl der Patienten, der Art der Behandlung, insbesondere der Dosierung innehält, die Unfälle so herabzudrücken, dass von einer besonderen Gefahrchance, die mit denjenigen des Chloroforms oder des Quecksilbers irgendwie vergleichbar wäre, nicht mehr wird die Rede sein können. Und wenn im Anfang der Erprobung Todesfälle nicht vermieden werden konnten, so erklärt sich das dadurch, dass einerseits die Kontraindikationen des Mittels ja noch nicht vollständig festgestellt waren, dass vielfach auch der Versuch gemacht wurde, verlorene Fälle noch durch die Injektion zu retten, und dass weiterhin die Besonderheiten des Salvarsans, die mit der brüsken Abtötung der Spirochäten und den damit verbundenen Reaktionserscheinungen im Zusammenhang stehen, erst durch eine ausgiebige Erprobung erkannt werden konnten. Wie ausserordentlich schwierig es war, die Fehlerquellen besonderer Art, vor allem die durch die Endotoxine bedingten Erscheinungen klarzustellen, ist ja allbekannt. Aber schliesslich ist ja das etwas, was in der Geschichte der Medizin stets und stets wiederkehrt: wenn eine neue Heil- oder Operationsmethode eingeführt wird, hat es sich immer und immer gezeigt, dass in den ersten Jahren der Erprobung zahlreiche Unfälle vorgekommen sind, die erst allmählich, mit der fortschreitenden Erkenntnis eliminiert werden konnten. Man kann doch nicht verlangen, dass bei einem immerhin schwer zu handhabenden Mittel, wie es das Salvarsan ist, im Lauf weniger Monate schon die beste Anwendungsweise aufgefunden ist. Man braucht hier doch nur die Quecksilbertherapie der Syphilis in Betracht zu ziehen, die seit Jahrhunderten in Anwendung steht und über dessen beste Form noch heute gestritten wird. Wie sich aber die Dauerresultate unter der Quecksilberbehandlung gestaltet haben, das ist zu bekannt, als dass ich noch näher darauf einzugehen brauchte. Ich verweise nur auf die von verschiedenen Autoren publizierten Erfahrungen der Lebensversicherungen und möchte nur noch hinweisen auf die interessanten und wichtigen Mitteilungen von PILCZ und MATTAUSCHEK²⁷ bezüglich der Häufigkeit der Paralyse bei einem genau verfolgten Material.

Ich hoffe, dass auch nach diesen Richtungen hin die Salvarsantherapie eine Änderung erzielen wird.

²⁷ Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde, 43. Bd., 3.—6. Heft.

Chemotherapie*

P. EHRLICH

Die Bekämpfung der Krankheiten der Menschen und die Linderung ihrer Schmerzen galt von jeher als eine Kunst, und es wird derjenige als Arzt bezeichnet, welcher diese Kunst, die *ars medica*, auszuüben versteht.

Während in früheren Zeiten aber die Heilstoffe vorzugsweise dem Schatze der Natur entnommen wurden, ist es jetzt hauptsächlich die Chemie und die so hoch entwickelte chemische Industrie, die dem Heilkünstler und der Menschheit das Arsenal liefert. Allerdings sind Bemühungen der Arzneimittellehre bis vor kurzer Zeit wesentlich der sogenannten symptomatischen Heilkunst zugute gekommen, d. h. demjenigen Zweck, der auf die Beseitigung einzelner Symptome: Fieber, Schmerzen, Schlaflosigkeit u. a. m., hinzielt. Man kann bei aller Anerkennung des Nutzens, den uns die reiche Schar der neuen Heilmittel am Krankenbett gebracht hat, sich doch nicht verhehlen, daß es sich hier im wesentlichen nur um symptomatische Mittel handelt, nicht aber um wirkliche „Heilmittel“, die die Krankheitskeime als solche vernichten und so das Übel an der Wurzel bekämpfen, wie es z. B. das Chinin bei dem Wechselseiter tut, bei dem es die Erreger, die Malariaplasmodien, zum Verschwinden bringt. Heilmittel dieser Art werden spezifische genannt; es ist verständlich, daß es das Hauptziel der ärztlichen Kunst sein muß, solche Spezifika ausfindig zu machen.

So alt in der Geschichte der Medizin die Kenntnis der verschiedenartigsten Krankheitsformen ist, so jungen Ursprungs sind die wissenschaftlichen Bestrebungen, in systematischer Weise Heilmittel herzustellen, welche als spezifisch bezeichnet werden können, d. h. gegen die Krankheitsursache gerichtet „aetiotrop“ sind. Wenn man die Entwicklung der Lehre von den Krankheiten und insbesondere von den Infektionskrankheiten überblickt, so kann es freilich nicht wundernehmen, daß sich der Forschergeist erst so spät dieser Frage von größter praktischer Bedeutung zugewendet hat. Es ist leicht zu erkennen, daß bis vor nicht zu langer Zeit die Voraussetzungen fehlten, welche wir heute als die Grundlagen für die Auffindung erfolgreicher Behandlungsverfahren betrachten müssen. Was die hier an erster Stelle interessierenden Infektionskrankheiten anlangt, so hat erst die zweite Hälfte des vorangegangenen Jahrhunderts befriedigende Antworten auf grundlegende Fragen gegeben. Zwar hatte man wohl schon früher über die Ursachen der Krankheiten diskutiert und oft an ein *Contagium vivum*, eine belebte Krankheitsursache, gedacht, jedoch fehlten die technischen und methodischen Mittel, um einer derartigen Lehre eine feste und experimentell verwertbare Form zu geben. Die fortschreitenden Verbesserungen optischer Beobachtungsmöglichkeiten mittels des Mikroskops ließen schließlich die kleinsten Lebewesen, welche wir heute als Bakterien oder Protozoen für das Entstehen zahlreicher Infektionskrankheiten verantwortlich machen, erkennen. Ihrer deutlichen Darstellung und Differenzierung kam wesentlich die Färbung durch die der Anilinfarbenindustrie entnommenen Farbstoffe zugute. Aber auch diese Fortschritte der Erkenntnis hätten nicht genügt, um die Grundlage für systematisch, experimentell therapeutische Bestrebungen zu bieten. Die Großtaten ROBERT KOCHS und L. PASTEURS, welche den Ausgangspunkt der bakteriologischen Ära bilden, waren erforderlich, um die Wege zu weisen, wie die bakteriellen Krankheitserreger in Reinkulturen gezüchtet und nunmehr zur Übertragung der Krank-

* [Reprinted from *Soziale Kultur und Volkswohlfahrt während der ersten 25 Regierungsjahre Kaiser Wilhelms II.*, Berlin: Stilke, 1913; cf. Bibl. 452.]

heitskeime auf das Tier benutzt werden können. Das systematische Studium der Eigenschaften und Lebensgewohnheiten dieser niedersten Lebewesen hat schließlich auch dazu geführt, daß es bei gewissen Krankheitsformen, deren parasitäre Ursachen auch mit den verfeinerten Hilfsmitteln nicht sichtbar darzustellen sind, ermöglicht wurde, durch Verimpfung der Krankheitsprodukte auf Versuchstiere die Krankheit zu übertragen. Die kranken Versuchstiere aber bilden erst die Voraussetzung, um in systematischer Weise eine Beeinflussung der Krankheit durch Heilmittel zu versuchen und experimentell zu erzeugen. So ist es kein Zufall, daß aus derartigen Experimenten sich rasch große Fortschritte in der Heilkunst ergaben und Erfolge erzielt wurden, welche die moderne Medizin auf ein neues Niveau gehoben haben. Ich möchte nur als unvergängliche Merksteine die Bekämpfung der Tollwut durch die PASTEUR'sche Schutzimpfung, die Tuberkulosestudien ROBERT KOCHS und insbesondere die Entdeckung des Diphtherieheilserums durch E. v. BEHRING erwähnen. Es handelt sich bei der letztgenannten Behandlungsform um Heilstoffe, welche der tierische Organismus ohne unser Zutun nur auf die Einverleibung der Krankheitsursache erzeugt, und zwar in einer so vollendeten Weise, daß das wirksame Agens lediglich gegen die krankheitsbedingende Ursache gerichtet ist, ohne das erkrankte Individuum zu schädigen. So stellt das wirksame Prinzip des Diphtherieserums ein ideales Gegengift — Antitoxin — gegen das Gift der Diphtheriebazillen dar. Aber der Organismus kann nicht nur derartige Schutzstoffe gegen die Bakteriengifte, sondern auch gegen die Bakterien selbst erzeugen. Durch ihre wiederum durchaus spezifische Wirkung werden die Bakterien abgetötet oder derart abgeschwächt, daß sie den Abwehrkräften des Organismus, insbesondere der Tätigkeit der Freßzellen, unterliegen.

Sie sehen also, daß diese Serumwirkungen zu den wichtigsten Phänomenen gehören, über welche die Medizin zu berichten hat. Wir haben durch sie insbesondere interessante Einblicke in den Modus natürlicher Heilvorgänge erlangt. Am bedeutungsvollsten sind in dieser Beziehung diejenigen Infektionskrankheiten, welche kritisch verlaufen, d. h. bei denen im Lauf weniger Stunden das Fieber plötzlich abfällt und die Heilung eingeleitet wird. Eine solche Heilung, wie sie durch Krise z. B. bei der Pneumonie — der Lungenentzündung — eintritt, kommt dadurch zustande, daß im Lauf der Erkrankung ein kleiner Teil der Bakterien abgetötet wird, und daß diese Bakterienleiber die Bildung bakterientötender Antikörper auslösen, die sich im Blut immer mehr anhäufen und dann auf einmal, wenn ihre Konzentration eine genügende geworden ist, eine brüské Abtötung der Bakterien veranlassen, womit der Heilvorgang beginnt.

In einer solchen Krankheitskrise hat die Natur das Beispiel einer Idealtherapie gezeigt, nämlich der Vernichtung aller Parasiten in einem Zuge (*Therapia sterilans magna*). Und dieses Beispiel war es auch, das mir vorgeschwobt hat, als ich mich meinen chemotherapeutischen Studien zuwandte. Non sumus magistri sed discipuli naturae — wir sind nicht Meister, sondern Schüler der Natur!

Es kann vielleicht überraschen, daß solche Bestrebungen, den Erkrankungen mit künstlichen Stoffen, Chemikalien, zu begegnen, überhaupt notwendig waren, da wir doch durch die Heilsäfte über so wunderbare Substanzen verfügen. So erfolgreich aber sich die Behandlung mittels dieser Schutzstoffe des Blutes bei manchen Infektionskrankheiten, an erster Stelle bei der Diphtherie, dem Wundstarrkrampf, bewährt hat, so haben sich die Hoffnungen, welche man zunächst in großen Enthusiasmus auch auf die entsprechende Behandlungsweise anderer Krankheiten setzte, nicht in dem Maße erfüllt. Bei einer Reihe wichtiger Erkrankungen ist es nicht möglich gewesen — und ich erwähne hier *Typhus abdominalis*, die Wundinfektionskrankheiten und noch viele andere — Immunsera von genügender Wirkungskraft zu gewinnen. Es läßt sich weiter zeigen, daß es eine Reihe wichtiger Erkrankungen gibt, bei denen überhaupt die Chance, durch das Serum Heilung zu bewirken, eine

außerordentlich geringe ist, und zwar handelt es sich hier im wesentlichen um chronische Erkrankungen, insbesondere solche, die mit Rückfällen verlaufen, wie Sumpfieber, Syphilis, Schlafkrankheit, Malaria u. a. m. Hier versagt die Serumtherapie, und wir müssen uns bestreben, die Krankheitskeime auf künstlichem Wege abzutöten. Daß dies nicht außerhalb des Bereiches der Möglichkeit liegt, darauf deutet ja schon die alte Erfahrung hin, daß die Lues durch Quecksilber, das Sumpfieber durch Chinin zur Heilung gelangen. Allerdings handelt es sich hier gewöhnlich um langwierige und wiederholte Behandlungsmethoden, und sie ließen den Wunsch unerfüllt, durch systematische Versuche zu wirklichen Heilstoffen zu gelangen, d. h. solchen, die als „innere Desinfektionsmittel“ wirken und die Krankheitskeime brüsk und radikal abtöten. Eine solche Möglichkeit hatte bereits vor Jahrhunderten den führenden Geistern vorgeschwobt. Schon im Mittelalter sprach es der große Arzt THEOPHRASTUS PARACELSUS aus, daß es nicht genügt, Symptomatica zu besitzen, welche die einzelnen Symptome, Schmerzen usw. beseitigen, daß es vielmehr der Hauptzweck der Medizin sein müsse, Arcana aufzufinden, d. h. solche Stoffe, die die Krankheitsursachen direkt abtöten. Und das Arcanum, was er selbst brachte, war der Brechweinstein, ein Antimonsalz, das in der Tat bei Schlafkrankheit nach den allerneuesten Forschungen eine stark trypanosomenfeindliche Wirkung aufweist. Nachdem es aber gelungen war, die zu behandelnden Erkrankungen auch bei Tieren zu erzeugen, war die Möglichkeit gegeben, die Auffindung derartiger Arcana im Tierexperiment zu versuchen. Bei dem großen Aufschwung, welchen die chemische Wissenschaft und die chemische Industrie genommen hatte, lag es nahe, an die Heranziehung chemischer Stoffe zu denken. Zudem wußte man schon seit längerer Zeit, daß chemische Stoffe Bakterien abzutöten imstande sind, die Lehre von der Desinfektion beruht ja auf dieser Tatsache. Aber gerade die Erfahrungen über Desinfektion ließen die Aufgabe, die Abtötung der Bakterien im lebenden Organismus vorzunehmen, als eine äußerst schwierige erscheinen. Denn es hatte sich gezeigt, daß die Desinfektionsmittel gleichzeitig mehr oder weniger starke Zellgifte sind und derart den erkrankten Organismus in gleicher Weise schädigen können, wie sie die Krankheitsursache beseitigen. Wenn man daher mit einer rationellen Chemotherapie beginnen wollte, so hndelte es sich darum, durch übersaus mühselige und langwierige Arbeiten in mannigfacher chemischer Variation solche Chemikalien aufzufinden, welche auf die Parasiten möglichst stark einwirken, ohne dabei den von ihnen befallenen Organismus zu schädigen. Durch Verbindung von chemischer Arbeit und biologischem Experiment dieser Forderung gerecht zu werden, ist die Aufgabe der Chemotherapie. Auf rein empirischem Wege lassen sich derartige Studien aber nicht erfolgreich durchführen. Eine leitende Theorie muß einer rationellen Versuchsführung die Wege weisen. In diesem Sinne ist es mir vielleicht gestattet, auf die Theorie der Arzneiwirkung näher einzugehen.

Schon vor zehn Jahren habe ich auf Grund der Untersuchungen über Verteilung und Wirkung von Heilstoffen für die Synthese neuer Substanzen das Prinzip aufgestellt, daß man zunächst solche Substanzen auffinden müsse, die zu einem bestimmten Ort des Organismus, z. B. gewissen Zellen, Verwandtschaft haben, und daß man an diese Substanzen Gruppen von hoher Wirksamkeit anhängen müsse, so daß die primäre Substanz gewissermaßen als „Lastwagen“ dient, der ein bestimmtes Heilprinzip an den gewollten Ort heranbringt. Ich glaube, daß diese Vorstellung vielleicht noch markanter illustriert werden kann durch einen neuen Vergleich — den Vergleich mit einem Giftspieß.

Schon THEOPHRASTUS PARACELSUS hat geäußert, daß die Arzneimittel „Spicula“ (Widerhaken) haben müßten, mit Hilfe deren sie sich in bestimmten Organen festsetzen. Im Sinne der modernen Chemie werden wir diese Spicula als bestimmte chemische Gruppierungen auffassen müssen, die eine große Verwandtschaft besitzen zu bestimmten Gruppierungen, die in den Zellen, insbesondere in der Bakterienzelle,

sitzen, und die gewissermaßen als Angelhaken dienen. Im Sinne der üblichen medizinischen Terminologie würde ich das Spiculum als die „*Haftgruppe*“ oder *haptophore* Gruppe bezeichnen und den *Angelapparat* der Bakterienzelle als *Empfänger* oder *Chemozeptor*.

Die Anwesenheit bestimmter Haftgruppen ist zwar eine notwendige Voraussetzung für die Giftwirkung, aber im allgemeinen keine für sie ausreichende. Es können an eine Bakterie sich hunderte Substanzen verankern, und nur wenige sind imstande, eine Abtötung auszulösen. Es muß also in *therapeutisch geeigneten* Substanzen außer der Haftgruppe noch eine andere vorhanden sein, die als solche die Abtötung bedingt, und die daher als „*giftende*“ oder *toxophore* Gruppe bezeichnet werden soll. Und dann hat es sich gezeigt, daß es notwendig ist, im allgemeinen noch eine dritte Gruppierung aufzufinden, welche die Verbindung zwischen Haft- und Giftgruppe darstellt und derart gewissermaßen die Funktionen eines Bindegliedes ausübt. Im Sinne des obigen Vergleiches würde also die Haftgruppe des Heilmittels der Spitze des Pfeils, das Bindeglied dem Schaft des Pfeils und die Giftgruppe etwa dem am Pfeilschaft angebrachten Pfeilgift entsprechen.

Es könnte nun scheinen, als ob dieser einfache Vergleich nur eine reine Spekulation darstellte, und als ob es keinen Vorteil hätte, Gleichungen mit drei Unbekannten aufzustellen. Aber re vera liegen die Verhältnisse auf Grund schon bekannter Tatsachen doch viel günstiger, indem es möglich war, zwei von diesen Unbekannten gewissermaßen a priori auszuschalten.

Seit Urzeiten sind Substanzen von starker Giftigkeit und hohem therapeutischen Wert bekannt, insbesondere Quecksilber, Arsen, Antimon, Jod, Schwefel, die als besonders geeignet gelten mußten, als Giftgruppen und Arzneistoffe zu fungieren. Weiterhin ist es der Chemie schon längst gelungen, die obigen Metalle mit organischen Substanzen zu vereinigen; diese Kombinationen werden als metallorganische Verbindungen bezeichnet. Die organische Chemie unterscheidet zwei Hauptklassen, fette und aromatische Substanzen. Der einfachste Vertreter der aromatischen Substanzen ist das Benzol, welches aus der ringförmigen Verbindung von sechs Kohlenstoffatomen gebildet ist und das wichtigste Ausgangsmaterial der Teerfarbenindustrie darstellt. Schon vorliegende Erfahrungen und Überlegungen wiesen darauf hin, daß das Benzol besonders geeignet für die Konstruktion von Heilmitteln sein müsse. Es schien daher am zweckmäßigsten, Arsen oder Quecksilber mit dem Benzolrest zu vereinigen und die so erhaltenen Substanzen, die im Sinne obigen Vergleiches dem mit Gift versehenen Schaft entsprechen, mit geeigneten Haftgruppen oder Widerhaken zu versehen. Es wurden daher der Verbindung von Benzol mit Arsen, dem Arsenobenzol, ganz verschiedenartige Gruppen angehängt und die so erhaltenen verschiedenen Substanzen isoliert, jede für sich auf Desinfektions- und Heilwirkung untersucht. Relativ leicht ist es, Substanzen ausfindig zu machen, die in wässriger Lösung Parasiten abtöten und daher nach Art der üblichen — äußeren — Desinfektionsmittel wirken. Aber leider handelt es sich ja bei der Heilung von Krankheiten um die Bekämpfung der Parasiten, die im lebenden Organismus mit seinen mannigfaltigen überempfindlichen Zellen und Organen vorhanden sind. Schon ROBERT KOCH hatte in seinem berühmten Versuch gezeigt, daß Milzbrandbazillen durch Quecksilberchlorid im Reagenzglasversuch abgetötet werden können, und zwar genügt hierzu schon eine hohe Verdünnung. Als er nun einem mit Milzbrand infizierten Meerschweinchen das Quecksilbersalz in einer solchen Menge injizierte, daß diese um ein Vielfaches größer war, als im Reagenzglasversuch zur Abtötung ausreichte, zeigte es sich, daß unter diesen Umständen zwar die Meerschweinchen der Quecksilbervergiftung erlagen, daß aber die Milzbrandbazillen sich in der üppigsten Weise vermehrten. Es erklärt sich die Tatsache ohne weiteres dadurch, daß auch die Gewebe des Meerschweinchens eine Verwandtschaft haben zu dem Quecksilber, und daß diese Verwandtschaft eine viel energischere ist als die der

Milzbrandbazillen, so daß re vera von dem Quecksilbersalz nichts an die Parasiten gelangen konnte, sondern daß der Körper alles für sich in Anspruch genommen hatte. Und genau demselben Vorgang begegnet man sehr häufig.

Es geht daraus hervor, daß man für die Konstruktion neuer Heilmittel solche Haftgruppen auffindig machen muß, die zu den Organen des menschlichen Körpers die allergeringste Verwandtschaft haben und demselben in lebenswichtigen Teilen nicht schaden. Über die Organverwandtschaft eines Mittels gibt aber die Höhe der ertragenen und der tödlichen Dosis vollen Aufschluß.

Wenn wir in den Rest der Phenylarsinsäure (einer Verbindung des Benzolrestes mit Arsensäure) verschiedene Haftgruppen einführen, z. B. Chlor, Hydroxyl, Cyan, Sulfo, so zeigte es sich, daß wir die Verbindung nach Belieben entgiften oder giften können. Es ist so gelungen, von einer Substanz ausgehend, eine Skala von Verbindungen herzustellen, deren Giftigkeit um das 1500fache schwanken kann. Die am meisten entgifteten Verbindungen — es sind das Derivate der Schwefelsäure — sind noch unschädlicher als Kochsalz. Ihnen stehen andererseits Substanzen gegenüber, die schon in kleinsten Mengen den Tod herbeiführen.

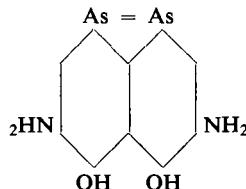
Und dabei sehen wir, daß je nach der Art der Substitution ganz verschiedene Organe erkranken: bald ist es der Darmkanal, und die Tiere sterben an profusen Diarrhöen; bald ist es die Leber, und die Mäuse werden — ein seltener Anblick — gelbsüchtig und sterben an schweren Leberveränderungen; bald werden die roten Blutkörperchen aufgelöst, bald werden Teile des zentralen Nervensystems angegriffen, die bedingen, daß die Mäuse sich fast andauernd im Kreise drehen, genau wie die japanischen Tanzmäuse, um nur einiges anzuführen.

Wir sehen also, daß je nach der Wahl der dem Phenylarsinsäurerest angehängten Gruppen ganz verschiedene Organsysteme getroffen werden. Es erklärt sich dadurch, daß in den verschiedenen Organen prinzipiell *differente Angelhaken* — Chemozeptoren — vorhanden sind, die spezielle Haftgruppen energisch anziehen, *etwa wie der Magnet das Eisen*. Und in dieser Beziehung kann man daher das, was PARACELCUS als Spiculum — Widerhaken — bezeichnet hat, was ich selbst Haftgruppe des Arzneistoffes genannt habe, vielleicht noch treffender als die Leitgruppe — *formatio directrix* — charakterisieren.

Auf die Beschaffenheit dieser Leitgruppe kommt nun bei der Konstruktion wirk-samer Heilstoffe alles an. Sie soll das therapeutische Agens wesentlich nur zu den Parasiten, aber nicht zu den Körperzellen führen. Es geht daraus hervor, daß die haptophore Gruppe gleichzeitig *zwei* Funktionen erfüllen muß, einerseits eine *positive*, darin bestehend, daß eine maximale Verwandtschaft zu den Parasiten erzielt wird, und eine *negative*, dahin gehend, daß die Verwandtschaft zu den Körperzellen auf ein Minimum beschränkt ist. — Wenn wir z. B. eine bestimmte Art eines Empfängers oder Chemozeptors auffinden würden, der *nur* im Parasiten vorkommt, den Organen des Körpers aber *vollkommen* fehlt, so würden wir einen Stoff haben, der an und für sich *vollkommen unschädlich* ist und dabei die Parasiten radikal vernichtet. Er würde in diesem Sinne genau den Immunprodukten des Organismus entsprechen, die ihrerseits nach Art von Zauberkugeln ihren Feind, die Parasiten, isoliert treffen.

Hoffen wir, daß es möglich sein wird, solche Zentralschüsse auch chemotherapeutisch zu leisten. Für ganz ausgeschlossen halte ich das nicht, da z. B. bei der Hühnerspirillose sich nachweisen läßt, daß $1/50$ bis $1/100$ Teil der tödlichen Dosis schwer infizierte Tiere vollkommen von ihren Parasiten befreit und der Heilung zuführt. Eine solche Dosis ist aber re vera eine „Nulldosis“, die das Huhn nicht im allermindesten schädigen kann. So günstige Verhältnisse sind aber bisher nur selten gefunden worden, und man wird sich zufrieden geben, wenn man günstige therapeutische Effekte mit dem zehnten bis fünften Teil der Giftdosis erreichen kann.

Das sind im wesentlichen die Prinzipien, die leitend waren für die Konstruktion neuer Arzneimittel. Unter den zahlreichen Verbindungen, die im Tierversuch bei Trypanosomen- und Spirilleninfektionen, bei deren Herstellung ich durch die unermüdliche Mitarbeit der Herren BENDA, BERTHEIM, KAHN unterstützt wurde, und welche insbesondere durch Dr. HATA erprobt wurden, hat sich das Dioxydiamido-arsenobenzol — Salvarsan — als die wirksamste erwiesen; hier fungiert die *Arsengruppe* als Toxophor, der Benzolrest als Träger und die Amidophenylgruppierung als Spiculum.

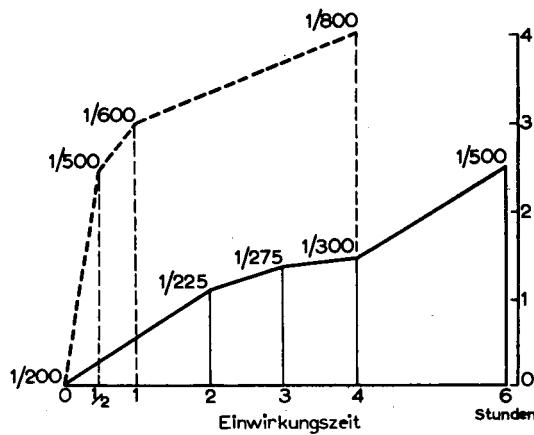


Wenn nun derartige zunächst im Tierexperiment erprobte Heilstoffe bei ganz verschiedenen Tierarten dieselbe Wirkung ausüben, so hat man die wissenschaftliche Berechtigung und Pflicht, den Heilversuch auch auf den kranken Menschen zu übertragen. Aber der Schritt vom Laboratorium zum Krankenbett ist ein außerordentlich schwieriger und gefährlicher. Es ist dies wesentlich in zwei Momenten begründet: erstens in der Tatsache, daß gerade beim Menschen unglücklicherweise sogenannte Idiosynkrasien — Überempfindlichkeitsformen — existieren, die beim Tier nicht vorkommen. Es ist ja bekannt, daß bei einer Reihe durchaus gesunder Personen manche harmlosen Genussmittel unangenehme Hauterscheinungen hervorrufen, so z. B. Erdbeeren und Krebse. Auch nach vielen, fast der Hälfte aller Arzneimittel können solche Überempfindlichkeitserscheinungen hervorgerufen werden. Und daß solche Erscheinungen bei der Anwendung von therapeutischen Agentien, die stark wirksame Radikale, wie Arsen, Quecksilber, enthalten, in besonders unangenehmer Weise auftreten müssen, wird nicht wundernehmen.

Man wird daher verlangen, daß für therapeutische Zwecke nur *solche* Substanzen in Frage kommen, bei denen eine angeborene Überempfindlichkeit nur in den aller-seltesten Ausnahmen besteht.

Aber hiermit sind die Schwierigkeiten noch nicht erschöpft. Es hat sich nämlich gezeigt, daß vielerlei Umstände, Fehlerquellen verborgener Art, schädliche Nebenwirkungen auslösen können, die zunächst auf eine toxische Natur des bestimmten Arzneimittels bezogen werden und zur Diskreditierung desselben dienen müssen. So werden unter dem Einfluß des Sauerstoffs die Körper der Arsenophenolreihe außerordentlich toxisch. So z. B. wird, wie die folgende Kurve zeigt, die Toxizität von Salvarsan und Neosalvarsan ziemlich erhöht, wenn die zur Injektion frisch fertiggestellten Lösungen einige Zeit im Kolben offen stehen bleiben und so der Einwirkung der Luft ausgesetzt sind. Neosalvarsan verhält sich in dieser Beziehung ungünstiger als Salvarsan. Die erträgliche Dosis Neosalvarsan, 1 ccm einer Verdünnung von 1/200 pro 20 g Gewicht, für Mäuse sinkt bereits nach halbstündiger Einwirkung der Luft auf 1 ccm einer Verdünnung von 1/500. Nach einstündiger Einwirkung vertragen die Mäuse nur noch 1 ccm einer Lösung von 1/600. Bei Salvarsanlösungen geht die Oxydation, wie die Kurve zeigt, langsamer vor sich.

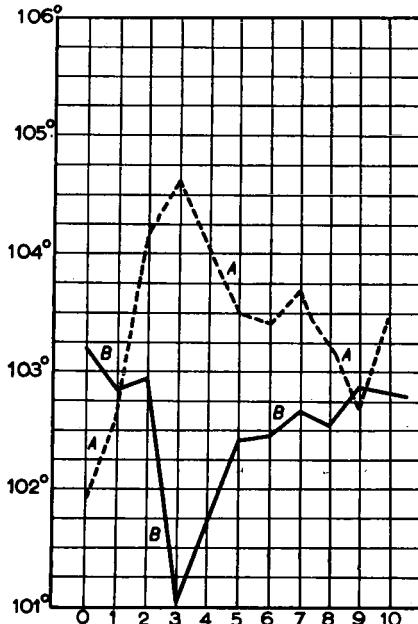
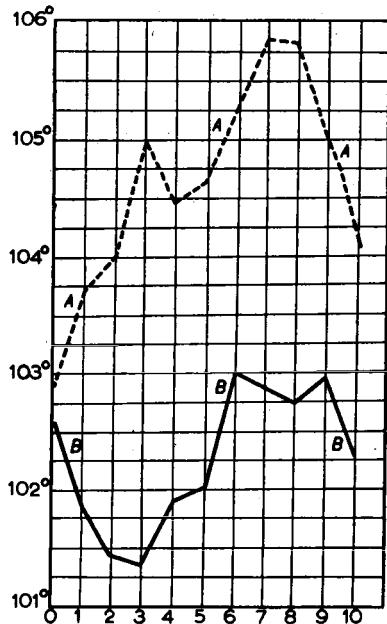
Viel wichtiger ist aber der durch schlechtes Wasser bedingte Schaden, den man als Wasserfehler bezeichnet, und dessen Aufdeckung erst WECHSELMANN gelungen ist. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß im destillierten Wasser, wenn es nicht ganz frisch destilliert ist, sich häufig eine reiche Bakterienflora entwickelt, die auch dann noch ihre schädigende Wirkung ausübt, wenn sie durch Sterilisieren abgetötet ist. Auch im Tierversuch ist durch eine Reihe von Arbeiten der Beweis der schädigenden Wirkung eines durch Bakterienendotoxine verunreinigten Wassers erbracht worden.



Toxizitätserhöhung von Salvarsan (liniert) und Neosalvarsan (punktiert) durch Oxydation

Ich verweise hier auf die Arbeiten von MCINTOSH und FILDES, von HORT und PENFOLD, von YAKIMOFF und KOHL-YAKIMOFF. Einige Kurven, die auf Kaninchenversuche Bezug haben, und die der Arbeit von HORT und PENFOLD entnommen sind, lasse ich folgen. Die Diagramme zeigen immer zwei Versuche; in dem einen wurde das verunreinigte Wasser verwandt, in dem zweiten dasselbe Wasser nach Filtration durch Gelatine, welche alle Verunreinigungen zurückhält. Das gereinigte Wasser rief kein Fieber hervor, während das Ursprungswasser stets pyrogen war.

Interessante Beobachtungen machte auch SAMELSON bei Kindern, die nur physiologische Kochsalzinfusion erhielten. Wie die nächste Kurve wiedergibt, reagieren Kinder absolut nicht auf die Injektion, wenn die Kochsalzlösung aus frisch, kurz vor dem Gebrauch destilliertem Wasser hergestellt und die Injektion nach Sterilisierung sofort ausgeführt wurde. In der Kurve ist die Temperaturkurve mit einer



schwarzen Linie gekennzeichnet. — Wurde eine solche frisch zubereitete Lösung nur kurze Zeit offen stehen gelassen und nach fünf Stunden injiziert, so trat, wie in der Abbildung punktiert wiedergegeben ist, eine Temperatursteigerung ein. Eine erhebliche Reaktion bis 39,8°C erfolgte, wenn die Lösungen aus käuflichem destillierten Wasser nach Sterilisierung hergestellt wurden.

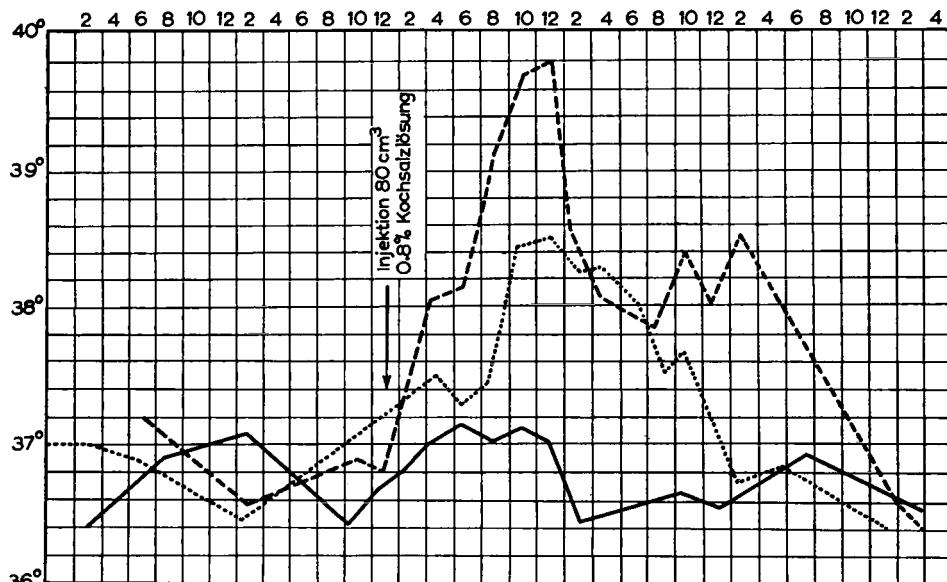
Es liegt mir fern, auf die ausgedehnte klinische Erprobung des neuen Mittels, an der sich Tausende hervorragender Ärzte — ich nenne nur Prof. ALT in Uchtspringe, Dr. SCHREIBER in Magdeburg, Sanitätsrat WECHSELMANN in Berlin, Oberstabsarzt GENNERICH in Kiel, denen sich die große Schar hervorragender deutscher Dermatologen anschließt — in intensivster Arbeit beteiligten, in diesem Kreise des näheren einzugehen, und ich beschränke mich darauf, nur einige wenige in Betracht kommende Gesichtspunkte auseinanderzusetzen.

Je nach der Eigenart der Erkrankung kann man nach vier therapeutischen Prinzipien verfahren:

1. Der erste Modus, die *Therapia sterilisans magna*, entspricht dem alten therapeutischen Axiom: „Frappet fort et frapper vite“. Und glücklicherweise hat sich herausgestellt, daß bei einer Reihe von Krankheiten schon die Befolgung des zweiten Teiles der Forderung: „frapper vite“, vollkommen genügt.
2. In manchen Fällen muß dieses Prinzip der Sterilisation mit *einem Schlage* verlassen werden, und zwar dann, wenn außerordentlich zahlreiche Parasiten im Organismus vorhanden sind — es werden nämlich durch die Abtötung und Auflösung dieselben Gifte in Freiheit gesetzt, die in größeren Mengen sehr schädlich wirken. In diesen Fällen wird man sich also bemühen, die Abtötung der Parasiten in 2 bis 3 Einzelakte zu zerlegen, entsprechend der Tyndalschen *fraktionierten Sterilisation*.
3. ist es bei manchen, insbesondere chronischen Affektionen, bei denen das Arzneimittel die Parasiten aus mechanischen Gründen nur schwer trifft, notwendig, nach dem Prinzip: „Gutta cavat lapidem“ eine lange, über Wochen sich erstreckende Therapie — chronische Sterilisation — durchzuführen.
4. wird man in schwerer zu beeinflussenden Fällen möglichst eine *Kombinationstherapie* durchzuführen haben.

Wenn nämlich zwei verschiedenartige Stoffe dem Organismus in relativ kleinen Mengen zugeführt werden, so kann sich die Wirkung in bezug auf die Parasiten verstärken, ohne aber für den Organismus eine Steigerung der Gefahr zu bedeuten. Es handelt sich also bei einer derartigen Kombinationsbehandlung gewissermaßen um das alte Prinzip: „Getrennt marschieren und vereint schlagen“. Vorbedingung für eine zweckmäßige Vorbehandlung in diesem Sinne aber ist — und damit darf ich vielleicht mit einigen Worten auf die experimentelle Begründung dieser Behandlungsmethode eingehen —, daß die beiden zur Verwendung gelangenden Heilsubstanzen verschiedene Spicula besitzen und daher auch an differenten Giftangeln der Parasiten angreifen. Die Kenntnis verschiedener Angriffsorte an den Parasiten ist also die Basis einer rationellen Kombinationstherapie, und eine der wichtigsten Aufgaben der chemotherapeutischen Wissenschaft muß es daher sein, möglichst viel verschiedenartige Angriffsorte der Zellen kennen zu lernen.

Daß die Parasiten in der Tat eine Vielheit therapeutisch angreifbarer Chemozeptoren besitzen, ist eine Tatsache, zu deren Kenntnis mich an erster Stelle die Entdeckung der sogenannten arzneifesten Stämme geführt hat. Behandelt man nämlich die infizierten Tiere mit Arsenpräparaten, ohne daß eine vollständige Sterilisierung erfolgt, so werden die zurückbleibenden Parasiten im Laufe der Behandlung arsenfest, d. h. die weitere Zuführung der verschiedensten Arsenikalien bedeutet für sie nicht mehr die geringste Schädigung. Ein solcher arzneifester Stamm ist aber gegen eine zweite Klasse von parasitenfeindlichen Stoffen, z. B. den Fuchsinfarbstoffen, unverändert empfindlich geblieben, und ebenso behalten Stämme, welche



Kochsalzfeber durch Verunreinigung nach SAMELSON

Ausgezogene Linie: Temperaturkurve nach intrav. Injektion; Kochsalzlösung hergestellt mit frisch destilliertem Wasser, sterilisiert.

Punktierte Linie: Temperaturkurve nach intrav. Injektion desselben Wassers, nachdem es 5 Minuten im offenen Kolben gestanden hat, nach 5 Stunden injiziert.

Unterbrochene Linie: Temperaturkurve nach intrav. Injektion; Kochsalzlösung hergestellt aus käuflichem destilliertem Wasser, durch Kochen sterilisiert. Schädlichkeiten, die durch diese Fehlerquelle bedingt waren, waren außerordentlich groß. Erst nachdem dieser Stein des Anstoßes weggeräumt, und das, was ich als Kinderkrankheit der Injektionstherapie bezeichne, überwunden war, ist die Bahn für eine nutzbringende Therapie, wie sie für bestimmte inveterierte Krankheitsformen notwendig ist, freigelegt.

gegenüber Fuchsin eine Festigkeit gewonnen haben, ihre Angreifbarkeit durch Arsenikalien vollständig bei. Behandelt man aber einen Parasitenstamm mit beiden Agentien (Fuchsin und Arsen), so gewinnt er gleichzeitig gegen beide Heilstoffe Festigkeit. Es ergibt sich daraus, daß die Arzneifestigkeit spezifisch ist und sich nur gegenüber einer bestimmten Klasse von Stoffen geltend macht, welche das gleiche Spiculum besitzen. Damit ist der Nachweis erbracht, daß die Parasitenzelle verschiedene chemisch isolierte Angriffspunkte besitzt, die sie differenten Heilstoffen und damit einer rationellen Kombinationstherapie zugänglich machen. Man kann daher durch Kombination zweier differenter Agentien die Dosen möglichst klein halten und trotzdem die Wirkung ohne Gefahr für den Organismus erheblich verstärken; denn die beiden Giftangeln, welche für die Kombinationsbehandlung an der Parasitenzelle in Betracht kommen, sind im Organismus, wenn überhaupt vorhanden, so an ganz verschiedenartige Stellen verteilt, so daß eine Verstärkung einer organschädigenden Wirkung nicht in Betracht kommen kann.

Die Kombinationstherapie kann ferner auch dadurch von Vorteil sein, daß unter dem Einfluß zweier differenter Arzneimittel die Arzneifestigkeit der Parasiten, welche naturgemäß für die weitere Behandlung ein schweres Hemmnis bedeutet, augenscheinlich viel weniger leicht eintritt. So hat sich z. B. gezeigt, daß im Laufe einer prolongierten Chininbehandlung die Malaria-parasiten, glücklicherweise selten, chininfest werden können, d. h. daß therapeutische Dosen von Chinin nicht mehr imstande sind, die Parasiten zu besiegen. Injiziert man aber einem derartigen Patienten Salvarsan, so werden die Malaria-parasiten beeinflußt, da dieselben wohl chinin-, aber nicht arsenfest sind. War nun die Salvarsandosis zu gering, um einen Rückfall zu verhindern, und gibt man jetzt beim Wiedererscheinen der Parasiten

im Blute abermals Chinin, so werden die Parasiten wieder vom Chinin beeinflußt. Es war also durch die Kombination der Chinintherapie mit der Salvarsanbehandlung die Chininfestigkeit aufgehoben oder vermindert worden.

Was nun die Frage anlangt, in welcher Weise man zweckmäßig nach Arzneistoffen für die kombinierte Behandlung suchen soll, so ist es nach den vorangegangenen Ausführungen wohl ohne weiteres verständlich, daß man bei solchen Stoffen, deren Haftapparate möglichst verschieden sind, die meisten Aussichten auf Erfolg hat. In hervorragender Weise trifft aber diese Voraussetzung dann zu, wenn man die zu kombinierenden Substanzen einerseits auf einen geeigneten Chemozeptor des Parasiten, andererseits auf diejenigen Giftangeln einwirken läßt, in welche die auf natürlichem Wege nach Einführung der Parasiten in den Organismus entstehenden spezifischen Schutzstoffe des Blutes eingreifen. Eine sehr zweckmäßige Kombinationstherapie kann daher aus dem Zusammenwirken von Chemotherapie und Serumtherapie entstehen. Die Natur hat auch in diesem Falle die zu befolgenden Wege gewiesen. Wenn man nämlich einen großen Teil der im erkrankten Organismus vorhandenen Parasiten durch Chemikalien abtötet, so lösen die abgetöteten Parasitenleiber ihrerseits das Entstehen von spezifischen Schutzstoffen aus, welche nun wiederum als Heilstoffe fungieren. Es muß demnach von vornherein aussichtsvoll erscheinen, das Nacheinander von Heilvorgängen, das bei einfacher chemotherapeutischer Behandlung auf natürlichem Wege entsteht, nebeneinander zu kombinieren, d. h. gleichzeitig chemotherapeutisch und serumtherapeutisch vorzugehen. Und in der Tat liegen bereits experimentelle Erfahrungen vor, welche dartun, daß bei gewissen Infektionskrankheiten durch kombinatorische Anwendung von Chemikalien und den Schutzstoffen des Blutes der Heileffekt ganz erheblich gesteigert wird.

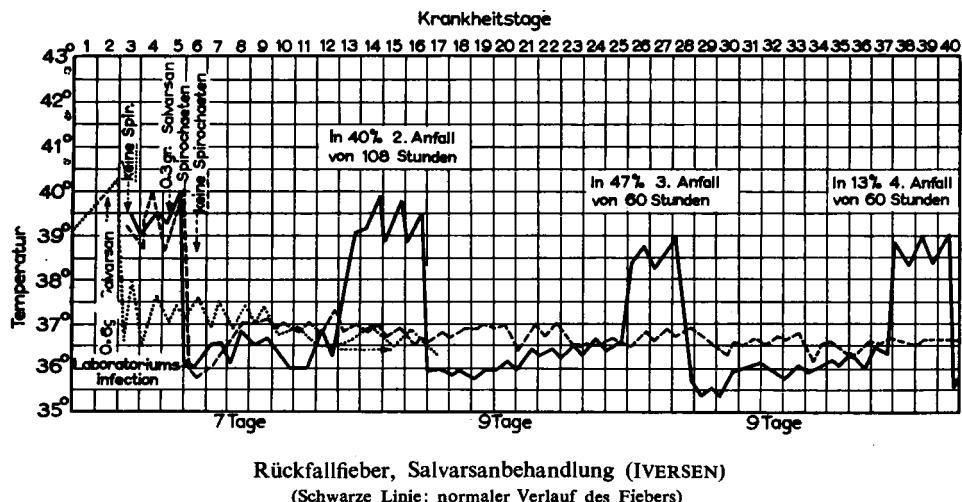
Nach diesen allgemeinen Vorbemerkungen will ich einige Anwendungsgebiete der therapeutischen Beeinflussung in kurzem schildern:

Was zunächst die *Therapia magna sterilans*, die Befreiung des Organismus von den Parasiten mit einem Schlage, anlangt, so erwähne ich hier das Rückfallfieber des Menschen, welches durch eine Spirochaetenform bedingt ist. Hier sieht man wenige Stunden nach der Salvarsaninjektion die Parasiten aus dem Blute verschwinden, dementsprechend sinkt das Fieber kritisch im Lauf von wenig Stunden, und die Patienten sind in wenigen Tagen von ihrer Krankheit dauernd befreit, wie nachfolgende Kurve zeigt. Als zweite Erkrankungsart erwähne ich die Framboesie, die ebenfalls auf Spirochaeten zurückzuführen ist, und die eine Geißel der Tropen darstellt. Auch bei dieser Erkrankung genügt gewöhnlich eine einzige Injektion, um vollkommene Heilung herbeizuführen. Ein Krankenhaus in Surinam, das ständig über 300 Framboesiekranke zu verpflegen hatte, konnte nach Einführung der Salvarsanbehandlung seiner Bestimmung enthoben und geschlossen werden, indem eine einzige Injektion genügte, die Krankheit zu heilen, und die Patienten bis auf zwei entlassen werden konnten.

Auch bei der der Framboesie so nahe verwandten Lues ist im allerersten Stadium durch eine einzige Injektion einer großen Dosis — wie aus dem Militärbericht Österreichs hervorgeht — in einem erheblichen Teil — über 50% der Fälle — vollkommene Ausheilung zu erzielen. Sicherer erreicht man aber in dieser Periode den Zweck durch eine intensivere und eventuell mit Quecksilber kombinierte Kur. Hier scheint es — nach neueren Mitteilungen — möglich, an 95% Erfolge heranzukommen.

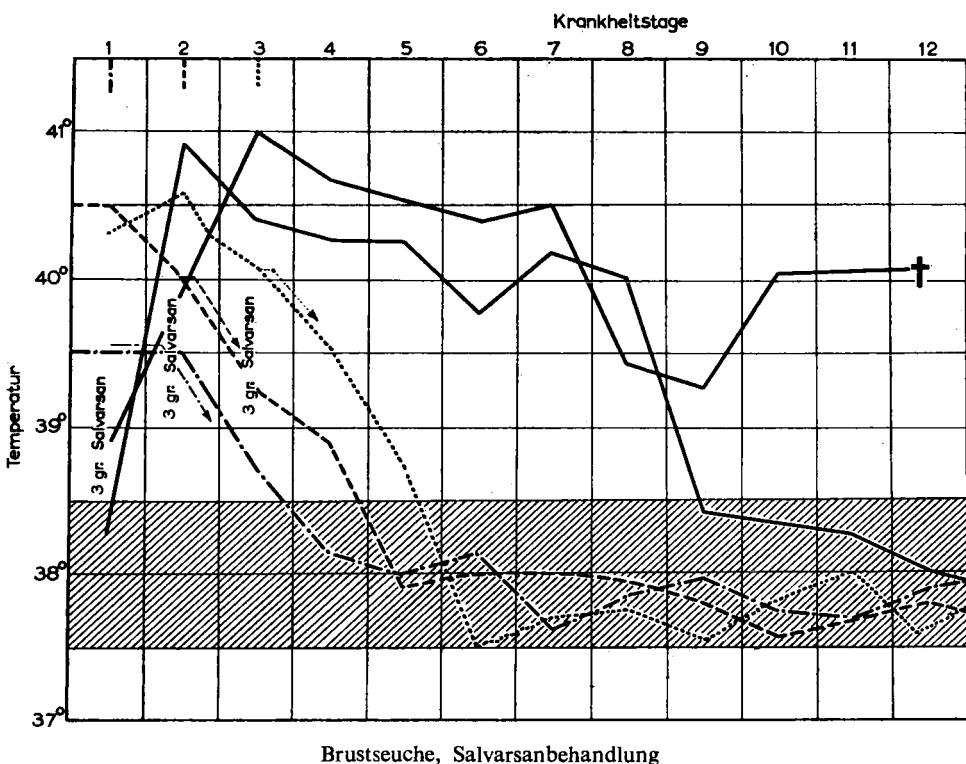
Bei der Aleppobeule ferner, der Angina Vincenti und den Erkrankungen der Mundschleimhäute, die durch Mundspirochaeten bedingt sind, ist eine *Therapia sterilans magna* möglich, ja, in vielen Fällen genügt hier schon eine lokale Behandlung durch Aufpinselung des Heilstoffes.

Von Tiererkrankungen, die durch eine einzige Salvarsaninjektion geheilt werden können, erwähne ich die für das Militär so wichtige Brustseuche der Pferde, die gerade für die Schlagfertigkeit unserer Armee von so großer Bedeutung ist.



Man wird aber nicht erwarten dürfen, daß ein solcher voller Erfolg bei allen Krankheitsformen in gleicher Weise erzielbar sein müßte. Wenn uns die Aufgabe gestellt wird, ein Zimmer zu desinfizieren, so ist dies ja jetzt relativ leicht zu lösen; aber es ist andererseits auch verständlich, daß an den Stellen, an denen die Gase des Formalins schwerer eindringen, an den sogenannten *toten Ecken*, die Keime nicht immer getroffen werden. In gleicher Weise werden auch Parasiten, falls sie sich in derartigen toten Ecken des Organismus ansiedeln können, von dem Arzneimittel nicht erreicht. — Die therapeutische Erprobung hat nun rasch gezeigt, wo solche toten Ecken sich im Organismus befinden. Es handelt sich hier wesentlich um den Hohlraum, der zwischen dem Rückenmark und der Wirbelsäure gelegen ist, und welcher von einer wasserklaren, fast zellfreien und eiweißfreien Flüssigkeit, der sogenannten Cerebrospinalflüssigkeit, ausgefüllt ist. Diese Beschaffenheit der Cerebrospinalflüssigkeit ist nur dadurch zu erklären, daß die Zellen, welche dieselbe sezernieren, für die Mehrzahl der Stoffe des Organismus eine außerordentlich geringe Durchlässigkeit besitzen und nur einer ganz beschränkten Anzahl von Substanzen den Durchlaß gestatten. Ebenso wie das Eiweiß werden auch komplizierter gebaute Arzneimittel zurückgehalten und gelangen daher nicht in das Innere der Cerebrospinalflüssigkeit. Befinden sich aber an dieser Stelle Parasiten, so sind diese vor dem Angriff des Arzneimittels bewahrt. Diese Frage ist von ganz besonderer Wichtigkeit bei einer für unsere Kolonien so bedeutsamen Erkrankung, der Schlafkrankheit. Schon nach einem kurzen, rasch vorübergehenden Initialstadium, dem Trypanosomenfieber, siedeln sich die Trypanosomen in der Cerebrospinalflüssigkeit an. Ist dieses eingetreten, so sind nach dem oben Gesagten die Heilchancen außerordentlich ungünstige. Professor BRODEN hat auf meine Veranlassung am Kongo jahrelang an schlafkranken Negern Heilversuche angestellt und konstatiert, daß durch eine besonders energische Kombinationsbehandlung mit Salvarsan und zwei verschiedenen trypanosomenfeindlichen Farbstoffen, einem gelben und einem roten (Trypaflavin und Tryparasan), sich bei Patienten, deren Spinalflüssigkeit noch frei von Veränderungen ist, anscheinend in 90% Fällen Heilung des Prozesses erzielen läßt durch eine etwa 3—4 tägige Kur. Ist aber das zentrale Nervensystem schon angegriffen, so versagt auch diese Behandlungsweise.

Aber ich glaube, daß es verfrüht wäre, jetzt schon auch bei dieser Erkrankung die Flinte ins Korn zu werfen, da es sich bei den obigen Beobachtungen wesentlich um eine einmalige intensive Behandlung handelt, und es möglich ist, durch eine



chronisch intermittierende, lange fortgesetzte Therapie schließlich doch dem gewünschten Ziel sich zu nähern.

In dieser Beziehung möchte ich nur darauf hinweisen, daß auch bei der so eminent chronischen Rückenmarksschwindsucht, der *Tabes dorsalis*, eine einzige Injektion nichts nutzt, daß dagegen durch eine lange fortgesetzte Serienbehandlung mit Salvarsan großer Nutzen geschaffen werden kann.

Die Wirkung des Salvarsans ist aber, wie weitere Untersuchungen gezeigt haben, nicht auf die Spirillen- und Trypanosomenerkrankungen beschränkt, vielmehr muß der Angelhaken, welcher das Spiculum des Salvarsans einzufangen imstande ist, offenbar in der Klasse der Parasiten eine weite Verbreitung haben. Scheint es doch sogar, daß auch Erkrankungen wie Scharlach, Pocken und Flecktyphus, weiterhin von reinen Bakterienerkrankungen Milzbrand, Rotz, Rotlauf eine deutliche und günstige Beeinflussung durch Salvarsan erfahren. Ob diese Beeinflussung zur Heilung ausreicht, wag ich nicht zu entscheiden; aber auf jeden Fall ermutigen die bisherigen Beobachtungen, unentwegt auf diesem Pfade fortzuschreiten. Besonders empfindlich gegenüber dem Salvarsan scheinen nach neueren Mitteilungen von HATA die Amöbenformen zu sein, welche die in den Tropen vielfach verbreitete sogenannte Amöbendysenterie, eine eigenartige Ruherkrankung, verursachen. Hierbei konnte HATA durch eine einmalige Salvarsaninjektion in das Blut Heilung erzielen, was um so bemerkenswerter ist, als bei dieser Krankheit der größte Teil der Parasiten im Darmkanal gelegen ist, und offenbar bereits geringste, aus dem Blute dahin gelangende Salvarsanmengen genügen, um die Desinfektion zu bewirken.

Ich habe bis jetzt ausschließlich von Infektionskrankheiten gesprochen. Daß hier durch systematische chemotherapeutische Arbeit auch mit anderen giftenden Gruppen als dem Arsen erfolgreiche Fortschritte zu erwarten sind, zeigen die experimentellen

Studien von CONRADI mit Chloroform bei Typhusinfektionen des Kaninchens. Durch rektale Einverleibung von Chloroformöl oder Chloroformmilch mehrere Tage hintereinander konnten akute und chronische Typhusinfektionen des Kaninchens zur Heilung gebracht werden. Die Versuche wurden dann später durch HAILER, RIMPAN und UNGERMANN durch Verwendung neuer Chemikalien erweitert. Auch die schönen Untersuchungen MORGENROTHS über die Chemotherapie der Pneumokokkenerkrankungen durch Chininderivate wie die vielversprechenden Bemühungen von GRÄFIN VON LINDEN um eine chemotherapeutische Beeinflussung der Tuberkulose durch Kupferpräparate sind zu erwähnen. Aber das Gebiet der Chemotherapie ist ein weit allgemeineres und umfaßt auch solche Erkrankungen, die durch Veränderung der Zelltätigkeit hervorgerufen werden. Und hier sind es an erster Stelle die bösartigen Neubildungen, die das Interesse fesseln müssen. Das Problem ist dabei insofern ein schwieriges, als sicher bei einem Teil der Neubildungen es sich nicht um Infektion handelt, sondern um Abirrung körpereigener Zellen, die so genannte Metaplasie. Die Tumorzellen sind mithin, im Gegensatz zu den Parasiten, nichts dem Körper Fremdartiges, sondern es handelt sich gewissermaßen um feindliche Brüder, und es ist deshalb *a priori* viel schwerer, spezifische Heilstoffe aufzufinden, die nur die kranke Zelle treffen, ohne die gesunde zu schädigen.

Die glänzenden Versuche A. v. WASSERMANNS, das an und für sich unschädliche Eosin als Träger für die zellschädigende Selengruppierung zu verwenden, sind noch in aller Gedächtnis, und es war auch für den Fachmann eine frappierende, *a priori* gar nicht vorauszusehende Tatsache, wie unter dem Einfluß des Eosinselens die rapide Verflüssigung des Tumorgewebes auftritt, an die sich die Resorption und Heilung anschließt.

Ihre volle Bestätigung haben diese Beobachtungen auch durch die späteren Untersuchungen von NEUBERG, der mit komplexen Metallsalzen arbeitet, gefunden.

Das Interesse an diesem Gebiet ist mit Recht ein ganz eminentes, und wir sehen schon jetzt, daß möglicherweise bei der Tumorbekämpfung eine ganze Reihe verschiedener Substanzen, z. B. Radium, Cholin, Kieselsäure, Arsen, Mesothor u. a. eine elektive Zerstörung der Tumorzelle auslösen können. Wenn es sich auch im wesentlichen noch um Tierversuche handelt, so ist auf diesem so unendlich wichtigen Gebiet doch endlich ein Fortschritt in verschiedenster Richtung zu verzeichnen, so daß wir die Hoffnung hegen dürfen, daß es den vereinten Kräften in Zukunft gelingen wird, sei es mit isolierten, sei es mit Kombinationsmethoden, wirklich dieser Geißel der Menschheit Herr zu werden.

Aber die erste Voraussetzung solcher Studien und Erfolge ist das Bestehen wissenschaftlicher, gut ausgerüsteter Forschungsinstitute, in denen die vielfachen und schwierigen Aufgaben, die noch zu lösen sind, bearbeitet werden können. Ich muß es daher mit der größten Freude begrüßen, daß sich den beiden chemischen Kaiser-Wilhelm-Instituten als nächstes das Kaiser-Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie anschließen soll. Wir wissen, daß diese neuen Heimstätten wissenschaftlicher Forschung allein dem erlauchten wissenschaftlichen Interesse und der weit-schauenden Initiative Sr. Majestät ihren Ursprung verdanken. Dafür im Namen der Wissenschaft auch meinerseits ehrfurchtsvollen Dank abzustatten, ist mir Pflicht und Bedürfnis.

Abtötung von verschiedenen pathogenen Parasiten im Tierkörper durch Salvarsan*

Fig. 1
normal

Fig. 2
nach $\frac{1}{2}$ Stunde

Fig. 3
nach 1 Stunde

Einwirkung von Salvarsan auf *Trypanosoma brucei* (Tsetse) in der Maus
(1 ccm 1/400 Salvarsan pro 20 gr Gewicht intravenös)

Fig. 4
normal

Fig. 5
nach 1 Stunde

Fig. 6
nach 4 Stunden

Einwirkung von Salvarsan auf *Spironema gallinarum* im Huhn
(0,1 gr Salvarsan pro kg Gewicht intravenös)

Fig. 7
normal

Fig. 8
nach 1 Stunde

Fig. 9
nach 6 Stunden

Einwirkung von Salvarsan auf *Treponema pallidum* im Kaninchen
(0,1 gr Salvarsan pro kg Gewicht intravenös)

* [See footnote, p. 282, and figs. 1 to 3, Pl. I., figs. 7 to 9, Pl. II., and figs. 14 to 16, Pl. III.]

Schlußbemerkungen zu Abhandlungen über Salvarsan III*

P. EHRLICH

In den nachfolgenden Ausführungen[†] möchte ich einen zusammenfassenden Überblick über den jetzigen Stand der Salvarsantherapie geben und zu einzelnen strittigen Punkten Stellung nehmen. Vielerlei Fragen in der Pathologie der Syphilis und deren therapeutischer Beeinflussung durch Salvarsan haben in dem letzten Jahre dank der intensiven Arbeit vieler Autoren eine Aufhellung oder vollständige Erklärung gefunden.

Wenn ich zunächst wieder mit den *Nebenerscheinungen* beginne, so darf wohl jetzt als feststehend betrachtet werden, dass die *Neurorezidive* von der überwiegenden Anzahl der Autoren als echt syphilitische Prozesse angesehen werden, wie dies von unserer Seite von vornherein betont worden ist. Die Arbeiten von ASSMANN (1), DREYFUS (2), KNICK und ZALOZIECKI (3), FRÜHWALD und ZALOZIECKI (4) u. a. m. haben dies durch ihre Untersuchungen mittels der Lumbalpunktion in vollständiger Weise bestätigt. Die auch durch diese Methode festgestellte vollkommene Analogie der unter Salvarsan beobachteten Affektionen im Zentralnervensystem mit solchen bei Quecksilberbehandlung oder ohne jede Medikation lassen eine andere Deutung als die der syphilitischen Ätiologie dieser Erkrankungen nicht mehr zu und könnten eigentlich die Diskussion über die Neurotropie des Salvarsans als geschlossen ansehen lassen. Auch die von RAVAUT (5), LEVI-BING (6) behauptete Meningotropie des Salvarsans, die sich in einer Verstärkung der Reaktionen der Lumbalflüssigkeit äußern soll, kann durch die Arbeiten von WECHSELMANN (7), DREYFUS (8), ZALOZIECKI (9) als widerlegt betrachtet werden. Zu gleichen Resultaten gelangte BOGDANOW (10), der bei 6 Patienten mit positiver W. R. im Blute, die Spinalpunktion eine Woche vor der intravenösen Salvarsaninjektion (0,3—0,4) und 24 Stunden nach derselben gemacht hat. Es wurden 6—10 ccm Spinalflüssigkeit gewonnen. Unterschiede in den Reaktionen vor und nach der Injektion konnten nicht gefunden werden. Die von den französischen Autoren beobachteten Veränderungen der Lumbalflüssigkeit konnten zwanglos auf eine zu geringe Behandlungsintensität schon bestehender, latent syphilitischer Prozesse im Zentralnervensystem zurückgeführt werden. Haben doch die Beobachtungen von ALTMANN und DREYFUS (11), MARKUS (12) u. a. m. die schon von RAVAUT konstatierte Tatsache aufs neue bestätigt, dass im frühen Sekundärstadium das Zentralnervensystem in einem überaus grossen Prozentsatz erkrankt sein kann, ohne dass manifeste Symptome in Erscheinung treten.

Die Veranlassung noch einmal auf die Frage der angeblichen Neurotropie des Salvarsans zurückzukommen, liegt zunächst in der Tatsache, dass experimentelle Arbeiten des verflossenen Jahres die Haltlosigkeit dieser Anschauung nachgewiesen haben, dann aber auch in dem Grund, dass noch vereinzelte Autoren — zuletzt in einer ausführlichen Arbeit — OBERMILLER (13), die nach der Salvarsanbehandlung beobachteten Affektionen von seiten des Zentralnervensystems auf eine Arsen-schädigung zurückführen. Nach diesem Autor sei die Annahme berechtigt, „dass das Salvarsan eine gewisse Vorliebe für gewisse Hirnnerven besitzt, wie etwa das Blei für gewisse spinale“.

* Reprinted from *Abhandlungen über Salvarsan III*, München: Lehmann, 1913; cf. Bibl. 261.]

† [In weitgehender Weise wurde ich bei der Abfassung nachstehender Schlussbemerkungen von meinem bewährten Mitarbeiter Dr. Benario unterstützt, dem ich dafür meinen ganz besonderen Dank abstatte möchte.]

Wie es sich re vera mit der „Vorliebe“ des Salvarsans für das Gehirn verhält, beweisen die eingehenden und sorgfältigen Untersuchungen ULLMANNS (14) über die Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlichen und tierischen Organismus. ULLMANN hat nach den verschiedenen Applikationsarten die Speicherung des Salvarsans im Organismus untersucht und ganz unabhängig von der Art der Einverleibung gefunden, dass im allgemeinen meist keine, ausnahmsweise nur eine merkbare, dem Blutgehalt entsprechende Spur von Arsen nachzuweisen war, obwohl oft bis zu 20fach höhere Dosen angewendet worden waren, als sie bei den therapeutischen Massnahmen zur Verwendung gelangen. Aus der Zahl seiner Tierversuche führe ich nur einige an, die die Frage der Speicherungsverhältnisse am besten illustrieren:

VI. Versuch. Einem 1250 g schweren Kaninchen wurden am 26. XI. 0,2 g Hyperideal in 70—75 g Kochsalzlösung 0,6 Proz. mit NaHO schwach alkalisch gemacht — langsam injiziert. Das Tier ging unter Krämpfen und Lähmungserscheinungen ungefähr 12 Minuten später ein. Während der Agonie wurde das Tier entblutet. Der Sektionsbefund ergab keine bestimmte Todesursache. Da eine Embolie nicht nachweisbar war, war der Tod wahrscheinlich durch Schock oder Herzlähmung infolge der relativ grossen Menge einer vielleicht kühleren und zu konzentrierten Lösung erfolgt.

Untersucht wurden 5 Organe, und zwar: 1. Magen-Darmtrakt samt Inhalt, 2. Leber, 3. beide Nieren, 4. das Gehirn und 5. ein grösserer Teil des Blutes und etwas Urin.

Es wurden gefunden in:

Leber	86 g	2,8 mg,
Nieren	12 g	0,2 mg,
Gehirn	8,7 g	keine Spur,
Magen, Darm samt Inhalt, zusammen	180 g	9,9 mg,
in einigen Tropfen Urin eine deutliche Spur. Dauer des Versuches 12 Minuten.		

Diese Zahlen wurden bei 1—3 zur Hälfte als Phosphormagnesium-Ammoniumarseniat, bei den anderen 4—5 direkt als Metallspiegel in dem Marsh-Apparat gewogen.

VII. Versuch: Am 13. III. sowie am 17. und 25. III. wurden einem 1350 g schweren Kaninchen jedesmal in ca. 50 ccm 125 mg käuflichen Salvarsans alkalisch in physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Das Tier, das die ersten Eingriffe recht gut vertragen hatte, starb kurz nach der dritten (letzten) Injektion, das ist am 12. Tage nach der ersten Injektion; wahrscheinlich durch den Schock des Eingriffes vielleicht infolge der Toxizität der stärker konzentrierten Lösung. Entblutung in der Agonie.

Gefunden wurden in:

Leber	42 g	4,8 mg,
Nieren	11 g	0,4 mg,
Herz samt etwas Blut im Ventrikel	8 g	0,3 mg,
Gehirn	11 g	eine deutliche Spur,
Knochen	22 g	eine deutliche Spur,
Blut	25 g	12,8 mg,
Magen, Darm s. Inhalt ca.	148 g	14,2 mg,
Milz	2,8 g	0,2 mg,
Hoden	3 g	eine deutliche Spur.

Versuchsdauer 12 Tage.

ULLMANN zieht aus seinen eigenen Versuchen das Fazit:

„In den entbluteten Gehirnsubstanz wurden überhaupt niemals nach einmaliger Injektion, in den seltensten Fällen bei mehrmaliger parenchymatöser Injektion mit hohen Dosen, geringe und dann auch immer nur unwägbare As-Mengen nachgewiesen, eine Tatsache, welche wohl an und für sich auf fehlenden oder doch relativ sehr geringen Grad von Neurotropie schliessen lässt. Seither ist auch von den Beobachtern der Nervenschädigung des Salvarsans die Ursache der letzteren auf die Gefässerkrankungen, die heftige Reaktion der restierenden luetischen Singulärprodukte auf das Präparat und auf eine reaktive hämorrhagische Enzephalitis (RILLE und E. FINGER und sehr viele andere) bezogen worden, nicht aber auf besondere Avidität des Salvarsans zur Nervensubstanz.“

„Das Gehirn bzw. die Nervensubstanz als solche enthält jedoch selten und dann nur minimale, quantitativ nicht bestimmbar Mengen, die wesentlich kleiner sind als die nach Applikation anorganischer Arsenverbindungen, meist sogar überhaupt kein Arsen. Diese Tatsache spricht gegen die Neurotropie des Salvarsans. Dies gilt insbesondere für einmalige oder seltene Salvarsanapplikationen und bei intakten Ausscheidungsorganen.“

Mit den von ULLMANN konstatierten experimentellen Befunden decken sich vollständig die früheren Befunde von BORNSTEIN (15), sowie neue von MOREL und MOURQUAND (16), ferner eine Beobachtung von MCINTOSH und FILDES (17), die bei einem nach Salvarsanbehandlung gestorbenen Kinde das Gehirn zum Unterschiede von den anderen Organen frei von Arsen fanden und die aus diesen Befunden die Schlussfolgerung ziehen, dass nach dem Satz „*corpora non agunt nisi fixata*“ von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen Nervenaffektion und Salvarsanwirkung nicht die Rede sein kann.

Mit den Resultaten dieser chemisch-biologischen Untersuchungen stehen vollständig im Einklang die *histologischen* Befunde, die DOINIKOW am Zentralnervensystem von *Kaninchen* erhoben hat, denen über einen längeren Zeitraum Dosen, ähnlich denen bei der Behandlung des Menschen verwandten, injiziert worden waren. Herr Dr. DOINIKOW wird seine Untersuchungen demnächst publizieren und ich werde später noch ausführlich darauf zurückkommen. An dieser Stelle möchte ich nur erwähnen, dass selbst solche Tiere, die mit *maximalen* Gesamtdosen behandelt worden waren, wie solche beim Menschen wohl niemals zur Anwendung gelangen, *keine histo-pathologischen* Veränderungen im Nervensystem aufwiesen.

Ich lasse auszugsweise ein Protokoll eines derart behandelten Tieres folgen:

Kaninchen 2300 g.

Erhielt:	5 mal	0,025 per kg Salvarsan intravenös
	14 „	0,03—0,035 per kg Salvarsan intravenös
	30 „	0,04 per kg Salvarsan intravenös
	15 „	0,05 per kg Salvarsan intravenös

Im ganzen 64 Injektionen mit einer Gesamtdosis von ca. 6,8 g Salvarsan innerhalb eines Zeitraumes von 139 Tagen. Endgewicht: 3000 g.

Sprechen also alle diese Ergebnisse gegen die Tatsache, „dass dem Salvarsan als dem auslösenden Moment die Hauptrolle bei der Entstehung der Neurorezidive kommt“, so wird andererseits ihre syphilitische Provenienz durch die erwähnten verschiedenen Untersuchungsergebnisse (Liquorveränderungen, Mangel des chemischen Nachweises, Mangel von histologischen Veränderungen) vollständig gesichert. Die Beweiskette wird aber vollständig geschlossen durch einen Fall, den NICHOLS und HOUGH (18) veröffentlicht haben. Es gelang den Autoren, durch Überimpfen der Spinalflüssigkeit eines an einem Neurorezidiv erkrankten Patienten, auf ein Kaninchen, einen typischen Primäraffekt am Hoden zu erzeugen. Ich möchte diesen Fall des hohen Interesses halber, das er bietet, auszugsweise mitteilen:

Mann, 25 Jahre, Elektriker der Kriegsmarine, Primäraffekt September 1911.

2. November W.-R. negativ.

20. November Exanthem am Körper, Muskel- und Gelenkschmerzen.

25. November 0,6 *Salvarsan* intravenös. Erhebliche Besserung.

16. Dezember zweite Injektion 0,6 intravenös.

24. Dezember zum Dienst entlassen.

Mai 1912 Störungen von seiten des Zentralnervensystems (langsame Antworten, unzusammenhängende Sprache, Gedächtnisschwäche, Muskelparese des rechten Beines, Fazialisparese, Reflexsteigerung, leicht ataktischer Gang.)

W.-R. am 6. Juni 1912 stark positiv.

8. Juni Hospitalaufnahme.

13. Juni: W.-R. im Blute stark positiv.

23. Juni: 510 Zellen im Lumbalpunktat, Wassermann negativ (im Liquor), Eiweißvermehrung.

30. Juni: 480 Zellen.

Mit diesem Lumbalpunktat Kaninchenimpfung.

2. Juli: 828 Zellen. Wassermann negativ. 0,9 *Neosalvarsan*.

9. Juli Wassermann im Blute negativ, erhebliche Besserung des psychischen Verhaltens.

11. Juli Sprachstörung, die im Laufe knapp einer Woche sich zu einer motorischen Aphasie ausbildet, ohne Änderung im sonstigen psychischen Verhalten des Patienten. Leichte Retinitis auf beiden Seiten.

15. Juli: 151 Zellen, Eiweissvermehrung, W.-R. negativ, 2. Injektion 0,9 Neosalvarsan intramuskulär.
22. Juli: 102 Zellen, W.-R. im Blut und Liquor negativ.
28. Juli: Luetinreaktion positiv.
30. Juli: 51 Zellen, 3. Injektion 0,9 Neosalvarsan intramuskulär, Jod innerlich und Hg-Inunktionen.
13. August: 41 Zellen, Eiweissvermehrung.
7. September: 18 Zellen, leichte Eiweissvermehrung, erhebliche Besserung der Aphasie, Reflexsteigerung, Babinski auf der rechten Seite. Es bestand noch eine merkliche Schwäche des Ganges, Zungendeviation nach der rechten Seite und geringer Tremor.
28. September: 12,5 Zellen. Besserung der Symptome hat angehalten.

Dieser Fall ist in verschiedenster Beziehung instruktiv und bestätigt vollständig die Ansichten, die über die Entstehung der Neurorezidive ausgesprochen worden sind. Es handelt sich hier zweifellos um einen schon von Anfang an schweren Fall von Syphilis, dessen Muskel- und Gelenkschmerzen vielleicht schon durch Affektion des Zentralnervensystems bedingt waren. Der Patient erhielt während des frühen Sekundärstadiums eine vollständig insuffiziente Behandlung durch im ganzen zwei Salvarsaninjektionen. Aber gerade dieses Stadium erfordert ja, wie ich dies immer wieder betont habe, die energischste und intensivste Behandlung, wie sie insbesondere von GENNERICH (18a) stets gefordert und durchgeführt wurde. Seitdem die Mehrzahl der Autoren zur Behandlung mit multiplen Salvarsaninjektionen oder zur kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung im frühen Sekundärstadium übergegangen ist, haben eine grosse Reihe von Beobachtern keine Neurorezidive mehr gesehen, wie z. B.: AUDRY (19), BALLENGER und ELDER (20), BARCSAY (21), BETTMANN (22), BRUHNS (23), BUJES (24), CHRELITZER (25), McDONAGH (26), EMERY (27), GIBBARD (28), KANNENGIESSER (29), LEREDDE (30), RISSOM (31), SAYNISCH (32), SCHMITT (33), SCHOLTZ (34), SPIETHOFF (35), STEYRER (36), VERMIN (37) u. a. m.

Es bestätigt sich also aufs neue die Erfahrung, dass die Zahl der Neurorezidive im umgekehrten Verhältnis steht zur Intensität der Behandlung, d. h. dass sie um so seltener sind und bis auf 0 zurückgehen, je energischer das für sie am meisten in Betracht kommende sekundäre Frühstadium behandelt wird. Diese Ansicht äussert auch JADASSOHN (37*), aus dessen Klinik DÖSSEKKER eine Reihe von Neurorezidiven publiziert hat zu einer Zeit, als eben die intensive Behandlung noch nicht inauguriert war. JADASSOHN betont: „Es scheint, als wenn sie (sc. Neurorezidive) seltener auftreten, wenn man häufiger, bzw. länger und energischer mit Salvarsan oder kombiniert mit Hg behandelt.“ In einer erst kürzlich erfolgten freundlichen Zeitschrift bestätigt er diese Erfahrung, und führt das Ausbleiben der Neurorezidive (er hat nur noch *einen ganz leichten Fall* gesehen) auf die Vermehrung der Salvarsaninfusionen und auf die Einführung der kombinierten Therapie zurück.

Auch WEINTRAUD, aus dessen Material die Statistiken von GERONNE und GUTMANN stammen, teilt vollständig diese Anschaufung. In gleichem Sinne spricht auch die Zusammenstellung von FEHR (38), bezüglich der im Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin zur Beobachtung gelangten Fälle von Neuritis optica, über deren zeitliches Auftreten sich der Autor folgendermassen äussert: „Von den 11 Fällen von Neuritis optica nach Salvarsan stammen 7 aus dem 1. Jahre, 3 aus dem 3. Halbjahr und nur 1 aus dem letzten Halbjahr; in letzterem lag noch dazu die Affektion $\frac{3}{4}$ Jahre zurück, so dass von den im letzten Halbjahr behandelten Kranken überhaupt kein Fall von Neuritis optica mehr gesehen wurde.“

In gleicher Weise berichtet BARCSAY (l. c.), der bei 269 Lueskranken (93 Primärsklerosen, 169 Lues II), 7 Fälle von Neurorezidiven beobachtet hat, die einerseits durch erneute Hg-Salvarsanbehandlung behoben wurden und andererseits zu jener Zeit vorkamen, als die kombinierte Hg-Salvarsanbehandlung noch nicht angewendet worden war. „Seit der Salvarsankur eine Hg-Behandlung vorausgeschickt wird, gelangen diese Nervenschädigungen nicht mehr zur Beobachtung.“

Es heisst also den Tatsachen Zwang antun, wenn noch einzelne Autoren, da nun einmal die neurotoxische Wirkung des Salvarsans nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, auf die für Gehirnlues prädisponierende Rolle des Salvarsans rekurrieren; denn es ist absolut unverständlich, dass gerade die Patienten, bei denen eine energische Salvarsanbehandlung doch an erster Stelle diesen Effekt hätte hervorrufen müssen, von einer Nervenlues befreit bleiben, oder dass ein schon erkranktes Nervensystem durch erneute Zufuhr von Salvarsan klinisch und sero-histologisch gebessert und geheilt würde. Andererseits sprechen auch die unter Quecksilberbehandlung oder ohne jede Medikation aufgetretenen Neurorezidive vollkommen gegen diese Auffassung. Seitdem man den Veränderungen des Zentralnervensystems im frühen Sekundärstadium der Lues erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt hat, hat sich auch die Zahl der unter Quecksilber oder ohne Behandlung beobachteten Neurorezidive erheblich gesteigert. So berichtet KNICK (39), dass unter den an der Leipziger Universitäts-Ohrenklinik seit Oktober 1909 beobachteten 29 Fällen von *Akustikusstörungen* bei Frühluetischen 18 mit Salvarsan, 2 mit Quecksilber vorbehandelt und 9 ganz unbehandelt waren. Wir finden also zwischen den mit Quecksilber behandelten oder unbehandelten Fällen und den mit Salvarsan behandelten ein Verhältnis von 1 : 1,6, also keineswegs eine exorbitant hohe Verhältnisziffer auf dem Konto des Salvarsans. Auch in der bekannten Zusammenstellung von BENARIO (39*) findet sich die fast gleiche Relation zwischen den mit Quecksilber behandelten resp. gar nicht behandelten und den mit Salvarsan behandelten Fällen; nämlich 1 : 1,7. Diese Zahlen werfen auch ein Licht auf die Häufigkeit der Neurorezidive. Es wurden in einer einzigen Klinik 11 Akustikusstörungen ohne Salvarsanbehandlung beobachtet, während FREY (40) aus der Weltliteratur nur 31 Fälle zusammenstellen konnte. Wenn also eine einzige Klinik in relativ kurzem Zeitraum eine Summe von Fällen beobachten konnte, die über = $\frac{1}{3}$ der früher in der Weltliteratur niedergelegten Beobachtungen ausmacht, so kann sich dies nur aus der verschärfsten und verfeinerten Beachtung erklären, da ja die Medikation und die übrigen Verhältnisse die gleichen geblieben sind.

Im gleichen Sinne bezüglich der Häufigkeit der Akustikusstörungen sprechen die Zusammenstellungen, die RIGAUD (41) aus dem Material von ESCAT, dem Oto-Laryngologen der Hôpitaler von Toulouse, gemacht hat, das die Fälle der Privatpraxis und die der Krankenhäuser umfasst. Obwohl nach den Angaben des Autors die Zahlen unvollständig sind, insofern als die Fälle der beobachteten Störungen in der Privatpraxis weit zahlreicher sind als die in den Krankengeschichten niedergelegten, so konnte er doch unter 581 Fällen von Syphilis 61 Fälle frühzeitiger oder späterer syphilitischer Labyrinthitis ausfindig machen. Das sind 10,4 Proz. Nach den eigenen Angaben ESCATS bleibt aber diese Ziffer erheblich hinter der Wirklichkeit zurück, da er, wie er selbst zugesteht, mehr als einen Fall früher nicht erkannt resp. verkannt hat. In der gleichen Arbeit von RIGAUD findet sich die Angabe, dass AUDRY in den letzten 20 Monaten 8 Fälle von Labyrinthitis syphilitica, welche fast ausschliesslich frühzeitig waren, beobachtet hat. Nur einer dieser Kranken hatte Salvarsan erhalten; er hatte 5 Jahre vorher eine Otitis durchgemacht. Zum Schluss möchte ich dann aus der erwähnten Arbeit von FEHR I. c. eine Zusammenstellung anführen, die er aus dem mit Salvarsan behandelten Material des Rudolf-Virchow-Krankenhauses gewonnen hat. Er sagt folgendes:

„Bei unseren Untersuchungen vor der Salvarsanbehandlung fanden wir in 2,2 Proz. der Fälle *Neuritis optica*, bei den 451 mit Salvarsan behandelten und nachuntersuchten Fällen 11mal, das ist fast derselbe Prozentsatz, nämlich 2,4 Proz. Von anderen Stationen unseres Krankenhauses, auf denen bisher die Salvarsanbehandlung nicht eingeführt ist, sind mir im Laufe der letzten 2 Jahre 14 Fälle von *Neuritis optica* bei Lues II überwiesen. Sie entstammen einem Material, das ungefähr dem mit Salvarsan behandelten Lueskranken gleichkommt. Da nur Patienten mit Sehstörungen

oder Zeichen von Lues cerebri von diesen Abteilungen zur Untersuchung gesandt wurden, wir aber gesehen haben, dass in der Mehrzahl der Fälle die syphilitische Neuritis optica ohne jede Störung verläuft, so ist bei uns das Vorkommen der Neuritis optica als Quecksilberrezidiv sicher nicht seltener zu beobachten als nach Salvarsan.“

Ich glaube nun, dass durch diese Beobachtungen, denen sich leicht noch andere anreihen lassen, die Ansicht einzelner Autoren, welche dem Salvarsan eine toxische Eigenschaft und damit eine provokatorische Rolle für die Entstehung der Neuro-rezidive zuschreiben, definitiv widerlegt ist und dass durch die intensive Behandlung die Neurorezidive und damit auch die Diskussion über dieselben beseitigt sind. Dass eine nicht suffiziente Behandlung mit Salvarsan insofern provokatorisch auf eine Lues cerebri wirken kann, dass sie die Entstehung eines syphilitischen Prozesses im Zentralnervensystem nicht verhindert, ist von uns nie in Abrede gestellt, vielmehr immer betont worden; ebenso aber auch, dass Hg-Medikation dies noch in höherem Masse tut.

