

zusammenfassende Berichte über alle Gebiete der Chemie. Der wirtschaftlich-gewerbliche Teil enthält Nachrichten über Produktion und Handel von Rohstoffen und Fabrikaten der chemischen Industrie aller Länder; ferner Personal- und Hochschulsachrichten, Neuheiten des Büchermarktes, Patentlisten des In- und Auslandes und Vereinsnachrichten. Die Rubrik „Verein deutscher Chemiker“ berichtet über alle unseren Verein und seine Abteilungen interessierende Angelegenheiten. Der Referatenteil — das „Zentralblatt für technische Chemie“ — berichtet in kurzen Einzelreferaten über die gesamte Literatur der technischen und angewandten Chemie und über Patente. Vom 1. Januar 1910 ab werden wir über die deutschen Patente sofort nach der Bekanntmachung auf Grund der ausgelegten Anmeldungen, soweit wir dazu von den Anmeldern die Genehmigung erhalten, referieren. Wir machen unsere Leser auf diese Neuerung besonders aufmerksam.

Die Bibliothek der Redaktion ist im neuen Vereinsbureau übersichtlich aufgestellt und kann in den Geschäftszeiten eingesehen werden. Die Redaktion erteilt den Mitgliedern auch gern kostenlosen Rat in literarischen Angelegenheiten, die in das Gebiet der Zeitschrift fallen.

Der Inseratenumschlag der Zeitschrift veröffentlicht die Ankündigungen der hervorragendsten Firmen der chemischen und verwandten Industrien; das Bedarfsregister bringt in übersichtlicher Form kurze Hinweise auf Bezugsquellen aller Art. Ferner enthält der Umschlag die Mitteilungen zum Mitgliederverzeichnis, die Rubrik „offene Stellen“ unserer Stellenvermittlung und den „Sitzungskalender“ der Bezirksvereine.

Die Bezirksvereine, welche den größten Teil Deutschlands und einen Teil des Auslandes umschließen, sind eifrig bemüht, durch Versammlungen ihren Mitgliedern wissenschaftliche und technische Anregung sowie geselligen Verkehr zu vermitteln.

Dem gleichen Zweck dienen die Vorträge, welche von hervorragenden Fachgenossen auf der jährlichen Hauptversammlung in den allgemeinen und den Fachgruppensitzungen gehalten werden.

Die Mitgliedschaft des Vereins kostet jährlich 20 M., abgesehen von kleinen Sonderbeiträgen für die Abteilungen. Die Vereinszeitschrift wird allen Mitgliedern umsonst zugesandt. Eintrittsgeld erheben wir nicht.

Wir sprechen die bestimmte Hoffnung aus, daß die vorstehenden Angaben, die nur einen ganz kurz gefaßten Überblick über die Vereinstätigkeit darstellen, unseren Mitgliedern für die Werbung neuer Mitglieder nützlich sein werden und sie auch dazu anregen, den Inseratenteil der Zeitschrift fleißig zu benutzen und ihm neue Aufträge zuzuführen.

Hochachtungsvoll

C. Duisberg, Vorsitzender

B. Rassow, Generalsekretär
des Vereins deutscher Chemiker.

Die Grundlagen der experimentellen Chemotherapie¹⁾.

Von Prof. Dr. P. EHRLICH.

(Eingeg. 20./11. 1909.)

Der Aufforderung des Vorstandes, heute in Ihrem Kreise die neuere Richtung der Medizin zu besprechen, bin ich mit um so größerer Freude nachgekommen, als mich meine wissenschaftlichen Bestrebungen von Beginn meiner Tätigkeit an immer in engste Fühlung mit der Chemie gebracht haben. Ich habe stets die Empfindung gehabt, daß die Fortschritte der reinen Chemie und insbesondere der chemischen Synthese an erster Stelle der Medizin zugute kommen.

Primo loco handelte es sich für mich um die Ausbildung der Therapie, und ich habe schon vor 30 Jahren in der Frerichschen Klinik mich bemüht, mit neuen Stoffen therapeutische Wirkung zu erzielen, aber ich gewann doch aus diesen Studien bald die Anschauung, daß man sich durch einige Tierversuche über die Schädlichkeiten und Unschädlichkeiten eines Stoffes nicht orientieren kann. Es war mir seit langem klar geworden, daß,

wenn man rationelle Therapie treiben will, man nicht nur physiologisch und toxikologisch Versuche mit den Stoffen an gesunden Tieren vornehmen soll, sondern daß es notwendig sei, an kranken Tieren ev. Heilfunktionen festzustellen. Der Aufschwung der Bakteriologie, die Möglichkeit, eine Reihe von Infektionen: Tuberkulose, Rotz, Malaria, Rekurrens usw. am Tier zu erzeugen, boten für diese Studien die notwendige Grundlage. Ich habe es als ein besonderes Glück betrachtet, daß mir hier in Frankfurt durch die hochherzige Stiftung des Georg Speyer-Hauses für experimentelle Chemotherapie Gelegenheit geboten war, dieses Programm in der benötigten umfänglichen Weise auszuführen, und gerade hier in Frankfurt, einem Hauptzentrum des chemischen Lebens, war außerdem die Möglichkeit geboten, die Fortschritte der Chemie diesen Studien besonders nutzbar zu machen.

