

## Über die chemotherapeutische Wirkung des Arsens, Antimons und Wismuts.

Auf der Rostocker Hauptversammlung vorgetragen

von G. GIEMSA, Hamburg.

(Eingeg. 13./6. 1924.)

Es ist eine bemerkenswerte Erscheinung, daß sich unter denjenigen Elementen, die im periodischen System der Reihe des Stickstoffs angehören, relativ viele befinden, die eine Heilkraft bei gewissen Infektionskrankheiten entfalten können. Während unter den acht Vertretern dieser Reihe fünf solcher Elemente bekannt sind, nämlich Arsen, Antimon, Wismut, Tantal, Vanadium, wurden unter den 75 übrigen Elementen bisher eigentlich nur zwei aufgefunden, die mit den vorgenannten in Wettbewerb treten können, es ist das Quecksilber und das Silber. Man ersieht hieraus, daß die nahe Verwandtschaft mancher chemischen Grundstoffe auch in gewissen Vorgängen biologischer Art zum Ausdruck kommen kann. Zu den Elementen, die wegen ihrer kurativen Eigenschaften schon seit altersher in der Medizin Verwendung finden, gehören Arsen, Antimon und Wismut.

In früheren Zeiten konnte man sich diese Heilwirkung nicht recht erklären, heute dagegen wissen wir, daß sie auf einer Abtötung oder Entwicklungshemmung der den Krankheiten zugrunde liegenden Erreger beruht, auf einer sogenannten „inneren Desinfektion“.

Die ursprünglich verwendeten Substanzen hatten aber neben diesen parasitotropen Eigenschaften auch sehr stark organotrope, d. h., sie griffen, wie z. B. Arsen und Quecksilber, nicht allein die Parasiten, sondern auch die Organe des Parasitenträgers heftig an, und ihre Anwendung war daher häufig mit unerwünschten schweren Nebenerscheinungen verbunden, die den Heilerfolg sehr beeinträchtigen konnten. Nachdem man später auf rein empirischem Wege gefunden hatte, daß in gewissen organischen Verbindungen des Antimons und Arsens (Brechweinstein, Atoxyl) die Organotropie zugunsten der Parasitotropie erheblich abgeschwächt war, und somit die Möglichkeit vorlag, auf dem Wege der Synthese zu vielleicht noch günstigeren Verbindungen zu gelangen, hat sich bekanntlich P. Ehrlich als erster mit derartigen Problemen systematisch beschäftigt und hiermit eine neue Wissenschaft, die „experimentelle Chemotherapie“ begründet, der wir trotz ihres kurzen Bestehens bereits eine Reihe schönster Erfolge verdanken.

Zur Feststellung der Heilwirkung solcher Substanzen dient der orientierende Versuch an Laboratoriumstieren, die mit den betreffenden Erregern infiziert sind.

Recht instruktiv ist in dieser Hinsicht das klassische Experiment mit Naganatrypanosomen. Diese Blutschmarotzer, die Erreger der sogenannten Tsetsekrankheit, sind für weiße Ratten und Mäuse stark pathogen und führen wenige Tage nach der Infektion zum Tode, so daß diese Versuche recht schnell Resultate liefern. Man verfährt hierbei in der Regel so, daß man einer gut infizierten weißen Maus einen Tropfen Blut entnimmt, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und gleiche Teile der Mischung einer Serie von gesunden Mäusen einspritzt. Die Trypanosomen vermehren sich dann durch Teilung rasch im Blute, und wenn man dieses von Zeit zu Zeit mikroskopisch untersucht, so kann man den Infektionsverlauf an der Ver-

mehrung der Parasiten recht gut verfolgen. In der Regel kann man vereinzelte Flagellaten schon am nächsten Tage im Blut antreffen, am zweiten Tage ist ihre Zahl größer, am dritten strotzt das Blut von Parasiten und meist schon am vierten, spätestens am fünften Tage erliegen die Tiere ohne Ausnahme der Infektion.

Spritzt man nun den Mäusen, etwa beim ersten Auftreten der Erreger im Blut, verschiedene Mengen eines trypanoziden Mittels ein, so vermehren sich die Parasiten entweder langsamer als in unbehandelten Kontrolltieren (Entwicklungshemmung bei subtherapeutischen Dosen) oder sie verschwinden ganz aus dem Blut. In manchen Fällen können vereinzelte, besonders resistente Keime am Leben bleiben, sich weiter vermehren und dann ein Rezidiv der Krankheit auslösen, oder die Parasiten bleiben für immer fort, und das Tier ist als geheilt zu betrachten. In ähnlicher Weise arbeitet man mit anderen Krankheitserregern, nur muß man sich hierbei häufig anderer Tiere bedienen, ebenso anderer Übertragungsmethoden; auch ist der Infektions- und Heilverlauf oft viel langwieriger und die Ergebnisse sind dementsprechend nicht so schnell zu übersehen.

Manche Krankheiten lassen sich überhaupt nicht auf Tiere übertragen, so daß man in solchen Fällen, wie z. B. bei der Malaria unmittelbar auf das Experiment am Menschen angewiesen ist. Der Tierversuch dient dann lediglich zur Feststellung der Toxizität der zu prüfenden Mittel.

An der Hand des Tierversuches lassen sich die Fähigkeiten der einzelnen Mittel auch zahlenmäßig festlegen. Man pflegt dies in der Weise zu tun, daß man einerseits die Dosis bestimmt, die bei einmaliger Applikation sicher sterilisierend wirkt (*Dosis curativa* = c) und andererseits diejenige, die vom Tier eben noch vertragen wird, ohne daß sich sinnfällige Krankheitserscheinungen einstellen (*Dosis maxima bene tolerata* = t). Diese Verhältniszahlen, bei denen man c mit 1 einsetzt, bezeichnet man als den „chemotherapeutischen Index“. Je größer t im Vergleich mit c ist, desto wertvoller ist das Präparat; so ist beispielsweise ein Index  $c:t = 1:20$  weit günstiger als einer von 1:1, weil in letzterem Falle die heilende Gabe mit der eben noch ertragenen zusammenfällt, in ersterem dagegen schon der zwanzigste Teil der Maximaldosis Genesung bringt. In Wirklichkeit gelang es der Chemotherapie, auf dem Wege der Synthese bereits Präparate herzustellen, die gegenüber stark pathogenen Trypanosomen im Mäuseverbrauch den hervorragenden Index von 1:100 und darüber aufweisen.

Die so gewonnenen Werte lassen sich freilich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, sie fallen hier vielmehr durchweg ungünstiger aus, weil der menschliche Organismus gegen Arzneimittel im allgemeinen weit empfindlicher ist als das Versuchstier. Eine innere Desinfektion beim Menschen mit einer einzigen Dosis gelingt überhaupt nur bei ganz vereinzelten Krankheiten, z. B. beim Rückfallfieber, sonst ist in der Regel eine mehrfache Wiederholung der Gaben nötig. Immerhin aber pflegt die im Tierversuch gefundene Fähigkeit eines Mittels auch klinisch zum Ausdruck zu kommen, und das Experiment am infizierten Tier bildet daher auch mit vollem Recht die Grundlage der Chemotherapie. Es ist aber auch schon aus einem anderen Grunde äußerst wertvoll. Der Reagensglasversuch nämlich, der für die Beurteilung unserer „äußeren“ Desinfektionsmittel ausschlaggebend ist, vermag uns über die chemotherapeutischen Qualitäten eines Präparates so gut wie gar nichts zu sagen.