Ich wende mich nun zu den *Todesfällen* und möchte in erster Linie auf meine Ausführungen, die ich im 2. Band der gesammelten Abhandlungen niedergelegt habe, rekurrieren. Ich habe damals verschiedene Gruppen zusammengefasst, denen ich heute keine neuen hinzuzufügen habe. Durch eine sorgfältigere Indikationsstellung bei Patienten, die Affektionen des Herzens oder des Zentralnervensystems aufwiesen, und durch die Verwendung geringerer Dosen, wenn solche in Behandlung genommen worden sind, ist die Zahl von Unfällen in dieser Kategorie glücklicherweise ganz selten geworden. Die Beobachtungen der letzten Monate haben auch ergeben, dass man bei *Gravidien* mit der Dosierung vorsichtig sein muss, da bei ihnen, wie es scheint, die Ausscheidungsverhältnisse geändert sind. Mit aller Entschiedenheit möchte ich aber dagegen protestieren, dass Fälle, wie ein solcher von KLIENE-BERGER (42) publiziert worden ist, dem Salvarsan als solchem zur Last gelegt werden. Ich gebe nachfolgend die Krankengeschichte wieder:

M. A., 25jähr. Kellnerin, Aufnahme 27. März 1912, Tod 25. Mai 1912. Keine Heredität. Abgesehen von Masern, Diphtherie, Gonorrhöe nicht ernstlich krank. Gravidität seit Oktober 1911. Seit 14 Tagen Ulcera der Genitalien, seit 10 Tagen makulo-papulöses Exanthem. Status: Mittelgross, mässig kräftig, mässig ernährt. Chronische Angina, chronische Pharyngitis, Graviditas sext. mens. Makulo-papulöses Exanthem. Breite Kondylome ad anum und ad vaginam, geringe Drüsenschwellungen, Wa.-R. positiv. Verlauf: Schmierkur, Hydrarg. 4,0 g, jeden 7. Tag Ol. Hydrarg. sal. intraglutäal. Am 29. März 0,2 Salvarsan intraglutäal. Am 3. April 1,2 g Salvarsan intravenös. Danach T. = 38,2, Urtikaria von der Injektionsstelle ausgehend und rasch verschwindend, sonst keine Erscheinungen. Die Quecksilberkur wird wiederholt wegen Stomatitis ausgesetzt. Am 22. Mai (2. Tag der 6. Quecksilberkur) 0,6 Salvarsan intravenös. Am 23. Mai leichte Schwelling, besonders der linken Parotis, mässige Teilnahmslosigkeit, Apyrexie. Am 24. Mai T. = 37,4, Zunahme der Parotisschwellung, Benommenheit, tonisch-klonische Krämpfe, Eklampsiebehandlung nach STROGANOFF (Morphin, Chloral). Am 25. Mai früh tiefes Koma, T. = 37,5. Stertoröse Atmung, zeitweilig Cheyne-Stokes. Wechselnde tonische Starre beider Körperhälften, normaler Augenhintergrund, schwache Schleimhautreflexe, Babinski. Mässig lebhafte Sehnenreflexe, Lumbalpunktion niedriger Druck, klare Flüssigkeit, 25 Zellen im Kubikmillimeter (Lymphozyten), mässige Eiweissreaktion. Nonne: Opaleszenz, Spur Zucker. Blut: Hb, Sahli 69 Proz., R. 4428340, W. 12 850 (Ly. 15 $\frac{1}{3}$ Proz., Po. 84 $\frac{1}{3}$ Proz., Uebg. 13 Proz., ein zweifelhafter Myelozyt: 300 W.). Ansteigende Temperatur. Exitus um Mitternacht. (Eine Entbindung des lebenden Kindes am 25. Mai wurde abgelehnt.) Autopsie: Gehirn etwas weiche Konsistenz, Hirnhäute nicht getrübt, nicht verdickt, etwas injiziert, ausgedehnte frische Erweichungen beiderseits im Zentrum semiovale, zahlreiche kleine Blutungen im Grosshirn; in den grossen Ganglien, im Hirnstamm keine Blutungen. (Mikroskopisch zahlreiche kleine Blutungen vielfach deutlich in der Umgebung von Kapillaren.) An einzelnen Stellen auffallend viel polynukleäre Leukozyten in den kleinen Gefäßen. Es dürfte sich um toxische Blutungen handeln (STUMPF). In den Lungen Hypostasen im Beginn. Herz, grosse Gefässe, Halsorgane, parenchymatöse Unterleibsorgane ect. ohne Besonderheiten (auch mikroskopisch). Fast ausgetragenes, frisch totes Kind ohne luetische Signa.

Es ist leicht verständlich, dass bei einer Patientin diese getürmten Dosen unheilvolle Folgen hervorrufen mussten, zumal bei einer Graviden, deren Ausscheidungsvermögen auch für Quecksilber, wie aus dem Auftreten wiederholter Stomatitis her-

vorgeht, herabgesetzt war. Diese Beobachtung allein schon hätte zu einer grösseren Zurückhaltung bei der Applikation weiterer Salvarsandosen führen müssen, zumal vorher die exorbitant hohe Dosis von 1,2 g Salvarsan intravenös gegeben war, nach welcher auch eine Urtikaria auftrat, die vielleicht auf eine individuelle oder durch die Gravidität bedingte Überempfindlichkeit hinweisen und bei der ferneren Behandlung hätte in Betracht gezogen werden können. Wenn auch aus Versehen die Dosis von 1,2 g (die unter den hunderttausenden von Injektionen vielleicht so oft angewandt wurde, dass man es an den Fingern der Hand abzählen kann, und dann auch nicht bei schwächlichen, gravidien Frauen) injiziert war, so war sie doch dem Organismus einverlebt und musste von diesem verarbeitet werden. Dazu gesellte sich noch die Parotisschwellung mit leichter Temperatursteigerung, die vielleicht auf den Verlauf der Injektion nicht ohne Einfluss gewesen sein dürfte, denn wie schon RUHEMANN (43), der auf den latenten Mikrobismus hingewiesen hat, GENNERICH (44), WECHSELMANN (45), DREYFUS (46) hervorgehoben haben, dürfen nur solche Patienten injiziert werden, die vollkommen wohl sind und bei denen der latente Mikrobismus ausgeschaltet werden kann.

Die Ursache der Todesfälle unter den Erscheinungen der Hirnschwellung muss ja im allgemeinen als ein komplexer Vorgang angesehen werden, der sich aus verschiedenen Faktoren zusammensetzt. In dieser Beziehung ist der Hinweis von SCHRIDDE (47) sehr wertvoll, der bei 2 Fällen, die nach einer Salvarsaninjektion ad exitum gekommen waren, einen typischen *Status thymo-lymphaticus* erheben konnte. Es handelte sich in dem einen Fall um einen 11 jährigen, an Scharlach erkrankten Knaben, der wenige Stunden nach der am 4. Krankheitstage vorgenommenen Salvarsaninjektion verschied und im 2. Fall um eine 50jährige Frau, bei der die klinische Diagnose auf Lebersyphilis lautete, die 7 Stunden nach der Injektion starb und bei der die Sektion einen *Gallenblasenkrebs* mit *Lebermetastasen* ergab. Die beiden Fälle sind von RINFLEISCH (48) ausführlich beschrieben worden; dieser Autor glaubt, dass die Koinzidenz der blutdruckniedrigenden Wirkung des Thymussekretes mit einer solchen des Salvarsans für den tödlichen Ausgang, der unter dem Bilde des Kollapses erfolgte, verantwortlich gemacht werden muss. Jedenfalls ist es notwendig, auf einen event. *Status lymphaticus* vor einer Salvarsaninjektion sorgfältig zu achten. Nach den Erfahrungen SCHRIDDES gehören blonde Menschen zu der Kategorie, bei denen man die Anomalie des *Status lymphaticus* besonders häufig findet. Klinisch lässt sich nach den Angaben dieses Autors dieser Zustand am besten in einer stets vorhandenen Hyperplasie der Zungenbälge am Zungengrund konstatieren, auch selbst dann, wenn diese Konstitutionsanomalie nur in mässigem Grade ausgebildet ist. Ist dieser Befund erhoben, so muss natürlich die Untersuchung auch auf die anderweitigen Erscheinungen des *Status lymphaticus*, auf Dilatation und Hypertrophie des linken Herzventrikels, auf die Lymphozytose des Blutes, auf das Vorhandensein von Lymphknoten etc. zu richten sein.

Des weiteren wird es notwendig sein, der Urinsekretion in quantitativer Hinsicht erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken, worauf in letzter Zeit WECHSELMANN (49) hingewiesen hat, besonders dann, wenn mit der Salvarsankur eine solche mit Quecksilber kombiniert ist. „*Sorgfältige Beachtung der Diurese bei Anwendung des Salvarsans, ebenso genaueste chemische und mikroskopische Untersuchung des Urins, ganz besonders bei kombinierter Behandlung*“ bildet nach WECHSELMANN eine der Kautelen, die bei der Salvarsaninjektion zu beachten sind.

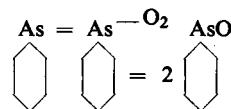
Des weiteren möchte ich noch erwähnen, dass man vorsichtigerweise vor der Salvarsaninjektion auch darauf fahnden muss, ob der betreffende Patient nicht kürzere oder längere Zeit vorher ein *Schädeltrauma* erlitten hat, und dies besonders bei solchen Leuten tun, die z. B. durch Fall vom Pferd, wie Militärpersonen etc., solchen Verletzungen besonders häufig ausgesetzt sind. Ich verweise in dieser Beziehung auf einen Fall, den KANNENGIESSER (cf. Seite 70 dieses Buches) beschrieben

hat, in welchem gleich nach der intravenösen Injektion von 0,5 Salvarsan über Schwindel und Übelkeit geklagt wurde, nachmittags sich ein 1½ stündiges Koma einstellte und noch 14 Tage lang starker Kopfschmerz bestand. Nachträglich hatte sich herausgestellt, dass der Patient 4 Tage vorher ein Kopftrauma erlitten hatte, als dessen Folge noch ein Hämatom am Hinterkopf festgestellt werden konnte. Eine ähnliche Beobachtung wurde von HARTMANN jüngst auf einer Versammlung südwestdeutscher Dermatologen mitgeteilt. —

Ich wende mich nun zur Besprechung des

Neosalvarsans.

Auf Grund gewisser Beobachtungen, die ich bei Untersuchung der Arsenverbindungen gemacht, bin ich zu der Anschauung gelangt, dass die schweren Erscheinungen, besonders diejenigen von seiten des zentralen Nervensystems zum teil dadurch zustande gekommen sind, dass sich durch Hinzutritt von Luft die ausserordentlich empfindlichen Arsenoverbindungen in den Typus der Arsenoxyde umwandeln, nach dem Schema



die ausserordentlich viel toxischer sind als die entsprechende Arsenoverbindung.

Um diesem Übelstande zu begegnen, habe ich nun versucht, Zusätze zu ermitteln, die verhindern, dass die alkalischen Salvarsanlösungen der Oxydation anheimfallen. Es konnten hier nur sehr sauerstoffgierige Körper in Betracht kommen. Unter diesen hat sich das *Hydraldit*, ein in der Färberei vielverwandtes Reduktionsmittel besonders gut bewährt. Es zeigte sich, dass, wenn einer alkalischen Salvarsanlösung eine entsprechende Menge Hydraldit zugesetzt wird, diese Lösung trotz Zutritt von Luft eine Steigerung der Toxizität nicht erfährt. Als ich nun im weiteren Verfolg dieser Beobachtung die originäre Salvarsanlösung (Dichlorhydrat des Dioxydiamido-arsenobenzols) mit Lösung von Hydraldit versetzte, entstand alsbald ein starker Niederschlag, der sich bei Zusatz von dünner Sodalösung leicht und mit neutraler Reaktion auflöste. Es war also dadurch bewiesen, dass der ursprüngliche Niederschlag unverändertes Salvarsan nicht mehr darstellte, da dieses in dünner Sodalösung unlöslich ist und seine alkalischen Lösungen, selbst diejenigen, die dem Monophenolat entsprechen, starke alkalische Reaktion (z. B. gegen Phenolphthalein) besitzen. Je nach den Versuchsbedingungen kann nur eine oder können beide Amido-gruppen des Salvarsans diese Substitution erfahren. Das Neosalvarsan stellt die Monoverbindung dar, da sich gezeigt hat, dass schon der Rest einer einzigen stark sauren Gruppe für die neutrale Löslichkeit ausreicht¹.

Nachdem durch Tierversuche festgestellt war, dass durch die Einführung einer Säuregruppe eine Entgiftung des Präparates eingetreten, fragt es sich, ob damit auch eine Abschwächung des Heilwertes sich eingestellt hätte. Von seiten der Höchster Farbwerke wurden uns zahlreiche Präparate zur Verfügung gestellt, welche einen Essigsäurerest und die Methansulfosäure enthielten, ebenso Präparate, welche nach analogen Vorgängen hergestellt wurden, indessen zeigte es sich, dass die Heilwirkung bei all diesen Präparaten zu gering war. Anders bei den mit Hydraldit hergestellten Präparaten, die bei der Toxizitätsprüfung sowohl, als auch in Bezug auf die Heilwirkung als Ersatz des Salvarsans dienen konnten. Herr Dr. CASTELLI (50) hat im Georg-Speyer-Haus zahlreiche Heilversuche angestellt, sowohl bei Spirillen-

¹ Diese Versuche wurden Anfang des Jahres 1911 durchgeführt und am 4. Mai von den Höchster Farbwerken der gesetzliche Schutz nachgesucht. Die öffentliche Auslegung dieser Patentanmeldung erfolgte am 14. Dezember 1911. Dr. Mouneyrat publizierte am 10. Februar 1912 einige kurze und belanglose Angaben über den gleichen Gegenstand. Bei dieser Sachlage kann von einer Priorität Mouneyrats, die er zu beanspruchen sich gestattet hat, keine Rede sein, da jedem Fachmann, und speziell Herrn Mouneyrat, der sich schon früher als ein sehr genauer Kenner und Bearbeiter unserer Patente erwiesen hat, diese Tatsache unbedingt bekannt sein musste.

als auch Spirochätenkrankungen, die die prompte Heilwirkung des Neosalvarsans beweisen. Die nachfolgende Tabelle ergibt einen Überblick über die erhaltenen Resultate als Ergebnis zahlreicher Versuche:

(Tabelle siehe nächste Seite [p. 467])

Bei der Syphilis der Kaninchen ergab sich sogar die bemerkenswerte Tatsache, dass die heilende Dosis des Neosalvarsans um die Hälfte kleiner war, als die des Salvarsans, d. h. dass die Heilwirkung des ersteren doppelt so stark war, wie die des Salvarsans. Die sterilisierende Dosis des Neosalvarsans bei der Syphilis am Skrotum des Kaninchens bewegt sich zwischen 0,03 und 0,04 g pro Kilogramm Gewicht. Da das Neosalvarsan nur zwei Drittel Salvarsan enthält, so ergibt sich auf Salvarsan berechnet eine Dosis von 0,02 bis 0,027 g pro Kilogramm. Die intravenöse Injektion einer alkalischen Lösung von Salvarsan bringt aber erst in einer Dosis von 0,06 pro Kilogramm die Spirochäten sofort zum Verschwinden.

Nach diesen Versuchen am Tier, welche die geringere Toxizität und die nicht beeinträchtigte, ja sogar vermehrte Heilwirkung des Neosalvarsans bewiesen, konnte das Neosalvarsan ohne Bedenken in die Therapie der menschlichen Syphilis eingeführt werden. Die Vorteile seiner leichteren Löslichkeit und seiner neutralen Reaktion liessen seine Anwendung noch mehr indiziert erscheinen, zumal auch die Zufügung von Alkali bei seiner Lösung ausgeschaltet wurde. Gerade die Überalkalisierung der Salvarsanlösungen hat ja in der Praxis zu manchen Übelständen geführt (DARIER und COTTONET). Zu diesen Vorteilen der Löslichkeit gesellte sich als nicht minderer Vorzug des Neosalvarsans einerseits seine geringe Reizung, wenn es auf die Schleimhäute appliziert wurde und andererseits die starke Resorbierbarkeit derselben, wie durch Tierversuche von Herrn Dr. CASTELLI festgestellt wurde. CASTELLI konnte bei der experimentellen Erprobung am Kaninchenauge feststellen, dass eine 2,5 proz. Lösung von Neosalvarsan von der Augenbindehaut fast reizlos, d. h. nur unter Auftreten eines leichten Grades von rasch vorübergehender Hyperämie vertragen wurde. Von grossem Interesse, weil die Resorbierbarkeit des Präparates beweisend, sind die Versuche an Kaninchen mit generalisierter Syphilis, die auch die Erscheinungen von Keratitis parenchymatosa darboten. Die Einträufung von Neosalvarsanlösung in die Bindehaut des einen Auges zeitigte nicht nur eine Heilwirkung des behandelten Auges, sondern auch eine solche des nicht instillierten Auges. Ich lasse ein Versuchsprotokoll aus der Arbeit von CASTELLI folgen:

Kaninchen No. 1. 17. Mai 1911: Erste intravenöse Injektion einer Aufschwemmung von Spirochaeta pallida in Kochsalzlösung. 27. Mai 1911: zweite Injektion. Keine Erscheinung bis zum 5. März 1912 (jedes Kaninchen wird wöchentlich regelmässig beobachtet und immer von den anderen getrennt gehalten). 5. März 1912: intensive Hyperämie der Konjunktiva auf beiden Seiten; die Augapfelbindehaut ist von einem engen Gefässnetz überzogen, das sich über die Hornhaut bis zum Mittelpunkt ausdehnt; die Hornhaut ist ganz und gar stark getrübt, hat eine gleichmässige Färbung angenommen, weiss-bläulich-opalartig. An den folgenden Tagen nehmen diese Veränderungen an Intensität zu; am 28. März ist die Hornhaut beiderseitig undurchsichtig. An diesem Tage beginnt die Darreichung von Neosalvarsan in den Konjunktivalsack des linken Auges; man lässt sie zweimal täglich einträufeln mit einer Lösung von 2,5 Proz.; schon nach wenigen Tagen bemerkt man eine wesentliche Besserung in dem Zustand des behandelten Auges. Am 14. April ist die Hornhaut links nur noch leicht getrübt; man bemerkt ein Gefäß weder auf der Hornhaut noch auf der Bindehaut. Das Auge rechts zeigt eine sehr merkliche Besserung; die Hornhaut auf dieser Seite ist jedoch noch etwas trübe und hyperämisch. Man unterbricht die Darreichung von Neosalvarsan. Am 20. April ist die Hornhaut links vollständig klar; diejenige rechts ist noch etwas trüb und hyperämisch. Am 29. April ist die Hornhaut links wieder etwas trüb, jene rechts ist noch mehr getrübt und hyperämisch als die andere. Man beginnt wieder mit den Neosalvarsaneinträufelungen zweimal täglich, in einer Lösung von 2,5 Proz., aber nur in das linke Auge; schnelle Besserung sowohl links als rechts gleichzeitig; am 10. Mai ist die Hornhaut auf beiden Seiten durchsichtig; es bleibt ein leichter Grad von Infiltration auf der Conjunctiva bulbaris rechts bestehen. Man setzte die Einträufelungen mit Neosalvarsan fort. Den Verlauf dieses Falles können wir in der folgenden Tabelle zusammenfassen, wo die Zeichen + und — bzw. die Grade der Hornhauttrübung angeben.

Heilversuche mit Neosalvarsan (intravenös) bei russischer Rekurrens

Maus Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Gewicht g																		
am 1. Tage nach der Infektion Spirillenzahl + (1 : 8)																		
erhält intravenös Neosalvarsan = Dioxydiamido arsenobenzol am 2. Tage nach der Infektion + (2)																		
am 3. Tage nach der Infektion + (4)																		
am 4. Tage nach der Infektion -																		
am 5. Tage nach der Infektion -																		
I. Rezidiv a. Tage	7	-	7	7	7	6	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-
Bemerkungen	am 6. Tag tot																	
Reinfektion nach 2 Monaten																		

In dieser Tabelle bedeutet das Zeichen — das Fehlen von Spirillen im Blutkreislauf der Maus; die Zeichen +, sw, +, w, +, + und +, +, + geben die Menge der in jedem Gesichtsfelde vorhandenen Parasiten an, d.h.:

+ sw = im ganzen Präparat sehr wenige Spirillen.

+ w = 1 Spirillum in 10—50 Gesichtsfeldern.

+ = 1 Spirillum in 10 Gesichtsfeldern bis 10 Spirillen in einem Gesichtsfeld.

Die genaue Zahl der Parasiten wird durch die eingeklammerten Nummern angegeben. Bei den Brüchen in den Klammern bezeichnet der Divisor die Anzahl der Gesichtsfelder, der Dividend die in diesen befindene Parasitenanzahl.

In der Tabelle ist der Konzentrationsgrad der jeder Maus injizierten Lösung in konstantem Verhältnis von 1 cm zu je 20 g Gewicht des Tieres angegeben.

+ sw = 10—50 Spirillen in einem Gesichtsfeld.

+, + = über 50 Spirillen in einem Gesichtsfeld.

Die genaue Zahl der Parasiten wird durch die eingeklammerten Nummern angegeben. Bei den Brüchen in den Klammern bezeichnet der Divisor die Anzahl der Gesichtsfelder, der Dividend die in diesen befindene Parasitenanzahl.

In der Tabelle ist der Konzentrationsgrad der jeder Maus injizierten Lösung in konstantem Verhältnis von 1 cm zu je 20 g Gewicht des Tieres angegeben.

<i>Rechtes Auge</i>	<i>Linkes Auge</i>
5. März 1912 ++	++
28. März 1912 +++	+++
kein Medikament	Einträufeln von Neosalvarsan
14. April 1912 ++	+W
kein Medikament	man unterbricht die Kur
20. April 1912 ++	—
29. April 1912 +++	—
kein Medikament	man beginnt wieder d. Eintr.
2. Mai 1912 ++	+W
10. Mai 1912 +W	—
20. Mai 1912	—

Das Kaninchen No. 1 zeigte also eine sichtliche Besserung der Hornhaut durch Kontakt mit dem Medikament; diese Besserung schreitet auch fort einige Tage nach Aussetzen der Kur; aber die Heilung war nur lokal, so dass nach einer Woche die Symptome einer Hornhautaffektion wieder auftraten, um sich dann infolge neuer Einträufelungen von Salvarsan schnell zu bessern und zu verschwinden.

Besondere Beachtung verdient das Verhalten der rechten Keratitis: sie nahm denselben Verlauf wie die linke; sie schien offenbar auf die Wirkung des Medikamentes hin zu reagieren, obwohl sie niemals in direktem Kontakt mit dem Neosalvarsan gekommen war; sie zeigte tatsächlich während der Einträufelungen links eine merkliche Besserung; sie zeigte eine Verschlimmerung der Symptome bei einer Unterbrechung der Kur und besserte sich sofort bei Wiederaufnahme der Einträufelungen links; die Besserung war jedoch hier immer langsamer als auf dem anderen Auge. Eine derartige Beobachtung führte mich auf den Gedanken der Möglichkeit, dass das auf diesem Wege dargereichte Neosalvarsan absorbiert werde.

Es wirkt also das Neosalvarsan nicht nur auf das Gewebe, mit dem es in Berührung kommt, sondern es übt auch eine Fernwirkung durch die Resorption aus, die sich in einer Beeinflussung generalisierter Prozesse bekundet.

Einige ergänzende Versuche ergaben die bisher in der Pathologie nicht beobachtete Tatsache, dass die *subkutane* Einverleibung eines Präparates stärker toxisch wirkt, als die *intravenöse*. Diese Erscheinung war primär schwer zu deuten, erklärte sich dann aber ohne weiteres aus der Beobachtung der raschen Oxydationsfähigkeit des Neosalvarsans. Wie die nachfolgende Kurve* zeigt, erhöht sich die Toxizität des Neosalvarsans sehr rasch und erheblich, wenn seine Lösungen der Oxydation, z. B. der Einwirkung der Luft ausgesetzt sind.

Die erhöhte Toxizität des Neosalvarsans bei subkutaner Applikation erklärt sich nun daraus, dass die einverleibten Neosalvarsanlösungen in dem *subkutanen Bindegewebe* der Maus z. B. einer starken Oxydation unterworfen sind und dass sie sich in das *p-oxy-phenyl-Arsenoxyd* verwandeln, dessen Giftigkeit eine ungleich grössere ist, als wie die der nicht oxydierten Arsenoverbindungen. Indessen wird es gelingen, durch Verhinderung der lokalen Oxydation zu bewirken, dass die Dosis tolerata bei subkutaner Einverleibung gesteigert werden kann, ohne die Toxizität zu erhöhen.

Weiterhin verdient es als interessante Beobachtung hervorgehoben zu werden, dass die Dosis tolerata resp. Dosis letalis bei Kaninchen bei intravenöser Injektion in weiten Grenzen schwankt und sich zwischen 0,08 und 0,3 pro Kilogramm bewegt. Wie Versuche von CASTELLI ergeben haben, dürfen eben bei der Verwendung von Neosalvarsan zwei Faktoren nicht übersehen werden: 1. der Gebrauch frisch destillierten Wassers, 2. eine Technik, die eine Autooxydation zu verhindern imstande ist. So lange CASTELLI bei Neosalvarsan dieselbe Technik wie bei allen anderen Präparaten anwandte (zweimalige Umgießung der Lösung, Messung der Quantität mittels einer Pipette, Aufsaugung und Injektion mit einer gewöhnlichen Rekordspritze) betrug die Dosis tolerata nur 0,08 g pro Kilogramm. Eine höhere Dosis führte fast ohne Ausnahme zu einer ständigen Gewichtsabnahme der Tiere, zu verminderter Fresslust, zu Durchfällen und in kurzen Zeiträumen zum Tode. Seitdem aber besondere Aufmerksamkeit darauf verwendet wurde, dass die Lösung nicht

* [See the first figure on p. 449.]

mit der Luft in Berührung kam — schon die Luft, mit welcher das Neosalvarsan während der Aufsaugung der Lösung in die Spritze in Berührung kommt, genügt, um die Toxizität bedeutend zu steigern — konnte die Dosis tolerata auf 0,3 pro Kilogramm gesteigert werden.

Und so erklärte sich auch, dass von verschiedenen Autoren für Neosalvarsan Dosen als toxisch angegeben worden sind (MARSCHALKO und VESZPRÉMI (51), MILIAN (52)), die in der Mitte zwischen den von CASTELLI (0,8—0,3) gefundenen liegen. Wir sehen also hier beim Neosalvarsan eine Relativität des Giftbegriffes auftreten, wie sie wohl bisher in der Medizin noch nicht beobachtet worden ist, insofern als von verschiedener Seite offenbar unter dem Einfluss kleiner und unbedeutender Abweichungen ganz erhebliche Differenzen beobachtet worden sind. Dies gibt mir Veranlassung, hier auf einen Punkt zurückzukommen, der mir von ausserordentlicher Bedeutung zu sein scheint. Wenn man bei der Herstellung von Neosalvarsanlösungen nur vollkommen steriles, von Bakterienleibern freies destilliertes Wasser verwendet, durch Vermeidung des Luftzutrittes die Oxydation hintanhält, wenn man kranke Tiere ausschaltet, so gelingt es unter diesen Kautelen, Tieren lange Zeit täglich Neosalvarsan (gleicherweise auch Salvarsan) zuzuführen. Versuche in dieser Richtung wurden von mir unter bester Unterstützung von F. LEUPOLD in grosser Anzahl durchgeführt. Aus der Reihe der in dieser Weise behandelten Tiere lasse ich nur zwei Beispiele folgen:

Wiederholte Neosalvarsan-Injektionen bei Mäusen

1 cc per 20 g. Verdünnungen auf Salvarsan berechnet. $1/200 = 1/1000$ Neo.

Tage	Tage
1. 13 g $1/200$ intravenös	1. g $1/250$ intravenös
2. " $1/200$ "	2. g $1/250$ "
3. " $1/200$ "	3. g $1/250$ "
4. 14 g $1/200$ "	4. g $1/250$ "
5. 13 g $1/200$ "	5. g $1/250$ "
6. 14 g $1/200$ "	6. g $1/250$ "
7. 15 g $1/200$ "	7. g $1/250$ "
8. 14 g $1/200$ "	8. g $1/250$ "
9. 13 g $1/200$ "	9. g $1/250$ "
10. 14 g $1/200$ "	10. g $1/250$ "
11. 15 g $1/200$ "	11. g $1/250$ "
12. 15 g $1/200$ "	12. g $1/250$ "
13. 14 g $1/200$ "	13. g $1/250$ "
14. 14 g $1/200$ "	14. g $1/250$ "
15. 15 g $1/200$ "	15. g $1/250$ "
16. 15 g $1/200$ "	16. g $1/200$ "
17. 15 g $1/200$ "	17. g $1/200$ "
18. 14 g $1/200$ "	18. g $1/200$ "
19. 14 g $1/200$ "	19. g $1/200$ "
20. 14 g $1/200$ " 20 Injektionen	20. g $1/200$ " 21 Injektionen
	21. g $1/200$ "

Die Mäuse haben also im Laufe von 20 Tagen die kolossale Dose von 5,0 resp. 5,5 g Salvarsan pro Kilo erhalten. Es entspricht dieses für das Neosalvarsan des Handels einer Dosis von 7,5 g.

Multiple Neosalvarsan-Injektionen beim *Kaninchen* intravenös (jeden 2. Tag)

Verdünnungen auf Salvarsan berechnet

Tage	Gewicht					
1.	2400	intravenös	12 u.	$1/200 = 0,025$	per kg	
3.	2320	"	11.6	$1/200 = 0,025$	"	"
5.	2270	"	11.35	$1/200 = 0,025$	"	"
7.	2350	"	11.75	$1/200 = 0,025$	"	"
9.	2500	"	15	$1/200 = 0,03$	"	"
11.	2600	"	18.2	$1/200 = 0,035$	"	"
13.	2550	"	15.3	$1/200 = 0,03$	"	"
15.	2570	"	14.5	$1/200 = 0,03$	"	"
17.	2650	"	18.5	$1/200 = 0,035$	"	"
19.	2620	"	18.3	$1/200 = 0,035$	"	"
21.	2700	"	18.9	$1/200 = 0,035$	"	"
23.	2680	"	18.76	$1/200 = 0,035$	"	"
25.	2650	"	18.5	$1/200 = 0,035$	"	"
27.	2750	"	22	$1/200 = 0,04$	"	"
29.	2750	"	22	$1/200 = 0,04$	"	"
31.	2650	"	18.5	$1/200 = 0,035$	"	"
33.	2700	"	21.6	$1/200 = 0,04$	"	"
35.	2700	"	21.6	$1/200 = 0,04$	"	"
37.	2650	"	18.5	$1/200 = 0,035$	"	"
39.	2680	"	21.4	$1/200 = 0,04$	"	"
41.	2650	"	21.2	$1/200 = 0,04$	"	"
43.	2650	"	21.2	$1/200 = 0,04$	"	"
45.	2700	"	21.6	$1/200 = 0,04$	"	"
47.	2700	"	21.6	$1/200 = 0,04$	"	"
49.	2700	"	21.6	$1/200 = 0,04$	"	"
51.	2700	"	21.6	$1/200 = 0,04$	"	"
53.	2700	"	21.6	$1/200 = 0,04$	"	"
55.	2700	"	21.6	$1/200 = 0,04$	"	"
57.	2750	"	22 u.	$1/200 = 0,04$	"	"
59.	2800	"	22.4	$1/200 = 0,04$	"	"
61.	2800	"	22.4	$1/200 = 0,04$	"	"
63.	2850	"	22.8	$1/200 = 0,04$	"	"
65.	2900	"	23.2	$1/200 = 0,04$	"	"
67.	2900	"	23.2	$1/200 = 0,04$	"	"
69.	3000	"	24	$1/200 = 0,04$	"	"
71.	2900	"	23.2	$1/200 = 0,04$	"	"
73.	2900	"	23.2	$1/200 = 0,04$	"	"
75.	2850	"	22.2	$1/200 = 0,04$	"	"
77.	2900	"	23.2	$1/200 = 0,04$	"	"
79.	2900	"	23.2	$1/200 = 0,04$	"	"
81.	2900	"	23.2	$1/200 = 0,04$	"	"
83.	2900	"	23.2	$1/200 = 0,04$	"	"
85.	2900	"	23.2	$1/200 = 0,04$	"	"
87.	2920	"	23.3	$1/200 = 0,04$	"	"
89.	2920	"	23.3	$1/200 = 0,04$	"	"
91.	2940	"	23.5	$1/200 = 0,04$	"	"
93.	2940	"	23.5	$1/200 = 0,04$	"	"
95.	2980	"	29.8	$1/200 = 0,05$	"	"
97.	2980	"	29.8	$1/200 = 0,05$	"	"
99.	2940	"	29.4	$1/200 = 0,05$	"	"

101.	3060	intravenös	30.6	$1/200 = 0,05$	per kg
103.	3060	"	30.6	$1/200 = 0,05$	" "
105.	3100	"	31	$1/200 = 0,05$	" "
107.	3100	"	31	$1/200 = 0,05$	" "
109.	3100	"	31	$1/200 = 0,05$	" "
111.	3100	"	31	$1/200 = 0,05$	" "
113.	3150	"	31.5	$1/200 = 0,05$	" "
115.	3150	"	31.5	$1/200 = 0,05$	" "
117.	3150	"	31.5	$1/200 = 0,05$	" "
119.	3200	"	32	$1/200 = 0,05$	" "
121.	3200	"	32	$1/200 = 0,05$	" "
123.	3160	"	31.6	$1/200 = 0,05$	" "
125.	3100	"			
127.	129. } 131. }	ausgesetzt wegen Schnupfen			
133.		3150	intravenös	25.2	$1/200 = 0,04$
135.		3150	"	25.2	$1/200 = 0,04$
137.	3150	"	25.2	$1/200 = 0,04$	" "
139.	3150	"	25.2	$1/200 = 0,04$	" "

Gesamtmenge: 66 Injektionen.

7,5 Salv. = 11,25 Neosalvarsan.

Wir sehen an diesen Beispielen, dass es möglich ist, Mäusen und Kaninchen im Verlauf von 3—4 Monaten ganz kolossale Mengen von Neosalvarsan (auch Salvarsan) zuzuführen. So betrug bei einem derartig behandelten Tier die Gesamtdose, die zur Anwendung gelangte, 2,66 g pro Kilogramm Tier, welche Dosis durch 66 Injektionen einverleibt wurde. Auf einen Menschen von 60 kg berechnet würde dies einer Gesamtmenge von 159,6 g entsprechen. Die Einzeldosis, die bei den Kaninchen injiziert worden war, betrug zuletzt 0,05 g pro Kilogramm. Auf einen Menschen von dem angegebenen Gewicht bezogen, würde sich die Einzeldosis auf 3,0 g stellen.

Es lag nun nahe und war wichtig, die einzelnen Organe derartig behandelter Tiere einer genauen Prüfung und mikroskopischen Untersuchung zu unterziehen. Die Tiere wurden deshalb nach einem bestimmten Zeitraum getötet. Herr Dr. DOINIKOW unterzog sich, wie schon erwähnt, in dem unter der Leitung von Prof. EDINGER stehenden neurologischen Institut der Aufgabe, das Zentralnervensystem dieser Tiere zu untersuchen. Aus seinen Untersuchungen, die er mir freundlichst zur Verfügung gestellt hat, geht folgendes hervor:

„Zu der Untersuchung wurden sowohl am Zentralorgane wie an zahlreichen peripheren Nerven alle heutigen guten Methoden verwandt: Für den Faserzerfall die ALZHEIMERSchen, schon feinste Zerstörungen nachweisenden Methoden und die MARCHIfärbung, die gröbere und feinere Zerfallprodukte schwärzt. Mit Fettfärbungen anderer Art wurde weiter nach etwaigen Zerfallprodukten gesucht, mit ALZHEIMERSchen Methoden die Glia und mit den NISSLschen die Ganglienzellen untersucht.

Dabei wurden niemals Veränderungen im Nervensysteme gefunden.

Solche waren da bei einigen mit sehr hohen (toxischen) Dosen vergifteten Tieren und dann bei denjenigen Tieren aus der Versuchsreihe, die Infektionen erlitten hatten² (Streptotrichosis cuniculi, Meningitis cerebrospinalis durch einen Diplococcus, eiternde Bisswunde). Die Methodik, welche angewendet war, hätte also vollkommen ausgereicht, etwa vorhandene Schädigungen aufzudecken.“

Blutungen in der Gehirnsubstanz, wie sie bei der beim Menschen beobachteten Encephalitis haemorrhagica und auch von MARSCHALKO und VESZPRÉMI bei seinen

² Es handelte sich um Stallinfektionen.

Kaninchenversuchen gefunden worden sind, wurden bei den Tieren unserer Versuchsreihe *niemals* konstatiert.

Ein Zufall fügte es, dass Herr Dr. GREFF, Assistent des pathologischen Instituts in Freiburg i. B. (Direktor Prof. ASCHOFF), sich ebenfalls mit dem Studium der Organveränderungen bei mit Salvarsan und Neosalvarsan behandelten Tieren beschäftigte. Ich habe ihm deshalb die übrigen Organe unserer Tiere zur Untersuchung übergeben und folgenden Bericht erhalten:

„Was die chronisch, durch wiederholte, bis zu 65 Injektionen von Salvarsan bzw. Neosalvarsan vergifteten Tiere anbetrifft, so fehlen hier an den Organen pathologisch-anatomisch nachweisbare Veränderungen so gut wie ganz.

Die Nieren zeigen bisweilen mäßige Hyperämie der Glomeruli und der Kapillaren bzw. auch der Marksubstanz, jedoch konnten in keinem Falle durch die Dauerinjektionen bedingte Schädigungen des Nierenparenchyms nachgewiesen werden. In einem Falle (66 Injektionen Neosalvarsan — Gesamtmenge 11,25 Neosalvarsan) fanden sich Eiweisszylinder in den Sammelröhren, Dilatation der Hauptstücke, Aufquellung und Auflösung des Bürstensaums, Veränderungen, die nach Ansicht von Herrn Prof. ASCHOFF wahrscheinlich auf eine akute polyurische Reizung zurückzuführen sind. Auch hier sonst keine schweren Veränderungen.

Die Leber zeigt in fast allen Fällen einen auffallenden Mangel bzw. völliges Fehlen von Fett. Nur in den Fällen Kaninchen 18 und 19 findet sich eine hochgradige Fettinfiltration (nach den Obduktionsprotokollen lag in diesen beiden Fällen Infektion vor). Im Falle Kaninchen 19 Vakuolisierung der Zellen, anscheinend Glykogeninfiltration. In einzelnen Fällen findet sich eine geringgradige Zellinfiltration um die Gallengänge. In keinem Falle lassen sich Zeichen einer toxischen Schädigung der Leber nachweisen.

Herz, Lungen und Milz bieten, soweit eine Untersuchung möglich war, keine nennenswerten Befunde.

Nur bei einem Kaninchen von 1600 g, das 19,2 ccm einer Lösung 1 : 200 = 0,12 pro Kilogramm erhalten hatte, also durch eine *einmalige Salvarsandosis letal* vergiftet war, zeigte die Niere schon bei schwacher Vergrößerung eine merkbare Veränderung in Gestalt hyaliner, die Schleifenschenkel der Marksubstanz verstopfenden Zylinder. Nach Ansicht von Herrn Prof. ASCHOFF ist die Verstopfung ungefähr ebenso schwer, wie sie sich nach künstlicher Urannitratvergiftung vorzufinden pflegt. Bei stärkerer Vergrößerung zeigen sich in der Rinde ausgedehnte, über die ganze Niere verbreitete Schädigungen der Hauptstücke in Gestalt von einfachen Schwelungen der Zellen, Vakuolisierungen, Einlagerung körniger Massen, die sich mit Hämatoxylin schmutzig bläulich färben, in dem Bürstensaum völlige Nekrosen ganzer Kanälchenabschnitte mit mehr oder weniger weitreichender Verkalkung der abgestorbenen Massen. Die schweren Veränderungen erstrecken sich bis auf den Übergangsabschnitt der Hauptstücke. Schleifen, Schaltstücke und Sammelröhren sind so gut wie frei von degenerativen Veränderungen. In den Kapseln der Glomeruli Eiweissniederschläge.

Es handelt sich demnach um eine schwere tubuläre Nephritis, die auf die Hauptstücke beschränkt ist. Die Leber fettfrei, mäßige Hyperämie, keine Nekrosen.“

Wie aus den Befunden der beiden Herren übereinstimmend hervorgeht, waren die Organe der mit *normalen* Dosen über eine *lange Zeit* behandelten Tiere vollkommen frei von Veränderungen. Man wird zu der berechtigten Vermutung gedrängt, dass wohl die Injektionen noch über Monate hätten fortgeführt werden können. Dass dies nicht geschehen, erklärt sich aus dem Grunde, dass die Tiere nach einem immerhin langen Zeitraum aus dem Versuch genommen wurden, um sie nicht einer interkurrenten Laboratoriumsinfektion auszusetzen, die geeignet gewesen wäre, die Versuchsergebnisse zu trüben.

Injiziert man allerdings Tieren maximale letale Dosen, so werden Veränderungen an den Nieren gefunden (cf. GREFF), auch gelegentlich solche des Zentralnervensystems (DOINIKOW), welch letztere aber in gar keiner Weise dem von MARSCHALKO und VESZPRÉMI gefundenen Typus gleichen. Nach meiner Ansicht sprechen aber die von uns ausgeführten Versuche viel beweisender zugunsten der relativen Unschädlichkeit des Salvarsans und Neosalvarsans, als die von den erwähnten Autoren angewandte Methode, Tieren maximale Dosen, d. h. 0,12—0,13 pro Kilogramm einzubringen. Diese Menge würde auf den Menschen berechnet 6,0—7,8 g als Einzeldosis bedeuten. Es ist ganz selbstverständlich, dass man bei der Mehrzahl der Arzneimittel durch mikroskopische Untersuchung Organveränderungen auffinden würde, wenn man maximalste Dosen zur Anwendung bringen würde. Es ist aber ebenso

selbstverständlich, dass event. Organveränderungen, die sich schliesslich nach der häufigen Anwendung 10—20fach kleinerer Dosen finden, nicht in Parallele gesetzt werden können und gleichbedeutend sind mit den Organveränderungen, die aus der Verwendung maximalster Dosen resultieren. So fand, wie erwähnt, Herr Dr. GREFF nur die Niere des mit 0,12 pro Kilogramm behandelten Tieres schwer verändert, Befunde, die er auch bei seinen eigenen Versuchen bei akut vergifteten Tieren beobachtet hat.

Eine *Encephalitis haemorrhagica* konnte weder DOINIKOW noch GREFF in 6 Fällen der eigenen Versuchsreihe erheben. Es müssen also bei den Versuchen von MAR-SCHALKO und VESZPRÉMI beondere Verhältnisse und Zufälligkeiten obgewaltet haben; jedenfalls darf aus ihnen eine Allgemeingültigkeit nicht abgeleitet werden.

Neosalvarsan ist, wie ich schon erwähnt und durch die Tierversuche bestätigt, ein sehr labiler Körper, der bei seiner Verwendung besondere Sorgfalt erheischt. Neben der Vermeidung durch Bakterien verunreinigten Wassers, des *organischen Wasserfehlers*, der eine Giftherhöhung bedingt, ist aber auch noch einer anderen Fehlerquelle erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden. Es ist das Verdienst EMERY's (53) und ich schliesse mich seinen Anschauungen vollständig an, auf den sogen. *anorganischen Wasserfehler* hingewiesen zu haben, d. h. auf die Tatsache, dass der Übergang von *Metallen* aus dem Destillierapparat, wie z. B. *Blei*, *Kupfer*, *Silikate* eine Toxizitätserhöhung und damit *Exantheme*, *Fieber*, *Hirnschwellung* auslösen kann.

EMERY berichtete (*cf.* Seite 488 dieses Buches), dass nach einer Serie von 200 Injektionen, die ohne jede Nebenerscheinungen reaktionslos verlaufen waren, plötzlich während einer Woche fast alle injizierten Patienten die verschiedensten Krankheitssymptome aufwiesen, wie Kopfschmerzen, Fieber, Erytheme, oftmals lokalisiert im Gesicht, Stechen und Tränen in den Augen, gastro-intestinale Erscheinungen mit Erbrechen und Diarrhoe, wobei immer über eine schwere Müdigkeit geklagt wurde, welche bei einem der Patienten sogar 8 Tage dauerte. Bei der Nachforschung stellte sich als Ursache dieser Erscheinungen heraus, dass das zu den Lösungen verwandte Wasser einen Bleigehalt aufwies, der darauf zurückzuführen war, dass der Kühler aus stark bleihaltigem Glas bestanden hatte. Späterhin zeigte es sich, dass nicht nur Metalle dem Wasser diese dekomponierenden Eigenschaften verleihen, sondern dass auch gewöhnliche Gläser an das Wasser *Alkali* und *Silikate* abgeben, die dann ihrerseits wieder das auslösende Moment für die Nebenerscheinungen bilden.³ Die „en série“ nach einer langen Reihe reaktionslos verlaufener Injektionen auftretenden Nebenerscheinungen, die EMERY (53) des weiteren noch beobachten konnte, ohne jeden Zwischenfall verlaufenen (so z. B. nach 1100 Injektionen bei 2 zu gleicher Zeit injizierten Patienten beobachtete leichte Erytheme), veranlassten EMERY, den Kühler des Destillationsapparates häufig zu wechseln und er erneuerte seinen Apparat jedesmal dann, wenn er ungefähr 20 Liter destilliertes Wasser geliefert hatte, was einer Gebrauchszeit von ungefähr 20 Stunden entspricht. Die Erfahrungen EMERY's wurden gestützt durch die Beobachtungen von LACAPÈRE (54), der nach 350—400 Injektionen mit einem selbst destillierten Wasser aus Glasapparaten, die er sehr häufig erneuert hat, keine fieberhaften Reaktionen zu registrieren hatte. Dagegen beobachtete er in gleicher Weise wie EMERY bei einem Wasser, das einem Apparat entstammte, der schon sehr lange in Gebrauch war, unter 15 Injektionen 9 mal fieberhafte Nebenerscheinungen, obwohl das Wasser unter Stickstoff aufbewahrt war.

Auch DREYFUS (55) berichtet über eine ähnliche Beobachtung.

„So injizierten wir einem Tabiker mit frisch destilliertem Wasser, das einem angeblich völlig aus Jenaer Glas bestehenden Apparat entstammte, *der seit 2½ Monaten in dauerndem Gebrauch*

³ Worauf dies störende Wirkung zu beziehen ist, ob etwa darauf, dass die Zellen gegenüber der Arsenwirkung sensibilisiert werden, oder ob katalytische Einflüsse das Abplatten des Arsenmoleküls vom aromatischen Ring und die Entstehung arseniger Säure begünstigen, lässt sich heute noch nicht entscheiden.

war, Salvarsan an Dosen von 0,2 resp. 0,3 im Abstand von 3 bis 4 Tagen. Die Allgemein- und Fieberreaktionen wurden immer stürmischer, zuletzt stieg die Temperatur des Kranken unter Schüttelfrost auf 39,2 nach 0,2 Salvarsan. Wir glaubten einen Patienten mit Salvarsanüberempfindlichkeit vor uns zu haben, umso mehr, als andere Tabiker *die doppelte mit demselben Präparat und Wasser zubereitete Dosis* reaktionslos vertrugen. Und doch war dem nicht so! Als wir das Wasser resp. den Destillationsapparat wechselten, hatte der Kranke fernerhin bei dem gleichen Modus der Injektionen *keinerlei* Reaktionen mehr.“

Mir selbst wurden vor einiger Zeit 2 schwerste Folgeerscheinungen nach Neo-salvarsaninjektionen mitgeteilt. Bei der Untersuchung des zur Lösung verwendeten Wassers, das ich mir hatte schicken lassen, fand sich, dass dasselbe 0,5—0,066 feste Rückstände enthielt, während die maximal zulässige Menge 0,01 g pro Liter betragen darf. In jüngster Zeit hat auch MATZENAUER (56) auf den „Glasfehler“ aufmerksam gemacht, der darin besteht, dass die Gläser Alkali abgeben können.

Aus all diesen Beobachtungen geht nun zur Evidenz hervor, dass bei der Herstellung des zur Injektion benützten Wassers mit der grössten Peinlichkeit und unter Berücksichtigung all dieser Feststellungen verfahren werden muss, um unangenehme Nebenerscheinungen, insbesondere fieberhafte Reaktionen zu vermeiden. Die Fiebererscheinungen, die bei Patienten mit in voller Aktivität sich befindlichen floriden Prozessen beobachtet werden und die auf eine Endotoxinwirkung der zerfallenden Spirochäten zurückgeführt werden müssen, gehören natürlich nicht in diese Kategorie. JEANSELME und JACQUET (57) haben in einer erst kürzlich erschienenen Arbeit diese Vorgänge aufs neue eingehender studiert und gefunden, dass dieses Endotoxinfieber bei erstmaliger Injektion florider Prozesse nicht nur nach Salvarsan, sondern auch nach anderen spezifisch wirkenden Medikamenten auftritt.

Sieht man von dieser Kategorie von Fällen ab, so deuten Reaktionserscheinungen bei anderen Fällen darauf hin, dass ein Wasserfehler vorliegt. Wenn demgegenüber MULZER (58), OBERMILLER (59) glauben hervorheben zu sollen, dass der Einfluss dieses Faktors nicht von so weittragender Bedeutung sei und dass die Reaktionen bei der Verwendung eines 4—6 Wochen alten Wassers genau so verliefen wie sie die Autoren bei ganz frisch destilliertem und sterilisiertem Wasser zu sehen gewohnt sind, so ist demgegenüber generell zu bemerken, dass die Reaktionen auftreten können, aber nicht müssen. Es wäre jedoch einer der grössten Fehler der medizinischen Denkweise, wenn man deshalb auf die Zulässigkeit der Vernachlässigung dieser Kautelen schliessen würde. Gerade so wie man bei chirurgischen Eingriffen vielleicht ein oder das andere Mal, wenn es die Not des Momentes erheischt, die Vorschrift der Asepsis ungestraft vernachlässigen kann, so wird doch niemand behaupten, dass damit die Asepsis für die Chirurgie überflüssig geworden ist und jeder Therapeut wird sich zur Richtschnur seines Vorgehens die vollste Beachtung derjenigen Momente wählen, die zu beachten in seiner Macht steht. Andererseits ist zu betonen, dass der Begriff „frisch destilliert“ von MULZER, OBERMILLER, NOBL und PELLER (60) scheinbar doch nicht so aufgefasst wird, als wie es notwendig erscheint.

Schon WECHSELMANN (61) hat die Ausführungen von NOBL-PELLER einer Kritik unterzogen und ich lasse seine Beanstandungen hier folgen:

NOBL hat die Hauptbedingung, nämlich das Arbeiten mit wirklich fehlerlosem Wasser vermieden. Ganz naiv schreibt er: „Die Destillate werden in der Anstalsapotheke meist 12 Stunden vor dem Gebrauch vorbereitet, nur ausnahmsweise diente ein 36—48 Stunden destilliertes Wasser zur Injektion.“ Eindringlichst habe ich vor diesem Vertrauen auf andere in meinem Buch gewarnt; die Warnung ist bei NOBL vollkommen fruchtlos geblieben. Tatsächlich gelingt es NOBL, wie seine erste Tabelle zeigt, mit diesem Wasser in der überwiegenden Majorität dieser Fälle alle die übeln Zufälle, Schüttelfrost, hohe Temperatur, Erbrechen, Diarröe, Kopfschmerzen, bewusstloses Zusammenstürzen zu erzeugen. Nur täuscht sich NOBL gründlich darüber, dass er mit dem „durch WECHSELMANN aufgeworfenen Kautelen“ gearbeitet hat, sondern er beweist nur, in einem ihm unbewussten Experiment, welches ich anzustellen nicht mehr wagen würde, dass er das Wasser, vor dem ich eindringlichst warne, für fehlerlos hält, und dass er mit solchem Wasser ohne weiteres diejenigen Reaktionen erzeugt, welche sicher ausgeschaltet werden können. Denn nicht bloss durch

reichliche Keimvegetationen, wie sie nach 2 Tagen fast stets in sterilisiertem, destillierten Wasser sich finden, werden die Reaktionen ausgelöst, sondern wie ich angegeben habe, durch steriles Wasser, in welchem abgetötete Organismen stundenlang der Zersetzung anheimgefallen sind. Man ist in der Erkenntnis dieser pyrogenen Stoffe heute viel weiter vorgedrungen als NOBL ahnt und man weiß, dass es thermostabile, kolloidale, durch Gelatinefilter zurückhaltbare Substanzen sind. HORT und PENFOLD haben im Listerinstitut mit einer ganz anderen Sorgfalt wie NOBL ihr Wasser dargestellt und haben in hunderten von Experimenten mit den subtilsten Kautelen nachgewiesen, dass frisch destilliertes Wasser von diesem pyrogenen, kolloidalen Körper freies Wasser, wie ich das in meinen klinischen Beobachtungen richtig erkannt hatte, Temperaturabfall erzeugt, anderes steriles, aber diese Körper enthaltendes stets Fieber. Dies blieb ebenso, wenn man den beiden Wassern Salz bis 25 Proz., Glukose, Saccharose, reine Laktose, Karbonhydrat zusetzte; ja selbst Extrakte von roten Blutkörperchen gaben mit reinem fehlerlosen Wasser starken Temperaturabfall, mit fehlerhaftem Fieber, möchte man Blut desselben Tieres oder Blut von anderen Tieren derselben oder einer anderen Spezies verwenden. Selbst für normales Serum und Fibrinferment gilt dasselbe. Es ist höchst bemerkenswert, dass diese Autoren, welche in früheren Arbeiten über das Fieber ganz anderen Ansichten huldigten, jetzt zu dem Schlusse gelangen, dass alle früheren Beobachtungen über Salz-, Zucker-, Ferment-, Gewebsfieber nicht mehr auf sicherem Grunde stehen und dass ein Fortschreiten des Fieberstudiums nur möglich ist bei Erkenntnis aller Täuschungsmöglichkeiten bei Experimentieren mit verdächtigem Wasser.“

Wie man auch auf Grund einer Diskussion im Ärztlichen Verein in Strassburg anzunehmen berechtigt ist (cf. Diskussionsbemerkung MÜLLER (62)), scheint auch auf der Strassburger Klinik gelegentlich ein 4 Tage altes Wasser zur Injektion verwendet und als „frisch“ angesehen worden zu sein. Wie aber wirklich frisch destilliertes Wasser und vermeintlich frisch destilliertes Wasser wirkt, erhellt aus den Kurven, die SAMELSON (cf. Seite 21 dieses Buches) seiner Arbeit beigegeben hat. Ich möchte insbesondere auf die Kurven 18, 19 und 20 verweisen, aus welch letzterer mit aller Deutlichkeit hervorgeht, wie schnell einwandfreie Lösungen verderben. Die Fieberreaktionen traten in diesem Falle auf, nachdem der die Lösung enthaltende Kolben wenige Minuten offen gestanden hatte und nachdem die Lösung 5 Stunden später injiziert worden war.

Mit der Verwendung einwandfreien Wassers allein ist es jedoch nicht getan, sondern es muss sich dazu noch eine vollkommen einwandfreie *Technik* gesellen, da, wie DREYFUS (46) hervorhebt, auch scheinbar irrelevante Mängel der Technik Anlass zu Reaktionen geben können. So benutzt dieser Autor zur Auskochung der Infusionsapparate nicht Leitungswasser, sondern destilliertes Wasser. Außerdem schaltet er alle Metallverbindungsstücke zwischen Schlauch und Injektionsnadel aus und verwendet nur solche aus *Glas*. Beziiglich weiterer Einzelheiten verweise ich auf die Arbeit von DREYFUS und möchte nur hinsichtlich des destillierten Wassers seine Forderung noch einmal betonen, nur *doppelt destilliertes Wasser* zu verwenden, *das aus einem völlig intakten Destillationsapparat stammt* und von dem die ersten 100 ccm des *Destillates* nicht verwendet werden sollen, da sie event. doch noch, wenn auch nur minimale, Veränderungen enthalten können. Dass es dann in der Tat gelingt, die Reaktionen auf ein Minimum zurückzuführen, beweisen die Anführungen von DREYFUS, der unter 100 Injektionen seiner letzten Serie 91 Fälle ohne den geringsten Temperaturanstieg und ohne irgendwelche Störung des Allgemeinbefindens beobachtet hat, während von dem Rest 6 Kranke Temperaturen zwischen 37 und 37,5, zwei bis zu 37,8 und einer bis 38,9 hatten. Zwei von diesen neun reagierenden Patienten hatten Erbrechen. Mit diesen neuerlichen Konstatierungen stehen vollständig in Einklang die Beobachtungen zahlreicher Autoren, die schon unter Innehaltung des organischen Wasserfehlers allein, also zu einer Zeit, wo von dem anorganischen Wasserfehler noch nichts bekannt war, ein Zurückgehen der Reaktionen beobachtet haben. Ich führe nur einige namentlich an: FABRY, GENNERICH, SCHREIBER, STÜMPKE, ZIELER, V. PETERSEN, SELLEI, LEREDDE, MILIAN, DARIER, LEVY-BING, SICARD, JEANSELME, DUHOT, FAVENTO, MCINTOSH, FORDYCE, WOOD RUGGLES, McDONAGH, LJAAS. So berichtet, um nur einige Äusserungen der jüngsten Zeit zu zitieren, STÜMPKE (63):

„Die sonstigen nach Salvarsan beobachteten Störungen, die besonders in der Anfangszeit zu manchen Klagen Veranlassung gaben, wie Erbrechen, Kopfschmerzen etc. wurden in den letzten 5/4 bis 1 1/2 Jahren bei peinlichster Zubereitung des destillierten Wassers und sorgsamer Technik der Injektion selbst, nur in einer kleinen Minderzahl der Fälle beobachtet“ und

LIASS (64):

„Während des Jahres 1910 und zu Beginn des Jahres 1911 hatte ich mehrmals Gelegenheit, nach der Einführung bei den Kranken Anfälle von qualvollem Erbrechen zu beobachten. Seit Mitte 1911 fingen wir an, den allgemein verbreiteten Apparat, der aus zwei Zylindern mit ableitenden Gummischläuchen besteht, zu gebrauchen. Alle zur Einführung nötigen Lösungen wurden in einem bakteriologischen Laboratorium jedesmal frisch zubereitet, alle nötigen Geschirre jedesmal sterilisiert. Infolge all dieser Vorsichtsmassregeln wurden während des letzten Jahres die Einführungen intravenös ideal gut vollzogen. Temperatursteigerung kommt nicht vor. Die höchste Temperatur, die ich am Abend nach der Einführung zu beobachten Gelegenheit hatte, war 37,7. Erbrechen kommt nicht vor.“

So gebe ich denn der Hoffnung Ausdruck, dass all diese Erfahrungen, die eine so beredte Sprache sprechen, Allgemeingut derjenigen Ärzte werden, die das Salvarsan und Neosalvarsan therapeutisch verwenden.

Nachdem schon FEHDE konzentrierte Salvarsanlösungen (0,6 in 10 ccm Wasser gelöst) intravenös injiziert hat, hat RAVAUT (65) neuerdings dieses Verfahren auch bei Neosalvarsan zur Anwendung gebracht. Er hat bis zu 0,9 g Neosalvarsan in 8—10 ccm Wasser aufgelöst und mit einer Rekordspritze in die Venen injiziert. Durch einen sinnreichen Ansatz, bestehend aus einem Glasröhrchen, das in seinem Innern einen kleinen Tampon steriler Gaze enthält, zieht er die Lösung aus dem zur Herstellung der Neosalvarsanlösung benutzten Glase in die Spritze auf und filtriert auf diese Weise gleichzeitig noch einmal die Flüssigkeit. Er hat 420 Injektionen ohne jede Nebenerscheinung bis zurzeit ausgeführt. Auch DUHOT (66) hat bereits konzentrierte Neosalvarsanlösungen verwendet und neuerdings hat STERN (67) konzentrierte Neosalvarsanlösungen, die er sich in einer Rekordspritze direkt herstellt, zur Anwendung gebracht, wie auch STRAUSS (68) über gute Erfolge berichtet. Weitere Beobachtungen an einem noch grösseren Materiale werden die Erfahrungen dieser Autoren bestätigen müssen. Sollte diese Methode ein Ersatz für die bisher gebrauchte Art der intravenösen Infusionen mit verdünnten Lösungen abgeben, so wäre natürlich damit eine grosse Vereinfachung der Technik erreicht und ein erheblicher Fortschritt in der Anwendung des Neosalvarsans bewirkt.

Was nun die Wirkung des Neosalvarsans anlangt, so wurde in Anlehnung an die Anschauungen von UHLENHUTH und FINGER behauptet, dass das Salvarsan und Neosalvarsan keine *direkten trypanoziden* Eigenschaften entfaltet, sondern erst mit Hilfe der Vorgänge in den Organzellen diese Eigenschaft erhält. Um diese Frage zu klären, hat Dr. CASTELLI (69) im Georg-Speyer-Hause Versuche *in vitro* angestellt, von denen ich einige anführe, und aus denen hervorgeht, dass das Neosalvarsan direkt von den Spirillen gebunden wird, so dass diese dadurch *infektionsuntüchtig* werden.

0,1 g Neosalvarsan wird in Kochsalz gelöst; 1 ccm der Verdünnungen 1/500, 1/1000, 1/2000, 1/3000 wird mit einem gleichen Teile einer in Hühnerserum 1/10 hergestellten Hühnerspirillenaufschwemung 15 Minuten lang in Kontakt gelassen, im Wasserbad 37°; nach rascher Zentrifugierung wird der Bodensatz mit Hühnerserum 1/10 bei 37° gewaschen und wieder abzentrifugiert; bis auf 1 ccm mit Hühnerserum 1/10 bei 37° verdünnt; davon werden 0,2 ccm je einem Vogel intramuskulär eingespritzt

Endkonzentration der Mischung	Spirillenbefund vor der Einspritzung	Spirillen im Kreislauf der mit 0,2 ccm des gewaschenen Bodensatzes infizierten Vögel							
		Tag nach der Infektion							
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.-15.	
1/1000	sehr gut beweglich	—	—	—	—	—	—	—	—
1/2000	„ „ „	—	—	—	—	—	—	—	—
1/2000	„ „ „	—	—	—	—	—	—	—	—
1/4000	„ „ „	—	—	—	—	—	—	—	—
1/6000	„ „ „	—	—	—	—	—	—	—	—
1/6000	„ „ „	—	—	—	—	—	—	—	—
Kontrolle (ohne Neo- salvarsan)	„ „ „	—	+	+++	+++	+++	tot		

Im Gegensatz dazu zeigt *Atoxyl* selbst in 10fach konzentrierterer Lösung als die entsprechende Salvarsanlösung nicht diese Eigenschaften, wie gleichfalls aus der folgenden Tabelle hervorgeht:

Technik wie in der ersten Tabelle; statt Salvarsan wird Atoxyl in physiologischem Kochsalz gelöst

Endkonzentration der Mischung	Spirillenbefund vor der Einspritzung	Spirillenzahl im Kreislauf der mit 0,2 ccm der nach dem Kontakt gewaschenen Spirillen infizierten Vögel							
		Tag nach der Infektion							
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
1/400	meistens gut beweglich	—	+	++	+++	+++	+++	tot	
1/400	„	—	++	+++	+++	+++	tot		
1/800	„	—	—	++	++	+++	+++	tot	
1/800	„	—	—	+	+++	+++	+++	+++	tot
1/800	„	—	++	++	+++	+++	+++	tot	
1/800	„	—	—	++	+++	+++	+++	+++	tot
1/1600	„	—	++	+++	+++	+++	+++	tot	
1/1600	„	—	++	+	++	+++	+++	tot	
Kontrolle	„	—	++	++	+++	+++	+++	tot	

Vergleichstabelle

Konzentration der Mischung	Spirillenbefund	Spirillenzahl im Kreislauf der mit 0,2 ccm der nach dem Kontakt gewaschenen Spirillen infizierten Vögel							
		Tag nach der Infektion							
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
Atoxyl 1/400	gut beweglich	—	+	++	+++	+++	+++	tot	
Atoxyl 1/800	„	—	+	++	+++	+++	tot	—	
Neosalv. 1/1000	„	—	—	—	—	—	—	—	währ. 1 Monat frei v. Spirillen
Neosalv. 1/2000	„	—	—	—	—	—	—	—	“ ”
Kontrolle	„	—	+	+++	+++	+++	tot		

Auch ARZT und KERL (70) haben in ihren Versuchen eine Differenz in der parasitotropen Wirkung gegenüber Atoxyl zugunsten des Neosalvarsan feststellen können. Ebenso konnte Roos (71) eine direkte Einwirkung auf *Milzbrandkeime* in vitro feststellen und er führt folgendes aus:

„Zur Wirkung des Salvarsans auf Milzbrandbazillen bedarf es nicht der Zuhilfenahme der Schutzkräfte des Blutes, sondern sie kann direkt, im Sinne eines Desinfektionsmittels erfolgen, denn seine Wirkung ist dieselbe in aktivem wie in inaktivem Serum und in Bouillon.“

Die EHRLICHSCHE Anschauung der Arsenozeptorenwirkung kann auch für den Milzbrandbazillus angenommen werden.

Die Wirkung auch der kleinsten Salvarsandosis ist wahrscheinlich durch eine Aufspeicherung des Salvarsans in die Bakterienzelle zu erklären.“

Wenn ich mich nun zu den *klinischen* Resultaten wende, so sind bei der Betrachtung und Würdigung derselben *zwei* Perioden scharf von einander zu trennen. Die erste kurze Periode, die unter dem Einfluss der von SCHREIBER (72) zuerst empfohlenen grossen Dosen stand, die bis auf 1,5 g stiegen, und sich in 2 tägigen Zwischenräumen folgten, so dass bei ganz kräftigen Männern z. B. innerhalb 7 Tagen 6,0 g Neosalvarsan gegeben wurden. Während SCHREIBER bei diesem Modus procedendi keine oder nur geringe Nebenerscheinungen gesehen hat, beobachteten diejenigen Autoren, die sich an seine Angaben gehalten haben, wie BERNHEIM (73), WOLFF und MULZER (74), KALL (75), DUHOT (76) u. a. unangenehme Nebenerscheinungen, wie toxische Exantheme, Polyneuritiden etc., so dass sie zu einem vollständig absprechenden Urteil gelangten und sogar vor einer wenigstens ambulanten Behandlung mit Neosalvarsan warnen zu müssen glaubten. Im Gegensatz zu diesen Autoren gelangten sowohl deutsche als auch französische Autoren, die von Anfang an nicht die hohen Dosen verwendet und die auch die Injektionen über einen grösseren Zwischenraum distanziert hatten, als wie dies von SCHREIBER angegeben, zu einer günstigen Beurteilung von Neosalvarsan. Ich erwähne in dieser Beziehung zunächst die Arbeiten von FABRY (cf. S. 459 dieses Buches) und von MARSCHALKO (cf. S. 464 d. B.), ferner diejenigen von TOUTON (77). Von französischen Autoren möchte ich QUEYRAT (78), BROcq, FERNET und FRANÇON (79), SPILMANN und BOULANGIER (80), DARIER und LIBERT (81), EMERY, LEREDDE (82) u. a. m. erwähnen. Durch die ungünstige Beurteilung, die WOLFF und MULZER, KALL, BERNHEIM über das Neosalvarsan fällten, verfiel man dann entweder in das Extrem und gab zu kleine Dosen, so dass die Wirksamkeit des Neosalvarsans dem des Altsalvarsans, in Bezug auf die klinischen Erscheinungen, unterlegen schien, andererseits nahm man von der Verwendung desselben Abstand. MARSCHALKO, FABRY, TOUTON haben sich bereits eingehend und kritisch mit den Schlussfolgerungen beschäftigt, die WOLFF und MULZER aus ihren Beobachtungen gezogen haben. So hat FABRY richtig hervorgehoben, dass für die schweren Nebenerscheinungen generaliter nicht das Neosalvarsan, sondern die zu hohe Dosierung und die starke zeitliche Zusammendrängung der Injektionen verantwortlich gemacht werden muss. Insbesondere hat MARSCHALKO richtig betont, dass bei dem Fall von WOLFF und MULZER, bei dem sich nach der Ansicht dieser Autoren die schwersten toxischen Nebenerscheinungen gezeigt hatten, „es fast den Anschein hat, als wenn die Autoren die zu hohen Dosen nur deshalb angewendet hätten, um die Unhaltbarkeit der SCHREIBERSchen Dosierung klar zu legen. Nun, dazu hätte es gerade nicht bedürft, dass sie einer Patientin (bei welcher eine geradezu lebensgefährliche Intoxikation eintrat) am 4. VI. 1,2, am 8. VI. sogar 1,4 Neosalvarsan intravenös einverleibten“ (cf. S. 467 d. B.).

Indessen ist aber auch dieser Fall „schwerster toxischer Nebenwirkung“ nicht ganz eindeutig in seiner Beurteilung. Wir stellen ihm zur Illustration einen anderen gegenüber, dessen Krankheitsverlauf fast bis in das kleinste Detail mit ihm überein-

stimmt, nur mit einem einzigen Unterschiede, dass der zweite Fall weder Salvarsan noch Neosalvarsan, sondern Hg erhalten hat.

Fall Wolff und Mulzer cf. Seite 522 dieses Buches.	Fall Ducuing und Nanta (Annales de Dermatologie et Syphiligraphie, 1911, Bd. II, pg. 489)
♀ 27 Jahre; Näherin	♂ 27 Jahre; Züchter
unbekannt	19. Dezember 1909
März 1912	?
Ohne Behandlung bis 1. VI. 12	Ohne Behandlung bis Febr. 1910
Schwächliches, aber sonst gesundes Mädchen; an den Genitalien zahlreiche nässende Papeln und Reste eines indurierten Ödems; ausgesprochene Skleradenitis ing. sinistr.	Schleimhautplaques
1. VI. 0,7 Neosalvarsan 4. VI. 1,2 " 8. VI. 1,4 "	Bichlorure de mercure (Liqueur de van Swieten) Während 8 Monate sorgfältige Fortsetzung der Behandlung Arbeit ohne Schwierigkeit
13. VI. Vollkommene Anurie; 3 maliger Katheterismus am Tage notwendig. Lähmungsercheinungen an den unteren Extremitäten 17. VI. Anurie besteht fort; schwere Zystitis; Albumen und Zylinder. Komplette Lähmung der unteren Extremitäten; Sensibilitätsstörungen 19. VI. Schwere hämorrhagische Nephritis; Lähmung unverändert; faustgrosser, bis auf die Wirbelsäule reichender Dekubitus über dem Kreuzbein, kleines Dekubitalgeschwür an den Fersen 2. VII. Anurie, Urin blutfrei, noch Albumen und Zylinder. Dekubitus gereinigt, noch über faustgross; Lähmung hat etwas nachgelassen 17. VII. Status unverändert, nur Lähmungsercheinungen und Dekubitus etwas gebessert, dagegen noch völlige Anurie, Albumen und Zylinder	12. XI. Plötzlich Lähmungsscheinungen an den unteren Extremitäten, in wenigen Stunden vollständig. Sensibilitätsstörungen, Anurie und Stuhlverhaltung. (Son medecin a été obligé de le sonder et de proroger l'évacuation des matières fécales.) Erhält Hg: Kalomel und Inunktionen In den nächsten 14 Tagen (27. XI.) vollkommene Anurie und Koprostase, Dekubitalgeschwüre an den Zehen; gegen den 20. Tag (30. XI.?) Dekubitus am Kreuzbein 14. XII. Hospitalaufnahme. Jammervoller Zustand! Pyelonephritis. Dekubitus zwei Hände gross, bis auf das Os sacrum reichend; Dekubitus am linken Trochanter; fast vollkommene Gangrän der Zehen. Vollkommene Anurie und Koprostase
Tod nach 6 Monaten bei zunehmendem Marasmus	Weiterer Verlauf Der Verlauf der Erkrankung schien zuerst ein günstiger sein zu wollen. Der Patient erhielt zwei Kalomelinjektionen zu 0,08; Jodkali. Reinigung und Vernarbung der Dekubitalgeschwüre; Abnahme der Sensibilitätsstörungen 28. XII. Medullare Irritation (Muskelzuckungen) 10. I. 1911. Geräusche auf beiden Lungen; grosse Schwäche; Erbrechen. Tod nach einigen Tagen Bis dahin hatte der Patient fünf Kalomelinjektionen erhalten

Obduktion

Makroskopisch keine für Rückenmarkslues sprechende Veränderung; die mikroskopische Untersuchung steht noch aus (*Obermiller*)

(Auszugsweise)

Rückenmark: Man bemerkt *makroskopisch* nur eine Kongestion der Dura mater über den letzten Lumbalsegmenten. Nach der Längsaufschlitzung erscheinen die Arachnoidealräume normal; über dem 10. und 11. Dorsalsegment erscheinen die Meningen gelblichweiss, ein wenig verdickt. Das Rückenmark erweicht in seiner Peripherie; die zentralen Partien fest und von normalem Aussehen. **Mikroskopisch:** Veränderungen der Arachnoidea, der Pia und ihrer Gefäße, Veränderungen des Rückenmarks, hauptsächlich in der Nähe der Meningen

Die epikritische Würdigung dieser beiden nur auszugsweise gegenübergestellten Krankengeschichten bietet ein hohes Interesse und ist wohl geeignet, die ausschliessliche Schuldfrage des Neosalvarsans in dem Fall von WOLFF und MULZER doch in einem etwas anderen Lichte erscheinen zu lassen, als wie dies die Autoren tun zu müssen glauben. Die Vergleichung der beiden Fälle ergibt, dass sie beide während der Behandlung erkrankt sind, der eine nach 8monatigem Gebrauch von Hg-Präparaten. Die Art der Quecksilbermedikation lässt den Schluss zu, das die milde Quecksilberwirkung eben nicht imstande war, die Entwicklung der Myelitis zu verhindern, denn dass es sich um eine solche gehandelt hat, wird von DUCUING und NANTA nach dem Obduktionsbefunde besonders hervorgehoben. („Tout cela nous permet d'affirmer qu'il s'agit bien la d'une myélite aigue avec foyers de ramollissement répondant au type classique de la myélite syphilitique.“) Aber auch in dem Neosalvarsanfall könnte man trotz der Höhe der verwendeten Dosen die myelytischen Erscheinungen auch auf einen nicht beeinflussten syphilitischen Prozess zurückführen, denn wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, blieben die Papeln, die die Patientin aufwies, durch alle drei Injektionen unbeeinflusst, so dass man zu der Annahme berechtigt ist, dass es sich um einen As-refraktären Fall gehandelt hat. Weder die Krankengeschichte von WOLFF und MULZER, noch die Fortsetzung derselben durch OBERMILLER erwähnt ein Wort über die weitere Behandlung dieses Falles, der nach 6 Monaten bei zunehmendem Marasmus ad exitum kam. Der in Aussicht gestellte Obduktionsbefund ist bisher noch nicht publiziert worden, so dass eine Vergleichung mit demjenigen des Hg-Falles nicht möglich war. Die Tatsache, dass makroskopisch keine für Rückenmarkslues sprechenden Veränderungen gefunden worden sind, beweist gar nichts; ausschlaggebend allein ist die mikroskopische Untersuchung, deren Veröffentlichung man mit grossem Interesse entgegensehen muss.

Nachdem diese erste Periode der durch Überdosierung entstandenen Nebenerscheinungen überwunden war, trat die klinische Beobachtung in die zweite Periode ein, die sich in der Verwendung normaler, dem Altsalvarsan entsprechenden Dosen charakterisiert. Bei diesem Modus procedendi wurde denn auch von der überwiegenden Anzahl der Autoren sowohl günstige Beeinflussung der syphilitischen Prozesse, als auch über Verminderung der Nebenerscheinungen berichtet. Allerdings ist hierbei zu bemerken, dass die ersten Mitteilungen noch der Epoche angehören, in der der anorganische Wasserfehler noch nicht vollständig berücksichtigt, resp. noch nicht ausgeschaltet sein konnte. Vor allem waren es, wie schon erwähnt, französische Autoren, welche durch eine zweckmässige Dosierung über gute Resultate berichtet haben. QUEYRAT und BOUILLER haben das Neosalvarsan einer ausgedehnten klinischen Prüfung unterzogen und gefunden, dass die Spirochäten aus den Primär-afekten ebenso rasch verschwinden, wie beim Salvarsan, welche Beobachtung auch von HUDELO, MONTLAUR und BOUDINEAU (83) bestätigt wurde. SALMON und

BROWNE (84) konnten konstatieren, dass die Spirochäten bereits nach 5 Stunden aus den syphilitischen Geschwüren verschwunden waren. Parallel mit dem Verschwinden der Spirochäten geht die Rückbildung der Haut- und Schleimhautprozesse und auch die Einwirkung auf die Drüsenschwellungen soll nach den genannten Autoren rascher und augenscheinlicher sich vollziehen als nach Salvarsan. Auch die Einwirkung auf tertäre Prozesse ist derjenigen des Salvarsans gleichwertig. Als einen besonderen Vorzug des Neosalvarsans betrachten die genannten Autoren das Fehlen der sogen. anaphylaktischen Erscheinungen, eine Beobachtung, die auch von MILIAN (85), LEVY-BING und DUROUEX (86) bestätigt worden ist. Von deutschen Autoren war es TOUTON, der in einer grösseren Reihe von Fällen, die den verschiedenen Stadien angehörten, mit seiner bekannten Kombinationstherapie ausgezeichnete Erfolge gesehen hat und das Neosalvarsan ohne schädliche Nebenwirkungen selbst bei *Aortenaneurysma* in Anwendung gebracht hat. Er erblickt in der erleichterten Anwendung des Neosalvarsans einen grossen Vorzug, der es für die ambulante Behandlung dem Praktiker besonders wertvoll macht. In einer neuerlichen Arbeit (87) konnte er seine vor fast Jahresfrist niedergelegten Anschauungen nach der weiteren Anwendung an einem grösseren Material vollständig bestätigen. Es würde zu weit führen, alle Autoren, die das Neosalvarsan zur Anwendung gebracht haben, aufzuführen und ich beschränke mich deshalb darauf, zu erwähnen, dass FAVENTO (88), GRÜNBERG (89), KERL (90), RIECKE (91), STROSCHER (92), JACQUE und SLUYS (93), EMERY (94), LEREDDE (95) die Wirkung des Neosalvarsans der des Salvarsans als gleichwertig zur Seite stellen, während GENNERICH (96), WECHSELMANN (97), TERSEN und DUPUY (98), ODSTRICL (99), LEVY-BING-DOROEUX (99*), SPILMANN und BOULANGER (100), DARIER (101), SELLEI (102) eine etwas geringere Wirkung annehmen, während andererseits SOLOWIEFF (103), AZUA (104) eine intensivere Wirkung als bei Salvarsan beobachtet haben. Im übrigen möchte ich auf die in diesem Buch publizierten Arbeiten über Neosalvarsan verweisen.

Was speziell die Hirnsyphilis anlangt, so scheinen die Beobachtungen von DREYFUS darauf hinzudeuten, dass die Beeinflussung der klinischen und sero-zytologischen Prozesse nicht so intensiv zu sein scheint, wie beim Altsalvarsan. Er hebt aber hervor, dass es im allgemeinen besser vertragen wird wie Neosalvarsan, und das Neosalvarsan da am Platze ist, wo eine milde, vorsichtige Salvarsanwirkung gewünscht wird, eine Anschauung, die auch schon GUTMANN (105) geäussert hat.

Wenn ich also resümierend den derzeitigen Standpunkt der Neosalvarsantherapie präzisieren darf, so lautet er dahin, dass nach den neuesten Berichten der Autoren die Wirkung des Neosalvarsans der des Altsalvarsans nicht nachzustehen scheint, und dass bei Innehaltung der Kautelen, d. h. bei *Verwendung absolut einwandfreien Wassers, bei Vermeidung der Oxydation der Lösung, bei Verwendung normaler Dosen 0,3 bis höchstens 0,9 — die letztere Dosis nur bei kräftigen Individuen — bei einer grösseren zeitlichen Distanzierung der einzelnen Injektionen die Verwendung in allen Stadien der Syphilis unbedenklich erscheint. Bei den Fällen der frühen Sekundärperiode wird man natürlich mit kleinen Dosen vorsichtig anfangen. Es ist besonders da indiziert, wo man zunächst keine allzu brüskie Einwirkung auf den Organismus erzielen will.* In Betracht kommen hier in erster Linie, wie schon erwähnt, die Erkrankungen des Zentralnervensystems und diejenigen Fälle, bei denen der Auftritt einer allzu starken Herxheimerschen Reaktion (Larynx etc.) eventuell lebensgefährlich wirken kann.

Zum Schluss möchte ich noch auf einige Resultate zurückkommen, die mit der kombinierten Quecksilber- und Salvarsan- resp. Neosalvarsanbehandlung erzielt worden sind. Ich habe ja immer den Standpunkt betont, dass der Angriff der Parasiten mit zwei oder mehr Waffen der wirksamste sein muss und deshalb der kombinierten Behandlung der Syphilis mit Arsenikalien und Quecksilberpräparaten immer empfehlend gegenübergestanden. Die Erfahrungen der letzten Zeit haben denn auch be-

wiesen, dass die kombinierte Anwendung der beiden Medikamente weitaus bessere Resultate zu erzielen imstande ist, als dies früher unter der Quecksilberbehandlung allein der Fall gewesen ist. Wenn die Mehrzahl der Autoren mit dem Quecksilber Salvarsan zur Anwendung bringen, so tun sie dies nicht, wie FINGER meint, „pour l'honneur du drapeau“, sondern im Interesse der sich ihnen anvertrauenden Patienten.

In erster Linie sind hier die Erfolge bei der *Abortivbehandlung* zu erwähnen. Unter den zahlreichen Beobachtungen, die in der Literatur niedergelegt sind, möchte ich nur einige erwähnen. So berichtet MÜLLER (105), dass von 30 Fällen, die er über 2 Jahre beobachten konnte, 100 Proz. klinisch symptomfrei und serologisch negativ geblieben sind. Stellt man diesen Zahlen diejenigen von GIBBARD, HARRISON und CANE gegenüber (cf. S. 100 d. B.), die unter 38 mit Hg-Injektionen allein behandelten Fällen 36 mal Sekundärerscheinungen gesehen haben, so bedarf die Würdigung der Überlegenheit der kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung keines weiteren Kommentars. Ebenso berichtete BERGER (cf. S. 50 d. B.) in 100 Proz. Ausbleiben der Sekundärerscheinungen und sogar für Lues II 100 Proz. Rezidivfreiheit bei einer Beobachtungszeit von 4—10 Monaten. Im übrigen verweise ich auf die weiteren in diesem Buche niedergelegten Arbeiten. Die Resultate von JEANSELME (106), LIER (107), KREN (108), NICOLAS und MOUTOT (109), OLTRAMARE (110), STERN (111) möchte ich anreihen, während GENNERICH (*l. c.*), SACHS (112) mit Salvarsan allein gute Erfolge bei der Abortivbehandlung erzielt hat.

Die Überlegenheit der Salvarsanwirkung über die des Quecksilbers erhellt auch aus den Resultaten, die bei der Behandlung *schwangerer* syphilitischer Frauen in Bezug auf die Nachkommenschaft erzielt worden sind. In dieser Beziehung möchte ich nur eine Statistik anführen, die JEANSELME, VERNES und BLOCH (113) erwähnen. Nach den Aufstellungen von PINARD, CHAMPETIER DE RIBES, BOISSARD und POTOCKI wurden unter der Quecksilber- oder gemischten Behandlung 74,54 Proz. der Kinder tot geboren oder starben sehr bald nach der Geburt. Dagegen brachten sämtliche von JEANSELME, VERNES und BLOCHE mit Salvarsan behandelten Frauen (18 an der Zahl) lebende Kinder zur Welt. In gleicher Weise sprechen die Gegenüberstellungen, die SAUVAGE (114) anführt, laut denen in 92,3 Proz. der mit Salvarsan behandelten Fälle lebende Kinder zur Welt kamen, während unter der Quecksilberbehandlung 74,5 Proz. der Kinder tot geboren wurden.

Schliesslich möchte ich noch auf die *Reinfektionen* hinweisen, die unter Salvarsanbehandlung beobachtet worden sind. Selbst bei Anlegung der strengsten Kritik bleiben doch eine solche Fülle von Beobachtungen, trotz der relativ kurzen Periode der Salvarsanbehandlung, übrig, dass sich die der Quecksilberbehandlung in einem etwa gleich grossen Zeitraume beobachteten Fälle nicht damit vergleichen lassen. Die objektiven Erscheinungen und die Namen der Beobachter bürgen dafür, dass es sich in der Tat um Reinfektionen gehandelt hat. So berichten STÜHMER (115), MILIAN (116), OPPENHEIM (117), GUTMANN (118), DUHOT (119), ULLMANN (120), BROcq und PERNET (121), JEANSELME und VERNES (122), QUEYRAT (123), SALMON (124), MOLDOVAN (125), FABRY und JERCZYCKI (126), GIBBARD, HARRISON und CANE (127), KREFTING (128), LACAPERE (129), GASTOU (130), MILIAN und SAUPHAR (131), ANTONI (132) (aus dem Material von GENNERICH) u. a. m. über Reinfektion.

Wie aus meinen Ausführungen zu ersehen ist, sind auch im vergangenen Jahre erhebliche Fortschritte in der Erkenntnis der Salvarsanbehandlung erzielt worden, und vor allen Dingen Fehlerquellen erkannt worden, deren Eliminierung von grosser Bedeutung war. Es ist ja selbstverständlich, dass die vollständige Beherrschung eines Medikamentes und die Indikationsstellung bei seiner Anwendung nur schrittweise gewonnen werden können. Es werden sich wohl im Laufe der Zeit noch viele Punkte klären, die heute noch in Dunkel gehüllt sind. Die Nosologie und Pathologie der Syphilis hat gerade in den letzten Jahren eine solche Fülle neuen Tatsachenmaterials zutage gefördert, dass auch ihre Therapie vor neue Aufgaben gestellt wurde. So

möchte ich nur noch der hochdeutschen Befunde NOGUCHI's erwähnen, dem es gelungen ist, sowohl bei der *Tabes* als auch bei der *Paralyse* die Spirochäten nachzuweisen, ein Befund, der dem therapeutischen Vorgehen neue Aufgaben und Ziele steckt. Dies zu erreichen, bedarf es des ganzen Arsenals unserer therapeutischen Waffen, und ich glaube, wohl sagen zu können, dass sowohl *Salvarsan* als auch *Neosalvarsan* in den Jahren ihrer Erprobung als deren wertvollsten eine erkannt worden sind.