Wenn ich den Zweck eines chemotherapeutischen Institutes in kurzen Worten klarlegen soll, so besteht derselbe darin, durch systematische und ausgiebige Tierversuche für bestimmte Krankheiten „wirkliche“ Heilmittel auffindig zu machen und nicht bloße Symptomatika, die ein oder das andere Symptom, wie Fieber, Neuralgie, Schlaflosigkeit, günstig beeinflussen. Ein solches Institut muß min-

¹⁾ Vortrag gehalten in der ersten allgemeinen Sitzung der Hauptversammlung zu Frankfurt a. M.

destens zwei Abteilungen besitzen, nämlich eine biologisch-therapeutische und eine chemisch-synthetische, die über den Aufbau neuer Arzneimittel zu wachen hat. Außerdem glaube ich aber nicht — und ich muß das besonders betonen —, daß ein derartiges Institut allein seinen Weg machen kann, wenn es ihm nicht gleich mir vergönnt ist, sich auf die erfolgreiche Beihilfe der chemischen Großindustrie mit ihren hervorragenden Köpfen und ihren großen Hilfsmitteln zu stützen.

M. H.! Es würde ganz verfehlt sein, wenn ein solches chemotherapeutisches Institut einfach rein empirisch Hunderte und Tausende von Stoffen auf ihre Heilwirkung untersuchen wollte. Will man wirklich das Ziel erreichen, so ist es notwendig, an erster Stelle die Bedingungen der Heilwirkung festzustellen, da nur von einer solchen theoretischen Basis ein wirklicher Fortschritt ausgehen kann. Wenn wir wissen, daß Chinin die Malaria Parasiten aus dem Blut verschwinden macht, oder Quecksilber die Erscheinungen der menschlichen Syphilis herabmindert, so ist es ja das nächstliegende — und einer der Altmeister der Pharmakologie, Binz, hat das wohl zuerst ausgesprochen — anzunehmen, daß solche Arzneimittel die Erreger der Krankheit direkt abtöten. Es wird auch jeder verstehen, daß eine solche Abtötung nicht durch eine „Fernwirkung“ chemischer Stoffe erfolgen kann, sondern daß sie nur dann eintreten wird, wenn das betreffende Chemikale von den Parasiten aufgenommen wird; — nur dann ist die Möglichkeit einer direkten Beeinflussung gegeben. In der modernen Sprachweise drückt man das so aus, daß bestimmte Parasitenarten eben nur dann abgetötet werden, wenn sie zu bestimmten Chemikalien Verwandtschaft haben, oder noch kürzer, daß nur „parasitotrop“ Arzneimittel eine Heilwirkung ausüben können.

Nun ist es ja das allereinfachste, im Reagensglas solche parasitotropen Stoffe zu erkennen: es genügt einfach, die Parasiten mit den betreffenden Chemikalien in geeigneten, d. h. schwächeren Lösungen zusammenzubringen, um häufig schon durch das Mikroskop zu sehen, ob es sich um einen geeigneten Stoff handelt. So werden Trypanosomen und leicht bewegliche Bakterien unter dem Einfluß vieler Stoffe in ihren Bewegungen sofort gehemmt und zerfallen später. Auch an nichtbeweglichen Bakterien gelingt es ohne weiteres, über die schädigende Wirkung des Stoffes sofort ins klare zu kommen, und zwar durch das Kulturverfahren. Es ist also außerordentlich einfach, durch diese Versuchsanordnung über die erste Frage: ob überhaupt eine bestimmte Substanz befähigt ist, eine therapeutische Wirkung auszuüben, sich ein Urteil zu bilden. Aber mit dieser Feststellung ist nur ein Teil, und — wie ich gleich hinzufügen will — der aller kleinste Teil der Aufgabe gelöst. Es werden bei diesem Mischversuch nämlich die Bakterien gewöhnlich in wässrigen Lösungen dem Desinfizien ausgesetzt. In dieser Versuchsförm stellen sie aber die einzigen Anziehungszentren dar, und es kann daher die Wirkung der Stoffe ungeschwächt an ihnen zur Geltung kommen.

Ganz anders ist es aber, wenn wir ein infiziertes Tier zu heilen versuchen. Alle Sterilisationsmittel, die wir besitzen, sind Gifte, und die