Ist es doch eine bekannte, zuerst von P. Ehrlich beobachtete Tatsache, daß viele solcher Substanzen, z. B. Atoxyl, im biologischen Experiment eine Parasitenart kräftig angreifen, in vitro dagegen, selbst in stärkeren Konzentrationen wenig oder garnicht. Durch dieses Operieren mit künstlich krank gemachten Tieren unterscheidet sich die Chemotherapie auch wesentlich von der allgemeinen Pharmakologie, denn diese beschäftigt sich vorwiegend mit rein toxiologischen Studien und arbeitet mit symptomatischen Mitteln, die an gesunden Tieren erprobt werden, während es sich hier um Präparate von ausgesprochen ätiotroper Wirkung handelt, die auf Beseitigung der Krankheitsursache gerichtet ist und nur am entsprechend infizierten Tier erkannt werden kann.

Die Wirkung der Arsen-, Antimon- und Wismutpräparate wie die chemotherapeutischer Mittel überhaupt erstreckt sich vorzugsweise auf Parasiten protozoischer Natur. Es ist dies insofern von großer Bedeutung, als Immunisierungsmethoden, die bei bakteriellen Infektionen bisweilen vorzügliche Dienste leisten, bei Infektionen durch Protozoen praktisch völlig versagt haben, und somit chemotherapeutische Eingriffe hier überhaupt die einzige Möglichkeit bieten, Heilung zu bringen. Aber auch pathogene Spirochäten, Bakterien und andere Gewebsschmarotzer werden bisweilen von solchen Mitteln erfaßt. Auch verdient hervorgehoben zu werden, daß häufig ein und dieselbe Verbindung nicht nur auf eine einzige Parasitenart einwirken kann, sondern auf verschiedene Arten, ja selbst auf ganz verschiedene Gattungen.

Somit kommen denn auch als Verwendungsgebiet für diese Verbindungen eine Anzahl heterogener Krankheiten in Betracht. Da ihre Namen vermutlich nicht allgemein bekannt sein dürften, zumal sie zum Teil nur in außereuropäischen Ländern vorkommen, andererseits später darauf hingewiesen werden muß, kann ich nicht umhin, auf dieses rein medizinische Gebiet mit wenigen Worten einzugehen. Es handelt sich hauptsächlich um folgende Parasitengattungen:

1. Die Trypanosomen. Es sind dies Blut-, in vereinzelten Fällen auch Gewebsparasiten, die in der Natur meist durch stechende Insekten übertragen werden und eine Reihe, zum Teil sehr schwerer Seuchen unter Menschen und Tieren hervorrufen. Zu diesen gehören die menschliche, in Afrika heimische Schlafkrankheit (Erreger: Tryp. gambiense und rhodesiense), die gleichfalls dort endemische, bereits erwähnte Tsetsekrankheit vieler Nutztiere (Tryp. brucei), die südamerikanische Pferdeseuche Mal de Caderas (Tryp. equinum), die indische Surra-Krankheit der Pferde (Tryp. evansi), die auch in Europa verbreitete sogenannte Beschälseuche der Pferde (Tryp. equiperdum), ferner die unter der Bevölkerung Brasiliens auftretende sogenannte Chagaskrankheit (Tryp. Cruzi). Die auch in Europa vorkommende und häufig mit dem Namen „Schlafkrankheit“ belegte Encephalitis lethargica hat dagegen mit der afrikanischen Schlafkrankheit nichts zu tun, da sie durch ein anderes, bisher noch unbekanntes Virus verursacht wird.

2. Die Parasiten der Malaria, die in drei Arten auftreten und dementsprechend auch drei verschiedene Formen dieser Krankheit (Mal. tertiana, quartana, tropica) bedingen.

3. Die Leishmanien, den Trypanosomen nahestehende Parasiten, von denen eine Art die unter den Bewohnern Indiens weitverbreitete sogenannte Kala Azar-Krankheit (Leishmania donovani), verursacht,

sowie eine Furunkulose, die sogenannte Orientbeule (Leishmania tropica), die in den meisten warmen Ländern vorkommt.

4. Die Spirochäten, eine Klasse von Parasiten, die wahrscheinlich einen Übergang von den Protozoen zu den Bakterien bilden. Unter ihnen finden wir den Erreger der Syphilis (Spiroch. pallida), den ihm sehr nahestehenden der tropischen Framboesie (Spiroch. pertenuis), den des Rückfallfiebers (Spiroch. Obermeieri) und der brasilianischen Geflügelspirochätose (Spiroch. gallinarum).

Außerdem kommen hier noch einige tierische Seuchen in Betracht, deren Erreger, und zwar offenbar wegen ihrer sehr geringen Abmessungen mit unseren optischen Hilfsmitteln bisher nicht zur Darstellung gebracht werden konnten. Zu ihnen gehört in erster Linie die Pferdebrustseuche.

Einige dieser Mikroorganismen, z. B. die Malaria-Parasiten, haben einen äußerst komplizierten Entwicklungszyklus, von dem sich ein Teil, ungeschlechtlicher Art, im menschlichen Organismus abspielt, ein anderer, geschlechtlicher, in dem Überträger, d. h. in der Anophelesmücke.

Besonders ausgedehnt sind verschiedene dieser Seuchen (Malaria, Schlafkrankheit) in tropischen Ländern und dort sind sie bisweilen von so eminenter Bedeutung, daß sie die wirtschaftliche Erschließung mancher wertvollen Gebiete bisher ernstlich in Frage stellten, bisweilen sogar unmöglich machten.

Die Arsenverbindungen spielten als innere Desinfektionsmittel anfänglich nur bei den durch Trypanosomen hervorgerufenen Krankheiten eine größere Rolle, obwohl Uhlenhuth bereits 1907 die spirilloziden Fähigkeiten des Atoxyls erkannt hatte. Schon die arsenige Säure erwies sich als stark trypanozid, denn sie vermochte Mäuse, die mit gewissen Trypanosomenarten infiziert waren, glatt zu heilen. Bei größeren Tieren und beim Menschen versagte sie jedoch wegen ihrer starken Organgiftigkeit. Auch die anfangs zur Verfügung stehenden weit weniger toxischen organischen Arsenverbindungen, z. B. die durch Bunsen bekannte Kakodylsäure und einige ihrer Derivate führten nicht zu dem gewünschten Ziel, denn die Versuche lehrten, daß die Produkte für die Parasitenzellen ebenso wenig giftig waren wie für die Organzellen.

Als weit wertvoller erwiesen sich dagegen Arsenverbindungen der aromatischen Reihe, und zwar zunächst das bereits erwähnte Atoxyl, das Natriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure, die bereits 1863 von Béchamp dargestellt worden war und von ihm fälschlich als ein Anilid angesprochen wurde. Mit Hilfe dieses Mittels war es sehr wohl möglich, die Schlafkrankheit zu heilen, soweit frische Infektionen vorlagen; je weiter diese jedoch zurücklagen, desto unsicherer war der Erfolg. Dazu kam, daß die in solchen Fällen notwendigen verstärkten Kuren häufig schwere Augenschädigungen, darunter sogar oft Erblindungen zur Folge hatten, so daß sich schließlich die weitere Verwendung des Mittels höchstens nur auf die Frühstadien der Krankheit beschränkte.