Literaturverzeichnis

1. ASSMANN: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 50.
2. DREYFUS: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 47: cir. S. 154 des Buches.
3. KNICK und ZALOZIECKI: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 14 und 15.
4. ZALOZIECKI und FRÜHWALD: Wiener klin. Wochenschr. 1912, No 29 u. 30.
5. RAVAUT: Presse médicale 1912, No. 18.
6. LEVY-BING, DUROEUX und DOGNY: Annal. d. malad. vener. 1912.
7. WECHSELMANN: Berl. klin. Wochenschr. 1912 No. 15.
8. DREYFUS: Münch. med. Wochenschr. 1912. No. 19.
9. ZALOZIECKI: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 36.
10. BOGDANOW: Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 115, H. 6, p. 662.
11. ALTMANN und DREYFUS: Münch. med. Wochenschr. 1913. No. 9 u. 10.
12. MARCUS: Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 114, H. 1, 1912.
13. OBERMILLER: Strassburger med. Ztg. 1913, H. 1 u. 2.
14. ULLMANN: Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 114, H. 2, 1912.
15. BORNSTEIN: Deutsche med. Wochenschr. 1911, No. 3.
16. MOREL und MOURIQUAND: Lyon Médical 1913, No. 6.
17. MCINTOSH und FILDES: Syphilis. London 1911. Edw. Arnold.
18. NICHOLS und HOUGH: Journal of the Americ. Med. Assoc. 1913, Bd. 60, H. 2.
- 18a. GENNERICH: Die Praxis der Salvarsanbehandlung. Berlin 1912.
19. AUDRY: Annal. de Dermatolog. u. Syph. 1913, H. 3.
20. BALLANGER und ELDER: Journal Record of Medicine 1911. Dezember.
21. BARCSAY: Der Militärarzt 1913, No. 6.
22. BETTMANN: Dermatolog. Wochenschr. 1912, No. 8.
23. BRUHNS: Med. Klinik 1912, No. 25.
24. BUJES: Gazette Medic. d'Orient 1912, No. 12.
25. CHRELITZER: Dermat. Wochenschr. 1912, No. 6.
26. McDONAGH: Salvarsan und Syphilis. London 1912.
27. EMERY: La Clinique 1912, No. 11 und 20.
28. GIBBARD: Lancet 1912, No. 4642.
29. KANNENGIESSER: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 21 u. 22.
30. LEREDDE: Bull. d. l. Soc. d. Dermat. et Syph. 1912, No. 4.
31. RISSOM: Med. Klinik 1912, No. 11.
32. SAYNISCH: Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 44.
33. SCHMITT: Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 28.
34. SCHOLTZ: Dermatolog. Zeitschr. 1912, S. 425.
35. SPIETHOFF: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 20.
36. STEYRER: Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 12.
37. VERMIN: Presse médical 1912, No. 26.
- 37*. JADASSOHN: Jahresskurse f. ärztl. Fortbildung. April 1912.
38. FEHR: Zentralblatt f. prakt. Augenheilkunde. Juni 1912; Med. Klinik 1912, No. 23.
39. KNICK: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 5.
- 39*. BENARIO: Über Neurorezidive nach Salvarsan- und Quecksilberbehandlung. 1911 München.
40. FREY: Wiener klin. Wochenschr. 1911, No. 11.

41. RIGAUD: Annales de Dermat. und Syph. 1912, pag. 720.
42. KLIENEBERGER: Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 37.
43. RUHEMANN: Med. Klinik 1912, No. 37.
44. GENNERICH: l. c.
45. WECHSELMANN:
46. DREYFUS: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 12.
47. SCHRIDDE: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 48.
48. RINFLEISCH: Berl. klin. Wochenschr. 1913, No. 12.
49. WECHSELMANN: Zur Pathogenese der Salvarsantodesfälle 1913.
50. CASTELLI: Zeitschrift für Chemotherapie 1912, Bd. 1; Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 32 und 35.
51. MARSCHALKO und VESZPRÉMI: Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 114, 1912, Heft 2.
52. MILIAN: Bull. d. I. Soc. d. Dermat. et Syph. 1912, pag. 523.
53. EMERY: Bull. d. I. Soc. d. Dermat. et Syph. 1913, Heft 1.
54. LACAPERE: Ibidem.
55. DREYFUS: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 12.
56. MATZENAUER: Wiener klin. Wochenschr. 1913, No. 11.
57. JEANSELME und JACQUET: Bull. Soc. d. Dermatolog. et Syph. 1913, Heft 1.
58. MULZER: Strassb. med. Zeitung 1913, Heft 2.
59. OBERMILLER: l. c.
60. NOBL und PELLER: Dermat. Wochenschr. 1912, No. 31.
61. WECHSELMANN: Therapie der Gegenwart 1912, No. 11.
62. MÜLLER: Strassb. med. Zeitung 1912, Heft 8.
63. STUMPKE: Deutsche med. Wochenschr. 1913, No. 9.
64. LJASS: Neurolog. Zentralbl. 1913, No. 4.
65. RAVAUT: Presse medicale 1913, No. 27.
66. DUHOT: Revue belge de Dermatolog. et Urolog. 1912, No. 8.
67. STERN: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 13.
68. STRAUSS: Dermatolog. Wochenschr. 1913, No. 14.
69. CASTELLI: l. c.
70. ARZT und KERL: Wiener klin. Wochenschr. 1913, No. 1.
71. ROOS: Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 15, p. 487.
72. SCHREIBER: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 17.
73. BERNHEIM: Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 22.
74. WOLFF und MULZER: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 21.
75. KALL: Ibidem.
76. DUHOT: Revue belge de Dermat. et Urolog. 1912, No. 4.
77. TOUTON: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 24.
78. QUEYRAT und BOULLIER: Bull. et Memoir. Soc. d. Hopitaux de Paris 1912, No. 17.
79. BROcq, FERNET und FRANSON: Bull. Soc. d. Dermat. u. Syph. 1912, No. 7.
80. SPILMANN und BOULANGIER: Ibidem.
81. DARIER und LIBERT: Ibidem.
82. LEREDDE: Journal des Practiciens 1912, 6. Juli.
83. HUDELO, MONTLAUR und BONDINEAU: Bull. Soc. franc. d. Dermat. et Syph. 1912, No. 6.
84. SALMON und BROWNE: Compt. rend. Société d. Biologie 1912, No. 8.
85. MILIAN: Paris Medical 1912, No. 25.
86. LEVY-BING und DUROEUX: Gazette des Hopit. 1912, No. 66.
87. TOUTON: Berl. klin. Wochenschr. 1913, No. 11.
88. FAVENTO: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 42.
89. GRÜNBERG: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 29.
90. KERL: Wiener klin. Wochenschr. 1912, No. 45.
91. RIECKE: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 50.

92. STROSCHER: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 40.
93. JACQUES und SLUYS: Gaz. d. Hopit. 1912, No. 112.
94. EMERY: La Clinique 1912, No. 31.
95. LEREDDE: Bull. Soc. franc. d. Dermat. et Syph. 1912, No. 6.
96. GENNERICH: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 27.
97. WECHSELMANN: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 39.
98. TERSEN und DUPUY: Presse medicale 1912, No. 54.
99. ODSTRCIL: Wiener med. Wochenschr. 1912, No. 46.
- 99*. LEVY-BING-DUROUX: Gazette d. Hopit. 1912, No. 66.
100. SPILMANN und BOULANGER: Bull. d. l. Soc. d. Dermat. et Syph. 1912, No. 7.
101. DARIER und LIBERT: Ibidem.
102. SELLEI: Pester med.-chir. Presse 1912, No. 40.
103. SOLOWJIEW: ref. Zeitsch. f. Immunitätsforschung 1912, Bd. 6. Heft 3.
104. AZUA: Dermat. Wochenschr. 1912, No. 42.
105. MÜLLER: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 7.
106. JEANSELME: Bull. Patholog. exotique 1913, Nov. 2.
107. LIER: Wiener klin. Wochenschr. 1913, No. 11.
108. KREN: Wiener klin. Wochenschr. 1913. No. 4.
109. NICOLAS und MOUTOT: Presse medic. 1912, No. 37.
110. OLTRAMARE: Rev. medic. d. l. Suisse romande 1912. No. 3.
111. STERN: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 7.
112. SACHS: Bericht über den Kongreß in Rom.
113. JEANSELME, VERNES und BLOCH: Soc. d. Hopitaux 1913. No. 2.
114. SAUVAGE: Presse medicale 1912, No. 97.
115. STÜHMER: Münch. med. Wochenschr. 1911, No. 17.
116. MILIAN: Semaine medicale 1910, No. 51.
117. OPPENHEIM: Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nov. 49.
118. GUTMANN: Berliner klin. Wochenschr. 1911, No. 28.
119. DUHOT: Annales d. l. Polycliniq. centr. 1911, No. 10.
120. ULLMANN: Dermat. Zeitschr. 1911, No. 12.
121. BROcq und PERNET: Bull. Soc. d. Dermat. u. Syph. 1911, No. 8.
122. JEANSELME und VERNES: Ibidem.
123. QUEYRAT: Semaine medicale 1912, No. 1.
124. SALMON: Bull. Soc. de l'Internat. 1912. No. 2.
125. MOLDOVAN: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 5.
126. FABRY und JERCZYCKI: Med. Klinik 1912, No. 5.
127. GIBBARD, HARRISON und CANE: Journ. of the Royal Army medic. Corps Sept. 1912.
128. KREFTING: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 45.
129. LACAPERE: Bull. Soc. d. Dermat. et Syph. 1912, No. 8.
130. GASTON: Ibidem.
131. MILIAN und SAUPHAR: Bull. Soc. d. Dermat. et Syph. 1913. No. 1.
132. ANTONI: Deutsche med. Wochenschr. 1913, No. 11.

Deaths after Salvarsan*

The scientific interest and practical importance of the subject discussed in the article published under this head in the JOURNAL of May 2nd, p. 982, led us to send a copy of that article, and such other information as was in our possession, to Professor EHRLICH. We are indebted to him for the following interesting letter:

(TRANSLATION)

Dear Sir,—I am very much obliged to you for your kind letter and the details which you give with regard to the fatal case which has recently occurred. Since I do not know the exact symptoms of the patient who died in Guy's Hospital, I will not discuss this case, but I would not neglect the opportunity to explain here in a few lines the views at which I have arrived as to the origin of the nervous phenomena after salvarsan injection, and in particular of that of encephalitis haemorrhagica.

Fortunately, the phenomena referred to are indeed rare, but their origin is extremely complex. In my address at the London International Congress I explained in detail that I relate these cerebral symptoms to syphilitic conditions (especially to the presence of spirochaetes in the meninges, that is, in the capillaries of the brain), and believe that through the dissolution of the spirochaetes and the escape of the endotoxins certain alterations occur, which find expression only after an interval of several days.

The essential point in haemorrhagic encephalitis is a colossal dilatation of the vessels in the affected part of the brain, which may lead later to oedema of the brain and to perivascular bleeding. The dilatation of the vessels is, in my opinion, closely connected with the salvarsan injection. I believe that the vascular system, altered by the endotoxin, is in fact not hypersensitive to salvarsan as such, for otherwise the condition would appear *immediately* after the second injection of salvarsan (and the condition does occur particularly after the second injection), but it generally shows itself two days later.

This delay indicates that here a derivative of salvarsan has come into action, and I have previously expressed the view that this is an oxidation product—*p*-aminophenylarsenoxide—to the irritating properties of which I have, from the first, directed attention. The formation of *p*-aminophenylarsenoxide is favoured by all factors which cause a delay in salvarsan excretion, such as an overdose or the presence of kidney disease. Under these conditions larger quantities of salvarsan than usual may remain behind in the organism and become oxidized to form, subsequently, the dangerous oxide.

But from the most recent investigations it seems probable that yet a third factor, which is perhaps the most important one, plays a part.

The irritated vessels undergo dilatation of such colossal dimensions, under the influence of the arsenical substance, only when the normal regulator of the vascular system, adrenalin, is present in insufficient quantities in the blood, as is the case in Addison's disease and in hypoplastic processes occurring in the suprarenals (*status thymo-lymphaticus*).

MILIAN (Paris) has done a great service by demonstrating the importance of adrenalin in a number of accidents with salvarsan. He showed that the accidents described by HOFFMAN and JAFFÉ and MEIROWSKY, which developed immediately after the injection of salvarsan, and were characterized by blue-red swelling of the

* [Reprinted from *Brit. med. J.*, 1914; cf. Bibl. 263.]

face, lips, and eye borders, by dyspnoea, etc., may be completely avoided if adrenalin be administered before the salvarsan injection. He showed, further, that the severe diarrhoea and suppression of urine, threatening life, which occurred after salvarsan injection were cured by an injection of adrenalin. Supported by these observations, MILIAN has, by means of energetic adrenalin treatment, saved an otherwise hopeless case of encephalitis haemorrhagica, in which the second salvarsan injection was followed by deep coma.

A further favourable result has been obtained by Privatdozent Dr. F. PINKUS, in Berlin, with a rather less severe case, and recently Dr. MILIAN informed me that Professor FIOCCO, of Venice, had obtained still another success with a case dangerously ill after salvarsan; the coma disappeared after four injections of adrenalin, but after twenty-four hours it returned, and it was only after further treatment with adrenalin that the patient recovered. This case is, in my opinion, absolutely conclusive since, after the favourable result of the second course of adrenalin injections, it is to be taken as certain that the recurrence of coma was only due to excretion of the adrenalin between the first and second courses of injections of adrenalin.

I draw from these observations the hope that it will be possible, through a vigorous adrenalin treatment, to overcome this disadvantage of salvarsan therapy in, it is to be anticipated, a very large proportion of the cases.

You will see from the above remarks that I am completely against the view that an oedema of the brain (*Hirnschwellung*) signifies a simple arsenic intoxication as has, in several quarters, been supposed. I believe, on the contrary, that we have to do here with a very complex process in which at least three factors operate, and since the details of the process are known to us we can now prevent its occurrence, or, should it appear, combat it successfully in most instances.

The patients threatened with encephalitis haemorrhagica are, as is known, those in whom the brain, in the early secondary period of syphilis, is heavily infected with spirochaetes. I have, during the recent years, again and again insisted that in these conditions we must not attack the disease with a bludgeon (*mit Hammerschlägen*) in the shape of large doses, but must, by a subtle approach, get rid of the parasites gradually. For this purpose, with these cases a thorough course of mercury—as given, for instance, by GENNERICH—should precede the salvarsan treatment, and the dose chosen for the first injection of salvarsan should not be high. My views on this point are summarized in the book by MEIROWSKY and KRETZMER, from which I forward an abstract of the part which bears on the present matter.

When all the above-mentioned precautions are taken we may entertain the firm hope that the number of cases of encephalitis will no longer give occasion for trepidation. But should, despite everything, a threatening condition ensue, the observation of MILIAN gives us a means whereby even now, through energetic and systematic treatment with adrenalin, it is possible to save the patient. A single injection is, in such conditions, naturally not enough; we must give as much adrenalin as is possible for as long as is necessary to obtain the desired result.

It follows from what has been said that the demonstration, by chemical examination, of arsenic in the organs can offer no explanation at all of the etiology of this complication, because it is obvious that, a few days after a salvarsan injection, arsenic must be present in the organism. Such an examination would be of value only if it were possible to decide in what form the arsenic is present in the organism, whether as unchanged salvarsan, or in the form of the poisonous oxide, or—which does not seem to me probable—in the form of split-off arsenious acid. But a solution of this problem is, at the moment, not possible.

I shall be very pleased to give you any further information.—I am, etc.

Biologische Betrachtungen über das Wesen der Paralyse*

P. EHRLICH

Die Bedeutung der Arbeitsmethoden, welche die experimentelle Therapie gelehrt hat, ist nicht nur dadurch begründet, daß in rationeller Weise auf großzügiger Basis Heilstoffe aufgefunden werden, welche der Bekämpfung verheerender Infektionskrankheiten dienen. Man wird diesen direkten Einfluß, den die experimentell-therapeutische Arbeitsrichtung auf die praktische Medizin hat, natürlich an erster Stelle schätzen müssen, aber darum keineswegs übersehen dürfen, daß auch in anderer Hinsicht die experimentell-therapeutischen Studien von hoher Bedeutung sind, wenn auch hierbei der Nutzen für die praktische Therapie ein mehr indirekter ist. Vor allem war es die Entwicklung der Chemotherapie, welche durch die sachgemäße Auffindung und Erprobung von Heilmitteln zugleich die Biologie der Krankheitserreger auf neuartige Weise zu beleuchten und ihre Kenntnis zu vertiefen imstande war. So ist bereits ein umfassendes Wissenschaftsgebiet entstanden, das man treffend als die therapeutische Biologie der Mikroorganismen bezeichnen kann, und das uns eine Reihe von Einblicken in die Pathologie, zumal die Pathogenese der Infektionskrankheiten gewährt, dadurch aber zugleich wiederum unsere therapeutischen Maximen zweckmäßig zu gestalten gestattet.

Zwei fundamentale Erkenntnisse sind es, welche den Mittelpunkt unserer Kenntnisse von den durch chemotherapeutische Studien aufgedeckten Eigenschaften der Parasiten darstellen: *die Lehre von den Chemozeptoren und die Lehre von den Nutrizizeptoren*. Die Chemozeptorenlehre ist relativ einfach in ihren Konsequenzen für die Theorie und Praxis. Sie zeigt uns, daß die Wirkung der Arzneistoffe eine spezifische ist, und daß durch ihren Einfluß die Empfindlichkeit der Parasiten gegenüber den parasitiziden Stoffen in spezifischer Weise verändert werden kann, so zwar, daß in praktischer Hinsicht eine spezifische Resistenz eintritt, die wir als *Arzneifestigkeit* bezeichnen. Komplizierter erscheinen jedoch die Bedingungen, wenn man die Nutrizizeptoren der Parasiten betrachtet, d. h. diejenigen *Partialfunktionen* der Zelle, welche für die Auslösung und Wirkung von spezifischen *Antikörpern* maßgebend sind. Hier hat man auf Grund der chemotherapeutischen Studien eine unendlich mannigfaltige Variabilität kennen gelernt, welche vielfach bis dahin schwer verständliche Erscheinungen des Krankheitsverlaufs, vor allem das Entstehen der Rezidive, zu entwirren und ihre Gesetzmäßigkeit darzutun gestattet. Das Wesentliche der neugewonnenen Erkenntnisse besteht darin, daß die Parasitzelle eine große Anzahl *latenter* Rezeptorfunktionen erhält, welche *vikariierend* manifest werden, sobald die vorher funktionstüchtigen Rezeptortypen schwinden. Der Schwund wird bedingt durch eine Inaktivitätsatrophie, welche als Folge der Antikörpereinwirkung aufzufassen ist. Mit der Ausbildung der vorher latent gewesenen Rezeptoreigenschaften ist eine neue Vitalität der Parasiten verbunden, und so entstehen aus den antikörper-(serum-)fest gewordenen lebensuntüchtigen Stämmen neue, wieder lebensfähige Abarten, welche zwar gegenüber den *gleichen* Antikörperarten ebenso serumfest wie die Ausgangsstämme sind, aber andersartige, als Antigene fungierende, also zur Auslösung von Antikörpern geeignete Rezeptoren besitzen. Mit der Ausbildung dieser Stämme sind auch die infektiösen Eigenschaften der Parasiten wieder aufgetreten; die vorher gewissermaßen schlummernden Organismen sind wieder zu Infektionserregern geworden und bewirken nunmehr ein Rezidiv. Es liegt ohne weiteres auf der Hand, von welch großer Bedeutung diese biologischen Phänomene

* [Reprinted from *Allg. Z. Psychiat.*, 1914; cf. Bibl. 264.]

für das Verständnis des Verlaufs der Infektionskrankheiten sind, und vor allem wechseln ja, wie bekannt, bei den durch *tierische Parasiten* hervorgerufenen Infektionen, insbesondere auch bei der *Syphilis*, krankheitsfreie Intervalle mit einem Wiederausbrechen des Infektionsprozesses.

Wenn ich mich bei einer näheren Betrachtung an dieser Stelle auf eine bestimmte Krankheitsform beschränke, so sei es mir gestattet, die Verhältnisse etwas näher für die *progressive Paralyse* zu illustrieren, zumal sie eine von den wichtigen Krankheitsformen darstellt, denen die Lebensarbeit CONRAD ALTS — und ihm sollen ja diese Blätter ein Zeichen herzlicher Verehrung bedeuten — gewidmet ist. War doch ALT auch der erste, der die durch die experimentelle Chemotherapie geschaffenen Arsenpräparate mit größtem Verständnis und kritischer Umsicht in der menschlichen Pathologie anwandte, und der durch scharfe klinische Beobachtung der neuen Therapie Wege und Ziel wies.

Nachdem NOGUCHI der Nachweis von Spirochäten im Gehirn von Paralytikern gelungen ist, hat die Anschauung, welche die Paralyse als eine metasyphilitische Erkrankung betrachtete, ihre Berechtigung verloren. Wir werden anzunehmen haben, daß es sich nicht um eine Folgeerscheinung einer aktiven syphilitischen Infektion handelt, vielmehr noch um einen syphilitischen Infektionsprozeß. Wenn man dieser Definition folgt, so ergibt sich sofort für charakteristische Merkmale beim Krankheitsverlauf der Paralyse eine befriedigende Erklärung. Wir finden ja gerade bei der Paralyse jenes wechselvolle Bild von mehr oder weniger schweren Krankheitsattacken und Remissionen, das — sonst schwer verständlich — durch die Charakterisierung der Paralyse als aktiven Infektionsprozeß eine einfache Erklärung findet. Auch die Remissionen bei der Paralyse werden wir uns nicht anders vorzustellen haben als Krankheitsintervalle, welche, durch die Auslösung von Antikörpern hervorgerufen, eine Heilung vortäuschen können. Haben sich dann die zurückgebliebenen Spirochäten der Antikörperwirkung angepaßt, und sind sie derart serumfest geworden, so entsteht ein Wiederaufflackern des Prozesses, ein Rezidiv. Die krankheitsfreien Stadien sind also als die Folge einer temporären spirilliziden Serumwirkung aufzufassen, und ich habe sie daher schon früher als *spirillolytische Intervalle* bezeichnet, unter Hinweis darauf, daß man zu solchen Zeiten natürlich wenig oder gar keine Aussicht hat, Spirochäten aufzufinden, wie das ja in der Tat für einen großen Teil der Paralysefälle zutrifft. Man kann um so mehr auf derartige negative Befunde gefaßt sein, als die spirillolytische Antikörperwirkung ein lebensbedrohender Vorgang sein kann. Denn durch den plötzlichen massenhaften Zerfall der Spirochäten gelangen ihre giftigen Leibessubstanzen, die Endotoxine, rasch zur Resorption, und es kann daher durch eine akute Endotoxinvergiftung eine klinische Verschlimmerung, ja der Tod eintreten, und dann ist der scheinbar paradoxe Befund „*Exitus ohne Spirochäten*“ ohne weiteres verständlich. Aus dem gleichen Grunde ist auch gerade bei der Paralyse, bei der die Spirochäten diffus in einem so lebenswichtigen Organe lokalisiert sind, besondere Vorsicht bei der Anwendung chemotherapeutischer spirillizider Mittel erforderlich. Denn es kann eben durch allzu raschen Zerfall der Krankheitserreger infolge der freiwerdenden Endotoxine gleichzeitig Schaden angerichtet werden. Es ist ein weiteres Verdienst ALTS, zuerst auf dieses Moment die Aufmerksamkeit gelenkt zu haben. ALT warnte vor der Anwendung stark spirillizider Mittel, zumal in höheren Dosen, insbesondere bei solchen Paralytikern, deren klinisches Verhalten auf ein akutes Aufflackern des Hirnprozesses hinwies. Wie berechtigt diese Mahnung war, zeigt u. a. ein von LEREDDE und JAMIN mitgeteilter Todesfall nach Salvarsaninjektion. Es handelte sich dabei um einen 59jährigen Paralytiker, der die kleine Dosis von 0,15 g Salvarsan erhalten hatte, und bei dem sich nach 1½ Stunden bereits epileptische Krämpfe entwickelten und nach 5 Stunden im Koma der Exitus erfolgte. Hier handelte es sich augenscheinlich um eine rasche Abtötung der Spirochäten und dadurch bedingte Endotoxinvergiftung. Andererseits

erscheinen aber gerade durch den Nachweis der Spirochäten im Paralytikergehirn die chemotherapeutischen Bestrebungen, die Paralyse günstig zu beeinflussen und zu heilen, durchaus berechtigt. Man wird dabei nur zu berücksichtigen haben, daß durch die zahlreich wiederholte Bildung von Rezidivstämmen, die während des langdauernden Zeitraums vom Beginn der Infektion bis zum Auftreten der paralytischen Erscheinungen stattgefunden hat, hier offenbar Rezidivstämme vorliegen, die nicht nur durch ihr differentes Verhalten gegenüber den gewöhnlichen Spirochätenantikörpern, sondern auch durch eine erhebliche Resistenz gegenüber chemischen Arzneistoffen ausgezeichnet sind. So ist es verständlich, daß die Quecksilberbehandlung überhaupt versagt und das Salvarsan, wenn es auch bei systematischer Anwendung Remissionen bewirkt (ich verweise nur auf die Arbeiten von RAECKE, RUNGE, u. a.), doch nicht zu einer vollständigen Heilung führt. Berücksichtigt man aber dabei, daß die Paralyse nun als eine ätiologisch geklärte Krankheit erscheint, und daß offenbar die Spirochäten bei Paralyse, sei es durch ihre biologische Beschaffenheit, sei es durch ihre Lokalisation den Heilmitteln gegenüber nur eine wesentlich gesteigerte Widerstandsfähigkeit besitzen, so wird man mit frischem Mut auch bei dieser Krankheit das Heilungsproblem in Angriff nehmen dürfen und durch Verwendung stark wirkender Stoffe und ihre Kombination es versuchen, auch bei der Paralyse der Spirochäten Herr zu werden.

Chemotherapie*

P. EHRLICH

Für uns alle und jeden von uns muss es eine grosse Freude und besondere Ehre sein, hier auf britischem Boden einander wissenschaftlich und persönlich näherzutreten, um an dem grossen, der gesamten Erde zum Wohl gereichenden Werk gemeinsame Arbeit zu tun. Befinden wir uns doch hier auf einem Boden, dem zwei Männer entsprossen sind, die zu den grössten aller Zeiten gerechnet werden müssen: JENNER und Lord LISTER. Noch immer leuchtet unvergleichlich wie eine Sonne aus dunkler Zeit die Grosstat JENNERS, die die Kraft einer so schlimmen Volksseuche wie die Pocken gebrochen hat. Und beim letzten Kongress, der hier tagte, haben wir uns bewunderungsvoll um Lord LISTER geschart, der durch Einführung der Antiseptik einen in der ganzen Geschichte der Medizin wohl einzig dastehenden Umschwung der Chirurgie geschaffen hat. Hier in England wurde unter Sir PATRICK MANSONS Führung der erste Typus eines modernen Instituts für Tropenkrankheiten geschaffen, der vorbildlich für alle weiteren Institute geworden ist. Ross förderte durch seine herrlichen Arbeiten die LAVERAN'sche Entdeckung der Malariaerreger soweit, dass für die Bekämpfung und die Hygiene der tropischen und subtropischen Krankheiten ganz neue Wege gegeben wurden.

Der Nachweis der Trypanosomen als Erreger der Schlafkrankheit durch CASTEL-LANI, die klassischen Arbeiten von BRUCE über Trypanosomenerkrankungen, der Nachweis der spezifischen Erreger des Kala azar (Dum-Dumkrankheit) durch LEISHMAN, sind uns allen bekannt. Im Liverpooler Tropeninstitut wurde von THOMAS und BREINL zuerst die Heilwirkung des Atoxyls bei Trypanosomenkrankheiten festgestellt, und jüngst hat PLIMMER im Brechweinstein eine weitere wirksame Waffe gegen die Protozoenkrankheiten beigebracht.

Ebenso ist uns allen das Lebenswerk von ALMROTH WRIGHT gegenwärtig: seine Arbeiten über Opsonine und die zuerst von ihm praktisch und in grosszügiger Weise durchgeführte Prophylaxe des Typhus.

Schon diese wenigen Namen, denen ich noch viele andere zufügen könnte, beweisen, welche hervorragende und führende Rolle England im Kampf gegen die Infektionskrankheiten eingenommen hat und noch einnimmt. Die Vorbeugung der Infektionskrankheiten und deren Heilung war stets der höchste Zweck aller medizinischen Bestrebungen; eine systematische Verfolgung dieses Zweckes ist aber erst in der Neuzeit möglich geworden, nachdem durch die Arbeit aller Kulturländer wir einen Einblick in das Wesen der Infektionen, der Krankheitserreger und deren Überträger gewonnen haben. Erst hierdurch war die Möglichkeit gegeben, Tiere künstlich zu infizieren und so ein Versuchsmaterial zu gewinnen, an dem es möglich war, die Arzneimittel systematisch und rationell zu erproben. Die *Chemotherapie* als solche besteht ja schon seit den allerersten Anfängen der Heilkunde, da so gut wie alle Mittel, die wir anwenden, Chemikalien sind; dagegen konnte die *experimentelle Chemotherapie* erst in der Neuzeit auf dem Boden aller dieser Vorarbeiten fruchtbringend sich entwickeln. Aber es hat sich gezeigt, dass auch hier die 4 grossen G's eine bedeutungsvolle Rolle spielen: Geduld, Geschick, Glück und 'last but not least' Geld!

Nun, meine Herren, darf ich mir vielleicht gestatten, Sie einen Blick in die Werkstätte chemotherapeutischen Arbeitens tun zu lassen. Beherrscht wird das ganze

* [Reprinted from *Proc. 17th Int. Congr. Med.* (1913) 1914; cf. pp. 505—518 and pp. 519—530, this vol., and Bibl. 256.]

Gebiet von einem ganz einfachen, ich möchte sagen selbstverständlichen Grundsatz. Wenn für die Chemie das Gesetz gilt: 'Corpora non agunt nisi liquida', so ist für die Chemotherapie das Prinzip massgebend: 'Corpora non agunt nisi fixata'. Auf den speziellen Fall angewandt soll das heissen, dass Parasiten nur von solchen Stoffen abgetötet werden, zu denen sie eine gewisse Verwandtschaft haben, dank der sie von ihnen verankert werden. Solche Stoffe bezeichne ich als *parasitotrop*. Ich möchte aber gleich hinzufügen, dass von diesem Gesetz offensichtliche Ausnahmen existieren. So kennen wir eine kleine Reihe von Fällen, in denen anscheinend Heilresultate erzielt werden, ohne dass die betreffenden Substanzen direkt parasitizide Eigenschaften besitzen. Das ist z. B. der Fall bei den Infiltraten der Subcutes, welche durch eine Hefeart verursacht werden (Sporotrichose). Hier hat BLOCH den Nachweis erbracht, dass das klinisch sehr heilkärfige Jodkali primo loco die Zellen des Infiltrats zur Auflösung bringt, während die Parasiten als solche zunächst nicht angegriffen werden. Aber immerhin ist es für die Ausbildung der Chemotherapie das sicherste und beste, nicht Ausnahmen der Arbeit zu Grunde zu legen, sondern von solchen Stoffen auszugehen, die eine direkte Abtötung der Parasiten durch Verankerung bedingen.

Nun ist von verschiedenen Seiten angenommen worden, dass ein Teil der neueren Heilmittel fälschlicherweise als parasitizid angesehen werden, es in Wirklichkeit aber nicht sind, insofern als Salvarsan oder Quecksilbersalze nicht direkt auf die Parasiten wirken sollen, sondern indirekt dadurch, dass sie den Organismus zur Bildung spezifischer Antikörper aufstacheln. Diese Anschauung gründet sich hauptsächlich darauf, dass wenn man die betreffenden Substanzen, z. B. Neosalvarsan, mit gewissen pathogenen Agentien, z. B. Spirochaeten, im Reagensglase mischt, man auch nach stundenlanger Beobachtung keine Verminderung ihrer Beweglichkeit wahrnehmen kann. Man hatte, wie gesagt, aus dieser zuerst von HATA gefundenen Tatsache geschlossen, dass das Salvarsan resp. Neosalvarsan als solches überhaupt die Spirochaeten direkt nicht beeinflusse. Nun lässt sich sehr leicht zeigen, dass dieser Schluss ein durchaus irriger ist. Suspendiert man z. B. nach CASTELLI Spirochaeten des Rückfallfiebers in indifferenten, ihre Vitalität nicht schädigenden Serumgemischen, füllt damit zwei Röhrchen und fügt dem einen Röhrchen eine ganz geringe Menge Salvarsan oder Neosalvarsan hinzu, zentrifugiert dann und saugt die Flüssigkeit ab; schwemmt die zurückbleibenden Spirochaeten wiederum in Serumgemisch auf und zentrifugiert nochmals, so erhält man in beiden Röhrchen einen Spirochaetenabsatz, welcher bei der mikroskopischen Untersuchung die gleiche Beschaffenheit zeigt: gleich gute Beweglichkeit der Spirochaeten. Injiziert man aber die so gewonnenen Spirochaeten Versuchsmäusen, so kann man sich bald überzeugen, dass die mit Salvarsan behandelten Spirillen keine Infektion des Tieres auslösen, während die mit der Kontrollröhre geimpften Mäuse mit prompter Infektion angehen. Es ist hiermit der Beweis erbracht, dass das Salvarsan resp. Neosalvarsan von den Spirochaeten aufgenommen und sie geschädigt haben muss, und dass diese ausserordentlich minimale kaum wägbare Salvarsanspur vollkommen ausreichend war, die Vermehrung der Parasiten im Tierkörper zu verhindern. Es ist also durch diesen einfachen, leicht verständlichen Versuch die direkte Wirkung des Salvarsans und Neosalvarsans auf die Spirochaeten und damit das Verankerungsprinzip absolut erwiesen; der Einwand der indirekten, auf Antikörpern beruhenden Wirkung wird hiermit hinfällig.

Es war aber notwendig, tiefer in den Mechanismus dieser Arzneimittelfixation einzudringen, und hier ist es erst nach langen Mühen gelungen, einen klaren Einblick zu gewinnen. Um praktisch weiter zu kommen, schien es notwendig, sich nicht mit der primordialen Vorstellung der Fixierung als solcher zu begnügen, sondern zu sehen, in welcher Weise die Arzneistoffe von den Parasiten resp. Zellen fixiert werden. Erst auf einem weiten Umwege gelang es, über diese komplizierten Verhältnisse

Klarheit zu gewinnen, und hier waren es besonders die Trypanosomenstudien und vor allem die Untersuchungen der arzneifesten Stämme, die zu ganz eindeutigen Vorstellungen über den Vorgang der Fixierung führten. — Es gelang ohne Mühe, durch fortgesetzte Behandlung der Versuchsmäuse mit bestimmten Heilstoffen, z. B. Fuchsin, schliesslich eine Trypanosomenrasse zu gewinnen, die gegen diese Heilstoffe gefestigt, also 'arzneifest' und im gewählten Beispiel fuchsinfest geworden war. Im besonderen waren es drei Klassen verschiedener Heilstoffe, die für diesen Zweck sehr geeignet waren:

1. Die Klasse der Arsenikalien in der historischen Reihenfolge: arsenige Säure, Arsenilsäure (Atoxyl), Arsenophenylglycin, Salvarsan, Neosalvarsan.

2. Die Klasse der sogenannten Azofarbstoffe (das von WEINBERG hergestellte Trypanrot, mit dem SHIGA und ich Versuche angestellt hatten, und das Trypanblau von MESNIL).

3. Bestimmte basische Triphenylmethanfarbstoffe (Fuchsin, Methylviolett, etc.). Hat man einen Trypanosomenstamm gegen Fuchsin gefestigt, so ist dieser Stamm fest gegen alle Verwandten des Fuchsins und Methylvioletts etc., nicht aber fest gegen die beiden anderen Klassen. Ein gegen Arsenikalien gefestigter Stamm ist dagegen fest nur gegen Arsenikalien, nicht aber gegen die beiden anderen Klassen. Wir sehen also, dass die Festigung eine ganz spezifische ist, insofern als sie sich nur auf eine bestimmte Klasse von chemischen Substanzen beschränkt.

Gerade diese Spezifität wies darauf hin, dass es sich um rein chemische Vorgänge handeln müsste. Auf die Art derselben wiesen frühere, in ein ganz anderes Gebiet fallende Studien hin, diejenigen über Toxine und Antitoxine. Hierbei hatte sich gezeigt, dass die verderblichen Toxine ihre schädigende Wirkung auf die Zelle in der Weise entfalten, dass sie von gewissen spezifischen Bestandteilen — Seitenketten — der Zelle, die ich als *Rezeptoren* bezeichnet habe, aufgenommen werden, und dass die Antikörper nichts anderes darstellen, als die unter dem Einfluss der Toxine im Übermass erzeugten und abgestossenen Zellrezeptoren.

Ich hatte aus manchen Gründen Bedenken getragen, diese Anschauungen über Rezeptoren auf chemische Körper überhaupt zu übertragen, und hier waren es besonders die glanzvollen Untersuchungen Langleys über Alkaloidwirkung, die meine Bedenken zum schwinden brachten und mir die Existenz der Chemozeptoren wahrscheinlich machten.

Von diesem Standpunkt aus lassen sich nun experimentell die bei den arzneifesten Stämmen beobachteten Erscheinungen sehr leicht erklären, dadurch, dass die Chemozeptoren unter dem Einfluss der Arzneifestigkeit eine nur rein chemisch zu denkende Herabminderung der Affinität für gewisse, an dem Heilstoff befindliche Gruppierungen erfahren. Diese Affinitätsverringerung erklärt in einfachster Weise, warum zur Abtötung z. B. eines arsenfesten Trypanosomenstammes weit grössere Mengen der Arsenikale notwendig werden, denn die geringere Avidität kann eben nur durch einen entsprechenden Überschuss der Arsenikale überwunden werden, wenn die zur Abtötung der Parasiten notwendige Menge schliesslich verankert werden soll.

Wir kommen daher zu dem Schluss, dass in den Parasiten *spezifisch verschiedene Chemozeptoren* vorhanden sind, z. B. der *Arsenozeptor*, der den Arsenrest als solchen verankert, ein *Aceticozeptor*, der den Rest der Essigsäure an sich fesselt, ein *Orthoamidophenolozeptor*, der z. B. die Fixation des Salvarsans bedingt, und noch manche andere. Eine vollkommen erschöpfende Kenntnis aller verschiedenen Chemozeptoren eines betreffenden Parasiten ist das, was ich als *therapeutische Physiologie der Parasitenzelle* bezeichnen möchte und sie ist eine unumgängliche Voraussetzung erfolgreichen chemotherapeutischen Handelns. Hervorheben möchte ich, dass viele Beobachtungen dafür sprechen, dass bestimmte Chemozeptoren ganz verschiedenen Parasitenarten — nicht einer einzigen nur — zukommen. Ihre Kenntnis ist von besonderer praktischer Wichtigkeit, weil Heilstoffe, die auf diese eingestellt sind,

eine sehr grosse Reihe der verschiedensten Krankheitserreger abtötend beeinflussen. *Je mehr differente Chemozeptoren also nachgewiesen sind, je grösser ist die Möglichkeit einer erfolgreichen Chemotherapie.*

Wenn wir nun spezifische Heilstoffe suchen, so ist die erste Bedingung, dass dieselben eine bestimmte Gruppierung besitzen müssen, die zu einem der Chemozeptoren des Parasiten chemische Verwandtschaft hat. Das ist nur eine notwendige Voraussetzung der Giftwirkung, im allgemeinen jedoch keine für sich allein ausreichende. Es können an einen Parasiten sich hunderte von Substanzen verankern und nur wenige sind imstande, eine Abtötung auszulösen.

In den therapeutisch geeigneten Substanzen muss also ausser der die Fixierung auslösenden Haftgruppe, der *haptophoren*, noch eine andere vorhanden sein, die als solche die Abtötung bedingt, und die daher als 'giftende' oder *toxophore* bezeichnet werden soll. Diese Vorstellung entspricht genau den Anschauungen, die wir über Toxine schon längst gewonnen haben, bei denen wir die Anwesenheit einer haptophoren Gruppe unterscheiden, welche die Zellverankerung und auch die Bildung der Antitoxine bedingt, und einer toxophoren Gruppe, welche die schädigende Wirkung auf die Zelle auslöst. Bei den komplizierter gebauten synthetischen Arzneistoffen wird man die Annahme zu machen haben, dass die haptophore Gruppe und toxophore Gruppe nicht direkt miteinander verknüpft, sondern als Reste nach der Art Seitenketten einem chemischen Molekül angegliedert sind. Wir kommen so in ungezwungener Weise dazu, das komplizierter gebaute chemotherapeutische Agens mit einem Giftpfeil zu vergleichen; die Haftgruppe des Arzneimittels, die sich an den Chemozeptor des Parasiten verankert, entspricht der Spitze des Pfeils, das Bindeglied ist der Schaft und die Giftgruppe das am Pfeilschaft angebrachte Pfeilgift. Entsprechend diesem Schema würde beim Salvarsan (Dioxydiamidoarsenobenzol) der Benzolrest dem Schaft, der Orthoamidophenolrest der Spitze und der dreiwertige Arsenrest der toxophoren Gruppe entsprechen.

Wenn wir diesen Vergleich fortsetzen, so sind die Substanzen, die zum Giften der Pfeile benutzt werden, Alkaloide und ähnliche Stoffe, die auch auf bestimmte lebenswichtige Organe des Körpers schädigend wirken. Und so werden wir auch annehmen müssen, dass die toxophore Gruppierung der synthetischen Arzneistoffe das Protoplasma der Bakterienzelle vergiftet, und das scheint nur möglich, wenn zwischen der toxophoren Gruppierung und den Konstituenten der Zelle eine chemische Verwandtschaft besteht. Für diese Anschauung spricht besonders der Umstand, dass alle Derivate des ArSENS, die das Arsen in fünfwertigem, also vollkommen gesättigtem Zustand enthalten, keine therapeutische Aktion auslösen, sondern dass diese erst eintritt, wenn der Arsenrest in dem ungesättigten, dem dreiwertigen Radikal entsprechenden Zustand existiert. Dieser Unterschied von gesättigten und ungesättigten Arsenradikalen ist schon von dem Grossmeister BUNSEN aufgedeckt worden, indem er im Jahre 1843 bei den vergleichenden Studien über die ungiftige Kakodylsäure mit dem fünfwertigen Arsen und ihrem giftigen Reduktionsprodukt, dem Kakodyl mit dem dreiwertigen Arsen den Satz aufstellte, dass „die Kakodylsäure aufgehört hat, für sich einen Angriffspunkt der Verwandtschaft zu bilden und damit zugleich seine Wirkung auf den Organismus eingebüßt hat“. Re vera sind ja in der späteren Zeit eine sehr grosse Reihe Analoga bekannt, die für die erhöhte Wirkung der ungesättigten Radikale sprechen. Das bekannteste Beispiel ist wohl die hohe Toxizität des Kohlenoxyds gegenüber der fast indifferenten Kohlensäure. Farbstoffe wirken bakterientötend nur als solche, nicht aber in der Form ihrer Leukoprodukte, die dem gesättigten Typus entsprechen. Alle diese ungesättigten Verbindungen enthalten eben *ungesättigte Aviditäten, die sie in den Stand setzen, mit anderen Verbindungen additionell zu reagieren.*

Wenn wir also eine Spirochaete mit Salvarsan vergiften, so treten hier mindestens zwei verschiedene chemische Verankerungen ein, erstens die Verankerung des Orthoamidophenolrestes, der das Salvarsan primär an den Parasiten verankert. Erst

infolge dieser Verankerung wird dann sekundär dem dreiwertigen Arsenrest Gelegenheit gegeben, mit dem Arsenozeptor der Zelle in chemische Verbindung zu treten und so den toxischen Effekt auszulösen. Die Avidität des Arsenozeptors kann an und für sich eine so geringe sein, dass er nur reagieren kann, wenn begünstigende Momente, die chemisch als eine sterische *Begünstigung* aufzufassen sind, in Aktion treten. Beispiele für solche sterische Begünstigung finden wir häufig in der reinen Chemie, z. B. in der Chemie der Orthokondensationen. So bringt also die haptophore Gruppe des Arsenmoleküls das Arsen primär an die Zelle heran und bewirkt sekundär seine Aktionsmöglichkeit.

Nun ist es eine Gewohnheit mancher Naturvölker, dass sie, um ihre Feinde sicherer zu töten, ihre Pfeile nicht nur mit einem Gift, sondern mit 2 oder 3 ganz verschiedenartigen Giften bestreichen, und so schien es auch gegenüber den Parasiten zweckmäßig, dieses Vorgehen nachzuahmen und unsere synthetischen Giftpfeile nicht einfach, sondern doppelt zu giften. In Gemeinschaft mit Dr. KARRER ist es mir gelungen, reduzierten Arsenikalien, z. B. dem Salvarsan, noch Metalle anzulagern und so zu Heilstoffen zu gelangen, die im Tierversuch eine erhöhte Heilwirkung aufweisen.

Ich habe im vorhergehenden die Bedingungen geschildert, die notwendig sind, damit eine bestimmte Substanz eine parasitentötende Wirkung ausüben kann und auch ausüben muss, wenn sie in wässriger Lösung auf bestimmte Parasiten direkt einwirkt, wie es z. B. bei den gewöhnlichen Desinfektionsmitteln der Fall ist. Es ist auf dem oben geschilderten Wege leicht möglich, zu einer Anzahl von Mitteln zu gelangen, die in wässrigen Lösungen Bakterien und Verwandtes abtöten. Aber viel schwerer ist natürlich die Aufgabe, wenn es sich um die innere Desinfektion, um die Vernichtung der lebenden Parasiten innerhalb des infizierten Organismus handelt. Wenn die Aufgabe gestellt wird, ein Zimmer zu sterilisieren, so ist das nach dem heutigen Stande der Wissenschaft ja ein leichtes; schwerer wird die Aufgabe, wenn das Zimmer vollgepropft ist mit Materialien, und wenn diese Materialien gar eine so zarte Empfindlichkeit haben wie lebende Zellen, wird die Schwierigkeit der Aufgabe ohne weiteres einleuchten. In der Tat hat sich herausgestellt, dass Substanzen, die in wässrigen Lösungen selbst in grössten Verdünnungen eine kolossale Abtötung der Bakterien auslösen, im eigentlichen Heilversuch vollkommen versagen. Denn es hat sich gezeigt, dass gewöhnlich diese Desinfektionsmittel mehr oder weniger starke Zellgifte sind und den Organismus schwer schädigen; sie sind also nicht nur parasitotrop, sondern auch *organotrop*.

Von dem Verhältnis zwischen Parasitotropie und Organotropie hängt es nun ausschliesslich ab, ob ein bestimmtes Desinfizient als Heilmittel wirken kann. Bei dem berühmten Versuch ROBERT KOCH's, bei dem selbst die grössten Dosen Sublimat keine Spur von Heilwirkung auf die Milzbrandinfektion ausühte, war offenbar die Parasitotropie durch die Organotropie auf Null reduziert. Ist das Verhältnis von Organotropie zu Parasitotropie etwas günstiger gestaltet, so kann man eine eigen-tümliche Erscheinung beobachten, darin bestehend, dass durch das Heilmittel der Verlauf der Infektion ausserordentlich verschlimmt wird, indem die Parasiten sich viel stärker vermehren als sonst. Diese von HATA entdeckte Erscheinung erklärt sich dadurch, dass das Verhältnis von Organotropie zu Parasitotropie derart ist, dass fast das gesamte Gift vom Organismus, aber nur ganz minimale Mengen von den Parasiten aufgenommen werden. Nach dem bekannten biogenetischen Grundgesetz ist es etwas ganz gewöhnliches, dass Substanzen, die in grossen Mengen abtötend wirken, in viel *geringeren* Gaben eine Erhöhung der *Lebensfunktionen* auslösen. Als Heilstoffe können aber nur solche Substanzen fungieren, bei denen das Verhältnis zwischen Organotropie und Parasitotropie ein günstiges ist, und das ist sehr leicht experimentell festzustellen durch einen Vergleich zwischen Dosis *toxica* und Dosis *tolerata*. Nur solche Substanzen können als Heilstoffe gelten, von denen ein Bruchteil der Dosis tolerata genügt, um Heileffekte auszulösen.

Die Organotropie der Arzneistoffe ist natürlich nach den oben geschilderten Anschauungen von **LANGLEY** und mir darauf zurückzuführen, dass in den verschiedenartigen Zellen des Körpers und seiner Organe ganz verschiedene Chemozeptoren vorhanden sind, genau so wie wir das für die Parasiten postuliert haben. Abgesehen von der pharmakologischen Wirkung der verschiedenen Arzneimittel tritt diese chemische Verschiedenheit der Organe deutlich zutage bei der vitalen Färbung, Ich erwähne hier — um nur einige Beispiele anzuführen — die Methylenblaufärbung der Nervenstämme, die Neutralrotfärbung der Zellgranula und die durch **EDWIN GOLDMANN** so sorgfältig und ausgezeichnet untersuchte Distribution des Isamin-blau in den sogenannten Pyrolzellen. Auch die pathologisch-anatomischen Befunde sprechen für eine prinzipielle chemische Divergenz. Wenn wir sehen, dass nach Zuführung von Paraphenyldiamin nur die Zwerchfellskuppe eine Schwarzfärbung annimmt; wenn wir sehen, dass Vinylamin bei allen Tierarten die Nierenpapille isoliert schädigt und zum Absterben bringt; wenn nach Zuführung von Cyanosin — wie **HATA** und **GOLDMANN** gefunden haben — sich bestimmte Haargebiete der Mäuse färben und der Farbstoff sich in maximo in den Milchdrüsen speichert; wenn ein Farbstoff der Thiopyroninreihe bei Mäusen, ohne die Niere zu schädigen, ein 50—60 Prozent des Körpers betragendes Anasarca hervorruft, das wohl nur auf eine Alteration der Gefäße des subkutanen Bindegewebes zu beziehen ist, so erklären sich alle diese Erscheinungen nur durch die Tatsache, dass an den betreffenden Orten bestimmte chemische Bindungen spezifischer Art vor sich gehen müssen, die auf Anwesenheit bestimmter Chemozeptoren zu beziehen sind.

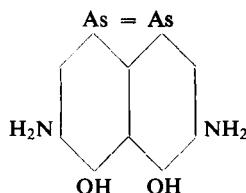
Nun sind nach den obigen Darstellungen alle diese Verankerungen abhängig von der haptophoren Gruppe der Arzneistoffe, und es war daher von grossem Interesse zu sehen, wie sich die Phenylarsinsäure, die Stammsubstanz der modernen Arsenikalien, verhält, wenn derselben verschiedene Gruppierungen angehängt werden. Es hat sich hierbei gezeigt, dass wenn wir verschiedene Radikale, Chlor, Hydroxyl, den Rest der Blausäure (Cyan), den Rest der Sulfosäure, Ammoniakradikale einführen, wir von einer Substanz ausgehend eine Skala von Verbindungen herstellen können, deren Giftigkeit um das 1500 fache schwanken kann. Die am meisten entgifteten Verbindungen — es sind das Derivate der Schwefelsäure, speziell die Sulfo-phenylarsinsäure und deren Salze — sind ungiftiger als Kochsalz und ihm stehen Substanzen gegenüber, die schon in allerkleinsten Mengen den Tod herbeiführen. Und dabei sehen wir, dass je nach der Art der Substitution ganz verschiedene Organe des Tierkörpers geschädigt werden. Bald ist es der Darmkanal und die Tiere sterben an profusen Diarröen, bald ist es die Leber und die Mäuse werden — ein seltener Anblick — gelbsüchtig und sterben an schweren Veränderungen der Leber; bald werden die roten Blutkörperchen aufgelöst und die Tiere erliegen einer schweren Anämie. Vielfach auch zeigen sich Schädigungen des zentralen Nervensystems, die bei Mäusen gewöhnlich den Nervus vestibularis des inneren Ohres betreffen. Die hierdurch bedingte Störung des Gleichgewichtes veranlasst, dass die Mäuse sich andauernd im Kreise drehen, genau wie die japanischen Tanzmäuse. Beim Menschen ist für zahlreiche Derivate der Phenylarsinsäure der Sehnerv der Angriffspunkt. Die Erblindungen, die durch Anwendung sehr grosser Dosen von Atoxyl, Arsazetin und anderen beobachtet wurden, sind auf diese Schädigung zu beziehen.

Es geht daraus hervor, dass je nach der Wahl der der Phenylarsinsäure angehängten Gruppe ganz verschiedene Organsysteme getroffen werden. Es erklärt sich dieses nach den obigen Anschauungen nur dadurch, dass nach dem vorher Gesagten in den verschiedenen Organen spezifische Chemozeptoren vorhanden sind, die gewisse Haftgruppen energisch anziehen, etwa wie der Magnet das Eisen. Und mit dieser Anschauung ist auch das Prinzip gegeben, nach dem wir unsere Giftpfeile zu konstruieren haben. Wir müssen dem Rest der Phenylarsinsäure resp. des Phenylarsenobenzols eine solche Gruppierung anhängen, die zu den Organen des kranken Körpers nur

eine geringe Verwandtschaft hat, dagegen eine maximale Verwandtschaft besitzt zu den Rezeptoren der Parasiten.

Ich habe oben auseinandergesetzt, dass die Parasiten eine ganze Reihe spezifisch verschiedener Chemozeptoren besitzen. Wenn es nun gelänge, unter ihnen eine Gruppierung aufzufinden, die in den Organen des Körpers kein Analogon hat, so würden wir die Möglichkeit haben, ein ideales Arzneimittel zu konstruieren, wenn wir eine haptophore Gruppe wählen, die speziell auf diese Funktionen der Parasiten eingestellt ist. Ein mit solcher haptophoren Gruppe versehener Heilstoff würde an und für sich vollkommen unschädlich sein, da er von den Organen nicht verankert wird; er würde aber die Parasiten mit voller Intensität treffen und in diesem Sinne den Immunprodukten, den von Behring gefundenen Antikörpern entsprechen, die nach Art der Zauberkugeln den Feind direkt aufsuchen. Hoffen wir, dass es möglich sein wird, derartige „Zentralschüsse“ auch chemotherapeutisch zu leisten. Für ganz ausgeschlossen halte ich das durchaus nicht, da bei gewissen Erkrankungen, z. B. Hühnerspirillose, es sich nachweisen lässt, dass der 50. bis 100. Teil der Dosis tolerata des Salvarsans die Tiere vollkommen von den Parasiten befreit und der Heilung zuführt. Eine solche Dosis stellt re vera eine Nulldosis dar, da das Huhn von derselben nicht im geringsten geschädigt werden kann. Aber so günstige Verhältnisse sind bis jetzt nur selten gefunden worden; man wird sich zufrieden geben, wenn man gute therapeutische Resultate mit dem 10., ja dem 5.—6. Teil der Dosis tolerata erreichen kann.

Das sind im wesentlichen die Prinzipien, die leitend waren für die Konstruktion der neuen Arzneimittel. Unter den zahlreichen Verbindungen, die im Tierversuch bei Trypanosomen- und Spirilleninfektionen erprobt worden sind und bei deren Herstellung ich durch die unermüdliche Mitarbeit von Dr. BENDA, Dr. BERTHEIM, Dr. KAHN und Dr. KARRER unterstützt worden bin und welche insbesondere durch meinen so bewährten Freund Prof. Dr. HATA, später durch Dr. CASTELLI, Dr. GONDER und Fräulein LEUPOLD biologisch geprüft wurden, hat sich das Salvarsan als das wirksamste erwiesen, das Dioxydiamidoarsenobenzol von der Formel



Hier fungiert der Orthoamidophenolrest als Leitgruppe, der Arsenrest als toxophore Gruppe.

Nun ist aber, hochverehrte Anwesende, der Schritt vom Laboratorium in die Praxis, an das Krankenbett ein ausserordentlich schwieriger und gefährlicher, der nur mit der grössten Vorsicht getan werden darf. Seine Schwierigkeit und Gefährlichkeit ist im wesentlichen durch zwei Momente begründet: 1. durch die Tatsache, dass beim Menschen sogenannte Idiosynkrasien, Überempfindlichkeitsformen existieren, die beim Tier nicht vorkommen. So ist ja auch bekannt, dass bei einer ganzen Zahl durchaus gesunder Personen schon harmlose Genussmittel, wie Erdbeeren, Krebse, unangenehme Hautausschläge hervorrufen, und fast die Hälfte aller bekannten Arzneimittel können solche Überempfindlichkeitserscheinungen auslösen. Dass aber solche Erscheinungen bei der Anwendung therapeutischer Agentien, die so stark wirkende Radikale wie Arsen und Quecksilber enthalten, in besonders schwerer Weise auftreten können, wird nicht Wunder nehmen. Auf die Sehstörungen und Erblindungen, die durch gewisse Arsenikalien hervorgerufen werden, habe ich oben ja schon hingewiesen.

Glücklicherweise hat sich gezeigt, dass solche primären Überempfindlichkeiten beim Salvarsan zu den allergrößten Seltenheiten gehören und dass es vielerlei Umstände, Fehlerquellen verborgener Art waren, die in manchen Fällen eine Überempfindlichkeit vorgetäuscht haben. Hier sind an erster Stelle WECHSELMANN, MCINTOSH und FILDES, HORT und PENFOLD zu nennen, die den wichtigen Nachweis erbrachten, dass die abgetöteten Bakterienleiber, die im sterilisierten Wasser vorkommen können, eine Reihe schwerer und unangenehmer Erscheinungen, wie Fieber, Erbrechen, Diarrhöen etc. auszulösen imstande sind. Und selbst bei einem reinen, tadellosen Wasser können technische Fehler bei der Herstellung der Salvarsanlösungen Schaden auslösen: zu grosser Alkalizusatz schädigt die zur Injektion benutzten Venen; zu geringe Alkalisierung bedingt Blutgerinnung und führt Thrombosen herbei und ein längeres Schütteln der Lösungen und Stehen an der Luft oxydiert das Heilmittel zu einem toxischen Produkt, dem sogenannten Arsenoxyd, das viel giftiger ist als das Salvarsan.

2. Hat sich herausgestellt, dass gewisse Erkrankungen konstitutioneller Art eine Überempfindlichkeit auslösen können. So ist z. B. die Tuberkulose der Nebennieren, der sogenannte Morbus Addisonii eine Krankheit, die nach den Beobachtungen von WECHSELMANN und nur eine schwere Überempfindlichkeit der Patienten gegen Arsenikalien verursacht, und dasselbe gilt auch von dem Status thymolymphaticus, von dem schon längst bekannt ist, dass er als ein Typus der konstitutionellen Resistenzlosigkeit und Überempfindlichkeit anzusehen ist.

Weiterhin kann auch Sitz und Ort der Erkrankung Überempfindlichkeit hervorrufen, eine Überempfindlichkeit, die durch die sogenannte „lokale Reaktion“ ausgelöst wird. Unserem Grossmeister ROBERT KOCH haben wir die ersten Kenntnisse dieser sonderbaren Erscheinung zu verdanken: die allbekannte Tuberkulinreaktion der tuberkulösen Herde. Genau ebensolche Reaktionen können aber eintreten, wenn in einem von Parasiten durchsetzten Herde die Parasiten schnell zur Auflösung gelangen. Es tritt dann unter dem Einfluss der freiwerdenden Toxine eine Reizung der Gewebe ein, die mit Hyperämie und Schwellung verbunden ist und die man bei den luetischen Erkrankungen als Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion kennt. Derartige Reaktionen sind ja am Hautsystem ohne grossen Belang; wenn aber die reagierenden Herde in der Nähe lebenswichtiger Organe (Gehirn) ihren Sitz haben, so wird die Schwellung lebensbedrohlichen Schaden, ja den Tod herbeiführen können. Es ist ja auch bekannt, dass tuberkulöse Meningitiden durch eine unvorsichtige Tuberkulinreaktion in äusserst gefährlicher Weise beeinflusst werden; es wird deshalb aber doch niemand einfallen, die hier auftretenden Nervenstörungen auf eine Neurotropie des Tuberkulins zu beziehen. Und genau dieselben Erscheinungen können auch beim Salvarsan vorkommen, wenn die Luesspirochaeten sich im zentralen Nervensystem lokalisiert haben.

Wie sie sehen, ist die Behandlung der Patienten eine äusserst schwierige und verantwortungsvolle Aufgabe, und verdienen die klinischen Pioniere, wie ALT, SCHREIBER, WECHSELMANN, IVERSEN und A. NEISSER unseren grössten Dank, sie haben das erste Licht über die wichtigsten Fragen (Dosologie, Indikationen, Kontraindikationen) gebracht. Aus einer schon fast unübersehbaren Reihe von Erfahrungen hat sich aber doch schon etwas herausgestellt, was ich als die *therapeutische Taktik* bezeichnen möchte, die ich hier in kurzen Zügen wohl auseinandersetzen darf.

Die Therapia sterilans magna besteht darin, dass durch eine oder höchstens zwei Injektionen der Körper von den Parasiten befreit wird. Im Tierversuch und auch bei einer Reihe wichtiger Erkrankungen ist dieses Prinzip in klarer und reiner Weise durchführbar. Hier gilt das alte therapeutische Axiom *frapper fort et frapper vite*. Es ist selbstverständlich, dass die benötigte Dosis um so grösser sein muss, je weiter fortgeschritten die Krankheit ist, denn es ist absolut klar, dass wenn eine bestimmte

Zahl der Parasiten durch eine bestimmte Dosis des Arzneimittels vernichtet wird, man ein Vielfaches benötigen wird, wenn die Zahl der Parasiten — wie es im Lauf der Infektion geschieht — sich eben vervielfacht hat. Abgesehen hiervon werden durch eine brüsk Abtötung der Parasiten Endotoxine in Freiheit gesetzt, die mit der fortschreitenden Menge in immer höherer Konzentration in die Blutzirkulation gelangen. Und dann bilden sich auch auf der Höhe der Krankheit vielfach irreparable pathologische Störungen, Eiterungen, Nekrosen aus, die natürlich auch wenn der Erreger vernichtet ist, als solche bestehen bleiben und zu unangenehmen Komplikationen führen können. Ich weise hier nur auf die Typhusgeschwüre und auf die Abszesse und Nekrosen bei Pferdebrustseuche hin.

Es ist daher nach meiner Ansicht notwendig, *das therapeutische Handeln möglichst frühzeitig in Aktion treten zu lassen*, da unter diesen Umständen der volle Erfolg am leichtesten und sichersten erreicht werden kann. Und gerade in den jetzigen Zeiten, wo dank den Fortschritten der Diagnostik speziell den modernen Hilfsmitteln des Mikroskops und der serologischen Forschung, die an die Namen WIDAL, RUBNER, v. WASSERMANN anknüpfen, wir in die Lage versetzt sind, die spezifischen Infektionen frühzeitig zu erkennen, müssen wir als erstes Prinzip des ärztlichen Handelns wählen: *frapper vite.*

Wir haben uns nun die Frage vorzulegen, durch welche Umstände denn ein so günstiger Erfolg, der als Therapia sterilisans magna, Radikalheilung des Körpers durch eine einzige Infektion aufzufassen ist, zustande kommen kann. Es lässt sich leicht beweisen, dass durch die Abtötung der Parasiten, insbesondere der Protozoen, ziemlich rasch typische Antikörper entstehen. Nun ist es ja ohne weiteres klar, dass diese Hilfsaktion des Organismus eine eminent zweckmässige sein müsste. Nehmen wir an, dass durch das Arzneimittel nicht die Gesamtheit der Parasiten, sondern nur 95 Prozent abgetötet werden und 5 Prozent sich der Wirkung desselben entzogen haben, so müssen diese übrigbleibenden 5 Prozent der Wirkung der rasch sich bildenden Antikörper unterliegen. Ist solches der Fall, dann ist die Therapia sterilisans magna erreicht. Leider hat sich gezeigt, dass dieser so heilsame Vorgang durch die biologischen Eigenschaften der Parasiten vielfach eine erhebliche Einschränkung erleiden kann. Es kann nämlich ein Teil der die erste Injektion überlebenden Parasiten sich der Abtötung durch das Serum ganz oder teilweise entziehen und sich nachträglich in neue Varietäten umwandeln, die serumfest geworden sind und die als Rezidivstämme bezeichnet werden. Die Möglichkeit, Rezidivstämme zu bilden, hängt wesentlich ab von der Art der Parasiten. Bei der Spirillose der Hühner, die ja eine typisch verlaufende Krankheit ist, scheinen sich Rezidivrassen nicht zu bilden, es ist daher hier die chemotherapeutische Heilung eine eminent leichte. Beim Rekurrens, dem Rückfallfieber des Menschen, ist die Zahl der Rezidivstämme auf 3—4 beschränkt. Die Zahl der Rückfälle, die wir klinisch beobachten, entspricht genau der Existenz der verschiedenen Rezidivrassen. Dagegen können wieder andere Parasiten — und ich erwähne hier nur die Trypanosomen und sicher auch die Erreger der menschlichen Lues — in einer ausserordentlich grossen Zahl von Rezidivformen existieren. Speziell bei der Maus habe ich mit Dr. RÖHL und Fräulein GULBRANSEN, in den letzten Zeiten mit Dr. RITZ, schon 8 ganz verschiedene biologische Wuchsformen erzeugen und beliebig lange fortpflanzen können. Es ist leicht verständlich, dass derartige Parasiten, die eine so grosse Zahl von Rezidivstämmen bilden können, der Behandlung ausserordentlich grosse Schwierigkeiten bieten müssen, weil hier die Hilfskräfte des Körpers versagen und man daher genötigt ist, alles daran zu setzen, mit Hilfe der Chemikalien von vornherein die Gesamtheit der Parasiten abzutöten, da bei der grossen Adaptionsfähigkeit vielleicht ein einziger nicht abgetöteter Keim die Veranlassung zu einem Neuauftreten der Infektion bieten kann.

Hier taucht nun die Frage auf, welche Umstände es bedingen, dass sich einzelne Keime der Desinfektion entziehen können.

Wenn wir eine bakterienhaltige Flüssigkeit (Bakteriensuspension) mit einer gewissen, genau bestimmbarer Menge eines Antiseptikums versetzen, erfolgt eine vollkommene Desinfektion; es entzieht sich nicht ein einziger Keim der abtötenden Wirkung. Solche idealen Verhältnisse liegen aber im lebenden Organismus nicht vor. Schon wenn wir ein Zimmer desinfizieren, sehen wir unter Umständen, dass an gewissen Stellen, den sogenannten *toten Ecken*, die durch Röhrenanlagen, Wasserleitung etc. gebildet werden, die Gase des Desinfiziens nicht genügend wirken. In gleicher Weise werden auch die Parasiten, falls sie in derartigen *toten Ecken* des Organismus angesiedelt sind, von dem Arzneimittel nicht erreicht.

Die praktische Erprobung hat uns aber bald gelehrt, wo solche *toten Ecken* im Organismus sich befinden: es handelt sich hier wesentlich um den Hohlraum, der zwischen dem Rückenmark und der Dura gelegen ist und welcher von einer wasserklaren, fast zellfreien und eiweißfreien Flüssigkeit, der Cerebrospinalflüssigkeit erfüllt ist. Diese Beschaffenheit der Cerebrospinalflüssigkeit ist nur so zu erklären, dass die Zellen, welche dieselbe sezernieren, für die Mehrzahl der Eigenstoffe des Organismus, z. B. das Eiweiss, eine außerordentlich geringe Durchlässigkeit besitzen und nur einer beschränkten Anzahl kleinmolekularer Substanzen den Durchlass gestatten. Ebenso wie das Eiweiss werden auch komplizierter gebaute Arzneimittel zurückgehalten und gelangen daher nicht in die Cerebrospinalflüssigkeit. Befinden sich also an dieser Stelle Parasiten, so sind diese vor dem Angriff des Arzneimittels bewahrt. Diese Lokalisation der Parasiten ist von ganz besonderer Wichtigkeit für die Schlafkrankheit des Menschen und auch für gewisse metaluetische Erkrankungen, Tabes und Paralyse.

Eine zweite Möglichkeit der mangelnden Sterilisation beruht darin, dass unter der grossen Zahl der Parasiten einzelne sich befinden, die gegenüber einem bestimmten Arzneistoff unempfindlich sind und daher der Sterilisation widerstehen. Im allgemeinen glaube ich, dass dieses Moment keine zu grosse Rolle spielt im Verlauf frischer Infektionen, dass es aber in den Vordergrund tritt bei den häufig rekurrierenden und durch eine Unzahl von Rezidivstämmen charakterisierten Erkrankungen, wie Schlafkrankheit, Lues.

Hier können zwei Möglichkeiten vorkommen: 1. Wenn z. B. die Schlafkrankheit, wie das üblich ist, mit Atoxyl behandelt wird, so kann sich — wie sich durch das Experiment leicht erhärten lässt — durch Adaption ein atoxylfester Stamm herausbilden.

2. Können aber auch die fortgesetzten Rezidivstammbildungen *als solche*, wie ich das schon erwähnt habe, im Lauf der Zeit und der verschiedenen Rassen eine Änderung der Chemozeptoren der Parasiten herbeiführen, die je nach der Eigenart, bald eine erhöhte, bald eine geringere Widerstandskraft der Parasiten zur Folge hat. So fand ich, dass ein Trypanosomenstamm, der von Trypanrot nicht beeinflusst wurde, diese Eigenschaft verloren hatte, als er in einen Rezidivstamm übergeführt wurde.

Natürlich werden wir erwarten müssen, dass gewisse und insbesondere hohe Rezidivstämme unempfindlicher werden können als der Ausgangsstamm. Und die schwere Beeinflussung der metaluetischen Erkrankungen, bei denen jüngst NOGUCHI den Nachweis lebender Spirillen erbracht hat durch die üblichen Spezifika, Quecksilber und Arsenikalien, sprechen dafür, dass hier ein solcher Fall eingetreten ist.

Schon diese wenigen Tatsachen und Überlegungen werfen ein Licht darauf, in welchen Fällen wir auf einen vollen und raschen Erfolg der Chemotherapie rechnen können und in welchen ein solcher Erfolg viel schwerer und nur auf Umwegen zu erreichen ist. Letzteres ist besonders der Fall bei den chronisch rekurrierenden Erkrankungen mit schwer zugänglichen Lokalisationen. Wenn man den Kampf gegen die parasitären Krankheiten mit einem Kriege vergleicht, so werden einerseits grosse Schlachten geschlagen, die an einem oder einigen Tagen den Sieg herbei-

führen können. Im Krieg gegen die Bakterien entspricht ein solcher Sieg der Therapia sterilans magna. Handelt es sich aber darum, dass Festungen genommen werden werden sollen, so ist das Ziel nicht mit einem einzigen Streich zu erreichen, sondern es kann Monate und Jahre erfordern.

Vielleicht darf ich jetzt noch der Hilfsmittel, die in einem bakteriologischen Festungskriege zur Verwendung kommen, kurz Erwähnung tun:

1. Es hat sich vielfach gezeigt, dass bei Parasiten, die sich an toten Ecken befinden und also schwer zugängig sind, es zweckmässig ist, statt einer Injektion, eine lange, durch Wochen fortgesetzte Injektionssuite, die sogenannte Serienbehandlung durchzuführen, entsprechend dem Prinzip *Getta cavat lapidem*, und ich verweise hier besonders auf die Resultate, die LEREDDE (Paris) und DREYFUS (Frankfurt) auf diesem Wege erzielt haben.

2. Empfiehlt es sich, hier Heilstoffe von möglichst kleinem Molekulargewicht zu wählen. Dieser Forderung entspricht das von SIMON FLEXNER bei der Kinderlähmung erfolgreich verwandte Urotropin.

3. Weiterhin ist von verschiedenen Seiten (TOUTON, DUHOT, etc.), vorgeschlagen worden, durch gewisse chemische Stoffe das Plexusepithel für den Heilstoff durchgängiger zu machen und so zu bewirken, dass in die Cerebrospinalflüssigkeit mehr von den Heilmitteln gelangt. Leider hat dieser Weg bisher noch nicht zu deutlichen Resultaten geführt.

4. Lag es nahe, direkt in den Lumbalsack Arzneistoffe zu injizieren, um den in der Flüssigkeit enthaltenen Parasiten direkt mehr von dem Arzneistoff zuzuführen. So hat AYRES KOPKE (Lissabon) geeignete Desinfizientien in die Rückenmarkshöhle injiziert und ganz neuerdings haben SWIFT und MOORE vom Rockefeller-Institut einen neuen, interessanten und vielversprechenden Weg bei der Tabesbehandlung eingeschlagen. Sie injizieren dem Patienten Salvarsan, entnehmen ihm bald darauf Blut und injizieren das hieraus gewonnene Serum in grösseren Mengen in das Rückenmark. Das zweckmässige und eigenartige dieses Vorgehens beruht darin, dass sie durch Verwendung des Eigenserums jede Schädigung des so empfindlichen zentralen Nervensystems ausschalten und dabei doch eine genügende Menge des Heilstoffes zuführen können. Die hiermit erzielten Resultate waren durchaus befriedigende.

Wie leicht ersichtlich, handelt es sich hier wesentlich um Massnahmen, die bewirken sollen, dass an die schwer zugängigen Stellen mehr von dem Heilmittel hingelangt, als unter gewöhnlichen Bedingungen möglich ist. Aber die andere Seite des Problems muss Rücksicht nehmen auf die höhere Resistenz gewisser Parasiten, und diese Aufgabe ist eine rein chemische und daher nur auf chemischem Wege zu lösen. Der Weg, der hierzu führt und am meisten Aussicht verspricht, ist die *Kombinationstherapie*.

Eine Kombinationstherapie wird nach dem oben Gesagten am besten mit Heilstoffen ausgeführt, die an ganz verschiedenen Chemozeptoren der Parasiten angreifen. Es hat keinen Zweck, z. B. Fuchsin mit seinem nächsten Verwandten, dem Methylviolett zu kombinieren; es hat keinen Zweck, Trypanblau und Trypanrot, die dieselben Stellen des Parasiten angreifen, therapeutisch zu vereinigen, sondern man wird aus jeder einzelnen Gruppe den *wirksamsten* Stoff aussuchen müssen und dann die Optimalvertreter verschiedener Typen miteinander zu vereinigen haben. Es ist klar, dass auf diese Weise ein gleichzeitiger und verschiedenartiger Angriff auf die Parasitenzelle erfolgt, entsprechend dem militärischen Prinzip: *getrennt marschieren, vereint schlagen*.

Es hat sich hierbei die interessante Tatsache ergeben, dass bei Verwendung von solchen Kombinationen sich quoad Organismus die toxischen Eigenschaften der verschiedenen Substanzen nicht zu addieren brauchen, dagegen quoad Parasit die therapeutischen steigern können. So wurde, um ein Beispiel anzuführen, gefunden, dass ein Sulfit der *p*-Oxyphenylarsinsäure, welches 10 Mal so giftig ist als Salvarsan, bis zu einem gewissen Prozentsatz dem Salvarsan zugefügt werden konnte, ohne

dass die Giftigkeit des Gemisches erhöht wurde. Dieses Gemisch hatte aber einen 3—4 Mal so hohen Heilwert gegenüber Trypanosomeninfektionen der Mäuse als Salvarsan. Und solche Erscheinungen sind etwas gewöhnliches in der Kombinationstherapie. Injiziert man eine Substanz (a) z. B. Parafuchsin und (b) Salvarsan gleichzeitig, so wird der Farbstoff von anderen Rezeptoren gespeichert und gelangt in andere Organe, als das Salvarsan, so dass durch diesen Modus, eine richtige Wahl der Komponenten vorausgesetzt, eine Toxizitätserhöhung nicht eintritt. Es ist in diesem Falle quoad Organenschädigung $\frac{1}{2} + \frac{1}{2}$ nicht = 1, sondern kleiner als 1. Dagegen konzentrieren sich im Parasiten beide Substanzen und können sich daher addieren oder im günstigen Falle potenzieren: so dass wir die therapeutische Ungleichung erhalten $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$.

Ich habe diesen Standpunkt schon seit langen Zeiten vertreten und neuerdings sind auch aus dem Laboratorium von MORGENROTH sehr beachtenswerte Studien über den gleichen Gegenstand hervorgegangen, in denen die Zweckmässigkeit multipler, ternärer und quarternärer Kombinationen hervorgehoben wird.

Es scheint auch nach neueren Versuchen zweckmässig, in allen Fällen, in denen Antikörper erzeugt werden, diese in den Kombinationskonzern systematisch einzubeziehen, da die Antikörper ja einen von den Chemozeptoren prinzipiell ganz differenten Rezeptorenapparat beanspruchen. So hat sich die Kombination von Pneumokokkenserum mit dem von MORGENROTH erprobten Methylhydrocuprein in den Händen von NEUFELD im Tierversuch bestens bewährt und gleichzeitig fand Dr. BIERBAUM in meinem Institut genau dasselbe bei der Kombination von Rotlaufserum und Salvarsan.

Die Bedeutung der Kombinationen dürfte hieraus ohne weiteres ersichtlich sein, da sie es ermöglichen — immer geeignete Substanzen vorausgesetzt — den Heilakt mit möglichst kleinen Dosen und in der schonendsten Weise durchzuführen und eine Gefährdung durch maximale Dosen eines Stoffes auszuschalten. Ein weiterer Vorteil der Kombinationstherapie dürfte darin zu sehen sein, dass unter dem Einfluss zweier differenter Arzneimittel die Arsenfestigkeit der Parasiten, welche naturgemäß für die weitere Behandlung ein schweres Hemmnis bedeutet, augenscheinlich viel weniger leicht eintritt. So hat sich z. B. gezeigt, dass im Lauf einer prolongierten Chininbehandlung die Malaria-parasiten — glücklicherweise selten — chininfest werden können, dass also therapeutische Dosen von Chinin nicht mehr imstande sind, die Parasiten zu besiegen. Injiziert man aber einem derartigen Patienten Salvarsan, so werden die Malaria-parasiten nun abgetötet, da sie wohl chinin- aber nicht arsenfest sind. War die Salvarsandosis zu gering, um einen Rückfall zu verhindern und gibt man nun bei Wiedererscheinen der Parasiten im Blut abermals Chinin, so kann nun das Chinin Heilwirkung ausüben. Durch diese Kombination von Chinin und Salvarsan wurde also die Chininfestigkeit der Parasiten aufgehoben oder vermindernt.

Aus allen diesen Gründen glaube ich, dass die Kombinationstherapie in Zukunft ein immer weiteres Feld sich erobern wird. So ist es z. B. auch BRODEN am Kongo gelungen, bei der Schlafkrankheit des Menschen — allerdings nur im Frühstadium dieser so schwer bekämpfbaren Infektion — durch die Kombination von Salvarsan + zwei basischen Farbstoffen (Trypaflavin und Tryparosan) gute Resultate durch eine etwa 8 Tage dauernde Behandlung zu erzielen.

Und gerade in der Vielfältigkeit der Kombinationsmöglichkeiten sehe ich einen besonderen Vorzug und eine besondere Entwicklungsmöglichkeit. Wenn wir erst — es ist das eine lange Arbeit, die noch viele Hände und Köpfe beschäftigen wird — die Mehrzahl der Chemozeptoren einer bestimmten Parasitenart kennen, werden wir die weitgehendsten Möglichkeiten eines gleichzeitigen Angriffes mit verschiedenen Agentien haben. Und daher ist auch die Kombinationstherapie eine absolut pluralistische im Gegensatz zu den, ich möchte sagen mehr monoman wirkenden Antikörpern.

Und nun, meine Herren, ist es mir vielleicht noch vergönnt, auf einige praktische Resultate einzugehen. Ihnen allen ist bekannt, dass bei einer Reihe von Spirillenerkrankungen sich das Prinzip der Therapie sterilisans magna aufs beste bewährt hat; Ihnen ist bekannt, dass es möglich ist, mit einer einzigen Salvarsaninjektion die Frambösie, die ebenfalls durch Spirochaeten bedingt wird und eine Geissel der Tropen darstellt, restlos resp. bis auf ganz vereinzelte nicht in Betracht kommende Rezidive zur Heilung zu bringen, nach den Erfahrungen von STRONG, KOCH, CASTEL-LANI. So konnte in Surinam ein Krankenhaus, das ständig über 300 Frambösiepatienten zu verpflegen hatte, nach Einführung der Salvarsanbehandlung seiner Bestimmung enthoben und geschlossen werden, da eine einzige Injektion genügte, die Krankheit zu heilen und die Patienten bis auf zwei entlassen werden konnten. Es ist zu hoffen, dass es auf diese Weise möglich sein wird, die Frambösie überhaupt auszumerzen.

Genau so günstige Resultate sind beim Rekurrens des Menschen erzielt worden, bei dem sofort nach der Salvarsaninjektion das Fieber abfällt und die Kranken durch eine Injektion geheilt werden. Die äusserst vereinzelt vorkommenden Rezidive sind ebenfalls leicht zu heilen.

Um beim Salvarsan zu bleiben, so ist auch bei der Frambösie so nahe verwandten Lues im allerersten Stadium der Erkrankung durch eine einzige Injektion einer grossen Dosis Heilung in einem nicht zu kleinen Prozentsatz erzielt worden, aber weit sicherer erfolgt natürlich die Abortivkur durch intensivere Behandlung.

Bei der Angina Vincenti, ferner, und den Erkrankungen der Mundschleimhäute, die durch Mundspirochaeten bedingt sind, ist eine Therapie sterilisans magna möglich, ja in vielen Fällen genügt hier schon eine lokale Aufpinselung des Salvarsans. Ich erwähne hier noch die Malaria tertiana, bei der — aber nur bei dieser Form — das Salvarsan sich bewährt hat, die Blastomycosis (PETERSEN) und die Aleppobeule. Von Tiererkrankungen, die durch eine einzige Salvarsaninjektion geheilt werden können, erwähne ich die besonders für das Militär so ausserordentlich wichtige Brustseuche der Pferde und die Lymphangitis epizootica, den afrikanischen Rotz der Pferde.

Sehr wichtig sind die neueren Beobachtungen von Rogers, der im Emetin ein Spezifikum gegen die so bedeutsame Amöbendysenterie gefunden hat. Und wenn es auch hier zweckmässig und notwendig ist, die Injektionen zu wiederholen, so wird doch der Triumph der Therapie bestehen bleiben: ob *Therapie sterilisans magna* oder *sterilisans fractionata*, ist für den Patienten einerlei — wenn er nur auf unschädliche Weise von seinem Leiden befreit wird.

Auch die Piroplasmose, die als schwere Erkrankungen der Rinder und Hunde eine so verhängnisvolle Rolle spielen, sind nach den Beobachtungen von NUTTAL durch einen in die Klasse der Trypanfarbstoffe gehörigen Farbstoff, das durch MESNIL zuerst konstruierte Trypanblau in bester Weise zu beeinflussen. Wie mir mitgeteilt wurde, ist unter der Aegide von THEILER in Pretoria der Kampf gegen diese Erkrankung allgemein aufgenommen worden. Nicht Ärzte, sondern die Farmer selbst nehmen dort die einfachen Injektionen vor und sind froh, wenn ihre wertvollen Tiere mit „blauen Augen“ von ihrer schweren Krankheit davonkommen, insofern der Farbstoff sehr langdauernde Färbung der Schleimhäute bedingt.

Es ist ja leicht verständlich, dass Spaltpilze, die an und für sich so viel resistenter sind als die zarten Protozoen und Spirochaeten, dem Angriff der Arzneimittel einen erhöhten Widerstand bieten werden. Natürlich finden sich auch hier graduelle Unterschiede, und es ist vielleicht kein Zufall, dass die Pneumokokken, deren Protoplasma offenbar höchst empfindlich ist, sich auch im Heilversuch als besonders empfindlich erwiesen haben. (Ich verweise hier auf die schönen Untersuchungen von MORGENROTH über Heilung von Pneumokokkeninfektionen von Versuchstieren durch Derivate des Chinins, insbesondere des Aethylhydrocupreins.) Aber auch widerstandsfähigere Bakterien, wie die Typhusbazillen, lassen doch die Möglichkeit

einer Sterilisation erhoffen. Die ersten erfolgreichen Versuche sind hier von CONRADI an Kaninchen durchgeführt worden und später von UHLENHUTH und seinen Mitarbeitern bei dieser Tierspezies bestätigt und erweitert worden.

Wenn ich noch die aussichtsvollen Versuche der Gräfin LINDEN, durch Kupferlezhinverbindungen Tuberkuloseinfektionen günstig zu beeinflussen, kurz erwähne und anführe, dass das Salvarsan auch gegen Milzbrandbazillen und Rotz, eventuell Rotlaufbazillen im Tierversuch, gelegentlich auch beim Menschen, Heilwirkung ausübt, so ist eigentlich alles, was wir über die Chemotherapie der eigentlichen Bakterienkrankheiten kennen, erschöpft, so dass gerade nach dieser Richtung hin noch ein sehr weites Gebiet zur Bearbeitung vorliegt. Es befindet sich dieses so wichtige Gebiet noch in der allerersten Erprobung.