Hoffnung, mit einer ungiftigen Substanz Bakterien abzutöten, scheint mir zurzeit ganz aussichtslos. In dem Begriff „Gift“ ist aber „implicite“ die Vorstellung enthalten, daß das Agens auch von Körperzellen, und zwar von Zellen lebenswichtiger Organe gespeichert werden. Es besitzen also alle Gifte eine je nach ihrer Natur verschiedene Organotropie. Spritzt man mithin einem infizierten Organismus eine bestimmte Substanz ein, die gleichzeitig parasitotrop und organotrop wirkt, so hängt der relative Erfolg davon ab, ob die Parasitotropie oder die Organotropie überwiegt. So hatte Koch festgestellt, daß Milzbrandbacillen von Sublimatlösungen 1:100 000 abgetötet werden. Er infizierte nun ein Meerschweinchen mit Milzbrand und injizierte dem Versuchstier eine solche Menge Quecksilbers, daß der Prozentgehalt etwa zehnmal so groß war, als zur Abtötung der Milzbrandbacillen ausreichen sollte. Der Erfolg war aber der, daß eine Beeinflussung der Milzbrandbacillen nicht im mindesten stattgefunden hatte, sondern daß das Tier einer akuten Quecksilbervergiftung erlag. In diesem Falle hatte also die Organotropie die Parasitotropie vollkommen verdrängt. Seither haben wir im Speyerhause noch viele in dieses Gebiet gehörige Tatsachen festgestellt. In Gemeinschaft mit Dr. Bechhold wurde festgestellt, daß verschiedene bromierte und halogenierte Phenole in großen Verdünnungen auf bestimmte Bakterien abtötend wirken; wendet man sie aber im Tierversuch an, so sind sie vollkommen wirkungslos. Ganz eklatante Fälle hat auch Herr Dr. Hata letzthin im Speyerhause beobachtet. Er fand eine größere Reihe von Stoffen, die auf Rekurrensspirillen im Reagensglas in einer Verdünnung 1:6 000 000 abtöteten. Injiziert man aber diese Substanzen Mäusen, die mit Rekurrens infiziert sind, derart, daß der Farbstofftiter im Organismus 500 mal so groß ist, als zur Abtötung der Spirillen ausreichend ist, so gelingt es nicht im mindesten, die Krankheit günstig zu beeinflussen; im Gegenteil, es scheint sogar, als ob die Parasiten gar einen stärkeren Anreiz zur Vermehrung erhalten hätten. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Relation von Organotropie und Bakteriotropie nicht einmal die Zahl 1:500 erreicht, d. h., therapeutisch außerordentlich ungünstig ist. Das Hata'sche Phänomen erklärt sich leicht daraus, daß die Spirillen nur ein Minimum des schädlichen Stoffes angenommen haben, und daß dieses Minimum eine erhöhte Vermehrung ausgelöst hat. Denn es ist ein bekanntes biologisches Grundgesetz, daß Substanzen, die in einer bestimmten Menge abtötend wirken, refracta dosi erhöhte Lebenstätigkeit auslösen.

Aus diesen kurzen Darlegungen wird Ihnen ersichtlich sein, daß die Chemotherapie schwierigen Aufgaben gegenübersteht, indem sie solche Stoffe auffindig zu machen hat, in denen ein günstiges oder optimales Verhältnis zwischen Organotropie und Bakteriotropie besteht. Tatsächlich können nur Stoffe als Heilstoffe wirken, die so beschaffen sind, daß die Parasiten maximal, die Körperorgane minimal geschädigt werden. Wenn wir bedenken, welches Volumen die Körperorgane gegenüber der Gesamtheit der Parasiten, die wir uns als in einen

relativ kleinen Körper kondensiert vorstellen müssen, repräsentieren, wenn wir weiterhin bedenken, welche Unzahl von Substanzen in den Zellen und in all den verschiedenen Organen vorhanden sind, so werden wir sehen, daß diese Aufgabe die Unzahl der im kranken Organismus enthaltenen Krankheitskeime „restlos“ zu vernichten, eine ganz außerordentlich schwierige sein muß. Andererseits spricht die Jahrhunderte alte Beobachtung, daß Chinin die Malaria Parasiten zum Verschwinden bringen kann, dafür, daß es im Prinzip möglich ist, solche großen Anforderungen zu erfüllen.

Nun, m. H., dürfte mancher von Ihnen vielleicht der Ansicht sein, daß das, was die Naturvölker und Barbaren sozusagen ganz spontan auffindig gemacht haben, uns in der modernen Zeit mit all ihren Fortschritten und Hilfsmitteln doch eigentlich eine Kleinigkeit sein müßte. Aber wir dürfen dabei nicht vergessen, daß dieser Spürsinn und diese Findigkeit der Naturvölker *re vera* die Summe eines schrankenlosen Ausprobierens aller möglichen Naturprodukte darstellt. Wenn wir sehen, wie überall da, wo eine tein- oder coffeinhaltige Pflanze vorhanden war, dieselbe auch auffindig gemacht wurde und als Genußmittel Benutzung fand, ob Kaffee, Tee, Kakao, Mate; wenn wir lesen, daß im Altertum gegen Kropf die Asche von Seeschwämmen empfohlen worden ist, und wenn jetzt festgestellt wird, daß gerade diese Spongien viel Jod enthalten, so werden wir uns von der Intensität und der umfassenden Breite dieses Erprobens der Naturvölker erst eine richtige Vorstellung machen können. Auch wir müssen eben zunächst, um ein Heilmittel zu finden, möglichst viel erproben, zwar nicht nur wahllos und rein zufällig, wie die Naturvölker, sondern vom Standpunkt der modernen synthetischen Chemie. Wir müssen allerdings zunächst durch mehr oder weniger mühsames Erproben gewisse Verbindungen, z. B. der Arsenikalien, auffindig machen, welche wenigstens eine Spur von therapeutischer Wirkung zeigen. Sobald das geschehen, hört das rein empirische Herumprobieren auf, und es tritt an seine Stelle die chemische Synthese. Wir müssen, von einer Substanz ausgehend, Homologe und Derivate der verschiedensten Art darstellen und jede auf ihren Wirkungswert ausprobieren. Wir müssen also zielen lernen, und zielen lernen durch chemische Variation.

Aber, m. H., Sie werden verstehen, daß man, um wirklich genau zielen zu können, dasjenige, was man treffen will, genau kennen muß. Wenn wir diese Chemikalien mit Kugeln vergleichen, werden wir uns klar zu machen haben über die Angriffsstellen dieser Kugeln, die sozusagen das Zentrum der Scheibe darstellen. Wenn wir von diesem Standpunkte aus die Serumtherapie mit ihren wunderbaren Erfolgen betrachten, so beruht die Wirkung der verschiedenartigen Antikörper darauf, daß sie Produkte des tierischen Stoffwechsels sind, die durch ihre Entstehung zu bestimmten Teilen der Parasiten, den sog. Rezeptoren, eine besondere Verwandtschaft haben. Führt man einem mit Bakterien infizierten Organismus die spezifischen Antikörper durch Injektion zu, so werden diese Antikörper von den Bakterien mit Hilfe der Rezeptoren verankert. Es gerät auf diese Weise

der Leib der Bakterien in enge Berührung mit schädigenden Gruppen, die in dem Antikörper enthalten sind, und erliegt auf diese Weise der Vergiftung.