Diese Unzulänglichkeit des Atoxyls gab bekanntlich P. Ehrlich den Anstoß, nach noch wirksameren trypanoziden Arsenverbindungen zu suchen, und es entwickelte sich nunmehr jene systematische Forschung, die schließlich auch auf die Erfassung anderer Erregergruppen gerichtet war, und die Ehrlich mit dem Namen „experimentelle Chemotherapie“ belegte.

Durch Ehrlichs und Bertheims Aufdeckung der wahren Konstitution des Atoxyls bot sich die Mög-

lichkeit, an dem Molekül dieser Arsinsäure unter Erhaltung des Arsenrestes weitgehende Nuancierungen vorzunehmen. Die Arbeiten wurden noch sehr gefördert durch die inzwischen bekanntgewordene Arsensäureschmelze mit Phenolen und durch die Barthsche Reaktion, d. h. den Austausch der Diazogruppe gegen den Arsensäurerest. Einen gewissen Abschluß fanden die Ehrlich'schen Arbeiten durch die 1909 erfolgte Auffindung des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxarsenobenzol-dichlorhydrates, des Salvarsans.

Wenn auch das ursprünglich gesteckte Ziel, unseren Arzneischatz durch ein ideales arsenhaltiges Heilmittel gegen die Schlafkrankheit zu bereichern, durch die Auffindung dieses Mittels noch nicht geglückt war, so besitzt Salvarsan in vieler anderer Hinsicht doch so hervorragend wertvolle therapeutische Eigenschaften, daß ein näheres Eingehen hierauf geboten erscheint.

Auf Trypanosomen verschiedener Art, auch auf die der Schlafkrankheit, wirkt es im Mäuseversuch energisch ein. Bei Tiergattungen, die von natürlichen Infektionen betroffen werden, desgleichen bei der menschlichen Schlafkrankheit hat es sich hingegen nicht bewährt.

Kleine und Fischer führen diese merkwürdigen, auch bei anderen Mitteln beobachteten pharmakodynamischen Unterschiede darauf zurück, daß sich die Trypanosomen an jene Tiergattungen, die solchen Infektionen anheimzufallen pflegen, im Laufe der Zeit stark angepaßt haben. Infolgedessen finden sie dort günstigere Lebensbedingungen und können daher auch den Arzneimitteln besser widerstehen als im Organismus solcher Individuen, die Ansteckungen in der freien Natur nicht ausgesetzt sind.

Bei Malaria greift Salvarsan die ungeschlechtlichen Parasiten, die sogenannten Schizonten, und zwar besonders die der *Mal. tertiana* ziemlich kräftig an und vermag sie aus dem Blute zeitweise zum Verschwinden zu bringen, dagegen bleiben die geschlechtlichen, die Gameten, ziemlich unbeeinflusst, und da sich diese seltenerweise wieder in ungeschlechtliche zurückbilden können, sind Rezidive meist nicht zu vermeiden. Immerhin leistet Salvarsan als Kombinationsmittel im Verein mit Chinin auch bei der Malaria vorzügliche Dienste, und zwar besonders in solchen Fällen, die gegen Chinin mehr oder weniger resistent sind. Das Hauptindikationsgebiet des Salvarsans sind jedoch die Spirochätosen. Am frappantesten ist die Wirkung beim Rückfallfieber, indem es meist mit einer einzigen genügend großen Dosis gelingt, den Organismus vollkommen zu sterilisieren und so die von Ehrlich als Ideal chemotherapeutischer Kunst angestrebte „Heilung mit einem Schlag“ zu verwirklichen. Auch bei der Framboesie sind schnelle und durchgreifende Erfolge erzielt worden, so daß die Seuche in jenen Gebieten, in denen das Mittel ausgiebig benutzt wurde, nahezu als erloschen gelten kann. Desgleichen ist Salvarsan ein hervorragendes Antisymphiliticum, und es vermag besonders in den Frühstadien der Krankheit schnelle und dauernde Heilung zu bringen. Je länger die Infektion jedoch zurückliegt, desto öfter müssen die Kuren wiederholt werden, um Dauererfolge zu erzielen, und in solchen Fällen, in denen schon das Zentralnervensystem von den Spirochäten ergriffen ist, besonders bei der Paralyse, vermag das Mittel bestenfalls nur vorübergehende Besserung zu bringen. Geradezu verblüffend ist seine Wirkung bei einer sehr virulenten, fast immer tödlich verlaufenden Seuche des Geflügels, der brasilianischen Hühnerspirochätose, denn hier führen schon einmalige, weit unterhalb der Maximaldosis liegende Gaben zu einer völligen Heilung. In gleich eklatanter Weise beeinflusst es die Erreger der Pferdebrustseuche, einer äußerst

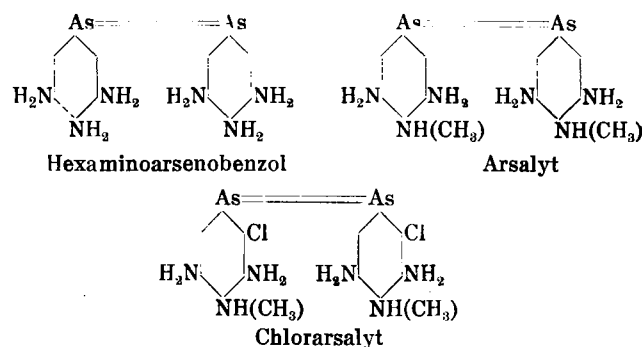
kontagiösen Krankheit, die früher große Pferdebestände dahinraffte und bis zur Auffindung dieses Präparates als unheilbar galt. Auch hier genügen einmalige Applikationen, um die Tiere in wenigen Tagen völlig wiederherzustellen, und dem ausgiebigen Gebrauch des Mittels ist es zu verdanken, daß die Krankheit — wenigstens auf dem europäischen Kontinent — ihren seuchenhaften Charakter völlig verloren hat.

In gleicher Weise wie Salvarsan wirkt Neosalvarsan, das Natriumsalz des aus Salvarsan und Formaldehydsulfoxylat erhaltenen Kondensationsproduktes. Sein Vorteil liegt hauptsächlich darin, daß es mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung ohne weiteres eine zur Injektion verwendbare Lösung liefert, während Salvarsan, das als Chlorhydrat in den Handel kam und stark sauer war, in umständlicher Weise erst durch Zusatz von Alkalilauge in das Phenolat übergeführt werden mußte, um eingespritzt werden zu können.

Unter den von Ehrlich und Karrer später aufgefundenen Salvarsan-Metallverbindungen hat das Silbersalvarsan für die Therapie der Syphilis eine größere Bedeutung erlangt, nachdem Kolle und Ritz gefunden hatten, daß das Präparat im Tierversuch einen erheblich besseren Index als Salvarsan aufwies (Neosilbersalvarsan 1:30, Salvarsan 1:7—1:10). Die Autoren, die weiterhin feststellten, daß auch dem Silber allein antiluetische Eigenschaften zukommen, führen die Überlegenheit des Silbersalvarsans auf die kombinierte Wirkung des Arsenobenzolderivates und des Silbers zurück. Ein Übelstand des neuen Mittels bestand darin, daß es sehr empfindlich gegen Kohlensäure ist und sich darum in Wasser nicht immer restlos löste. Binz, Kolle und Bauer gelang es indessen später, eine durch Kohlensäure nicht ausfällbare, weit leichter lösliche Verbindung, das sogenannte Neosilbersalvarsan, darzustellen, das zurzeit in der Praxis viel verwendet wird.