Und wenn wir nach dem Gesagten einen Blick auf die Entwicklung der Medizin und speziell der Bekämpfung der Infektionskrankheiten werfen, so werden wir erkennen müssen, dass in den letzten 50 Jahren nach jeder Richtung hin die bedeutungsvollsten Fortschritte gemacht worden sind, die sich wesentlich an die Namen PASTEUR, ROBERT KOCH, v. BEHRING knüpfen. Die Isolierung der pathogenen Bakterien, die im wesentlichen durch die KOCH'sche Methode des festen Nährbodens ermöglicht wurde und an der an erster Stelle ROBERT KOCH's Schüler und Mitarbeiter LÖFFLER, GAFFKY, PFEIFFER beteiligt waren; das Studium der Protozoen, das seinen Ausgangspunkt nahm von LAVERANS Entdeckung der Malariaerreger; die Erkenntnis der filtrablen Virusse durch LÖFFLER und FROSCH, ROUX und NOCARD, die Erkenntnis der Insekten als Zwischenwirte und Überträger der Infektionskrankheiten, die sich an den Namen von THEOBALD SMITH knüpft und die zu den bedeutungsvollsten Konsequenzen geführt hat, standen auf der einen Seite. Auf der anderen Seite stand das Studium der Immunitätstheorie, das zuerst von METSCHNIKOFF so glanzvoll inauguriert wurde und das einen neuen Aufschwung erhielt durch die wundersame Entdeckung der Antitoxine durch v. BEHRING, wodurch ein neues weites Gebiet, das der Immunologie und Serumforschung eröffnet wurde, auf dem PFEIFFER, BORDET, WIDAL, WASSERMANN und viele andere, unter ihnen auch ich, sich erfolgreich bemüht haben. Einige der praktisch wertvollsten Früchte aus diesen Bemühungen sind der Diagnostik der Erkrankungen zugute gekommen, zuerst in Form der Widal-Gruber'schen Typhusreaktion und später der für die Diagnostik und Therapie unendlich wichtigen WASSERMANN'schen Syphilisreaktion.

Alle diese Erkenntnisse, insbesondere über die Verbreitungswege der infizierenden Agentien sind, entsprechend dem Prinzip ‚Vorbeugen ist besser als Heilen‘ an erster Stelle der Seuchenbekämpfung und Prophylaxe zugute gekommen und haben hier einen ungeahnten Umschwung herbeigeführt. An zweiter Stelle hat die Bekämpfung ausgebrochener Erkrankungen Nutzen daraus ziehen können, deren wunderbarstes Beispiel das Diphtherieheilserum repräsentiert.

Wenn so die Erkrankungsmöglichkeit und die Erkrankungsgefahr jetzt schon für Seuchen und vielfache Krankheiten in hohem Grade verringert ist, so ist die Chemotherapie bestimmt, nach Möglichkeit die Lücken auszufüllen, die in diesem Ring geblieben sind, insbesondere bei Krankheiten Heilung zu bringen, bei denen die Naturkräfte des Organismus unzureichend sind. Und ich glaube, dass jetzt, wo über die wissenschaftlichen Prinzipien und die Methodik der Chemotherapie doch gewisse und sichere Grundlagen gewonnen sind, der Weg übersehbar ist: nicht immer ein leichter, aber doch gangbarer Weg. Bei den Protozoen- und Spirillenerkrankungen sind ja, wie ich gezeigt habe, schon außerordentlich günstige Resultate erzielt worden, die auch weitgehenden Anforderungen entsprechen können. Viele und wertvolle Andeutungen sind vorhanden, dass auch bei einer Reihe weiterer Krankheiten: Pocken, Scharlach, Typhus exanthematicus, vielleicht auch Gelbfieber und überhaupt Infektionen, die durch invisible Erreger verursacht werden, Erfolge in naher Aussicht stehen. Aber gegenüber diesen Edelparasiten werden die gewöhn-

lichen oder gemeinen Bakterienkrankheiten (Streptokokken, Staphylokokkenkrankheiten, Coli, Typhus und Dysenterie, vor allem aber die Tuberkulose) noch einen harten Kampf erfordern. Aber trotzdem sehe ich auch dieser Entwicklung mit voller Zuversicht entgegen und möchte, ohne als Optimist zu gelten, die Ansicht aussprechen, dass wir in den nächsten 5 Jahren Fortschritte der erheblichsten Art auf diesem Gebiete zu verzeichnen haben werden. Es sind das allerdings Aufgaben, die die Kraft des Einzelnen wohl häufig übersteigen und nur durch eine vielseitige Bemühung gelöst werden können. Bei der Unzahl von chemischen Verbindungen, die für eine Bekämpfung der Krankheiten in Betracht kommen, wird es immer ein Spiel des Zufalls oder des Glückes, oder der Intuition sein, welcher Forscher Substanzen in die Hände bekommt, die als optimale Stoffe für die Bekämpfung der Krankheiten oder als Ausgangssubstanzen zu solchen sich erweisen. Aber die Chancen, einen wirklichen Heilstoff auffindig zu machen und das grosse Los zu ziehen, wird naturgemäß mit der Zahl derer, die sich mit der bestimmten Aufgabe befassen, potentiell gesteigert. Gerade hier ist die Notwendigkeit, alle Kräfte zusammenzuscharen und zu vereinigen, besonders gegeben, und hier gilt ganz besonders das für so viele andere Gebiete massgebende Motto: *Viribus unitis*, das in so vorbildlicher und schöner Weise diesem grossen internationalen Kongress zugrunde liegt, zu dem sich aus allen Ländern der Welt Tausende zusammengefunden haben, um Zeugnis abzulegen dafür, dass in der Wissenschaft alle nationalen Schranken gefallen sind.

Chemotherapy*

P. EHRLICH

It must be a great pleasure and a special honour for us all to meet in person on British soil, in order to promote a great work which will be of benefit to the whole world. Are we not here in a country that has produced two men who must be considered among the greatest of all times, JENNER and Lord LISTER? Like a sun breaking the darkness of the ages, JENNER's great achievement, which broke the power of such a horrible world-wide plague as small-pox, still shines with peerless splendour. And on the occasion of the last Congress which was held here we gathered with admiration round Lord LISTER who, through his introduction of antisepsis, brought about a revolution in surgery which is unique in the history of medicine. Here in England, the first example of a modern institute for tropical diseases, which is a model for all other institutes of this kind, was created under the direction of Sir PATRICK MANSON. Through Ross's excellent work, LAVERAN's discovery of the cause of malaria was so far advanced that entirely new lines were opened up for the treatment and control of tropical and subtropical diseases.

The proof by CASTELLANI that a trypanosome is the cause of sleeping sickness, the classical work of BRUCE on diseases caused by trypanosomes, the demonstration by LEISHMAN of the specific cause of kala-azar — all are well known to us. The therapeutic effect of atoxyl on trypanosome diseases was first established in the Liverpool Institute for Tropical Diseases by THOMAS and BREINL, and quite recently PLIMMER has advocated tartar emetic as an effective weapon against protozoal diseases.

The life-work of ALMROTH WRIGHT — his work on opsonins and his prophylactic treatment of typhoid fever, which he carried out in a practical way and on an impressive scale — is also known to all of us.

Even these few names, to which I might add many others, show how high and leading a position England has taken and still holds in the fight against infectious diseases. To prevent the spread of, and to cure, infectious diseases was at all times the highest aim of medical aspiration; however, a systematic pursuit of this end became possible only in recent times when, through the labours of all civilized nations, we obtained an insight into the nature of infections, of the causative agents, and of the means by which they are transmitted. Only through this knowledge did the possibility arise of infecting animals artificially and thus obtaining subjects on which to test the drugs in a systematic and rational manner. Indeed, from the very origin of the art of healing, chemotherapy has been in existence, since almost all the medicaments which we employ are chemicals; on the other hand, experimental chemotherapy could only develop in a fruitful manner in modern times as a result of all the pioneer work. But here also it has been proved that the four most important factors are patience, skill, luck and, last but not least, money.

Now, Ladies and Gentlemen, I may perhaps take the liberty of inviting you to look into the workshop of the chemotherapist. The whole field is governed by a simple, I might even say natural, principle. If the law is true in chemistry that *corpora non agunt nisi liquida*, then for chemotherapy the principle is true that *corpora non agunt nisi fixata*. When applied to the special case in point, this means that parasites are killed only by those substances for which they have a certain affinity, by virtue of

* [Reprinted (with amendments by the Ed.) from *Proc. 17th Int. Congr. Med.* (1913) 1914; cf. pp. 490—504 and pp. 519—530, this vol., and Bibl. 256.]

which these are fixed by the parasites. I call such substances *parasitotropic*. But I should like immediately to add that there are evident exceptions to this law. Thus, we are acquainted with a small number of cases in which, apparently, therapeutic results are obtained, although the substances in question do not possess direct parasite-destroying properties. This, e.g., is the case with abscesses that are caused by a kind of yeast in the subcutaneous tissues (sporotrichosis). Here BLOCK showed that, primarily, the clinically highly efficacious iodide of potassium causes dissolution of the cells of the abscess, and that the parasites, as such, are not attacked at first. However, it is safest and best for the development of chemotherapy not to build on the basis of exceptions, but to start with such substances that destroy the parasites directly by uniting with them.

Now, it has been assumed in various quarters that some of the more modern medicaments are incorrectly regarded as parasiticides and that, in reality, they are nothing of the kind, inasmuch as salvarsan or mercury salts do not act directly on the parasites but indirectly by inducing the body to form specific antibodies. This view is based mainly on the fact that if one mixes the substances in question, such as, e.g., neosalvarsan, with certain pathogenic agents, e.g., spirochaetes, in the test-tube, one does not notice any reduction in motility, even after prolonged observation. From this fact, which was first discovered by Professor HATA, the conclusion has been drawn that salvarsan, or neosalvarsan, does not in any direct way influence the spirochaetes. Now, it can very easily be shown that this conclusion is quite incorrect. If, e.g., following CASTELLI, one suspends the spirochaetes of relapsing fever in serum that does not affect their viability, fills two small tubes with the suspension and adds to one of the tubes a very small quantity of salvarsan or neosalvarsan, then centrifuges these suspensions and draws off the liquid, suspends the remaining spirochaetes again in serum and centrifuges once more, then one will obtain in both tubes deposits of spirochaetes which, on microscopic examination, show the same property — equally good motility. If, however, the two deposits of spirochaetes are injected into mice, then one can very soon see that the spirochaetes treated with salvarsan do not give rise to any infection of the animals, while the mice inoculated with the contents of the control tube promptly show signs of infection. This proves that salvarsan, or neosalvarsan as the case may be, is absorbed by the spirochaetes, and must have damaged them, and that this trace of salvarsan, which is so exceedingly minute that it can scarcely be weighed, was sufficient to prevent an increase of the parasites in the animal body. By this very simple and easily intelligible experiment, the direct effect of salvarsan and of neosalvarsan on the spirochaetes, and thereby the principle of anchorage, is proved beyond doubt; the objection that the effect is indirect and based upon antibodies therefore falls to the ground.

It was necessary, however, to go more deeply into the mechanism of this anchorage of medicaments and it is only after long-continued efforts that a clear conception has been obtained. In order to make practical progress it appeared to be necessary not to be satisfied with the basic idea of anchorage as such, but to see in what manner the medicaments are fixed by parasites or by cells. Only by taking a very roundabout way has it become possible to clarify these complicated relationships and in this connexion it was particularly the studies on trypanosomes, above all the investigations of drug-resistant strains, which led to completely unambiguous conceptions of the process of anchorage. There was no difficulty, by continued treatment of the experimental mice with certain compounds, e.g. fuchsin, in finally obtaining a strain of trypanosomes which had become resistant to these compounds, and in the chosen example resistant to fuchsin. There were, in particular, three different classes of compound which were very suited to this purpose:

1. The class of the arsenicals (in the following historical order: arsenious acid, arsanilic acid (atoxyl), arsenophenylglycine, salvarsan and neosalvarsan).

2. The class of the so-called azo-dyes (the trypan red prepared by WEINBERG, with which SHIGA and I experimented, and the trypan blue of MESNIL).

3. Certain basic triphenylmethane dyes (fuchsin, methyl violet, etc.).

When a strain of trypanosomes has been rendered resistant to fuchsin, this strain is also resistant to all the substances related to fuchsin and methyl violet, etc., but not to the two other classes. Similarly, a strain resistant to arsenicals is resistant only to arsenicals and not to the two other classes. We see, therefore, that the resistance is of a specific nature, inasmuch as it is limited to a definite class of chemical substances.

This specificity indicated that purely chemical processes are concerned. Earlier studies conducted in a different field, that of the toxins and antitoxins, pointed to the nature of these processes. It was found that the toxins exert their injurious action on the cell by virtue of the fact that they are taken up by certain specific components — side-chains — of the cell, which I have called receptors, and that the antibodies represent nothing more than the cell receptors produced in excess under the influence of the toxin and thrust off.

For many reasons I had hesitated to apply these ideas about receptors to chemical substances in general, and in this connexion it was, in particular, the brilliant investigations by LANGLEY, on the effects of alkaloids, which caused my doubts to disappear and made the existence of chemoceptors seem probable to me.

From this point of view, the phenomena observed in experiments with drug-resistant strains can be readily explained by the fact that the chemoceptors, under the influence of drug-resistance, suffer an impairment of their affinity, which should be regarded as purely chemical, for certain groups belonging to the drug. This impairment of affinity explains in the simplest possible way why continually increasing quantities of the arsenical become necessary for the destruction, e.g., of a strain of arsenic-resistant trypanosomes, for the reduction in avidity can be overcome only by a corresponding surplus of the arsenical if the quantity necessary for the destruction of the parasites is to be finally anchored.

We therefore come to the conclusion that in the parasites there are present different specific chemoceptors: e.g., an arseneceptor which anchors the arsenic radicle, an acetoceptor which binds to itself the acetic acid residue, an *o*-aminophenoceptor which, e.g., causes the anchorage of salvarsan, and many others. The complete and exhaustive knowledge of all the different chemoceptors of a certain parasite I should like to designate as *the therapeutic physiology of the parasite cell*, and this knowledge is a *sine qua non* for success in chemotherapy. I should like to emphasize that many observations indicate that certain chemoceptors are present in quite different kinds of parasites — not merely in one alone. The knowledge of these is of especial practical importance, because medicaments which are made to fit them will kill a very large number of widely different pathogenic agents. Therefore, the larger the number of different chemoceptors which can be demonstrated the greater the possibility of successful chemotherapy.

Now, if we are to look for specific medicaments, the first condition is that they must possess a certain definite group which is chemically allied to one of the chemoceptors of the parasites. This is only one of the prerequisites necessary for the medicament to be effective, but generally it is not sufficient in itself. Hundreds of substances may fix themselves to a parasite but only a few are capable of bringing about destruction.

Thus, in the therapeutically suitable substance there must be present, in addition to the anchoring or *haptoaphore* group, which brings about the fixation, another group which brings about the destruction, and which, therefore, is characterized as the poisoning, or *toxophore* group. This concept exactly corresponds to the views which we have already held for years with respect to the toxins, in which we distinguish

the presence of a haptophore group which causes the anchorage to the cell and also the formation of the antitoxins, and a toxophore group which brings about the injurious action on the cell. For the more complicated synthetic medicaments the assumption will have to be made that the haptophore group and the toxophore group are not directly connected with one another, but that they, as residues, are attached, like side-chains, to a chemical molecule. Thus, quite simply, the more complicated chemotherapeutic agents may be compared to a poison-arrow; the anchoring group of the medicament which anchors itself to the chemoceptor of the parasite corresponds to the point of the arrow, the connecting link to the shaft, and the poison group to the arrow poison affixed to the shaft of the arrow. According to this scheme, in salvarsan, dihydroxydiaminoarsenobenzene, the benzene nucleus would correspond to the shaft, the *o*-aminophenol group to the point, and the trivalent arsenic radicle to the poison.

To continue this comparison, the substances which are used for poisoning the arrows are alkaloids or similar substances which act injuriously on certain vital organs of the body; in the same way we shall have to assume that the toxophore group of the synthetic medicaments poisons the protoplasm of the bacterial cell, and this appears to be possible only if a chemical affinity exists between the toxophore group and constituents of the cell. This view is supported by the fact that all arsenicals containing arsenic in the pentavalent, i.e. fully saturated form, have no therapeutic action, but that this comes about only when the arsenic group is in the unsaturated form, corresponding to the trivalent radicle. The difference between the saturated and unsaturated arsenic radicles has already been brought to light by the veteran-master BUNSEN, who, in 1843, in his comparative studies on the non-poisonous cacodylic acid, containing pentavalent arsenic, and the poisonous reduction product cacodyl, containing trivalent arsenic, said that "the cacodylic acid has stopped forming for itself a point of attack by affinity, and thereby, at the same time, has lost its effect on the organism". In the subsequent years a large number of analogous phenomena have, in fact, become known, which speak for the increased activity of unsaturated radicles. The best-known example is doubtless the high toxicity of carbon monoxide as compared with the almost indifferent carbon dioxide. Dyes, only as such, not in the form of their leuco-products which correspond to the saturated state, act as disinfectants. The fact is that all these unsaturated compounds contain unsatisfied avidities which render them capable of additive reaction with other compounds.

If, therefore, we poison a spirochaete with salvarsan, at least two different chemical anchorages occur; first, the anchorage of the *o*-aminophenol group which primarily anchors the salvarsan to the parasite. It is only in consequence of this anchorage that, second, the trivalent arsenic radicle is given the opportunity of entering into chemical combination with the arsеноceptor of the cell, and so of exerting its toxic action. The avidity of the arsеноceptor may, in itself, be so small that a reaction can take place only if favourable factors, which chemically must be regarded as steric facilitation, are operating. Examples of steric facilitations of this kind are frequently found in pure chemistry, e.g., in the chemistry of *ortho*-condensations. Thus the haptophore group of the arsenical primarily brings the arsenic into contact with the cell and secondarily provides an opportunity for its action.

Now, it is a practice of many savage races, in order to be the more certain of killing their enemies, to smear their arrows not with only one opison but with two or three different kinds, and thus it appeared advisable to emulate this procedure in the fight against the parasites, and to poison our synthetic poison-arrows not with one but with two poisons. In association with Dr. KARRER I succeeded in incorporating metals in reduced arsenicals, e.g., in salvarsan, and so in arriving at medicaments which show a heightened curative effect in animals.

In the foregoing observations, I have outlined the conditions which are necessary in order that a certain substance may exert a parasitoidal action, and indeed will if it is acting in aqueous solution directly on certain parasites, as is the case, e.g., with the ordinary disinfectants. In the way described above, one can easily arrive at a number of substances which, in aqueous solution, will destroy bacteria and allied organisms. But, of course, the problem of internal disinfection, of destroying living parasites within the infected body, is a much more difficult one. If the task is set us to sterilize a room, this is easy to accomplish in the present state of science; but the task becomes more difficult when the room is cluttered up with objects; and if, moreover, these objects are as easily damaged as are living cells, the difficulty of the task will immediately be obvious. In fact, it was found that substances which bring about an enormous bactericidal effect in aqueous solution, even when extremely dilute, are completely ineffective in a real therapeutic experiment. For it was found that, as a general rule, these disinfectants are more or less powerful cell poisons and seriously injure the organism; they are, therefore, not only parasitotropic but also organotropic.

Now, it depends exclusively on the ratio of parasitotropism to organotropism whether a certain disinfectant will act as a curative. In ROBERT KOCH's famous experiment, in which even the largest doses of sublimate did not produce the minutest therapeutic effect on anthrax infection, the parasitotropism was obviously reduced to zero by the organotropism. If the ratio of organotropism to parasitotropism is somewhat more favourable, one may observe the peculiar phenomenon that the course of the infection is very unfavourably influenced by the medicament, for the parasites increase to a much greater extent than is usual. This phenomenon, discovered by HATA, is explained by the fact that the relationship of organotropism to parasitotropism is such that almost all the poison is taken up by the body and only an infinitesimal amount by the parasites. According to a well-known fundamental biological principle, it is quite a common occurrence that substances which, in large quantities, kill, bring about, in small doses, an increase of the vital functions. Therefore, only substances with a favourable ratio of organotropism to parasitotropism will act as therapeutic agents, and this ratio is easily ascertained experimentally by comparing the *dosis toxica* with the *dosis tolerata*. Only those substances of which a fraction of the *dosis tolerata* suffices to bring about therapeutic effects can be regarded as therapeutic agents.

The organotropism of medicaments can, of course, be explained, according to the views of LANGLEY and of myself, by supposing that, in the different cells of the body and its organs, there are present a great variety of chemoceptors — a postulate which closely corresponds to one made for the parasites. Leaving aside the pharmacological effect of the various medicaments, the chemical difference of the organs becomes clearly evident after vital staining. I mention here — to quote only a few examples — the methylene-blue staining of nerve trunks, the neutral-red staining of cell granules, and the distribution of isamine blue in the pyrrole cells as they are called, so painstakingly and excellently investigated by EDWIN GOLDMANN. Findings in morbid anatomy also point to a fundamental chemical difference. If we see that after the introduction of *p*-phenylenediamine only the dome of the diaphragm is stained black, if we see that, with all types of animals, vinylamine selectively injures and eventually kills the renal papillae, if after the introduction of cyanosine, as HATA and GOLDMANN have found, the hair of certain parts of mice is stained and this dye-stuff is chiefly stored in the mammary glands, if a dye-stuff of the thiopyronine series brings about, without injuring the kidney, an anasarca of from 50 to 60 per cent of the body weight, very probably to be ascribed to an alteration of the vessels of the subcutaneous connective tissue — then all these phenomena can be explained only by the fact that, at the sites concerned, certain chemical combinations of a specific nature must take place, and are to be attributed to the presence of certain chemoceptors.

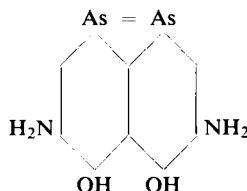
Now, according to the above observations, all these anchorages are dependent on the haptophore group of the substances, and it was, therefore, of great interest to see how phenylarsonic acid, the mother-substance of the modern arsenicals, behaves when different groups are attached to it. It was found that when we introduced different radicales, e.g., Cl, OH, CN, SO₃H, NH₂, we could produce, starting from one substance, a series of compounds, the toxic effects of which differed fifteen-hundredfold. The compounds that have been rendered least toxic — sulphuric acid derivatives, especially sulphophenylarsonic acid and its salts — are less poisonous than sodium chloride, and, in contrast, there are compounds the very smallest quantity of which brings about death. We found further that, depending on the nature of the substituent, quite different organs of the animal's body are injured. Sometimes it is the intestinal tract and the animals die of profuse diarrhoea, sometimes it is the liver, and the mice become jaundiced — a strange sight — and die of severe changes of the liver, sometimes the red blood corpuscles become lysed and the animals succumb to a severe anaemia. Often too, damage of the central nervous system occurs, which, with mice, is usually related to the vestibular nerve of the inner ear. The interference produced in this way with equilibration causes the mice continuously to turn in circles just like Japanese dancing mice. In man the optic nerve is the point of attack for numerous derivatives of phenylarsonic acid. The cases of blindness which have been observed after very large doses of atoxyl, arsacetin, and other compounds are due to the consequent injury.

From all this it is evident that, according to the group that is chosen and attached to the phenylarsonic acid, quite different organs are affected. In accordance with the above views, this is explicable, as has previously been stated, only by an occurrence in the various organs of specific chemoceptors, which vigorously attract certain haptophore groups rather like a magnet attracting iron. This concept, moreover, provides us with the principle which we shall have to apply when constructing our poison-arrows. We must attach to the phenylarsonic acid or to the phenylarseno-benzene a group that has only a small affinity for the organs of the diseased body and a maximal affinity for the receptors of the parasites.

I have explained above that the parasites possess a whole series of chemoceptors which differ specifically from each other. Now, if we were to succeed in discovering among these a receptor which was not represented in the organs of the host, we would have the possibility of constructing an ideal medicament by selecting a haptophore group which fits exclusively this particular receptor of the parasites. A medicament provided with such a haptophore group would be entirely innocuous, because it is not anchored by the organs; it would, however, strike the parasites with full force, and, in this sense, correspond to the immune-substances, the antibodies discovered by BEHRING, which, in the manner of magic bullets, seek out the enemy. Let us hope that it will also be possible, chemotherapeutically, to score bull's-eyes in this way. I do not consider this at all improbable, since it can be shown that, with certain diseases, e.g., spirillosis of fowls, from a fiftieth to a hundredth part of the *dosis tolerata* of salvarsan entirely frees the animals from the parasites and brings about a cure. Such a dose truly represents a zero dose, as the fowl cannot be harmed by it to the slightest extent. But such favourable circumstances have been encountered only very rarely up to the present; we shall have to be satisfied if we can obtain good therapeutic results with a tenth, or even a fifth or sixth, part of the *dosis tolerata*.

These are, in the main, principles which guided us in the construction of the new medicaments. Among the numerous compounds which have been tested in experiments on animals infected with trypanosomes or spirilla, and in the preparation of which I have been supported by the untiring co-operation of Dr. BENDA, Dr. BERTHEIM, Dr. KAHN and Dr. KARRER, and which have been biologically tested by my friend Professor Dr. HATA in particular, and later by Dr. CASTELLI, Dr. GONDER

and Fr. LEUPOLD, salvarsan has proved to be the most efficient; it is the dihydroxy-diaminoarsenobenzene with the formula:



Here the *o*-aminophenol residue acts as the conveying group and the arsenic residue as the toxophore group.

But the step, Ladies and Gentlemen, from the laboratory to medical practice, to the sick-bed, is extraordinarily difficult and fraught with danger — a step which can be taken only with the greatest caution. The difficulty and danger are in the main based upon two facts:

1. Man is prone to forms of hypersensitivity, called idiosyncrasies, which do not occur in animals. Thus, e.g., it is known that even harmless food-stuffs such as strawberries and crayfish bring about unpleasant skin eruptions in a large number of otherwise healthy people, and almost half the known medicaments may evoke manifestations of hypersensitivity. It will not be a cause of surprise, therefore, that such manifestations may occur in a particularly serious form during treatment with agents which contain such powerfully acting radicles as arsenic or mercury. I have already mentioned above the disturbances of vision and blindness, which are caused by certain arsenicals.

Fortunately, such primary hypersensitivity proved to be extremely rare with salvarsan, and it was a variety of circumstances, hidden sources of error, which in certain cases have led to the mistaken idea that a hypersensitivity existed. Here, we must first of all refer to WECHSELMANN, MCINTOSH and FILDES, and HORT and PENFOLD, who have provided the very important proof that dead bacteria, which may occur in sterilized water, are capable of causing a number of severe and unpleasant signs, such as fever, vomiting, diarrhoea, etc. And even with pure water, technical mistakes in the preparation of the salvarsan solutions may bring about injury; too large an addition of alkali injures the injected vein; too little alkalisation brings about blood coagulation and leads to thrombosis; and lengthy shaking of the solutions, and standing in air, oxidizes the medicament to a toxic product, the oxide of arsenic, which is much more toxic than salvarsan.

2. It came to light that certain diseases of a constitutional nature may evoke a hypersensitivity. Thus, e.g., tuberculosis of the suprarenal, Addison's disease, is a disease which, according to the observations of WECHSELMANN and myself, brings about a severe hypersensitivity of the patients to arsenicals, and the same is true for status lymphaticus which, as has already long been known, must be regarded as a form of constitutional lack of resistance, with hypersensitivity.

Furthermore, the seat and place of the disease may be responsible for a hypersensitivity which is evoked by the so-called "local reaction". We are indebted to our veteran-master ROBERT KOCH for the first knowledge of this peculiar phenomenon, the well-known tuberculin reaction of tuberculous foci. Reactions, too, of exactly the same type may occur when, in a focus filled with parasites, the parasites undergo rapid lysis. Under the influence of the liberated toxin, an irritation of the tissues then sets in, which is accompanied by hyperaemia and swelling, and which, in syphilis, is known as Jarisch-Herxheimer's reaction. When they occur in the skin, such reactions are, of course, of no great importance; but if the reacting foci are located in the neighbourhood of vital organs (brain), the swelling may perhaps bring about

injury, jeopardizing life, or even cause death. We also know that tuberculous meningitis is aggravated to a very dangerous extent by a carelessly induced tuberculin reaction; however, no one would consider attributing the nervous disturbances to a neurotropism of tuberculin. Now, phenomena of exactly the same type may occur also with salvarsan, should spirochaetes of syphilis have become localized in the central nervous system.

As you see, the treatment of patients is an extremely difficult and responsible task, and the clinical pioneers such as SCHREIBER, WECHSELMANN, IVERSEN, and others, deserve our deepest gratitude; they have thrown the first light on the most important questions (dosage, indications and contra-indications). From observations, which are now so vast in number that they can hardly be surveyed, there have, however, emerged what I might call the "therapeutic tactics" which I should now like briefly to explain.

The *therapia sterilans magna* implies that by means of one or, at most, two injections the body is freed from the parasites. In experiments on animals, and also with a number of important diseases, it is possible to apply this principle in a clear and unmodified way. Here the old therapeutic maxim *frapper fort et frapper vite* is valid. It is obvious that the dose required must be the greater the more advanced the disease, for it is absolutely clear that if a certain number of parasites is destroyed by a certain dose of the medicament, the dose has to be increased if the number of parasites — as will happen during the course of the infection — has, itself, increased. Apart from this, by a rapid destruction of the parasites, endotoxins are liberated which, in growing quantities, pass into the circulation to increase there progressively in concentration. And then, often at the height of the disease, serious or irreparable pathological disturbances occur, such as suppuration or necrosis, which of course may persist, even when the pathogenic organisms have been destroyed, and may lead to unpleasant complications. I mention here merely the ulcers in typhoid fever and the abscesses and necroses in horse sickness.

Therefore, it is necessary, in my opinion, to bring therapeutic measures into action as early as possible, since complete success is thus most easily and most assuredly attainable. And it is precisely in these present times — when owing to the progress of diagnostic science, especially to that modern aid, the microscope, and to serological research which is associated with the names of WIDAL, RUBNER, and WASSERMANN, we are in a position to recognize the specific infections early — that we must choose as the first maxim of medical treatment, *frapper vite*.

We shall now have to approach the problem of the circumstances which bring about a result which is so favourable that it has to be regarded as a *therapia sterilans magna*, a radical cure of the body by means of a single injection. It is easy to prove that antibodies are produced quite soon after the destruction of parasites, especially protozoa. Now, it is quite evident that this auxiliary action of the body ought to be extremely effective. Let us assume that the medicament does not destroy all the parasites but only 95 per cent of them and that 5 per cent resist its action, this remaining 5 per cent must succumb to the rapidly forming antibodies. If this is the case, the *therapia sterilans magna* is attained. Unfortunately, it has been shown that the curative process may often be considerably restricted because of the biological properties of the parasites. For it may happen that some of, or even all, the parasites which survive the first injection escape destruction by the serum, and subsequently change into new varieties which have become serum resistant, and are known as relapse strains. Whether relapse strains will form depends chiefly on the type of parasite. With spirilllosis of fowls, which, as is known, is a disease that follows a typical course, relapse strains do not seem to form, and therefore a chemotherapeutic cure is extremely easy. In recurrent fever — relapsing fever of man — the number of relapse strains is limited to three or four. The number of relapses which we have

seen to occur clinically corresponds exactly to the different relapse strains in existence. On the other hand, other parasites — I will refer just to the trypanosomes and, certainly, also to the causative agent of human syphilis — occur in an extraordinarily great variety of relapse forms. In collaboration with Dr. RÖHL and Fr. GULBRANSEN, and lately with Dr. RITZ, I have, in mice, been able to produce, and to transmit for any length of time, eight entirely different variants. It is clear that parasites that are able to form a large number of relapse strains may offer very great difficulties to treatment inasmuch as the auxiliary forces of the body fail to act and one is forced, therefore, to make an all-out effort to destroy at the very beginning every single parasite by means of chemicals, as a single surviving germ, owing to the great power of adaptation, may cause the infection to break out afresh.

The question now arises: how do individual germs escape disinfection?

If a certain quantity of an antiseptic is added to a suspension of bacteria, complete disinfection takes place, not a single germ escapes destruction. However, such ideal conditions do not exist in the living body. Even in disinfecting a room, we sometimes find that in certain places, known as "dead corners", formed by conduits, waterpipes, etc., the action of the disinfecting vapours is inefficient. Similarly, the parasites which have settled in such dead corners of the body are not reached by the medicament.

Clinical trials showed quite early, in fact, where such dead corners are to be found in the body; of major importance is the cavity which is situated between the spinal cord and the dura and which is filled with a liquid, clear as water and almost entirely free from cells and protein, the cerebro-spinal fluid. This composition of the cerebro-spinal fluid can be explained only by supposing that the secretory cells are extraordinarily little permeable to most of the constituent substances of the body, e.g., protein, and permit only a limited number of substances with small molecules to pass. Drugs that are more complex in structure are thus, like protein, kept back and cannot pass into the cerebro-spinal fluid. Should, therefore, parasites be present here, these are sheltered from attack by the medicament. The localization here of the parasites is of very special importance in sleeping sickness and the metasyphilitic diseases, tabes and paralysis.

A second possible cause of inadequate sterilization is that, among the large number of parasites, there may be some which are hyposensitive to a certain medicament, thus resisting sterilization. On the whole, I am of the opinion that this factor does not play a very great part in fresh infections, but that it assumes prominence with those diseases, such as sleeping sickness and syphilis, which frequently relapse and which are characterized by innumerable relapse strains.

Here two possibilities are conceivable. First, if, e.g., sleeping sickness is, as is usual, treated with atoxyl, it is possible — as can be demonstrated easily by experiment — that an atoxyl-resistant strain will develop as a result of adaption. But, second, as I have already mentioned, the continual formation of relapse strains may, with the progress of time and of the various races, by itself, lead to an alteration of the chemoceptors of the parasites, which, according to circumstances, may result either in an increased or in a reduced power of resistance of the parasites. Thus, I have found that a strain of trypanosome which was not affected by trypan red lost this property when transformed into a relapse strain.

We have, of course, to expect that certain strains, especially those that relapse readily, can become less sensitive than the original strain. And the difficulty with the usual specifics, mercury and arsenicals, of influencing the metasyphilitic diseases, in which NOGUCHI has lately demonstrated the presence of living spirilla, tends to show that this is occurring here.

These few facts and considerations, alone, indicate when we may expect rapid and complete success from chemotherapeutic treatment, and when such a result is to be

obtained only with difficulty and in a roundabout way. Difficulties arise especially with the chronically recurring diseases characterized by localizations that are not easily reached. Let us compare the fight against parasitic diseases with warfare in which great battles are fought and victory may be won in the course of one or a few days. In the war against bacteria, such a victory corresponds to a *therapia sterilans magna*. If, however, fortresses have to be taken, the end cannot be attained with one single stroke, but it may take months and even years.

I may now, briefly, mention the auxiliary measures which are adopted in a siege of a bacterial fortress.

1. When parasites are located in a dead corner and are, in consequence, difficult to reach, it has frequently been found advisable to give, instead of one single injection, a long series of injections extending over several weeks, known as "serial treatment", in accordance with the proverb *gutta cavat lapidem*, and here I may specially refer to the results which LEREDDE of Paris and DREYFUS of Frankfurt have obtained in this way.

2. It is also advisable to employ a therapeutic agent of as small a molecular weight as possible. This requirement is fulfilled by urotropin, which has been employed successfully by S. FLEXNER in infantile paralysis.

3. Furthermore, various writers (TOUTON, DUHOT, and others) have suggested rendering the epithelium of the choroid plexus more permeable to the medicament by certain chemicals, thus causing more of the therapeutic agent to pass into the cerebro-spinal fluid. Unfortunately, this method has not, as yet, produced convincing results.

4. The possibility of injecting medicaments directly into the cerebro-spinal fluid, in order to carry more of the therapeutic agent directly to the parasites contained in the fluid, has also suggested itself. Thus AYRES KOPKE of Lisbon has injected suitable disinfectants into the cerebro-spinal canal, and SWIFT and MOORE of the Rockefeller Institute have quite recently adopted a new and very promising method in the treatment of tabes. They inject salvarsan into the patient, draw blood shortly afterwards, and then inject large quantities of the serum obtained from this into the spinal canal. This procedure is particularly appropriate inasmuch as the authors avoid any injury to the sensitive central nervous system by employing an homologous serum, while at the same time, they are able to introduce an adequate quantity of the medicament. The results achieved in this way were entirely satisfactory.

It is obvious that all these measures aim essentially at making more of the medicament reach the less easily accessible sites than would be possible under ordinary conditions. On the other hand, the greater power of resistance of certain parasites has to be taken into account, and this raises a purely chemical problem which can be solved only by chemical means. The way with the best prospects of leading to a solution is a combination therapy.

In accordance with observations made above, a combination therapy is best carried out with therapeutic agents of which each attacks an entirely different chemoceptor in the parasites. It is useless, therapeutically, e.g., to combine fuchsin with its nearest relative, methyl violet; it is useless to combine trypan blue with trypan red, for each has the same points of attack in the parasites. Instead one must select the more effective members of the groups of substances and then combine their best representatives. It is clear that in this manner a simultaneous and varied attack is directed at the parasites, in accordance with the military maxim, march in detachments, fight as a unit.

In this connexion the interesting fact emerged that, when such combinations are used, a summation of the toxic properties of the various substances need not occur *quoad* organism, while the therapeutic properties may increase *quoad* parasite. To quote a case in point, it has been found that a sulphite of *p*-hydroxyphenylarsonic acid which is ten times as toxic as salvarsan, when added to salvarsan up to a cer-

tain percentage, did not raise the toxicity. But the curative value of this mixture was three or four times greater than that of salvarsan in trypanosome infections of mice. Such phenomena are quite common in combination therapy. If one injects a substance (a), e.g., parafuchsin and, simultaneously, (b) salvarsan, the dye is taken up by receptors other than those for salvarsan and finds its way into other organs so that by this procedure, and since the components have been properly selected, an increase in toxicity does not take place. In this case $\frac{1}{2} + \frac{1}{2}$ does not = 1 *quoad* damage to the organs, but is smaller than 1. On the other hand, both substances are concentrated in the parasites, and consequently their effects are additive, or even potentiate each other, so that, for therapeutic purposes we obtain the expression $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = 1$.

I have held this view for quite a long time, and some very remarkable studies on the same subject have recently appeared from MORGENTHOTH'S laboratory, in which stress is laid on the value of multiple, ternary, and quaternary combinations.

Moreover, according to more recent investigations, it seems advisable, in conditions in which antibodies are formed, systematically to include thes in a combination therapy, because the antibodies need receptors which are fundamentally different from chemoceptors. Thus, the combination of pneumococcal serum with methylhydrocupreine, a substance the value of which had been established by MORGENTHOTH, proved very efficient in the hands of NEUFELD in tests on animals, and, independently, Dr. BIERBAUM found at my institute that similar good results are obtained with a combination of erysipeloid serum and salvarsan.

The value of combinations is clearly evident from this, since they make it possible, always assuming that suitable substances are used, to effect, in the least harmful manner, a cure with the smallest possible doses, and to obviate the danger which would result from a single substance given in maximal doses. A further advantage of combination therapy is that, when two different medicaments are used, resistance of the parasites, e.g., to arsenic, which naturally would be a very great obstacle to further treatment, is far less likely to arise. Thus, it has been shown that, in the course of prolonged quinine treatment of patients suffering from malaria, it may happen — fortunately not very often — that the malarial parasites become resistant to quinine, so that therapeutic doses of quinine no longer destroy them. If, however, such a patient receives an injection of salvarsan, the malarial parasites are now destroyed for, although resistant to quinine, they are not resistant to arsenic. Should the dose of salvarsan have been too small to prevent a relapse, and provided further quinine is given to the patient when the parasites again appear in the blood, quinine will now bring about a cure. Consequently, the combination of quinine and salvarsan abolished or reduced the quinine resistance of the parasites.

For all these reasons I think that, in the future, combination therapy will capture an ever-increasing field. Thus, e.g., BRODEN, in the Congo, working on sleeping sickness of man, obtained good results by treatment lasting about a week — but only at the early stage of this infection which is so difficult to combat — with a combination of salvarsan and two basic dyes (trypaflavin and tryparosan).

It is precisely in the multiplicity of the possible combinations that I see a special advantage and a special possibility of development. When once we have come to know most of the chemoceptors of a particular parasite — and this will be an arduous task requiring much hard work and thinking — we shall have tremendous possibilities of attacking with various agents simultaneously. And, too, combinations are thus pluripotent in contrast to antibodies which, one might say, have merely a single mode of action.

And now, Ladies and Gentlemen, permit me to refer to some practical results. You all know that with a number of spirillar diseases the principle of the *therapia sterilisans magna* has proved most successful. You are aware that it is possible to

obtain a complete cure of yaws, which is caused by spirochaetes and is a scourge in the tropics, by one single injection of salvarsan, except when, in rare cases, relapses occur; this has been shown by STRONG, KOCH, and CASTELLANI. A hospital in Surinam, in which over 300 patients with yaws were constantly under treatment was, in consequence, closed and turned to other uses after the introduction of the salvarsan treatment, since the single injection sufficed to cure the disease, and all the patients, except two, could be discharged. It is to be hoped that by this means it will be possible to eradicate yaws completely.

Equally favourable results have been attained with recurrent fever of man, in which the fever immediately subsides after the injection of salvarsan, and the patients are cured by the one injection. The very rare cases of relapse are, likewise, easily cured.

To remain with salvarsan, in syphilis which is so closely related to yaws a fair percentage of cures has been obtained in the very first stage of the disease by a single injection of a large dose, but, of course, a radical cure is far more certain with more intensive treatment.

With VINCENT's angina and the diseases of the mucous membrane of the mouth, which are caused by oral spirochaetes, a *therapia sterilans magna* is possible; in fact, in many cases a mere local application of salvarsan suffices. Further, I may mention tertian malaria in which form, but in which alone, salvarsan has proved successful, also blastomycosis (PETERSEN) and Aleppo boil. Of the diseases of animals which can be cured by one single injection of salvarsan I might specially mention horse sickness, which is of such enormous importance to the military authorities, and lymphangitis epizootica, the African glanders of horses.

Very valuable are the recent observations of ROGERS who found emetine to be a specific against the so very serious amoebic dysentery. And even if, with this disease, it is indeed advisable or necessary to repeat the injections, the triumph of this therapy will, nevertheless, endure; it is all the same to the patient whether a *therapia sterilans magna* or *sterilans fractionata* is employed, provided only he is relieved of his sufferings in a harmless way.

Again, piroplasmosis, which plays a disastrous role in the form of serious diseases in cattle and dogs, may, according to the observations of NUTTALL, be favourably influenced by trypan blue, a dye which was first developed by MESNIL. According to information received the fight against this disease has been taken up on a wide scale under the direction of THEILER of Pretoria. The injections are given there, not by veterinary surgeons but by the farmers themselves, who are glad if their valuable animals escape this serious disease with only a "black eye", the dye causing a prolonged staining of the mucous membranes.

It is easy to understand that the schizomycetes, which are so much hardier than the delicate protozoa and spirochaetes, will prove to be much more resistant to attacks by medicaments. Naturally, here too we find differences in grade, and it is perhaps no accident that the pneumococcus, the protoplasm of which is known to be extremely sensitive, should in the course of treatment have shown itself to be particularly vulnerable. (I refer here to the brilliant investigations of MORGENTHROTH on the treatment of experimental pneumococcal infections of animals with derivatives of quinine, especially ethylhydrocupreine.) But with hardier bacteria, too, such as the typhoid bacillus, the possibility of sterilization is quite hopeful. The first successful experiments in this connexion were carried out by CONRAD with rabbits; these experiments were later confirmed and extended, with the same species of animal, by UHLENHUTH and his collaborators.

If I also allude, briefly, to the very promising attempts of Countess LINDEN to combat tuberculous infections with combinations of copper and lecithin, and if I add that salvarsan has been shown to have a curative effect on anthrax, glanders

and, perhaps, swine erysipelas in experimental animals and even occasionally in man, then all that we know about the chemotherapy of bacterial diseases proper has been fully told, so that it is in this particular direction that there lies a wide field yet to be worked, one of great importance and still in the very first stages of exploration.

And, if after what has been said, we cast a glance over the development of medicine, particularly of the fight against infectious diseases, we must acknowledge that in the last fifty years most important advances, principally associated with the names of PASTEUR, ROBERT KOCH, and BEHRING, have been made in all directions. On the one side we had the isolation of the pathogenic bacteria by KOCH — fundamentally made possible by his method of the solid culture medium — in which an important part was played by his pupils and collaborators, LÖFFLER, GAFFKY, and PFEIFFER, and then the study of protozoa, which started from LAVERAN'S discovery of the causative agent of malaria, the discovery of the filtrable viruses by LÖFFLER and FROSCH, and ROUX and NOCARD, and the recognition of insects as intermediate hosts and transmitters of infectious diseases, which is associated with the name of THEOBALD SMITH, and which has led to the most important consequences. On the other side we had the study of the theory of immunity which was so brilliantly inaugurated by METCHNIKOFF and which received a new impetus from the remarkable discovery of the antitoxins by BEHRING; this opened up a new and wide field, that of immunology and serum research, in which PFEIFFER, BORDET, VIDAL, WASSERMANN, and many others including myself, have worked, not without success. Some of the most valuable fruits of these labours, from a practical point of view, have been of benefit to diagnostic science, first, in the shape of the Widal-Gruber reaction for typhoid and, later, the inestimably valuable Wassermann reaction for syphilis.

All this knowledge, especially that of the mode of spread of infectious agents, has been, in the first place, of benefit to the control and prophylaxis of epidemic diseases in accordance with the principle that "prevention is better than cure", and has led to undreamed-of changes. In the second place, the therapy of infectious diseases has derived advantages from these discoveries, of which the most wonderful example is the diphteria serum.

If, thus, the possibility of contracting disease and the risks of illness have already been greatly reduced with epidemics and all kinds of disease, chemotherapy is destined, where possible, to fill gaps in the lines of attack, particularly, by curing diseases in which the natural powers of the body are inadequate. And, now that definite and sure foundations have been laid for the scientific principles and methods of chemotherapy, it is my belief that the way lies in full view before us, a way which will not at all times be easy to follow, but which, nevertheless, it will be possible to follow. With protozoal and spirillar diseases, as I have shown, extraordinarily favourable results, satisfying stringent requirements, have already been obtained. There are many good indications that in a number of other diseases too — small-pox, scarlatina, typhus exanthematicus, perhaps yellow fever, and, generally, infectious diseases caused by invisible agents — the prospects of success are brightening. But in contrast to the virus diseases, the ordinary bacterial diseases (streptococcal, staphylococcal, and coliform diseases, typhoid and dysentery, and above all tuberculosis) will still necessitate a hard struggle. Nevertheless, I look forward with full confidence to developments here, and may, without seeming over optimistic, express the view that in the next five years we shall see very extensive advances in this field. These are indeed problems which often prove too great for the powers of single individuals and can only be solved by the combined efforts of many. In view of the enormous number of chemical compounds which have to be considered in the fight against diseases, it will always be chance, good fortune or intuition that will decide which investigator will light upon substances that turn out to be optimally efficacious

medicaments or starting materials for such medicaments. But the chances in favour of finding a real curative, of winning the first prize, will, of course, increase in geometrical progression with the number of those who occupy themselves with this particular task. For this we must gather and unite all our powers, and here the motto *viribus unitis* is particularly appropriate, a motto adopted for so many other endeavours of man and one which, in so exemplary and happy a way, holds for this great International Congress to which thousands, from all countries of the world, have come to bear witness that in science all boundaries between nations have fallen.

Chimiothérapie*

P. EHRLICH

La prophylaxie et le traitement des maladies infectieuses ont été, de tout temps, l'objet de nombreux travaux médicaux. La réalisation de ce problème n'a été possible que depuis que les travaux faits simultanément dans tous les pays civilisés ont révélé la nature de l'infection, les agents pathogènes et les conditions de transmission.

Ce n'est que dans ces conditions que les essais de laboratoire sur animaux deviennent possibles pour examiner systématiquement les effets des médicaments.

La *chimiothérapie* existe depuis le début de la médecine, car les médicaments employés ont été, de tout temps, des produits chimiques, mais ce n'est que de ces derniers temps qu'a pris naissance la *chimiothérapie expérimentale*.

Tout ce domaine est dominé par un principe très simple: si la chimie est basée sur le principe «*Corpora non agunt nisi liquida*», en chimiothérapie, le principe directeur est: «*Corpora non agunt nisi fixata*». Cela veut dire que les substances n'agissent sur les parasites que grâce à des affinités spéciales pour ceux-ci. J'ai appelé ces substances *parasitotropes*.

De plusieurs côtés cependant, on a admis qu'une partie des nouveaux médicaments ne peuvent pas être considérés, à proprement parler, comme parasitotropes, puisque, ainsi que le Salvarsan et le mercure, ils ne paraissent pas agir directement sur le parasite, mais indirectement par les anticorps spécifiques qu'ils créent dans l'organisme malade. Cette opinion se base surtout sur le fait que certaines substances, telles que le néosalvarsan par exemple, mis *in vitro* en contact avec des spirochètes, même si ce contact se prolonge pendant des heures, ne paraît pas influencer la mobilité de ces derniers. On avait conclu de ce fait, remarqué en premier lieu par HATA, que le Salvarsan, de même que le néosalvarsan, ne pouvaient pas agir directement sur le spirochète.

Il est facile de démontrer que cette conclusion n'est pas justifiée.

Si l'on place dans deux tubes à essais, comme le fait CASTELLI, des spirochètes de la fièvre récurrente dans du sérum qui ne nuit pas à leur vitalité, et que l'on ajoute dans l'un des tubes une petite quantité de Salvarsan ou de Néosalvarsan, puis qu'on lave au sérum et qu'on recentrifuge ces spirochètes, on obtiendra un culot renfermant des spirochètes qui, sous le microscope, ne présenteront aucune différence avec les spirochètes recueillis dans le tube témoin, ils auront conservé la même mobilité. Mais si l'on injecte ces spirochètes à des souris, on remarquera le fait surprenant que les spirochètes ayant subi le contact du Salvarsan ne sont plus capables d'infecter les souris, tandis que les spirochètes du tube témoin produiront la maladie caractéristique. Cela est la démonstration expérimentale que le Salvarsan et le Néosalvarsan sont fixés par les spirochètes et que même les plus petites quantités de Salvarsan mises en leur présence, les modifient de telle sorte qu'ils ne sont plus capables de se reproduire.

Cet essai si simple démontre l'exactitude du principe de la fixation du médicament sur l'agent pathogène et détruit la théorie de l'action d'anticorps spécifiques intermédiaires créés par l'action du médicament sur le milieu dans lequel le parasite évolue.

Il était indispensable de pénétrer le mystère de cette fixation et nos recherches ont permis d'y voir clair. Par un grand détour, je suis arrivé à me rendre compte

* [Reprinted from *Ann. Derm. Syph.*, Paris, 1913; abstract of *Chemotherapie*: cf. pp. 490—504, this vol., and Bibl. 256.]

par quel mécanisme cette fixation pouvait s'opérer, ce n'est qu'en étudiant les races chimiorésistantes du trypanosome que je suis parvenu à m'expliquer ce phénomène. Sans difficulté, on parvient, en effet, en faisant agir des substances, par exemple de la fuchsine, en expérimentant sur des souris, à obtenir des races de trypanosomes qui sont devenues insensibles à ces substances, qui sont *médicamentorésistantes* (arzneifest), dans le cas présent «fuchsinorésistantes».

Dans cet ordre d'idées, trois groupes de substances se sont comportés d'une façon analogue:

1° Les arsenicaux: l'acide arsénieux, l'acide arsanilique (atoxyl), l'arsénophénylglycine, le Salvarsan et le Néosalvarsan;

2° Les couleurs azoïques: le trypan rouge de WEINBERG essayé par SHIGA et moi et le trypanbleu de MESNIL;

3° Certaines couleurs basiques de la série triphénylméthane: la fuchsine, le violet de méthyle et autres.

Si on a rendu une race fuchsinorésistante, cette race est devenue résistante vis-à-vis de toutes les substances de la même classe: violet de méthyle et autres, mais elle conserve la même sensibilité vis-à-vis des substances des deux autres groupes. Une race arsénorésistante n'est pas résistante vis-à-vis des deux autres groupes de produits.

On peut se convaincre ainsi que l'action des substances de chaque classe est, pour ainsi dire, spécifique. Cette spécificité permet de conclure qu'il s'agit de vraie réaction chimique entre la substance chimique et le parasite.

Des essais dans un tout autre domaine ont jeté quelques lueurs sur le genre de réaction qui s'opère dans ce cas.

Il a été démontré que les toxines nuisibles exerçaient leur action fâcheuse sur les cellules, en ce sens que des parties spécifiques — chaînes latérales — des cellules auxquelles j'ai donné le nom de «cepteurs» absorbent les toxines. J'hésitais à adopter le même mécanisme pour la réaction entre cepteurs et produits chimiques, mais les remarquables travaux de LANGLEY sur l'action des alcaloïdes ont levé mes scrupules et m'ont persuadé qu'il devait exister des chimiocepteurs.

En partant de ce point de vue, on s'explique les observations faites avec les races chimiorésistantes: sous l'influence de la médicamentorésistance des chimiocepteurs, l'affinité purement chimique des cepteurs pour des groupes chimiques spéciaux des substances se trouve diminuée. Cette diminution dans l'affinité permet d'expliquer pourquoi, par exemple, les races de trypanosomes arsénorésistantes exigent des doses d'arsenicaux bien plus considérables pour être anéanties, car l'avidité moindre ne peut être vaincue que par un excès des arsenicaux.

Nous arrivons donc à cette conclusion que les parasites possèdent des cepteurs spécifiques différents, par exemple, des *arsénocepteurs* qui fixent le reste arsenical, des *acéticocepteurs* qui fixent le reste de l'acide acétique, des *orthoaminophénolocepteurs* qui fixent le reste orthoaminophénol du Salvarsan et d'autres encore.

L'étude des cepteurs spécifiques des différents parasites est ce que j'appelle la *physiologie thérapeutique de la cellule des parasites* et je la considère comme la base de toute étude chimiothérapique.

Les recherches ont permis de constater déjà que certains chimiocepteurs peuvent appartenir à des espèces de parasites très différentes et ne sont pas l'apanage d'une seule espèce. La connaissance de ce fait a une grande portée pratique, parce que certains médicaments créés pour saturer les cepteurs d'une espèce, exercent leur action毒ique sur l'élément pathogène d'autres maladies.

Plus on trouvera de différents chimiocepteurs, plus la chimiothérapie spécifique sera réalisable et aisée.

Si nous créons des médicaments spécifiques, la première condition est qu'ils possèdent un groupe spécial qui possède de l'affinité pour un des chimiocepteurs des parasites. C'est une condition sine qua non de l'action toxique, mais pas suffisante

en général pour le rendre actif. Un parasite peut fixer chimiquement une centaine de produits et quelques-uns seulement sont capables d'amener sa destruction.

Dans la substance thérapeutiquement active, il ne suffit pas qu'il y ait un groupe fixateur, un *haptophore*, il faut qu'elle contienne en outre un groupe toxique, un *toxophore*.

Cette conception correspond exactement à celle que nous avons depuis longtemps sur les toxines, chez lesquelles nous admettons la présence d'un groupe haptophore qui amène la fixation sur la cellule et un groupe toxophore qui produit l'action nocive sur la cellule.

Dans les médicaments synthétiques à composition chimique si complexe, on peut admettre que les groupes haptophores et toxophores ne sont pas liés entre eux, mais fixés en chaînes latérales sur un noyau chimique commun et nous arrivons ainsi à comparer le médicament chimiothérapeutique complexe à une flèche dont la pointe représente le groupe haptophore qui se fixe sur le chimioccepteur du parasite, dont la tige est le noyau chimique et le venin le groupe toxophore.

D'après ce schéma, dans le Salvarsan le noyau chimique serait le groupe benzénique (la tige de la flèche), le reste orthoaminophénol, le groupe haptophore (la pointe) et l'arsenic trivalent, le groupe toxophore (le venin).

Les groupes toxophores sont en effet des venins pour le protoplasma des bactéries, mais cette action ne paraît possible que s'il existe une affinité spécifique entre le groupe toxophore et les constituants de la cellule. Pour cette interprétation plaide surtout le fait que les dérivés de l'acide arsénique qui tous renferment un atome arsenic pentavalent, donc à l'état de saturation de toutes ses affinités atomiques, ne sont pas capables d'exercer une action thérapeutique et que cette dernière ne se manifeste que lorsque cet arsenic s'y trouve à l'état trivalent, aux affinités non saturées. Cette différence entre l'arsenic saturé et non saturé a déjà été reconnue par le maître BUSSEN lorsqu'il observa, en 1843, dans l'étude comparative de l'inoffensif acide cacodylique avec son arsenic pentavalent et de son produit de réduction toxique, le cacodyl avec son arsenic trivalent. Un grand nombre de faits sont venus démontrer depuis la plus grande activité des combinaisons chimiques à éléments non saturés; l'exemple le plus parfait est celui de l'oxyde de carbone si éminemment toxique et de l'indifférent acide carbonique; les couleurs d'aniline n'agissent que sous forme de couleurs et non pas sous forme de leurs leucodérivés qui correspondent au type saturé. Toutes ces combinaisons non saturées contiennent des *affinités non saturées qui leur donnent le pouvoir de réagir sur d'autres combinaisons et de s'y fixer*.

Si nous empoisonnons un spirochète par le Salvarsan, il y a fixation d'au moins deux groupes chimiques, en premier lieu le reste orthoaminophénol qui opère la première fixation du noyau sur le parasite, puis, secondairement, le reste arsénique qui a trouvé ainsi l'occasion de s'approcher des arsénocepteurs, de s'y fixer à son tour et de produire ainsi l'effet toxique.

L'avidité des arsénocepteurs paraît être si faible qu'elle ne s'opère que lorsque des conditions exceptionnellement favorables leur permettent de se manifester. Les exemples de ce genre se retrouvent également dans la chimie pure, dans la chimie des condensations en position ortho. Ainsi donc, c'est le groupe haptophore qui, en se fixant sur les chimioccepteurs spécifiques de la cellule, entraîne avec lui l'arsenic trivalent qui, secondairement, parvient ainsi à exercer son action.

Mais les peuples primitifs ont l'habitude parfois, pour tuer leurs ennemis, d'imprégnier la pointe de leur flèche, non seulement avec un venin, mais avec plusieurs venins à la fois et il paraît indiqué d'opérer d'une façon analogue lorsqu'on s'attaque chimiquement aux parasites.

J'ai réussi, en collaboration avec M. KARRER, de fixer sur des arsenicaux réduits, par exemple sur le Salvarsan, des métaux et de réaliser ainsi des combinaisons

nouvelles qui, dans les essais expérimentaux sur animaux, ont une action parasiticide beaucoup plus puissante.

J'ai exposé ci-dessus les conditions indispensables pour qu'une substance, en solution aqueuse, puisse agir sur un parasite avec lequel elle est mise en contact.

Pour les désinfectants externes, il est très aisément d'arriver à déterminer des produits susceptibles de tuer des parasites. Mais le problème est autrement compliqué lorsqu'il s'agit de désinfection interne, c'est-à-dire de détruire des parasites qui évoluent dans un organisme infecté.

Lorsqu'on veut désinfecter une pièce, en principe, la chose est aisée si elle est vide d'objets, mais lorsqu'elle est encombrée de meubles et de tentures et surtout si ces objets sont délicats, sensibles à l'action du désinfectant, le problème est beaucoup plus compliqué; c'est le cas qui se présente dans la désinfection interne où l'on se trouve en face de cellules très délicates de l'organisme. Et l'expérience a prouvé, en effet, que les substances qui, en solution aqueuse, même très diluée, montrent une puissance bactéricide extraordinaire, n'ont aucune action *in vivo*. Les désinfectants externes sont presque tous des poisons pour les cellules et peuvent nuire considérablement à l'organisme, car ils ne sont pas seulement parasitotropes, mais également organotropes. Du rapport entre ces deux tropismes dépend l'utilisation possible d'un agent chimique dans la désinfection interne.

Dans le célèbre essai de KOCH qui démontre l'inactivité absolue du sublimé corrosif dans l'infection charbonnousse, l'action parasitotrope évidente se trouvait annulée par l'action organotrope. Lorsque le rapport entre les deux tropismes est un peu à l'avantage du parasitotropisme, on peut faire l'observation curieuse que le médicament aggrave l'infection en provoquant une augmentation exagérée des parasites. Cette observation faite par HATA s'explique lorsqu'on admet que le rapport entre le parasitotropisme et l'organotropisme est tel que presque toute la substance toxique est fixée par l'organisme et seulement en quantité minime par les parasites; il est un fait connu, en effet, que des substances toxiques à une certaine dose deviennent eutrophiques à très petites doses. Seules peuvent être utilisées comme remèdes, les substances dans lesquelles le rapport des deux tropismes est favorable (ce rapport peut être reconnu facilement expérimentalement en fixant la dose tolérée par l'organisme et la dose toxique par le parasite), c'est-à-dire les substances dont une fraction de la dose tolérée suffit pour tuer l'agent pathogène.

L'organotropisme résulte du fait que les différentes cellules de l'organisme possèdent différents chimiocépteurs de la même nature que ceux que nous avons reconnu aux parasites. Ce fait ressort non seulement de l'action des médicaments, mais aussi de la façon différente dont se manifeste l'affinité des cellules pour les matières colorantes: ainsi les fibres des nerfs se teignent au bleu de méthylène, les granulations cellulaires au rouge neutre, et le bleu isamine trouve, comme l'a montré EDWIN GOLDMANN, une répartition caractéristique dans les cellules pyroliques (Pyrolzellen). Les observations anatomo-pathologiques plaident également pour une différence chimique entre les différents éléments du corps. Si l'on considère que la paraphényldiamine ne teint en noir que certaines parties de la plèvre, que le vinylamine ne teint chez toutes les espèces d'animaux que les reins (Nierenpapille), que la cyanosine, d'après les recherches de HATA et GOLDMANN, ne teint que certains poils des souris et s'accumule principalement dans les glandes mammaires, que certains colorants de la série pyroninique produisent chez la souris une anasarque de 50 à 60 pour 100 sans nuire aux reins, il faut admettre que certaines réactions chimiques spécifiques doivent se produire liées à la présence de chimiocépteurs.

Tous ces «ancrages» dépendent, comme nous l'avons vu, des groupes haptophores des médicaments.

Il était important de se rendre compte de quelle façon se comporte l'acide phénylarsinique, la substance mère de tous les arsenicaux modernes, en y introduisant

chimiquement différents groupes atomiques. On a pu constater qu'en y fixant différents radicaux: le chlore, l'oxyhydrate OH, le groupe cyanogène (CN), le groupe sulfonique, aminogène, on obtient une série de dérivés ayant le même noyau, mais dont la toxicité peut varier de 1 à 1500. Les substances les moins toxiques de cette série sont les dérivés sulfoniques qui sont moins toxiques que le chlorure de sodium; d'autres combinaisons phénylarsiniques sont par contre si toxiques que les petites doses amènent la mort de l'animal. Et, dans ces combinaisons, on peut remarquer que la différente toxicité ne dépend pas seulement du groupe introduit, mais de sa position dans la molécule. L'action毒ique se manifeste, suivant le cas, différemment: tantôt la substance abit sur l'intestin et les animaux meurent de diarrhée, tantôt elle agit sur le foie, les souris ont la jaunisse et meurent d'ictère, tantôt les globules rouges s'hémolysent et les animaux meurent avec les symptômes d'une anémie grave. Très souvent on remarque des perturbations du côté du système nerveux central qui, chez les souris, affectent surtout le nerf vestibulaire créant un état spécial qui les fait danser en rond; chez les hommes, le nerf optique paraît le plus affecté dans ces cas. Les cas de cécité observés après administration de hautes doses d'atoxyl et d'arsacétine résultent de cette affinité élective.

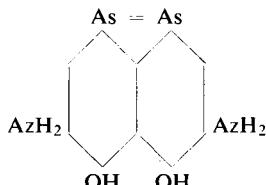
Il résulte de ces observations que suivant la nature et la position dans la molécule des éléments qu'on a fixés sur la molécule phénylarsinique, l'affinité de la substance se trouve modifiée; elle s'explique par la présence de groupes haptophores qui se trouvent attirés, comme le fer par l'aimant, par les chimiocepteurs spécifiques de certaines cellules.

Alors le problème du chimiste est de fixer sur l'acide phénylarsinique un groupe qui possède la moindre affinité pour les cellules de l'organisme, mais au contraire, la plus grande affinité pour les chimiocepteurs des parasites.

J'ai exposé ci-devant que ces derniers possèdent un grand nombre de chimiocepteurs différents. Si nous pouvons en trouver un parmi ceux-ci qui n'aït pas son semblable dans les cellules de l'organisme, nous réussirons à construire un médicament idéal dont le groupe haptophore n'aura d'affinité que pour ce chimiocepteur des parasites: un médicament de ce genre ne serait pas toxique pour l'organisme parce qu'il ne s'y fixerait pas, mais il atteindrait à travers l'organisme les parasites et agirait à la façon des corps immunisants de BEHRING, les anticorps. Ce si difficile problème a déjà trouvé une réalisation presque parfaite: on construit des substances qui, dans la spirillose des poules, montrent que la dose tolérée est 50 à 100 fois plus forte que la dose thérapeutique et dont l'emploi parvient à guérir les poules chimiothérapeutiquement, sans que la poule en souffre, parce que l'effet toxique est nul. Des conditions aussi avantageuses ont été rarement trouvées jusqu'à présent et l'on est satisfait lorsque le rapport entre la dose tolérée et la dose thérapeutique est de 6 à 1.

Ce sont là les principes qui ont dirigé les récentes recherches de laboratoire de nouveaux médicaments synthétiques.

Parmi les nombreuses combinaisons qui ont été créées lors de ces études expérimentales sur les infections à trypanosomes et à spirilles, dans mon institut, avec la collaboration infatigable de MM. BENDA, BERTHEIM, KAHN, KARRER, et qui ont été essayées expérimentalement par MM. HATA, CASTELLI, GONDER et Mlle LEUPOLD, on a pu reconnaître comme le plus parfait, le dioxydiamidoarsénobenzol de la formule



dans lequel le groupe haptophore est le groupe orthoaminophénol et le groupe toxophore, le reste arsenic trivalent.

Mais du laboratoire à la pratique, il y a un grand pas à franchir. La difficulté de trouver la vraie technique dépend de deux facteurs:

1° Le fait qu'il existe chez l'homme une certaine idiosyncrasie, une hypersensibilité qui fait défaut aux animaux. On sait en effet que des sujets en parfaite santé ont des exanthèmes après avoir mangé des aliments absolument inoffensifs, tels que des fraises, des crustacés, et que la plupart des médicaments les moins dangereux trouvent des intolérants notoires. Que ces phénomènes d'intolérance se manifestent à la suite de l'emploi de médicaments de l'activité des arsenicaux et des sels mercuriels, on ne peut s'étonner de la perturbation qu'ils seront susceptibles de produire. Mais on a pu se rendre compte que les cas d'intolérance pour le Salvarsan sont extrêmement rares et que l'idiosyncrasie qu'on a cru devoir invoquer dans certains cas, n'était pas la cause des accidents, mais des fautes d'application qu'on est parvenu à reconnaître petit à petit.

WECHSELMANN, MCINTOSH et FILDES, HORT et PENFOLD, ont démontré que les cadavres des micro-organismes se trouvant dans l'eau stérilisée d'origine douteuse, peuvent déclencher une série de phénomènes tels que fièvre, vomissements, diarrhée et autres. Même en employant de l'eau chimiquement pure, des fautes de technique, une trop grande quantité d'alcali qui irrite les tissus endoveineux, une trop petite quantité d'alcali qui peut donner des thromboses, l'oxydation du Salvarsan en un dérivé de l'arsénoxyde par l'exposition d'une solutuion à l'air qui est bien plus toxique que le Salvarsan, peuvent être la cause d'intolérance, de réactions et d'accidents.

2° Des états maladifs constitutionnels. Ainsi la tuberculose des capsules surrénales, la maladie d'Addison, donnent, d'après les observations de WECHSELMANN, aux sujets une hypersensibilité vis-à-vis du Salvarsan, de même que l'état thymolymphatique est considéré comme un type du manque de résistance de l'organisme et de son hypersensibilité.

Le siège de l'affection peut aussi provoquer une hypersensibilité, par suite de la réaction locale que le Salvarsan peut provoquer. C'est à notre maître, ROBERT KOCH, que nous devons l'explication de ces réactions locales produites par la tuberculine sur les foyers locaux tuberculeux.

Les mêmes réactions peuvent se produire chaque fois que, dans un foyer où les parasites pullulent, ces derniers sont tués en grand nombre. Sous l'influence des toxines libérées il se produit une irritation locale des tissus qui est accompagnée d'hyperémie et d'œdème, qu'on a appelée lorsqu'elle se produit dans les foyers de tréponèmes: réaction de JARISCH-HERXHEIMER. Ces réactions, lorsqu'elles se produisent dans la peau, n'ont aucune importance, mais si elles se produisent au niveau d'organes essentiels tels que le cerveau, ces œdèmes peuvent devenir extrêmement dangereux et même mortels. On sait, en effet, qu'un traitement trop intense aux tuberculines, en cas de méningite tuberculeuse, peut provoquer une réaction très dangereuse, mais personne n'a jamais songé à incriminer dans ce cas le neurotropisme de la tuberculine pour interpréter les perturbations nerveuses.

Ces mêmes phénomènes peuvent se produire lorsqu'on emploie le Salvarsan, lorsque les tréponèmes se sont localisés dans le système nerveux central.

On conçoit dès lors quelles sont les difficultés qu'il faut vaincre en clinique et il faut être reconnaissant aux premiers cliniciens tels qu'ALT, SCHREIBER, WECHSELMANN, IVERSEN, A. NEISSER dont les études nous ont fait connaître les doses, indications et contre-indications du Salvarsan.

De l'étude qui a été faite, on peut tracer la tactique suivante pour le traitement:

1° La therapia sterilans magna qui est celle par laquelle la stérilisation de l'organisme est obtenue en une ou tout au plus deux injections est réalisable en principe, comme cela a été démontré par un grand nombre de faits expérimentaux,

elle n'est en somme que l'application du vieil adage: «Frapper fort et frapper vite». Il est évident que la dose du médicament doit être d'autant plus élevée que la maladie est plus avancée, puisqu'il existe un rapport chimique entre le médicament et le parasite. Il faut frapper vite parce que par le progrès de la maladie, il se produit des états pathologiques irréparables: suppurations, nécroses, etc., qui persistent même lorsque l'agent pathogène est détruit et susceptibles d'amener des complications fâcheuses: il en est ainsi des ulcères du typhus, des abcès et des nécroses dans la pleuro-pneumonie des chevaux.

Le résultat thérapeutique sera d'autant plus parfait que le traitement sera institué plus tôt. Aujourd'hui où grâce aux méthodes nouvelles, le microscope et les séro-réactions, on est à même d'établir un diagnostic précis et de reconnaître de bonne heure la nature de l'infection, on peut commencer le traitement dès le début de la maladie.

Quelles sont les conditions qui permettent de réaliser l'idéal du traitement: la *therapia sterilisans magna*. Il est aisément démontré qu'il se produit, à la suite de la destruction des parasites et principalement des protozoaires, des anticorps typiques. Il est évident que cette collaboration de l'organisme peut être efficace. Si l'on admet que l'agent thérapeutique a réussi à détruire 95 pour 100 des parasites, les 5 pour 100 qui auront résisté au médicament succomberont sous l'action des anticorps. Dans ce cas la *therapia sterilisans magna* sera réalisée.

Malheureusement les choses ne se passent pas si simplement à cause des propriétés biologiques des parasites. Les parasites qui ont échappé à la destruction médicamenteuse, les survivants du traitement chimiothérapeutique, peuvent se soustraire à l'action毒ique du sérum par la faculté qu'ils possèdent de donner naissance à des races nouvelles qui sont résistantes au sérum et qu'on appelle des races récidivantes. La faculté d'engendrer des races récidivantes dépend essentiellement de l'espèce de parasites. Dans la spirillose des poules qui est une maladie typique, des races récidivantes ne paraissent pas se former, la stérilisation chimiothérapeutique se réalise de ce fait très aisément.

Dans la fièvre récurrente, on a constaté 3 à 4 races récidivantes et les cas qui ont été observés correspondent rigoureusement au nombre des récidives cliniques connues.

Il existe par contre d'autres parasites, tels que les trypanosomes et les tréponèmes dont on connaît un très grand nombre de races récidivantes. Chez les souris j'ai pu déterminer, en collaboration avec M. RÖHL et Mlle GULBRANSEN, ces cerniers temps avec M. RITZ, 8 races biologiquement différentes qu'on peut reproduire sans difficulté. Il est évident que de tels parasites qui sont capables de donner lieu à tant de races récidivantes différentes, puissent opposer de grosses difficultés à un traitement, parce que les forces auxiliaires de l'organisme font défaut. On voit donc qu'il faut tâcher de les atteindre dès le début de la façon la plus énergique, pour empêcher que les jours suivants, grâce à leur extraordinaire faculté d'adaptation, ils ne donnent lieu à une race récidivante.

Si nous ajoutons à un bouillon de culture une quantité déterminée d'un antiseptique, on arrive à tuer toutes les bactéries, aucun germe ne parvient à se soustraire à l'action meurtrière de l'antiseptique.

De telles conditions favorables n'existent cependant pas dans l'organisme.

Lorsqu'on désinfecte une chambre, on observe qu'il y a des coins inaccessibles, derrière les tuyaux, les tentures, etc., où le désinfectant ne parvient pas.

Dans l'organisme, il existe de même des zones inaccessibles au médicament. Nous avons appris à reconnaître quels étaient ces points inaccessibles au Salvarsan. Il s'agit surtout de cet espace qui existe entre la moelle et la dure-mère et qui est baigné d'un liquide limpide, presque sans éléments figurés et sans albumine: le liquide céphalo-rachidien.

La composition spéciale de ce liquide ne peut s'expliquer que par le fait que les cellules qui le秘rètent sont pour ainsi dire imperméables aux albuminoïdes propres à l'organisme et ne laissent passer qu'une petite quantité de substances à petites molécules. De même que l'albumine, les médicaments à édifice moléculaire compliqué sont retenus et ne parviennent pas à pénétrer dans le liquide céphalo-rachidien.

Dans le cas où les parasites ont envahi ces espaces, ils se trouvent à l'abri des médicaments. Cette localisation des parasites se trouve principalement dans la maladie du sommeil de l'homme et dans des états parasiphilitiques: le tabes et la paralysie générale.

Une autre circonstance qui empêche la stérilisation complète de l'organisme est l'hyposensibilité de quelques parasites vis-à-vis de certains médicaments qui les soustrait à la stérilisation. Je ne crois pas cependant que cette dernière éventualité puisse jouer un rôle dans le premier stade de la syphilis, mais elle joue, par contre, un rôle prépondérant par la suite dans les manifestations pathologiques récidivantes de la maladie du sommeil et de la syphilis.

Dans ces cas deux facteurs peuvent intervenir:

1° Lorsque, comme dans la maladie du sommeil, le traitement est fait au moyen de l'atoxyl, on peut créer, comme cela se constate aisément expérimentalement, par adaption, des races atoxylorésistantes;

2° Les races récidivantes peuvent, par la suite, subir des modifications dans la propriété de leurs chimiocépteurs qui peuvent augmenter ou diminuer la résistance de l'animalcule.

J'ai pu constater dans cet ordre d'idées qu'une race de trypanosomes sensible au trypanrouge, avait perdu cette propriété lorsqu'elle fut transformée en une race récidivante. Généralement les races récidivantes supérieures sont moins sensibles que les races initiales et la destruction difficile des races récidivantes du tréponème qui produisent le tabes et la paralysie générale plaide en faveur de cette transformation.

Les quelques faits exposés ci-dessus montrent que dans quelques circonstances on peut obtenir une action chimiothérapique définitive et dans quelques autres cas l'effet ne peut être obtenu que par des détours.

Si l'on compare la lutte contre les parasites, *in vivo*, à une guerre, il y aura au début les grands combats qui peuvent décider en quelques jours de la victoire: ce sera la therapia sterilisans magna. Mais s'il faut prendre d'assaut des forteresses, il faut prolonger l'action des mois et des années.

Il a été démontré que lorsque les parasites se trouvent retranchés dans des coins isolés et difficilement accessibles, il est préférable:

1° De remplacer l'injection unique à dose massive, par une cure de plusieurs injections et je rappelle ici les résultats obtenus à Paris par M. LEREDDE et à FRANCFORT par M. DREYFUS;

2° D'employer dans ce cas des produits chimiques à petites molécules, tel que cela a été réalisé par M. FLEXNER en employant l'urotropine dans la paralysie infantile;

3° De combiner avec le traitement l'emploi de substances qui rendent le plexus épithélial (TOUTON, DUHOT et autres), plus perméable aux médicaments spécifiques et de permettre ainsi au médicament de pénétrer dans le liquide céphalo-rachidien. Cette voie n'a pas donné jusqu'à présent des résultats notables.

4° D'injecter directement le médicament dans le liquide céphalo-rachidien. Ainsi AYRES KOPKE a injecté dans le liquide céphalo-rachidien des désinfectants et SWIFT et MOORE de l'Institut Rockefeller ont imaginé une méthode qui paraît intéressante pour combattre le tabes. Ils injectent au sujet du Salvarsan par voie intra-veineuse, prélèvent quelque temps après cette injection, du sang et injectent de fortes quantités de sérum dans le liquide céphalo-rachidien. En employant le sérum du même sujet, on ne s'expose pas à nuire au système nerveux central si sensible en y incorporant une forte dose médicamenteuse.

Les résultats que ces auteurs ont obtenus étaient très satisfaisants.

On voit que les mesures préconisées sont destinées à faciliter l'accès du médicament dans des endroits où il n'arrive que difficilement en employant les techniques habituelles d'introduction médicamenteuse dans l'organisme.

Mais le second côté du problème est de vaincre la résistance plus grande de certains parasites, et ce problème ne peut être résolu que chimiquement et par des moyens chimiques: c'est la *thérapie combinée*.

La thérapie combinée s'effectue avec des remèdes qui s'attaquent à des chimiocepteurs différents du parasite. Il ne servirait à rien, en effet, d'associer la fuchsine à un produit du même groupe, le violet de méthyle; il ne résulterait aucun avantage d'associer le trypanrouge et le trypanbleu qui se fixent sur les mêmes chimiocepteurs. Il faut, au contraire, dans les groupes différents de produits chimiques qui possèdent une affinité élective pour des chimiocepteurs différents, prendre les plus énergiques et les associer pour obtenir l'effet le plus grand.

On a pu faire l'observation intéressante que la toxicité, vis-à-vis de l'organisme, des substances qu'on y introduit en même temps, ne s'additionne pas, mais que seule s'additionne l'action thérapeutique, du fait de la saturation simultanée des différents chimiocepteurs des parasites.

Ainsi, pour ne citer qu'un exemple, un sulfite de l'acide oxyphénylarsinique qui est 10 fois plus toxique que le Salvarsan peut être ajouté à ce dernier jusqu'à un certain pour cent sans que la toxicité du mélange soit supérieure à celle du Salvarsan. Ce mélange possède cependant une action trypanosomicide 3 à 4 fois plus grande que le Salvarsan.

Ces phénomènes sont un fait courant dans la thérapeutique combinée. Si l'on injecte une substance (a), par exemple la parafuchsine, en même temps que (b) le Salvarsan, la couleur est fixée par d'autres chimiocepteurs et pénètre dans d'autres organes que le Salvarsan, de sorte que par ce procédé, en faisant un choix judicieux des composants, on n'observe aucune augmentation de la toxicité: on observe dans ce cas, non pas une toxicité, en ce qui concerne l'organisme de $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$, mais inférieure à 1; au contraire les deux substances agissent sur le parasite et leur action s'additionne de sorte qu'on constate même une inégalité thérapeutique de $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = 1$.

J'ai plaidé en faveur de cette thèse depuis assez longtemps et M. MORGENROTH vient de faire la démonstration au laboratoire d'où il ressort l'utilité de combiner 2, 3 et 4 composants parasitotropes.

Des récentes recherches ont démontré l'efficacité de ce traitement combiné dans tous les cas où il se forme des anticorps, parce que ces derniers affectent des cepteurs qui diffèrent essentiellement des chimiocepteurs: ainsi dans les affections à pneumocoques, la combinaison de sérum pneumococcique et de la méthylhydrocupréine de MORGENROTH essayée par NEUFELD, a donné les meilleurs résultats, et BIERBAUM trouva dans mon Institut le même effet favorable d'une thérapeutique combinée avec le sérum de l'érysipèle et le Salvarsan.

L'importance de la thérapeutique combinée ressort indubitablement de ces observations, parce qu'elle permet, en admettant l'emploi de substances appropriées, d'obtenir l'effet thérapeutique avec les doses les plus petites et les moins nocives pour l'organisme et d'empêcher ainsi l'action nuisible des injections de doses massives.

Un autre avantage est à envisager en ce sens que l'arsénorésistance des parasites qui peut opposer plus tard des barrières insurmontables au traitement, ne paraît se produire que bien plus difficilement. On a pu remarquer, en effet, qu'un traitement prolongé de la malaria par la quinine pouvait rendre, heureusement ce fait est assez rare, les protozoaires de la malaria quininorésistants, ce qui empêche par la suite les nouvelles doses de quinine d'agir sur les parasites. Si on injecte au sujet porteur des protozoaires quininorésistants, du Salvarsan, on réalise la destruction des parasites quininorésistants, parce qu'ils n'étaient pas arsénorésistants. Si la

dose de Salvarsan employée était trop minime pour empêcher une récidive et qu'on administre à nouveau de la quinine on observe que les parasites sont redevenus sensibles à la quinine.

Par ce traitement combiné, quinine et Salvarsan, la quininorésistance des parasites a été levée ou diminuée.

Pour toutes ces raisons, j'estime que, dans l'avenir, le champ d'action de la thérapeutique combinée ne cessera de s'étendre. C'est ainsi que BRODEN au Congo a obtenu de bons résultats par l'emploi pendant 8 jours de la combinaison de Salvarsan et de deux matières colorantes basiques (trypaflavine et traparosan) dans la maladie du sommeil, mais seulement à la première période de cette infection si réfractaire.

Et c'est dans la diversité des combinaisons possibles que je vois la possibilité d'un grand développement de cette thérapeutique.

Quand, après un travail de bien des savants, nous connaîtrons la plupart des chimiocepteurs d'une espèce déterminée de parasites, nous saurons aussi de quelle façon nous devons combiner notre attaque et c'est pour cela que la thérapeutique combinée a plus d'avenir que celle qui repose sur les anticorps.

Pour finir, je me permets de vous exposer encore quelques résultats pratiques. Vous n'ignorez pas que le principe de la *therapia sterilisans magna* a trouvé sa réalisation dans un certain nombre de maladies à spirilles; vous n'ignorez pas que la framboësia, cette maladie si néfaste des pays chauds, peut être guérie par le Salvarsan d'après les observations de STRONG, KOCH et CASTELLANI. Il existait à Surinam un hôpital dans lequel se trouvaient 300 sujets atteints de framboësia. Peu de temps après l'introduction de la salvarsanothérapie, l'hôpital a pu être désaffecté, tous les malades ayant été guéris par une injection de Salvarsan. On peut donc espérer que la framboësia disparaîtra par la vulgarisation de cette chimiothérapie.

On a obtenu les mêmes résultats spécifiques dans la fièvre récurrente de l'homme. Immédiatement après l'injection du Salvarsan, la fièvre tombe et une injection suffit pour guérir les malades. On n'a observé que très peu de récidives qui ne résistent pas à un deuxième traitement.

Dans la syphilis qui ressemble tant à la framboësia on a obtenu, lorsqu'on l'attaque à la période primaire, un pourcentage de guérisons appréciable, lorsqu'on utilise d'emblée de fortes doses de Salvarsan.

Dans l'angine de VINCENT et dans les affections de la muqueuse buccale produites par des spirochètes de la bouche, la *therapia sterilisans magna* est également réalisable, souvent une simple application locale suffit pour atteindre ce résultat.

Je citerai encore la fièvre tierce dans laquelle le Salvarsan s'est montré efficace, mais cette action ne se produit que dans la fièvre tierce, le Salvarsan agit de la même façon intense et radicale dans la blastomycose et dans le bouton d'Alep.

Parmi les maladies des animaux qui sont guéries par une seule injection de Salvarsan, je ne citerai que les maladies si importantes pour l'armée, la pleuropneumonie infectieuse et la lymphangite épizootique, la morve africaine des chevaux.