Sie sehen, daß die wunderbare Wirkung der Heilsera darauf beruht, daß dieselben entsprechend ihrer Entstehung und als Eliminationsprodukte gar keine Verwandtschaft zu den Körpersubstanzen besitzen, sondern daß sie sich ausschließlich auf die Parasiten stützen. Es ist also in diesem Falle die Organotropie auf Null herabgesetzt, die Parasitotropie absolut, und es stellen somit die Antikörper Zauberkugeln dar, die ihr Ziel von selbst aufsuchen. Daher die wunderbare spezifische Wirkung und daher der Vorzug, den die Serumtherapie und die aktive Immunisierung vor jeder Chemotherapie voraus hat. Bei der Chemotherapie können wir auf solche Erfolge nie rechnen und werden daher alle Kräfte daran setzen müssen, möglichst scharf zu zielen, damit die Parasiten möglichst voll, der Körper möglichst wenig getroffen wird.

Welches sind nun aber die Anziehungspunkte, welche die Bakterien für die chemischen Stoffe besitzen? Handelt es sich hier um allgemeine Verwandtschaften mehr diffuser Art, oder treten auch hierbei bestimmte Rezeptoren, wie wir sie für die Toxine und Bakterien kennen gelernt haben, in Aktion? Die Entscheidung dieser Frage war keine ganz einfache und ist — wie so häufig — nur durch einen Umweg, und zwar den Umweg über die sog. arzneifesten Stämme gelungen. Ich darf daher wohl in kurzen Worten auf diese Stämme eingehen.

Wie einem Teil von Ihnen wohl bekannt ist, habe ich zunächst meine Studien an Trypanosomen angestellt. Es sind dies eigentümliche, ziemlich große Gebilde, die einen Protoplasmaleib von fischähnlicher Gestalt, einen Hauptkern, einen Nebenkern und außerdem ein großes flossenähnliches Anhängsel besitzen, das sich lebhaft bewegt, und mit Hilfe dessen die Parasiten im Blute kreisen. Diese Trypanosomen sind die Erreger einer großen Zahl von Tierkrankheiten, die die Wild- und Viehbestände verschiedener Striche in Afrika und den tropischen Ländern äußerst gefährden. Ganz bedenklich aber ist, daß die Trypanosomen, die durch Insekten übertragen werden, auch die Erreger der furchtbaren Schlafkrankheit sind, die ganz Zentralafrika zu entvölkern droht.

Wir haben nun im Laufe der Zeit eine Reihe von Stoffen auffindig gemacht, die trypanosomeninfizierte Tiere sicher heilen oder doch die Parasiten auf lange Zeit zum Verschwinden bringen. Diese Körper lassen sich in drei Gruppen teilen:

1. Das Trypanrot und seine Homologen. Das Trypanrot ist ein Baumwollfarbstoff, entstehend aus der Kombination von tetrazotierter Benzosulfosäure mit b-Naphthylamindisulfosäure (Weinberg).

2. Basische Farbstoffe der Triphenylmethanreihe, besonders Fuchsin, Parafuchsin, Methylviolet, Malachitgrün und als besonders wirksam Trypanosan, ein chloriertes Parafuchsin (Benda).

Die Arsenikalien: Atoxyl, Arsacetin, arsenige

Säure, Brechweinstein und andere. Bei diesen drei Klassen hat es sich herausgestellt, daß es gelingt, durch andauernde Behandlung von Tieren Parasiten zu erzeugen, die sich, in der früheren Sprachweise ausgedrückt, an das betreffende Gift gewöhnt, und die wie wir jetzt sagen, eine „Arzneifestigkeit“ gewonnen haben. Behandelt man z. B. eine Maus mit Parafuchsin, so gelingt es, die Parasiten auf lange Zeit aus dem Blute zum Verschwinden zu bringen. Sie tauchen dann nach mehreren Wochen aber wieder auf, eine erneute Injektion von Parafuchsin bringt sie wiederum zum Verschwinden, und so geht es lange Zeit, nur mit der Maßnahme, daß die Wirkung der Fuchsininjektionen schließlich eine immer geringere wird, und daß sie am Ende gar keine Wirkung mehr ausüben.

Diese Erscheinung konnte nur zwei Gründe haben: entweder der Organismus der Maus hatte gelernt, sich des Fuchsin in rascher Weise zu entledigen oder unschädlich zu machen, oder aber die Parasiten hatten eine Widerstandsfähigkeit gegen das Fuchsin gewonnen. Die Entscheidung dieser Frage war sehr leicht; man brauchte nur die Parasiten aus einem solchen rebellischen Rezidiv auf eine gewöhnliche Maus zu übertragen und dann zu untersuchen, ob die Fuchsinbehandlung wirkungsvoll ist oder nicht. Es zeigte sich hierbei, daß auch bei den so behandelten Mäusen das Fuchsin seine Wirkung eingebüßt hatte, und daraus folgte klar, daß der Parasit fuchsinfest geworden war und nun der Wirkung des betreffenden Agens nicht mehr unterliege. Es wurden gegen alle bisher bekannten trypanoziden Agenzien 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.