Zur Chemie des Silbersalvarsans, über die sich Binz bereits gelegentlich einer früheren Tagung des Vereins (1920) ausführlich ausgelassen hat, sei bemerkt, daß die bisher allgemein angenommene komplexe Bindung des Silbers neuerdings von Gray in Abrede gestellt wird. Der Autor glaubt vielmehr aus seinen Untersuchungen schließen zu müssen, daß sich bei der Darstellungsweise des Produktes, d. h. beim Vermischen von Salvarsan- und Silbernitratlösung in der Hauptsache kolloidales Chlorsilber und Salvarsannitrat bildet, wobei Salvarsan als Schutzkolloid dient.

Eine chemisch wie therapeutisch recht bemerkenswerte Klasse von Arsenobenzolderivaten, deren Auffindung wir Ach und Rothmann verdanken, leitet sich vom Hexaminoarsenobenzol



ab. Dem Salvarsan in bezug auf antiparasitäre Fähigkeiten jeder Art äußerst nahestehend, zeichnen sich einige Vertreter dieser Gruppe insbesondere dadurch aus, daß sie sich, wie Giemsa fand, als gelöste Chlorhydrate mit Hilfe kohlensaurer Alkalien in Carbamate überführen lassen, deren Lösungen sich bei Luftab-

schluß, z. B. in eingeschmolzenen Ampullen, unverändert halten, im Gegensatz zum Salvarsan und seinen bis dahin bekannt gewesenen Derivaten, deren Lösungen sich unter gleichen Bedingungen zersetzen. Die Lösungen sind annähernd neutral (schwach alkalisch), geben mit Blutserum klare Mischungen und können ohne weiteres verwendet werden. Welche unschätzbaren Vorteile solche haltbare und gebrauchsfertige Lösungen wirksamer Arsenbenzole für Arzt und Patienten besitzen, hat schon Binz in dem erwähnten Vortrage betont.

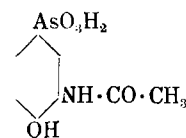
Karrer, der später die Entstehung dieser Carbasinsäuren an einer Reihe arsenhaltiger und arsenfreier Verbindungen näher ergründete, fand, daß sie durch die m-Diaminogruppierung bedingt ist. Nach ihm geben alle m-Diamine bei Gegenwart freier Kohlensäure diese Reaktion, o- und p-Diamine dagegen nicht; für m-Phenyldiamine besitze sie direkt diagnostischen Wert.

Unter den durch große Haltbarkeit ihrer Lösungen besonders ausgezeichneten Vertretern dieser Arsenbenzole verdient das Bismuthylaminotetramin-arsenbenzol (Arsalyt genannt) hervorgehoben zu werden, desgleichen sein Dichlorsubstitutionsprodukt, das Chlorarsalyt. Wenn Arsalyt trotz dieser Vorzüge heute nur in sehr beschränktem Maße angewandt wird und der Allgemeinheit noch nicht zugänglich gemacht werden konnte, so liegt das daran, daß die Herstellung gleichmäßiger Produkte im Großbetriebe nicht durchgängig gelingen will. Eine Überwindung dieser Schwierigkeit wäre durchaus erstrebenswert, weil die mit dem Mittel angestellten klinischen Versuche ergeben haben, daß es dem Salvarsan bei den meisten hierfür in Frage kommenden Krankheiten an Wirkung durchaus nicht nachzustehen scheint, ihm bei Rückfallfieber nach einer Mitteilung von Kamenew sogar deutlich überlegen sein soll, indem die beim Salvarsan häufig beobachteten Nebenwirkungen völlig ausbleiben.

Da die Lösungen des Arsalyt beim Stehen an der Luft allmählich dunkler werden, sind von mancher Seite Bedenken ausgesprochen worden, das Präparat könnte vielleicht auf dem Wege von der Ampulle zur Spritze infolge Bildung von Arsenoxyden erheblich giftiger werden; durch Versuche am Tier konnte indessen einwandfrei nachgewiesen werden, daß diese Befürchtungen völlig unbegründet sind. Zudem können die Lösungen durch geringe Zusätze von sauerstoffbindenden Mitteln, z. B. Natriumsulfit, derartig stabilisiert werden, daß sie selbst nach stundenlangem Stehen an der Luft praktisch unverändert bleiben.

Später wurde auch von anderer Seite und auf anderem Wege versucht, zu haltbaren Arsenbenzollösungen zu gelangen. So führten die gemeinsamen Arbeiten der Höchster Farbwerke und Kolles zu zwei derartigen Salvarsanderivaten, die als Sulfoxylsalvarsan Nr. 1495 und 1496 bezeichnet wurden, über deren genauere chemische Zusammensetzung jedoch bisher nichts bekannt geworden ist. Sie befinden sich zurzeit im Stadium klinischer Durchprüfung. Aus neueren Patentschriften ist ferner ersichtlich, daß auch das Salvarsan als solches unter besonderen Kautelen in haltbare Lösungen übergeführt werden kann. Ob solche Lösungen in der Praxis Verwendung gefunden haben, war aus der Literatur nicht ersichtlich.

Während Ehrlich die Verbindungen mit dreiwertigem Arsen (Arsenbenzole) generell für therapeutisch wertvoller hielt als die mit fünfwertigem (Phenylarsinsäuren) haben sich Fournneau und Levaditi durch eingehende Versuche davon überzeugen können, daß doch auch manche Arsinsäuren sowohl experimentell wie klinisch sehr Bemerkenswertes leisten. Als antiluetisch wertvollste wurde hierbei die 3-Acetylamino-4-oxyphenylarsinsäure



erkannt, die als Natriumsalz seit etwa einem Jahr in Frankreich unter dem Namen „Stovarsol“ praktische Verwendung findet. Sie wird meist peroral gegeben und hauptsächlich als Präventivmittel empfohlen. Nach Levaditi ist sie zwar eine Spur weniger wirksam als die schon durch Ehrlich bekannte 3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure, hat aber dafür den großen Vorteil, daß sie an der Luft weit haltbarer ist und bei stomachaler Verabreichung gleichmäßigere Resultate gibt als das nicht acylierte Produkt. Die weiteren klinischen Erfahrungen dürften bald lehren, ob das Mittel in der Tat das hält, was sich die französischen Forscher von ihm versprechen. Recht interessant sind diese Arbeiten auch in theoretischer Hinsicht, weil an einer Reihe von isomeren Verbindungen gezeigt wird, in wie hohem Grade der therapeutische Effekt von der jeweiligen Stellung bestimmter Substituenten im Benzolkern abhängig ist, und wie wenig sich andererseits dieser Effekt aus der Konstitution einer Verbindung vorausagen läßt.

Eine recht bemerkenswerte Eigenschaft des Arsens ist seine Fähigkeit, auch auf Infektionserreger bakterieller Natur einzuwirken. So wissen wir durch Ehrlich bzw. Kolle und Schloßberger, daß es in Form von Salvarsan die Bazillen des Milzbrandes, als Hexaminoarsenbenzol oder Arsalyt die des Schweinrotlaufs angreift. Wenn auch eine vollkommene Sterilisierung vorläufig nur im Versuch bei kleineren Tieren glückte, so bieten sich vielleicht doch Aussichten, das Arsengebiet auch nach dieser Richtung hin erfolgreich weiter auszubauen.