Très importantes sont les récentes observations de ROGERS qui a trouvé dans l'émétine un spécifique de la dysenterie amibienne. Si même il est nécessaire dans ce cas de répéter les injections, cela constitue néanmoins un triomphe de cette thérapeutique: qu'on obtienne la *therapia sterilisans magna* ou la *therapia sterilisans fractionnata*, peu importe, si l'on peut supprimer une affection d'une façon inoffensive.

La piroplasmose qui joue un rôle néfaste comme maladie des bœufs et des chiens peut être combattue efficacement d'après les observations de NUTTAL, au moyen d'un colorant découvert par MESNIL: le trypanbleu. Comme j'ai pu l'apprendre la lutte contre cette maladie a été entreprise à Prétoria sous la direction de THEILER et ce ne sont pas les médecins qui s'acquittent de cette besogne, mais les propriétaires

des bestiaux qui pratiquent l'injection, malgré la coloration bleu intense des yeux que le traitement produit, le trypanbleu teignant la muqueuse de l'œil d'une façon très persistante.

On comprend aisément que les bactéries, qui sont beaucoup plus résistantes que les protozoaires et les spirochètes, offrent une résistance plus grande aux attaques par les médicaments. Mais il y a aussi parmi ces microorganismes des différences de sensibilité, par exemple, le pneumocoque dont le plasma est sans doute très sensible. (C'est à MORGENROTH que nous devons des guérisons remarquables des affections pneumococciques des animaux par l'emploi de dérivés de la quinine, surtout l'aethylhydrocupréine).

Mais aussi des bactéries plus résistantes comme les bacilles du typhus doivent pouvoir être atteintes par la chimiothérapie.

Les premiers résultats favorables ont été obtenus par CONRADI sur le lapin et UHLENHUTH et ses élèves ont pu vérifier ses résultats et les confirmer.

En ajoutant encore les résultats obtenus par la comtesse LINDEN avec les dérivés cupriques de la lithine dans la tuberculose, ceux obtenus avec le Salvarsan dans le charbon, la morve, l'érysipèle, j'aurai tout dit de ce que nous savons de l'action chimiothérapeutique sur les affections bactériennes.

Tout ce domaine est donc à conquérir.

Si nous jetons un regard sur le développement de la médecine et plus particulièrement sur l'évolution de la thérapeutique des maladies infectieuses, nous devons reconnaître que nous avons fait un immense progrès ces dernières 50 années, qui est attribuable aux PASTEUR, ROBERT KOCH, VON BEHRING. L'isolement des bactéries pathogènes rendu possible surtout par la méthode des milieux solides de KOCH, auquel ont contribué surtout les élèves et collaborateurs de KOCH: LÖFFLER, GAFFKY, PFEIFFER; l'étude des protozoaires ayant amené LAVERAN à découvrir l'agent pathogène de la malaria, la découverte des virus filtrables par LÖFFLER et FROSCH, ROUX et NOCARD, la reconnaissance des insectes comme intermédiaires dans la diffusion des maladies infectieuses due à THEOBALD SMITH, ont été le premier pas. L'étude de l'immunité entreprise si brillamment par METCHNIKOFF et qui a trouvé un regain d'actualité par la découverte des antitoxines par von BEHRING qui a ouvert un nouveau domaine à l'activité: l'immunologie et l'étude des sérum entrepris par PFEIFFER, BORDET, VIDAL, WASSERMANN et moi-même ont été le deuxième pas.

Un résultat pratique de ces recherches constitue le diagnostic des maladies, d'abord sous forme de la réaction de VIDAL-GRUBER, puis sous forme de la réaction beaucoup plus importante de WASSERMANN dans la syphilis.

Toutes ces connaissances et surtout celle des voies de diffusion des infections, ont abouti à une thérapeutique prophylactique, mais aussi à une thérapeutique curative dont celle de la diphtérie par le sérum antidiphétique est un des plus beaux exemples.

Si de cette façon on est déjà parvenu à diminuer les maladies infectieuses et à en atténuer le danger, la chimiothérapie a le devoir de combler une lacune, de guérir les maladies que les moyens naturels de l'organisme sont impuissants à vaincre.

Et je crois qu'à présent que les principes scientifiques et les méthodes chimiothérapeutiques sont reconnues, le chemin est tout tracé.

Dans les infections spirillaires et les maladies à protozoaires, on a déjà obtenu des résultats parfaits qui satisfont à de grandes exigences.

Bien des faits connus nous permettent d'entrevoir les mêmes résultats dans d'autres maladies, la variole, la scarlatine, le typhus exanthématique, peut-être aussi dans la fièvre jaune et les maladies infectieuses occasionnées par des agents pathogènes invisibles. Mais les maladies causées par des streptocoques, staphylocoques, le colibacille, le bacille typhique et celui de la dysenterie et de la tuberculose, exigeront encore un grand effort pour être combattus efficacement. Malgré cela j'ai bon espoir

qu'on atteindra des résultats appréciables dans cet ordre d'idées d'ici quelques années, mais il faudra la collaboration active d'un grand nombre d'intelligences.

Au milieu du grand nombre de substances qui peuvent être envisagées pour la lutte des maladies, il y aura dans le choix du bon produit, toujours une part due au hasard, au bonheur ou à l'intuition, mais plus il y aura d'hommes qui poursuivront cette étude, plus les chances de découverte seront multiples. On sent bien la nécessité de coordonner les efforts et cela est d'autant plus aisément que le «*Viribus unitis*» qui préside à ce Congrès auquel de tous les pays des milliers de personnes se sont rendues, prouve que dans la science il n'existe pas de frontières nationales.

Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan und verwandten Stoffen*

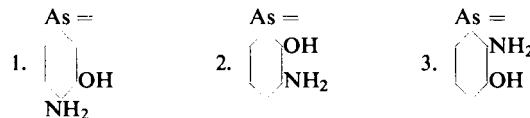
P. EHRLICH

Ich möchte zunächst dem verehrten Präsidenten, Sir MALCOLM MORRIS, meinen besten Dank sagen für die freundlichen Worte der Begrüssung und auch Ihnen, meine Herren, für den Empfang, den Sie mir bereitet. Ich bin der Aufforderung, vor Ihnen ein Referat über den gegenwärtigen Stand der Salvarsantherapie zu erstatten, gerne nachgekommen, möchte aber dabei nicht versäumen, meinem Bedauern Ausdruck zu geben, dass mein verehrter Freund ALBERT NEISSER verhindert ist, persönlich hier zu sein und dass wir dadurch nicht in der Lage sind, seine vox viva zu hören; indessen hat er die Anschauungen, die er hier vortragen wollte, in einem Referat niedergelegt, mit dem ich in allen wesentlichen Punkten übereinstimme.

Bei der Kürze der Zeit möchte ich gleich in medias res gehen. Da möchte ich als ersten Punkt die *bakterienabtötende* Wirkung des *Salvarsans* und *Neosalvarsans* besprechen. Schon in meinem in der allgemeinen Sitzung gehaltenen Vortrag habe ich die Versuche von CASTELLI erwähnt. Diese betreffen die von UHLENHUTH, FINGER u. a. bestrittene direkte *parasitizide* Wirkung des *Salvarsans* resp. *Neosalvarsans*. Wenn man Lösungen von *Neosalvarsan*, das wegen seiner neutralen Reaktion für diese Versuche besonders geeignet ist, im Verhältnis von 1:1 Hühnerserum zusetzt, in welchem Hühnerspirillen suspendiert sind, wenn man diese Mischung 15 Minuten lang bei 37° im Wasserbade hält, dann zentrifugiert und wiederholt mit Hühnerserum nachwäscht, so zeigt es sich, dass die Spirillen zwar noch gut beweglich sind; wenn man aber solche Mischungen Tieren — z. B. Vögeln — injiziert, so sind sie nicht imstande eine Infektion auszulösen, d. h. die Spirillen sind infektionsuntüchtig geworden. Wir dürfen also aus dieser Tatsache den Schluss ziehen, dass das Arsenikale direkt von den Spirillen gebunden worden ist. Im Gegensatz dazu zeigt *Atoxyl* selbst in einer 10fach stärkeren Konzentration als die *Neosalvarsanlösungen* nicht diese Eigenschaft. Ich will wohl zugestehen, dass man den Einwand erheben könnte, dass sich aus dem *Salvarsan* unter dem Einfluss des Organismus ein noch stärker bakterizides Produkt gebildet hätte, etwa so, dass durch oxydative Vorgänge aus der Arsenoverbindung das stärker wirkende *Arsenoxyd* entstanden wäre. Das wird aber an den Tatsachen nichts ändern, denn das *primum movens* ist und bleibt das den Parasiten vernichtende *Salvarsan*. Es liegt aber gar keine Notwendigkeit vor, einen solchen chemischen Vorgang anzunehmen, denn genau die gleichen Beobachtungen kann man bei basischen Farbstoffen, z. B. *Fuchsin*, machen und hier ist eine Steigerung der Aktion des in den Zellen gebundenen Agens durch chemische Änderung ausgeschlossen. Es folgt daraus, dass die chemische Verankerung des *Salvarsans* an die *Spirochaeten* das ausschlaggebende und abtötende Moment ist.

Wie Ihnen bekannt sein dürfte, habe ich in meinen Arbeiten über die Chemothерapie der Spirillosen hervorgehoben, dass ausser der As-Gruppe die in *Parastellung* befindliche *Oxygruppe* von wichtiger Bedeutung ist, die durch eine *orthoständige Amidogruppe* noch verstärkt wird. Um dies zu bestätigen, war es notwendig, noch die drei Isomeren, die den Orthoamidophenolrest enthalten, herzustellen, die die Oxygruppe in anderen Positionen enthalten. Herr Dr. BENDA hat auf sehr kompliziertem Wege die Substanzen No. 1 und 2 hergestellt, die *Höchster Farbwerke* die letzte dritte. Aber all diese drei Derivate stehen an Wirksamkeit dem *Salvarsan* erheblich nach, so dass der Vorzug und die Wichtigkeit der in Parastellung befindlichen Hydroxylgruppe erwiesen wird.

* Reprinted from *Proc. 17th Int. Congr. Med.*, (1913) 1914; cf. Bibl. 257.]



Als zweiten Punkt möchte ich die Toxizität des Salvarsans besprechen und hier kommen für mich in erster Linie die *Tierversuche* in Betracht. Im Gegensatz zu anderen üblichen pharmazeutischen Präparaten sind bei der Anstellung von Tierversuchen mit *Salvarsan* besondere Vorsichtsmassregeln notwendig, um zu sicheren und einwandfreien Resultaten zu gelangen:

1. Salvarsan kann nur ausgewertet werden bei seiner Lösung im *alkalischen* Medium. Bei *saurer* Lösung fallen die Eiweißstoffe des Blutes aus und diese Fällung ist umso stärker, je höher die Konzentration der Lösung ist und je schneller die Injektion resp. Infusion erfolgt.

Wenn man also Toxizitätsbestimmungen machen will, so muss man von der Verwendung saurer Lösungen Abstand nehmen, besonders dann, wenn man häufiger Injektionen machen will. Die Unterschiede treten klar zu Tage bei der Gegenüberstellung einiger Versuche:

So erhielt ein Kaninchen im Gewicht von 2300 gr. innerhalb eines Zeitraumes von 139 Tagen im ganzen 64 Injektionen mit einer Gesamtdosis von ca. 6,8 gr; am Ende des Versuches betrug das Gewicht 3000 gr. Auf den Menschen berechnet, würde die Gesamtdosis einer Menge von ca. 184 gr. Salvarsan entsprechen. Verwendet man dagegen *saure* Lösungen, so gehen die Tiere meist schon nach der 2.—4. Injektion zu Grunde.

2. Bei der Auswertung der Toxizität ist es ferner von grösster Wichtigkeit, zur Herstellung der Salvarsanlösung nur *bakterienfreies* Wasser zu verwenden, denn wie die Arbeiten von WECHSELMANN, HORT und PENFOLD, MCINTOSH und FILDES, P. TH. MÜLLER, und die Versuche von KOHL-YAKIMOFF gezeigt haben, wirkt die Anwesenheit von Bakterien toxizitätserhöhend auf die Salvarsanlösungen. Wenn MARSCHALKO und VESZPRZEMIE mit bakterienhaltigem Wasser eine nur unbedeutende Giftverstärkung gesehen haben, so ist hervorzuheben, dass ja die Wasserflora ausserordentlich variabel ist, und dass der Eintritt oder das Ausbleiben einer Giftverstärkung davon abhängig ist, ob die toxizitätserhöhende Spezies zufällig in dem verwandten Wasser vorhanden ist oder nicht. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass das Vorkommen erheblich auxotoxischer Bakterien glücklicherweise eine verhältnismässig seltene Erscheinung ist. *Immerhin muss mit der Möglichkeit ihres Vorhandenseins gerechnet werden* und die akuten Vergiftungserscheinungen, die in Gruppen aufgetreten sind, d. h. die sich bei einer Reihe von Patienten gezeigt haben, die am gleichen Tage und mit der gleichen Lösung injiziert worden sind, beweisen aufs deutlichste das ätiologische Moment, das in der auxotoxen Wirkung weniger Bakterienspezies liegt. Fälle dieser Art wurden von HAUSMANN u. TULA, FAVENTO, MILIAN, GALEWSKY, und von MARSCHALKO selbst beobachtet und erst der Wechsel in der Bezugsquelle des Wassers brachte eine Änderung, d. h. ein Verschwinden der toxischen Erscheinungen zuwege. Auch NEISSER betont einen durchgreifenden Unterschied zwischen den Wasserarten.

3. Als weiterer Punkt bei der richtigen Bewertung der Toxizität des Salvarsans muss die richtige Herstellung der Lösung angesehen werden. Dazu gehört eine richtige Alkalisierung und die Verwendung frisch sterilisierten Wassers, außerdem die Vermeidung der Oxydationsmöglichkeit der Lösungen.

4. Als weiteres Moment, das in Betracht kommt, möchte ich die Haltung und Wartung der zum Experiment benutzten Tiere ansehen. Als wir im Anfang mit multiplen Injektionen behandelten, hatten wir schlechte Resultate, die, wie sich dann herausgestellt hat, durch eine Überfüllung des Stalles bedingt waren, welche die Tiere,

sowohl in der Bewegung, als auch in der Nahrungsaufnahme hinderte, so dass die Tiere, schlecht ernährt, an Kachexie zu Grunde gingen. Als dann späterhin diese Fehlerquellen ausgeschaltet waren, gelang es, Mäusen und Kaninchen im Verlaufe von 3—4 Monaten ganz kolossale Mengen von Salvarsan resp. Neosalvarsan zuzuführen. So betrug bei einem derartig behandelten Tier die zur Anwendung gelangte Gesamtdosis 2,66 gr. pro kg. welche durch 66 Injektionen einverleibt wurde. Die Einzeldosis, die bei Kaninchen injiziert worden war, betrug zuletzt 0,05 gr. pro kg. Auf den Menschen bezogen, würde sich diese Einzeldosis auf 3,0 gr. stellen. Ich liess nun die Organe der mit Abschluss der Versuche getöteten Tiere von unbeteiligter Seite untersuchen. Dabei zeigte sich durch die von Herrn Dr. DOINIKOW im Institut von Herrn Prof. EDINGER vorgenommenen Untersuchungen, dass *niemals Veränderungen am Nervensystem vorhanden waren, obwohl dasselbe nach allen Richtungen und mit allen Methoden untersucht worden ist.*

Zu der Untersuchung wurden sowohl am Centralorgane, wie an zahlreichen peripheren Nerven alle heutigen guten Methoden verwandt: für den Faserzerfall die ALZHEIMER'schen, schon feinste Zerstörungen nachweisenden Methoden und die MARCHIFÄRBLUNG, die gröbere und feinere Zerfallprodukte schwärzt. Mit Fettfärbungen anderer Art wurde weiter nach etwaigen Zerfallprodukten gesucht, mit ALZHEIMER-schen Methoden die Glia und mit den NISSL'schen die Ganglienzellen untersucht.

Dabei wurden niemals Veränderungen am Nervensysteme gefunden.

Solche waren da bei einigen mit sehr hohen (toxischen) Dosen einmalig vergifteten Tieren und dann bei denjenigen Tieren aus der Versuchsreihe, die Infektionen erlitten hatten (Streptotrichosis cuniculi, Meningitis cerebrospinalis durch einen Diplococcus, eiternde Bisswunde). Die Methodik, welche angewendet war, hätte also vollkommen ausgereicht, etwa vorhandene Schädigungen aufzudecken.

Blutungen in der Gehirnsubstanz, wie sie bei der beim Menschen beobachteten Encephalitis haemorrhagica und auch von MARSCHALKO und VESZPRZEMIE bei seinen Kaninchenversuchen gefunden worden sind, wurden bei den Tieren unserer Versuchsreihe *niemals* konstatiert.

Die anderen Organe wurden von Herrn Dr. GRAEFF im Laboratorium von Herrn Prof. ASCHOFF untersucht und in ihnen pathologisch-anatomische nachweisbare Veränderungen *nicht* gefunden. Nur bei einem durch eine *einmalige* Dosis *letal* vergifteten Tiere fanden sich ausgedehnte Veränderungen in den Nieren, die überhaupt ein Charakteristicum für Schädigungen durch hohe Salvarsandosen zu sein scheinen.

Beim Neosalvarsan müssen die angegebenen Kautelen in noch höherem Masse berücksichtigt werden, und auf einen Mangel dieser Berücksichtigung ist es auch zurückzuführen, dass einzelne Autoren 0,07 gr. Neosalvarsan beim Kaninchen als Dosis toxicum angeben, während wir als Dosis toxicum 0,3 gr. gefunden haben.

Ich wende mich nun zur Frage, worin sich die Toxizität des Salvarsans äussert. Diese Frage ist unabhängig von derjenigen, wie sich das Salvarsan im Organismus verhält. Im Vordergrund der Diskussion stand die neurotrope Wirkung des Salvarsans. Auf Grund der für einen Kenner ausserordentlich feinen Reaktion mit *Dimethylamidobenzaldehyd* konnte ich schon früher feststellen, dass eine Affinität zum Zentralnervensystem nicht vorhanden ist. Wenn man ein Kaninchen, dem 0,11 gr. Salvarsan pro kg. injiziert worden sind, unmittelbar, resp. kurze Zeit nach der Injektion tötet und sein Centralnervensystem untersucht, so zeigt sich, dass auch nicht die geringste Gelbfärbung vorhanden ist, während gerade diese Färbung ein ausserordentlich feiner Indikator für das Vorhandensein von Salvarsan ist. Die Dosis von 0,11 gr. pro kg. Kaninchen würde einer solchen von 6—7,2 gr. beim Menschen entsprechen. Diese Untersuchungen fanden ihre volle Bestätigung in den ausgezeichneten Versuchen und chemischen Untersuchungen von ULLMANN, der seine Schlussfolgerungen dahin zusammenfasst, dass das Gehirn bzw. die Nervensubstanz als solche selten und dann nur minimal quantitativ nicht bestimmbare Mengen enthält, die

wesentlich kleiner sind als die nach Applikation anorganischer Arsenoverbindungen. Meist enthält das Gehirn aber kein Arsen. Diese Tatsache spricht gegen die Neurotropie des Salvarsans. Dies gilt insbesondere für einmalige oder seltene Salvarsanapplikation und bei intakten Ausscheidungsorganen. Mit den von ULLMANN konstatierten experimentellen Befunden, sowie neuen von MOREL und MOURIQUAND, steht im Einklang eine klinische Beobachtung von McINTOSH und FILDES, die bei einem nach Salvarsanbehandlung gestorbenen Kinde das Gehirn zum Unterschied von den anderen Organen frei von Arsen fanden und die aus diesen Befunden die Schlussfolgerung ziehen, dass nach dem Satz „*corpora non agunt nisi fixata*“ von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen Nervenaffektion und Salvarsanwirkung nicht die Rede sein kann. In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass Degenerationserscheinungen der Sinnesnerven analog den unter Atoxyl beobachteten nicht zur Konstatierung gelangt sind. BECK hat durch Salvarsaninjektion bei Mäusen eine Affektion des *Acusticus* nicht hervorrufen können und auch klinisch sind *Acusticusschädigungen* durch Salvarsan nicht beobachtet worden. Der einzige von FINGER berichtete Fall bezüglich des Opticus ist in seiner Beurteilung nicht eindeutig, da der Salvarsanbehandlung eine jahrelange Enesolbehandlung vorangegangen war. Dass speziell die Gehirnnerven durch die modernen Arsenkalien nicht geschädigt werden, geht deutlich aus der Tatsache hervor, dass im Anfang der Neosalvarsanerprobung durch maximale und gehäufte Dosen, die man infolge der guten Toleranz des Mittels angewandt hatte, zu einer Zeit, wo die grosse Oxydationsfähigkeit des Präparates und die verschiedenen Arten des Wasserfehlers noch nicht voll und ganz erkannt war, tatsächlich Nervenstörungen beobachtet worden sind, indessen betrafen sie *niemals* die Sinnesnerven, sondern *periphere* Nerven, und die Schädigung entsprach vollkommen dem Typus der Arsenneuritiden.

Ich wende mich nun zu einem weiteren Punkt, das sind die Fieberbewegungen, die im Anschluss an Salvarsaninjektionen beobachtet worden sind.

Dass bei der Verwendung saurer Lösungen Fieber auftritt, erklärt sich wohl zwangslös daraus, dass, wie oben erwähnt, embolische Vorgänge sich abspielen, die z. B. vorzugsweise in den Lungen auftreten können. Auf die Gefährlichkeit der sauren Injektionen habe ich schon oben hingewiesen, und leider sind auch zwei Todesfälle zu beklagen, die auf die Verwendung saurer Lösungen zurückzuführen sind. LUITHLEN und MUCHA glauben die zur Resorption gelangenden Gewebeelemente als Ursache des Fiebers ansehen zu müssen, und sie sprechen von einem „Zellzerfallsfieber“, wobei sie die Tatsache heranziehen, dass auch bei nichtsyphilitischen Prozessen (*Mycosis fungoides*, *Psoriasis*, *Lichen ruber*) auf Salvarsaninjektionen Fiebererscheinungen auftreten. Wenn auch die Möglichkeit eines Gewebszerfallsfiebers nicht abzuweisen ist, so ist solches doch nicht wahrscheinlich, und verweise ich hier auf die klaren Ausführungen von ALBERT NEISSER. Denn es ist zunächst nicht nachgewiesen, dass das Fieber bei den ebenerwähnten *nichtsyphilitischen* Erkrankungen nicht doch auf einen Zerfall bis jetzt unbekannter pathogener Organismen zurückzuführen ist. Dagegen ist es ja eine bekannte Erfahrung, dass bei allen Infektionskrankheiten die Anwesenheit und der Untergang der Infektionerreger Fieber auszulösen imstande ist, und dass speziell die Fieberbewegung parallel geht mit dem letzteren, dass also der Übertritt aufgelöster Bakterienprodukte in kausalem Zusammenhange steht mit Temperaturerhöhungen. Wir dürfen deshalb auch den gleichen Rückschluss ziehen, für diejenigen Fälle von Fieber bei Syphilitikern, bei denen durch die Salvarsaninjektion grosse Mengen von Spirochaeten abgetötet werden. Dies wird insbesondere zu beobachten sein bei unbehandelten Fällen, oder bei solchen, bei denen der Organismus mit Spirochaeten überschwemmt ist. Die Bedeutung des Endotoxinfebers hat NEISSER zuerst ausgesprochen und sie neuerdings wiederholt.

Was nun die *Neurorezidive* anlangt, die so viel Kontroversen hervorgerufen haben, so kann ich konstatieren, dass die weitaus überwiegende Mehrzahl der Autoren auf

dem Standpunkt steht, den ich von Anfang an betont habe und der durch die ausgezeichneten Arbeiten von BENARIO gestützt wurde, dass die Neurorezidive syphilitischer Natur sind. Selbst FINGER, der ursprünglich eine rein toxische Wirkung des Salvarsans bei der Genese der Neurorezidive angenommen hat, hat seinen Standpunkt geändert, wie aus seiner Publikation hervorgeht, in welcher er sagt: „dass es sich bei den Neurorezidiven tatsächlich für die Mehrzahl der Fälle um Lues cerebri handelt, ist zweifellos und auch durch den Erfolg der Therapie erwiesen.“ Dass die Begünstigung des Entstehens der Neurorezidive geknüpft ist an eine unzureichende Behandlung, ist wohl sichergestellt. Es handelt sich da meist um eine „*Fastheilung*“ durch eine ungenügende Salvarsanbehandlung, bei welcher die *leicht* zugänglichen Spirochaetenherde vernichtet werden, nicht aber die *schwer* zugänglichen Meningenherde. Die Erkenntnis, dass eine energische und gründliche Behandlung besonders in dem für die Neurorezidive so gefährlichen früheren Sekundärstadium das Auftreten der Neurorezidive verhindert, hat zu dem Ergebnis geführt, dass mit der Durchführung einer energischen Salvarsan-Behandlung die Zahl der Neurorezidive ständig abgenommen hat und bei einer grossen Anzahl der Autoren bis auf 0 zurückgegangen ist.

Was nun die Todesfälle anlangt, so darf ich vielleicht erst einige allgemeine Bemerkungen vorausschicken. Es sind eine Reihe von Zusammenstellungen publiziert worden, die letzten von MISKDJIAN, eine These der Pariser Fakultät unter dem Präsidium von GAUCHER. Im ganzen umfasst die Arbeit 167 Fälle der gesamten Literatur.¹ Von diesen 164 waren zunächst 51 eliminiert worden, *bei denen der Tod mit Salvarsan nicht in Zusammenhang steht und dazu kommen noch weitere 19 Fälle, bei denen es sich um Individuen gehandelt hat, deren Organismus durch anderweitige Krankheiten ausserordentlich geschwächt war und die einer Kategorie angehören, für die ich schon früher Kontraindikationen angegeben habe, so dass 94 Fälle übrig bleiben, in denen das Salvarsan als Todesursache anzusehen ist.* Ich will nicht auf eine detaillierte Kritik der einzelnen Fälle eingehen, nicht die technischen Fehler, die übermässige Dosierung etc. berühren, sondern ich will der Einfachheit halber die Zahl 94 als bestehend betrachten. Nun ist natürlich diese Ziffer für sich allein angesehen eine hohe Zahl, indessen wenn man sie in Relation setzt zu der grossen Menge von Injektionen, deren Zahl sich genau nicht abschätzen lässt, die aber wohl auf mindestens 2 Millionen zu taxieren ist, so ergibt sich, dass re vera der Prozentsatz der Unfälle ein kleiner ist, insbesondere, wenn man bedenkt, dass bei Chloroform die Quote für eine Million 3—400 betragen würde. Es darf auch nicht vergessen werden, dass Todesfälle unter Quecksilberbehandlung als eine altbekannte Tatsache angesehen werden. Aber es fällt jetzt keinem Menschen ein, derartige Fälle zu publizieren, höchstens wenn sie ein wissenschaftliches Interesse darbieten. Re vera aber ist die Zahl der wirklichen Hg-Todesfälle eine viel grössere als die publizierten. So wurde mir berichtet, dass in Berlin im Rudolf Virchow-Krankenhaus auf der einen dermatologischen Krankenabteilung 1911 zwei letale Fälle beobachtet worden sind, auf einer anderen Abteilung im Jahre 1913 drei Todesfälle. Neuerdings hat WOLFFENSTEIN (Berl. klin. Wochenschrift, 1913, No. 41) eine Reihe von Todesfällen zusammengestellt, die nach Quecksilbermedikation aufgetreten sind.

In allen meinen Publikationen habe ich betont, dass die grösste Gefahr, die das Salvarsan darbietet, in dem *entzündlichen Schwellungszustand des Centralnervensystems*, der als Hirnschwellung, von MISKDJIAN als „*forme nerveuse de l'intoxication*“ bezeichnet wird, zu sehen ist. Bei MISKDJIAN fanden wir 39 derartige Fälle verzeichnet, die sich aber auf 37 reduzieren, da zwei Fälle doppelt gezählt sind. Unter diesen 37 sind 6 Fälle, die dem Primärstadium angehörten. Bei genauer kritischer Betrachtung aber findet man, dass sie in der überwiegenden Mehrzahl am Ende des Primärstadiums und dem Übergang zum frühen Sekundärstadium standen, in dem

¹ Genau genommen sind es nur 164, da drei Fälle, die nur mit Initialen signiert sind, doppelt gezählt sind.

die Wassermannsche Reaktion teils positiv, teils der Primäraffekt schon einige Wochen alt war. Die überwiegende Mehrzahl aber gehört dem *frühen Sekundärstadium* an. Was die Genese der Hirnschwellung anlangt, so glaube ich, dass es sich hier nicht um eine allgemeine Arsenintoxikation handelt, sondern um eine Folge *syphilitischer Veränderungen, die sich im Centralnervensystem etabliert haben*. Schon der Umstand, dass nach der übereinstimmenden allgemeinen Ansicht diese Schwellungserscheinungen bei anderen *nichtsyphilitischen* mit Salvarsan behandelten Krankheitsfällen *nicht* zur Beobachtung gelangt sind, macht diese Annahme plausibel. Eine Ausnahme aus der Reihe der *nichtsyphilitischen* Erkrankungen macht die Pellagra, sowie die menschliche Schlafkrankheit, bei der aber auch das Centralnervensystem in erster Linie affiziert ist.

Ausserdem ist zu erwähnen, dass gerade im floriden Stadium nach den Untersuchungen von RAVAUT, ALTMANN und DREYFUS, MARKUS, LEREDDE und vielen anderen das Centralnervensystem, speziell die Meningen ergriffen sind, ohne dass klinische Zeichen bestehen und diejenigen Fälle, die ad exitum kamen, wiesen vielfach deutliche Zeichen überstandener Meningitis älteren oder neueren Datums auf. Diese Befunde sprechen dafür, dass die Hirnschwellung mit dem syphilitischen Prozesse als solchem in Zusammenhang steht. Es liegt nun sehr nahe, diese Schwellungserscheinungen als Herxheimersche Reaktion zu betrachten und sie in Analogie zu bringen mit den Erscheinungen der Herxheimerschen Reaktion bei Hautaffektionen, worauf zuerst ALT hingewiesen hatte. In der Tat wurden z. B. bei dem von WESTPHAL beschriebenen Fall von Tabes eine bald nach der Injektion aufgetretene Meningitis beobachtet, die ad exitum geführt hat und die eben als Herxheimersche Reaktion sofort aufgeflackert war.

Im allgemeinen jedoch ist der Verlauf der Dinge ein anderer. 2—3 Tage nach der Injektion stellen sich klinische Erscheinungen der Hirnschwellung ein, die dann ad exitum führen und gerade dieses Intervall wird gegen die Auffassung, es handle sich um eine Herxheimersche Reaktion, die sich ja wegen ihres akuten Auftretens auszeichnet, mit herangezogen. Ich bin jedoch der Ansicht, dass *trotzdem analoge Vorgänge* vorhanden sind; die Differenz besteht nur darin, dass das *Terrain*, auf dem sie sich abspielen, ein anderes ist. Reaktionserscheinungen nach Salvarsaninjektionen, wie sie von verschiedenen Seiten an den Sinnesnerven, besonders am Acusticus beobachtet worden sind, geben am besten Aufschluss. Es hat sich gezeigt, dass bei einigen Patienten meist im frühen Sekundärstadium nach der Salvarsaninjektion eine Affektion des Acusticus in der Weise sich eingestellt hat, dass eine Vertaubung eingetreten ist. In einem Teil der Fälle trat dies *wenige Stunden* nach der Injektion ein, wie dies von URBANTSCHITSCH, BECK geschildert worden ist (Wiener klin. Wochenschr., No. 48, 1910; Medizinische Klinik, No. 50, 1910). Es ist aber dies nicht ausnahmslos der Fall gewesen, sondern es sind auch Fälle beobachtet worden, in denen das Intervall zwischen Injektion und Manifestwerden der Erscheinungen 2—3—4—7 Tage betragen hat.

So beschrieb zu Beginn der Salvarsanära schon BECK aus der Klinik von URBANTSCHITSCH einen Fall, in dem eine Acusticusaffektion 3 Tage nach einer Salvarsaninjektion aufgetreten war, BIEHL (Wiener klin. Wochenschrift, No. 50, 1910), eine solche, die nach 4 Tagen manifest geworden war. SIMCHOVISZ (Inaugural-Dissertation, Berlin) hat eine solche bei einem Tabiker beschrieben, die 7 Tage nach der Injektion aufgetreten ist, und MONGROVIUS (Dermatol. Wochenschr., No 21, 1912) eine solche, die nach 10 Tagen post injectionem aufgetreten ist. KREN hat in einer neuerlichen Publikation, in welcher die Erfahrungen aus der Klinik von Prof. RIEHL in Wien mitgeteilt werden, zusammenfassend berichtet, dass die Nervenerscheinungen 3—4—5—6 Tage nach der Salvarsanapplikation zur Beobachtung gelangt sind. Aber nicht allein am *Acusticus*, sondern auch an anderen Hirnnerven sind die gleichen Erscheinungen beobachtet worden. So berichtet MAKROKI (Berl. klin. Wochenschr.,

1911, No. 31) über eine Occulomotoriusaffektion, die zwei Tage nach der Injektion sich gezeigt hatte. CLAUDE (Lyon médicale, No. 8, 1912) berichtet über eine solche des *Facialis*, 3 Tage nach der Injektion. Gemeinsam diesen Affektionen von Seiten der verschiedenen Nerven ist die Beobachtung, dass eine Heilung ohne Medikament in relativ kurzer Zeit eingetreten ist, so dass die Schlussfolgerung berechtigt ist, dass die Injektion, welche die Herxheimersche Reaktion in den Nerven ausgelöst hat, auch gleichzeitig die Heilung der Nervenherde verursacht hat.

Ich glaube, dass diese zeitlichen Differenzen in den durch die Salvarsaninjektion direkt bedingten Störungen der Sinnesnerven eine leichte Erklärung zulassen, die auch auf die Ätiologie der Hirnschwellungen ein Licht zu werfen scheinen. Dass es sich bei den Nervenaffektionen im wesentlichen um frühzeitige meningeale Prozesse handelt (ich verweise hier auf die Arbeiten von BENARIO) ist wohl als sicher anzunehmen.

Wenn sich die meningitischen Veränderungen in die Knochenkanäle hin ausbreiten, ist bei Salvarsanapplikation die Wahrscheinlichkeit einer akut einsetzenden Funktionsstörung gegeben, da die mit der Herxheimerschen Reaktion verbundene Schwellung im Knochenkanal selbst einen Druck auf den Nerven ausüben muss. Wir sehen dann bei einer Acusticusaffektion Vertaubung eintreten zu einer Zeit, wo an der Haut die Exantheme, die flammende Herxheimer'sche Reaktion, auftreten.

Ist aber der meningeale Prozess nicht bis in die Knochenkanäle vorgedrungen, so wird natürlich auch unmittelbar nach der Injektion Hyperämie und Schwellung der betreffenden Partien auftreten. Aber bei den Volumenverhältnissen, die im Schädelraum herrschen, kann diese wohl an und für sich unbedeutende Raumveränderung leicht ausgeglichen werden und es besteht keine Notwendigkeit eines plötzlichen Eintritts der Erscheinungen.

Wenn nun trotzdem beobachtet wird, dass unter diesen Umständen 2, 3, 4 Tage später doch Nervenstörungen zu Tage treten, so deutet alles darauf hin, dass diese Spätreaktion, die an der Haut, soweit ich weiß, kaum beobachtet wird, mit der besonderen Empfindlichkeit des Centralnervensystems in Zusammenhang gebracht werden kann. *Am einfachsten wird es sein, anzunehmen, dass die Spirochaetenendotoxine allmählich vom Centralnervensystem resorbiert werden. Es besteht so gewissermassen ein Inkubationsstadium, wie man es ja auch bei anderen Infektionen beobachten kann, innerhalb welchem die resorbierten Endotoxine sekundär die Schädigungen nach sich ziehen und zur manifesten Erscheinung bringen.*

Wenn wir diesen Gesichtspunkt akzeptieren, so erklären sich die Fälle von Hirnschwellung in sehr einfacher Weise, und wird insbesondere das gewöhnlich 2—3 Tage betragende Intervall, das zwischen der Salvarsaninjektion einerseits und dem Auftreten der Hirnerscheinungen besteht, ohne weiteres erklärlich.

Wie allgemein bekannt ist, sind es wesentlich zwei Typen, in denen diese so gefährlichen Erscheinungen auftreten: die erste betrifft die Fälle, bei denen sich an die erste Injektion diese allerschwerste Komplikation angeschlossen hat. In dieser Kategorie sind gewöhnlich technische Fehler oder ganz besonders schwere Erkrankungen des Centralnervensystems oder anderer Organe nachweisbar: ich erwähne hier den perniziösen Wasserfehler, Anwendung oxydierter und daher neurotroper Lösungen, unzweckmässiges Verhalten nach der Injektion (weite Reisen, Alkoholexzesse) und Verwendung zu grosser Anfangsdosen (0,6 gr.), Kontraindikationen, die ich ja schon immer hervorgehoben habe. In der zweiten Kategorie sind dagegen derartige gröbere technische Fehler gewöhnlich nicht nachweisbar; die erste Injektion wurde anscheinend gut vertragen, während 2—3 Tage nach der zweiten Injektion Hirnstörungen auftraten.

Zur Erklärung dieser letzteren Erscheinung werden wir annehmen müssen, dass die erste Injektion nach dem oben erwähnten Modus eine gewisse Alteration des zentralen Nervensystems hervorgerufen hat, die zunächst als solche keine oder wenig-

stens nicht erhebliche Erscheinungen zu machen brauchte, die aber bei der zweiten Injektion die Angriffsstelle für die perniziöse Wirkung abgibt. Es ist dies so, als ob man Öl ins Feuer giessen würde.²

Auf Grund von drei untersuchten Fällen ist auch A. JAKOB genau zu demselben Standpunkt gekommen. Er sagt in seiner Arbeit in der Zeitschrift für Neurologie und Psychiatrie, Bd. xix, Heft 2, pp. 218—19 wörtlich:

Gerade nach den Liquorbefunden zu schliessen, die eindeutig für eine luetische Meningitis sprechen, muss der Wechselmann'sche Fall mit Rücksicht auf den ganzen klinischen Verlauf als ein Typus jener Beobachtungen angesehen werden, bei denen das Salvarsan einen bestehenden cerebralen Prozess provoziert und zu einer pathologischen Herxheimer'schen Reaktion im Centralnervensystem Veranlassung gibt. Wie weit die schwere Nierenschädigung das Krankheitsbild verschlechtert, mag dahingestellt bleiben, als primär und ursächlich vermag ich sie in solchen Fällen nicht anzusehen.

Nicht die Niere steht im Vordergrund des klinischen Interesses, sondern die meningeale und cerebrale syphilitische Infektion.

So zeigen wohl die meisten der akuten Salvarsantodesfälle in ihrer pathogenetischen Beurteilung engste Verwandtschaft mit den Neurorezidiven, mit denen sie gerade auch die Liquorreaktionen gemein haben. Darin liegt ja auch die Ähnlichkeit im anatomischen Bilde der drei oben mitgeteilten Fälle, dass sie uns an In- und Extensität ganz verschiedene syphilitische Prozesse zeigen, bei denen die Meningen und das Gehirn auf die Behandlung mit Salvarsan hin wesensverwandte reaktive und degenerative Erscheinungen darboten. Es fehlt nur noch der Nachweis der Spirochaeten in solchen Gehirnen. Mir ist es nicht gegückt, in den obigen Fällen Spirochaeten im Schnitte — auch unter Anwendung der neuen NOGUCHI'schen Methoden — aufzufinden. Vielleicht ist auch hier der experimentelle Weg aussichtsreicher; wenigstens ist es NICHOLS und HOUGH gelungen, bei einem typischen Salvarsanneurorezidiv durch Injektion von 3 ccm des mikroskopisch (auf Spirochaeten) kulturell (NOGUCHI) und serologisch (W.-R.) negativen, 840 Zellen enthaltenden Liquors in den Kaninchenhoden nach 50 Tagen Induration und nach weiteren 30 Tagen eine typische Orchitis mit einem virulenten Spirochaetenstamm zu erzeugen.

Aus alledem geht aber hervor, dass nicht das Salvarsan diese Todesfälle verschuldet, sondern die cerebralen syphilitischen Herde und ihre Reaktionen im Gewebe. Ihnen müssen wir während der ganzen Behandlung unsere klinische Aufmerksamkeit zuwenden, um die Wirkungsweise unserer therapeutischen Massnahmen einigermassen zu überblicken und vor so gefahrbringenden Zufällen noch zur rechten Zeit gemahnt zu werden.

Und ich glaube, mit dieser Erkenntnis ist auch die Möglichkeit, diese Zustände sehr zu beschränken, gegeben. Wir müssen im präroseolären Stadium des Schankers und insbesondere bei Syphilis recens II immer mit der Möglichkeit einer schon bestehenden Invasion des Centralnervensystems mit Spirochaeten rechnen, und wir müssen dementsprechend uns bemühen, in diesem gefährlichen Stadium nicht mit Hammerschlägen vorzugehen, sondern uns allmählich mit kleinen Dosen einzuschleichen.

Am zweckmässigsten ist es, der Salvarsankur eine solche mit Quecksilber vorauszuschicken, diese entweder durch *Ungt. Ciner*, durch einige Hg-, Salicyl- oder 1—2 Calomelinjektionen auszuführen und so der nachfolgenden Salvarsankur vorzuarbeiten. Es ist aber auch empfehlenswert, bei dieser dann erst mit kleinen Dosen tastend vorzugehen, eine Probeinjektion mit 0,1 gr. Salvarsan resp. 0,15 gr. Neosalvarsan zu machen, um dann eine zweite mit ebenfalls geringer Dosis folgen zu lassen und schliesslich zu den grösseren Dosen überzugehen. Auf diese Weise wird es möglich sein, die Herxheimer'schen Reaktionen und die durch sie bedingten Gefährdungen grössstenteils zu vermeiden.

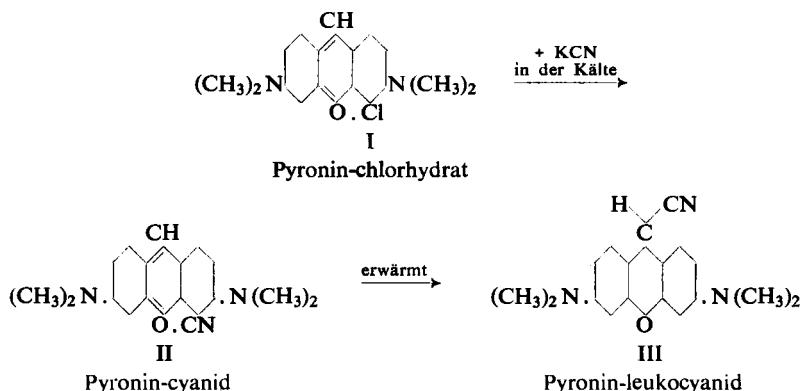
² Erwähnen möchte ich, dass dagegen die Erscheinungen von Seiten des Nervensystems, die 8—10 Wochen nach der Injektion auftreten, nichts mit einer Salvarsanvergiftung zu tun haben, sondern dass sie den Ausdruck eines syphilitischen Prozesses darstellen, der ein Analogon bildet zu den Neurorezidiven, ebenfalls hervorgerufen durch unzureichende Salvarsanbehandlung und die hierin liegende Provokation.

Über die Einwirkung von Cyankalium auf Pyronin- und Acridinium-Farbstoffe*

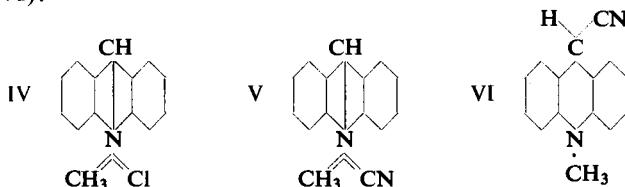
P. EHRLICH and L. BENDA

Aus den Laboratorien des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M., und der Firma Leopold Cassella & Co., Mainkur bei Frankfurt

Behandelt man die wässrige rote Lösung von *Pyronin G* (I) mit *Cyankalium*, so bildet sich bei gewöhnlicher Temperatur zunächst ein violettbrauner Niederschlag, das *Cyanid* der normalen quaternären *Xanthoxonium*- (*Xanthylum*-) Base (II). Erwärmst man nun aber auf etwa 75°, so geht dieser Niederschlag allmählich in eine dunkelgrüne (in reinem Zustande fast farblose) Substanz über, die sich als das bisher unbekannte *Tetramethyldiamino-ms-cyan-xanthen* (III) erwiesen hat. In Anlehnung an die von HANTZSCH und OSSWALD¹ für analoge Verbindungen der Triphenylmethan-Reihe vorgeschlagene Nomenklatur nennen wir es „*Pyronin-leukocyanid*“.



Die Reaktion verläuft vollkommen analog der von A. KAUFMANN und A. ALBERTINI² beschriebenen Umwandlung von Acridin-chlormethylat (IV) über das normale, quaternäre Acridinium-cyanid (V) in das Pseudocyanid, das *N*-Methyl-*ms*-cyan-acridan (VI):



Oxydiert man das Pyronin-leukocyanid in saurer Lösung, so erhält man einen schön krystallisierenden *Farbstoff*, dessen empirische Formel sich von der des Pyronins nur durch den Mindergehalt an einem Atom Wasserstoff und den Mehrgehalt an „CN“ unterscheidet, der aber merkwürdigerweise dem *Capriblau* ähnliche, grünblaue Nuancen auf tannierter Baumwolle und Seide erzeugt.

* [Reprinted from *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1913; cf. Bibl. 255.]

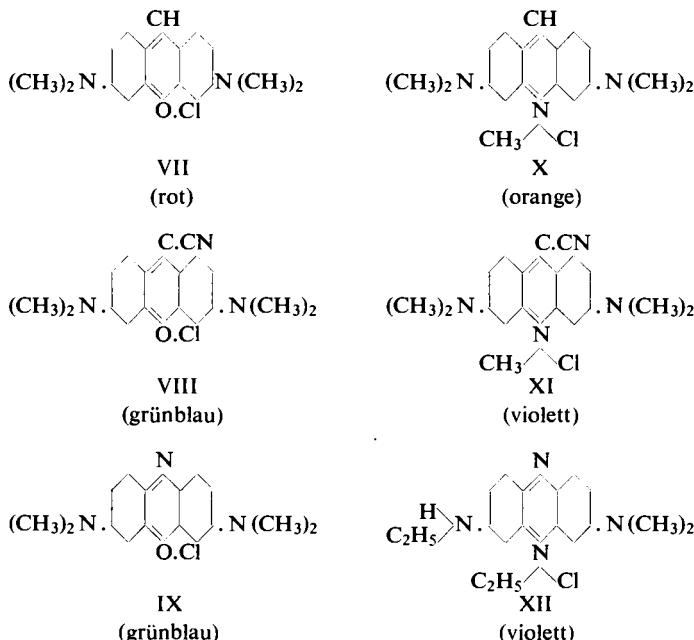
¹ *B.*, 33, 280 (1900).

² *B.*, 42, 2004, 3776 (1909); 44, 2052 (1911); vergl. *Hantzsch und Kalb*, *B.*, 32, 3109 (1899); *Hantzsch und Osswald*, *B.*, 33, 288, 305 (1900); *H. Decker*, *J. pr.*, (2) 47, 222 (1893); *B.*, 25, 3326 (1892); 38, 2496 (1905); *Pictet und Patry*, *B.*, 35, 2537 (1902); *Schnid und Decker*, *B.*, 39, 933 (1906); *Bünzly und Decker*, *B.*, 37, 576 (1904).

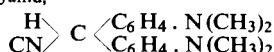
Diese eigenartige Veränderung des Farbstoffcharakters³ veranlaßte uns, unsere Untersuchungen auf eine Reihe anderer Farbstoffe auszudehnen und wir erhielten auf analogem Wege aus *Thio-pyronin* einen blauen, aus dem von F. ULLMANN⁴ beschriebenen *Acridinium-Orange* (3,6-Tetramethyldiamino-10-methyl-acridinium-chlorid) einen tiefvioletten Farbstoff von der Nuance des Echtneutralvioleths B (*Cassella*).

Aus dem von L. BENDA⁵ dargestellten, gelben *3,6-Diamino-10-methyl-acridinium-chlorid*, das wir wegen seiner trypanoziden Eigenschaften mit dem Namen „*Trypanoflavin*“ belegt haben, entsteht ein safraninrot färbendes Produkt. Alle diese Verbindungen sind durch große Krystallisationsfähigkeit ausgezeichnet.

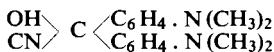
Wie sind nun diese enormen Nuancenverschiebungen zu erklären? Vergleichen wir die Formeln des Pyronins (VII) mit denen des „Cyan-pyronins“ (VIII) und des Capriblaus (IX), ferner die Formeln von Acridinium-Orange (X), Cyan-acridinium-Orange (XI) und Echtneutralviolet (XII), und zwar zunächst in der Annahme, daß alle diese Farbstoffe dem orthochinoiden Typus angehören, so sehen



³ Hugo Weil, B. 27, 1406 [1894] erhielt durch Einwirkung von HCN auf Tetramethyldiamino-benzhydrol farbloses Tetramethyldiamino-diphenyl-methan-exocyanid,



Dieser Körper löst sich — im Gegensatz zum *Hydrol* — ohne Blaufärbung in Essigsäure; er hat den Charakter einer Leukoverbindung. Oxydiert man ihn in salzsaurer Lösung, so entsteht ein grüner Farbstoff, der als Chlorid des Tetramethyldiamino-benzhydrol-exocyanids,



zu betrachten ist, und nach Weil, wie auch nach K. Albrecht (B., 27, 3294 (1894)), der ihn aus Hydrocyan-auramin und Salzsäure erhielt, die Formel, $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{C} = \text{C}_6\text{H}_4 = \text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ besitzt.



Er verhält sich ähnlich wie Tetramethyldiamino-benzophenonchlorid. Wir haben also auch hier eine Farbenverschiebung. Aus dem blauen *Hydrosalze* entsteht grünes *Cyanhydrol-Salz*. In letzterem liegt eine höhere Oxydationsstufe vor, als in dem blauen *Hydrol*, nämlich die des Ketons.

Über Pseudocyanide der Triphenylmethan-Reihe vergl. Hantzsch und Osswald, B., 33, 278 ff. (1900); s. a. Fischer und Jennings, B., 26, 2222 (1893).

⁴ B., 34, 4316 (1901).

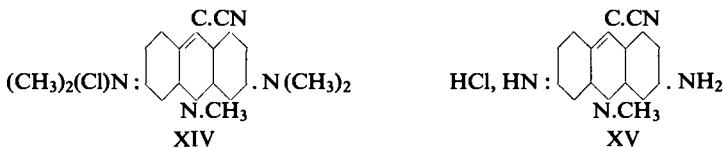
⁵ B., 45, 1787 (1912).

wir, daß die Formeln der grünblau-färbenden Verbindungen VIII und IX sich im wesentlichen nur dadurch von einander unterscheiden, daß an Stelle des Ringstickstoffs in Formel IX die Atomgruppe C.CN in Formel VIII sitzt und genau die gleiche Beziehung besteht zwischen den Formelbildern der violett färbenden Körper XI und XII. Da nun Cyanpyronin VIII nicht rot, wie ein Pyronin, sondern grünblau, wie der entsprechende Azoxoniumfarbstoff (IX), und Cyan-acridiniumorange (XI) nicht gelb oder orange, wie ein Acridinium-Farbstoff, sondern tiefviolett, wie der entsprechende Azonium-Farbstoff (XII) färbt, wäre man versucht, den Satz aufzu stellen:

„Die Atomgruppe C.CN in orthochinoiden Farbstoffen übt auf die Nuance den gleichen Einfluß aus, wie ein Ringstickstoffatom N.“

Die obigen Formeln (VIII für Cyan-pyronin und XI für Cyan-acridiniumorange), geben aber unseres Erachtens keine genügende Erklärung für die Farbenverschiebung, wie sie beim Übergang des roten Pyronins (VII) in das grünblaue Cyan-pyronin (VIII), und des Acridiniumorange (X) in das violette Cyan-acridiniumorange (XI) eintritt; denn ein einfacher Ersatz des am *ms*-Kohlenstoff sitzenden Wasserstoffatoms (in Formel VII bzw. X) durch den CN-Rest (in Formel VIII bzw. XI) dürfte *an sich* keine derartige Veränderung des Farbstoffcharakters bewirken.⁶ Wir glauben, daß letzterer eine tiefere Ursache, nämlich eine Umlagerung der chinoiden Bindung zugrunde liegt und nehmen an, daß unsere Cyanfarbstoffe dem *para*-chinoiden Typus angehören.

Dem Cyan-pyronin käme hiernach Formel XIII, dem Cyan-acridiniumorange Formel XIV, dem Cyan-trypaflavin Formel XV zu.

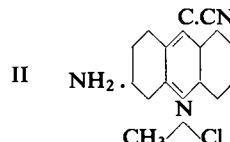
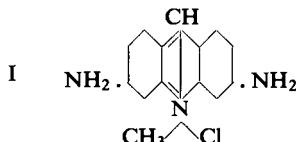


Beobachtungen, die wir in jüngster Zeit über die Umlagerung orthochinoider in parachinoide Farbstoffe (und vice versa) gemacht haben, und über die wir später berichten werden, bestärken uns in dieser Annahme.⁷ Im Zusammenhang hiermit

⁶ Allerdings darf nicht vergessen werden, daß die „Cyanfarbstoffe“ eine höhere Oxydationsstufe repräsentieren, als ihre cyanfreien Ausgangsmaterialien, genau so wie das „Cyan-tetramethylamino-benzhydrol“ nicht mit dem *Hydrol*, sondern mit dem *Keton* auf der gleichen Oxydationsstufe steht (siehe Fußnote 2, S. 1932). In der Tat erhält man, wie wir unten zeigen werden, durch Einwirkung von Alkali aus dem Cyan-pyronin direkt, ohne *Oxydation* glatt das entsprechende *Xanthon*, aus Cyan-acridiniumorange ebenso das entsprechende *Acridon*.

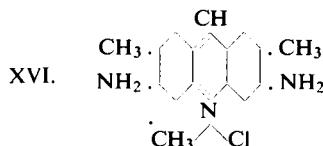
⁷ Will man, was wir nicht mehr tun, in den Acridinium-Farbstoffen die Bindung $\langle \begin{array}{c} \text{C} \\ \text{N} \end{array} \rangle$ (wie beim Acridin) annehmen, so könnte hier auch eventl. der Übergang dieser Bindung in die orthochinoiden (für die Cyan-acridinium-Farbstoffe) diskutiert werden.

Dem Trypaflavin z. B. käme in diesem Falle die Formel (I), dem Cyan-trypaflavin die Formel (II) zu. Beim Pyronin



aber kann es sich unseres Erachtens nur um eine Umlagerung des orthochinoiden in den parachinoiden Typus handeln.

erwähnen wir, daß das gelbe 2.7-Dimethyl-3.6-diamino-10-methyl-acridiniumchlorid⁸ (XVI) das Homologe des Trypaflavins, im Gegensatz zu letzterem, *keinen* roten Farbstoff liefert,



offenbar verhindert die zur Aminogruppe in *ortho*-Stellung befindliche Methylgruppe das Zustandekommen der parachinoiden Bindung.⁹

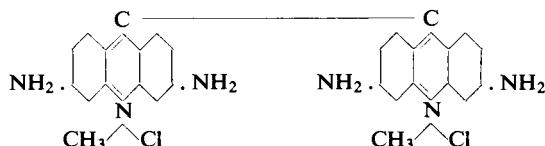
Die neuen *Cyan-Farbstoffe* besitzen außer ihren *tinktoriellen* auch interessante *biologische* Eigenschaften, über die an anderer Stelle berichtet werden soll. Außerdem haben sie als Ausgangsmaterialien für andere neue Farbstoffe praktische Bedeutung.¹⁰

Während sie nämlich gegen Säuren recht beständig sind¹¹ und z. B. in saurer Lösung zu den entsprechenden Leuko-Verbindungen reduziert werden können, die bei der Oxydation mit PbO_2 , $FeCl_3$, Bichromat, H_2O_2 usw. wieder den Cyanfarbstoff liefern, gehen sie beim Erwärmen mit *Alkalien* unter Abspaltung von Alkalicyanid in die entsprechenden *Xanthon-* bzw. *Acridon-*Derivate über, aus denen wir durch saure Reduktion unter bestimmten Bedingungen wertvolle neue Farbstoffe erhalten konnten. Ebenso wie also aus dem *N*-Methyl-*ms*-cyan-acridan durch die hydrolytische und gleichzeitig oxydative Wirkung von alkoholischer Lauge *N*-Methyl-acridon¹² entsteht, liefern die Cyan-acridinium-Farbstoffe — (die ja Oxydationsprodukte der Cyanacridane sind) — direkt — *ohne* Oxydation — die entsprechenden Acridone, und aus dem *Cyan-pyronin* erhielten wir ganz analog in einer Ausbeute von über 80% das *Tetramethyldiaminoxanthon*.

Diese Substanz ist bereits früher von BIEHRINGER¹³ dargestellt worden, und zwar durch *Oxydation* von Pyronin mit Ferricyankalium (Ausbeute 10%).

Durch Reduktion unserer 3.6-Diamino-*N*-methyl-acridone mit Natriumamalgam in alkoholischer Lösung konnten wir (allerdings in schlechter Ausbeute) Dihydro- resp. *Leuko*-acridine gewinnen, die dann bei der Oxydation mit $FeCl_3$ die ursprünglichen quartären Acridinium-Farbstoffe zurückbildeten.¹⁴ Interessanteres aber ergab, wie bereits erwähnt, die saure Reduktion, denn sie führte uns zu neuen Farbstoffen, die der *Bis-acridinium-* bzw. *Bis-xanthoxonium-Reihe* angehören.

Wir erhielten auf diese Weise aus 3.6-Diamino-*N*-methyl-acridon einen orangen Farbstoff, den wir der Kürze halber *hier* Bis-trypaflavin nennen,



aus 3.6-Tetramethyldiamino-*N*-methyl-acridon entstand das Octo-methyl-Derivat

⁸ F. Ullmann, B., 34, 4307 (1901).

⁹ Das blaue Cyan-pyronin löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit *roter*, das violette Cyan-acridiniumorange löst sich mit gelber Farbe. Beim Verdünnen mit Wasser schlägt die Farbe wieder nach Blau bzw. Violett (parachinoid) um; vielleicht liegen in den konzentrierten schwefelsauren Lösungen die orthochinoiden Körper vor.

¹⁰ Die Darstellung der Cyan-Farbstoffe und ihre Überführung in neue basische Farbstoffe ist von der Firma L. Cassella & Co. zum Patent angemeldet.

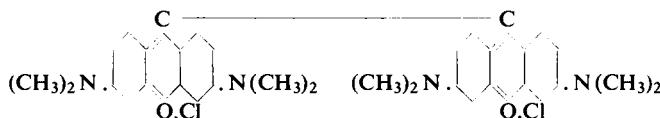
¹¹ Ihre Leukoverbindungen liefern bei vielständigem Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure (auch bei tagelangem Kochen mit Wasser) in nicht glatter Reaktion die cyanfreien Ausgangskörper zurück (siehe experimentellen Teil und vergleiche das Verhalten von *N*-Methyl-*ms*-cyan-acridan, A. Kaufmann und Albertini, B., 42, 2008 (1909)).

¹² A. Kaufmann und Albertini, B., 42, 2006 (1909).

¹³ J. pr., (2) 54, 217—258 (1896).

¹⁴ M. Schöppf, B., 27, 2320 (1894), stellte Diamino-acridin dar, indem er Diamino-acridon mit Natriumamalgam reduzierte.

der obigen Verbindung, ein Bis-acridiniumorange. Dieser Farbstoff erzeugt rosa Nuancen, die die Reinheit von Rhodaminfärbungen erreichen; aus dem Tetramethyl-xanthon endlich bildete sich ein violettes *Bis-pyronin*.¹⁵



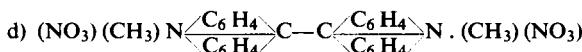
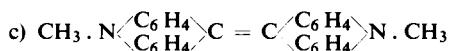
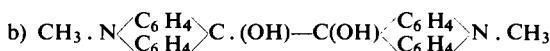
Durch die „Verdoppelung des Moleküls“ tritt also eine recht bedeutende Vertiefung der Nuance ein. Die neuen Farbstoffe besitzen eine außergewöhnliche Intensität und Alkaliechtheit.

Die *Muttersubstanzen* dieser Farbstoffe sind bereits bekannt. GURGENJANZ und KOSTANECKI¹⁶ haben Xanthon zu Tetraphenyl-äthylen-dioxyd (Dixanthylen) I reduziert und A. WERNER fand,¹⁷ daß



dabei ein Zwischenprodukt entsteht, welches man isolieren kann, wenn man statt in salzsaurer in bromwasserstoffsaurer Lösung arbeitet. Dieses Zwischenprodukt besitzt die Formel eines *Di-xanthoxonium-bromids* und ist nichts anderes als die Muttersubstanz unseres „Bis-Pyronins“.

Ferner haben H. DECKER und G. DUNANT¹⁸ das *N*-Methyl-acridon (Formel a) mit Zink und Eisessig reduziert und das entstehende gelbe Produkt aus warmer, verdünnter Salpetersäure umgelöst; sie erhielten als Endprodukt die Verbindung d) das *diquaternäre* Nitrat. Sie glauben, daß zwar zunächst vielleicht intermediär das Pinakon b) sich bilde, daß die Reduktion aber weiter schreite und daß der gelbe Niederschlag im wesentlichen aus dem — ungesättigten — Dimethyl-bi-acriden c) bestehe, das dann durch Oxydation (mit verdünnter Salpetersäure) in das diquaternäre Nitrat d) übergehe:



Wir können uns der Ansicht von DECKER und DUNANT nicht anschließen, wenigstens nicht, soweit sie für unseren Fall in Betracht käme. Die Reduktion unserer Diamino-*N*-methyl-acridone nimmt sicher *nicht* den oben skizzierten Verlauf: Reduzieren wir nämlich 3,6-Diamino-*N*-methyl-acridon (a₁) (bei dem Tetramethyl-diamino-Derivat ist es genau ebenso) mit Salzsäure und Zinkstaub bei gewöhnlicher Temperatur, so erhalten wir aus der vorher intensiv gelben eine kaum mehr gefärbte Flüssigkeit, die aber nicht das Tetraamino-dimethyl-biacriden (Formel c₁), sondern das Pinakon (ein Carbinol b₁) enthält; denn die Lösung scheidet beim Erhitzen — oder längerem

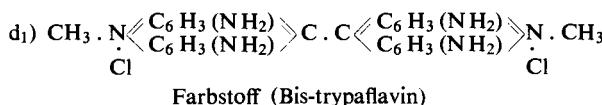
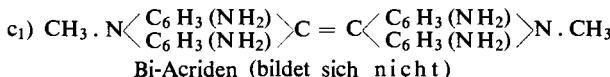
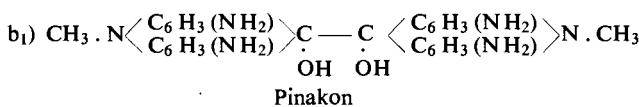
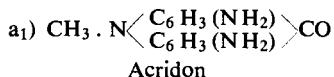
¹⁵ Biehringer (*loc. cit.*) erhielt aus Tetramethyldiamino-xanthon durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure Tetramethyl-diamino-diphenylmethanoxyd, die Leukobase des Pyronins, und daraus durch Oxydation Pyronin.

¹⁶ B., 28, 2310 (1895).

¹⁷ B., 34, 3307 (1901).

¹⁸ B., 42, 1176 (1909).

Stehen — in *Kohlensäure*-Atmosphäre direkt glatt den Farbstoff d₁ als prächtig rot gefärbten, messingglänzenden Krystallbrei ab, während Oxydationsmittel ihn überhaupt nicht liefern. Es liegt hier also kein Grund vor, die Bildung eines Zwischenkörpers (einer niederen Reduktionsstufe) der Formel c₁ anzunehmen:



Aus dem Acridon bildet sich durch Reduktion das Pinakon (b₁) und aus diesem durch Erhitzen (*ohne* Oxydation) der Farbstoff (d₁).

Experimentelles

Pyronin + Cyankalium

6 g Pyronin (Tetramethyldiamino-xanthoxonium-chlorid) werden in 80 ccm heißen Wassers gelöst und die auf gewöhnliche Temperatur abgekühlte Lösung wird mit 6 g Cyankalium (in 60 ccm Wasser) vermischt. Es fällt ein violettblauer, voluminöser Niederschlag aus. Man erhitzt nun auf etwa 65° und hält bei dieser Temperatur etwa 10 Minuten bezw. so lange, bis eine Probe des Niederschlags, der sich allmählich dunkelgrün färbt und sandige Form annimmt, in Säure nicht mehr mit violetter, sondern mit grüner Farbe löst. Dann saugt man heiß ab, wäscht sehr gut aus und trocknet. Ausbeute 4.6 g.

Das Produkt stellt die Leuko-Verbindung des unten beschriebenen Cyan-pyronins dar; sie kann direkt oxydiert werden; will man sie weiter reinigen, so verfährt man wie folgt:

4 g des Rohproduktes werden in 400 ccm Ligroin heiß gelöst; man filtriert und läßt 1 Tag stehen; das nun in harten, grünlich gefärbten Krystallen abgeschiedene Produkt (2 g) wird dann mit 40 ccm Alkohol aufgekocht, die Suspension wird, *ohne* filtriert zu werden, abgekühlt. Dann saugt man ab, wäscht den Rückstand mit *kaltem* Alkohol und krystallisiert ihn aus 100 ccm kochendem Alkohol um. Nach längerem Stehen werden die hellgrünlich gefärbten Nadeln abgesaugt und nochmals aus Alkohol umkrystallisiert (Anwendung von Tierkohle ist zu vermeiden, da sie das Produkt fast vollständig adsorbiert).

Das 3.6-Tetramethyldiamino-ms-cyan-xanthen bildet Nadelchen, die sich am Licht rasch grün färben, sie schmelzen bei 183° (unkorr.) unter vorheriger Grünfärbung. In normaler Salzsäure lösen sie sich mit schwach grünblauer Farbe, auf Zusatz von Eisenchlorid erhält man, besonders rasch beim Anwärmen, eine kornblumenblaue Lösung, aus der sich nach wenigen Sekunden prächtige messingglänzende Krystalle abscheiden (s. u.).

Bleisuperoxyd verhält sich ähnlich. Mit Bichromat erhält man (indigoblaue), kupferglänzende Flocken (das *Chromat* des Cyan-pyronins).

Alkohol löst das Xanthen farblos mit ganz schwacher violetter Fluorescenz; setzt man zu der alkoholischen Lösung etwas alkoholisches Kali in der Wärme, so tritt starke, prächtige violette Fluorescenz auf.

Da die Substanz schon beim Trocknen unter Grünfärbung sich verändert, ergab die Analyse keine genau stimmenden Zahlen:

0.1348 g Sbst.: 0.3601 g CO₂, 0.0764 g H₂O.

C₁₈H₁₉N₃O. Ber. C 73.7, H 6.48.

Gef. „, 72.9, „, 6.30.

Für die Darstellung des *Farbstoffes* ist es nicht nötig, die Leuko-Verbindung, wie oben beschrieben, zu reinigen; man unterwirft das Rohprodukt direkt der Oxydation.

4 g rohe Leukoverbindung werden bei 20° gelöst in 80 ccm *n*-Salzsäure und mit 18 ccm Eisenchloridlösung (= 9 g krystallisiertes Eisenchlorid) oxydiert. Schon bei gewöhnlicher Temperatur entsteht eine blaue Lösung, beim Anwärmten auf 50° fällt der Farbstoff zum Teil bei 80° fast vollständig in Form grüner, messingglänzender Krystallchen aus. Man saugt ab, wäscht zuerst mit konzentriertem, dann mit schwächerem Salzwasser (12° Bé) aus und trocknet auf Ton. Für die Analyse haben wir das Chlorhydrat in das *Nitrat* übergeführt, da das erstere zu leicht löslich ist, um umkristallisiert werden zu können:

3 g rohes Chlorhydrat wurden in etwa 200 ccm heißen Wassers gelöst, filtriert und mit ein paar Tropfen verdünnter Salpetersäure gefällt; man saugt das rohe Nitrat ab, löst in 200 ccm heißem Wasser und fällt mit 5 ccm Salpetersäure (1:5). — Absaugen, mit Alkohol und Äther waschen; trocknen.

Das so erhaltene *Nitrat* des „Cyanpyronins“ bildet ein grünes Krystallpulver, das sich schon in kaltem Wasser mit kornblumenblauer Farbe ohne Fluorescenz löst; durch Zusatz von verdünnter Salzsäure tritt keine Veränderung ein.

Mit *n*-Natronlauge oder konzentriertem Ammoniak entsteht ein schwach bläulich gefärbter Niederschlag; säuert man nun an, so entweicht *Blausäure* und die Lösung ist nun nicht mehr blau, sondern ganz schwach grün gefärbt. Gegen 2-*n*. Soda ist der Farbstoff in der Kälte beständig; beim Kochen tritt vollständige Entfärbung und Abscheidung eines farblosen Niederschlages (*Tetramethyldiamino-xanthon*, s. u.) ein.

Alkohol löst den Farbstoff in der Hitze leicht mit grünblauer Farbe und schwacher violetter Fluorescenz; auf Zusatz von Äther fallen rotviolette Flocken aus.

In salzsaurer Lösung lässt sich der Farbstoff mit Zinkstaub zu seiner *Leukoverbindung* (s. o.) reduzieren. Man erhält eine farblose Lösung, die mit FeCl₃, PbO₂, K₂Cr₂O₇ wieder das blaue *Cyanpyronin* liefert. *Konzentrierte Salpetersäure* löst mit roter Farbe, die beim sukzessiven Verdünnen mit Wasser über Violett nach Blau umschlägt. Tannierte Baumwolle und Seide werden in reinen grünlich-blauen Tönen gefärbt, die an die mit Capriblau erzielten Nuancen erinnern.

0.1724 g Sbst.: 0.3862 g CO₂, 0.0811 g H₂O. — 0.1222 g Sbst.: 16.4 ccm N (19°, 754 mm).

C₁₈H₁₈N₄O₄. Ber. C 61.01, H 5.09, N 15.8.

Gef. „, 61.09, „, 5.26, „, 15.4.

Cyan-pyronin + Natronlauge

10 g Cyan-pyronin werden in 1000 ccm Wasser bei 80° gelöst und mit 200 ccm *n*/₀ Natronlauge von 80° vermischt; die blaue Lösung wird sofort entfärbt, und es scheidet sich ein hellgrau gefärbter Niederschlag ab. Man filtriert, wäscht gut mit Wasser aus und trocknet. Ausbeute 7 g = 82% der Theorie. Für die Analyse wurden 7 g in 400 ccm Alkohol kochend gelöst, filtriert und mit etwa 800 ccm heißen Wassers

ersetzt, wobei das Produkt schon in der Hitze krystallinisch ausfällt; man kühlt ab, filtriert und krystallisiert unter Zusatz von etwas Tierkohle aus Alkohol um.

Kaum gefärbte, hellgelbliche Nadelchen, Schmp. 242° (unkorr.); in normaler Salzsäure kalt kaum löslich, beim Kochen schwer löslich mit intensiv gelber Farbe; die alkoholische Lösung ist farblos und fluoresciert violett, auf Zusatz von $\frac{1}{1}$ -Salzsäure wird die Lösung gelb und fluoresciert grün. (Über die Reduktion der sauren Lösung s. u.)

Konzentrierte Schwefelsäure löst farblos mit enorm starker, himmelblauer Fluorescenz, bei starkem Verdünnen mit Wasser wird die Lösung gelb, die Fluorescenz verschwindet. In Äther und Ligroin ist die Verbindung ziemlich schwer, in heißem Benzol und Essigäther leicht löslich. Chloroform löst schon in der Kälte sehr leicht mit violetter Fluorescenz; in Eisessig ist die Substanz mit intensiv gelber Farbe und grüner Fluorescenz sehr leicht löslich.

0.1738 g Sbst.: 0.4627 g CO₂, 0.0968 g H₂O. — 0.1662 g Sbst.: 15.1 ccm N (17°, 755 mm).

C₁₇H₁₈N₂O₂. Ber. C 72.34, H 6.38, N 9.93.
Gef. „, 72.61, „, 6.23, „, 10.42.

Die Verbindung ist identisch mit dem von BIEHRINGER¹⁹ beschriebenen *Tetramethyldiamino-xanthon*.

Reduktion von Tetramethyldiamino-xanthon (Darstellung von Bis-Pyronin)

3 g des Xanthons (s. oben) werden in 150 ccm Alkohol, 30 ccm 10-n. Salzsäure und 200 ccm heißen Wassers gelöst, die gelbe Lösung wird dann bei 65—70° mit 60 g Zinkstaub ersetzt; man filtriert vom unverbrauchten Zinkstaub ab und dampft das schwach rötlich gefärbte Filtrat auf dem Wasserbad (es färbt sich beim Erhitzen intensiv violett) so weit ein, bis sich an der Oberfläche Krystalle abscheiden. Man saugt von diesen ab und trocknet auf Ton (1.2 g); aus dem Filtrat kann noch eine kleine Menge des gleichen Produktes durch Aufkochen und Abkühlen gewonnen werden.

Um das *Zinkdoppelsalz* vom Zink zu befreien, wurde es zunächst in heißem Wasser gelöst und der Farbstoff nach Zusatz von wenig Salzsäure ausgesalzen. Die erhaltenen dunkelgrünen Krystalle wurden dann mit verdünntem, salzsäurehaltigem Salzwasser so lange ausgewaschen, bis auf Filterpapier kein roter „Auslauf“ mehr zu sehen war. Nun wurde in Wasser gelöst, mit etwas verdünnter Salpetersäure gefällt und letzteres zweimal wiederholt; schließlich wurde mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet.

Olivgrüne Krystalle, in Wasser leicht mit violetter Farbe ohne Fluorescenz löslich; auf Zusatz von $\frac{1}{1}$ -Lauge wird die Lösung nicht verändert, beim Kochen entsteht ein violetter Niederschlag. Konzentriertes Ammoniak ist selbst in der Siedehitze ohne Einfluß; mit konzentrierter Natronlauge entsteht ein dunkelblauer Niederschlag, der beim Verdünnen mit viel Wasser sich wieder violett löst. Setzt man zu der wäßrigen Lösung etwas Chlorzink-Lösung, so fällt das *Zinkdoppelsalz* in dunkelblauen, grün-glänzenden Flocken aus.

Reduziert man die salzaure Lösung mit Zinkstaub, so erhält man eine farblose Flüssigkeit, die mit FeCl₃ oxydiert, wieder den violetten Farbstoff regeneriert.

Alkohol löst mit violetter Farbe ohne Fluorescenz; die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist blutrot gefärbt (ohne Fluorescenz); beim Verdünnen mit Wasser schlägt die Farbe nach violett um.

Das *Bis-Pyronin* erzeugt auf tannierter Baumwolle und Seide satte, violette, alkaliechte Färbungen.

¹⁹ J. pr., (2) 54, 217—258 (1896).

Analyse des Nitrats: 0.1731 g Sbst.: 0.3924 g CO₂, 0.0852 g H₂O. — 0.1676 g Sbst.: 18.5 ccm N (16°, 749 mm).

(C₁₇H₁₈N₃O₄)₂. Ber. C 62,19, H 5,49, N 12,80.
Gef. „, 61,82, „, 5,51, „, 12,71.

Trypaflavin + Cyankalium

20.8 g Trypaflavin (3,6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid)²⁰ werden in 400 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit 36 ccm bezw. so viel doppeltnormaler Sodalösung versetzt, bis sie auf Kongo neutral reagiert. — Dann fügt man bei gewöhnlicher Temperatur 25,6 g Cyankalium, in 240 ccm Wasser gelöst hinzu, wodurch eine orangegelbe Fällung, das cyanwasserstoffsaure Salz des Farbstoffes entsteht. Man erwärmt langsam unter Rühren; dabei nimmt der Niederschlag harzige Formen an und wird braun, um bei einer Temperatur von etwa 75° hell und wieder pulverig zu werden. Man lässt erkalten, saugt ab, wäscht mit kaltem Wasser gut aus und trocknet (18 g).

Das rohe Produkt, welches nach seiner Entstehungsweise, wie nach seinen Reaktionen und Umwandlungsprodukten (s. u.) im wesentlichen aus dem 3,6-Diaminoderivat des von A. KAUFMANN und ALBERTINI²¹ beschriebenen *N*-Methyl-*ms*-cyan-acridans besteht, stellt ein schwach rötlich gefärbtes, krystallinisches, in verdünnten Säuren mit rötlichgelber Farbe lösliches Pulver dar, das beim Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure, wie auch bei tagelangem Kochen mit Wasser zum Teil wieder in Trypaflavin übergeht. (Zum Teil wirkt die Schwefelsäure *sulfonierend*; es entsteht eine farblose Sulfosäure, die sich zu einem rotgelben Farbstoff oxydieren lässt.)

Besonderes Interesse bietet die Oxydation in saurer Lösung, die mit FeCl₃, K₂Cr₂O₇ usw. ausgeführt werden kann und einen safraninrot färbenden Farbstoff liefert.

Oxydation von 3,6-Diamino-*N*-methyl-*ms*-cyan-acridan (Darstellung von „Cyan-trypaflavin“)

7 g des Rohproduktes werden in 150 ccm $n/1$ -Salzsäure bei gewöhnlicher Temperatur gelöst; man erwärmt dann auf 60° an und oxydiert mit 25 ccm Eisenchloridlösung (enthaltend 12 g krystallisiertes Eisenchlorid, großer Überschuß).

Die Lösung färbt sich tief rot und nach kurzem Rühren fällt ein dichter, mikrokristalliner, braunrot gefärbter, grünschillernder Niederschlag aus. Man saugt ab, wäscht mit normaler Salzsäure — worin der Farbstoff fast unlöslich ist — die Eisen-salze aus und trocknet. Ausbeute 7 g.

Zur Reinigung krystallisiert man aus heißem Wasser unter Zusatz von wenig Salzsäure um und zieht die erhaltenen Krystalle mit heißem Alkohol mehrmals aus, wodurch eine orange gefärbte Verunreinigung entfernt wird. Nach darauffolgendem Umkrystallisieren aus Wasser ist der Farbstoff analysenrein.

Er bildet prächtige dunkelgrüne Prismen mit metallischem Reflex, die sich in Wasser schon bei gewöhnlicher Temperatur, besser in der Wärme mit fuchsinroter Farbe ohne Fluorescenz lösen. Die Lösungsfarbe verändert sich auf Zusatz von normaler Natronlauge kaum, schlägt aber beim Erwärmen unter Abspaltung von NaCN nach gelb um; dabei scheidet sich das unten zu beschreibende Acridonderivat ab; die gleiche Erscheinung tritt beim Kochen mit 2-*n*. Soda oder konzentriertem Ammoniak ein. Versetzt man die sehr verdünnte wäßrige Lösung (1:1000) des Farbstoffes mit konzentrierter Natronlauge, so fallen blauviolette Flocken aus, die beim Verdünnen mit viel Wasser mit violettroter Farbe in Lösung gehen; im Gegensatz zu der Alkaliunbeständigkeit der Farbstofflösungen ist der Tanninlack recht beständig: die auf tannierter Baumwolle erzeugten safraninroten Färbungen sind seife- und sodaecht.

²⁰ L. Benda, B., 45, 1795 (1912).

²¹ B., 42, 2004 (1909).

Die wäßrige Lösung gibt, selbst in großer Verdünnung, auf Zusatz von verdünnten Mineralsäuren (H_1 -Salzsäure, 2-n. Schwefelsäure, verdünnte Salpetersäure) flockige Niederschläge der entsprechenden Salze, die beim Kochen in Lösung gehen und beim Abkühlen in Nadeln auskristallisieren. Gegen Säuren ist das Cyan-trypaflavin also beständig; es lässt sich auch sauer (mit Zinkstaub) reduzieren. Durch Oxydation mit FeCl_3 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, PbO_2 erhält man aus der farblosen Reduktionsflüssigkeit den roten Farbstoff in Krystallen wieder zurück.

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich das Cyan-trypaflavin mit intensiv citronengelber Farbe ohne Fluorescenz, im Gegensatz zum Trypaflavin, das sich mit fahl strohgelber Farbe und starker, grüner Fluorescenz löst. Beim Verdünnen mit Wasser schlägt die gelbe Farbe wieder nach rot um und nach kurzer Zeit fallen verfilzte, rote Nadeln des Farbstoff-Sulfats aus.

Der CN-Rest ist somit weder durch Säuren, noch durch saure Reduktion abspaltbar. Eine Verseifung zur Carbonsäure glauben wir bei der Leukoverbindung erreicht zu haben; es gelang uns aber noch nicht, diese Säure in analysenreinem Zustande zu isolieren.

Die verdünnte salzaure Suspension des Farbstoffs gibt mit Natriumnitrit eine kornblumenblaue Diazoverbindung, die wie Diazosafranin aussieht.

In Methylalkohol löst sich Cyan-trypaflavin leicht, in Äthylalkohol nur sehr schwer, die alkoholischen Lösungen zeigen schwache orangegelbe Fluorescenz; die gleiche Fluorescenz besitzt die — sehr verdünnte — eisessigsäure Lösung. (Trypaflavin selbst fluoresciert in sehr verdünnter wäßriger Lösung schwach, in alkoholischer Lösung außerordentlich stark grün.)

0.1853 g Sbst.: 0.4310 g CO_2 , 0.0782 g H_2O . — 0.1704 g Sbst.: 28.85 ccm N (18°, 760 mm). — 0.1906 g Sbst.: 0.0963 g AgCl . — 0.1943 g Sbst.: 0.0983 g AgCl .

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl}$. Ber. C 63.27, H 4.57. N 19.68, Cl 12.47.
Gef. „, 63.44, „, 4.72, „, 19.57, „, 12.50, 12.52.

Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf 3,6-Diamino-N-methyl-ms-cyan-acridan (Rückbildung von Trypaflavin)

4 g „Acridanderivat“ (S. 1943) werden in 30 ccm Schwefelsäure (66° Bé) gelöst und 40 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird die — nach schwefliger Säure riechende — Lösung in 500 ccm Wasser eingerührt. Nach 1-tägigem Stehen wird der rotbraune Niederschlag abgesaugt, mit etwas Wasser gewaschen und dann mit 150 ccm Wasser und 10 ccm 2-n. Schwefelsäure aufgekocht; ungelöst bleibt eine *Sulfosäure* (s. unten); das Filtrat wird mit wenig Tierkohle aufgekocht, filtriert und längere Zeit stehen gelassen. — Es scheidet sich ein zuerst harziger, allmählich fest werdender brauner Niederschlag ab, der in 25 ccm n-Salzsäure gelöst wird. Setzt man nun weitere 25 ccm n-Salzsäure hinzu, so fällt das Produkt in orange gefärbte Nadeln aus. Für die Analyse wurde es nochmals in Wasser gelöst und dann mit 2-n. Schwefelsäure gefällt.

Man erhält so rote Nadeln, die sich in Wasser mit rein gelber Farbe lösen, eine *violette* Diazoverbindung geben und auch alle übrigen von L. BENDA (loc. cit.) angegebenen Eigenschaften und Reactionen des 3,6-Diamino-10-methyl-acridinium-sulfats zeigen. Ausbeute 1 g.

0.1706 g Sbst.: 20.15 ccm N (19°, 760 mm). — 0.1812 g Sbst.: 0.1388 g BaSO_4 .

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$. Ber. N 13.08, S 10.0.
Gef. „, 13.49, „, 10.5.

Der säureunlösliche Teil (s. o.) wird in verdünnter Sodalösung, die ihn schon in der Kälte äußerst leicht aufnimmt, gelöst, die orangegelbe Lösung mit sehr viel

Tierkohle entfärbt und nach dem Filtrieren mit überschüssiger *n*-Salzsäure versetzt; es fällt nach kurzem Stehen ein krystallinisches, schwach rosa gefärbtes Pulver aus; man saugt ab, wäscht mit Wasser, Alkohol und Äther und trocknet (1 g).

Die Verbindung ist in allen organischen Lösungsmitteln, ebenso in Säuren fast unlöslich; in Alkalien, auch Natriumacetat löst sie sich leicht. Es liegt eine *Sulfosäure* vor, deren Konstitution wir noch nicht festgestellt haben.

0.1604 g Sbst.: 0.2458 g CO₂, 0.0618 g H₂O. — 0.1540 g Sbst.: 17.3 ccm N (15°, 754 mm). — 0.1552 g Sbst.: 0.1567 g BaSO₄.

Gef. C 41.79, H 4.31, N 13.05, S 13.87.