Diese Änderung der Trypanosomen ist nicht vorübergehender Art, sondern vererblich. So besitzen wir einen atoxylfesten Stamm, der nun schon 400 mal durch normale Mäuse — es entspricht das ungefähr einem Zeitraum von $2\frac{1}{2}$ —3 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 Fuchsin, sondern auch gegen eine Reihe der bekannten blauen, grünen und violetten Triphenylmethanfarbstoffe, nicht aber gegen Arsenikalien und nicht gegen Trypanrot. Der Trypanrotstamm ist ebenfalls fest gegen eine ganze Reihe anderer Azofarbstoffe, wie z. B. das Trypanblau und das Trypanviolett, nicht aber gegen die Farbstoffe der Triphenylmethan-

reihe 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 voneinander 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.

Nun galt es zu entscheiden, in welcher Weise die Arzneifestigkeit der verschiedenen Stämme zustande gekommen war. Am leichtesten war dieses Studium auszuführen bei unserem Arsenstamm I, den wir gewonnen hatten durch langdauernde Behandlung der Trypanosomen mit Atoxyl und dem stärker wirkenden Arsacetin. Dieser Arsenstamm I ist absolut fest gegen die allergrößten Dosen von Arsacetin, die man überhaupt einer Maus reichen kann. Zunächst mußte festgestellt werden, ob zwischen dem normalen Stamm und dem Ausgangsstamm irgend ein Unterschied gegenüber Arsenikalien vorhanden war, und hierzu eignete sich der oben erwähnte Mischungsversuch am besten. Direkt ließ sich allerdings der Versuch mit dem Atoxyl oder dem Arsacetin nicht anstellen, da diese Stoffe als solche nicht die mindeste abtötende Wirkung auf die Parasiten ausüben. Eingehende Untersuchung dieser auffälligen Erscheinung zeigte, daß sich aus dem Atoxyl und seinen Verwandten sofort Stoffe von allergrößter Abtötungskraft erzeugen lassen, wenn man den fünfwertigen Arsenrest der Phenylarsinsäure durch Reduktion in den dreiwertigen Arsenrest überführte und Substanzen erzeugte, die den von Michaelis beschriebenen Reduktionsstufen entsprechen. So entsteht aus dem Atoxyl durch gelinde Reduktion das weiße Paramidophenylarsenoxyd, durch starke Reduktion das gelb gefärbte Diamidoarsenobenzol. Die stärksten trypanoziden Funktionen zeigen die Verbindungen vom Typus des Arsenoxys. So töten von dem Paraamidophenylarsenoxyd noch Lösungen von 1 : 1 000 000, von dem Paraoxyphenylarsenoxyd noch Verdünnungen von 1 : 10 000 000 die Trypanosomen ab. Da wir nun wissen, daß in den Geweben des Organismus Reduktionsvorgänge sich abspielen, da wir von den Arsenikalien wissen, daß Arsensäure partiell zu arseniger Säure, die Kakodylsäure zu dem übelriechenden Kakodyl reduziert wird, werden wir folgern müssen, daß die Wirkung des Atoxyls darin besteht, daß ein Anteil desselben im Körper durch Reduktion zu der stark wirkenden Arsenoxydverbindung umgewandelt wird, das seinerseits die Heilwirkung vermittelt.

Nach dem oben geschilderten Standpunkt von Verankerung und Giftwirkung wird man ja ohne weiteres zur Anschauung gelangen müssen, daß in den Trypanosomen Bestandteile vorhanden sind, die das ungesättigte dreiwertige Arsenradikal an sich zu fesseln vermögen, die aber nicht imstande sind, den vollkommen gesättigten fünfwertigen Arsenrest an

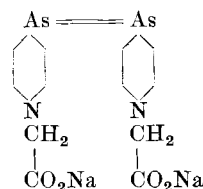
sich zu reißen. Der ungesättigte Charakter der Restaviditäten muß also das auslösende Agens der Vergiftung sein. Es ist dies eine Anschauung, die übrigens der Altmeister der Chemie, Bunsen, schon vor 50 Jahren beim Kakodyl geäußert hat, wenn er sagt:

„Gehen wir auf den Grund dieser unerwarteten Erscheinung zurück, so bietet sich dafür nur in der Annahme eine Erklärung dar, daß die Verbindungsweise des Arsens 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.“

Ein wunderbares Beispiel menschlichen Vorsehens!

Da, wie erwähnt, eine große Reihe der verschiedensten Derivate der Phenylarsinsäure, speziell die Arsenoxydverbindung der Paraamido-, der Paraoxy-, der Acetamidoverbindung, die in ihren Eigenschaften die weitestgehenden Verschiedenheiten besitzen, gleichmäßig in der fünfwertigen Form ungiftig, in der Reduktionsform giftig sind, wird man diese Erscheinung nicht auf Lipide und allgemeine kolloidale Reaktionen beziehen können, sondern man wird postulieren müssen, daß in der Trypanosomenzelle eine bestimmte chemische Gruppierung vorhanden ist, die eine besondere Verwandtschaft zum dreiwertigen Arsen besitzt, gleichgültig, an welchen Rest dasselbe gebunden ist. Nachdem man auf diese Weise durch Reduktion in den Besitz trypozider Phenylarsinderivate gelangt war, konnte man nun daran gehen, durch den Mischungsversuch etwas Näheres über die bei der Atoxylfestigkeit vor sich gehenden Vorgänge zu erfahren. Wir fanden dabei, daß Lösungen des Paraamidophenylarsenoxys noch imstande sind, in geeigneten Konzentrationen den atoxylfesten Stamm abzutöten, aber es stellte sich dabei heraus, daß man hierzu weit höhere Konzentrationen (etwa zehnmal so stark) anwenden mußte, als für den Ausgangsstamm nötig waren. Am einfachsten erklärt sich diese Erscheinung durch die Annahme, daß in dem Arsenstamm I der Arsenozceptor zwar noch vorhanden war, daß aber seine Verwandtschaft zum dreiwertigen Arsen eine Herabminderung erlitten hatte, so daß erst durch Verwendung höherer Konzentrationen die genügende Menge des schädigenden Stoffes an die Zelle verankert wird. Wir fanden also, daß die Atoxylfestigkeit, wie wir sie beobachtet hatten, durch eine Herabminderung der Verwandtschaft zum Arsenozceptor begründet sei.