Von den Verbindungen des Antimons haben gleich denen des Arsens vorwiegend die organischen therapeutisches Interesse. Das erste innere Desinfektionsmittel dieser Art wurde unter den aliphatischen aufgefunden, es war der schon seit dem 16. Jahrhundert bekannte Brechweinstein, das Kaliumantimonyltartrat, dessen antiparasitäre (trypanozide) Eigenschaften aber erst 1907 von Plimmer und Thomson im Tierversuch entdeckt wurden. Später erzielte man auch leidlich gute Erfolge in den Frühstadien der menschlichen Schlafkrankheit, ja, bis vor kurzem galt der Brechweinstein sogar als das wirksamste Mittel, das uns hierfür zu Gebote stand. Auch bei manchen natürlichen Trypanosomeninfektionen der Tiere leistete es gute Dienste, und später erkannte man auch seine Heilkraft bei verschiedenen Leishmaniosen.

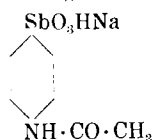
Der Aktionsradius des Antimons scheint aber ganz besonders umfangreich zu sein, denn er erstreckt sich nicht allein auf Protozoen und Spirochäten, sondern auch auf menschenpathogene Bakterien, ja sogar auf parasitäre Würmer. So hat sich der Brechweinstein — intravenös dargereicht — beim venerischen Granulom als ein durchaus zuverlässiges Mittel erwiesen, desgleichen bei der Bilharziose. Es handelt sich in beiden Fällen um tropische Krankheiten, die jeder anderen Therapie auf das hartnäckigste widerstehen. Erstere, eine Geschlechtskrankheit, wird durch Bakterien hervorgerufen, letztere, eine Erkrankung der Harnwege, durch einen Wurm oder dessen Eier. Sowohl der Wurm wie seine Eier werden in den befallenen Organen abgetötet. Auch bei der Lepra wollen einige Kliniker gute Erfolge gesehen haben, und es ist durchaus wahrscheinlich, daß

sich das Anwendungsgebiet des Antimons im Laufe der Zeit noch erheblich erweitern wird.

Von den aromatischen Verbindungen des Antimons existierte bis vor wenigen Jahren nur eine sehr bescheidene Anzahl. Es waren im wesentlichen das von Michaelis und Reese 1882 aufgefundene Triphenylstibin sowie dessen nächste Abkömmlinge. Ein weiteres intensiveres Eindringen in dieses Gebiet setzte erst ein, als der trypanozide Charakter des Brechweinsteins bekannt geworden war.

Bei der nahen Verwandtschaft, die zwischen Antimon und Arsen besteht, lag es nahe, daß man sich hierbei in erster Linie um die Darstellung von solchen Körpern bemühte, die den als besonders wirksam erkannten Verbindungen des Arsens analog aufgebaut waren. Mit der Lösung derartiger Probleme beschäftigten sich vorzugsweise Ehrlich und Karrer, Morgan und Mickelentwait sowie H. Schmidt. Besonders wertvoll und vielseitig waren die Arbeiten von Schmidt im Laboratorium der Firma von Heyden, denn wir verdanken ihm unter anderm die Aufklärung der wahren Natur der Arylstibinsäuren sowie eine vorzügliche Darstellungsweise für diese Säuren mittels der Diazosynthese, die ihm das Auffinden einer großen Anzahl neuer Antimonkohlenstoffverbindungen ermöglichte.

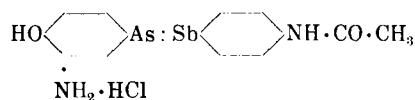
Die Ausbeute an therapeutisch hervorragenden Präparaten war indessen wider Erwarten bis jetzt ziemlich gering. Das einzige, das dem Brechweinstein überlegen zu sein scheint, ist das Analogon zum Arsacetin, die p-Acetaminophenylstibinsäure bzw. deren lösliches Natronsalz, das „Stibenyl“.



Der Wirkungsbereich dieses von Schmidt dargestellten Produktes erstreckt sich im großen und ganzen auf den des Brechweinsteins, die Zeit ist aber noch zu kurz, um sich ein abschließendes Urteil darüber bilden zu können, ob das Mittel in der Tat als optimales dieser Klasse anzusprechen ist. Soweit die Behandlung der Leishmaniose in Frage kommt, kann dies allerdings bereits als erwiesen gelten.

Aus Indien wurde auch in allerletzter Zeit über ausgezeichnete Erfolge berichtet, die man dort bei Kala-azar mit einem neuen Derivat des Stibenyls, dem „Chlorstibenyl“ (Heyden) erzielt hat.

Die übrigen Antimonkohlenstoffverbindungen bieten zunächst mehr theoretisches Interesse. Auch von dem durch Ehrlich und Karrer bekannt gewordenen gemischten Arsenostibinverbindungen, unter denen das 3-Amino-4-oxyarseno-4-acetaminostibinbenzochlorhydrat



im Tierversuch den günstigsten (trypanoziden) Effekt hatte, ist keine klinisch verwendet worden.

Von den anorganischen Antimonverbindungen hatte eine Zeitlang das von Kolle, Schürmann und Hartoch empfohlene Antimontrioxyd (Trioxidin) sowie das von Rogers eingeführte kolloidale Antimonsulfid eine gewisse Bedeutung erlangt, die Mittel haben sich aber wegen ihrer Nebenwirkungen nicht bewährt.

Zu den jüngsten Kindern der Chemotherapie gehören die Verbindungen des Wismuts, eines seit alters her

in der Medizin verwendeten Metalles, dessen antiparasitäre Eigenschaften jedoch gleichfalls bis vor wenigen Jahren unerkant blieben. Erst 1914 gelang es Robert und Sauton, diese aufzudecken, indem sie fanden, daß man mit Wismutnatriumtartrat Geflügelspirochätose heilen konnte, und daß hiermit auch Trypanosomen zu beeinflussen waren.

Die Wirkung gegenüber Trypanosomen mußte allerdings auch schon Ehrlich, und zwar schon früher bekannt gewesen sein, denn bereits 1909 wird in einer von ihm stammenden Arbeit (B. 42, 20) ganz kurz auf eine erworbene Wismutfestigkeit dieser Erreger hingewiesen, wenn auch die hierbei benutzten Präparate nicht genannt sind.

Ein erhöhtes medizinisches Interesse gewann Wismut aber erst, als Sacerac und Levaditi im Jahre 1921 mit einem ähnlichen Tartrat auch bei Kaninchensyphilis Heilerfolge erzielten, als sie weiterhin — gemeinsam mit Fournier und Guénol — gleiche Erfolge bei menschlicher Syphilis sahen und schließlich ein Wismutpräparat, das den Namen „Trépol“ erhielt, als Antiluetikum der Allgemeinheit zugänglich machten.