Die Rückbildung der quaternären Acridiniumverbindung aus dem 3.6-Diamino-*N*-methyl-*ms*-cyan-acridan scheint nach Obigem noch weniger glatt zu verlaufen, als die von A. KAUFMANN und ALBERTINI (l. c.) ausgeführte Umwandlung des *N*-Methyl-*ms*-cyan-acridans in das Acridin-chlormethylat. — Fast glatt erfolgt nach den genannten Forschern²² die entsprechende Reaktion bei dem *N*-Methyl-9-phenyl-9-cyan-acridan (mittels konzentrierter Schwefelsäure).

Es sei hier erwähnt, daß auch bei tagelangem Kochen unseres Cyan-acridans mit Wasser quaternäre Verbindungen regeneriert wird, doch verläuft auch unter diesen Bedingungen die Reaktion *nicht* einheitlich.

Darstellung von 3.6-Diamino-*N*-methyl-acridon

5 g *Cyan-trypaflavin* werden in 500 ccm Wasser von 80° gelöst und mit 100 ccm *n*/₁-Natronlauge von 80° vermischt. Die rote Lösung färbt sich schmutzig braungelb und nach einiger Zeit scheiden sich rötlichbraune Nadeln ab. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Wasser gut ausgewaschen (Ausbeute 3.5 g). (Ammoniakabspaltung war während des Erhitzens mit Alkali nicht nachzuweisen.) Die Mutterlauge entwickelt beim Ansäuern Cyanwasserstoff.

Für die Analyse wurden die rotgefärbten Nadeln — unter Zusatz von viel Tierkohle — mehrere Male aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert.

Man erhält dann einen farblosen²³ Krystallfilz, der sich in verdünnter Salzsäure mit intensiv gelber Farbe ohne Fluorescenz leicht löst, verdünnt man diese gelbe Lösung mit sehr viel Wasser, so tritt schwache gelbgrüne Fluorescenz auf, verdünnt man sie dagegen mit viel Alkohol, so fluoresciert die Lösung prächtig himmelblau. — In siedendem Wasser ist das 3.6-Diamino-*N*-methyl-acridon schwer löslich; die farblose Lösung fluoresciert violett, beim Erkalten scheidet sich die Verbindung in farblosen, weichen Nadelchen ab. Methylalkohol löst schon in der Kälte, Äthylalkohol erst in der Wärme leicht; auch diese Lösungen sind farblos und fluorescieren violett; Eisessig löst mit ganz schwach gelber Farbe und grüner Fluorescenz.

Die gelbe, salzaure Lösung gibt mit Natriumnitrit eine *eosinrot* gefärbte Diazolösung, die mit R-Salz einen schwer löslichen roten Farbstoff liefert.

Im Schmelzpunkttröhrchen erhitzt färbt sich das 3.6-Diamino-*N*-methyl-acridon bei 305° dunkel und schmilzt bei etwa 308° (unkorr.).

0.1680 g Sbst.: 0.4348 g CO₂, 0.0822 g H₂O. — 0.1628 g Sbst.: 23.9 ccm N (15.5°, 766 mm).

C₁₄H₁₃N₃O. Ber. C 70.30, H 5.44, N 17.57.
Gef. „, 70.59, „, 5.48, „, 17.30²⁴.

²² B., 42, 2008 (1909).

²³ Das *nicht* amidierte *N*-Methyl-acridon (also die Muttersubstanz der obigen Verbindung) bildet nach Decker (J. pr. (2) 45, 193 (1892)) *gelbe* Nadeln.

²⁴ Das Diamino-*N*-methyl-acridon besäße, der Formel C₁₄H₁₃N₃O entsprechend:
C 69.71, H 6.22, N 17.42

*Reduktion von 3,6-Diamino-N-methyl-acridon
Darstellung von „Bis-Trypaflavin“)*

Reduziert man 3,6-Diamino-N-methyl-acridon in methylalkoholischer Lösung mit Natriumamalgam und oxydiert nachher in salzsaurer Lösung mit Eisenchlorid, so erhält man Trypaflavin (3,6-Diamino-N-methyl-acridinium-chlorid). Die Ausbeuten sind sehr schlecht.

Anders verläuft die Reduktion in salzsaurer Lösung mit Zinkstaub. Man erhält zunächst ein Pinakon und durch weiteres Erhitzen einen neuen orangen Farbstoff von außergewöhnlicher Intensität und Alkaliechtheit. Er besitzt die Formel eines „verdoppelten Trypaflavins“ (s. Einleitung, wo auch der Reaktionsmechanismus erörtert ist).

5 g des „Acridons“ werden in 150 ccm H_2O -Salzsäure gelöst und die intensiv gelb gefärbte Lösung wird bei 50° auf einmal mit 25 g Zinkstaub versetzt. Sobald Entfärbung eingetreten ist, wird filtriert und das Filtrat, das sich beim Erhitzen wieder gelb färbt, aufgekocht; es scheiden sich fast momentan prächtige grün- bis messingglänzende rote Nadelchen oder Blättchen ab, die die ganze Flüssigkeit erfüllen. Die Reaktion verläuft genau ebenso, wenn alle diese Operationen im Kohlensäurestrom ausgeführt werden, ein Beweis dafür, daß die Bildung des Farbstoffes aus der farblosen Flüssigkeit nicht einem Oxydationsvorgang (etwa durch Luft bewirkt) zuzuschreiben ist. In der Reduktionsflüssigkeit ist also nicht etwa das „Bi-acriden“ (ungesättigt), sondern das Pinakon (Carbinol) enthalten, welches beim Erhitzen (auch bei längerem Stehen) in den Farbstoff übergeht (s. Einleitung).

Man läßt erkalten, saugt ab, wäscht mit kaltem Wasser gut aus und trocknet. Ausbeute 6 g (Zinkdoppelsalz).

Für die Analyse wurden 3.5 g des Zinksalzes in 400 ccm kochenden Wassers gelöst, filtriert und mit 3 ccm 10-n. Salzsäure versetzt; nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet.

Prächtige, zinnoberrote, metallisch glänzende Nadeln (Habitus von Phthaleinfarbstoffen), in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser leichter löslich (ohne Fluorescenz); in Methyl- und Äthylalkohol selbst in der Hitze nur spurenweise löslich ohne Fluorescenz. In konzentrierter Schwefelsäure löst sich das Zinksalz mit hellgelber Farbe und grüner Fluorescenz; bei sehr starkem Verdünnen mit Wasser verschwindet die Fluorescenz und die Lösung wird rosa. Die übrigen Eigenschaften und Reaktionen des Farbstoffes werden bei der Beschreibung des *Nitrates* angegeben.

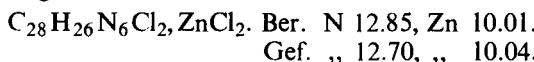
Um letzteres darzustellen, wurde das Zinkdoppelsalz in der 400-fachen Menge heißen Wassers gelöst und die Lösung nach dem Abkühlen mit verdünnter Salpetersäure versetzt, wobei das Nitrat annähernd quantitativ ausfällt. Es wird aus heißem Wasser umkristallisiert und bildet dann orangerote, verfilzte Nadeln, die sich leicht in kaltem, spielend in lauwarmem Wasser mit orangegegelber Farbe ohne Fluorescenz lösen.

Die Lösung bleibt klar und verändert ihre Farbe nicht auf Zusatz von NaOH -Lauge, 2-fachnormaler Soda, konzentriertem Amoniak, selbst beim Kochen mit diesen Agenzien tritt keine Veränderung ein. Setzt man konzentrierte Alkalilauge zur verdünnten wäßrigen Lösung, so fallen purpurrote Flocken aus, die beim Verdünnen mit Wasser mit oranger Farbe wieder in Lösung gehen. Zusatz von H_2SO_4 oder 2-fachnormaler Schwefelsäure bewirkt keine Veränderung, dagegen fällt Salpetersäure (1:10) sofort zinnoberrote Flocken aus. Mit starker Salzsäure wird die orange gefärbte, wäßrige Lösung rosarot.

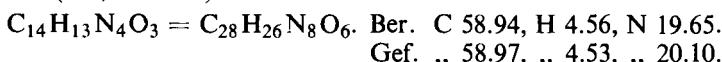
Methyl- und Äthylalkohol lösen in der Wärme leicht mit orangegegelber Farbe ohne Fluorescenz; konzentrierte Schwefelsäure löst mit stark oranger Farbe ohne Fluorescenz.

Mit Natriumnitrit erhält man in salzsaurer Lösung eine indigoblaue *Diazoverbindung* (Trypaflavin gibt eine schmutzig rotviolette, Cyan-trypaflavin eine kornblumenblaue, das 3,6-Diamino-N-methyl-acridon eine eosinrote Diazolösung); beim Eingießen dieser blauen Lösung in doppelnormale Sodalösung fallen rote Flocken aus.

Analyse des Zinkdoppelsalzes: 0.1830 g Sbst.: 20.45 ccm N (19°, 751 mm). — 0.2012 g Sbst.: 0.0254 g ZnO.



Analyse des Nitrats: 0.1738 g Sbst.: 0.3758 g CO₂, 0.0704 g H₂O. — 0.1266 g Sbst.: 22.3 ccm N (17°, 752 mm).



Acridinium-orange + Cyankalium

15 g 3,6-Tetramethyldiamino-10-methyl-acridinium-Salz (der Einfachheit halber verwendeten wir direkt ein durch Alkylieren von Acridinorange mit Toluolsulfosäureester in Nitrobenzol erhaltenes Präparat, also das *p*-toluolsulfosaure Salz) werden in 300 ccm Wasser gelöst und bei gewöhnlicher Temperatur mit einer Lösung von 24 g Cyankalium in 240 g Wasser vermischt. Ein orangeroter Niederschlag, das Farbstoffcyanid, bildet sich zunächst, geht aber beim Anwärmen auf etwa 45° wieder in Lösung. Bei 95° fällt ein dunkles Harz aus, das beim Erkalten fest wird. Man verreibt es mit wenig Wasser, wobei es sich oberflächlich oxydiert, saugt ab und wäscht mit Wasser aus. Noch feucht (es muß rasch gearbeitet werden, da das Produkt in diesem Zustand sehr zersetzblich ist) wird das nun schwarzgrün gefärbte Pulver in 250 ccm 1/10-Salzsäure gelöst und mit 38 ccm Eisenchloridlösung (enthaltend 19 g krystallisiertes Eisenchlorid) vermischt; die Lösung färbt sich tiefviolett. Man erwärmt auf 80°, wobei der neue Farbstoff als olivgrünes, krystallinisches Pulver ausfällt.

Man saugt heiß ab, wäscht mit Salzwasser und dann mit 1/10-Salzsäure. Ausbeute 12 g. Man reinigt das Rohprodukt, indem man es in 300 ccm heißen Wassers löst und zum Filtrat 5 ccm 10-fachnormale Salzsäure und hierauf 100 ccm gesättigte Natriumchloridlösung setzt; der Farbstoff fällt schon in der Hitze in glänzenden, grünen Krystallen aus. Man saugt ab, wäscht mit 1/10-Salzsäure, wobei violettbraune Verunreinigungen in Lösung gehen, löst nochmals in heißem Wasser und fällt nun mit etwas konzentrierter Salzsäure das reine Chlorhydrat aus; man saugt ab, wäscht mit Alkohol und Äther und trocknet.

Das „*Cyan-acridiniumorange*“ bildet grüne Krystalle, die schon in kaltem Wasser äußerst leicht — mit violetter Farbe ohne Fluorescenz — löslich sind. Auf Zusatz von verdünnter Salpetersäure fällt das Nitrat selbst aus ganz verdünnten Lösungen in Form von rotbraunen Flocken vollständig aus.

Normale Lauge ist in der Kälte ohne Einfluß; beim Kochen entfärbt sich die Lösung allmählich und scheidet das Tetramethyldiamino-N-methylacridon (s. u.) als schwach rosa gefärbtes Pulver ab. 2-fachnormale Sodalösung verhält sich ähnlich, nur geht die Zersetzung langsamer vorstatten; noch langsamer wirkt konzentriertes Ammoniak ein, die Zersetzung scheint hier außerdem z. T. in anderer Richtung zu verlaufen. Konzentrierte Schwefelsäure löst den Farbstoff mit intensiv heller Farbe und schwach grüner Fluorescenz; beim Verdünnen mit Wasser geht die Farbe über Blau nach Violett über. Methyl- und Äthylalkohol lösen leicht mit violetter Farbe und schwach roter Fluorescenz. Bei der Reduktion mit Zinkstaub in salzsaurer Lösung erhält man eine vollkommen farblose Flüssigkeit, die sich mit Eisenchlorid oder Bleisuper-

oxyd wieder zu dem violetten Farbstoff oxydieren lässt. Oxydiert man mit Kalium-dichromat, so erhält man das *Chromat* des Farbstoffes in Form eines schwer löslichen braunvioletten Niederschlagess.

Das „Cyan-acridiniumorange“ färbt tannierte Baumwolle und Seide in klaren, tiefvioletten Tönen, deren Nuance an die mit Hilfe von Echtneutralviolett B erzielten erinnert (s. Einleitung).

0.1568 g Sbst.: 22.8 ccm N (15°, 751 mm). — 0.1780 g Sbst.: 0.0755 g AgCl.

$C_{19}H_{21}N_4Cl$. Ber. N 16.44, Cl 10.41.

Gef. „, 16.80, „, 10.49.

Cyan-acridiniumorange + Alkali
Darstellung von Tetramethyldiamino-N-methyl-acridon

5 g Farbstoff (s. o.) werden in 500 ccm heißem Wasser gelöst und bei 80° mit 100 ccm *n*-Lauge vermischt; die Temperatur soll 2—3 Minuten bei 80° bleiben. Die violette Farbe hellt sich auf, schlägt nach rosa um und alsbald beginnt ein schwach rötlich gefärbter Niederschlag sich abzuscheiden. Man saugt ab, wäscht gut mit Wasser aus und trocknet auf Ton (3 g). Man krystallisiert aus Alkohol unter Zusatz von etwas Tierkohle um und erhält farblose Nadeln, die bei 275—276° (unkorr.) unzersetzt schmelzen; sie lösen sich in verdünnter Salzsäure erst beim Kochen mit intensiv orangegelber Farbe; beim Erkalten krystallisiert das *Chlorhydrat* in eigelbem Nadelchen aus. Auf Zusatz von Alkalien zu der salzauren Lösung fällt die freie *Base* als kaum gefärbtes, ganz schwach gelbliches Krystallpulver aus.

Die alkoholische Lösung ist farblos und fluoresciert prächtig violett, setzt man zu ihr einige Tropfen *n*-Salzsäure, so färbt sie sich gelb und die violette Fluorescenz schlägt nach Grün um.

Konzentrierte Schwefelsäure löst mit enorm starker, blaugrüner Fluorescenz; die Lösung ist fast ungefärbt, verdünnt man sie mit viel Wasser, so wird sie gelb und die Fluorescenz verschwindet. Die Verbindung ist leicht löslich in kaltem Chloroform (*ganz schwache* violette Fluorescenz), kaltem Essigäther (*sehr starke* violette Fluorescenz), heißem Toluol (*ohne* Fluorescenz), schwer löslich in Äther (*ohne* Fluorescenz) und kaltem Toluol, unlöslich in Ligroin. In Wasser, auch in kochendem, ist sie kaum in Spuren löslich (Unterschied von 3.6-Diamino-*N*-methyl-acridon, S. 1946).

0.1617 g Sbst.: 0.4325 g CO°, 0.1029 g H₂O. — 0.1462 g Sbst.: 19.0 ccm N (18°, 713 mm).

$C_{18}H_{21}N_3O$. Ber. C 73.22, H 7.21, N 14.24.

Gef. „, 72.99, „, 7.07, „, 14.30.

Reduktion von 3.6-Tetramethyldiamino-N-methyl-acridon
in saurer Lösung
(Darstellung von „Bis-Acridiniumorange“)

4 g des Acridonderivates (s. o.) werden in 250 ccm heißem Wasser und 25 ccm *10-n*. Salzsäure bei 70° gelöst. Zu der schmutzig-braungelben Flüssigkeit setzt man auf einmal bei 65° 40 g Zinkstaub und röhrt solange um, bis ein Tropfen der Lösung auf Filterpapier gebracht, dieses hellrosa färbt und die entstehende Randzone nicht mehr eine gelbe, sondern eine dunkelrote Färbung annimmt. Nun wird vom unverbrauchten Zinkstaub abfiltriert und mit 50 ccm *n*-Salzsäure nachgewaschen. Das Filtrat ist in der Durchsicht rötlich gefärbt; es fluoresciert gelb. Man kocht es nun auf, wobei es sich rot färbt, um nach wenigen Minuten metallisch glänzende, rote Krystalle abzuscheiden; man läßt stehen, bis die Flüssigkeit auf etwa 40° abgekühlt ist, saugt ab, wäscht mit *n*-Salzsäure nach und trocknet (3 g).

Das so erhaltene *Zinkdoppelsalz* wird dann in etwa 200 ccm heißem Wasser gelöst, filtriert und mit 8 ccm konzentrierter Salzsäure (1.19 spez. Gew.) versetzt; nach dem Erkalten werden die abgeschiedenen Krystalle von der Mutterlauge getrennt, mit *n*-Salzsäure, Alkohol (wenig!) und Äther gewaschen.

Rote, messingglänzende Nadelchen, leicht löslich in Wasser mit leuchtend rosa Farbe ohne Fluorescenz; die Lösungsfarbe verändert sich nicht auf Zusatz von *n*-Salzsäure, 2-*n*. Schwefelsäure, normale Lauge, konzentriertem Ammoniak, auch nicht beim Kochen mit diesen Agenzien.

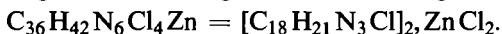
Setzt man verdünnte Salpetersäure zur wäßrigen Lösung, so fällt das *Nitrat* (s. u.) in prächtigen, grünen, bronzeglänzenden Krystallen aus.

In Alkohol ist der Farbstoff in der Wärme leicht löslich mit rosa Farbe ohne Fluorescenz, durch Zusatz von Äther wird er wieder krystallinisch abgeschieden.

Konzentrierte Schwefelsäure löst mit intensiv grüngelber Farbe und hellgrüner Fluorescenz; beim Verdünnen mit Wasser fuchsinrote Färbung ohne Fluorescenz.

Der Farbstoff lässt sich in salzsaurer Lösung mit Zinkstaub zu einer intensiv grün fluoreszierenden, gelb gefärbten Lösung reduzieren, die sich mit FeCl_3 , PbO_2 , *Bichromat*, Wasserstoffsuperoxyd wieder zu dem roten, unveränderten Farbstoff oxydieren lässt²⁵.

0.1733 g Sbst.: 0.3594 g CO_2 , 0.0812 g H_2O . — 0.1791 g Sbst.: 0.1310 g AgCl . — 0.1850 g Sbst.: 0.0195 g ZnO . — 0.1618 g Sbst.: 15.5 ccm N (16° , 745 mm).



Ber. C 56.44, H 5.48, N 10.96, Cl 18.5, Zn 8.54.

Gef. „, 56.56, „, 5.24, „, 10.96, „, 18.1, „, 8.47.

Will man ein zinkfreies Präparat herstellen, so löst man das noch feuchte, rohe Zinkdoppelsalz (aus 4 g Acridon, s. o.) in 500 ccm warmem Wasser, filtriert und versetzt bei $30-35^\circ$ mit soviel verdünnter Salpetersäure, bis eine filtrierte Probe auf Zusatz von Salpetersäure nicht mehr getrübt wird.

Man lässt dann erkalten, löst in kochendem Wasser, versetzt nochmals mit wenig Salpetersäure, kühlt ab, filtriert. Schließlich wird aus Wasser, ohne Zusatz von Salpetersäure, umkristallisiert.

Krystallinisches, grün- bis messingglänzendes, braunrotes Pulver, das sich in Wasser, Alkohol, Chloroform, Essigäther leicht löst; in Äther ist es unlöslich; konzentrierte Schwefelsäure löst mit oranger Farbe; (alle übrigen Eigenschaften siehe beim Zinkdoppelsalz).

Tannierte Baumwolle und Seide wird in feurig-rosaroten Tönen angefärbt. Der Farbstoff ist außerordentlich intensiv und vollkommen alkalibeständig.

0.1774 g Sbst.: 0.4090 g CO_2 , 0.0938 g H_2O . — 0.1569 g Sbst.: 22.9 ccm N (19° , 749 mm).



Gef. „, 62.88, „, 5.92, „, 16.59.

²⁵ Decker und Dunant (B., 42, 1177 (1909)) haben durch Reduktion des Dimethyl-biacridinium-nitrats, das ja die Muttersubstanz unseres „Bis-Tryptaflavins“ und „Bis-Acridiniumoranges“ ist — mit Zink und Eisessig die quat. *N*-Methyl-acridinium-Verbindung erhalten; hier ist also Spaltung des „Doppelmoleküls“ eingetreten.

Über Arseno-stibino- und Arseno-bismuto-Verbindungen*

P. EHRLICH and P. KARRER

Aus der Chem. Abteilung des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.

Den *Azokörpern* stellten sich bis vor kurzem als analoge Verbindungen der Elemente der Stickstoffreihe nur die *Phospho-* und *Arseno-*Verbindungen an die Seite:

R.N: N.R

R.P: P.R

R.As: As.R

von welchen letztere in neuerer Zeit ja eine sehr eingehende Bearbeitung erfahren und große Bedeutung erlangt haben. Der einzige Einwand, der gegen die Analogie dieser 3 Verbindungstypen vorgebracht werden konnte und auch in Lehrbücher¹ übergegangen ist, es möchten nämlich die Phospho- und Arseno-Verbindungen polymolekular sein, ist neuerdings für die Arseno-Verbindungen einwandfrei widerlegt worden² und hat damit wohl auch für die Phospho-Verbindungen die Bedeutung verloren³. Während nun aber die Phospho- und Arsenoverbindungen in manchen Eigenschaften recht übereinstimmen, zeigen die Azokörper im großen und ganzen ein vollständig abweichendes Verhalten; so sind beispielsweise die ersten gegen Oxydationsmittel, Halogen usw. sehr empfindlich, die Azoverbindungen ungemein resistent. Die Azogruppe gehört zu den stärksten Chromophoren, die Arseno- und Phospho-Gruppierungen sind sehr schwache Chromophore. Hier interessiert uns hauptsächlich dieser letztere Unterschied, der jedenfalls sehr bemerkenswert ist. Bekanntlich wird die Farbe gewöhnlich mit dem ungesättigteren Charakter einer Verbindung vertieft, und es wäre deshalb zu erwarten gewesen, daß die unbeständigen Phospho- und Arsenokörper viel tiefere Färbung zeigen würden als die Azo-verbindingen.

Es ist uns nun gelungen, zu zwei neuen interessanten Typen von Verbindungen zu gelangen, die sich den oben genannten Körpern an die Seite stellen, nämlich zu den gemischten *Arsen-Antimon-* und *Arsen-Wismut-*Verbindungen⁴ der Formeln:

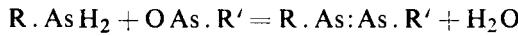
R.As: Sb.R

R.As: Bi.R

(wobei R = aromatischer Rest).

Wir schlagen für die neuen Körperklassen die Bezeichnung *Arseno-stibino-Verbindungen* und *Arseno-bismuto-Verbindungen* vor.

Durch Kondensation von *Arsin* mit *Arsenoxyden* oder *Arsen-dihalogeniden* ist es nach einem Patent der *Höchster Farbwerke*⁵ möglich, zu Arseno-Verbindungen zu gelangen:



Wir haben nun gefunden, daß auch *Stibinoxide*, *Stibindichloride*, oder z. B. auch anorganische *Antimonsalze* des dreiwertigen Metalls sich äußerst leicht mit den Arsinen nach folgenden Gleichungen umsetzen: z. B.

* [Reprinted from *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1913; cf. Bibl. 258.]

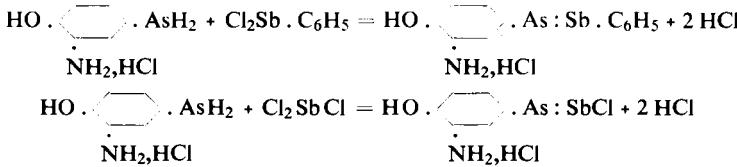
¹ Meyer-Jacobson, II. Bd., 1. Teil, S. 353 und 355.

² A. Michaelis und A. Schäfer, B., 46, 1742—1743 (1913).

³ Wir sind allerdings der Ansicht, daß die Arsenoverbindungen unter Umständen auch polymolekular auftreten können, worauf verschiedene, hier nicht zu erörternde Beobachtungen hinweisen.

⁴ Die Darstellung dieser Verbindungen ist durch Patente der *Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning* in Höchst a. M. geschützt.

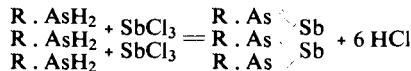
⁵ D. R.-P. 254187.



Ferner ist es uns gelungen, auch *Wismut-trichlorid*, *Wismut-tribromid* usw. mit Arsinen zu den Arseno-bismuto-Verbindungen umzusetzen:



Alle diese Kondensationen erfolgen leicht schon bei gewöhnlicher Temperatur, wenn man z. B. die methylalkoholischen Lösungen der Komponenten vereinigt. Wir haben so die verschiedensten Arsine z. B. mit Phenylstibin-dichlorid, *p*-Acetaminophenyl-stibinoxid, Antimontrichlorid, Wismuttrichlorid umgesetzt. Bei Verwendung der anorganischen Chloride von Antimon und Wismut verläuft die Reaktion allerdings nicht einheitlich, da sich auch 3 Moleküle Arsin mit 2 Mol. SbCl_3 , BiCl_3 nach folgenden Gleichungen zu komplizierteren Körpern — "Polyarseno-stibino-Verbindungen" usw. — zu vereinigen scheinen:



Die *Arseno-stibino*-Verbindungen sind noch recht stabile Körper, ungefähr von den Eigenschaften der Arsenoverbindungen. Von Wasser werden sie auch in der Hitze nicht verändert, von Oxydationsmitteln aber sehr leicht, besonders in alkalischer Lösung, oxydiert. Genau wie die Arsenoverbindungen geben die eine Aminogruppe enthaltenden Arseno-stibino-Körper schwer lösliche, charakteristische Sulfate; in Alkalien sind die gemischten Verbindungen leicht löslich, wenn sie mindestens eine Hydroxylgruppe enthalten.

Die *Arseno-bismuto*-Verbindungen sind dagegen schon recht instabile Substanzen. Bei der relativ großen Verschiedenheit der Elemente Arsen und Wismut und der hierdurch bedingten Spannung im Molekül ist es auch leicht erklärlich, daß die doppelte Bindung zwischen diesen fremden Atomen nicht allzu fest sein kann. So werden die Körper schon beim bloßen Kochen mit Wasser unter Entfärbung zerstellt. Durch Oxydationsmittel, schon durch den Sauerstoff der Luft, werden sie äußerst leicht oxydiert. Eine Arseno-bismuto-Verbindung, die einige Monate der Luft ausgesetzt war, war vollständig weiß geworden.

Die Farbe der *Arseno-stibino*-Verbindungen ist gelbbraun bis dunkelbraun, diejenige der *Arseno-bismuto*-Körper tief schwarz.

Es ergibt sich hier also wieder die bemerkenswerte Tatsache, daß die Farbe der Verbindungen um so tiefer wird, je ungesättigter die Moleküle sind.

In der kürzlich erschienenen D. R.-P.-Anmeldung C. 21 428 IV 12q sind nun auch die *Stibino*-Verbindungen $\text{Aryl} \cdot \text{Sb} : \text{Sb} \cdot \text{Aryl}'$ beschrieben worden. Wir haben diese Körper früher ebenfalls in Händen gehabt, verzichten aber in Anbetracht der Veröffentlichung der Patentanmeldung auf die Beschreibung dieser Substanzen. Es sind demnach heute also 6 Typen bekannt, die analog den Azoverbindungen konstituiert sind:



In dieser Reihe stellt die P:P-Gruppe das schwächste Chromophor dar. Die Farbe vertieft sich über die gelben Arsino- zu den gelb-braunen bis orangefarbigen

Arseno-stibino-, dunkelbraunen Stibinobis zu den schwarzen Arseno-bismuto-Verbindungen.

Hand in Hand wächst der ungesättigte Charakter. Auf der andren Seite der Phosphoverbindungen stehen die Azokörper mit dem starken Chromophor .N:N. Diese nehmen also in der ganzen Reihe eine eigenartige Sonderstellung ein.

MICHAELIS beschreibt auch Phosphazo-Verbindungen, z. B. *Phosphazobenzol-chlorid*⁶ mit der Formel C₆H₅.N:P.Cl. Wir glauben jedoch nicht, daß diese Formulierung richtig ist — u. a. weil die Substanz farblos ist —, sondern möchten der Verbindung in Analogie zu den Diazochloriden folgende Struktur C₆H₅.N:P

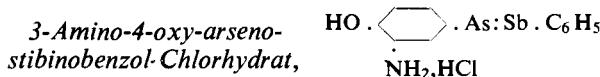
Cl

zuschreiben, immerhin vorausgesetzt, daß ihr die einfache Molekülgröße zukommt.

Im experimentellen Teil werden wir nur einige Repräsentanten dieser neuen Verbindungstypen beschreiben, die uns aus pharmazeutischen Gründen besonders interessiert haben und deshalb eingehender untersucht worden sind.

Die Arseno-stibino-Verbindungen zeigen bemerkenswerte *Heilwirkung* gegenüber mit *Trypanosomen* infizierten Tieren, und zwar ergab von den im experimentellen Teil dieser Arbeit beschriebenen Substanzen das 3-Amino-4-oxy-arseno-4'-acetamino-stibinobenzol-Chlorhydrat den günstigsten Effekt. Die genauen Daten sollen später an anderer Stelle mitgeteilt werden.

Experimenteller Teil

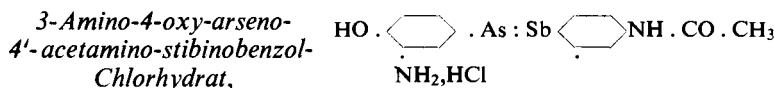


1.9 g *3-Amino-4-oxy-phenylarsin*⁷ werden in 30 ccm Methylalkohol, dem ca. 1 ccm 10-fachnormaler alkoholischer Salzsäure zugesetzt ist, unter Ausschluß von Sauerstoff gelöst. Hierauf vereinigt man die Flüssigkeit mit einer methylalkoholischen Lösung von 2.7 g reinstem *Phenyl-stibindichlorid*⁸. Die Farbe der Lösung schlägt augenblicklich nach Braun um. Man röhrt nun in 500 ccm Äther ein, nutscht den ausgeschiedenen, braunen, amorphen Niederschlag ab, wäscht ihn mit absolutem Äther aus und trocknet ihn im absoluten Vakuum. Der Körper stellt ein braunes, amorphes Pulver dar, das sich in Methylalkohol, Wasser, verdünnter Salzsäure, kaustischen Alkalien leicht auflöst. Die salzaure Lösung gibt mit Schwefelsäure einen schwer löslichen Niederschlag des Sulfates.

Wegen der Unmöglichkeit, diese amorphen, leicht zersetzbaren Arseno-stibino- und Arseno-bismuto-Verbindungen einer Reinigung durch Umkrystallisieren oder Umfällen zu unterziehen, ist es selbstverständlich äußerst schwer und oft unmöglich, analysenreine Substanzen zu gewinnen. Wir konnten deshalb auch nur in den wenigsten Fällen einigermaßen stimmende Analysenzahlen erhalten. Die vorliegende Verbindung gab folgende Werte:

0.1732 g Sbst.: 0.2140 g CO₂, 0.0698 g H₂O. — 0.3102 g Sbst.: 0.1206 g Mg₂As₂O₇.
— 0.2388 g Sbst.: 0.0837 g Sb₂O₄.

C₁₂H₁₂ONClAsSb (416). Ber. C 34.6, H 2.8, As 18.0, Sb 28.8.
Gef. „ 33.7, „ 4.4, „ 18.76, „ 27.7.



⁶ B., 27, 495 (1894).

⁷ D. R.-P. 254187.

⁸ Hasenbäumer, B., 31, 2911 (1898).

1.64 g *p*-Acetamino-phenyl-stibindijodid⁹

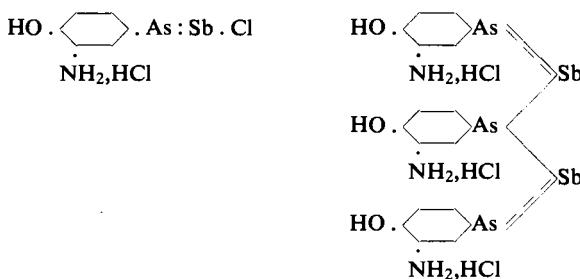


werden in 40 ccm Eisessig unter Erwärmung gelöst, hierauf die Lösung abgekühlt und mit einer Lösung von 0.8 g *3-Amino-4-oxy-phenyl-arsin* in salzaurem Methylalkohol vereinigt. Die Flüssigkeit wird dunkelbraun. Man läßt sie in Äther einfließen, wobei die Arsenostibinoverbindung in dunkelbraunen Flocken ausfällt. Amorphes, in Wasser, Methylalkohol leicht lösliches Pulver, auch in Natronlauge klar löslich.

0.3150 g Sbst.: 0.1085 g $Mg_2As_2O_7$. — 0.2512 g Sbst.: 0.0784 g Sb_2O_4 .
 $C_{14}H_{15}O_2N_2ClAsSb$ (473.7). Ber. As 15.84, Sb 25.3.
Gef. ... 16.63, ... 24.6.

Verbindungen aus 3-Amino-4-oxy-phenyl-arsin und Antimontrichlorid

Eine salzsaure, methylalkoholische Lösung von 2g 4-Oxy-3-aminophenyl-arsin wird mit einer Lösung von 2.45 g Antimontrichlorid in Methylalkohol vereinigt. Die rotbraun gewordene Flüssigkeit lässt man in dünnem Strahl in Äther fließen, nuscht den braunen, flockigen Niederschlag ab und trocknet ihn nach dem Waschen mit Äther im Vakuum. Der Körper ist sehr leicht löslich in Wasser, Alkali, verdünnter Salzsäure, Methylalkohol, Glycerin, Glykol usw. Nach der Analyse scheint er jedoch kein einheitliches Produkt zu sein, sondern die beiden folgenden Substanzen im Gemenge zu enthalten:

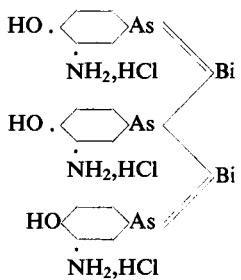


Arseno-bismuto-Verbindung aus 3-Amino-4-oxy-phenyl-arsin und Wismut-trichlorid

1 g 3-Amino-4-oxy-phenyl-arsin wurde in 40 ccm Methylalkohol und etwas alkoholischer Salzsäure gelöst und unter Sauerstoffabschluß mit einer Lösung von 1.2 g BiCl₃ in Methylalkohol vereinigt. Die Flüssigkeit nimmt eine schwarze Farbe an. Man läßt in 500 ccm Äther einfließen, saugt den ausgefallenen, schwarzen Niederschlag ab, wäscht mit Äther und trocknet im Vakuum. Die Substanz ist sehr leicht löslich in Methylalkohol, Glycerin, weniger gut in Wasser. Doch löst sie sich darin ebenfalls klar auf, wenn sie vorher mit Methylalkohol angefeuchtet wurde. Sie ist ferner sehr leicht löslich in Alkali, wodurch auch der Beweis erbracht ist, daß sie kein mechanisch beigemengtes, anorganisches Wismutsalz mehr enthält. Die wäßrige Lösung zersetzt sich bereits beim Kochen unter Entfärbung. Durch Oxydationsmittel, z. B. Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung, wird sie momentan unter Bildung von 3-Amino-4-oxy-phenyl-arsinsäure und Bi₂O₅ oxydiert.

Nach der Analyse scheinen 3 Arsinmoleküle mit 2 Mol. BiCl_3 zu folgender Verbindung zusammengetreten zu sein:

⁹ z. B. zugänglich nach der D. R.-P.-Anmeldung C. 214428 IV/120.



0.2902 g Sbst.: 0.1186 g $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$. — 0.1788 g
 Sbst.: 0.0866 g Bi_2S_3 .
 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Cl}_3\text{As}_3\text{Bi}_2$. Ber. As 20.9, Bi 38.7.
 Gef. ,, 19.7, ,, 39.3.

Experimentelle Chemotherapie*

P. EHRLICH and R. GONDER

EINLEITUNG

Die experimentelle Chemotherapie, die Wissenschaft, die sich mit der Wirkung und dem Wirkungsmechanismus chemischer Substanzen und vornehmlich der Arzneimittel auf die lebende Zelle, insbesondere aber auf die Krankheitserreger zu beschäftigen hat, ist eine neue Forschungsmethode, die erst in den letzten Jahren zu einer „eigenen“ Wissenschaft geworden ist. Es galt vor allem die richtige Grundlage zu schaffen für eine wirklich rationelle Verwendung der Arzneimittel, chemische Mittel ausfindig zu machen, die sich als spezifisch, d. h. gegen den Krankheitserreger gerichtet erweisen. Schon THEOPHRASTUS PARACELSUS hat darauf hingewiesen, daß man bei Bekämpfung einer Krankheit die Krankheitsursachen anpacken muß.

Die Vorbedingungen für diese Wissenschaft waren bereits gegeben durch die hervorragenden Arbeiten eines R. KOCH, eines L. PASTEUR und manches anderen verdienstvollen Forschers. Die großen Entdeckungen auf dem Gebiete der pathogenen Mikroorganismen, die Vervollkommnung in der Technik der Mikroskopie, die Ausdifferenzierung der Zellen und Parasiten durch bessere Fixationen und Färbungen, das eingehende Studium der Krankheitserreger, der Entwicklungsgeschichte, des Generations- und Wirtswechsels, die Übertragung der Krankheiten auf Laboratoriumstiere trugen naturgemäß dazu bei, schneller und tiefer in das Studium der Krankheiten und ihrer Erreger einzudringen und somit auch bessere Wege für eine rationelle Bekämpfung zu finden. Von besonderer Bedeutung war auch die Entdeckung der Antitoxine durch BEHRING geworden, die ja bekanntlich im Diphtherieserum ein ideales Heilmittel bilden. Damit war auch der Weg gegeben durch aktive oder passive Immunisierung Krankheiten zu bekämpfen. Und gewiß hat auch die Serumtherapie sich schon bei vielen Infektionskrankheiten bewährt.

Aber gar viele Krankheiten und gerade die schwersten, besonders chronisch rekurrierender Art, wie sie vor allem durch Protozoen oder durch Protozoen nahestehende Mikroorganismen verursacht werden, konnten auf serumtherapeutischem Weg nur äußerst schwer, in den meisten Fällen gar nicht beeinflußt werden. Und so mußte zu anderen Mitteln gegriffen werden, zu chemischen, um die Krankheit an der Wurzel, am Erreger, zu fassen. An Stelle der Immunsera treten dank dem großen Fortschritt unserer Chemie chemische Mittel. Es lag das ja auch nahe, und es ist bekannt, daß von alters her Chinin und Quecksilber in der Medizin Verwendung fanden. Auch wußte man, daß viele chemische Mittel als Desinfektionsmittel zur Abtötung schädlicher Bakterien oder anderer der menschlichen Kultur feindlicher Organismen, Pflanzen und Tiere benutzt wurden. Aber bei der Wirkung solcher desinfizierender Agenzien auf den menschlichen oder tierischen Körper kommt eine ganze Reihe von Faktoren in Betracht, die für eine Desinfektion außerhalb eines Organismus ohne Belang sind. Der bekannte Versuch von R. KOCH, Laboratoriumstiere mit Sublimat von Milzbrandinfektionen zu heilen, resp. den Organismus zu sterilisieren, mußte scheitern, da die vom Tierkörper vertragene Dosis nicht ausreichte, die Bakterien zu töten. Das Sublimat zeigte eine größere Affinität zu den Körperzellen als zu den Bakterienzellen. Und so ist es auch eine Hauptaufgabe der

* [Reprinted from *Handb. path. Protozoen*, Leipzig: Barth, 1914; cf. Bibl. 268.]

Chemotherapie, besondere Mittel zu finden, die eine größere Affinität zu den körper- „fremden“ Zellen, den Bakterien und Parasiten, besitzen.

Damit war die Zusammenarbeit von Chemie und Biologie und Tierexperiment gegeben. In systematischer Weise chemische Substanzen ausfindig zu machen, d. h. die Beziehungen von Konstitution chemischer Heilmittel und Wirkung im Organismus richtig zu erkennen, um darauf wirkungsvoll weiterzubauen zu können, ist die Kunst des Chemotherapeutikers.

EHRLICH's Auffassungen über den ganzen Wirkungsmechanismus der Zelle und der Arzneimittel gehen schon zurück auf seine ältesten Arbeiten über die Verteilung gewisser Farbstoffe im tierischen Organismus. Schon damals gelangte er zu den bestimmten Anschauungen, daß die Körperzellen je nach ihrer Art zu Farbstoffen bestimmte Verwandtschaft zeigen. Gewisse Mittel, wie das Eosin, treten nur mit den Körperflüssigkeiten in Wechselbeziehungen und färben das ganze Gewebe des Körpers gleichmäßig, andere, wie das Neutralrot, färben nur Zellgranula, und wieder andere, wie das Methylenblau, zeigen eine spezifische Verwandtschaft zu dem Nervengewebe. Je nach der Konstitution der Farbstoffe waren auch die Lokalisationen im tierischen Körper verschieden. Und so unterschied EHRLICH schon *polytrop*, *lipotrop* und *neurotrop* Farbstoffe. Weitere langjährige Untersuchungen über Toxine und Antitoxine führten ihn zu den bekannten Prinzipien der primären Verankerung der Toxine und zur Seitenkettentheorie der Zellen und der verschiedenen Gruppen der Moleküle, zu dem Begriff der „Zellrezeptoren“. Die Anschauungen über Rezeptoren auch auf chemische Körper zu übertragen, konnte EHRLICH erst nach einem weiteren gründlichen Studium über die Wirkungsweise gewisser Arzneimittel auf Trypanosomen und zwar auf einem Umweg, der über die sogenannten arzneifesten Trypanosomenrassen führte. Gleichwohl hatte bereits LANGLEY EHRLICH's Anschauungen der Rezeptoren für chemische Substanzen übernommen und in dem Vorhandensein von besonderen rezeptiven Substanzen in der Muskelzelle eine Erklärung für die Wirkungsweise bestimmter Alkaloide gesehen.

EHRLICH hat dann auch seine Anschauungen der Zellrezeptoren auf Grund systematischer Untersuchungen auf chemische Körper ausgedehnt und gelangte so zu den „Chemozeptoren“. „Im Protoplasma des Parasiten sind gewisse Gruppierungen vorhanden, die imstande sind, sich mit gewissen Gruppierungen der Arzneimittel zu verbinden.“

Allgemeine Grundprinzipien der Chemotherapie

PARASITOTROPIE; ORGANOTROPIE

Bei der Immuno- oder Serumtherapie handelt es sich ausschließlich um komplizierte Reaktionsprodukte des menschlichen oder tierischen Organismus, um die verschiedenartigen Antikörper, die eine strenge Spezifität besitzen, und die sich nur gegen die Bakterien und Parasiten oder deren giftige Stoffe wenden. Sie sind also ausschließlich „parasitotrop“ und üben keinen schädigenden Einfluß auf den Organismus aus. Eine Serumtherapie wird daher auch immer, wenn sie eben anwendbar ist, einerlei ob in aktiver oder passiver Form, eine ideale Therapie bleiben. Wie schon oben gesagt, versagt jedoch die Immunotherapie in vielen Fällen, da nicht eine erfolgreiche Antikörperbildung möglich ist. Und hier tritt die Chemotherapie ein, um mit chemischen Mitteln dem Organismus zu helfen. Es ist natürlich, daß sich hierbei Immuno- und Chemotherapie in sehr wichtigen Punkten treffen, die Chemotherapie vor allem auch eine schnelle Auslösung von Antikörpern zur Folge hat und so direkt und indirekt auf doppelte Weise ihre Wirkung entfaltet.

Alle Substanzen, die wir in der Chemotherapie zu solchen Heilzwecken verwenden, sind aber Gifte, nicht solche parasitotrope Stoffe, wie die vom Körper produzierten Antikörper, die die Organe ganz und gar unberührt lassen. Solche Gifte sind auch

imstande, den Körper selbst zu schädigen, wenn sie in gewissen Dosen verabfolgt werden.

Wie EHRLICH in seinen Vorträgen stets hervorhob, wird das ganze Gebiet der Chemotherapie von einem wichtigen Grundsatz beherrscht: „*Corpora non agunt nisi fixata.*“ Das heißt: *Die Krankheitserreger können nur von solchen Stoffen abgetötet werden, zu denen sie eine gewisse Verwandtschaft zeigen, vermittels derer sie auch von den Bakterien oder Parasiten verankert werden.* Sie müssen also möglichst stark parasitotrope Eigenschaften besitzen. Alle diese chemischen Mittel aber sind auch mehr oder weniger organotrop, d. h. sie haben auch Verwandtschaft zu dem Organismus oder dessen lebenswichtigen Organen. Praktisch kann daher nur eine solche Chemotherapie von Nutzen sein, die solche Substanzen ausfindig machen kann, für die Parasitotropie und Organotropie in einem richtigen Verhältnis stehen.

Für die Heilmittel gibt es also bestimmte Grenzwerte der vom Organismus ertragenen Dosen. Es ist leicht möglich, daß ein Heilmittel wohl parasitotrope Eigenschaften besitzt, die Krankheitskeime abtötet, dabei aber auch den die Infektsträger beherbergenden Organismus abtötet. Parasitotropie und Organotropie sind hier gleich stark mächtig. Eine unter der toxischen Dosis liegende Dosis vermag keine abtötende Wirkung auszulösen. Das Verhältnis von *Dosis curativa* und *Dosis toxica*

$\frac{C}{T}$ ist gleich 1. Ein derartiger Heilstoff ist praktisch ohne irgendwelche

Bedeutung. Am idealsten wäre natürlich ein solcher chemischer Stoff, dessen *Dosis toxica* annähernd gleich [∞] ist, so daß der Quotient „Q“ aus C und T weit [kleiner] als 1 ist. Es hängt dies naturgemäß sowohl von den zu treffenden Parasiten oder Bakterien ab, als auch vom Organismus. Für die Organismen verschiedener Tierarten und wahrscheinlich auch verschiedener Menschenrassen werden die toxischen Dosen sehr variieren. Und ebenso wird die *Dosis curativa* je nach dem Krankheitserreger eine sehr variable sein. Für die Hühnerspironemose beim Huhn ist bei Anwendung von Salvarsan der Quotient äußerst günstig $Q = \frac{C}{T}$ etwa gleich 0,02, die

Dosis toxica also fünfzigmal so groß als die *Dosis curativa*. Für die experimentelle Rekurrens bei Mäusen gestaltet sich der Quotient etwas ungünstiger, als er ca. 0,25 beträgt. Für eine Naganainfektion der Maus mit einem Stamm, den wir als MORGENROTH-Stamm bezeichnen, gestaltet sich der Quotient $\frac{C}{T}$ wesentlich besser als für die Hühnerspironemose bei Anwendung von Salvarsan oder Neosalvarsan, etwa $1/60$ bis $1/70$.

Es hat also eine große praktische Bedeutung, einen möglichst günstigen Quotienten von *Dosis curativa* und *Dosis toxica* zu erreichen.

NUTRIZEPTOREN; SERUMFESTIGKEIT

Es wurde bereits auf den Zusammenhang von Immuntherapie und Chemotherapie hingewiesen und unter anderem auch erwähnt, daß chemische Agenzien dadurch, daß sie Parasiten abtöten, Antikörper produzieren. Es wird sich daher verloren, auf diese Vorgänge etwas näher einzugehen, da sie bei chemotherapeutischen Arbeiten immer mit in Rechnung gezogen werden können. Wie jede Zelle, so besitzt auch der Parasit besondere Zellkomponenten, welche befähigt sind, Nährstoffe aufzunehmen und zu assimilieren, und welche von EHRLICH als „*Nutrizeptoren*“ bezeichnet werden. Außer solchen Zellkomponenten, die nur den einfachsten Funktionen, wie der Aufnahme von Fettsubstanzen oder Zuckerarten dienen und nicht die *Bildung spezifischer Antikörper* verursachen, gibt es auch solche, und dieselben dienen wohl der Aufnahme komplizierter Stoffwechselprodukte (Eiweißkörper),

welche nach ihrer Abtötung oder Resorption spezifische Antikörper im Blut erscheinen lassen. Tötet man durch ein geeignetes Agens auf chemotherapeutischem Wege eine bestimmte Anzahl von Krankheitserregern im Blute ab, so entstehen Antikörper, welche ihrerseits imstande sein können, den Rest der Parasiten zu vernichten. Diese spezifischen, parasitenfeindlichen Antikörper werden unter Umständen durch kleinere Dosen des Heilstoffes erreicht, die nicht genügen würden, die gesamte Zahl der Parasiten auf einmal abzutöten. In der Tat gibt es klassische Beispiele für eine derartige Therapie bei der Behandlung der Frambösie und der Hühnerspironemosis. Durch geringe Dosen wird bei der Frambösie dadurch eine Sterilisatio magna erreicht, daß die beiden Komponenten, Heilmittel und die durch das Heilmittel verursachte Antikörperbildung, zusammenwirken.

Die gleiche *Therapia sterilans magna* findet man auch bei der Hühnerspironemosis. Wenn von 1000 Parasiten 900 durch das Heilmittel abgetötet werden, so erliegt die Nachlese (100) der erzeugten Antikörperwirkung. Der Heilerfolg kann allerdings rascher zu Wege gebracht werden, wenn eben höhere Heildosen verwendet werden, die entweder eine vollständige Sterilisierung zur Folge haben (*Therapia sterilans magna*) oder wenigstens soviele Antikörper durch die vom Agens verursachte Abtötung hervorrufen, daß der Heileffekt der gleiche bleibt.

Es hat sich aber gezeigt, daß sich besonders protozoische Krankheitserreger (Trypanosomen) gar nicht selten der parasitiziden Wirkung der Antikörper zu entziehen vermögen und sich allmählich den Antikörpern so anpassen, daß dieselben ihnen nichts mehr antun können; mit anderen Worten: *die Parasiten sind serumfest geworden*. Derartige serumfeste Parasitenstämme sind also in der Art ihrer Nutrizioporen von normalen Ausgangsformen sehr wesentlich verschieden. Bei ihnen kommt der Nutriziopor nicht mehr derart zur Geltung, daß er in Form von charakteristischen Antikörpern in das Blut tritt, sondern ihnen muß dieser Rezeptor fehlen. FRANKE zeigte, daß ein mit einem chemischen Agens von Trypanosomen geheilter Affe wohl wieder, allerdings mit einer sehr verlängerten Inkubationszeit, mit dem gleichen Trypanosomenausgangsstamm zu infizieren war. Nach Abtötung der Trypanosomen hatte das Serum des Affen eine abtötende Wirkung auf Trypanosomen des Ausgangsstammes bei Mäusen. Die Trypanosomen im Affen mußten also eine Abänderung erfahren haben, weil sie vom Serum nicht mehr geschädigt werden konnten. Ähnliche Versuche machten auch KLEINE, MESNIL, LEVADITI, LEBOEUF, u. a. Weitere Experimente zeigten, daß sich auf andere Art derartige serumfeste Stämme einfacher und leichter gewinnen lassen, indem man beispielsweise mit Trypanosomen infizierte Mäuse mit ungenügenden Heildosen behandelt, wie mit nicht voll sterilisierenden Dosen von Atoxyl, Arsenophenylglycin, Salvarsan oder auch Farbstoffen. Auf eine mehr oder weniger lange Zeit verschwinden die Parasiten aus dem Blutkreislauf. Einige, nicht von dem Agens getroffene Parasiten, die in den Organen und Kapillaren versteckt, sich der abtötenden Wirkung des Chemikaliums und auch der Antikörperwirkung entziehen konnten, treten erst nach einer geraumen Zeit, je nach dem Anpassungsvermögen, im Blute wieder auf, um dann so den Tod des Tieres hervorzurufen. Ausgangsstamm und auf eben erwähnte Weise erzeugter Rezidivstamm gehen, auf Mäuse übertragen, gleichmäßig an und führen fast zu gleicher Zeit den Tod des Tieres herbei. Die Parasiten haben also eine wesentliche biologische Abänderung erfahren, indem sie serumfest geworden sind. Ein solcher Rezidivstamm behält seine einmal angenommene Abänderung bei und vererbt sie durch jahrelange Passagen hindurch, ohne sich im geringsten zu ändern. *Die biologische Abänderung muß also nicht oberflächlicher Art sein und ist durch ihre Festigkeit gegen die durch den Ausgangsstamm erzeugten Antikörper wohl charakterisiert*. EHRLICH hat unter Mitarbeit von ROEHL und GULBRANSON nach vielen varierten Experimenten für das Wesen dieses Vorganges eine Erklärung gegeben, wie folgt:

„In dem Ausgangsstamm ist eine bestimmte einheitliche Art von Nutrizeptoren, die wir als Gruppe „A“ bezeichnen wollen, in reichem Maße vorhanden. Werden nun die Parasiten innerhalb des Mäuseorganismus abgetötet und aufgelöst, so wirkt die Gruppierung „A“ als Antigen und erzeugt nun einen Antikörper, der seiner Entstehung nach Verwandtschaft zur Gruppe „A“ besitzt. Wenn man nun lebende Parasiten, sei es im Reagenzglas, sei es *in vivo* mit diesem Antikörper in Berührung bringt, so wird derselbe von den Trypanosomen verankert. Unter dem Einfluß dieser Besetzung erleiden *in vivo* die Parasiten diejenige biologische Abänderung, die zu dem Rezidivstamm überführt. Diese Abänderung geschieht in der Weise, daß in dem neuen Stamm die ursprüngliche Gruppierung „A“ verschwindet und dafür eine neue Gruppierung, die als „B“ bezeichnet werden möge, auftritt. Daß in dem Rezidivstamm eine neue Gruppierung vorhanden ist, ist in folgender Weise ersichtlich: infiziert man zwei Mäuse mit dem Rezidivstamm, Träger der Gruppierung „B“, heilt sie komplett und infiziert die eine Maus mit dem Ausgangsstamm, die andere mit dem Rezidivstamm selbst, so geht die Nachimpfung mit dem Ausgangsstamm, Träger der Gruppierung „A“, glatt an, während die Nachinfektion mit dem Rezidivstamm zunächst versagt. Es geht daraus hervor, daß Ausgangsstamm und Rezidivstamm desidentisch sind oder zwei verschiedenen funktionierende Gruppen besitzen müssen. Wir haben hier also einen typischen Fall immunisatorisch erzeugten Rezeptorenschwundes unter Bildung einer ganz neuen Rezeptorenart.

Ob man diese Veränderung als eine Mutation oder Variation bezeichnen will, ist wohl von geringer Bedeutung, die Hauptsache ist, daß sie bewußt künstlich erzeugt werden kann und daß sie vererblich ist. Bei dem großen Interesse aber, das gerade dieses Problem in der Biologie und Entwicklungsgeschichte hat, haben wir uns bemüht, ein näheres Verständnis dieses Vorganges zu gewinnen.

Zunächst galt es hierbei festzustellen, in welcher Weise die Trypanosomenantikörper die Parasiten beeinflussen. Der gewöhnlichen Annahme der Immunitätslehre entsprechend könnte man voraussetzen, daß diese Antikörper direkte Giftwirkungen auslösen, also toxophore oder trypanolytische Gruppen enthalten, und daß somit die Verankerung als solche eine Schädigung resp. Abtötung der Zelle auslösen müßte. Das ist aber, wie ich und meine Mitarbeiter uns überzeugt haben, nicht der Fall. Im Gegensatz zu den gewöhnlichen Trypanosomenstämmen, die nur eine einheitliche Gruppierung „A“, „B“ oder „C“ usw. enthalten und die daher als „Unionen“ bezeichnet werden mögen, kommen andere Stämme vor, die gleichzeitig zwei Gruppierungen, z. B. „A“ und „B“ in ihrem Protoplasma besitzen und daher „Binionen“ genannt sein mögen. Läßt man auf einen solchen Binio „A“—„B“ den isolierten Antikörper „A“ oder „B“ wirken, so findet hierdurch nicht die mindeste Schädigung des Wachstums statt. Dieselbe erfolgt erst dann, wenn gleichzeitig der Parasit von den beiden Antistoffen okuliert wird. Es folgt daraus, daß die Anwesenheit von Antikörpern keine direkte toxische Wirkung auf die Trypanosomen ausübt, sondern es scheint aus diesem dreifachen Versuch hervorzugehen, daß der Antikörper nur dadurch wirkt, daß er durch die Besetzung der betreffenden Gruppe die Zufuhr der Nährstoffe verhindert. Daher kann, wenn in dem Binio „A“—„B“ die Gruppierung „A“ durch den Antikörper verschlossen wird, der Parasit mittels seiner Gruppierung „B“ weiter vegetieren. Es ist hiermit auch der Nachweis erbracht, daß die Gruppierungen „A“ und „B“ im wesentlichen als Nutrizeptoren aufzufassen sind. Ist die Menge des Antikörpers sehr groß, so kann der Parasit sich überhaupt nicht mehr ernähren und stirbt ab. Man kann sich davon am einfachsten überzeugen, wenn man die Parasiten mit verschiedenen Mengen Serums im Reagenzglas mischt. Bei den hohen Konzentrationen, die die Ernährungszufuhr vollkommen abbinden, erfolgt eine Abtötung der Parasiten, dagegen bildet sich ein Rezidivstamm bei den schwächeren Konzentrationen, die eine *vita minima* gestatten, in welcher die Mutation erfolgen kann. Diese Mutation ist also aus-

schließlich auf *Hunger des Protoplasma* zurückzuführen, unter dessen Einfluß neue potentielle Anlagen des Trypanosomens zur Entfaltung kommen. Ich bezeichne daher derartige Antikörper, wie wir sie eben gesehen haben, und die rein antinutritiv wirken, als „*athreptische*“, und glaube, daß diese nicht nur bei den Bakterien, sondern auch in der Biologie eine außerordentlich große Rolle spielen dürften.“ (Siehe Nachtrag.)

Chemozeptoren, Arzneifestigkeit und Ergänzungen über Chemozeptoren

CHEMOZEPTOREN; ARZNEIFESTIGKEIT

Wie bereits gesagt wurde, verstehen wir unter Chemozeptoren bestimmte Gruppierungen im Protoplasma, die imstande sind, bestimmte chemische Substanzen zu fesseln oder gewisse Gruppierungen (dreiwertiges Arsen usw.) zu verankern. Der richtige Beweis, daß es sich dabei um eine wirkliche präformierte Bildung handelt, konnte aber erst durch sehr ausgedehnte Experimente an den sogenannten arzneifesten Stämmen erbracht werden, da es sich dabei um eine bestimmte Funktion handelt, die ganz spezifisch abgeändert und variiert werden konnte. Als die geeigneten Parasiten erwiesen sich dabei die Trypanosomen, die auf die für chemotherapeutische Arbeiten geeignetsten Laboratoriumstiere wie Mäuse, Ratten usw. sehr leicht zu übertragen sind.

Drei Klassen von verschiedenen Heilstoffen waren für die Aufklärung der Chemozeptoren die geeignetsten:

1. die Gruppe der Arsenikalien (in der historischen Reihenfolge), arsenige Säure, Atoxyl (Arsanilsäure), Arsacetin und Arsenophenylglyzin, Salvarsan und Neosalvarsan und auch Antimonialien;
2. die Gruppe der sogenannten Azofarbstoffe, das von WEINBERG hergestellte Trypanrot (von EHRLICH und SHIGA untersucht) und das von MESNIL eingeführte Trypanblau;
3. bestimmte basische Triphenylmethanfarbstoffe, Fuchsin, Methylviolett, Pyronin u. a.

EHLICH und seinen Mitarbeitern ROEHL, FRANKE und BROWNING ist es gelungen, gegen diese trypanosomeneidlichen Medikamente besondere Stämme zu züchten, die durch höchsterträglichste Dosen dieser Substanzen auch nicht im geringsten mehr beeinflußt werden konnten. Die durch eine sukzessive Behandlung mit den Medikamenten erzeugten arzneifesten Stämme zeichneten sich vor allem durch eine ausgesprochene Stabilität der einmal angenommenen Eigenschaft aus. Ein Trypanosomenstamm behält die Festigkeit über viele Jahre hindurch durch Hunderte von Passagen bei, einerlei ob dieselbe durch ein und dieselbe Tierspezies wie Maus oder Ratte oder durch viele Tierspezies, Ratten, Kaninchen, Hunde usw. durchgehen.

Ein weiteres Charakteristikum ist eine strenge Spezifität der Arzneifestigkeit, die darin besteht, daß z. B. ein gegen Fuchsin gefestigter Trypanosomenstamm nicht allein fest gegen Fuchsin ist, sondern auch gegen alle Verwandte des Fuchsin, so z. B. gegen Malachitgrün. Die Spezifität beschränkt sich also nicht auf die Einzelverbindung, sondern ist auf die ganze chemische Gruppierung, der die chemische Substanz angehört, ausgedehnt. Die gleiche Spezifität haben auch die gegen Arsenikalien oder gegen die sauren Azofarbstoffe aus der Benzopurpurinreihe, Trypanrot und Trypanblau gefestigten Trypanosomenstämme. Ein gegen Arsenikalien gefestigter Stamm ist nur gegen Arsenikalien fest, nicht aber gegen die beiden anderen Klassen.

Es war damit bewiesen, daß die Festigung eine ganz spezifische sein mußte, und daß im Parasitenkörper gegenüber diesen drei Klassen drei streng von einander geschiedene Zellfunktionen vorliegen mußten. In der Zelle müssen demnach bestimmte Gruppierungen vorhanden sein, Chemozeptoren, welche für eine bestimmte Klasse von Chemikalien eine bestimmte Verwandtschaft besitzen und dieselben zu verankern ver-

mögen. Eine Arzneifestigkeit entsteht nur dann, wenn der Chemozeptor eine nur rein chemisch zu denkende Herabminderung der Affinität zur betreffenden Arznei, resp. zu den an dem Heilstoff befindlichen Gruppierungen erfährt.

Aus diesen Erwägungen werden auch am leichtesten die in vitro-Versuche erklärt, daß z. B., wie dies NEVEN zeigte, arsenfeste Trypanosomenstämme weit größere Mengen von Arsenikalien nötig haben, als normale arsenempfindliche Stämme. Denn die geringe Avidität kann nur eben durch einen entsprechenden Überschuß der Arsenikale überwunden werden, wenn die zur Abtötung der Parasiten notwendige Menge schließlich verankert werden soll. So unterscheidet EHRLICH spezifisch verschiedene Rezeptoren, den Arsenozzeptor, der nur auf ein dreiwertiges Arsen eingestellt ist, den Aceticozeptor, der den Essigsäurerest an sich fesselt, einen Orthoamidophenolozzeptor, der die Fesselung des bekannten Salvarsans bildet und noch viele andere mehr. Die Kenntnis der verschiedensten Chemozeptoren ist die unumgängliche Voraussetzung einer erfolgreichen Chemotherapie, ist das, was EHRLICH mit dem Studium der therapeutischen Biologie der Parasitenzelle versteht. Und je mehr verschiedene Chemozeptoren nachgewiesen werden können, um so größer wird auch die Möglichkeit einer erfolgreichen Chemotherapie sein. Dazu kommt noch, daß bestimmte Chemozeptoren nicht einer einzigen Parasitenart angehören, sondern ganz verschiedenen Parasitenarten zukommen können. Ein Beispiel ist der Orthoamidophenolozzeptor des Salvarsans, der die Wirkung des Salvarsans nicht nur bei Spirochätenkrankungen, sondern auch bei Trypanosomiasen und anderen Krankheitsformen auslöst.

FUNKTION DER CHEMOZEPTOREN; MEHRFACHE VERANKERUNG

Daß die Chemozeptoren ganz bestimmte Funktionen darstellen, wie oben allgemein dargelegt wurde, geht auch vor allem aus den verschiedenen Graden der Festigung hervor. So z. B. wurde im GEORG-SPEYER-Haus durch jahrelange Behandlung eines Trypanosomenstammes ad maximum mit *p*-Amidophenylarsinsäure und deren Azetylprodukte (*fünfwertige Arsenerivate*)¹ ein arsenfester Stamm erzielt, der gegen eine Reihe von Arsenikalien gleichzeitig fest war, so gegen die *p*-oxy-Verbindung, gegen die Harnstoffverbindung und eine Reihe von Säurederivaten: Arsenstamm I. Dieser Stamm konnte dagegen durch eine andere Arsenverbindung, Arsenophenylglyzin (dreiwertiges Arsenerivat),

¹ Dieselben leiten sich ab von der *p*-Phenylarsinsäure



Dreiwertige Arsenverbindungen stellen dagegen beispielsweise dar die Derivate:

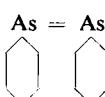
1. des Phenylarsenoxyds (Analoga der arsenigen Säure)

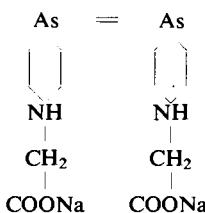


2. des Phenylarsins (die Analoga des Arsenwasserstoffes)



3. des Arsenobenzols





beeinflußt werden. Es gelang dann, den Arsenstamm I gegen Arsenophenylglyzin zu festigen und so einen zweiten Arsenstamm (II) zu erhalten. Reagenzglasversuche zeigten, daß die beiden Arsenstämme zur Abtötung viel stärkere Konzentrationen benötigen als der Ausgangsstamm (Tabelle 1).

Tabelle 1
Abtötungsversuch im Reagenzglas bei verschiedenen Stämmen mit Paraoxyphenylarsenoxyd
 a. Ausgangsstamm

Zeit	Verdünnungen				
	1: 100 000	1: 10 000 000	1: 20 000 000	1: 40 000 000	1: 100 000 000
sofort	alle unbewegl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	"	schwach bewegl.	schwach bewegl.	"	"
5 "	"	alle unbewegl.	"	schwach bewegl.	schwach bewegl.
8 "	"	"	"	einige unbewegl.	"
10 "	"	"	"	alle unbewegl.	"
12 "	"	"	"	"	"
15 "	"	"	"	"	"
20 "	"	"	"	"	schwach bewegl.
25 "	"	"	"	"	einige unbewegl.
30 "	"	"	"	"	"
35 "	"	"	"	"	viele unbewegl.
40 "	"	"	"	"	"
45 "	"	"	"	"	d. meist. unbew.

b. Arsenstamm I

Zeit	Verdünnungen				
	1: 10 000	1: 20 000	1: 40 000	1: 100 000	1: 1 000 000
sofort	alle unbewegl.	schwäch. bewegl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	"	schwach bewegl.	"	"	"
5 "	"	alle unbewegl.	"	"	"
8 "	"	"	"	"	"
10 "	"	alle unbewegl.	schwäch. bewegl.	"	"
15 "	"	"	schwach bewegl.	"	"
20 "	"	"	alle unbewegl.	"	"
25 "	"	"	"	"	"
30 "	"	"	"	schwäch. bewegl.	"
35 "	"	"	"	schwach bewegl.	"
40 "	"	"	"	fast alle unbew.	"
50 "	"	"	"	"	"

c. Arsenstamm II

Zeit	alle unbewegl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
sofort	alle unbewegl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	"	teilw. schwächer	"	"	"
5 "	"	schwach bewegl.	schwäch. bewegl.	mäßig gut bew.	"
8 "	"	alle unbewegl.	alle unbewegl.	"	"
10 "	"	"	"	schwäch. bewegl.	"
15 "	"	"	"	"	"
20 "	"	"	alle unbewegl.	"	"
25 "	"	"	"	schwäch. bewegl.	"
30 "	"	"	"	schwach. bewegl.	"
35 "	"	"	"	alle unbewegl.	"
40 "	"	"	"	"	"
50 "	"	"	"	"	"

Im Tierversuch kann die bestimmte Funktion des Arsenozeptors ebenso zur Geltung kommen, indem sie durch sukzessive Behandlung mit entsprechenden Arsenikalien immer mehr herabgesetzt werden kann. Ein Arsenstamm II, der gegen Arsenophenylglyzin gefestigt ist, wird noch durch Brechweinstein und arsenige Säure beeinflußt. Die arsenige Säure, die wohl von allen Arsenikalien die größte Verwandtschaft zu dem Arsenozeptor besitzt, kann wie eine Beißzange auf die Stummel, die geringsten Reste der Avidität anpacken. Und selbst gegen dieses Arsenikal ist durch viele Jahre hindurch auch eine Festigkeit gelungen, so daß die Verminderung der Affinität zum Arsenrest bei diesem letzten Stamm fast gleich Null geworden ist. Man hätte annehmen können, daß ein Arsenstamm II, der sich aus dem Arsenstamm I entwickelt hatte, durch weitere Herabsetzung der Avidität des Arsenozeptors entstanden wäre. Das war aber nicht der Fall.

Wie die Tabelle 1 zeigt, sind im Reagenzglasversuch keine Unterschiede in der Festigkeit, wie sie im Tierexperiment zum Ausdruck kommen, zwischen Arsenstamm I und II ersichtlich. Daraus geht hervor, daß wohl keine Änderung des Arsenozeptors stattgefunden haben konnte. Die Herabsetzung der Empfindlichkeit gegenüber Arsenophenylglyzin konnte nur durch einen andersartigen Rezeptor des Protoplasmas bedingt sein. Andere Derivate der Phenylarsinsäure, die Arsenoderivate der Phenoxyessigsäure und die entsprechende Thioverbindung, die sich genau so wie das Arsenophenylglyzin verhalten, bewiesen, daß bei der Wirkung des Arsenophenylglyzins und der eben erwähnten Substanzen der Essigsäurerest die Aktion auslösen muß, daß also in der Zelle ein Aceticozeptor vorhanden ist, der beim Arsenstamm I mit vollerhalter Avidität in Aktion tritt. Auf diese Weise wird es dem Arsenrest dennoch möglich, wenn auch schwach avid zu wirken. Die Arsengruppe wird sekundär in ihrer Avidität erhöht. Auch im Reagenzglasversuch geht der Unterschied zwischen Arsenstamm I und II bei Mischungen der Trypanosomen mit *Arsenophenylglyzin* deutlich hervor (Tabelle 2).

Tabelle 2
Mischversuch im Reagenzglas Trypanosomen, Arsenophenylglyzin

Zeit	Arsenstamm I		Arsenstamm II	
	Verdünnungen		Verdünnungen	
	1:50	1:100	1:50	1:100
sofort	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Minut.		"	"	"
5 "	schwächer bewegl.	"	"	"
8 "	schwach beweglich	"	"	"
10 "		"	"	"
12 "	alle unbeweglich	schwächer bewegl.	"	"
15 "		"	"	"
18 "		schwach beweglich	"	"
20 "		alle unbeweglich	"	"
30 "		"	"	"
40 "		"	"	"
50 "		"	"	"

Im Arsenstamm II hat der Aceticozeptor eine Aviditätsveränderung erfahren, wie auch aus Tabelle 2 ersichtlich ist. Im Arsenstamm I ist er von starker, im Arsenstamm II von schwacher Funktion.

Es geht daraus hervor, daß nicht nur die Arsengruppe vom Protoplasma gefesselt wird, sondern daß auch die anderen Gruppierungen des chemischen Moleküls der verschiedenartigen Substitutionsprodukte der Phenylarsinsäure in gleicher Weise von

bestimmten Rezeptoren gefesselt werden. Der Arzneistoff wird gewissermaßen in seinen verschiedenen Gruppierungen sukzessive von besonderen Fängen des Protoplasmas gefesselt, gleich wie der Schmetterling, dessen einzelne Teile mit verschiedenen Nadeln fixiert werden. Genau wie der Schmetterling erst an dem Rumpf und dann sukzessive an den Flügeln aufgespannt wird, gilt das auch von komplizierter gebauten Arzneisubstanzen. Auch hier können wir häufig eine Gruppierung experimentell festlegen, die die primäre Verankerung vermittelt. Eine solche Gruppe ist das primäre Haptophor, die anderen werden die sekundäre Haptophore genannt. Das Arsenophenylglyzin und andere ähnliche Verbindungen, die z. B. den erwähnten Arsenstamm I beeinflußten, die Arsenophenoxyessigsäure und die Arsenothioglykolsäure und verwandte Verbindungen besitzen eine Gruppierung CH_2COOH , so daß man außer dem Arsenrest noch diesen Essigsäurerest in Rechnung ziehen muß. Gerade dieser bestimmte Rezeptor für den Rest der Essigsäure muß in den Zellen existieren, ein Aceticozeptor, der für die Wirkung unter den oben erwähnten Stoffen maßgebend ist. Der Aceticozeptor fungiert also als das primäre Haptophor.

Letzthin hat EHRLICH die mehrfache Verankerung von Arzneimitteln noch durch markanteren Vergleich zu veranschaulichen verstanden, indem er anlehnd an die Anschaуungen, die wir über die Toxine schon lange gewonnen haben, bei den komplizierter gebauten synthetischen Arzneistoffen haptophore und toxophore Gruppen unterscheidet, die nicht direkt miteinander verknüpft, sondern als Reste nach Art der Seitenketten einem chemischen Molekül angegliedert sind. EHRLICH vergleicht das chemotherapeutische Agens daher mit einem Giftpfeil. Die Haftgruppe des Arzneimittels, die sich an den Chemozeptor des Parasiten verankert, entspricht der Spitze des Pfeils, das Bindeglied ist der Schaft, und die Giftgruppe das am Pfeil angebrachte Pfeilgift. Beim Salvarsan, dem Dioxydiamidoarsenobenzol, entspricht der Benzolrest dem Schaft, der Orthoamidophenolrest der Spitze, dem Spiculum, und der dreiwertige Arsenrest dem Pfeilgift, der toxophoren Gruppe. Die Verankerung des Orthoamidophenolrestes der haptophoren Gruppe bringt primär das Arsen an die Zelle heran und ermöglicht dadurch dem Arsenrest mit dem Arsenzeptor der Zelle in chemische Verbindung zu treten, um so den abtötenden Effekt auszulösen.

WIRKUNGSMECHANISMUS DER HEILMITTEL; DIREKTE UND INDIREKTE WIRKUNG

Bei der Einwirkung der Arzneimittel auf Parasiten sind, wenn wir von den beiden Möglichkeiten, daß eine Substanz weder *in vitro*, noch *in vivo* den Parasiten abtöten kann, womit das vollständige Fehlen eines geeigneten Chemozeptors bedingt ist, und daß die Organotropie die Parasitotropie vollkommen überbietet, wodurch eine Therapie unmöglich wird, absehen, noch zwei andere Möglichkeiten gegeben:

1. die Substanz beeinflußt *in vitro* sowohl, als *in vivo* energisch den Parasiten, wie z. B. der Brechweinstein. In diesem Fall treten die Zellen ohne weiteres mit der Substanz in Verbindung.

2. Die Substanz ist *in vitro* unwirksam, übt dagegen im Tierkörper beim Heilversuch eine gute und starke Wirkung aus, wie z. B. das Atoxyl, das Salvarsan und die basischen Farbstoffe.

Diese sogenannte indirekte Wirkung hat entweder seinen Grund darin, daß der chemische Körper durch den Stoffwechsel des Körpers Umwandlungen erleidet und so indirekt auf die Parasiten wirkt oder auch die Substanz trifft besondere Substrate der Zelle, die mit der Vermehrung zusammenhängen, so daß nur die Krankheitserreger steril gemacht werden.

Das beste Beispiel für die erste Möglichkeit bieten das Atoxyl und seine Verwandten, bei welchen der Arsenrest ebenso wie bei der Arsensäure fünfwertig fungiert, und wie ausgedehnte Experimente von EHRLICH und seinen Mitarbeitern zeigten,

keine Affinitäten besitzt, um in vitro auf die Trypanosomen eine Wirkung auszulösen. Beim Tierversuch wird das Atoxyl zu einer Verbindung, dem Paraaminophenyl-arsenoxyd reduziert, bei welchem das Arsenmolekül in ungesättigter dreiwertiger Form vorhanden ist, wie bei arseniger Säure, und auf diese Weise vermag es, weil der Arsenozeptor nur auf dreiwertige Arsenradikale eingestellt ist, abtötend auf Trypanosomen zu wirken.

Die andere Möglichkeit der indirekten Wirkung ist die weit häufigere; in vitro werden die Krankheitserreger von den Heilsubstanzen nicht abgetötet, in vivo aber lösen die Substanzen eine stark parasitizide Wirkung aus. Beispiele für diese scheinbar paradoxe Erscheinung sind die basischen Farbstoffe und viele Arsenikalien, wie z. B. das Arsenophenylglyzin, das Salvarsan, resp. das Neosalvarsan.

Manche Autoren, wie UHLENHUTH und FINGER nehmen an, daß die Heilwirkung von Arsenikalien oder anderen Stoffen nicht durch eine direkte Verankerung durch Chemozeptoren ihre Erklärung findet, sondern daß die paradoxe Erscheinung, der Gegensatz in der Wirkungsweise in vitro und in vivo vielmehr darauf hinweist, daß die Substanzen die Körperzellen zur Produktion einer parasitiziden Substanz stimulieren. Ausgedehnte experimentelle Untersuchungen, die bis in die letzte Zeit in dieser Richtung von HATA, CASTELLI, GONDER, ROTHERMUNDT, DALE, RONDONI, GORETTI u. a. gemacht wurden, zeigten jedoch deutlich, daß bereits in vitro der Parasitenkörper angegriffen wird, ohne daß diese Schädigung dem Auge sichtbar wird. Werden Spironemen oder Trypanosomen mit in vitro therapeutisch vollständig unwirksamen Dosen behandelt, so zeigen sich unter dem Mikroskop an den Parasiten durchaus keine Veränderungen sowohl morphologisch, als auch in dem Bewegungsvermögen. Sie scheinen also vollkommen normal und unbeschädigt. Injiziert man dagegen diese Parasitengemische Mäusen oder wäscht sie, wie dies CASTELLI tat, noch wiederholt mit physiologischer Kochsalzlösung aus, so daß nur therapeutisch nicht in Betracht kommende Spuren der betreffenden Heilsubstanz vielleicht vorhanden sein können, so wird dennoch keine Infektion erzielt. Stellt man den gleichen Versuch mit gegen die angewandten Heilstoffe gefestigten Trypanosomenstämme oder Spironemenstämme und den Heilsubstanzen an, so ist der Effekt ein anderer, die arzneifesten Rassen bleiben im Reagenzglas unberührt und können selbst bei Anwendung in vitro von hohen auch therapeutisch immer wirksamen Dosen, wenn sie Tieren injiziert werden, infizieren (GONDER). Die Versuche weisen darauf hin, daß im Parasitenleib besondere der Vermehrung dienende Substrate getroffen werden, daß also solche Rassen, die noch den geeigneten Chemozeptor unverändert besitzen, direkt den Arzneistoff verankern und den Parasiten fortpflanzungsunfähig, steril machen.

VERTEILUNG DER CHEMOZEPTOREN IN DER PARASITENZELLE

Reagenzglasversuche, die EHRLICH mit einem dreiwertigen Arsenpräparat „Trypozid“ genannt, anstellte, zeigten, daß Trypozidlösungen von 1:500 einen normalen Ausgangsstamm nach 30 bis 40 Minuten, einen gegen Arsenikalien halb festen Stamm (der oben erwähnte Arsenstamm I wurde gegen Trypozid gefestigt) dagegen schon nach 3 bis 7 Minuten unbeweglich machten. Wurden aber die Trypanosomenstämme mit stufenweisen Verdünnungen des Chemikals versetzt und dann die Mischungen Mäusen injiziert, so zeigte sich, daß der arsenfeste Stamm weit schwerer abgetötet wurde, als der normale Stamm (Tabelle 3).

Im Zellkörper der Trypanosomen müssen demnach zwei besondere Gruppierungen bestehen, 1. *biologische Substrate, die mit der Beweglichkeit des Protoplasmas als solchen in Konnex stehen. Diese Substanzen zeigen eine ausgesprochene Überempfindlichkeit gegenüber dem verwandten Arsenikal und 2. biologische Substrate, die mit der Vermehrung der Parasiten in Zusammenhang stehen und unterempfindlich sind.*

Tabelle 3
Abtötung im Reagenzglas

Trypozidlösungen 1 : 500 in vitro
Ausgangsstamm unbeweglich nach 30—40 Min.
Halbfester Stamm II unbeweglich nach 3—7 Min.
Trypanosomenaufschwemmung gemischt mit Trypozidlösungen
Mischungen Mäusen sofort subkutan injiziert

Tag nach der Infektion	Normalstamm					Trypozidstamm				
	1 1:7000 inf.	2 1:4500 inf.	3 1:3000 inf.	4 1:2000 inf.	Kontr. inf.	1 1:4800 inf.	2 1:2400 inf.	3 1:2000 inf.	4 1:600 inf.	Kontr. inf.
1	—	—	—	—	+	+	—	—	—	+
2	—	—	—	—	++	++	—	—	—	++
3	—	—	—	—	+++	+++	+	—	—	+++
4	+	—	—	—	tot	tot	++	+	—	tot
5	++	—	—	—	—	—	+++	++	—	—
6	+++	—	—	—	—	—	tot	+++	—	—
7	tot	—	—	—	—	—	—	tot	—	—
8	—	Infektion nicht angegangen					—	—	nicht angegangen	—

Der Kern oder der ganze Kernapparat ist unterempfindlich, das Protoplasma nur überempfindlich.

BROWNING stellte fest, daß ein Trypanosomenstamm durch Behandlung mit Parafuchsin und basischen Triphenylmethanfarbstoffen in der Weise verändert werden kann, daß ein akut verlaufender, innerhalb 3 bis 4 Tagen für Mäuse tödlicher Stamm zu einem chronisch rezidivierenden wird. Hier muß also eine Schädigung des Chromodialapparates vorliegen. Auch BUSK beobachtete, daß bei Paramäcien durch Trypanotlösungen die Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigt werden konnte, wohl aber die Fortpflanzungsfähigkeit.

Die Chemozeptoren sind demnach nicht diffus im Protoplasma der Zelle verteilt, sondern auf die Chemozeptoren werden die Unterschiede zwischen den einzelnen Zellkonstituenten von Einfluß sein.

Gewisse Farbstoffe der Pyronin-, Akridin- und Oxazinreihe, zu denen noch in letzter Zeit eine Anzahl anderer ebenfalls von orthochinoider Konstitution hinzukamen, lassen sogar mikroskopisch ganz bestimmte Angriffsstellen unterscheiden. Bei einer großen Anzahl von Trypanosomen (*Tryp. brucei*, *equiperdum equinum*, *gambiense*, *lewisi*) wird, wie dies WERBITZKI zuerst für *Tryp. brucei* nachwies, der Blepharoplast zum Verschwinden gebracht. KUDICKE und GONDER konnten zeigen, daß die Vernichtung auf direkte Einwirkung der Farbstoffe auf diesen Kernapparat beruht, was auch LAVERAN und ROUDSKY bestätigten (Fig. 1).