Ich komme nun zu einem außerordentlich wichtigen zweiten Fall in der Arsenreihe. Wenn sich bei der Tierbehandlung einmal ein atoxylfester Stamm herausgebildet hat, so ist derselbe in der üblichen Weise mit den bekannten Derivaten der Phenylarsinsäure nicht mehr zu beeinflussen. Ich habe nun versucht, ob es nicht doch möglich wäre, noch weitere Verbindungen herzustellen, die auch noch imstande sind, unseren Arsenstamm zu beeinflussen. Nach langem Bemühen zeigte sich, daß das Arsenophenylglycin



noch imstande ist, nach Infektion mit dem Arsenstamm eine vollkommene Heilung auszulösen. 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 Arsenophenylglycinastamm. Das Nächstliegende war, anzunehmen, daß im Arsenophenylstamm eine weitere Aviditätsverringering des Arsenozceptors 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 Paraamidophenylarsenoxyd abgetötet werden, daß also eine Differenz quoad Avidität des Arsenozceptors 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 Phenylglycin die Eigenschaft zukam, den Arsenstamm I zur Heilung zu bringen. Aber alle diese Derivate, wie die Phenoxysäure, die Thioglykolsäure, waren dadurch charakterisiert, daß sie das Radikal der Essigsäure $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ enthielten.

Die Gesamtheit aller dieser Erscheinungen war nur so zu erklären, daß in den Trypanosomen eine weitere 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 Arsenophenylglycinastamm besteht darin, daß in dem letzteren durch den immunisatorischen Einfluß der Aceticozeptor eine Aviditätsverringering erlitten hat, und daß er durch diese außer Stand gesetzt wird, 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 Gruppierung, sondern gleichzeitig von verschiedenen Gruppierungen verankert 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 Arzneisubstanzen. 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 Hapto-

phore. In dem oben erwähnten Falle ist also der Aceticozeptor das primär verankernde Agens, das das Arsenikale an die Zelle heranbringt. — Ich werde noch Gelegenheit haben, in einer späteren Sitzung auf einen anderen sehr wichtigen Fall aus der Spirillentherapie zurückzukommen, und will hier nur noch bemerken, daß, wenn wir mit einer bestimmten Körperklasse, z. B. den Arsenikalien, bei verschiedenen Infektionskrankheiten eine sozusagen spezifische Therapie treiben wollen, das nur in der Weise möglich ist, daß wir für jeden Parasiten bestimmte verankernde und ihm gewissermaßen eigenartige „Nebengruppierungen“ auffindig 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 hier vielleicht eine weitere sehr interessante Tatsache anführen, die auf die Funktionen des Arsenozeptors ein ganz helles Licht wirft. Mir und meinem Mitarbeiter Röhl ist der Nachweis gelungen, daß nicht nur Arsenikalien und verwandte Stoffe, sondern auch andere organische Stoffe von der Gruppe des Arsenozeptors aufgenommen werden können. Es hat sich nämlich gezeigt, daß, wenn man mit dem einfachsten Pyronin, das die Trypanosomen in deutlicher, wenn auch für eine Therapie nicht ausreichender Weise beeinflusst, einen festen Stamm erzeugt, dieser feste Stamm gleichzeitig fest ist gegen Arsenikalien. Ebenso hat Fräulein Gulbransen den Nachweis erbracht, daß Stämme, die überempfindlich geworden sind gegen Arsenikalien, auch überempfindlich sind gegen die Farbstoffe und vice versa. Die Gesamtheit der Tatsache läßt sich aber nur so erklären, daß die beiden Stoffe genau an denselben Rezeptor angreifen. Am eklatantesten tritt diese fundamentale Tatsache dadurch zutage, daß man mit Pyronin allein in wenig Wochen einen Stamm von solcher Arsenfestigkeit erzielen kann, wie er mit Arsenikalien erst im Laufe von langen Monaten erreicht wird. Weiterhin hat sich gezeigt, daß nicht nur das Pyronin, sondern auch Derivate des Acridins und des Oxacins, nicht aber die einfachen Triphenylmethanfarbstoffe diese Erscheinung hervorrufen. Wie den meisten von Ihnen bekannt, gehören die Farbstoffe, die in positivem Sinne verwandt werden, nach den neueren Anschauungen der Gruppe der orthochinoiden Farbstoffe an. Im Gegensatz hierzu sind die parachinoiden Farbstoffe, als deren Typus das Parafuchsin gelten mag, nicht befähigt, diese Veränderungen einzuleiten. Ich nehme daher an, daß der Arsenozeptor im allgemeinen eingestellt ist nicht nur auf Arsen und seine nächsten Verwandten (Antimon, Bismut), sondern auf eine große Reihe orthochinoider Verbindungen, und daß er gewissermaßen eine *Zwinge* darstellt, abgepaßt auf Stoffe von orthochinoidem Typus. — Nach diesen Anschauungen ist also eine große Reihe der verschiedenartigsten Substanzen imstande, eine biologische Änderung des Arsenozeptors im positiven oder negativen Sinne auszulösen.