Von diesem Zeitpunkt ab wurde der Arzneimittelmarkt mit neuen zu gleichen Zwecken empfohlenen Wismutpräparaten förmlich überschüttet und heute, nach knapp 2½ Jahren ist deren Zahl bereits ins Unübersehbare gestiegen. Ein jeder, der in den Fußtapfen P. Ehrlichs wandelt und weiß, wieviel Zeit und Mühe chemotherapeutische Studien am Syphiliskaninchen erfordern, wird sich jedoch des Eindrucks nicht erwehren können, daß für die Auswahl dieser Mittel wohl nicht in allen Fällen die Ergebnisse des Tierexperiments maßgebend gewesen sind. Hierfür spricht auch der Umstand, daß Angaben über den antiluetischen Index der einzelnen Produkte mit wenigen Ausnahmen fehlen.

Es würde viel zu weit führen und überdies auch kaum möglich sein, hier alle diese Präparate aufzuzählen, und ich kann mich damit begnügen, einige bereits länger bekannte und klinisch schon bis zu einem gewissen Grade erprobte zu erwähnen. Leider ist es in vielen Fällen auch nicht möglich, über den chemischen Charakter dieser Verbindungen Genaueres auszusagen, da auch die Angaben hierüber meist viel zu wünschen übriglassen. Sehr viel verwendet werden Wismuttartrate. Zu ihnen zählt das bereits erwähnte, von Sacerac und Levaditi eingeführte „Trépol“, ein Kaliumnatriumwismuttartrat, desgleichen das „Natrol“, ein Natriumbismutyltartrat brasilianischer Herkunft mit einem Überschuß an Dinatriumtartrat. Ferner das „Nadisan“ der Firma Kalie, von dieser als Kaliumbismutyltartrat bezeichnet, das mit hochdisperssem kolloidalem Wismuthydroxyd gesättigt ist. Ob es sich bei der Trépolsubstanz gleichfalls um Salze der komplexen Bismutylweinsäure handelt oder um ein einfaches Bismutsalz der Weinsäure, geht aus der Literatur nicht hervor.

Ferner seien erwähnt: Chininwismutjodid (genannt „Quimby“), oxybenzoesaures (salicylsaures?) Wismut („Bismogenol“), trichlorbutylmalonsaures Wismut („Milanol“), Wismuthydroxyd („Muthanol“), fein verteiltes metallisches Wismut („Neotrépol“), kolloidales Wismut.

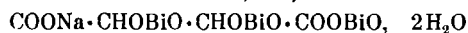
Die meisten dieser Produkte, darunter auch die wasserlöslichen (Tartrate) werden muskulär injiziert, und zwar vorzugsweise als Suspensionen in Öl, weil sie in dieser Form am besten vertragen werden. Einige werden auch in wässriger Lösung für die intravenöse Verwendung empfohlen.

Das Urteil der Kliniker über den antiluetischen Wert des Wismut lautet im allgemeinen recht günstig. Es wird als ein durchaus spezifisches Syphilismittel angesprochen, das die Wirkung des Salvarsans zwar nicht erreicht, diejenige des Quecksilbers jedoch übertrifft und als wertvoller Ersatz für letzteres dient. Ausgezeichnetes pflegt es besonders in arsenresistenten oder in solchen Fällen zu leisten, in denen eine Überempfindlichkeit der Patienten gegenüber Arsen besteht.

Aber die Akten hierüber können noch lange nicht als geschlossen gelten, denn die chemotherapeutische Bearbeitung des Gebietes im Sinne Ehrlichs befindet sich erst in den Anfangsstadien der Entwicklung. Tierexperimentelles Material steht daher auch noch nicht in sehr großer Menge zur Verfügung, aber soweit solches vorhanden ist, möchte ich etwas näher hierauf eingehen, um so mehr als auch einige Tatsachen vorliegen, die für die vielumstrittene Theorie der Arzneimittelfunktion von großer Bedeutung sind.

Bei den in meinem Laboratorium im Verein mit Dr. Weise angestellten Studien nahmen wir uns als erste Aufgabe vor, zu untersuchen, ob denn Wismut einer Veredlung in chemotherapeutischem Sinne überhaupt zugänglich ist. Die Frage drängte sich uns auf, weil eigentlich alle Wismutverbindungen, selbst metallisches Wismut, antisiphilitische Eigenschaften erkennen lassen, und weil durch die Literatur bis vor kurzem recht wenig bekannt geworden war, was auf die Möglichkeit einer selbst nur rein toxikologischen Differenzierung der Wismutverbindungen hingedeutet hätte. Kober gibt z. B. in seinem Lehrbuch der Intoxikationen an, daß bei löslichen subkutan gegebenen Doppelsalzen des Wismuts die kleinste tödliche Wismutdosis generell 24 mg pro Kilogramm Kaninchen beträgt. Hiernach würden also Verhältnisse obwalten, die ganz im Gegensatz zu den beim Arsen und Antimon gemachten Beobachtungen stehen.

Recht instruktiv waren in dieser Beziehung Versuche, bei denen verschiedene Wismutverbindungen ein und derselben Säure, der Weinsäure, Verwendung fanden, und zwar ein Mono-, ein Di- und ein Tribismutyltartrat. Ersteres Präparat, das sogenannte Natrol, das ziemlich viel überschüssiges Dinatriumtartrat enthielt, wies einen Wismutgehalt von 12,5 %, das zweite einen solchen von 63,5 %, das dritte der Formel



einen von 71 % auf. Es zeigte sich bei der toxikologischen Prüfung, daß Tiere um so mehr Wismut vertrugen, je höher der Wismutgehalt der verabreichten Substanzen war. Bezeichnet man die intravenös als Monoverbindung pro Kilogramm Kaninchen vertragene Wismutmaximaldosis als 1, so erreichte sie bei der Diverbindung ungefähr den gleichen Wert, bei der Triverbindung den von 4,34. Bei subkutaner Verabreichung waren die Unterschiede jedoch noch weit eklatanter, denn es verhielten sich die Werte wie 1 : 33 : 60.

Über die Konstitution der Diverbindung haben wir noch keine Klarheit gewinnen können, dagegen darf angenommen werden, daß beim Monoprodukt ein Carboxylwasserstoff durch BiO ersetzt ist und bei der Triverbindung kann es als sicher gelten, daß neben einem Carboxyl noch die beiden Hydroxyle BiO aufgenommen haben.

Man sieht somit, daß die organischen Verbindungen des Wismuts gleich denen des Arsens und Antimons recht verschiedene Toxizität aufweisen können.

Mit dem Wismutgehalt dieser drei Tartrate stieg aber auch ihr therapeutischer Wert, denn der optimale Index, der bei intravenösen Versuchen am Syphiliskaninchen erzielt wurde, gestaltete sich bei der Monoverbindung 1 : 4, bei der Diverbindung 1 : 6, bei der

Triverbindung 1 : 40. Allerdings sind die Resultate, wie anscheinend bei allen Wismutverbindungen, sehr schwankend und auch der Index des Tribismutyltartrates ging bei späteren, auf eine große Anzahl von Tieren ausgedehnten Versuchen, wenn auch in ganz vereinzelt Fällen, selbst bis auf 1 : 5 herab. Trotzdem aber lassen die erhaltenen optimalen und Durchschnittswerte, ferner die geschilderten Toxizitätsverhältnisse keinen Zweifel darüber, daß wir es hier mit drei Präparaten zu tun haben, die trotz ihrer nahen Verwandtschaft ganz verschiedene therapeutische Qualitäten aufweisen. Diese finden in letzter Linie auch darin ihren Ausdruck, daß man mit dem Tribismutyltartrat Nagamäuse heilen kann, während die Trypanosomen von den beiden anderen Tartraten nicht im geringsten beeinflußt werden.