MUTATIVE FESTIGUNG; ORTHOCHINOIDE ZWINGE

Wir haben bisher nur eine Art von Festigung von Parasiten kennen gelernt, d. i. eine durch viele Generationen hindurch fortgeführte steigende Behandlung durch Arzneimittel, also durch progressive Gewöhnung langer Parasitengenerationen. Außer diesem Weg haben wir aber noch zwei weitere Wege und zwar führen dieselben sozusagen mutativ, d. h. sehr viel schneller, resp. *mit einem Schlag* zur Festigung, erstens durch Behandlung mit orthochinoiden Farbstoffen der Pyronin-, Akridin- und Oxazinreihe, zweitens durch Behandlung der Trypanosomen mit ge-

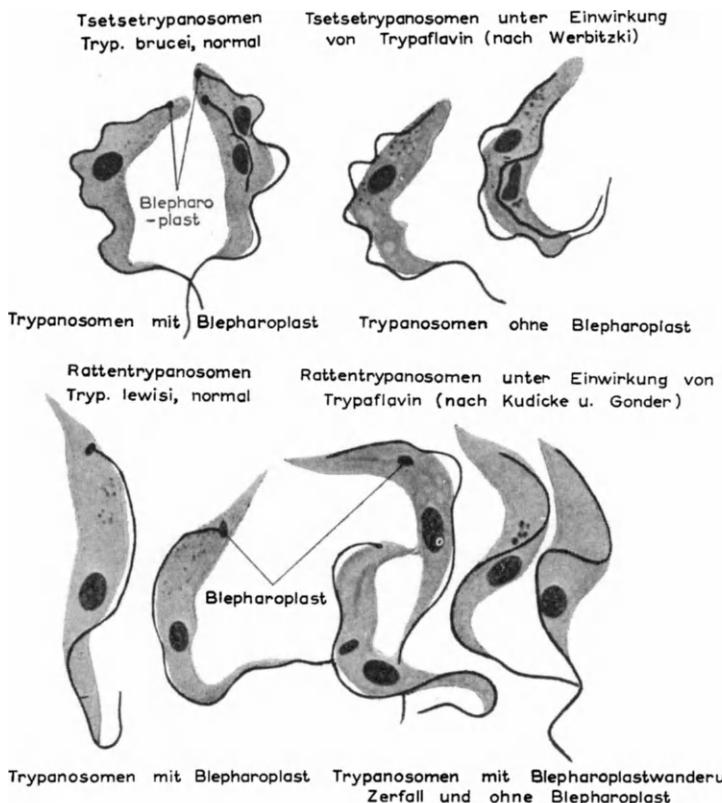
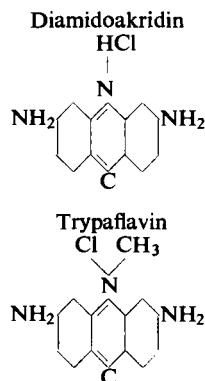


Fig. 1
Einwirkung von Trypaflavin auf *Trypanosoma brucei* und *Trypanosoma lewisi*

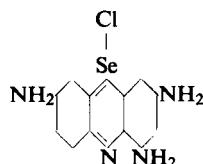
wissen Derivaten der Phenylarsinsäure, z. B. mit einem Kondensationsprodukt aus *p*-Oxymetaamidophenylarsenoxyd-Resorcytaldehyd. Nach einer einmaligen Behandlung mit diesem Produkt erreicht ein Trypanosomenstamm eine so hohe Festigkeit, daß 0,01 g Arsacetin, welche Dosis den Ausgangsstamm vollkommen heilt, unwirksam bleibt. Derartige „Zellhafter“, die durch die Art ihrer Nebengruppierungen eine dauernde Beeinflussung des Rezeptorenapparates auslösen, vergleicht EHRLICH mit kleinen giftigen Kugeln, die in den Körper eingedrungen, festhaften bleiben. Andere Arzneimittel, wie das *p*-Aminophenylarsenoxyd, ein Reduktionsprodukt aus dem Atoxyl, sind „Zellspringer“, werden nur ganz vorübergehend gefesselt, gleichen Kugeln aus hartem giftigem Material, die töten oder verwunden.

Daß auch gewisse Farbstoffe vom „orthochinoiden“ Typus — denn parachinoide Farbstoffe, wie das Pararosanilin, haben diese Eigenschaft nicht — sehr schnell zu einer Festigkeit gegen Arsenikalien führen, hat darin seinen Grund, daß der Arsenozeptor nicht nur die eine Funktion besitzt, das Arsen und die nächstliegenden Metalle an sich zu reißen, sondern auch die Funktion hat, orthochinoide Substanzen zu fesseln. Er ist also eine chemische, auch auf Orthochinone abgepaßte Zwinge. Ein gegen chemisch reines, also arsenfreies Pyronin gefestigter Stamm hatte, wie EHRLICH, ROEHL und NEVEN feststellten, eine ausgesprochene Festigkeit gegen Arsenikalien und zwar nach sehr kurzer Zeit. Die gleichen oder ähnlichen Eigenschaften hatten auch Farbstoffe der Akridinreihe, wie das Trypoflavin, die Ammoniumverbindung von Diadmidokridin,



wie KUDICKE nachwies, und die vom Diphenylamin abzuleitenden Oxazine. Der Arsenozeptor mußte also für die beiden so verschiedenartigen Typen von Heilstoffen die gleiche Angriffsstelle bieten.

Diese orthochinoiden Farbstoffe besonders der Oxazinreihe und der Thiazin- und Selenazinreihe (letztere haben therapeutisch geringeren Wert), in denen Sauerstoff, resp. Schwefel oder Selen die beiden Phenylreste verbinden, eignen sich auch besonders noch gut dazu, die Aviditätsverminderung bei arsenfesten Stämmen dem Auge direkt sichtbar zu machen. GONDER konnte mit einem Triaminophenazosele-niumchlorid,



wie auch mit der entsprechenden Oxazinverbindung



normale Trypanosomen bereits *vital färben nach kurzer Einwirkungsdauer*, arsen-feste Trypanosomen dagegen nicht, sondern erst post mortem. Auch war die Beweglichkeit der normalen Trypanosomen in den betreffenden Substanzen nur von kurzer Dauer, während diejenige der arsenfesten wesentlich länger unberührt blieb (Tabelle 4).

VERERBUNG DER ARZNEIFESTEN STÄMME

Bereits mehrmals war davon die Rede, daß die spezifische Eigenschaft der Festigkeit nicht oberflächlicher Art sein kann, da sie durch beliebig viele Passagen hindurch über viele Jahre fortgesetzt und unverändert über Milliarden von Einzelindividuen vererbt werden kann.¹ Die auf chemischem Wege aufgezwungene Eigenschaft, einerlei, ob mit einem Schlag erzielt durch besondere, oben als „Zellhafter“ bezeichnete Substanzen und durch orthochinoidre Farbstoffe oder auf dem Wege einer ganz allmählichen Gewöhnung oder Anpassung, berechtigt sehr wohl, diese bio-

¹ Scheinbare Ausnahmen, daß die Arzneifestigkeit nach wenigen Passagen verschwand, erklären sich daraus, daß der zur Verimpfung verwandte Ausgangsstamm nicht ausschließlich aus arzneifesten Parasiten bestand, sondern noch einen gewissen Rest von normalen, arzneiempfindlichen Ausgangsformen enthielt, die bei der Weiterverimpfung überwucherten und die arzneifesten Individuen verdrängten.

Tabelle 4
Trypanosoma brucei, normal, mit Triaminophenazoselenoniumchlorid im Reagenzglas
 gemischt wie oben

Einwirkungs-dauer	Endverdünnung des Farbstoffes				Kontrolle ohne Farbstoff
	1: 3000	1: 15 000	1: 30 000	1: 75 000	
sofort	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich
15 Minuten	Ziemlich gut beweglich, rötlich gefärbt	Ziemlich gut beweglich, rötlich gefärbt	Gut bewegl., schwach rosa gefärbt	Gut beweglich, ungefärbt	dgl.
1/2 Stunde	Schwach beweglich, gut rotviolett gefärbt	Schwach beweglich, gut rotviolett gefärbt	Ziemlich bewegl., etwas rötlich gefärbt	dgl.	dgl.
1 Stunde	Unbeweglich, rotviolett gefärbt	Unbeweglich, rotviolett gefärbt	Etwas beweglich, rötlich gefärbt	Schwach bewegl., etwas rötlich gefärbt	dgl.
2 Stunden	Tot und stark rotviolett gefärbt	Tot und stark rotviolett gefärbt	Unbeweglich, rotviolett gefärbt	Sehr schwach bewegl., rotviolett gefärbt	dgl.
4 Stunden	dgl.	dgl.	dgl.	Tot, rotviolett gefärbt	dgl.

Trypanosoma brucei, arsenfest und Triaminophenazoselenoniumchlorid wie oben gemischt

Einwirkungs-dauer	Endverdünnung des Farbstoffes			Kontrolle ohne Farbstoff
	1: 300	1: 1500	1: 3000	
sofort	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich
15 Minuten	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
1/2 Stunde	"	"	"	"
1 Stunde	"	"	"	"
2 Stunden	"	"	"	"
4				
20 "	Fast alle tot und rotviolett gefärbt, einige unbeweglich und ungefärbt	Viele tot und rötlich gefärbt, viele am Absterben und ungefärbt	Einige tot, viele schwach beweglich, alle ungefärbt	Noch " sehr schwach beweglich

logischen Veränderungen auch vererbungstheoretisch zu verwerten. Es unterliegt keinem Zweifel, daß sowohl in den arsenfesten als auch in den farbstofffesten Trypanosomen neue Entwicklungsformen zu erblicken sind, *biologisch jedenfalls neue Formen mit neuen konstanten Eigenschaften*. Unwesentlich bleibt dabei, ob ein besonderes Chemikal zu gewissen Kernkonstituenten, wie z. B. zum Blepharoplast in einen engen Konnex treten, so daß dieser zweite als Lokomotionskern bezeichnete Kern verschwindet, ohne dabei aber weder die Beweglichkeit noch die Fortpflanzungsfähigkeit zu stören, oder ob ein anderes Chemikal nur mit dem Kern und Plasmamassen sich verbindet, ohne daß dabei diese chemische Reaktion dem Auge sichtbar wird. Biologisch sind beide Stämme in bestimmter Weise verändert, bei dem einen drückt sich die Veränderung auch in der Morphologie aus. Und diese Veränderung

vererbt sich durch Milliarden von Generationen, durch fortlaufende, unendlich viele Teilungen derselben Plasmamengen, ohne dabei aber an Lebensfähigkeit und Virulenz irgend etwas einzubüßen. Schon aus diesen unendlich vielen Teilungen geht unzweideutig hervor, daß eine Speicherung der in Betracht kommenden Arzneimittel (durch Gewöhnung vielleicht so viel aufgenommen, bis eine weitere Aufnahme unmöglich wurde) ausgeschlossen ist. Durch die Teilungen und durch das immer neue Wachstum, durch die in frischen Medien bedingte bessere Ernährungszufuhr und überhaupt durch den ganzen Stoffwechsel müßte allmählich wieder die Anreicherung zu einem Minimum herabsinken. Dem ist aber durchaus nicht so. Die Veränderung muß also eine ganz charakteristische, *im Kern und im Plasma* zu suchende Funktion sein, die eine Abänderung gegenüber dem Arzneistoff erfahren haben muß und daher auch vererbt werden muß. Es ist nicht ausgeschlossen, daß man auch chemisch wieder einen chemofesten Stamm zu einem normalen mit einem Schlag vielleicht wieder umbilden könnte.² Jedoch erscheint die Schwierigkeit, eine solche Substanz ausfindig zu machen, jedenfalls größer, als vielleicht auf rein biologischem Weg dieses Ziel zu erreichen. Bei den Protozoen kann man nicht gut nur ein Entwicklungsstadium in Rechnung ziehen für vererbungstheoretische Fragen, sondern man muß den ganzen Entwicklungskreis berücksichtigen. Und so lag es auch nahe, chemofeste Rassen dem wohl allen Protozoen zukommenden Befruchtungsakt zu unterwerfen. GONDER konnte denn auch an ausgedehnten Versuchen zeigen, daß ein arsenophenylglyzinester *Trypanosoma lewisi*-Stamm durch die Passagen von *Haematopinus spinulosus*, dem natürlichen Überträger von *Tryp. lewisi*, die Festigkeit verliert, d. h. *aber nur dann, wenn eine nicht mechanische Übertragung vorlag, sondern wenn eine durch den Befruchtungsakt bedingte Umbildung zu Ookineten*, die zu neuen chritidiaähnlichen kleinen Formen führt, vor sich ging. Demgemäß war auch die Festigkeit der Trypanosomen in der Rattenlaus genau von der Zeit abhängig, die die Entwicklung bis zu diesen eben erwähnten Chritidiasadien nötig hatte. *Die Befruchtung führte also den Normalzustand wieder her, ist der „Jungbrunn“, der Regulator, welcher für die Erhaltung der Art sorgt.* Wir können, soweit noch keine anderen Untersuchungen in dieser Richtung vorliegen, auch noch nicht von neuen Rassen oder neuen Arten sprechen, sondern nur von besonderen, durch Gewöhnung oder auch mit einem Schlag hervorgerufenen Varietäten ganz besonderer Entwicklungsformen.

Anders verhalten sich aber in dieser Richtung die Spironemen. GONDER konnte bei wieder aufgenommenen Experimenten von HATA und MARGULIES durch ganz allmählich und nur sehr langsam ansteigende Dosen von Salvarsan bei *Spir. gallinarum* und *Spir. recurrentis* gegen Salvarsan eine über die Dosis curativa weit hinausgehende Festigung erreichen.³ Es würden demnach die salvarsanfesten Spironemen den arsenfesten Trypanosomenstämmen entsprechen, welche durch ganz allmähliche Gewöhnung durch eine Reihe von Generationen hindurch erzielt wurden: *Therapeutisch biologisch veränderte Entwicklungsformen von konstanten Eigenschaften. Bei einer oder mehreren Passagen durch den Zwischenträger, wenn der Mensch oder das Huhn als Träger angesehen werden, verändern aber die Spironemen ihre einmal angenommene Eigenschaft der Festigkeit gegen Salvarsan nicht mehr.* Selbst durch zwei Zeckengenerationen und durch Larven von verschiedenen Eiablagen hindurch behielten die Spironemen, die wie dies auch MARCHOUX, COUVY und PROWAZEK ausführlich bewiesen, zu jeder Zeit in den Zecken angetroffen wurden, ihre einmal

² In letzter Zeit wurde z. B. festgestellt, daß durch Salvarsan eine Chininfestigkeit von Malariaparasiten aufgehoben werden kann (Nochi, Werner).

³ Die erwähnte Salvarsanfestigkeit der Spironemen hat praktisch gar keine Bedeutung, da nur ganz allmählich und nach vielen, vielen, praktisch gar nicht auszuführenden Injektionen von Salvarsan eine Festigung erzielt wird. Bei einer Passage von salvarsanfesten Hühnerspironemen durch normal infizierte *Argas persicus* ist eine Prüfung der eventuell übertragenen salvarsanfesten Spironemen unmöglich, da bei der Abtötung der normalen salvarsanempfindlichen Spironemen die festen durch die oben auch erwähnte Antikörperwirkung sehr leicht und schnell vernichtet werden, so daß auch bei Übertragung von salvarsanfesten Spironemen durch normal infizierte Argasiden für die Therapie gar keine Gefahr vorliegt.

erworbenen Salvansanfestigkeit bei (GONDER). Es könnte dieser Umstand vielleicht für den Entwicklungsgang mit herangezogen werden. Nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse besteht der ganze Entwicklungsgang der Hühner- und Rekurrenzspironemen einmal in einem Entwicklungsgang im Blut von Mensch oder Huhn, einer jedenfalls asexuellen Vermehrung und dann einem weiteren Entwicklungsgang im Überträger, der Zecke, für welchen man geneigt war, eine sexuelle Vermehrung anzunehmen, eine Annahme, die aber bis heute durchaus einer gründlichen Untersuchung bedarf und sehr wahrscheinlich nicht zu Recht besteht. Die gefestigten Spironemen werden, selbst wenn sie dem Wirtswechsel (ob ein Generationswechsel vorliegt, ist, wie gesagt, sehr fraglich und unwahrscheinlich) und vollständig anderen Lebensbedingungen unterworfen werden, nicht im geringsten in ihrer Festigkeit, ihrer Lebensfähigkeit, ihrer Fortpflanzungsfähigkeit und ihrer Virulenz alteriert, sind also durchaus nicht etwa pathologisch veränderte Formen.

Hier also hätten wir in der Tat neue, *auf chemische Weise* veränderte Arten vor uns von ganz bestimmten charakteristischen, konstanten Eigenschaften. Für den Vererbungstheoretiker werden vielleicht anfangs derartige Studien an diesen einzelligen pathogenen Mikroorganismen etwas fremd erscheinen, zumal keine morphologischen Veränderungen wenigstens bei den Spironemen nachzuweisen sind und mit bekannten chemischen Mitteln hier gearbeitet wird. So gut aber auch bei höheren Tieren und selbst beim Menschen ganz besondere Charaktere und andere biologische Eigenschaften, die auf ganz bestimmte Leistungen guter oder schlechter Art bestimmt wirken, vererbungstheoretisch besonders auch vom medizinischen Standpunkt aus für das MENDEL'sche Gesetz verwertet werden, so können auch derartig biologisch und zwar *mit chemischen Mitteln bekannter Konstitution* veränderte einzellige Lebewesen vielleicht noch mit größerem Erfolg für Vererbungsfragen herangezogen werden. Selbst morphologische Veränderungen, wie blepharoplastlose Trypanosomenstämme können wir uns auf experimentellem Wege durch bestimmte chemische Substanzen verschaffen.

THERAPEUTISCHE MAXIME, KOMBINATIONSTHERAPIE

Aus diesen Grundprinzipien, die für die praktische Bekämpfung von Krankheiten von grundlegender Natur sind, geht klar hervor, daß man bei dem Bestreben, die Parasiten abzutöten, je nach Eigenart der Erkrankung, der Krankheitsträger und der Parasiten verschieden verfahren wird.

Der erste Modus ist die *Therapia magna sterilisans*, die, wie EHRLICH treffend sagt, dem alten therapeutischen Axiom: „*Frapper fort et frapper vite*“ entspricht. Bei einer Reihe von Krankheiten genügt bereits schon der zweite Teil dieses therapeutischen Maxims, *frapper vite*. — Wir haben besonders bei der experimentellen Trypanosomiasis der Mäuse dieses Prinzip verwirklicht. Mäuse sind zu Anfang der Infektion bei geringer Parasitenzahl sehr leicht vollkommen von der Infektion zu sterilisieren, und auf der Höhe der Infektion, selbst kurz vor dem Tode gelingt es sehr häufig, die Maus von Trypanosomen vollständig zu heilen.

Die Abtötung ist ungeheuer schnell, wie die Mikrophotogramme [Figs. 1 to 3, Pl. I]* deutlich wiedergeben. Man kann bei der Abtötung der Trypanosomen je nach der Art des Schlages, den man ausführt, zweierlei Zerstörungsformen feststellen. Bei Anwendung hoher Dosen bemerkt man, daß die Parasiten direkt vom Arzneimittel getroffen werden; die Trypanosomen schwollen kaulquappenartig auf [Fig. 4, Pl. I]*, das Plasma erhält eine durchaus lockere Struktur, der Periplast, der dem Trypanosomen die ganze Morphe aufprägt, hält schließlich nicht mehr Stand, und in Form vieler Flüssigkeitströpfchen zerfällt das ganze Plasmawerk. Zu gleicher Zeit geht auch ein Zerfall der Kerne vor sich, der sich allerdings etwas langsamer vollzieht. Am längsten halten dabei der Blepharoplast und der Randfaden aus. Gar nicht selten sieht man

* [See footnote p. 282.]

Formen, die nichts mehr, als den Blepharoplasten mit Randfaden und einige Myoneme besitzen (von anderen Autoren, PLIMMER, YAKIMOFF u. a., ebenfalls beschrieben). Ein zweiter Abtötungsmodus, den in letzter Zeit RITZ beobachtete (uned.), geht in der Weise vor sich, daß ganz allmählich die Trypanosomen zugrundegehen und zwar unter Bildung zahlreicher Granula, die manchmal den Kern vollkommen verdecken können. Das Protoplasma der angegriffenen Parasiten ist ebenfalls von durchaus lockerer Struktur, färbt sich nach GIEMSA nicht mehr blau bis blauviolett, sondern mattrosa. Die starke Granulabildung [Fig. 5, Pl. I]*, die hier ein Zeichen des Absterbens der Trypanosomen bedeutet, tritt dann auf, wenn man die Trypanosomen in der Maus mit schwachen, aber doch noch abtödenden Dosen behandelt. Für das Studium der Wirkungsweisen chemischer Heilmittel auf Protozoen wird es daher stets von besonderem Interesse sein, die Parasiten auch morphologisch im Mikroskop zu untersuchen. Auch die Art der Zerstörung kann Anhaltspunkte über Verteilung der Rezeptoren im Plasma und damit auch neue Gesichtspunkte für einen weiteren Ausbau der Chemotherapie geben.

In manchen Fällen ist es geboten, die Sterilisation mit einem Schlag zu verlassen und zwar dann, wenn im Organismus zahlreiche Parasiten vorhanden sind, die abgetötet und aufgelöst auf den Organismus giftig wirken. Bei solchen Parasiten wird man fraktionierte Behandlung anwenden, *die Abtötung der Parasiten in zwei bis drei Einzelakte zerlegen*.

Auch gibt es chronische Erkrankungen, bei welchen das Arzneimittel die Parasiten nicht überall im Organismus treffen kann, sondern nur unter besonderen Umständen. Bei solchen Affektionen wird die Chemotherapie sich über Wochen erstrecken müssen (Schlafkrankheit, Syphilis).

In besonders schwer zu beeinflussenden Fällen, wie sie ja Protozoenkrankheiten zur Genüge liefern (Syphilis, Trypanosiasen, Malaria u. a.) kommt das Prinzip: *Getrennt marschieren, vereint schlagen, die Kombinationstherapie*, zur Geltung. Wie schon gesagt, sind ja in den Parasiten verschiedenartige Chemozeptoren vorhanden, und je mehr Angriffsflächen, Chemozeptoren der Zelle bekannt sind, um so aussichtsreicher wird sich auch eine Kombinationstherapie erweisen. Wir haben bereits Stoffe kennen gelernt, wie das Tryparasan, das Trypanrot, die, wie BUSK auch an Infusorien zeigen konnte, die Fortpflanzungstätigkeit von Protozoen unterbinden. Wir haben in den orthochinoiden Farbstoffen, der Oxazin-, Pyronin- und Akrideriehe, Chemikalien, die mit dem Kernapparat, insbesondere mit dem Blepharoplasten in Verbindung treten, und andere, wie vornehmlich die Arsenikalien, die wahrscheinlich ihre Verankerung in Gruppierungen des *Protoplasmas* finden usw. Man wird naturgemäß die Arzneistoffe so zu wählen haben, daß die eine Substanz nicht eine Festigung gegen die andere auslöst, sondern immer solche, die sich in der Wirkung unterstützen. Die Vorarbeit für diese Kombinationstherapie gibt uns wieder das Laboratoriumsexperiment. Man wird nicht zwei verwandte Chemikalien kombinieren, nicht ein Arsenikal mit einem anderen Arsenikal von anderer Konstitution, nicht Fuchsins mit dem ihm verwandten Methylviolett oder dergl., sondern möglichst verschiedenartige Heilstoffe, die an verschiedenartige Rezeptoren gehen. Man kann Arsenikalien, wie das Experiment und die praktische Erfahrung zeigten, sehr gut mit Farbstoffen kombinieren. Atoxyl, Salvarsan mit Trypanblau und Tryparasan. Man kombiniert bei Behandlung der Syphilis Salvarsan mit Quecksilber, Malaria mit Salvarsan und Chinin (NOCHT und WERNER), Chinin mit Salizylsäure (MORGENROTH).

Auch kann die Kombinationstherapie den Vorteil haben, daß die Heildosen sich weit günstiger gestalten, so daß der früher erwähnte therapeutische Quotient erhöht wird. Denn die schädigenden Wirkungen der Chemikalien werden quoad Organe eher divergieren und quod Parasiten konvergieren.

* [See footnote p. 282.]

Wie Untersuchungen von NOCHT und WERNER zeigten, hat eine Salvarsanbehandlung von chininfesten Tertianaparasiten die Aufhebung einer Chininfestigkeit zur Folge gehabt. Quecksilberfeste Treponemenstämme werden häufig sehr gut durch Salvarsan beeinflußt.

Früher wurde hervorgehoben, daß die Antikörperwirkung in der Behandlung der Krankheiten durch Chemikalien nicht ohne Einfluß für die Heilerfolge sein kann. Als Beispiel wurden die Behandlung der Hühnerspiromesis und der Frambösie erwähnt. Auch haben FRIEDBERGER und MASUTA zuerst gezeigt, daß eine Antikörpererhöhung durch Arsenikalien erzielt werden kann, so daß es ja gegeben sein muß, eine Chemotherapie mit einer Serumtherapie, sobald eine solche möglich erscheint, zu vereinen.

Kurze Übersicht über Protozoenkrankheiten, die chemotherapeutisch zu heilen oder günstig zu beeinflussen sind⁴

MALARIA

Schon den peruanischen Eingeborenen war die Heilwirkung der Chinarinde gegen Fiebererkrankungen noch vor der Einführung nach Europa durch Jesuitenväter bekannt. Eine wissenschaftliche Grundlage für eine chemotherapeutische Behandlung der Malaria wurde jedoch erst durch die Kenntnis der Krankheitsursachen gegeben. BINZ hatte schon vor LAVERANS Entdeckung der Malariaplasmodien die Ursache der Malaria in Protozoen vermutet, nachdem er die parasitizide Wirkung des Chinins im Reagenzglas an Amöben feststellen konnte. Besonders in den letzten Jahren hat gerade die Chinintherapie nicht unwesentliche Erweiterungen erfahren, und es wurde eine Reihe von neuen Chininderivaten gefunden, die in ihrer parasitiziden Wirkung die früher üblichen Chininsalze (*Chinium hydrochloricum, muriaticum, tannicum, sulfuricum u. a.*) übertreffen.

NOCHT und GIEMSA hatten früher schon das *Urethanchinin* als ausgezeichnetes Mittel empfohlen, das sich besonders gut für Injektionen eignet. Nicht unwesentlich werden die oben genannten, auch heute noch fast ausschließlich angewandten Chininsalze durch die wieder in den Handel gebrachten *Hydrochinine* übertroffen. Die *Hydrochinine*, die durch ein Reduktionsverfahren aus dem Chinin hergestellt werden, wurden insbesondere von MORGENTH und HALBERSTAEDTER bei Trypanosomen und Pneumokokken erprobt und als ausgezeichnetes Antiparasitikum erkannt.

Ganz besonders aber scheint sich das von MORGENTH und HALBERSTAEDTER und ihren Schülern an Trypanosomiasen und Pneumokokken erprobte *Äthylhydrocuprein* als gutes, das Chinin übertreffendes Antimalarialikum zu bewähren. Die Berichte, die IZAR und NICOSIA, und BAERMANN über die Wirkung des Äthylhydrocupreins (als *Optochin* in den Handel gebracht) bei Malaria geben, scheinen aussichtsreiche Hoffnung für eine wirksamere Malariabekämpfung zu eröffnen.

Im *Dihydrochinin* (*Dihydrochin: hydrochlor.*) hatten NOCHT und GIEMSA ein besseres Antimalarialikum als im gewöhnlichen Chinin gefunden.

GIEMSA, der von der EHRLICH'schen Auffassung ausging, daß im Tierkörper nur die im Tierkörper entstehenden „Reduktionsprodukte“ der aromatischen Arsinsäuren wirksam auf die Parasiten sind, nahm einen eventuellen Vorgang auch bei dem Chinin und anderen Chininalkaloiden an und untersuchte auf Grund dieser Vorstellung die Hydroprodukte des Chinins, von denen als besonders gut das *Chinidin* (*Conchinin*) und *Chininäthylin* genannt seien.

⁴ Bei der enormen Zahl der Publikationen von experimentellen chemotherapeutischen Untersuchungen über die Ergebnisse chemotherapeutischer Behandlung im Experiment und in der Praxis ist von einer Aufzählung aller dieser Arbeiten Abstand genommen worden, sondern nur die „ersten“ und grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiete fanden Erwähnung.

EHRLICH und GUTTMANN hatten schon 1892 das *Methylenblau* in die Malaria-therapie eingeführt. Die Wirkung des Methylenblaus richtet sich in erster Linie gegen die *Tertianaparasiten*, während sie gegenüber Quartana- und Tropikaparasiten hinter der Wirkung des Chinins und seiner Derivate zurückbleibt. Methylenblau wird in der Therapie versucht, wenn Überempfindlichkeit gegen Chinin vorliegt, das Chinin überhaupt nicht angewendet werden kann, oder wenn Schwarzwasser-fiebergefahr vorliegt, wenngleich eine Schwarzwasserefibergefahr durch eine Methylen-blaukur auch nicht ganz ausgeschlossen werden kann.

Wichtig für die Malariatherapie ist, daß bei Chinintoleranz oder bei Chininfestig-keit der Parasiten — ein sehr wichtiger und für die Therapie manchmal häufig unangenehmer Faktor —, wie sie zuerst durch NOCHT und WERNER bei einer schweren brasiliianischen Tertianaform gefunden wurde, durch *Salvarsan* das Befinden der Patienten gebessert werden konnte und dabei auch die Parasiten getroffen wurden. Von besonderem Interesse ist dabei, daß durch das *Salvarsan* eine Chininfestigkeit wie sie NOCHT und WERNER beobachteten, aufgehoben wurde. Bei wiedereintretenden Rückfällen waren die Parasiten einer Chininkur zugänglich. Leider hat sich das *Salvarsan* bei Behandlung der Quartana und Tropika bisher nicht bewährt. Auch das im letzten Jahr durch EHRLICH und KARRER neu hergestellte Kupfersalvarsan scheint nach Berichten von BAERMANN ein ausgezeichnetes Antimalarikum zu sein.

Über den Wirkungsmechanismus des Chinins und seiner Derivate liegen einige Mitteilungen von Autoren vor, die das Mittel bei freilebenden verschiedenen Protisten im Reagenzglas prüften. Chinin wirkt auf Infusorien (v. PROWAZEK und GIEMSA) direkt abtötend. Und ebenso haben MORGENROTH und BUMKE, und NEUFELD u. a. Chininderivate auf Pneumokokken und Trypanosomen und andere Mikroorganis-men im Reagenzglas einwirken lassen. Das Chinin hat eine *direkt abtötende* Wirkung, wie sie auch im Tierexperiment durch die Blutuntersuchungen leicht festzustellen ist. Am leichtesten werden die jungen und mittleren Schizomyceten durch das Medikament angegriffen und abgetötet. Weit resistenter sind dagegen die Gametozyten, besonders die Makrogametozyten, die nach SCHAUDINN die Ausgangsformen für die Rezidive bilden, in feinsten Blutkapillaren in der Milz und im Knochenmark versteckt liegen bleiben, sodaß das Medikament nur bei intensiver und längerer Behandlung an sie herankommen kann.

DIE BEHANDLUNG DER BABESIOSEN UND LEISHMANIOSEN

Die Chemotherapie hat bei der Behandlung der *Babesiosen* schon ausgezeich-nete Erfolge zu verzeichnen. Das Laboratoriumsexperiment ist hier leicht möglich, und die im Laboratorium gemachten Erfahrungen lassen sich ohne weiteres auf die Praxis übertragen.

Während Arsenikalien auf die *Babesien* von *Rind*, *Pferd* und *Huhn* von gar keiner Wirkung sind oder womöglich einen Kontreffeck auslösen, haben die sauren Farbstoffe aus der Benzidinreihe eine durchaus gute Wirkung. Das EHRLICH'sche *Trypan-rot* und das von MESNIL und NICOLLE erprobte und in die Therapie eingeführte und in höherem Maße wirksame *Trypanblau* sind bei Behandlung der Rinderhämoglobinurie die besten parasitiziden Präparate. Die von NUTTALL und HADWEN und THEILER erzielten Erfolge mit *Trypanblau* bei Behandlung der Hämoglobinurie waren ausgezeichnet. Bei *Babesia canis* und *Bab. equi* scheint das *Trypanblau* nicht so eklatant zu wirken, aber wie NUTTAL und HADWEN berichten, doch von günstigem Einfluß zu sein. Auch BOTHELLHO hatte unter seinen Versuchen trotz sehr geringer Dosierung bei Behandlung der *Hundebabesiosis* einige Heilerfolge. Bei der *Pferde-babesiosis* haben THEILER, K. F. MEYER und BOTHELLHO verschiedene Mißerfolge in Südafrika gehabt, ebenso auch später ANDREWS, während SERGENT in Algier mit *Trypanblau* Pferde heilen konnte.

Nach Mitteilungen von THEILER ist das *Trypanblau* auch ein gutes Therapeutikum gegen die in Afrika sehr weit verbreitete, sogenannte *Anaplasmosis* der Rinder. Bei den Babesiosen der Rinder und auch bei Anaplasmosis kann man von einem Heilerfolg sprechen, wenn das Tier die Krankheit durch den chemotherapeutischen Eingriff übersteht, so daß eine *Immunitas non sterilisans* erreicht wird.

Gegen die *Leishmaniosen* ist man in der Bekämpfung noch wenig weitergekommen. Nur von *Aleppo-beule* sind von verschiedenen Seiten (NICOLLE, WELNIKOW, IWANOW, v. PETERSEN u. a.) gute Heilerfolge durch *Salvarsan* berichtet worden. In allerneuester Zeit wurde auch über günstige Resultate mit *Brechweinstein* und *Äthylhydrocuprein* berichtet. GONDER (uned.) hatte bei experimenteller *Leishmaniosis*, *Leishm. infantum* bisher sowohl mit *Salvarsan* als mit *Äthylhydrocuprein* bei Mäusen trotz multipler Behandlung nur wenig günstige Resultate. Immerhin wurden einige Mäuse durch *kombinierte* Behandlung mit *Salvarsan* und *Brechweinstein* geheilt. Auch mit hohen Dosen von *Brechweinstein* bei täglicher intravenöser Injektion wurden zweimal unter 12 Mäusen Heilung erzielt.

TRYPANOSOMIASEN

Es würde zu weit führen, hier alle die chemotherapeutischen Experimente über Beeinflussung der Trypanosomen aufzuzählen und die Autoren, die sich mit einer chemotherapeutischen Behandlung der Trypanosomiasen beschäftigt haben und beschäftigen. Gerade die Trypanosomen waren für das chemotherapeutische Experiment die geeigneten Mikroorganismen, da sie leicht auf kleine Laboratoriumstiere zu übertragen sind. Ihre Untersuchung, die ständig und zu jeder Zeit vor sich gehen kann, ohne die infizierten Tiere zu schädigen, gestattet eine genaue Kontrollierung der Wirkungsweise der angewandten Mittel.

Für die Chemotherapie ist besonders wichtig, daß an diesen Protozoen gerade die Untersuchungen gemacht wurden, die für den weiteren Ausbau der Chemotherapie und die praktische Bekämpfung von ausschlaggebender Bedeutung waren. Hier sind vor allem die EHRLICH'schen Untersuchungen zu nennen über die *Arsenikalien*, die nach der Entdeckung der Konstitution des *Atoxyls* durch EHRLICH und BERTHEIM zu einer Reihe wichtigen von für die Therapie der Trypanosomiasen unentbehrlichen Arsenikalien führten. Das *Atoxyl*, das durch THOMAS 1905 in die Therapie gegen Schlafkrankheit eingeführt und im gleichen Jahr durch AYRES KOPKE sowie BRODEN & RODHAIN zur Bekämpfung der Schlafkrankheit benutzt, auch von R. KOCH 1906 auf eine große Basis für eine rationelle Bekämpfung der Schlafkrankheit gestellt wurde, war der Ausgangspunkt für die wichtigen späterhin hergestellten Arsenikalien, das *Arsacetin*, *Arsenophenylglyzin* und das *Dioxydiaminoarsenobenzol*. LAVERAN und MESNIL hatten bereits 1903 die parasitizide Wirkung der *arsenigen Säure* auf Trypanosomen mitgeteilt und in Verfolgung dieser Tatsache gerade fand die Arsentherapie durch EHRLICH ihren weiteren Ausbau. Außer den genannten Arsenikalien sollen noch das von der französischen Schule empfohlene *Arsenitsulfat*, das *Arsenanilin* und Derivate des *Salvarsans*, das *Galy* und *Lydyl* (LAVERAN) genannt werden. Die oben genannten Arsinkerne verbindungen konnten jedoch bisher noch nicht durch letztgenannte Mittel und andere Arsinkerne verbindungen übertroffen werden. Eine wesentliche Verbesserung hat das *Salvarsan* durch die Herstellung des *Neosalvarsans* erfahren, die eine leichte und bequeme Handhabung gestattet. EHRLICH und KARRER führten in das Molekül des *Salvarsans* Metalle (*Kupfer* und andere) ein und verstärkten dadurch die toxophore Gruppe, ohne die Toxizität des Präparates wesentlich zu erhöhen. Nach den Berichten von VAN DEN BRANDEN und RODHAIN scheint sich das *Kupfersalvarsan* als ausgezeichnetes trypanozides Mittel bei Schlafkrankheit zu bewähren.

Schon THEOPHRASTUS PARACELSUS hatte im *Brechweinstein* sein Arcanum gefunden, mit dem er Krankheiten an der Wurzel zu fassen suchte. Durch PLIMMER, BRIMONT und

MESNIL wurde der *Brechweinstein* als ein ausgezeichnetes trypanozides Mittel erkannt und in die Therapie der Trypanosomiasen eingeführt. Eine große Anzahl von Mitteilungen berichten auch über gute Resultate in der Behandlung der Trypanosomiasen mit Brechweinstein.

Es lag nahe, daß man, nachdem die Arsenikalien für die Therapie der Protozoenkrankheiten eine große Bedeutung erlangt hatten, auch analog den anorganischen und analog den fünf- und dreiwertigen aromatischen Arsenverbindungen entsprechend Antimonverbindungen zu versuchen. KOLLE, ROTHERMUND, HARTOCH und SCHUERMANN konnten experimentelle Trypanosomiasis durch *Antimontrioxyd (Trioxid)* heilen. Das *Stibazetin*, ein Analogon des Arsazetins, hatte nach UHLENHUTH, MULZER und HUEGEL ebenfalls im Tierexperiment eine gute parasitizide Wirkung.

Nicht unwesentlich sind für die Therapie der Trypanosomiasen die *Farbstoffe*, die sich besonders gut für Kombinationstherapie eignen. Das von EHRLICH und SHIGA ausfindig gemachte *Trypanrot* und das von MESNIL und NICOLLE empfohlene und bereits erwähnte *Trypanblau*, saure Farbstoffe aus der Benzidinreihe, sind imstande bei experimenteller Trypanosomiasis zum großen Teil volle Sterilisation herbeizuführen. Von anderen Farbstoffen seien noch das *Malachitgrün* und *Brillantgrün* (WENDELSTADT und FELLMER), *Derivate des Rosanilins* (FRANKE), *Parafuchsin* (EHRLICH), *Tryparosan* (EHRLICH und ROEHL) und das *Safranin* (BRIEGER, KRAUSE und WEBER) erwähnt. Auch gewisse *orthochinoide* Farbstoffe der *Pyronin-Akridin-* und *Oxazinreihe* haben eine ausgesprochene trypanozide Wirkung, wie EHRLICH und seine Schule zeigen konnten. Die erwähnten Farbstoffe, kombiniert mit Arsenikalien und Brechweinstein vermögen einen besseren therapeutischen Effekt auszulösen, als einzeln angewandt.

Nicht unerwähnt muß bleiben, daß MORGENROTH und HALBERSTAEDTER mit den schon erwähnten Chininderivaten bei experimenteller Trypanosomiasis gute Heilverfolge erzielten.

AMÖBENDYSENTERIE

Daß gerade die Chemotherapie auf dem Gebiete der Alkalioide noch große Fortschritte zu erwarten hat, geht aus den Mitteilungen von ROGEES hervor, der das schon lange bekannte *Alkaloid der Ipecacuanha*, das *Emetin* für eine wirksame Therapie der *Amöbendysenterie* wieder nutzbar gemacht hat, indem er das Emetin subkutan injizierte. Nach Versuchen von WHERRY hat das Emetin auf freilebende Amöben im Reagenzglas die gleiche, direkt abtötende Wirkung wie das Chinin. Eine Reihe von Mitteilungen (BAERMANN & HEINEMANN und viele französische Autoren, MARCHOUX, ROUX, GAIDE u. v. a.) sprechen für eine ausgesprochene parasitizide Wirkung des Emetins bei Amöbendysenterie.

SPIRONEMACEENERKRANKUNGEN (SYPHILIS, FRAMBÖSIE, REKURRENS, ANGINA U. A.)

Bei weitem die größten Erfolge hatte die Chemotherapie in der Behandlung der Spiromaceenerkrankheiten. Hier waren es auch wieder die Arsenverbindungen, die dadurch, daß sie durch EHRLICH und seine Schule in einer zielbewußten und systematischen Bearbeitung chemischer wie biologischer Prinzipien ausgebaut wurden, erfolgreich in der Praxis Verwendung finden konnten.

Schon von alters her wurde das Quecksilber gegen Syphilis angewandt und bis zur Entdeckung des Salvarsans als das einzige Spezifikum gegen Syphilis betrachtet. Quecksilber als reines Metall und als Chlorid und Chlorür finden auch heute noch in Kombinationen mit Jod und Salvarsan allgemeine Verwendung. Auch neuere organische Quecksilberverbindungen, von denen das UHLENHUTH'sche atoxylsaure

Quecksilber und die von KOLLE und seiner Schule erprobten Quecksilberantimonialien zu nennen sind, wurden experimentell ausprobiert.

Von ganz besonderer Bedeutung für die Syphilis und Frambösie wurde das biologisch experimentell und praktisch erprobte Salvarsan (EHRLICH und BERTHEIM, EHRLICH und HATA). Eine außerordentlich stattliche Zahl von Autoren der gesamten Welt konnten von ausgezeichneten Heilerfolgen durch Salvarsan berichten. Und es wird nicht zu weit gegangen sein, wenn man sagt, daß im Frühstadium der Syphilis durch energische Salvarsan-Quecksilberbehandlung in mehr als 90% Heilung erfolgt. Nach der Entdeckung von *Treponema pallidum* durch SCHAUDINN und nach den damals vorherrschenden Ansichten über eine nahe Verwandtschaft der Spirone-maceen mit Trypanosomen war es klar, daß man nicht allein Trypanosomen und ähnliche Protozoen in das Studium der experimentellen Chemotherapie einzog, sondern auch mit Spirochäten das gleiche Experiment versuchte. So haben BREINL und KINGHORN allerdings mit negativem Ergebnis versucht, das menschliche Rückfallfieber durch Atoxyl zu behandeln. UHLENHUTH, GROSS und BICKEL berichteten 1907 über gute Heilerfolge durch Atoxyl bei experimenteller Hühnerspiromiasis. Im gleichen Jahr versuchte LASSAR, veranlaßt durch die guten Heilerfolge von R. KOCH bei der Schlafkrankheit, auch das Atoxyl bei Syphilis. Im Gegensatz zu diesen mehr von empirischen Gesichtspunkten geleiteten Erfolgen, gelangte EHRLICH und seine Schule in Verfolgung der schon vor vielen Jahren gemachten Studien an Farbstoffen, deren Grundgedanke die Beziehungen zwischen *Konstitution, Verteilung und Wirkung* den ganzen weiteren Ausbau der experimentellen Chemotherapie beherrschte, zu einem systematischen Ausbau der experimentellen Chemotherapie, der modernen experimentellen Chemotherapie, deren Endglied in der Arsentherapie sozusagen das Salvarsan ist. Die bereits erwähnten Verbesserungen, wie das Neo-salvarsan, die Metallsalvarsanverbindungen u. a. m. sind weitere Vervollkommnungen.

Ganz hervorragend wirkt, was ebenfalls schon erörtert wurde, das *Salvarsan* bei *Frambösie*. Schon mit einer *einzigsten* Injektion gelingt hier eine *Sterilisatio magna*. Bei Anwendung geringer Dosen geht die Heilung langsamer vor sich, führt aber auch zu einer vollkommenen Heilung, wie SCHUEFFNER darstellte.

Von einer *Sterilisatio magna* kann man auch bei der Behandlung des Rückfall-fiebers des Menschen und der Hühnerspiromiasis mit Salvarsan reden. Das Rückfallfieber des Menschen wird durch Salvarsan sofort kupiert (Fig. 4)*. Wie die Figur [Figs. 7 to 9, Pl. II][†] zeigt, verschwinden die Spironemen aus dem Blute der Hühner wenige Stunden nach der Injektion. Die Abtötung der Spironemen zeigt sich in einer etwas anderen Weise als bei Trypanosomen. Das erste Zeichen dafür, daß das Mittel die Spironemen getroffen hat, ist die Unbeweglichkeit der Spironemen. Allmählich werden sie feiner, bei Lebenduntersuchung viel weniger lichtbrechend, ihre charakteristische korkzieherartig gewundene Form geben sie auf. In Dauer-präparaten nehmen sie weniger intensiv und schließlich gar nicht mehr den GIEMSA-Farbstoff auf.

Eine Reihe anderer Erkrankungen, deren Ätiologie nicht ganz sicher gestellt ist, aber deren Ursache sehr wahrscheinlich auf Spironemaceen zurückzuführen ist, wird durch Salvarsan häufig günstig beeinflußt, in manchen Fällen auch geheilt. Es seien hier nur die Arbeiten von RODENWALDT, WERNER, GERLACH, PLAUT, GERBER, ZILZ, GOUGET u. v. a. erwähnt, die bei *Ulcus tropicum*, bei *Angina vincenti* und bei anderen entzündlichen *Erkrankungen der Rachen- und Mundhöhle* mit *Salvar-san* teilweise sehr gute Resultate erzielt hatten.

Gerade die Protozoenkrankheiten, meist von schwerer chronischer Art, stellen einer Behandlung und einer Heilung schwere Hindernisse in den Weg; sie scheinen aber chemotherapeutisch am besten zu beeinflussen zu sein. Eine Vaccine- oder

* [This Fig. is identical with that printed on p. 453.]

[†] [See footnote, p. 282.]

Serumtherapie, wie sie von vielen Seiten verschiedentlich versucht wurde, erscheint praktisch weit weniger aussichtsreich, wenn man im Gegensatz hierzu die zum Teil großartigen Erfolge der Chemotherapie der letzten 10 Jahre bei diesen Krankheiten berücksichtigt. Daß diesem neuen Zweig der Jatrochemie durch ein systematisches Zusammenarbeiten chemischer und biologischer Studien auf Grund oben auseinander gesetzter Grundprinzipien noch eine Zukunft beschieden ist, wird wohl kaum zu bezweifeln sein. Und es ist besonders interessant, daß die Protozoenforschung, die ebenfalls erst eine verhältnismäßig junge Sonderwissenschaft geworden ist, für die Chemotherapie die ersten Prüfsteine liefern konnte.

NACHTRAG ZUM ABSCHNITT „NUTRIZEPTOREN; SERUMFESTIGKEIT“

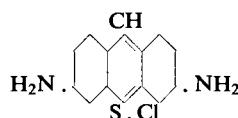
Wenn Rezidivstämme entstehen, die sich ja biologisch verschieden erweisen müssen, so tritt gelegentlich der Ausgangsstamm oder der eine oder andere Rezidivstamm wieder auf. Eine alte Gruppierung „A“ oder „B“ tritt wieder in Funktion, d. h. nur dann, wenn die zu dieser Gruppierung „A“ oder „B“ passenden Antikörper nicht mehr vorhanden sind. Auch Mischstämme können auftreten, d. h. in den Rezidiven sind Trypanosomen mit immunisatorisch verschiedenen Gruppierungen vorhanden, was RITZ durch die OEHLER'sche Isolierungsmethode nachweisen konnte. Bei weiteren Passagen eines solchen Mischstamms kann es vorkommen, daß der eine oder andere Stamm im Mischstamm, da er die zum Fortkommen geeignetste Lebensform besitzt, die übrigen überwuchert. Die früheren Anschauungen EHRLICH's, wie sie auseinandergesetzt wurden, sind demgemäß zu korrigieren. Man kann aber die Ausdrücke Plurio, Binio, Unio aufrecht erhalten und in dem Sinne gebrauchen, daß Unio ein Stamm ist mit einer gleichartigen Gruppierung, Binio ein Mischstamm von zwei immunisatorisch verschiedenen Trypanosomentypen, Plurio ein Mischstamm mit mehreren Typen.

Über 3,6-Diamino-seleno-pyronin (3,6-Diamino-xantho-selenonium)*

P. EHRLICH and H. BAUER

Aus der Chem. Abteilung des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.

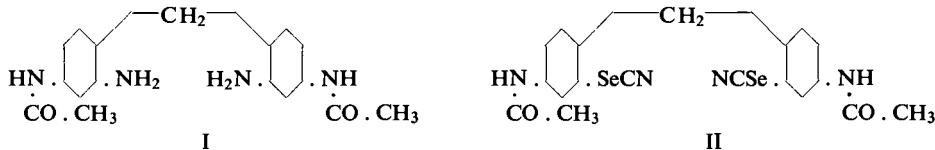
Nachdem die Darstellung und biologische Untersuchung des 1,3-Diamino-phenaz-selenoniumchlorids als eines Vertreters der Selenazin-Farbstoffe durchgeführt war,¹ erschien es EHRLICH wünschenswert, auch in der Pyronin-Reihe den Einfluß ringförmig gebundenen Selens auf Eigenschaften und Wirkung der Farbstoffe kennen zu lernen. Da für biologische Zwecke, wie schon früher¹ erwähnt, Farbstoffe mit unsubstituierten Aminogruppen sich als geeigneter erwiesen hatten, wurde von vornherein die Darstellung eines derartigen Seleno-pyronins ins Auge gefaßt. Als einziges Analogon hierzu war nur das 3,6-Diamino-thiopyronin bekannt, das KEHR-



MANN und LÖWY² unter Anwendung einer Methode SANDMEYERS³ durch Einwirkung von Schwefelsesquioxyd, S_2O_3 , auf das diacetylierte 3,6-Diamino-diphenylmethan in sehr schlechter Ausbeute erhalten hatten.

Eine Übertragung dieser Reaktion auf das *Selen* schien wenig aussichtsvoll, da ein dem Schwefelsesquioxyd entsprechendes Selenoxyd, Se_2O_3 , nicht bekannt ist. Die in dieser Richtung angestellten Versuche verliefen auch durchaus negativ. Deshalb wurde in Anwendung der schon früher beschriebenen Methode versucht,⁴ das *Selen* über die Amino-Gruppe einzuführen und dann den *Selenoxanthon-Ring* zu schließen. In der Tat ließ sich auf diese Weise das Ziel erreichen, wenn auch die genauere Aufklärung der einzelnen Phasen der Reaktion leider nicht gelang.

Als Ausgangsmaterial diente das schon von H. DUVAL⁵ beschriebene *p,p'-Diacetyl-diamino-o,o'-diamino-diphenylmethan* (I.), dessen Darstellung verbessert wurde.



Durch Einwirkung von *Selen-cyanikalium* auf die *Bisdiazo-Verbindung* dieser Substanz in essigsaurer Lösung wurde ein Produkt erhalten, dessen Zusammensetzung der Formel II hätte entsprechen sollen. Leider gelang es nicht, aus dem Rohprodukt eine Substanz von einheitlicher oder auch nur konstanter Zusammensetzung zu isolieren, die sich dieser oder einer anderen Formel angepaßt hätte. Die starke Verunreinigung des Reaktionsproduktes ist durch die schon von DUVAL festgestellte *Veränderlichkeit* der Bisdiazo-Verbindung zu erklären, die zu *Endobisazo-Verbindungen*:

* [Reprinted from *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1915; cf. Bibl. 273.]

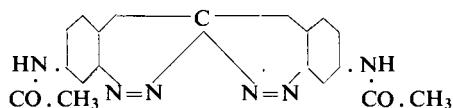
¹ *B.*, 47, 1873 (1914).

² *B.*, 45, 290 (1912).

³ *D. R.-P.* 65739.

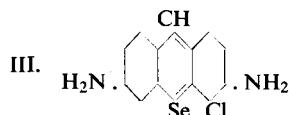
⁴ *B.*, 46, 92 (1913).

⁵ *Bl.*, (4) 7, 530 (1910).



führt. In essigsaurer Lösung scheint diese Umwandlung besonders begünstigt zu sein.

Das Rohprodukt wurde durch Auskochen mit Alkohol in einen leicht und schwer löslichen Anteil zerlegt, von denen der letztere sich in das Pyronin überführen ließ, während der erstere, dem ein widerlicher Geruch anhaftete, nicht weiter untersucht wurde. Der *Ringschluß* ließ sich durch *Erwärmen mit konzentrierter Säure*, am besten *Schwefelsäure*, bewerkstelligen, wobei gleichzeitig *Abspaltung* der beiden *Acetylreste* und *Oxydation* zum *Farbstoff* eintrat, der als Chlorhydrat isoliert wurde:



Im Gegensatz zum Zwischenprodukt ließ sich der Farbstoff in analysenreinem Zustande als *schön krystallisierter Körper* erhalten. In chemischer Beziehung stimmen die Eigenschaften des *Seleno-pyronins* fast vollkommen mit denen des *Thiopyronins* überein, hingegen unterscheidet sich der *Selenfarbstoff* charakteristisch durch das *Fehlen der Fluorescenz*. Die *Nuance* ist sowohl in Lösung als auch in der Ausfärbung bedeutend *blaustichiger* als beim 3,6-Diamino-thiopyronin. Es zeigt sich also auch in diesem Falle die *farbvertiefende Wirkung* des *Selens*.

Hr. Dr. BENDA hatte die Güte, im Laboratorium der Firma *Cassella & Co. vergleichende Färbungen* mit Thio- und Seleno-pyronin ausführen zu lassen, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen. Der Vergleich ergab, daß *Thiopyronin* auf Seide ein schönes, fluoreszierendes Rosa färbt, das etwas gelber und weniger klar ist als bei Rhodamin 6 G. Das *Seleno-pyronin* hingegen färbt viel *blaustichiger*, außerdem weniger klar, etwa wie „*Cerise*“, und *nicht* fluoreszierend. Die Waschechtheiten der Seidefärbungen sind bei beiden Farbstoffen schlecht.

Auf tannierter Bäumwolle gibt *Thiopyronin* ein reines Gelbrot, *Selenopyronin* ein bläuliches, an Safranin erinnerndes Rot, beide Färbungen sind gut waschecht.

Die *Lichtechnheit* des *Seleno-pyronins* ist noch *schlechter* als die des *Thiopyronins*, besonders auf tannierter Baumwolle.

Die *biologische Untersuchung* ergab, daß bei Trypanosomen-Erkrankungen eine nur vorübergehende Heilung erzielt wird. Die Toxizität für Mäuse beträgt nach Untersuchungen von Fr. LEUPOLD bei *Thiopyronin* etwa $1/2500$ g, bei *Seleno-pyronin* etwa $1/3000$ g pro 20 g Gewicht. Eine besonders auffallende Erscheinung bildete das Auftreten starker *Ödeme*, die bei Mäusen durch beide Farbstoffe hervorgerufen wurden.

Experimentelles

o,o'-Dinitro-p,p'-diamino-diphenylmethan

Bei der Darstellung dieser Substanz, die sich nach den von SCHNITZSPAHN⁶, DUVAL⁷ und letzthin BENDA⁸ gemachten Angaben leicht in quantitativer Ausbeute erhalten läßt, wurde die Beobachtung gemacht, daß bei einer gewissen Konzentration der schwefelsauren Lösung die Substanz als Sulfat in guter Ausbeute und reinem Zustand ausfällt, ein Umstand, der die sonst schwierige Reinigung des Präparates sehr erleichtert. Die Vorschrift ist folgende:

⁶ J. pr., (2) 65, 318.

⁷ Bl., (4) 7, 529 (1910).

⁸ B., 45, 1791 (1912).

10 g *p,p'*-Diamino-diphenylmethan werden in 500 ccm konzentrierter Schwefelsäure ohne Rücksicht auf die eintretende Erwärmung aufgelöst und mit einer Mischung von 42 ccm 100-proz. Salpetersäure mit 150 ccm konzentrierter Schwefelsäure bei einer unter 0° liegenden Temperatur nitriert. Beim folgenden Verdünnen mit 6—7 l Wasser krystallisiert das Dinitro-Produkt als Sulfat aus. Ausbeute 158 g.

Aus dem Sulfat wird mit Ammoniak leicht die Base in reinem Zustand erhalten. Die schwefelsaure Mutterlauge des Sulfates gab beim Fällen mit Ammoniak noch 33.5 g eines weniger reinen Produktes.

Das *Diacetyl-Derivat*⁹ wurde dargestellt durch Auflösen von 58 g ($\frac{1}{5}$ Mol) Dinitro-diamino-diphenylmethan in 290 ccm heißem Eisessig, dem 15 g wasserfreies Na-Aacetat zugesetzt waren, und allmählichen Zusatz von 47 ccm Essigsäure-anhydrid zur Lösung. Die Flüssigkeit wurde noch warm in viel Wasser eingerührt und das ausgeschiedene Acetyl-derivat samt seiner Mutterlauge bis fast zum Sieden erhitzt, wodurch das folgende Absaugen sehr erleichtert wird. Ausbeute quantitativ.

o,o'-Diamino-p,p'-diacetyl-diamino-diphenylmethan
(Formel I)

Nach den Angaben von DUVAL¹⁰ sind größere Mengen nicht zu erhalten. Folgendes Verfahren liefert zufriedenstellende Ausbeuten:

74.5 g *o,o'-Dinitro-p,p'-diacetyl-diamino-diphenylmethan* ($\frac{1}{5}$ Mol) werden in 1200 ccm Alkohol suspendiert und nach Zusatz von 300 g Zinnchlorür und 300 ccm Salzsäure 1.19 kräftig gerührt. Die Temperatur steigt langsam an und wird bei 40° konstant erhalten. Der Nitrokörper geht allmählich in Lösung, und an seiner Stelle scheidet sich das Zinndoppelsalz des Reduktionsproduktes als schwach bräunlicher Niederschlag ab. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wird der Niederschlag abgesaugt, mit Alkohol gewaschen, in etwa 1 l Wasser suspendiert und durch Einleiten von H₂S vom Zinn befreit. Das ziemlich schwer lösliche Chlorhydrat des Reduktionsproduktes ist zum größten Teil im Zinnschlamm enthalten und wird durch öfters Auskochen mit heißem Wasser entzogen. Aus den vereinigten Filtraten vom Schweißzinn wird mit Ammoniak die Base in weißen, dichten Flocken, die die Flüssigkeit zu einem dicken Brei erstarrten lassen, ausgefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Die Ausbeute schwankt, weil eine teilweise Abspaltung des Essigsäurerestes während der Reduktion nicht zu vermeiden ist und beträgt im Durchschnitt 40 g.

o,o'-Bisdiazo-p,p'-diacetyl-diamino-diphenylmethan
+ Selencyankalium

15.6 g *o,o'-Diamino-p,p'-diacetyl-diamino-diphenylmethan* ($\frac{1}{20}$ Mol) werden in 120 ccm Wasser suspendiert und mit 37 ccm Salzsäure (1.12) versetzt. Zuerst erfolgt Lösung, dann krystallisiert das schwer lösliche Chlorhydrat aus. Nach Zugabe von Eis wird mit 20 ccm 5*n*-Natriumnitrit versetzt und so lange gerührt, bis das Chlorhydrat verschwunden ist und dem rotbraunen Niederschlag der Bisdiazo-Verbindung Platz gemacht hat. Dann fügt man soviel Natriumacetat-Lösung zu, daß die Reaktion auf Kongopapier verschwindet und vermischt sofort mit einer Lösung von 15 g Selencyankalium in wenig Wasser. Die auftretende Stickstoffentwicklung treibt die Flüssigkeit zu einem steifen Schaum auf, der durch Zusatz von etwas Äther zum Verschwinden gebracht wird. Man röhrt noch 1 Stunde, läßt dann einige Stunden stehen, saugt den braunen Niederschlag ab und trocknet nach dem Auswaschen mit Wasser im Vakuum. Ausbeute 18 g.

⁹ Bl., (4) 7, 529 (1910).

¹⁰ I. c.

Das Rohprodukt wurde einige Male, so lange noch etwas in Lösung ging, mit Alkohol unter Rückfluß ausgekocht. Ein dunkelbrauner, unlöslicher Rückstand blieb in geringer Menge zurück. Der erste Alkoholauszug gab beim Abdunsten eine dunkle, übelriechende Schmiere, die nicht weiter untersucht wurde. Die folgenden Auszüge ließen beim Einengen gelbe bis braune, sandige Niederschläge ausfallen, die amorph waren, sich nicht umkristallisieren und auch durch öfteres Umlösen aus Alkohol sich nicht in eine Substanz von konstanter Zusammensetzung überführen ließen. Der Selengehalt blieb hinter dem für das erwartete Zwischenprodukt (Formel II) berechneten erheblich zurück. Bis 300° wurde kein Schmelzpunkt beobachtet.

Das gereinigte Zwischenprodukt wurde direkt weiter verarbeitet.

3.6-Diamino-seleno-pyronin
(3.6-Diamino-xantho-selenonium) (Formel III)

5 g Zwischenprodukt wurden in 25 ccm konzentrierter Schwefelsäure eingetragen und 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sich die Flüssigkeit unter Entwicklung von Essigsäure und Schwefeldioxyd intensiv rot färbte. Nach Ablauf dieser Zeit wurde durch Zusatz von 250 ccm Wasser der Farbstoff in roten Flocken abgeschieden, abgesaugt und mit Salzsäure 1:12 kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt, wobei der größte Teil in Lösung ging. Die vom Rückstand abfiltrierte Lösung wurde mit Wasser verdünnt und der nunmehr als Chlorhydrat abgeschiedene Farbstoff abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 2.1 g.

Durch Umkristallisieren aus Alkohol wurde der Farbstoff in metallisch grün-glänzenden Nadelchen erhalten.

0.1184 g Sbst.: 0.2154 g CO₂, 0.0408 g H₂O. — 0.1296 g Sbst.: 10.9 ccm N (22°, 747 mm). — 0.3001 g Sbst.: 0.0764 g Se.

$C_{13}H_{11}N_2SeCl$. Ber. C 50.40, H 3.55, N 9.05, Se 25.53.
 Gef. „, 49.62, „, 3.85, „, 9.53, „, 25.46.

Der Farbstoff ist in Wasser und Alkohol ziemlich schwer mit *roter Farbe* und *ohne Fluorescenz* löslich. Konzentrierte Schwefelsäure löst mit blutroter Farbe, die beim Verdünnen mit wenig Wasser bestehen bleibt, während bei Zusatz von mehr Wasser der größte Teil des Farbstoffs ausfällt. Natriumnitrit liefert in salzsaurer Lösung eine fast farblose Diazoverbindung, die mit Resorcin oder R-Salz rot kuppelt. Natronlauge fällt die Base in blauroten Flocken, die in farbloser Form als Carbinol-Verbindung in Äther löslich ist. Die ätherische Lösung bildet beim Schütteln mit Säuren, auch mit Essigsäure, den Farbstoff zurück. Ammoniak wandelt nach längerem Stehen die Farbbase in die farblose Carbinolbase um. Ammoniumcarbonat fällt rote Flocken des Carbonats, das beim Erwärmen mit roter Farbe in Lösung geht. *Jodid* und *Nitrat* des Farbstoffs sind schwer löslich, unlöslich sind *Bichromat* und *Chloroplatinat*.

Arseno-Metallverbindungen*¹

P. EHRLICH and P. KARRER

Aus der Chem. Abteilung des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.

Die Verbindungen mit dreiwertigem Arsen zeichnen sich bekanntlich durch ihren stark ungesättigten Charakter aus, der sie zu den verschiedenartigsten Reaktionen befähigt. Schon vor längerer Zeit haben wir beobachtet,² daß solche aromatische Arsenverbindungen mit dreiwertigem Arsen auch die Fähigkeit besitzen, mit Salzen verschiedener Metalle zu komplexen Verbindungen zusammenzutreten, die durch ihre intensive Farbe und ihre große Beständigkeit charakterisiert werden. Der Gültigkeitsbereich dieser Reaktion ist sehr groß: er erstreckt sich einerseits auf alle Arsenoverbindungen, unter bestimmten Bedingungen auch auf verschiedene Arsenoxyde und Arsine, anderseits auf die Salze von Kupfer, Silber, Gold, Quecksilber, Palladium, Platin, Iridium, Ruthenium und Osmium.

Aus pharmazeutischem Interesse haben sich unsere chemischen Untersuchungen besonders eingehend mit den *Metall-Additionsverbindungen des 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzols* befaßt, und es soll darum auch an diesem Beispiel im Folgenden die ganze Erscheinung erläutert werden. Was für das Diamino-dioxy-arsenobenzol hier ausgeführt wird, gilt mutatis mutandis auch für alle anderen Arsenoverbindungen.

Wenn man eine Lösung von Diamino-dioxy-arsenobenzol-chlorhydrat, etwa in Wasser oder Methylalkohol, mit einigen Tropfen Silbernitratlösung versetzt, so tritt eine intensive Rotbraunfärbung ein, es fällt aber kein Chlorsilber aus. In der Lösung lassen sich auch keine Silberionen nachweisen. Das Silbersalz ist also für den analytischen Nachweis verschwunden, d.h. es ist komplex gebunden worden.

Ganz ähnlich ist die Erscheinung bei Verwendung von Goldchlorid an Stelle von Silbernitrat. Die entstandene Färbung ist rotbraun, die Goldreaktionen sind verschwunden. Fügt man nun aber mehr von der Metallsalzlösung, z. B. von Goldchlorid, hinzu, so wird einmal ein Punkt erreicht, wo plötzlich ein dicker Niederschlag von metallischem Gold ausfällt. Wird davon abfiltriert, so erweist sich das Filtrat als farblos; es enthält also keine Arsenoverbindung mehr, dafür aber läßt sich darin Arsinsäure nachweisen. Wie erklärt sich nun dieser ganze Vorgang?

Um die Zusammensetzung und Konstitution dieser eigenartigen Metallkomplexsalze aufzuklären, wäre es natürlich erwünscht gewesen, sie in krystallisierter Form zu bekommen, wodurch auch Garantie für ihre Einheitlichkeit und Reinheit gegeben worden wäre. Leider neigen sie aber noch viel weniger zur Krystallisation als die Arsenoverbindungen selbst, so daß auf diesem Wege nichts zu erreichen war. Wir haben uns darum bemüht, die Konstitution auf andere Weise aufzuklären.

Zu diesem Zweck haben wir 0.1 g 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol-chlorhydrat (Molekulargewicht etwa 475) in 50 ccm Wasser gelöst und diese Lösung mit 1-prozentiger Goldchloridlösung titriert. Zuerst färbte sich die Flüssigkeit braunrot, nachdem aber 13—14 ccm der Goldlösung³ zugeflossen waren, begann metallisches Gold sich abzuscheiden. Daraus geht hervor, daß 0.1 g Diamino-dioxy-arsenobenzol höchstens 0.13—0.14 g Goldchlorid aufzunehmen, komplex zu binden vermag. Berechnet man nun, wie viele Molekel das auf 1 Molekel Salvarsan ausmacht, so

* [Reprinted from *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1915; cf. Bibl. 275.]

¹ Diese Arbeit wurde noch vor dem leider so früh und rasch erfolgten Tode meines hochverehrten Chefs niedergeschrieben. Über die Arseno-Metallverbindungen hatte Exz. Ehrlisch zum ersten Mal auf seinem Londoner Vortrag im Sommer 1913 gesprochen.
P. Karrer

² Vergl. hierzu die *D. R.-P.* 268220, 268221, 270253, 270256, 270257, 270258, 270259.

³ Der Beginn der Ausflockung ist natürlich nicht absolut scharf zu bestimmen.

findet man, daß 0.128 g Goldchlorid auf 0.1 g Diamino-dioxy-arsenobenzol genau 2 Moleküle ergeben. Daraus folgern wir als ersten wichtigen Satz: *1 Mol. Diamino-dioxy-arsenobenzol vermag im Maximum 2 Mol. Goldchlorid komplex zu binden.*

Wir haben dann die obige Titration der Diaminodioxyarsenobenzol-Lösung mit Goldchlorid noch weiter geführt und zwar bis zu dem Punkt, wo durch weiteren Zusatz von Goldchloridlösung, kein Gold mehr ausgefällt wird. Dazu wurden ca. 18 ccm der Goldchloridlösung verbraucht.⁴ Um 0.1 g Diamino-dioxy-arsenobenzol mit 1-prozentiger Goldchloridlösung bis zur Arsinsäure zu oxydieren sind aber theoretisch 17.0 ccm erforderlich. Es ergibt sich somit aus den beiden Zahlen, daß das Diamino-dioxy-arsenobenzol tatsächlich durch Goldchlorid bis zur Arsinsäure oxydiert werden kann, was durch Isolierung der *Amino-phenol-arsinsäure* aus der titrierten Flüssigkeit bestätigt werden konnte.

Über den Verlauf der Reaktionen, die sich bei der Titration mit Goldchloridlösung abspielen, müssen wir uns zusammenfassend also folgendes Bild machen: Zuerst wird das Goldsalz von der Arsenoverbindung aufgenommen, komplexbunden und zwar so lange, bis 2 Mol. addiert sind. Ein weiterer Zusatz von Goldchlorid leitet dann die Oxydation der Arsenoverbindung ein; hierbei zerfällt natürlich auch die Komplexverbindung, es wird das vorher komplexbundene Goldchlorid wieder frei und wirkt nun ebenfalls zerstörend und oxydierend auf weitere Moleküle der Komplexverbindung. Für die ganze Oxydation der Arsenoverbindung zur Arsinsäure ist also nur ungefähr die theoretische Menge Goldchlorid notwendig und der Umstand, daß zuerst ein Teil des Goldsalzes chemisch gebunden war, ist für den Oxydationswert ohne Bedeutung.

Wir konnten oben den Satz aufstellen: 1 Mol. Salvarsan kann im Maximum 2 Mol. Goldchlorid addieren. Nun ist Goldchlorid aber eine Verbindung, in der das Metallatom nur *eine Koordinationsstelle* frei hat, *nur eine Nebenvalenz* betätigen kann, wie aus der Existenz zahlreicher Verbindungen wie $\text{Cl}_3\text{Au}\dots\text{HCl}$, $\text{Cl}_3\text{Au}\dots\text{H}_2\text{O}$ usw. hervorgeht. Es war natürlich von größtem Interesse nun zu sehen, wie sich ein Metallsalz verhält, das mehr, z. B. 2 freie Nebenvalenzen betätigen kann. Hierzu wären Kupfersalze geeignet, die bekanntlich Additionsverbindungen vom

Typus $\text{Cl}_2\text{Cu} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{c} \text{H}_2\text{O} \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Cl}_2\text{Cu} \begin{array}{c} \text{NH}_3 \\ | \\ \text{NH}_3 \end{array}$ bilden können.⁵

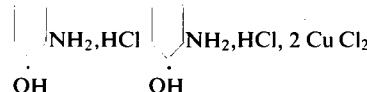
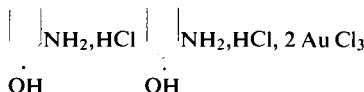
Wenn man eine methylalkoholische Lösung von Diamino-dioxy-arsenobenzol-chlorhydrat mit einer Lösung von Kupferchlorid in Methylalkohol versetzt, so schlägt die Farbe nach ziegelrot um, und es fällt direkt ein roter Niederschlag aus, in dem das komplexe Kupfersalz des Diamino-dioxy-arsenobenzols vorliegt. Die Frage, wie viel Kupfersalz gebunden werden kann, läßt sich aber nicht nach der beim Goldsalz beschriebenen Methode lösen, weil auch ein Überschuß von Kupferchlorid von der Arsenoverbindung nicht sichtbar reduziert wird. Dagegen ließ sich die Frage in diesem Fall infolge der Schwerlöslichkeit des komplexen Kupfersalzes rein analytisch leicht entscheiden: die Diamino-dioxy-arsenobenzol-Lösung wurde das eine Mal mit 1 Mol. Salz, das andere Mal mit 2 Mol. Kupferchlorid versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und sehr gut ausgewaschen. Die Analyse ergab, daß der Kupfergehalt der beiden Präparate verschieden war und das erste Mal auf die Formel einer Additionsverbindung aus 1 Mol. Diamino-dioxy-arsenobenzol und *ein* Mol. Kupferchlorid, das zweite Mal auf eine solche mit 2 Mol. Kupferchlorid stimmte. Daraus geht hervor, daß 1 Mol. Diamino-dioxy-arsenobenzol ebenfalls 2 Mol. Kupferchlorid zu binden vermag.

Verallgemeinernd lassen sich die Befunde etwa folgendermaßen zusammenfassen: Das Diamino-dioxy-arsenobenzol vermag zwei Nebenvalenzen zu betätigen und infolgedessen im Maximum 2 Moleköl eines Metallsalzes zu addieren. Hierbei scheint

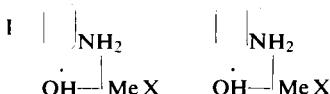
⁴ Ganz exakt ist der Punkt schwer festzustellen.

⁵ Daneben sind bekanntermaßen auch zahlreiche Körper der Formel $\text{Cl}_2\text{Cu} \dots 4 \text{R}$, z. B. $\text{Cl}_2\text{Cu} \dots 4 \text{NH}_3$, beschrieben.

die Größe des Affinitätsrestes der Metallsalze nur von untergeordneter Bedeutung zu sein. Die Formeln für die Diamino-dioxy-arsenobenzol-Gold- und die Diamino-dioxy-arsenobenzol-Kupfer-Verbindung sind:



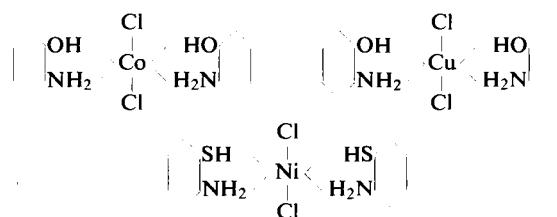
Über die Konstitution unserer Metallkomplexverbindungen kann man sich drei-erlei Vorstellungen machen: es wäre denkbar, daß das Metall von der *o*-Amino-phenol-Gruppe gebunden würde (Formel I), zweitens, daß die Phenol- und Arseno-Gruppe zusammen die Bindung bewirken (Formel II), oder endlich, daß die Restaffinität der Arsenogruppe allein die Addition zu bewirken vermag (Formel III):



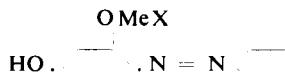
III



Komplexsalze, die analog Formel I konstituiert sind, sind zahlreich bekannt,⁶ z. B.:



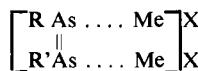
Verbindungen, die nach Formel II konstituiert sind, wären gewisse Analoga zu den von MÖHLAU und STEIMIG⁷ beschriebenen Komplexsalzen der *o*-Oxyazofarbstoffe, z. B. folgender Formel:



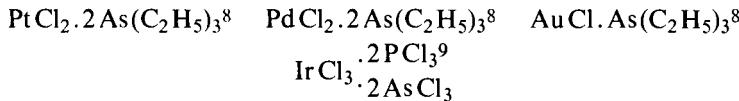
Es hat sich nun aber herausgestellt, daß unsere Diamino-dioxy-arsenobenzol-Komplexsalze tatsächlich nach Formel III aufgebaut sein müssen. Das geht daraus hervor, daß nicht nur das Diamino-dioxy-arsenobenzol, nicht nur alle andern kernsubstituierten Arsenoverbindungen, sondern auch das unsubstituierte *Arsenobenzol* selbst die gleichen Metallkomplexsalze zu bilden vermag. Die dreiwertigen Arsenatome betätigen je eine Nebenvalenz, und die Metallkomplexsalze sind folgendermaßen zu formulieren:

⁶ August Metzler, Inaug.-Dissert., Universität München, 1910.

⁷ Zeitschr. f. Farben- und Textilindustrie, 3, 358 u. ff.

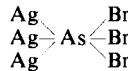


Ganz ohne Analoga ist diese Erscheinung nicht. Es waren schon früher einige Metall-Additionsverbindungen von tertiären Arsinen und von Arsentrichlorid bekannt gewesen, z. B.:



Doch waren das nur einige wenige Fälle geblieben und die allgemeine Gültigkeit der Reaktionen für dreiwertige Arsenerivate war nicht erkannt worden.

Lange nach Abschluß unserer Versuche (vergl. die Patente der *Höchster Farbwerke*) haben dann S. HILPERT und F. HERRMANN¹⁰ eine interessante Arbeit veröffentlicht, in der sie Metall-Additionsverbindungen mit Arsentrihaloiden beschreiben, in denen Metall als solches gebunden wird. Für die Silberverbindung wird folgende Formel aufgestellt:

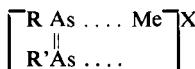


Merkwürdig und abweichend von unseren Arsenometallsalzverbindungen bleibt hier immerhin, daß Arsentrichlorid oder Arsentribromid 3 Nebenvalenzen betätigen soll.

Ebenfalls lange nach Beendigung unserer Arbeiten hat DANYSZ im Institut PASTEUR in Paris zwei Abhandlungen publiziert, in denen er mitteilt, daß es ihm gelungen sei, Additionsverbindungen von Diaminodioxyarsenobenzol mit Silbersalzen herzustellen. Seine Befunde, die sich übrigens einzig auf biologische Versuche beschränken und die chemische Seite außer Betracht lassen, sind sonst den unsrigen ähnlich.¹¹

Die Bildungstendenz der Arsenometallsalze ist ganz außerordentlich groß. Sie ist so groß, daß in einer Reaktionsflüssigkeit, in der eine Arsinsäure mit Hydrosulfit oder unterphosphoriger Säure schnell zur Arsenoverbindung reduziert wird und in der außerdem Metallsalz wie Goldchlorid oder Kupferchlorid enthalten ist, das Metallsalz nicht zum Metall reduziert wird, sondern sich noch vorher an die Arsenverbindung anzulagern vermag — gewiß eine sehr eigentümliche Erscheinung!

Wir haben oben den Satz ableiten können, daß eine Arsenoverbindung im *Maximum* zwei Moleküle eines Metallsalzes addieren kann. Dabei haben wir die stille Voraussetzung gemacht, daß vielleicht noch solche Additionsverbindungen existieren, die nur die Hälfte des Metallsalzes gebunden enthalten, d. h. wo die Restaffinität nur eines Arsenatoms abgesättigt wird gemäß der Formel:



Leider läßt sich nun aber diese Annahme, die theoretisch gewiß eine große Wahrscheinlichkeit hat, experimentell nicht an allen Beispielen einwandfrei beweisen. Die unerfreulichen physikalischen Eigenschaften der Arsenometallsalze, die zudem meistens ganz ähnliche Löslichkeiten besitzen wie die zugehörigen Arsenoverbindungen, machen eine scharfe Trennung von diesen zur Unmöglichkeit. Bei der

⁸ Aug. Cahours und H. Gal, C. r., 70, 849, 1380; 71, 208.

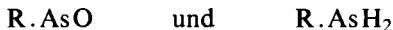
⁹ G. Geisenheimer, C. r., 110, 40, 1004, 1336; 111, 40.

¹⁰ B., 46, 2218 (1913).

¹¹ Zur Wahrung unserer Priorität möchten wir hier nochmals feststellen, daß unsere erste Patentanmeldung bereits im Juli, die späteren im Herbst 1912 erfolgten, während die Publikationen von Danysz vom Januar und März 1914 datiert sind.

Kupferverbindung, deren Chlorhydrat sich vor dem Diaminodioxyarsenobenzol durch relative Schwerlöslichkeit auszeichnet und die deshalb leicht von jenem zu trennen ist, konnte dagegen bewiesen werden, daß solche Additionsverbindungen mit nur einem Molekül Metallsalz wirklich existieren. Die Analyse des mit 1 Mol. CuCl_2 erhaltenen Niederschlages stimmt genau auf die berechnete Formel.

Außer den Arsenoverbindungen enthalten auch die *Arsenoxyde* und *Arsine* der Formeln:



dreiwertige Arsenatome. Wir haben schon zu Anfang erwähnt, daß sie unter Umständen auch befähigt erscheinen, Metallsalze zu addieren. Allerdings ist bei ihnen die Reaktion bei weitem nicht so allgemein wie bei den Arsenoverbindungen. Bei den Arsenoxyden scheint die Restaffinität des Arsens sehr geschwächt zu sein und sie scheint namentlich auch durch die Kernsubstituenten stark beeinflußt zu werden, so daß einzelne Verbindungen überhaupt keine Additionsfähigkeit mehr besitzen, andere nur in sehr abgeschwächtem Maß. — Bei den Arsinen ist aber das Umgekehrte der Fall. Dort ist die Restaffinität sehr stark, aber auch ihr Reduktionsvermögen auf Metallsalze ist so groß, daß die Metall-Additionsverbindungen oft nur Augenblicke lang beständig sind und sofort unter Ausflockung des reduzierten Metalls spontan zerfallen. Das ist z. B. beim Quecksilbersalz des Aminophenolarsins der Fall. Nach ihrem ganzen Charakter laden sowohl die Metalladditionsverbindungen der Arsenoxyde wie die der Arsine viel weniger zu eingehender Untersuchung ein, weshalb sie auch hier nur gestreift werden sollen.

Im folgenden geben wir noch eine kurze Übersicht über die wichtigsten Eigenschaften, besonders auch der Farben einiger Metallkomplexsalze des Diamino-dioxy-arsenobenzols:

Kupfersalz, orangegelbes Pulver (sowohl das mit einem als auch mit 2 Mol. CuCl_2), löst sich in mäßig konzentrierter Natronlauge. Das Chlorhydrat ist ziemlich leicht löslich in Wasser, Glycerin und Glykol.

Silbersalz, gelbbraunes Pulver, Lösung des Chlorhydrates braunrot, leicht löslich in Natronlauge. Das Chlorhydrat ist sehr leicht löslich in Wasser.

Goldsalz, die wäßrige Lösung ist etwas heller als beim Silbersalz, braunrot. Löst sich leicht in Wasser und Natronlauge.

Quecksilbersalz (mit HgCl_2). Gelbes körniges Pulver. Entsteht bei Vereinigung methylalkoholischer Lösungen der Komponenten. Wird von Wasser und noch schneller von Natronlauge unter Abscheidung von metallischem Quecksilber zerstellt.

Platinsalz, braunes Pulver, leicht löslich in Wasser mit rotbrauner Farbe, ebenso in Natronlauge.

Palladiumsalz, braunschwarzes Pulver, leicht löslich in Wasser und Natronlauge. Bei der biologischen Prüfung der 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arseno-benzol-Metallkomplexsalze wurde festgestellt, daß ihre Wirkung auf verschiedene Krankheitserreger gegenüber dem Diamino-dioxy-arsenobenzol noch in manchen Fällen verstärkt ist. Besonders das Kupfersalz mit *einem* Molekül Kupferchlorid hat sich als sehr stark bactericid erwiesen. Seine abtötende Wirkung auf Trypanosomen ist außerordentlich stark. Versuche von Fr. LEUPOLD im hiesigen Institute haben ergeben, daß bei einer Toxicität von ca. $1/600$ g pro 20 g Mausgewicht eine Dosis von $1/40000$ g genügt, um eine mit *Trypanosoma brucei* infizierte Maus zu heilen. Die heilende Dosis ist also nur $150/00$ der tödlichen — ein außerordentlich günstiger Quotient.

Das Salvarsankupfersalz wurde darum auch bei verschiedenen menschlichen Krankheiten versucht, und die Resultate sind z. T. so erfreulich, daß sie noch auf manchen Erfolg hoffen lassen. Vergl. darüber:

- VAN DEN BRANDEN, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 17, 845.
 BAERMANN, Münchener med. Wochenschrift, 1914, Bd. 61, 1.
 VAN DEN BRANDEN, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 18, 743.
 FABRY, Münchener med. Wochenschrift, 1915, 147, 149.

EXPERIMENTELLER TEIL

Da die Arseno Metallkomplexsalze, wie schon im theoretischen Teil ausgeführt wurde, meistens genau dieselben Löslichkeitsverhältnisse haben wie die ihnen zugrunde liegenden Arsenoverbindungen, so ist es in den meisten Fällen unmöglich, sie einer Reinigung oder Trennung zu unterziehen. Wir verzichten daher darauf, genaue Analysendaten zu veröffentlichen, da sie doch nur bedingten Wert hätten.

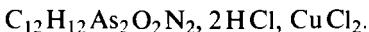
Einzig das Kupfersalz läßt sich, da sein Chlorhydrat im Gegensatz zum Diamino-dioxy-arsenobenzol schwer löslich ist, ziemlich leicht genügend rein erhalten, weshalb wir auch mit der Beschreibung dieser Verbindung beginnen wollen.

Kupfer-3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol mit 1 Mol. CuCl₂

Zur Darstellung werden z. B. 100 g Diamino-dioxy-arsenobenzol-chlorhydrat in 1600 ccm Methylalkohol gelöst, dazu 16 ccm gesättigte alkoholische Salzsäure gefügt und dann unter Turburieren eine Lösung von 35.8 g krystallisiertem Kupferchlorid ($\text{CuCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$) in 400 ccm Methylalkohol fließen gelassen. Das Kupfersalz fällt aus. Man läßt die Flüssigkeit in 8 l Äther fließen, nuschst den ziegelroten Niederschlag ab, wäscht ihn mit Äther gut aus und trocknet im Hochvakuum. — Die ganze Operation wird zweckmäßig in einer Stickstoff- oder Kohlensäure-Atmosphäre vorgenommen.

Das Kupfersalvarsan ist ein rot- bis orangegelbes Pulver, mäßig löslich in Wasser, leichter in Glycerin und Glykol. In etwa 2-fach-normaler Natronlauge löst es sich leicht. Dabei wird also kein Kupferhydrat abgeschieden, erst wenn man die alkalische Lösung erhitzt, so zersetzt sie sich allmählich.

0.1725 g Sbst.: 0.1638 g CO₂, 0.0437 g H₂O. — 0.1926 g Sbst.: 7.7 ccm N (19°, 762 m/m). — 0.1294 g Sbst.: 0.0714 g Mg₂As₂O₇. — 0.1915 g Sbst.: 0.0188 g CuO.