Als eine weitere Tatsache von großem Interesse, wäre noch zu erwähnen, daß sich für viele Stoffe der Nachweis erbringen läßt, daß dieselben nicht durch direkte Abtötung der Zelle wirken, sondern durch einen weit feineren Wirkungsmechanismus. Schon beim Trypanrot war es mir aufgefallen, daß selbst konz. Lösungen des Farbstoffes die Parasiten gar nicht schädigen, während doch andererseits eine deutliche Heilung durch schwache Lösungen ganz manifest war. Busk hat nun nachgewiesen, daß bei Paramaecien die Sache ähnlich liegt. Das Trypanrot wirkt hier nicht abtötend, aber es verhindert dieselben, sich zu vermehren. So müssen wir auch annehmen, daß bei der Mehrzahl der für die Behandlung geeigneten Stoffe bei den therapeutischen Dosen die Wirkungsweise dadurch zustande kommt, daß mit wenigen Ausnahmen nicht eine direkte Abtötung der Parasiten erfolgt, sondern daß kleine Anteile der Chemikalien von dem mit der Vermehrung der Zelle in Verbindung stehenden Teil, dem sog. Chromedialapparat aufgenommen werden, und daß auf diese Weise eine weitere Vermehrung nicht stattfindet. Bei kurzlebigen Parasiten, wie es die Trypanosomen und Spirillen sind, ist aber eine Verhinderung der Vermehrung, wenn sie alle Individuen trifft, identisch mit einem vollkommenen Verschwinden. So deckt der Name der *Therapia magna sterilisans*, den ich früher für die moderne Therapie gewählt habe, auch das Wesen des Prozesses.

Nun, m. H., alles was ich Ihnen vorgetragen habe, bezieht sich ausschließlich auf die *Grundlagen* der experimentellen Chemotherapie. Diese Wissenschaft hat an erster Stelle durch Tierversuch Heilmittel auffindig zu machen und durch eingehende und vergleichende Prüfung schließlich diejenigen auszusieben, die ev. für die Verwendung am Menschen in Betracht kommen könnten. Dank der Anwesenheit des Aceticozeptors scheint das Arsenophenylglycin aus der Reihe der Arsenpräparate das kräftigste trypozide Mittel zu sein, das wir zurzeit besitzen. Ich selbst, Dr. Browing, Dr. Röhl, Schilling, Wendelstadt, Uhlenhuth, Mesnil und viele andere haben den Nachweis erbracht, daß man mit Hilfe dieses Stoffes Trypanosomeninfektionen der verschiedensten Art und bei den verschiedensten Tieren der Heilung zuführen kann.

Aber, m. H., wenn diese Aufgabe erfüllt ist, beginnen erst die wirklichen Schwierigkeiten, solche Stoffe der menschlichen Therapie nutzbar zu machen. Diese Schwierigkeiten sind vielfacher Art:

Nichts ist ja so einfach, als die heilende Dosis bei einer bestimmten Tierspezies mit relativer Sicherheit zu ermitteln. Da die heilende Dosis nichts anderes darstellt als eine zahlenmäßig aufstellbare Funktion der Dosis toxica, braucht man nur bei Tieren diese Dosis letalis resp. die Dosis maxima bene tolerata festzustellen und dann mit Bruchteilen der so ermittelten Größe Heilversuche vorzunehmen. Im allgemeinen ist für Arsenophenylglycin mit Ausnahme des Meerschweinchens ein Viertel bis ein Drittel, ev. die Hälfte der Dosis letalis, die zur vollkommenen Sterilisation des Körpers ausreichende Menge. Im Gegensatz hierzu ist die Dosenbestimmung beim Menschen eine unend-

lich schwierigere, weil man von unten herauf beginnen und allmählich und schrittweise zu Dosen aufsteigen muß, von denen man eine therapeutische Wirkung erwarten kann. Dieser Weg wird noch besonders dadurch erschwert, daß angeborene oder erworbene Idiosynkrasien, die bei den meisten Arzneimitteln auftreten, auch natürlich bei diesen an und für sich so sehr differenten Stoffen vorkommen können. Wenn man nun bedenkt, daß selbst bei so längstbekannten Arzneimitteln, wie Chinin und Quecksilber, immer noch die beste Anwendungsweise gesucht wird, so wird man billigerweise nicht verlangen können, daß binnen wenigen Monaten über den Wert oder Unwert dieser neuen Mittel die Entscheidung fallen kann.

In diesem nichtmedizinischen Kreise muß ich mich darauf beschränken, die Vorstellung, in welcher Weise ich mir die Anwendung dieser neuen Heilmittel denke, kurz zu skizzieren. Im allgemeinen müssen zwei Methoden in Betracht gezogen werden.