Auffallend ist es, daß alle bisher versuchten wasserlöslichen Wismutverbindungen bei direkter Einführung in die Blutbahn um das vielfache (bis zehnfache) toxischer wirken als bei muskulärer.

In der Hauptsache dürfte dies darauf zurückzuführen sein, daß die in den Muskel eingespritzten Präparate, namentlich, wenn es sich um stark eiweißbindende Substanzen handelt, nur sehr langsam in den Kreislauf gelangen. Einige Röntgenbilder sollen später zeigen, daß sich eine solche Verbindung noch nach vielen Monaten als Depot im Muskel eines Kaninchens hat nachweisen lassen.

Wegen der relativ hohen Toxizität der intravenösen Injektionen standen viele Kliniker dieser Verwendungsart bisher recht skeptisch gegenüber, zum Teil wurde vor ihr direkt gewarnt. Gegenüber Präparaten mit schlechtem Index sind solche Bedenken zweifellos berechtigt, andererseits aber haben vergleichende Studien mit dem Natriumtribismutyltartrat am Syphiliskaninchen ergeben, daß bei dieser Behandlung nicht nur die Körperzellen, sondern auch die Parasiten um das vielfache stärker angegriffen werden als bei der muskulären, so daß in beiden Fällen annähernd der gleich günstige Index resultierte. Nachdem man auch bei der klinischen Prüfung dieses Mittels ganz ähnliche Erfahrungen gemacht hat, kann somit die „generelle“ Ablehnung der venösen Zuführung von Wismutpräparaten nicht mehr als berechtigt anerkannt werden.

Recht bemerkenswerte Heilresultate, und zwar nicht nur bei Lues, sondern auch bei Rückfallfieber und einer Trypanosomeninfektion erzielten wir in neuerer Zeit mit einer Wismutkohlenstoffverbindung der aromatischen Reihe, dem Triphenylwismut.



Sie zeichnet sich durch starke Lipoidlöslichkeit und ferner dadurch aus, daß sie das Metall in sehr fester Bindung enthält.

Bei den Experimenten am Syphiliskaninchen verwandten wir eine ölige Lösung des Präparates zunächst intramuskulär und konnten hierbei die Beobachtung machen, daß einige Tage nach der Injektion die Spirochäten aus den Primäraffekten verschwunden waren, worauf schnelle Abheilung der Schanker erfolgte. Besonders interessant war aber, daß wir auch durch Einreibung dieses Öles in die Haut prompte Heilerfolge erzielten, ohne daß die Tiere irgendwelche Intoxikationserscheinungen zeigten.

Da Triphenylwismut selbst in 10%iger ölgiger Lösung die Haut, auch die des Menschen nicht im geringsten angreift, wird nach genauerer Prüfung der Toxizitätsverhältnisse in Erwägung zu ziehen sein, es auch bei mensch-



licher Syphilis zu versuchen. Wegen seiner stark lipotropen Eigenschaften und seiner schweren Angreifbarkeit bietet das Präparat vielleicht die Möglichkeit, unzerstört in die lipoidreichen Zellgebiete des zentralen Nervensystems tiefer einzudringen und dort eingenistet Parasitenherde besser zu erfassen als unsere bisherigen Antiluetika und so vielleicht gerade bei den bis heute als unheilbar angesehenen Stadien der Syphilis, insbesondere bei der Paralyse Vorteilhaftes zu leisten.

Daß man auch anderweitig dem Gedanken näher getreten ist, Wismut durch Einpressen in die Haut therapeutisch zu verwenden, geht aus einer jüngst veröffentlichten Arbeit von Oelze hervor, in der bereits über erfolgreiche „Wismutschmierkuren“ mit einem „Bismophan“ genannten Mittel der Firma Riedel, Berlin, berichtet wird. Über die chemische Zusammensetzung des Präparates, das in Form einer 10%igen Salbe eingerieben wird, ist nichts erwähnt, aus den sonstigen Mitteilungen darf man aber schließen, daß es sich hier um eine lipoidlösliche Substanz nicht handelt. Immerhin verdient die Tatsache vermerkt zu werden, daß selbst ein Wismutpräparat, welches in einem Fett — ähnlich wie Quecksilber in der grauen Salbe — nur suspendiert ist, nach perkutaner Verwendung eine, wenn auch nicht gerade hervorragende, so doch deutliche Beeinflussung der äußeren luetischen Erscheinungen erkennen ließ.

Wie bereits erwähnt, greift Triphenylwismut auch andere Spirochäten und auch Trypanosomen an. So konnten wir mit Rückfallfieberspirillen und mit Naganatrypanosomen infizierte Mäuse gesund machen, indem wir sie kurz nach der Infektion mehrere Tage hindurch mit Keks fütterten, denen bestimmte Mengen des Mittels beigemischt waren; die Heilkraft des Präparates kommt somit auch bei oraler Verabreichung zur Geltung. Zurzeit werden Triphenylarsin und Triphenylstibin auf entsprechende Fähigkeiten untersucht.

Großes Interesse beansprucht das Verhalten des Triphenylwismuts im Hinblick auf die Ehrliche Theorie der Arzneimittelwirkung. Nach den Vorstellungen P. Ehrlichs, die seiner Seitenkettentheorie entlehnt sind, ist bekanntlich die therapeutische Wirkung eines Arzneimittels nur nach dessen Verankerung im Parasiten denkbar, und diese wiederum nur dann, wenn das Arzneimolekül gewisse salzbildende (sogenannte haptophore) Gruppen, wie z. B. Amino- oder Hydroxylgruppen aufweist, die mit den sogenannten Rezeptoren der Parasitenzelle chemische Verbindungen einzugehen vermögen. Nun besitzt aber Triphenylwismut keine einzige solcher Gruppen, tötet aber trotzdem Trypanosomen und Spirochäten im lebenden Organismus ab, und wir sehen somit, daß uns die Ehrliche Theorie, wie schon oft, so auch hier wieder im Stiche läßt. Es sei in dieser Beziehung nur auf die spirilloziden Fähigkeiten des kolloidalen Wismuts, Silbers und des metallischen Quecksilbers hingewiesen, sowie an die vielen berechtigten Einwände Schulemanns, die sich aus seinen umfangreichen Studien mit Vitalfarbstoffen gegen diese Theorie ergeben haben.

Bedeutsame neue Einblicke in den Wirkungsmechanismus des Wismuts, Arsens und Antimons verdanken wir Levaditi und seinen Mitarbeitern. Brachten diese Forscher nämlich Trypanosomen- oder Spirochätenaufschwemmungen in eine 1%ige Lösung von Kaliumnatriumwismuttartarat, so blieben die Parasiten lange Zeit am Leben, ebenso wurden sie nicht von Extrakten beeinflusst, die aus frisch entnommenen Organen (Lebern, Nieren, Milzen) gewonnen waren. Wurden sie dagegen in Mischungen gebracht, die aus solchen Extrakten und der Tartaratlösung bereitet waren, so gingen sie schnell zugrunde.

Es stellte sich ferner heraus, daß es neugebildete wismuthaltige Eiweißverbindungen waren, welche diese Giftwirkung ausübten, und daß diese Substanzen wiederholt im Dialysator mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen werden konnten, ohne ihre Wirksamkeit einzubüßen, während die Dialysate völlig unwirksam waren. Levaditi nannte diese neuen Verbindungen Bismoxyle.