Ber. C 25.15, H 2.44, N 4.88, As 26.18, Cu 10.99.

Gef. „, 25.9, „, 2.83, „, 4.61, „, 26.64, „, 10.6.

3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol-Kupfersalz mit 2 Mol. CuCl₂

Bei der Darstellung wird genau nach der Vorschrift verfahren, die oben für das Kupfersalz mit 1 Mol. CuCl₂ gegeben wurde, nur daß hier 71.6 g Kupferchlorid auf 100 g Salvarsan verwendet werden. Die Eigenschaften dieser Verbindung sind ebenfalls ganz ähnlich denjenigen des oben beschriebenen Kupfersalzes.

0.3630 g Sbst.: 0.0790 g CuO.

C₁₂H₁₂As₂O₂N₂, 2HCl, 2CuCl₂. Ber. Cu 17.7. Gef. Cu 17.34.

Darstellung eines Kupfer-diamino-dioxy-arsenobenzols durch direkte Reduktion von Amino-phenol-arsinsäure und Kupferchlorid mittels Hydrosulfits

10 g 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure werden in 100 ccm Wasser + 43 ccm 2n.-Natronlauge gelöst, 3.64 g krystallisiertes Kupferchlorid zugefügt und die Lösung unter Turburieren auf 50° erwärmt. Dann fügt man eine wäßrige Lösung von 100 g

Natriumhydrosulfit und hierauf noch 43 ccm 2*n*.-Natronlauge dazu und röhrt 2 Stunden lang bei 50° weiter. Die Arsenokupferverbindung fällt hierbei in gelbbraunen Flocken aus. Nach 2 Stunden wird abgenutscht, mit Wasser ausgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Sehr leicht löslich in verdünnter Salzsäure und Natronlauge.

0.2270 g Sbst.: 0.0571 g CuO. — 0.1804 g Sbst.: 0.0841 g Mg₂As₂O₇. — Cu 20.0, As 22.5.

Daraus ergibt sich das Atomverhältnis 0.31:0.30 oder 1:1. Durch ein Atom Arsen wurde also ein Atom Kupfer gebunden.

Darstellung eines Additionsproduktes von 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol mit Silbernitrat

1 g Diamino-dioxy-arsenobenzol-chlorhydrat wird in 30 ccm Methylalkohol gelöst und mit einer methylalkoholischen Lösung von 0.716 g Silbernitrat vereinigt. Die rotbraune Flüssigkeit wird in Äther einfließen gelassen, wobei ein brauner, flockiger Niederschlag ausfällt. Abnutzen, mit Äther auswaschen. Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, Natronlauge, Methylalkohol usw. Wenn man die wäßrige Lösung mit Kochsalzlösung versetzt, so fällt ein braungelber Niederschlag aus, der in Wasser mäßig löslich, in Kochsalzlösung wenig löslich ist. Höchstwahrscheinlich liegt in ihm das *Chlorid* unserer Silberadditionsverbindung vor:



Die Analyse der Silbernitrat-Verbindung ergab folgenden Silbergehalt:

0.2799 g Sbst.: 0.1020 g AgCl.
C₁₂H₁₂As₂O₂N₂, 2HCl, 2AgNO₃. Ber. Ag 27.7. Gef. Ag 27.4.

Bei Verwendung von nur der Hälfte Silbernitrat, also 0.358 g auf 1 g Diamino-dioxy-arsenobenzol-chlorhydrat bekommt man eine Verbindung, die ganz ähnliche Eigenschaften hat wie die oben beschriebene Verbindung. Ihre Analyse ergab:

0.2352 g Sbst.: 0.0534 g AgCl.
C₁₂H₁₂As₂O₂N₂, 2HCl, 1AgNO₃. Ber. Ag 17.2. Gef. Ag 17.08.

Darstellung einer Quecksilber-Additionsverbindung von Diamino-dioxy-arsenobenzol

1 g 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol-chlorhydrat gelöst in 20 ccm absolutem Methylalkohol wird mit einer methylalkoholischen Lösung von 0.61 g Quecksilberchlorid und einigen Tropfen alkoholischer Salzsäure versetzt. Die hellgelbe Farbe der Lösung schlägt nach orange über und es beginnt nach wenigen Augenblicken die Ausscheidung des Additionsproduktes. Zur Vervollständigung der Fällung wird noch etwas Äther zugesetzt.

Diese Quecksilber-Additionsverbindung ist leicht löslich in Methylalkohol, Glycerin, ziemlich leicht in angesäuerte Jodkalium-Lösung. Durch Wasser wird sie zersetzt, besonders leicht in der Wärme. In Kochsalzlösung, ebenso in Jodkalium ist sie unlöslich.

Unter Verwendung von Quecksilberjodid an Stelle von Quecksilberchlorid entsteht eine ganz ähnliche, gelbrote Verbindung, die sich auch in Wasser ziemlich gut löst und dagegen viel beständiger ist als das Quecksilberchloridsalz.

*Goldchlorid-Additionsverbindungen des 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-
arsenobenzols*

Diese Verbindungen werden erhalten durch Vereinigung der methylalkoholischen Lösungen von 1.5 g 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol-chlorhydrat und 2 g resp. 1 g Goldchlorid und Fällung der Körper mit Äther. Die braungelben Pulver sind sehr leicht löslich in Natronlauge, Alkohol.

*Platinchlorid-Verbindung des 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-
arsenobenzol-chlorhydrats*

Auch dieses Additionsprodukt bildet sich momentan beim Vereinigen der methylalkoholischen Lösungen der beiden Komponenten in äquimolekularem Verhältnis. Braunes Pulver, löst sich in Wasser, Natronlauge und Alkoholen.

*Metall-Additionsverbindungen des unsubstituierten
Arsenobenzols, C₆H₅.As:As.C₆H₅*

3 g Arsenobenzol werden in Pyridin gelöst, dazu eine konzentrierte wäßrige Lösung von 1.7 g Silbernitrat gefügt, Sogleich schlägt die Farbe der Lösung nach tief schwarzbraun um. Durch Fällen mit Alkohol-Äther wird ein schwarzes in Wasser und den meisten anderen Lösungsmitteln unlösliches Pulver erhalten.

Die Kupferverbindung des Arsenobenzols kann zum Beispiel leicht durch Reduktion eines Gemisches von 4 g Phenylarsinsäure und 3.4 g krystallisiertem Kupferchlorid mittels unterphosphoriger Säure gewonnen werden. Sie ist ein rotbraunes, in allen Solvenzien unlösliches, amorphes Pulver.

Weigerts Verdienste um die histologische Wissenschaft*

P. EHRLICH

WEIGERTS Bedeutung für die Pathologie und Neurologie ist Ihnen von berufener Seite geschildert worden. Lassen Sie mich noch mit wenigen Worten dessen gedenken, was WEIGERT für die *histologische Forschung geschaffen hat*. Schon in jungen Jahren ist es ihm gelückt, mit bahnbrechenden Erfolgen hervorzutreten. Unermüdlicher Fleiß und eine seltene Gabe der Beobachtung und objektiver Deutung waren ihm in hohem Maße eigen. Wenn ich an meine mit ihm zusammen in Breslau verbrachten Studienjahre zurückdenke, so sehe ich ihn im Geiste noch vor mir, wie er in seinem nach dem schattigen Hofe des Allerheiligenhospitals gelegenen Zimmer als junger Assistent von LEBERT jeden freien Augenblick benutzte, um am Mikroskop weiterzuarbeiten. Die schwierigsten Aufgaben hatte er sich gestellt, Aufgaben, deren Lösung nach dem damaligen Stande der Forschung unüberwindliche Hemmnisse entgegenzustehen schienen. Ein Zufall, das Entstehen einer großen Pockenepidemie in Breslau, war für ihn der Anlaß zur ersten großen bedeutungsvollen Arbeit. Und dieses Werk des jugendlichen WEIGERT muß in jeder Hinsicht als vollkommen bezeichnet werden. Hier finden sich bereits die Gesichtspunkte, die für sein ganzes Leben leitend geblieben sind. Es sind dies:

1. *der rationelle Ausbau der Färbermethodik,*
2. *der Nachweis der primären Gewebsschädigung,*
3. *der Nachweis, daß in der Pockenhaut Bakterien enthalten sind.*

Um die Größe dieser wissenschaftlichen Taten würdigen zu können, müssen wir uns in die damalige Zeit zurückversetzen. Die Histologie arbeitete noch mit den primitivsten Mitteln. Zur Färbung der Präparate waren bis dahin nur Hämatoxylin und Karmin herangezogen worden. Und dazu lag die Schneidetechnik noch in ihren ersten Anfängen. WEIGERTS großes Verdienst ist, auch hierin Wandel geschaffen zu haben. Er machte das Mikrotom erst zu einem brauchbaren Instrument und setzte sich dadurch in die Lage, Schnittserien der Pockeneruptionen untersuchen zu können. Zu gleichen Zeit stellte sich WEIGERT die Aufgabe, eine *isolierte Bakterienfärbung* zu erzielen. Er war durchdrungen von der Bedeutung der Bakterien als Infektionerreger und von ihrer Anwesenheit in den Organen so überzeugt, daß er keine Mühe scheute, sie färberisch sichtbar zu machen. Zahllose Kombinationen führten so zu einer isolierten Färbung der Zooglöhäufen, ein Schritt, der für die damals gerade beginnenden Arbeiten KOCHS von größter Bedeutung war, und dessen KOCH stets dankbar gedachte. Wenn es aber WEIGERT so auch gelang, Bakterien in der Pockenhaut nachzuweisen, so war er doch zu kritisch, um sie ohne weiteres mit der Erkrankung in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Er hat gerade behauptet, daß die von ihm gesehenen Bakterien nicht die Erreger wären, daß es sich vielmehr um eine Mischinfektion handelte. Andererseits hat aber WEIGERT, wie auch COUNCILMAN jüngst hervorgehoben hat, schon damals als der erste die Zell-einschlüsse beschrieben, die heute in der Ätiologie der Variola zu immer größerer Bedeutung gelangt und als Guarnierische Körperchen bekannt sind. Auch heute noch besteht die von WEIGERT gegebene Beschreibung zu Recht: „In anderen Fällen finden sich ganz ähnliche kleinere, im ungefärbten Zustande glänzendere, im gefärbten dunklere, runde Körnchen neben den hell gefärbten Kernen. Ihr Glanz resp. ihre Fähigkeit, die Hämatoxylinfarbe anzunehmen, steht gerade in umgekehrtem Verhältnisse zu ihrer Größe. Die kleinen, übrigens ziemlich seltenen Körnchen,

* [Reprinted from *Carl Weigert* by R. RIEDER, Berlin: Springer, 1906; cf. Bibl. 177.]

gleichen etwa den Kernen der weißen Blutkörperchen, aber sie sind kleiner, werden niemals von einem besonderen Protoplasma-Mantel umgeben und finden sich stets nur neben den großen Kernen der Epithelien.“

Wenn wir das, was uns WEIGERT als *Meister der Färbetechnik* gelehrt hat, kurz zusammenfassen wollen, so müssen wir sagen, daß er die *Prinzipien der Beiztechnik in klarer Weise entwickelt und dadurch die Wege zur Differenzierung anatomisch präformierter Gebilde gewiesen hat*. Wie Ihnen bekannt, unterscheidet man zwei Arten von Farbstoffen, die substantiven und die adjektiven. Die substantiven Farbstoffe verbinden sich direkt mit dem zu färbenden Substrat, während die adjektiven zu ihm an und für sich keine Verwandtschaft besitzen und erst nach ihrer Vereinigung mit anderen Substanzen zu einem unlöslichen Lack einwirken können. A priori sollte man nun zwar annehmen, daß die substantiven Farben den Vorzug verdienen, weil eine primäre chemische Differenz der Gewebe bei deren Verwendung klar zutage treten müßte. Das ist vom rein physiologisch-chemischen Standpunkt auch zutreffend. Aber in der Histologie handelt es sich gerade in den wichtigsten Fällen um Gewebsfasern, die voneinander so wenig differenziert sind, daß von einer rein elektriven Färbung nur in den seltensten Fällen etwas zu hoffen ist.

Und sehen Sie einmal von der Histologie ab, so werden Sie in der Färberei überhaupt dieselben engen Grenzen gezogen finden. Stellen Sie einem Färber die Aufgabe, ein Gewebe, das aus zwei Faserarten, etwa Wolle und Baumwolle besteht, mittels zweier Farbstoffe derart zu differenzieren, daß von dem einen nur die Wolle, von dem anderen nur die Baumwolle gefärbt wird, so wird die er Frage ohne weiteres befriedigend lösen können. Anders aber, wenn Sie ihm ein Gewebe, das aus 20, 30 oder mehr Faserarten besteht, übergeben und ihn nun auffordern, mit einem Farbstoff eine bestimmte Faserart, mit einem zweiten eine andere isoliert zu färben. Das ist unmöglich. Der Grund hierfür ist in folgendem zu suchen. Es gibt zwar eine große Zahl künstlicher Farbstoffe, aber diese lassen sich in nur wenige Hauptgruppen trennen, deren Vertreter sich zwar in Nuance usw. unterscheiden, aber chemisch sich so nahe stehen, daß von einer derart multiplen Differenzierung keine Rede sein kann. Das hat WEIGERT frühzeitig erkannt. Wenn auch nicht zu leugnen ist, daß man bei langem Probieren einmal einen Farbstoff finden kann, der eine bestimmte Faserart isoliert färbt, wie wir in WEIGERTS Fuchsin und im Orcein einen derartigen Farbstoff für die elastischen Fasern besitzen, so wußte WEIGERT doch, daß im allgemeinen mit den substantiven Färbungen für seine Zwecke nicht viel anzufangen ist, und daß man nur durch Heranziehung der Beizwirkungen zu einer Gewebsdifferenzierung, wie sie ihm so meisterhaft geglückt ist, gelangen kann. So erklärt sich die für Sie vielleicht zuerst etwas befremdliche Tatsache, daß WEIGERT bei seinen so mannigfachen farbenanalytischen Studien der Gewebe mit einer ganz minimalen Anzahl von Farbstoffen (Hämatoxylin, Methylviolett usw.) gearbeitet hat. In dieser bewußten Beschränkung zeigte sich der Meister.

Sie sehen schon daraus, daß nicht die Art des Farbstoffes, sondern die Art seiner Verwendung das Ausschlaggebende bei den Methoden WEIGERTS gewesen ist. Bei den von ihm gefundenen Methoden für die histologische Bearbeitung des Nervensystems, deren Bedeutung Ihnen von berufenster Seite, durch EDINGER geschildert worden ist, spielen physikalische Momente eine sehr große Rolle. Zunächst kommt es schon bei der Aufnahme der Beizen nicht sowohl auf die chemische Zusammensetzung der Fasern, als auch auf deren Struktur und Quellungsgrad an. So hat WEIGERT gezeigt, wie wichtig es ist, das zu untersuchende Objekt vorerst in geeigneter Weise zu härten. Ein weiterer Hilfsgriff besteht darin, daß man zwei Beizen gleichzeitig oder sukzessive einwirken läßt, wodurch die weitere Differenzierung ermöglicht wird. Und endlich gilt es, durch zweckmäßige Nachbehandlung die fixierten Beizkörper für eine erschöpfende Aufnahme der Farben empfindlich zu machen.

An diese, durch so viele Etappen gekennzeichnete Vorbereitung schließt sich nun der eigentliche Färbeakt, der mit einem einheitlichen Farbstoff (Anilin-Gentiana bei der Neurogliamethode, Hämatoxylin bei der Markscheidenfärbung) vorgenommen wird. Selbstverständlich wird dabei zunächst alles mögliche gefärbt, da es ja bei den vielfachen Organbestandteilen unmöglich ist, die Beizung auf ein einzelnes Gebilde zu konzentrieren. Daher muß noch ein weiteres Verfahren angeschlossen werden, welches bezwecken soll, den Überschuß von Farbe wieder zu entziehen, so daß die isolierte Färbung der zu untersuchenden Bestandteile zurückbleibt. Bei dieser Entfärbung spielen mechanische Momente eine sehr große Rolle. Wenn man z. B. nach WEIGERT ein Markscheidenpräparat herstellen will und dieses zur Differenzierung mit dem alkalischen Ferridcyankalium-Oxydationsgemisch behandelt, so kann durch diesen Prozeß die Hämatoxylinverbindung vollständig verbannt werden. Bei zu langer Anwendung tritt also eine vollständige Entfärbung ein. Wenn es trotzdem gelingt, die Markscheiden färberisch so schön zu isolieren, so liegt dies daran, daß die Mischung in die anderen Bestandteile des Zentralnervensystems weit leichter eindringen kann, als in das stark gebeizte, maximal mit Farbstoff gesättigte und durch seinen lipoiden Charakter schwer für die Entfärbungsmedien durchdringbare Markscheidengewebe.

Diese kurze Skizzierung dürfte genügen, um zu zeigen, wie unendlich schwer es ist, einen so komplizierten Prozeß im einzelnen durchzuführen, wie es WEIGERT in zahlreichen Fällen verstand. Und wie streng WEIGERT in der Beurteilung seiner eigenen Untersuchungen verfahren ist, wie hohe Ansprüche er an seine Methoden stellte, dafür zeugen die Kriterien, die ihm selbst als erforderlich galten, und die hier angeführt sein mögen:

1. Das erste Erfordernis ist das, daß die Färbung eine elektive ist.
2. Ein zweites wichtiges Erfordernis ist die Sicherheit der Methode.
3. Sehr wünschenswert ist es, auch andere Elemente, wenigstens soweit es zur Orientierung nötig ist, erkennbar zu machen.
4. Eine möglichst große Prägnanz der Färbung ist zu erstreben.
5. Die Vorbereitung und Herstellung des Präparates soll möglichst rasch erfolgen.
6. Die mit den Präparaten vorzunehmenden Manipulationen dürfen diese nicht schädigen.
7. Wünschenswert ist es, den Präparaten Dauerhaftigkeit zu verleihen.

Diese Anforderungen WEIGERTS waren in der Tat die denkbar größten, und die unsäglichen Mühen und Gewissenskämpfe, die mit solcher Selbstkritik verknüpft waren, hat keiner so gewürdigt, wie WEIGERT selbst. Wehmütig lesen wir seine eigenen Worte bei der Übergabe seiner Neurogliamethode an die wissenschaftliche Welt: „Wenn ich die *allererste* Zeit abrechne, in der ich ein neuentdecktes fruchtbare Gebiet vor mir zu sehen glaubte, und in der ich meinte, nur die Hand ausstrecken zu brauchen, um dies Gebiet zu besitzen, — wenn ich diese kurze Spanne Zeit abrechne, so war das Arbeiten an der neuen Methode gerade das Gegenteil von Vergnügen und von Freude. Es war eine Kette von immer neuen Hoffnungen und immer neuen Enttäuschungen, eine Kette von immerwährenden quälenden Geduldsproben.“

Wer aber CARL WEIGERT selbst monate- und jahrelang unter so schwierigen, fast unüberwindlichen Bedingungen seiner Arbeit leben sah, der mußte tiefe Bewunderung hegen vor dem Manne, der es sich so schwer gemacht hat, um den anderen es leicht zu machen. Aber dafür ist auch das, was CARL WEIGERT geschaffen, etwas unvergängliches — *er hat uns nicht nur Methoden, sondern eine Methodik verliehen.*

Eugen Albrecht*

P. EHRLICH

Erst vier Jahre sind verflossen seit dem Tode des unvergeßlichen CARL WEIGERT, und wiederum ist das Senckenbergische anatomische Institut verwaist durch den Heimgang seines Leiters und fürsorglichen Förderers. Nach Monaten banger Sorge sahen wir EUGEN ALBRECHT gekräftigt und schaffensfreudig aus dem Süden zurückkehren in den Kreis seiner Freunde, an die neu errichtete Arbeitsstätte, die den Stempel seines Geistes trägt und binnen kurzem offiziell ihrer Bestimmung übergeben werden soll. Noch vor wenigen Wochen hörten wir ihn auf der Tagung der Deutschen dermatologischen Gesellschaft anscheinend mühelos in gedankenreicher Rede seine Theorie der Geschwülste entwickeln und die heute wehmütig stimmenden Worte sprechen, daß er nicht eher ruhen wolle, als bis seine Anschauungen Gemeingut der Fachgenossen geworden seien. Wer hätte in jener Stunde geahnt, daß es vom Schicksal anders bestimmt war, daß wir wenige Tage später trauernd an der Bahre dieses hervorragenden Forschers und edlen Menschen stehen würden!

Die medizinische Wissenschaft hat in ALBRECHT einen Jünger von ausgeprägter Individualität und seltener Vielseitigkeit verloren. Durch die überaus glückliche Vereinigung scharfer Beobachtungsgabe und starker spekulativer Fähigkeit verlieh er seinen Arbeiten ihre spezifische Signatur. In einer Zeit, der eine über das Maß des Notwendigen hinausgehende Spezialisierung nicht mit Unrecht zum Vorwurf gemacht wird, berühren Erscheinungen doppelt sympathisch, die bei tiefem Eindringen in Einzelfragen nie den Blick auf das Gesamtgebiet verlieren und kraft umfassenden Wissens Methoden und Tatsachen von Schwestergebieten der Forschung nutzbar machen.

Sein eigenartiger Bildungsgang, der ihn über die normale Anatomie und Zoologie zur Pathologie führte, bewahrte ALBRECHT vor jeder Einseitigkeit und ließ ihn keinen Augenblick vergessen, daß er in erster Linie *Biologe* war. So sind es denn auch vorzugsweise allgemein biologische Probleme, die ihn von Beginn seiner Tätigkeit bis an sein Lebensende beschäftigten, und die er zugleich mit dem Rüstzeug philosophischer Schulung erfolgreich behandelte.

Zunächst sei hier seiner *erkenntnistheoretischen* Arbeiten gedacht, die bis in das Jahr 1898 zurückreichen. In den „Vorfragen der Biologie“, seinem biologischen Glaubensbekenntnis, sowie in der späteren Schrift „Die Überwindung des Mechanismus in der Biologie“ nimmt er Stellung in dem seit den Tagen JOHANNES MÜLLERS tobenden Kampf zwischen der vitalistischen und mechanistischen Auffassung des Lebensproblems. Er definiert seinen Standpunkt kurz dahin, daß zwar die Berechtigung und Zulänglichkeit der mechanistischen Auffassungs- und Untersuchungsweise für die Erklärung der Ursachenzusammenhänge im Lebenden nicht bestritten werden könne, daß aber darum der Satz „die Erforschung des Lebens sei nichts als ein chemisch-physikalisches Problem“ noch keine Gültigkeit habe. Mit Schärfe wendet er sich hier, wie auch in den Artikeln „Gegen die Teleologie“ und „Teleologie und Pathologie“ gegen die Annahme einer vitalistischen Teleologie. Da der Zweckbegriff stets nur als Vorstellung des gewollten Erfolges gedacht werden kann, so ist er ausschließlich auf psychischem Gebiete anwendbar. Die anscheinend zweckmäßigen Vorgänge, die wir namentlich bei gewissen Erscheinungen der Regeneration kennen gelernt haben, können vorläufig nur als Tatsachen hingenommen werden, für die eine Erklärung von der Zukunft erwartet werden muß. Zeigt sich in

* [Reprinted from *Frankfurt. Ztg.*, 1908; cf. Bibl. 195.]

diesen Arbeiten eine ungewöhnliche Schärfe logischen Denkens, das vor den schwierigsten erkenntnistheoretischen Problemen nicht zurückschreckt, so geben uns die einen breiten Raum im Schaffen ALBRECHT's einnehmenden *Zellstudien* ein Bild seiner nicht minder bewundernswerten exakten Beobachtungsgabe. Schon in seiner Inaugural-Dissertation vertritt er auf Grund sorgfältiger Untersuchung die Anschauung, daß der Kernverlust der Säugetier-Blutkörperchen auf Ausstoßung des Kerns und nicht, wie vielfach angenommen wurde, auf einer Auslösung beruht. Vollkommen neue Wege betrat er mit der physikalischen Ermittlung des Aggregatzustandes der Zellen. In dem langjährigen Streit um die feinsten Strukturverhältnisse der Zellen bedeuten seine Befunde, auch wenn ihnen in Zukunft nur beschränkte Giltigkeit zuerkannt werden sollte, eine neue und vielfach fruchtbare Phase. Während man früher den tierischen Zellen einen festen oder festweichen Colloidähnlichen Aggregatzustand zuschrieb, konstatierte ALBRECHT zuerst die flüssige Natur aller Bestandteile des Seeigeleies und später noch zahlreicher anderer Zellen. Dabei gelang ihm der interessante und für viele pathologische Fragen wichtige Nachweis, daß schon der Zusatz indifferenter Flüssigkeiten neue Strukturen enthüllt, ein Vorgang, den er mit dem Namen der tropfigen Entmischung belegte und der darin besteht, daß in einer homogenen Lösung verschiedener Flüssigkeiten, deren Capillaritätskonstanten durch Einwirkungen irgend welcher Art entsprechend geändert werden, diese Körper in Tropfenform auszufallen vermögen. Die Schwierigkeiten, welche diese Deutung anfangs dem Verständnis darbot, räumte ALBRECHT selbst später wesentlich durch den Nachweis myelinhaltiger Zellsubstanzen hinweg, denen eine weite Verbreitung zukommt, und die speziell in dem Bau der roten Blutkörperchen eine bedeutungsvolle Rolle spielen. Glaubte er doch mit dem Aufdecken dieser Strukturverhältnisse das Verständnis der in der Immunitätslehre so wichtigen Erscheinungen der Agglutination und Hämolyse wesentlich erleichtern zu können.

Ein Gebiet, das ALBRECHT in den letzten Jahren besonders zum Gegenstand eingehender Studien gemacht hat, war das der *Geschwülste*. Für sein Interesse in diesem Wissenszweig und für den Wunsch, seine Anschauungen weitesten Kreisen zugänglich zu machen, spricht am besten die Tatsache, daß er sich nicht gescheut hat, das schwierige Gebiet in einem populären Aufsatz in den süddeutschen Monatsheften zu behandeln. Da es ungemein schwierig ist, seinen Standpunkt in dieser viel diskutierten Frage vor einem Laienkreise kurz klar zu legen, so muß ich mich auf wenige Andeutungen beschränken. ALBRECHT's Geschwulsttheorie ist beeinflußt durch die von seinem Lehrer ROUX inaugurierte entwicklungsmechanische Richtung. Er sieht in den Geschwülsten nichts anderes als sog. organoide Fehlbildungen, für deren Entstehung dieselben entwicklungsmechanischen Momente in Frage kommen, wie für die Entstehung normaler Organe. Diese Theorie unterscheidet sich von allen andern ernsthaften Theorien besonders dadurch, daß sie für alle Neubildungen ein gemeinsames Erklärungsprinzip aufstellt. Sie schlägt damit eine Brücke einerseits, entsprechend den immer dringenderen Forderungen der neuen Untersuchungen, zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten, sowie anderseits auch zwischen den ersteren und gewissen Bildungen, deren Klassifizierung unter die echten Tumoren noch Gegenstand der Kontroverse ist. Hinsichtlich der Ätiologie bedeutet der ALBRECHT'sche Standpunkt lediglich die schärfste Ablehnung jedes Parasiten ohne positiv über irgend ein ursächliches Moment etwas auszusagen.

Neben einer Fülle kleiner Abhandlungen und kasuistischer Mitteilungen, unter denen ich erwähne: „Krankheit“; „Die Bedeutung des Wurmfortsatzes und der lymphatischen Apparate des Darmtractus“; „Ätiologie und pathologische Anatomie der Arteriosklerose“; „Zur Kasuistik und Kritik der Gelatineinjektionen bei Blutungen“, möchte ich noch auf einige die Tuberkulose betreffende Arbeiten hinweisen. Obwohl ein ausgezeichneter Kenner der Tuberkulose, war er auf diesem Gebiet nicht schöpferisch, sondern nur kritisch tätig und hat besonders in der Schrift über Tuberkulose-

Infektion die alte Anschauung von der primären Lungenerkrankung gegenüber der v. BEHRING'schen Lehre von der primären Darminfektion mit Eifer verteidigt. Seiner reichen schriftstellerischen Tätigkeit entsprach ein ebenso tiefes wie umfassendes Wissen, daß an den Demonstrationsabenden in dem Ärztlichen Verein und nicht minder in dem beruflichen Verkehr mit den Ärzten Frankfurts immer von Neuem in Erstaunen setzte.

Eine überdies nur skizzenhafte Würdigung seiner wissenschaftlichen Leistungen wird aber der Größe des Verlustes nicht gerecht, den das Hinscheiden ALBRECHT'S für alle ihm im Leben Nähergetretenen bedeutet. Bei aller kritischen Schärfe, die den Forscher auszeichnete, und die ihn auch im gewöhnlichen Leben manche treffend sarkastische Bemerkung machen ließ, war der Grundzug seines Wissens eine von tiefer Herzensbildung zeugende Milde der Gesinnung. Sie ward getragen von reinem Idealismus, wie er gemeinhin nur poetischen Naturen, zu denen er in Wahrheit gehörte, eigen zu sein pflegt. Von nicht gewöhnlicher Begabung für Musik und Sprachen — er beherrschte deren 12 — brachte er allen hervorragenden Erscheinungen der Kunst und Literatur ein tiefes Verständnis entgegen. Empfänglich für die Reize der Natur, vermochte ihn der Anblick einer erhabenen Gegend zu jenem warm empfundenen Gedichte „Bergfahrt“ anzuregen, das seiner Zeit Aufnahme in der „Frankfurter Zeitung“ gefunden hat.

Nur die Hälfte des biblischen Alters ist ihm zu erreichen beschieden gewesen, aber sein Leben war Mühe und Arbeit und darum köstlich. Er hat sich ein dauerndes Denkmal gesetzt in den Annalen der Wissenschaft und in den Herzen seiner Freunde.

Robert Koch*

(1843—1910)

P. EHRLICH

Als zu Beginn des letzten Viertels des vorigen Jahrhunderts der damalige Physikus einer kleinen Kreisstadt im Regierungsbezirk Posen, ROBERT KOCH, nach Breslau kam, um die Ergebnisse seiner Forschungen dem berühmten Pflanzenphysiologen, FERDINAND COHN, zu demonstrieren, da waren die Vertreter der Wissenschaft an Schlesiens Universität, die damals Männer wie COHN, COHNHEIM, WALDEYER, und einen sie umgebenden Kreis hervorragender Jünger, darunter CARL WEIGERT, zu den ihrigen zählte, einig in der Überzeugung, daß die Arbeiten des bis dahin unbekannten Kreisarztes den Anfang einer neuen Ära der medizinischen Wissenschaft bedeuteten. Heute, da die gesamte Kulturwelt den Heimgang ROBERT KOCHS betrauert, steht das Denken nicht allein der ärztlichen, sondern der gesamten Welt so sehr unter dem Einfluß der damals angebahnten Erkenntnisse, daß man sich in die damalige Zeit zurückversetzen muß, um die Größe von KOCHS Erstlingsarbeiten nach Gebühr zu bewerten. Die besten Köpfe in den medizinischen Wissenschaften beschäftigten sich mit der Frage nach den *Ursachen* der *Infektionskrankheiten*; dennoch herrschte ein solches Chaos in den Befunden und Auffassungen, daß eine Klärung die erlösende Tat sein mußte. Zwar hatte schon der berühmte Anatom JACOB HENLE im Jahre 1840 die Hypothese ausgesprochen, daß belebte Mikroorganismen die Krankheitserreger wären, und in scharfer Konsequenz ihren konstanten Nachweis, ihre Isolierung und Prüfung im isolierten Zustande als Postulate für die Beweisführung gefordert. Aber wie weit man von dem gesteckten Ziele entfernt war, das zeigt schon die Tatsache, daß es noch zweier Jahrzehnte bedurfte, bis LOUIS PASTEUR der Lehre von der Überzeugung ein Ende machte. Zwar hatte bereits die Lehre PASTEURS, daß die Fäulnis- und Gärungsscheinungen durch die Lebenstätigkeit von Mikroorganismen bedingt seien, zu der Einführung der Antiseptis durch JOSEPH LISTER geführt, aber der Kampf der Meinungen dauerte fort, und gerade die Anhänger derjenigen Theorie, welche verschiedene, streng unterschiedene Bakterienarten als Ursache der Infektionskrankheiten annahmen und an deren Spitze FERDINAND COHN stand, hatten noch immer mit einer Reihe hervorragender Gegner zu rechnen, die stringente Beweise verlangten. So konnte noch 1874 BILLROTH, der berühmte Chirurg, eine bestimmte Bakterienform, die er als *Coccobacteria septica* bezeichnete, als Ursache der verschiedensten Infektionskrankheiten verantwortlich machen. Was aber diesem Widerstreit der Meinungen definitiv ein Ende machte und die Frage im Sinne der Spezifität der Bakterienarten und ihrer alleinigen Verantwortlichkeit für die Entstehung der Infektionskrankheiten löste, das waren die epochemachenden Arbeiten des jungen Wollsteiner Arztes, ROBERT KOCH.

ROBERT KOCH wurde am 11. Dezember 1843 in Clausthal im Harz als Sohn eines höheren Bergbeamten geboren. Er studierte von 1862 bis 1866 in Göttingen, erst Mathematik und Naturwissenschaften, dann Medizin, wurde bereits als Student für eine Preisarbeit mit dem Preise gekrönt, und wandte sich nach einer kurzen Assistentenzeit am Allgemeinen Krankenhaus in Hamburg der ärztlichen Praxis zu. Schon 1866 ließ er sich in Langenhagen bei Hannover als Arzt nieder, siedelte aber bald darauf nach Rackwitz (Provinz Posen) über und kam 1872 als Kreisarzt nach der kleinen Stadt Wollstein im Kreise Bomst. Ungewöhnlich wie sein Genius war sein Werdegang. Nicht in der üblichen akademischen Laufbahn hatte er die Höhen

* [Reprinted from *Frankfurt. Ztg.*, 1910; cf. Bibl. 210.]

des Triumphes erkommen; unter den erschwerenden Verhältnissen der kleinen Provinzstadt, abseits von den Städten wissenschaftlicher Forschung und ihnen unbekannt, hatte er sich in Probleme vertieft, um deren Erschließung die Ersten der Wissenschaft vergeblich kämpften, und konnte sie durch scharfsinnige, unermüdliche Arbeit in einem Grade der Vollendung beantworten, welcher die Bewunderung und rückhaltlose Anerkennung der Zeitgenossen erwecken mußte. Und vielleicht war es gut so, daß dem Genie und der Energie, die sich hier in einer Persönlichkeit zu so ungewöhnlich starkem Ausdruck vereinigten, freier Lauf gelassen wurde, den bahnbrechenden Ideen unbeeinflußt und ungehindert nachzugehen.

Bereits in Wollstein wurden von KOCH die homogenen Immersionslinsen, sowie der für die heutige Bakterienforschung unentbehrliche Abbésche Beleuchtungsapparat in die bakteriologische Forschung eingeführt, und die Anilinfarben, mit denen WEIGERT zum ersten Male Bakterien gefärbt hatte, systematisch zur Differenzierung der Mikroorganismen herangezogen. Staunenswert ist es, wie der junge Arzt in dem stillen Wollstein, fern von den Anregungen und Hilfsmitteln wissenschaftlicher Zentren, die Ersparnisse seiner mühevollen ärztlichen Tätigkeit für die Ausrüstung seines Arbeitszimmers verwendete und sich zur Unterstützung seines großzügigen Studiums die kostbarsten Instrumente beschaffte, die damals in den großen Instituten kaum zu finden waren. Wie groß muß da seine Enttäuschung gewesen sein, als er seine Präparate in Berlin an autoritativster Stelle demonstrieren wollte und nicht dazu kommen konnte, weil die betreffende Autorität darauf bestand, die gefärbten Bakterien, die nur durch den Abbéschen Apparat kenntlich wurden, mit dem altgewohnten, aber für den neuen Zweck untauglichen Mikroskop zu untersuchen!

Die beiden Monographien „Zur Ätiologie des Milzbrands“ (1876) und „Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten“ (1878), die aus der Wollsteiner Zeit stammten, waren epochemachend, sie begründeten die *Bakteriologie*, die Lehre von den Infektionskrankheiten als Wissenschaft. In der ersten Arbeit wies KOCH mit untrüglicher Sicherheit nach, daß die im Blute milzbrandkranker Tiere bereits von POLLENDER und DAVAINE gesehenen unbeweglichen Stäbchen lebende Organismen wären, und es gelang ihm zu zeigen, daß nur sie, und nicht andere Bakterien, die Erkrankung von Tier zu Tier übertragen. Gleichzeitig konnte er erweisen, daß die Milzbrandstäbchen unter Umständen Dauerformen (Sporen) entwickeln, welche eine erheblich höhere Widerstandskraft besitzen. Und schon damals dokumentierte sich jener weitsichtige Scharfblick, der KOCH später zum Führer der Seuchenbekämpfung werden ließ, indem jene erste, aus bescheidener Zurückgezogenheit hervorgegangene Arbeit bereits die wichtigsten Tatsachen über epidemiologische Verbreitung und Prophylaxe der Milzbranderkrankung ergab. In der zweiten Abhandlung klärte KOCH die Ätiologie der damals im Vordergrund des Interesses stehenden Wundinfektionskrankheiten erschöpfend auf — ein Meisterwerk, das in strenger Selbstkritik die bereits von dem großen HENLE aufgestellte Trias der Postulate „Konstanter Nachweis, Isolierung und Prüfung der Mikroorganismen“ in präziser und erweiterter Form erfüllte. Und es gelang ihm gleichzeitig, zu erweisen, daß jede einzelne Infektionskrankheit durch einen wohl charakterisierten *Parasiten* hervorgerufen wird.

Solche bahnbrechenden Taten konnten ihre Wirkung nicht verfehlten, und KOCH wurde bereits im Jahre 1880 als Regierungsrat an das Kaiserliche Gesundheitsamt in Berlin berufen, das damals unter Leitung STRUCKS, seines ersten Direktors, stand. Hier setzte er die in Wollstein bereits zu so glänzenden Erfolgen gelangten Forschungen in immer größerem Maßstabe fort, und um ihn scharten sich hervorragende Mitarbeiter, deren Reihe mit LÖFFLER und GAFFKY ihren Anfang nahm. Einen grundlegenden Fortschritt bedeuten nun die von KOCHS Genie ersonnenen Methoden zur *Isolierung und Reinzüchtung der Bakterien*. Auf die präzise Fragestellung, wie

es möglich sei, aus einer Mischung verschiedener Organismen die einzelnen Keime räumlich von einander zu trennen und sie isoliert weiter zu züchten, fand KOCHS schöpferischer Geist die überaus einfach erscheinende Antwort. Er setzte den flüssigen Nährmedien Stoffe, wie z. B. Gelatine zu, die es ermöglichten, die Nährflüssigkeit je nach der Temperatur im flüssigen oder festen Zustand zu erhalten. So konnten von der erstarrten Platte des Nährsubstrats einzelne Keime hinweggenommen und isoliert weiter gezüchtet werden. Erst dadurch ist es möglich geworden, mit sicherer Methodik Bakterien zu isolieren und zu züchten. Die Bakteriologie hatte ihr Rüstzeug erhalten, und der Meister selbst benutzte es zunächst zu einer fundamentalen Begründung der ganzen Lehre von der *Desinfektion*. Auf dem internationalen medizinischen Kongreß in London (1881) hatte KOCH Gelegenheit, seine grundlegenden Ergebnisse vor der internationalen Gelehrtenwelt darzulegen, und es ist historisch geworden, wie damals der unvergessliche PASTEUR enthusiastisch anerkannte: „*C'est un grand progrès!*“

Und doch war alles nur der Beginn. Jetzt erfolgte der zielbewußte Kampf gegen die verschiedensten kleinsten und doch so gefährlichen Feinde des Menschen und der Tiere, ein Kampf, der KOCHS Leben unermüdlich ausgefüllt hat, der ihn von Sieg zu Sieg führte und dessen ungeahnte dauernde Erfolge ihn nicht nur zu dem großen Forscher und Arzt, sondern auch zu einer der populärsten Persönlichkeiten gemacht haben. In der denkwürdigen Sitzung der Berliner Physiologischen Gesellschaft vom 24. März 1882 trat KOCH mit einer Mitteilung an die Öffentlichkeit, die einen Wendepunkt auf dem Gebiete einer der verheerendsten menschlichen Infektionskrankheiten bedeutete und eine neue Ära ihrer Erforschung und Bekämpfung anbahnte. KOCH hatte den *Tuberkelbazillus* entdeckt. Es war in einem kleinen Raum des Physiologischen Instituts, als KOCH in schlichten und klaren Worten unter Vorlegung zahlloser Präparate und Beweisstücke die Ätiologie der Tuberkulose mit überzeugender Kraft darlegte. Jeder, der diesem Vortrage beigewohnt hatte, war ergriffen, und ich muß sagen, daß mir jener Abend stets als mein größtes wissenschaftliches Erlebnis in Erinnerung geblieben ist.

Seither ist die Tuberkulose für KOCH das Lieblingsgebiet seiner Arbeit geblieben. Aber er war nicht nur der große Forscher, der im Laboratorium den Geheimnissen der Natur nachging, er war auch der Mann der Tat, der in selbstloser Hingabe an die gesteckten Ziele jeder Gefahr trotzte und sich furchtlos den Feinden preisgab, wenn sich ihm Gelegenheit zu ihrer erfolgversprechenden Bekämpfung bot. Dazu war sein Ruhm begründet, und die Regierungen des In- und Auslandes setzten auf ihn ihre Hoffnung, wenn es galt, der Gefahr vorzubeugen oder ihrer Herr zu werden. So mußte KOCH seine Tuberkulosestudien bereits 1883 unterbrechen. Er übernahm die Leitung der deutschen *Cholera-Expedition*, die sich zunächst nach Ägypten richtete. Als aber die Cholera in Ägypten kurz nach Eintreffen KOCHS erlosch, folgte er ihr nach ihrem indischen Herd, und sein Studium der mörderischen Krankheit wurde gekrönt durch die Klarstellung der Ätiologie, durch die Entdeckung des sogenannten *Kommabazillus* als Erregers der asiatischen Cholera. Im Verein mit dieser, wiederum in beispieloser Beweiskraft erbrachten Feststellung schuf KOCH das System der Cholera-Bekämpfung, das sich auf die umfassende Erkenntnis der Lebenseigenschaften des *Kommabazillus* gründet und das neben der Neuregelung der Trinkwasserversorgung zu der Erkenntnis führte, daß der kranke Mensch der Verbreiter der Infektion ist, und daß daher die erfolgreiche Bekämpfung der Seuche auf der rechtzeitigen Erkennung der ersten Krankheitsfälle und deren Isolierung basiert sein müsse. Wenn der Ausbruch der Cholera in Hamburg im Jahre 1893 im übrigen Deutschland nicht zu einem epidemischen Auftreten der Krankheit führte, so ist das allein dem von KOCH ersonnenen und systematisch durchgeföhrten Bekämpfungssystems des preußischen Kultusministeriums zu danken, das dem Fortschreiten der Krankheit Einhalt gebot.

Kurz nach seiner Rückkehr aus Asien wurde KOCH im Jahre 1885 Direktor des Hygienischen Instituts und ordentlicher Professor an der Universität Berlin. Er wandte sich wieder der Tuberkulose zu, und sein ganzes Bestreben konzentrierte sich darauf, auch hier der verheerenden Volkskrankheit wirksam gegenüberzutreten. Die biologischen Eigenschaften des Erregers waren von ihm genau erkannt, es hatte sich ergeben, daß der Tuberkelbazillus nur bei höheren Temperaturen, also nur im menschlichen und tierischen Körper fortzuleben vermag, und so mußte sich in folgerichtiger Konsequenz der Kampf allein auf die im lebenden Körper des Erkrankten vegetierenden Bazillen richten. Als Ergebnis seiner jahrelangen Untersuchungen erfolgte auf dem internationalen medizinischen Kongresse in Berlin 1890 die Mitteilung eines spezifischen Mittels gegen Tuberkulose. Es war das *Tuberkulin*, das Filtrat von Tuberkelbazillenkulturen, die auf glycerinhaltiger Bouillon gewachsen waren. Allgemein bekannt ist es, wie damals einem begeisterten Enthusiasmus und den allzu hoch gespannten Erwartungen eine Ernüchterung folgte, die das neue Verfahren in Mißkredit brachte und sicherlich seine allgemeine Anwendung ungebührlich hinausschob. Und doch hatte KOCH mit allem Wesentlichen, was er gesagt hatte, recht gehabt. Sein Scharfsinn und seine durch kritische Selbstzucht geleitete Beobachtungsgabe hatten ihn nicht getäuscht, er hatte, so wunderbar es gerade zur damaligen Zeit erscheinen mußte, in dem Tuberkulin, der aus den Tuberkelbazillen selbst gewonnenen Substanz, ein Mittel entdeckt, welches den tuberkulösen Prozeß in spezifischer, ungeahnter Weise zu beeinflussen vermochte. Nicht nur daß wir in dem Tuberkulin einen Stoff besitzen, der es erlaubt, die tuberkulöse Erkrankung an der durch ihn hervorgerufenen Reaktion zu erkennen, sondern auch daß das Tuberkulin ein Heilmittel gegen die Tuberkulose darstellt, ist richtig geblieben, wenn es nur in dem von KOCH gewollten Sinne mit Bedacht und bei Beginn der Erkrankung angewendet wird. Die Entdeckung des Tuberkulins muß daher heute bei objektiver Betrachtung zu den ersten Großtaten KOCHS gerechnet werden, sie stellt die Begründung der spezifischen Diagnostik und Therapie dar, die ja gerade in den letzten Jahren durch die im Prinzip gleichsinnigen therapeutischen Bestrebungen des Engländer WRIGHT zu neuem Leben gelangt ist. Das Tuberkulin aber kann heute der moderne Arzt unter seinem Rüstzeug nicht mehr entbehren. KOCH hat in späteren Jahren unermüdlich an der Verbesserung des Tuberkulins weitergearbeitet und durch mechanisches Zerreissen der getrockneten Tuberkelbazillen das sogenannte Neutuberkulin hergestellt, um die immunisierenden Fähigkeiten des Präparates zu steigern.

Im Jahre 1891 legte KOCH seine Stellung an der Berliner Universität nieder, blieb aber mit ihr als ordentlicher Honorarprofessor auch weiterhin in Verbindung. Er wurde Direktor des eigens für seine Forschungen unter tatkräftiger Beihilfe ALTHOFFS errichteten *Institutes für Infektionskrankheiten*, das nunmehr dauernd die eigentliche Stätte seines Wirkens blieb, wenn ihn nun auch gerade in der nun folgenden Epoche seines Lebens zahlreiche Forschungsreisen und ehrenvolle Aufträge der vaterländischen und fremder Regierungen von der Heimat wegberiefen. So sehen wir den von Erfolg zu Erfolg eilenden Forscher bereits im Jahre 1896 im Auftrage der englischen Regierung im Süden Afrikas zum Studium der *Rinderpest* weilen, die eine bedrohliche Ausbreitung angenommen hatte und die schwersten wirtschaftlichen Schäden verursachte. Auch hier waren seine Bemühungen durch reiches Ergebnis belohnt. Er fand in der sogenannten Gallenmethode ein Verfahren zur Schutzimpfung, welches darin begründet ist, daß die Injektion der Galle erkrankter Tiere gesunde Rinder gegen die Ansteckung schützt, eine Methode, die sich auch fernerhin vorzüglich bewährt hat. Mit bewundernswerter Energie begab sich KOCH direkt von Afrika aus zum zweiten Mal nach Indien, um die Leitung der von Deutschland zur Erforschung der Pest entsandten Kommission, die unter GAFFKYS Führung bereits dort eingetroffen war, zu übernehmen. Auch hier wurde reichliches Material

gewonnen, dessen Ergebnisse unter der tatkräftigen Mitarbeit von PFEIFFER und KOLLE zu fortgesetzten Studien im Berliner Institut führten. Und noch einmal sehen wir KOCH in nie erlahmender Arbeitskraft von Bombay nach Afrika zurückkehren, wo es ihm gelang, am Quellgebiet des Weißen Nil einen bis dahin unbekannten endemischen Pestherd festzustellen. Aber noch andere Aufgaben harrten seiner im ostafrikanischen Gebiete. Er suchte die Ursachen der Krankheiten zu ermitteln, welche ein fürchterliches Sterben von Rindern und Pferden hervorriefen. Auch hier konnte er nachweisen, um welche Infektion es sich handelte. Er erkannte, daß einerseits die durch Trypanosomen veranlaßte *Surrakrankheit*, andererseits das *Texasfieber*, dessen Erreger das von THEOBALD SMITH entdeckte *Pirosona bigeminum* ist, in Betracht kämen. Im großangelegten Experiment wurde gleichzeitig durch KOCH die bereits von SMITH beschriebene epidemiologische Verbreitung des Parasiten durch eine Zeckenart bestätigt.

Bei dem regen Geist, dem jede Schwierigkeit überwindenden Forschungseifer, der zähen Arbeitskraft, wie sie ROBERT KOCH eigen waren, konnte es nicht ausbleiben, daß der Aufenthalt in den Tropen auch zu umfassenden Forschungen über die *Malaria* Anlaß gab, die in Afrika, auf Java, dem malayischen Archipel, den Brionischen Inseln ausgeführt wurden. Seine bahnbrechenden Erfolge führten KOCH auch auf dem Gebiete der Malaria-Forschung in die vorderste Reihe. Unabhängig war er zu der Entdeckung der Übertragung der Malaria-Parasiten durch Moskitos (*Anopheles*) und ihres Entwicklungsganges gelangt, wenn auch hier sein Name durch die kurz vorher erfolgenden Mitteilungen des englischen Arztes RONALD ROSS, der zu den gleichen Ergebnissen gelangt war, an zweite Stelle gerückt wurde. Aber KOCHS Verdienste erstreckten sich nicht nur auf die Erforschung der Malaria, sie gründen sich auch ganz besonders auf ihre Bekämpfung, für welche sein Scharfblick in der Untersuchung der Säuglinge und Kinder, in der weitausschauend ausgearbeiteten Methodik der Chininbehandlung überaus wirksame Maßnahmen zu finden verstand. Es würde zu weit führen, alle großartigen Entdeckungen, welche die Malaria-Forschung KOCH verdankt, im einzelnen zu erwähnen. „Wir finden“, um den Worten Ross' zu folgen, „bei KOCHS Forschungen der Malaria nicht nur die Leistungen eines Mannes der Wissenschaft, sondern, was noch höher zu schätzen ist, die des großen Hygienikers.“

In der Heimat wandte sich KOCH wieder den unterbrochenen Tuberkulose-Studien zu, und im Jahre 1901 trat er auf dem internationalen medizinischen Kongreß in London wiederum mit einer überraschenden Mitteilung hervor. Er hatte, in gemeinschaftlich mit SCHÜTZ vorgenommenen Untersuchungen, die ihm gewordene Erkenntnis bestätigt gefunden, daß sich die Tuberkelbazillen des *Menschen* von denjenigen des *Rindes* unterscheiden: Erstere machen den Menschen krank, nicht das Rind, letztere infizieren die Rinder, aber nicht die Menschen. Die gewaltige praktische Bedeutung einer solchen Erkenntnis, die der herrschenden Auffassung direkt widersprach, führte zu einer Bearbeitung des neuen Problems in fast allen Kulturländern, und wiewohl KOCH beim Aufstellen der neuen These lebhaftestem Widerspruch begegnete, so zeigte sich doch auch hier, daß sein überragendes Genie das Richtige erkannt hatte, und man darf heute sagen, daß in der Tat die Hauptansteckungsgefahr für den Menschen sicherlich der tuberkulös erkrankte Mensch bildet, daß in der Regel der „*Typus humanus*“ des Tuberkelbazillus der Erreger der menschlichen Tuberkulose ist.

Im Jahre 1903 folgte KOCH zum zweiten Male dem Rufe der englischen Regierung nach Afrika, wo neu auftretende Krankheiten Verheerungen unter dem Rinderbestand anrichteten. Auch bei dieser Forschungsreise, an die sich noch ein Aufenthalt im deutsch-ostafrikanischen Gebiete anschloß, erzielte er neue ruhmreiche Erfolge, indem er das sogenannte *Küstenfieber* als eine besondere durch Pirosonen verursachte Erkrankung der Rinder abgrenzte und die Kenntnis dieser und anderer

Protozoenkrankheiten durch das Studium des Entwicklungsgangs der Erreger und ihrer Zwischenwirte, sowie durch die Erforschung der epidemiologischen Verbreitungsweise umfassend erweiterte und vertiefe. Und noch einmal sehen wir im Jahre 1906 KOCH, den 63jährigen, begleitet von seiner treuen Gattin, nach Afrika ziehen, an der Spitze der vom Deutschen Reich zur Erforschung der *Schlafkrankheit* entsandten Expedition. Der kühne Forschungsdrang ließ ihn auch, als er die sechzig überschritten hatte, nicht vor neuen mühevollen Anstrengungen und Gefahren zurück-schrecken, und erst im vorigen Jahre hat er in meisterhafter Darstellung einen umfassenden Bericht erstattet über die grandiosen Ergebnisse seiner Expedition, die ihn länger als ein Jahr im dunkeln Erdteil fesselte. Und auch hier wurde seine Arbeit durch die Lösung der gestellten Aufgaben belohnt. Ein ungeheures Material über die Behandlung der Krankheit, ihre Diagnose und die Erforschung der Lebensbedingungen des zur Infektion erforderlichen Zwischenwirtes, der *Glossina palpalis*, wurde beigebracht, und der mühevollen Arbeit KOCHS und seiner Mitarbeiter ist es zu danken, „daß wir nun in der Tat“, um mit des Meisters eigenen bescheidenen Worten zu reden, „den Kampf gegen die Seuche mit Aussicht auf Erfolg aufnehmen können“.

Die Erforschung der Schlafkrankheit und die Begründung des Systems ihrer Bekämpfung ist KOCHS letztes großes Werk gewesen. In den letzten Jahren beschäftigte er sich ausschließlich mit der Ergründung von Heilmitteln gegen die Tuberkulose nach neuen, von ihm ausgearbeiteten Methoden, und es war bewundernswert, mit welcher Freude und Intensität er sich den gesteckten Zielen selbstlos und opferwillig hingab, trotz seiner Jahre als einer der jüngsten an Arbeitskraft erscheinend. Doppelt schmerzlich ist es für uns alle, daß er uns gerade jetzt mitten aus vielversprechender Arbeit heraus durch die schnell einsetzende und rasch verlaufene Krankheit entrissen wurde.

Bei dem kurzen Überblick über ROBERT KOCHS Leistungen konnten naturgemäß nur die wichtigsten Marksteine seines Schaffens hervorgehoben werden. Es muß der Hinweis genügen, daß es neben den erwähnten Aufgaben, die er abschließend zu lösen verstand, wohl nicht eine Infektionskrankheit gab, der er nicht sein Interesse zuwandte, und deren Kenntnis er nicht fundamental bereicherte. Im einzelnen genannt seien noch Kochs Studien über die Lepra, seine Untersuchungen über die ägyptische Augenkrankheit, über die Ruhr, und besonders seine Erforschung des *Typhus*, welche zu einer großzügigen Organisation der Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches führte. Und wo er nicht persönlich eingriff, da waren es seine *Schüler* und *Mitarbeiter*, BEHRING, BRIEGER, DÖNITZ, ESMARCH, FISCHER, FRÄNKEL, FROSCH, GAFFKY, GÄRTNER, HUEPPE, KITASATO, KOLLE, KOSSEL, LÖFFLER, PFEIFFER, SALOMONSEN, WASSERMANN, WELCH und viele andere hervorragende Vertreter des In- und Auslandes, die sich um ihn scharten und unter seiner Ägide die von ihrem Lehrer begründete Wissenschaft erweiterten und die Frucht deutscher Arbeit und deutschen Geistes in alle Weltteile trugen.

Heute ist der Meister nicht mehr unter den Lebenden. Daß einem solchen Manne, dem Heros der Wissenschaft, dem kühnen und siegreichen Führer im Kampfe gegen die gefährlichsten Volksseuchen, dem allgefeierten Kulturträger die größten äußeren Ehrungen zu Teil wurden, erscheint selbstverständlich. KOCH war Inhaber des Ordens *pour le mérite*, des Wilhelmsordens, des Großkreuzes des Roten Adlerordens, er war Wirklicher Geheimer Rat mit dem Prädikat Exzellenz, er war Ehrenbürger der Reichshauptstadt. Im Jahre 1905 hatte er den Nobelpreis erhalten, und wissenschaftliche Gesellschaften und Korporationen ehrten ihn mit den höchsten Auszeichnungen, die sie geben konnten. Aber bei all dem Ruhm und Glanz, die sich auf ihn häuften, blieb er die bescheidene, einfache Persönlichkeit, liebenswürdig und wohlwollend, stets hilfsbereit, wo er fördern und nützen konnte. Kein Wunder daher, daß alle, die um ihn sein durften, an ihm mit den herzlichsten Empfindungen hingen, und ich selbst, der ich das Glück hatte, ROBERT KOCH seit 1878 persönlich näher kommen

zu können, bin ganz besonders stolz darauf, sagen zu dürfen, daß er mir freund-schaftliche Empfindungen bis zuletzt bewahrt hat. Als ich vor etwa 20 Jahren in etwas schwieriger Situation keine Arbeitsstätte hatte, war es ROBERT KOCH, der mir in seinem Institute Unterkunft gewährte und mir, obwohl seinem ganzen Wesen vorwiegend die bakteriologische Forschung am Herzen lag, freimütig gestattete: „Sie können hier machen, was Sie wollen“. Und grade hier, in dem Heim seiner Forschung, zeigte sich seine ganze *Persönlichkeit* in ihrer Größe, in ihrem bestrickenden Zauber. Hier war die Hauptstätte seiner Freude. Zwar hatte er dem Zwang akademischer Lehrtätigkeit wenig angenehme Seiten abgewinnen können, wenn er auch seinen Pflichten als Vertreter des hygienischen Lehrfaches an der Universität, wie das bei einem solchen Manne gar nicht anders zu erwarten war, in mustergültiger Weise nachzukommen wußte. Aber es war für ihn doch eine Bürde, die ihn von den höheren Aufgaben, die er sich gestellt hatte und deren Erfüllung für die gesamte Menschheit zum Segen ward, etwas abhielt. Und noch weniger behagten ihm die Prüfungen, die er als Ordinarius abzuhalten hatte, bei denen er ein äußerst milder Examinator war und aus denen er gern und oft im Kreise seiner Freunde scherzhafte Einzelheiten erzählte. Die Wissenschaft wird der weitsichtigen preußischen Unterrichtsverwaltung dankbar sein müssen, daß sie einen solchen Mann der Burden, welche die akademischen Pflichten mit sich brachten, nach Möglichkeit entholb. Aber als Leiter des „KOCH'schen Instituts“ war er ein unübertrefflicher Lehrer. Hier war die Pflanzstätte seiner Schule, welche die hervorragendsten Hygieniker und Bakteriologen der Zeit hervorgehen ließ. KOCH verfolgte selbst den Fortgang jeder Arbeit, ließ seinen Schülern die beste methodische Schulung zu teil werden, jedem stand er hilfreich mit Rat und Tat zur Seite, in wahrer Kollegialität als ein väterlicher Freund. Jedem Widerspruch war er zugänglich, selbst mit dem jüngsten Anfänger diskutierte er in freundlichster Weise, und bei aller strengen Selbstzucht, die er von sich selbst forderte, war er nachsichtig bei den Fehlern anderer — nur unbedingte Wahrhaftigkeit und Offenheit forderte sein lauterer Charakter auch von den übrigen.

Zu den schönsten Erinnerungen gehören für mich, und wohl für alle, die daran teilgenommen haben, die *Referierabende*, die unter seiner Leitung im Institut statt-fanden. Die wichtigen Arbeiten referierte er gewöhnlich selbst, und fast zu jedem Thema ergriff er das Wort, stets belehrend und klärend eingreifend. Kongressen und größeren Versammlungen, die für ihn immer größere Ehrungen bedeutet hätten, hielt er sich gern fern. Von wunderbarem Reiz war es aber für jeden, dem es vergönnt war, im engen Kreise seiner Freunde und Mitarbeiter dem großen Manne zuzuhören. In überaus klarer, einfacher Weise wußte er zu sprechen in freimütigster, Art verstand er es zu plaudern, unermüdet konnte man seinen Worten lauschen, und wenn man von ihm schied, so hatte man das Gefühl einer wirklichen geistigen Erfrischung.

KOCH hatte schon vor Jahren die Vermutung ausgesprochen, daß er die siebzig nicht erreichen würde, und in einem Vorgefühl seines, nun allzu rasch erfolgten Todes hatte er, als er die sechzig überschritten, sein Amt als Direktor des Instituts für Infektionskrankheiten niedergelegt, das zu seiner Freude dem ihm wissenschaftlich und persönlich ganz besonders nahestehenden Geheimrat GAFFKY übertragen wurde. Er selbst wollte sich nun ungehindert den ihn noch immer beschäftigenden großen Problemen widmen. Nur einmal gönnte er sich eine Ausspannung, als er vor zwei Jahren in Begleitung seiner Gemahlin eine Weltreise unternahm, die ihn u. a. auch nach Amerika und nach Japan führte, das ihm schon lange als ein Ziel seiner Wünsche vorgeschwobt hatte und wo man ihn unter Führung seines Freundes und Schülers KITASATO mit Ehren empfing, wie sie wohl selten einem Ungekrönten zu teil werden.

Nun haben sich die scharf und durchdringend blickenden Augen für immer geschlossen. Aber was sie gesehen haben, was ROBERT KOCH geschaffen, ist unsterb-

lich. Die Natur hat hier in einer Persönlichkeit ihre Gaben verschwenderisch gehäuft, und nur durch solch seltene glückliche Vereinigung war es dem Meister möglich, die Ergebnisse tiefgründiger Laboratoriumsforschung gleichzeitig in so grandioser Weise in die Praxis umzusetzen. Bewunderungswürdig bleibt für uns alle, die wir ihn erlebt haben, sein meisterhaftes Forschergenie, sein überlegener Verstand, seine unerschöpfliche Leistungsfähigkeit, seine gigantische Energie und nicht zuletzt sein *heroischer Mut*, der ihn den größten Gefahren trotzen ließ und der ihn befähigte, das zu werden, was er uns allen und der Nachwelt war: ein *Beschützer der Volkswohlfahrt*, ein siegreicher Feldherr und Führer im Kampfe gegen ihre schlimmsten Feinde.

Schlicht und einfach, wie seine ganze Persönlichkeit, war ROBERT KOCHS letzter Wunsch: er wollte in der Stille eingäschert sein. Am Montag sind seine sterblichen Überreste den Flammen übergeben worden. Nur seine Angehörigen und wenige seiner Freunde waren zugegen. Sein Genius aber wird unvergänglich fortleben und mit ihm sein Werk!

Robert Koch*

P. EHRLICH

In den Tagen des frischen Schmerzes, der allgemeinen Trauer, in denen überall, wo Interesse für die Fortschritte und Leistungen von wissenschaftlicher Forschung und Kulturarbeit wach ist, von ROBERT KOCH gesprochen und geschrieben wird, kann es nicht die Aufgabe sein, an dieser Stelle den Bericht über des großen Forschers und Meisters Leben und Wirken zu wiederholen. Bei allen denen, welche an der „Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie“ mitarbeiten, und bei ihren Lesern ist das, was ROBERT KOCHS mit fast gigantischer Kraft schöpfender Geist geschaffen hat, in zu junger Erinnerung, als die unvergängliche festgefügte Basis, auf der sie stehen, und die ihrer aller Arbeit als ein breites tragfähiges Fundament dient. So trauert mit der Bakteriologie, die ihren, mit kraftvollem Zepter herrschenden, Begründer verloren, die Immunitätsforschung, ihre Tochter, und die gesamte experimentelle Therapie.

Als ROBERT KOCH mit weitausschauendem Blick der Bakteriologie Methoden und Wege wies, die sie aus den ersten Anfängen heraus in die vorderste Reihe der biologischen Wissenschaften stellten, da waren gleichzeitig die Grundlagen für das Gesamtgebiet biologisch-therapeutischer Forschung gegeben. So muß heute die Immunitätsforschung, die durch PASTEUR zum ersten Mal von der reinen Empirie losgelöst wurde und dann in den Werkstätten der Bakteriologie die mächtigsten Antriebe zu ihrer umfassenden Entwicklung empfing, dankbar ROBERT KOCHS gedenken, der durch seine genialen Methoden die Möglichkeit schuf, den Problemen der Immunität auf exakt-experimenteller Basis nachzugehen. Und um KOCHS direkten Einfluß auf die Entwicklung der jungen Wissenschaft gebührend zu bewerten, genügt es, auf die Entdeckung des Tuberkulins zu verweisen, eine Großtat, die einen Markstein bedeutet, als der Beginn der Ära spezifischer Diagnostik und Therapie. Steht doch die in unserer Zeit durch WRIGHT zu neuem Aufschwung gelangte Bakteriotherapie auf den Prinzipien von KOCHS Ergründung der Tuberkulinwirkung, und wie groß ist der Einfluß, den die Erforschung des Tuberkulins auf das zu so umfangreicher Entfaltung gelangte Studium der Anaphylaxieprobleme ausgeübt hat! Mit Bewunderung sahen wir ROBERT KOCH, als er in den Tropen, mit heroischem Mut allen Gefahren ins Antlitz blickend, sich grandioser Kulturarbeit widmete, zielbewußt und erfolgreich Methoden zur Immunisierung gegen die von ihm erst ergründeten verheerenden Krankheiten ausbilden. Mit Dankbarkeit erinnern wir uns, daß ROBERT KOCH in seinem Institut die Stätte bot, an der v. BEHRING die große Entdeckung der Antitoxine gelang, an welcher PFEIFFER die Wirkung bakteriolytischer Antikörper erkannte, und die in der Folge ein ruhmvolles Heim des Fortschrittes auf dem Gebiete der Immunitätsforschung blieb.

Und wenn wir das Gesamtgebiet der experimentellen Therapie betrachten, so müssen wir KOCH die Palme reichen, da er es uns allen lehrte, die Krankheiten systematisch zu übertragen und mit Hilfe der experimentellen Infektion die Grundlagen für ihre experimentell-therapeutische Beeinflussung schuf. In unserer aller Erinnerung ist ROBERT KOCHS großzügige Erprobung chemo-therapeutischer Maßnahmen bei menschlichen Infektionskrankheiten, und es dürfte hinreichen, das von ihm geschaffene System der Chininbekämpfung bei Malaria, sein tiefgründiges Studium der Atoxylwirkung bei der Schlafkrankheit hier anzuführen.

* [Reprinted from *Z. Immun. Forsch.*, 1910; cf. Bibl. 211.]

Der ganze stattliche Bau, den heute die Lehre von den Infektionskrankheiten und die ihr verwandten Zweige wissenschaftlicher Forschung ihr eigen nennen, ruht auf dem von ROBERT KOCH geschaffenen Fundament, und wenn man die Pfeiler und Bausteine, die seine Kraft geschaffen, oder die unter dem Einfluß seines Geistes entstanden, loslösen wollte, so würde der stolze Bau zusammenbrechen, als ein jämmerliches Stückwerk. ROBERT KOCH steht den ersten Fürsten der medizinischen Wissenschaften, wie sie die Natur nur ganz selten schenkt, ebenbürtig an der Seite. Was ihn aber auch aus ihrem Rahmen hervorhebt, das ist die in seiner Persönlichkeit so glücklich gewesene Kombination von genialem Forschergeist mit der Fähigkeit, die Ergebnisse wissenschaftlicher Arbeit, wie ein Feldherr, als Waffen im praktischen Kampfe von Erfolg zu Erfolg zu führen.

Ehren wir des Meisters Andenken, indem wir uns bemühen, im Sinne seiner vorbildlichen Art zum weiteren Fortschritte unserer Wissenschaften beizutragen!

Frankfurt a. M. im Juni 1910.

Professor Alfred Bertheim*

P. EHRLICH

In Berlin, wohin er dem Ruf des Vaterlandes zu den Fahnen gefolgt war, verschied plötzlich infolge eines Unfalles Prof. Dr. ALFRED BERTHEIM, Mitglied des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt. Die chemische und chemotherapeutische Wissenschaft verliert in dem Dahingegangenen einen ihrer hervorragendsten Pioniere, ich selbst einen langjährigen Mitarbeiter und lieben Freund, der seit Beginn meiner chemotherapeutischen Arbeiten über die Arsenverbindungen als treuer, hochgeschätzter Kamerad neben und mit mir gegangen ist und durch seine hervorragende Sachkenntnis, durch sein experimentelles Geschick mit unermüdlichem Eifer die Schwierigkeiten beseitigen half, welche dem gesteckten Ziel entgegenstanden. Man kann BERTHEIM als den besten Kenner der Chemie der aromatischen Arsenverbindungen bezeichnen, dessen eigene Arbeit wesentlich zu dem hochentwickelten Stande dieses Wissensgebietes geführt hat. Von der Auffindung der chemischen Konstitution des Atoxyls, dem Grundstein des sich anschließenden neuen Aufblühens der Arsenchemie ist ALFRED BERTHEIM bis zu seinem jähren Ende durch alle Phasen der Entwicklung an meiner Seite gewesen. Ihm gebührt das Verdienst, *die chemische Synthese des Salvarsans* ausgeführt zu haben, und so wird sein Name mit der Auffindung dieses für die praktische Medizin bedeutsamen Heilmittels unauslöschlich verbunden sein. Der Verlust, den Chemie und Chemotherapie beklagen, trifft mich mit ganz besonderer Härte und in Trauer stehe ich an der Bahre des jungen Forschers, der so Hervorragendes geleistet und von dem die Wissenschaft noch Vieles und Großes erwarten durfte.

ALFRED BERTHEIM wurde an 17. April 1879 im Berlin geboren. Er besuchte dort das Leibnitz- und das Französische Gymnasium und widmete sich dem Studium der Chemie an den Universitäten Strassburg und Berlin, wo er im Jahre 1901 promovierte. Seine Neigung und Befähigung zu wissenschaftlicher Arbeit fand schon früher im Laboratorium von Geheimrat LIEBERMANN Befriedigung, und als es ihn nach kurzer Tätigkeit in der chemischen Technik wieder zur Wissenschaft drängte, folgte er mit Freuden einem Ruf nach Frankfurt an die chemische Abteilung des eben gegründeten Georg-Speyer-Hauses. Hier fand er Gelegenheit, seine hervorragenden Fähigkeiten in den Dienst einer großen Sache zu stellen, und als erste Frucht emsigen Zusammenarbeitens ergab sich die Aufklärung der chemischen Natur des Atoxyls, eines zur Bekämpfung der Schlafkrankheit verwendeten Arsenpräparates. Die Lehre von den organischen Arsenverbindungen, die bisher von Prof. MICHAELIS (Rostock) in fast erschöpfender Weise bearbeitet schien, erhielt durch diese Entdeckung eine ungeahnte Ausdehnung. Denn nun gelang es, durch fortgesetzte Änderungen im Aufbau des Moleküls eine große Zahl von neuen arsenhaltigen organischen Substanzen darzustellen, die nicht nur die Chemie der Arsenverbindungen, sondern vor allen Dingen die praktische Medizin in einem unerwarteten Umfange erneuern sollte. Ihre Krönung fand diese intensive Arbeit in der Darstellung des Salvarsans, dessen Synthese, wie ich schon erwähnte, von ALFRED BERTHEIM durchgeführt worden ist. Die wissenschaftliche Begabung BERTHEIMS zeigte sich besonders darin, daß er trotz der so wichtigen praktischen Seite seiner Tätigkeit sich nicht abhalten ließ, durch analytische Untersuchungen und Ausarbeitung des rein chemischen Teils die Kenntnis der organischen Arsenverbindungen abzurunden und zu vertiefen. Die Früchte seiner Arbeit sind zum größten Teil in den „Berichten der Deutschen Chemischen

* [Reprinted from *Frankfurt. Ztg.*, 1914; cf. Bibl. 266.]

Gesellschaft“ niedergelegt, und in jüngster Zeit hat er ein umfassendes „Handbuch der organischen Arsenverbindungen“ herausgegeben. Noch zahlreiche experimentelle Arbeiten, die zum Teil bereits vollendet sind, harren der Veröffentlichung.

BERTHEIMS Tätigkeit war ausgezeichnet durch außerordentliche Gewissenhaftigkeit und Freude an elegantem chemischen Arbeiten. Mit Befriedigung erfüllte es ihn, wenn ihm die Darstellung einer Substanz, die jeder Reinigung vorher Widerstand geboten hatte, in schöner kristallisierter Form gelungen war. Die Zähigkeit, mit der er an einem einmal gefaßten Problem festhielt, war ein Grundzug seiner Arbeit und eine der Grundlagen seiner Erfolge. Die Schwierigkeiten, die zunächst bei der Herstellung des Salvarsans bestanden, wußte er durch Scharfblick und unermüdliche Versuche zu erkennen und zu umgehen.

BERTHEIM war eine ernste, zurückhaltende Natur und nur diejenigen, denen es vergönnt war, ihm näherzutreten, mochten ihn in Art und Wesen kennengelernt haben. Ihnen aber erschloß sich ein Mann von selten aufrichtigem und vornehmem Wesen, der einen warmen Sinn für alle Schönheiten des Lebens und der Natur hatte. Einem glücklichen Familienleben — der Ehe mit einer geliebten Frau entsprossen zwei Kinder — und einem treuen Freundeskreise ist er jäh entrissen worden.

So ist ein Leben, ausgefüllt von Arbeit und reich an Erfolg, zu vorzeitigem Abschluß gelangt. Unauslöschlich aber bleiben die Zeichen des Wirkens, die es hinterlassen, und in den Annalen der Wissenschaft wird der Name ALFRED BERTHEIM mit glänzender Schrift verzeichnet stehen.

Professor Hugo Apolant*

P. EHRLICH

Mit HUGO APOLANT, der am 6. März nach langer Krankheit entschlafen ist, verliert die medizinische Wissenschaft einen erfolgreichen Forscher und Gelehrten von allgemeiner Wertschätzung. Durch sein Hinscheiden wird mir, der ich erst vor wenigen Monaten den Verlust von ALFRED BERTHEIM zu beklagen hatte, von neuem eine unersetzbliche Lücke in die Reihe meiner Mitarbeiter gerissen, und der Tod hat wiederum einen jener mir besonders teuren Kollegen getroffen, deren tiefes Verständnis und deren hervorragende Befähigung mir ein glückliches Geschick an die Seite zu stellen erlaubte, als es sich darum handelte, in unbebautes Neuland der Forschung näher einzudringen. So ist HUGO APOLANT in fast dreizehnjähriger freundschaftlicher Arbeitsgemeinschaft mein treuer und hochgeschätzter Gefährte gewesen. Seiner verständnisvollen, nie rastenden Forschertätigkeit verdanken die Arbeiten des Frankfurter Instituts für experimentelle Therapie, welche der Krebsforschung gewidmet waren, ihre rasche, ergebnisreiche Entwicklung. Sein Wirken hat zu einem wesentlichen Teil die Pfeiler errichtet, auf denen der Fortgang dieses schwierigen und verheißungsvollen Forschungsgebietes sicher ruht. Ein grausames Geschick hat einen hervorragenden Pionier deutscher Wissenschaft zu früh seinem Wirkungsbereich entrissen.

HUGO APOLANT, am 28. April 1866 in Berlin geboren, besuchte dort das Friedrichs-Gymnasium und verließ es 1885 mit dem Zeugnis der Reife. Tiefe künstlerische Begabung und warmer Sinn für die Schönheiten des Lebens waren ihm von Jugend auf eigen, und sie erhielten mannigfache Anregung durch den Einfluß kunstverständiger Umgebung (sein Onkel war LUDWIG CHRONEGK, der einst gefeierte Intendant des Meiningen Hoftheaters) und ein feinsinniges Familienleben. So studierte APOLANT zunächst ein Jahr Philosophie und Musik in Berlin und Wien, und wenn er auch dann endgültig zur Medizin überging, so blieben doch die Gebiete, denen er sich in den ersten Semestern zugewandt hatte, dauernd die Lieblingsbeschäftigung seiner Mußestunden; in der Musik hat er es dabei zu einem hohen Grade ausübenden Könnens gebracht. Die *künstlerische Nuance*, die die Eigenheit von APOLANT's Natur zeichnete, blieb ihm auch ein schätzenswerter Bundesgenosse, als er mit dem medizinischen Studium sein Lebenswerk begann. Die Tätigkeit des Künstlers und Forschers berührt sich in manchem Punkte, aber gerade in den Naturwissenschaften kommt noch bei künstlerisch sehenden Menschen die Freude an dem Schönen, an den Formen der Natur hinzu, und so war es wohl der Künstler in APOLANT, der ihn auch in dem technischen Teil der wissenschaftlichen Arbeiten besondere Befriedigung finden ließ, wenn sie, wie z. B. bei der Herstellung mikroskopischer Präparate, nicht nur zum Ergebnis, sondern auch zur ästhetisch-schönen Erscheinung führten.

APOLANT studierte Medizin in Berlin und Strassburg und promovierte mit einer unter WALDEYER's Anregung entstandenen Dissertation „Über Faserknorpel“ im Jahre 1890. Nach beendetem Staatsexamen arbeitete er im pathologischen Institut (unter Prof. v. RECKLINGHAUSEN) in Strassburg und wurde dann Assistent am Strassburger anatomischen Institut. Aus dieser Zeit röhren bedeutsame histologische Arbeiten her, die er dann auch in Berlin unter der Ägide WILHELM WALDEYER's mit nie rastendem Eifer während seiner ärztlichen Tätigkeit fortsetzte. Trotz seiner Praxis als Dermatologe, für die er in wissenschaftlichen Reisen nach Wien und Paris sich eine ausgezeichnete Ausbildung erworben hatte, blieb die wissenschaftliche

* [Reprinted from *Frankf. Ztg.*, 1915; cf. Bibl. 271.]

Arbeit das Gebiet seiner Wahl, das Gebiet seiner Freude, und ihrer Ausübung verdanken eine größere Anzahl von Beiträgen auf dem Gebiet der mikroskopischen Anatomie, der Physiologie und der klinischen Medizin ihre Entstehung, von denen diejenigen über den „Verhornungsprozeß“, über das „Ganglion ciliare“ und über „Antipyrinexantheme“ hier besonders hervorgehoben seien.

Als es mir glückte, im Jahre 1902 APOLANT für die neugegründete Abteilung für Krebsforschung an dem mir unterstellten Institut für experimentelle Therapie zu gewinnen, war er ein Forscher von Ruf, von dessen histologischen Fähigkeiten für die neuen Aufgaben eine ausgezeichnete Förderung und Vertiefung zu erwarten waren. Und diese Hoffnungen haben sich in reichem Maße erfüllt. Aber nicht nur in der histologischen Wissenschaft, sondern auch auf dem Gebiete der experimentellen Biologie und Pathologie hat sich in APOLANT ein Forschertalent erwiesen, das durch exaktes Arbeiten, durch eine mit starker Kritik verbundene Regsamkeit des Geistes und durch verständnisvolles Erfassen der Probleme und Fragestellungen aus gezeichnet war. Es entstanden in rascher Folge die zahlreichen Beiträge zur *experimentellen Krebsforschung*, die zu einer tiefgründigen Kenntnis der zu einem bevorzugten Objekt der experimentellen Analyse gewordenen Krebsgeschwülste der Maus führten, und die über die Natur dieser Geschwülste, ihr Entstehung, über die Krebsimmunität und zahlreiche verwandte Fragen ein überaus reiches Tatsachenmaterial kennen lehrten, das mit dem Namen HUGO APOLANT für alle Zeiten untrennbar verknüpft ist. Die Ergebnisse seiner Arbeit sind in den medizinischen Wochenschriften, in „Virchows Archiv“, im „Archiv für mikroskopische Anatomie“, in der „Zeitschrift für Krebsforschung“, in der „Zeitschrift für Immunitätsforschung“ und an anderen Stellen niedergelegt. Die Vielheit der Publikationsorgane zeigt bereits die Mannigfaltigkeit des Inhalts, und manche von APOLANT entdeckte Tatsachen sind schon so sehr Gemeingut der Medizin geworden, daß der Name ihres Begründers hinter ihrem Weiterausbau zurücktritt. So ist es heute, da die Behandlung der Krebsgeschwülste mit Radiumstrahlen eine weitverbreitete Anwendung findet, vielleicht nicht ohne Interesse daran zu erinnern, daß APOLANT im Jahre 1904 zum ersten Male über die Einwirkung von *Radiumstrahlen* auf den Mäusekrebs berichtete und die Rückbildung der Mäusekarzinome unter dem Einfluß der Radiumstrahlen demonstrierte.

Bei APOLANT's Tätigkeit imponierten die hohen Anforderungen, die er an sich stellte, die straffe Organisation und Selbstzucht, mit denen er die schwierigen Probleme zur Ausführung brachte. Gerade die experimentelle Krebsforschung gehört zu jenen Gebieten der Wissenschaft, bei denen der Massenbetrieb, wenn ich so sagen darf, zu den notwendigen Voraussetzungen des Erfolges experimenteller Arbeit gehört, und auch dieser Aufgabe, der nur mit überlegenem Geschick und mit gewissenhafter Übersicht gerecht zu werden war, wußte APOLANT mit freudiger Energie nachzukommen. Seiner umfassenden Beherrschung aller histologischen Fragen verdankte er in der Stadt seines Wirkens eine autoritative Stellung auf dem Gebiete der histologischen Blutuntersuchungen, zu denen er von Krankenanstalten und Ärzten in zahlreichen Fällen als anerkannter Sachverständiger zugezogen wurde.

Über die Früchte seiner Tätigkeit wußte APOLANT mit gewandter Feder zu berichten, und auch die schwierigsten Probleme fanden in der von seiner Hand herührenden Darstellung eine mit klarem Scharfblick gezeichnete Auflösung, die den Lesern die Ergebnisse langjähriger und tiefgründiger Laboratoriumsarbeit in leicht faßlicher, instruktiver Form übermittelte. So war APOLANT zugleich der geschätzte Mitarbeiter wissenschaftlicher Handbücher. In dem „Handbuch der pathogenen Mikroorganismen“ und an anderen Stellen hat er den Stand der experimentellen Krebsforschung in übersichtlicher Form dargestellt. Ein groß angelegtes Buch hatte er in Bearbeitung, als die tödliche Krankheit seinem Schaffen und Wirken ein Ende bereitete.

APOLANT, der seit vielen Jahren die Abteilung für Krebsforschung des Instituts für experimentelle Therapie leitete, war im Jahre 1906 in Anerkennung seiner hervorragenden wissenschaftlichen Leistungen das Prädikat „Professor“ beigelegt worden. Bei der Begründung der Frankfurter Universität wurde er für das Fach der experimentellen Pathologie zum außerordentlichen Honorarprofessor ernannt. Er verstand es in ausgezeichneter Weise, über die Gebiete seines Wissens und Könnens in anregendem Vortrag zu berichten, und es war ihm stets eine besondere Freude, in Vorlesungen vor Ärzten und Fachgenossen aus dem reichen Schatze seines Wissens schöpfen zu können. Eine Lehrtätigkeit an der neu errichteten Frankfurter Hochschule auszuüben, war ihm leider nicht mehr vergönnt.

APOLANT war ein Mann, in dem diejenigen, die ihm näher traten, rasch den Menschen kennen und lieben lernten, dessen vornehme Gesinnung, dessen edler Charakter, dessen lauteres Wesen fesseln mußten. Von Begeisterung für alles Schöne und Gute im Leben erfüllt, bei kritischer Überlegenheit doch mit freudigem und frischem Enthusiasmus sich allen Eindrücken hingebend, so behalten wir sein Bild in Erinnerung als dasjenige eines erfolgreichen Forschers, eines wahrhaft guten und edlen Menschen. In seinem Familienleben verband ihn eine sechzehnjährige Ehe mit einer verständnisvollen Gattin, in der er die treue, die Interessen seines Berufes und den ihn bis ans Lebensende begleitenden Kunstsinn teilende Lebensgefährtin gefunden hatte. Eine der Ehe entsprossene Tochter schloß den Kreis häuslichen Familienglücks. Sein Haus bildete den Mittelpunkt einer zahlreichen Freundeschar, eine Pflegestätte der Musik und angeregter Geselligkeit. Was APOLANT an Zeit erübrigen konnte, das stellte er in den Dienst der Öffentlichkeit, und auch hier war er durch sein verständnisvolles, selbstloses Eintreten für das Interesse der Allgemeinheit in hervorragendem Grade geschätzt und beliebt.

So werden die Lücken, die sein Tod gerissen, an vielen Stellen klaffen. Allen, die ihn kannten, und besonders seinen Freunden, ist ein geliebter Mensch von seltener Eigenart genommen worden. Der medizinischen Wissenschaft aber fehlt ein überaus erfolgreich schaffendes Mitglied ihrer Mannschaft, dessen Wirken in der Geschichte der Medizin unvergessen bleiben wird.