1. Die Methode der Etappenbehandlung, darin bestehend, daß man jeweilig kleinere, an und für sich unschädliche Dosierungen, die die Parasiten temporär zum Verschwinden bringen, aber ihr Wiederauftauchen nicht verhindern, injiziert und versucht, durch Wiederholung der Injektionen in bestimmten Zeiträumen, z. B. alle 10 bis 14 Tage, schließlich volle Heilung zu erzielen. Dieser Weg entspricht der schon bei Infektionskrankheiten bewährten Methode der Heilung von Malaria und besonders der von K o c h eingeführten Atoxylbehandlung bei Schlafkrankheit, ferner der Quecksilberbehandlung bei Syphilis.

2. Der Weg der *Therapia magna sterilisans*, wonach versucht werden soll, durch eine einmalige, im Laufe von 1—2 Tagen auszuführende Behandlung alle Parasiten zur Abtötung zu bringen. Diese Methode entspricht im wesentlichen dem Vorgehen des Operateurs, der sich bemüht, mit einem Schläge alles Kranke aus dem Organismus zu entfernen und hierbei auch nicht vor gefährlichen Eingriffen zurückschreckt. Wie das Messer des Chirurgen das Kranke vom Gesunden scheidet, so eliminiert hier das chemische Messer des Chemotherapeuten alle Parasiten aus dem infizierten Organismus. Aber selbstverständlich ist dieser Weg schwieriger und insbesondere gefährlicher als der erstere. Andererseits hat sich aber gerade diese Methode im Tierversuch nicht nur in meinen eigenen Händen, sondern auch bei allen anderen, die sie versucht haben, aufs glänzendste bewährt.

Was nun die Abwägung dieser beiden Methoden gegeneinander anbetrifft, so läßt sich a priori ein Urteil über die Gangbarkeit nicht abgeben. Im Experiment hängt die Möglichkeit, eine erfolgreiche Etappenbehandlung vorzunehmen, ausschließlich von der Tierspezies ab. So kann man beim Kaninchen mit der Etappenbehandlung in der schönsten Weise die glänzendsten Heilerfolge erzielen, während sich bei anderen Tierspezies der Rezidivbehandlung die allergrößten Schwierigkeiten entgegenstellen, und dieselbe durchaus unsicher bleibt. Auf die Ursachen dieser Erscheinung, die auf ein kompliziertes Spiel von gegenseitiger Anpassung zwischen Parasit und Organismus zurückzuführen sind, kann ich hier nicht näher eingehen. Dieselben wer-

den demnächst in einer ausführlichen Arbeit, die ich in Gemeinschaft mit meinen Mitarbeitern Dr. R ö h l und Fräulein G u l b r a n s e n publizieren werde, klargelegt. — Was den Mensch betrifft, so kann die Gangbarkeit dieser beiden Wege eben nur experimentell festgestellt werden; dabei wird sich auch herausstellen, welcher Weg vor dem anderen den Vorzug verdient. Auf jeden Fall sehen Sie aber, daß die moderne Chemotherapie auf ihre Flagge geschrieben hat: „*primum ut proficeas!*“

Selbstverständlich ist es leicht möglich, daß die Stoffe, die im Tierversuch als wirksamst ausgesiebt sind, beim Menschen zunächst noch im Stich lassen. Dann werden wir eben ruhig weiter suchen und die Flinte nicht ins Korn werfen, denn der Weg, durch das Studium der Tiere und der Parasiten neue Arzneistoffe zu finden, ist von uns klargelegt, und nach meiner Ansicht ist die Lösung der Frage nur noch eine Frage der Zeit und der unentwegten Geduld. —

Erleichtert wird die Aufgabe durch den Umstand, daß die Tierversuche bei Verwendung starkwirkender und hochtoxischer Produkte auf dem Wege der Kombinationstherapie zu schönen Erfolgen führen. Indem man zwei verschiedenartige Heilstoffe miteinander kombiniert, kann man Heilerfolge auch mit einem kleinen Bruchteil der Hauptsatzanzahl erzielen. So kann man trypanosomeninfizierte Kaninchen leicht heilen, indem man ihnen nur den 17. Teil der Dosis toxica vom Arsenophenylglycin injiziert, wenn man gleichzeitig in den Magen per os eine größere Menge des an und für sich fast ungiftigen, von Dr. B e n d a hergestellten Trypanosans, eines Fuchsinpräparates, einführt.

M. H.! Sie sehen, daß die Chemotherapie sich erst am Anfang des Weges befindet. Wie weit wir vom Ziele noch entfernt sind, das kann ich Ihnen nicht sagen; aber ich kann meine feste Überzeugung dahin aussprechen, daß der Weg, der hier skizziert ist, in gerader Linie zum Ziele führen muß. Andererseits ist es eine Tatsache, daß die neue Richtung nur vorwärts kommen kann, wenn die reine synthetische Chemie ihr nach wie vor weitestgehende Unterstützung und Hilfe leistet, und so hoffe ich, daß die Union von Chemie und Medizin sich immer mehr befestigen werde zur Förderung des großen Zweckes und zum Nutzen der Menschheit. [A. 221.]

Studien über die Steigerung der Leistungsfähigkeit der Schwefelsäurekammern.

VON DR. HERMANN RABE.

(Mit Zugrundelegung des auf der Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker, anorganische Hauptgruppe, zu Frankfurt a. M. am 16. September 1909 gehaltenen Vortrages.)

(Eingeg. 7./12. 1909.)

Während der Ventilator im Kammerbetriebe, worüber heute wohl volle Klarheit herrscht (s. auch diese Z. 18, 1735 ff.), auf die Kammerreaktion keinen direkten Einfluß ausübt, sondern nur als Gasbe-