Ganz ähnlich wie das Wismuttartarat verhielten sich Brech Weinstein und Atoxyl.

Durch diese Versuche wurde es sehr wahrscheinlich gemacht, daß die Chemotherapeutika der Wismut-, Antimon- und Arsenreihe überhaupt nicht direkt, d. h. nicht als ursprünglich eingeführte Verbindungen wirken, sondern erst nach Übergang in Proteinverbindungen unbekannter Art.

Wenn nach Levaditi auch nur Extrakte ganz bestimmter Organe befähigt sind, die zur Bildung des Bismoxyls nötigen Bausteine (Bismogene) zu liefern, andere Körperflüssigkeiten, wie Blutserum, dagegen nicht, so schließt das meines Erachtens nicht aus, daß diese Organe auch beim Versuch am lebenden Tier eine ähnliche aktive Rolle spielen. Wir dürfen dies um so eher annehmen, als wir aus neuesten Veröffentlichungen wissen, daß Levaditi mit Bismoxyl auch in vivo recht beachtenswerte Erfolge erzielte, und zwar bei experimenteller wie bei menschlicher Syphilis.

Es ist auch bemerkenswert, daß die Leber und die Nieren, welche die wirksamsten Extrakte liefern, gerade auch diejenigen Organe sind, in denen sich Arsen, Antimon, Wismut, sowie manche andere chemotherapeutische Stoffe in besonders hohem Maße aufzuspeichern pflegen.

Wir haben ferner Beweise dafür, daß selbst das so schwer angreifbare Triphenylwismut von den Organzellen — wenigstens zum Teil — abgebaut wird unter Bildung wismuthaltiger Proteine, die das Metall in weit loserer Bindung enthalten als das ursprüngliche Produkt, und es ist anzunehmen, daß letzteres gleichfalls erst nach Umwandlung in ein sogenanntes Bismoxyl seine kurativen Eigenschaften entfaltet.

Es handelt sich somit beim Zustandekommen der inneren Desinfektionswirkung offenbar um hochkomplizierte Vorgänge, die tief in die Physiologie der Zelle eingreifen und zu deren Erklärung unsere bisherigen relativ primitiven Vorstellungen bei weitem nicht ausreichen, gleichviel ob sie chemisch oder physikalisch orientiert sind.

Wenn aber auch das Problem hiernach verwickelter denn je erscheint, so sind doch nunmehr Richtlinien gegeben, die es ermöglichen, an diese Fragen von ganz neuen Gesichtspunkten aus experimentell heranzutreten und wir dürfen hoffen, daß sich hierbei vielleicht auch Tatsachen ergeben, die für die therapeutische Praxis von Nutzen sein können.

Ich möchte nicht schließen, ohne vorher in Dankbarkeit eines Forschers zu gedenken, an dessen ehemaliger Wirkungsstätte wir dieser Tage weilen dürfen, der sich um die wissenschaftliche Erschließung der organischen Arsen-, Antimon- und Wismutverbindungen ganz hervorragende Verdienste erworben und zu dem Ehrlichen Gebäude der modernen Chemotherapie, wenn auch unbewußt, so manchen wichtigen Grundstein gelegt hat, es ist unser Altmeister A. Michaelis. Verdanken wir ihm doch, um nur einiges zu erwähnen, die Kenntnis von den Triarylverbindungen dieser drei Grundstoffe sowie von den aromatischen Arsensäuren und den Arsenobenzolen, d. h. von Verbindungen, die zur Auffindung therapeutisch hochwirksamer Verbin-

dungen ganz wesentlich beigetragen haben und auch bei künftigen einschlägigen Arbeiten an Bedeutung nicht einbüßen dürften.

Man sieht auch hier wieder einmal, daß Forschungsergebnisse, die viele Jahre hindurch vorwiegend theoretisches Interesse bieten, mit einem Schlage zu ungeahnter praktischer Bedeutung gelangen können.

[A. 137.]

## Zur Oxydation von Naphthaölen mittels Luft.

Von AD. GRÜN, Schreckenstein b. Aussig.

(Eingeg. 6./6. 1924.)

Heft 21 dieser Zeitschrift<sup>1)</sup> enthält eine Mitteilung über „Die Oxydation von Naphthaölen mittels Luft“ von B. Tütünnikoff, die zwar an sich belanglos ist, weil sie absolut nichts Neues bringt, zu der ich mich aber äußern muß, weil Tütünnikoff auf Grund einer vollkommen falschen Voraussetzung in einer sowohl sachlich wie formell durchaus unzulässigen Art auf Ergebnisse meiner Untersuchungen über die Oxydation von Paraffinen Bezug nimmt. Tütünnikoff versuchte die Oxydation von (russischem) Vaselineöl mittels Luft, und zwar wählte er nach seiner Angabe dieses Material, weil es keine aromatischen Kohlenwasserstoffe enthält und deshalb von vornherein der Verdacht ausgeschaltet war, „daß sich Oxydationsprodukte aus anderen Stoffen als aus Naphthenen bilden könnten“. Er erhielt nur geringe Ausbeuten an Säuren und schließt daraus, „daß die Herstellung größerer Mengen von Säuren nach dem Grünschen Verfahren nicht möglich ist, wenigstens bei Vaselineöl, da man im ganzen etwa 25 % Säuren erhält“. Diese Schlußfolgerung ist geradezu verblüffend. Hätte Tütünnikoff bloß angegeben, daß die Übertragung meines Verfahrens, die Verwendung von Vaselineöl an Stelle von Paraffin nicht lohnend ist, so ließe sich dagegen nichts sagen, als daß er mit dieser Feststellung bloß offene Türen einrennt. Es wurde ja nie und nirgends behauptet, daß man durch Oxydation von Vaselineöl oder anderen flüssigen Kohlenwasserstoffen mittels Luftsauerstoff dieselben Resultate erzielen kann wie bei der von Paraffin. Es war vielmehr jedermann — mit Ausnahme von Tütünnikoff — wohl bekannt, daß sich Paraffin und Vaselineöl im allgemeinen voneinander nicht unmerklich unterscheiden, es wurde speziell auch schon längst von verschiedenen Beobachtern festgestellt, daß sich die beiden Rohstoffe bei der Oxydation mit Luftsauerstoff sehr verschieden verhalten, daß die festen hochmolekularen Kohlenwasserstoffe unvergleichlich leichter reagieren als die flüssigen, geschweige denn als Naphthene oder Gemische von flüssigen Paraffinen und Naphthenen. Z. B. schrieb ich in meinem Jahresbericht über die Fettchemie und Fettindustrie in den Jahren 1919—22<sup>2)</sup> ausdrücklich: „Wesentlich schwieriger als die Oxydation des Paraffins ist die der flüssigen Kohlenwasserstoffe, besonders der natürlichen Erdöle. Das liegt zum Teil daran, daß die Reaktionsfähigkeit mit dem Molekulargewicht abnimmt, zum Teil daran, daß diese Rohstoffe wesentlich mehr störende Verunreinigungen enthalten und zur Bildung von Kondensations- und Polymerisationsprodukten neigen.“ Ferner habe ich (a. a. O.,

Seite 900) die wichtige Untersuchung von Zerner<sup>3)</sup> hervorgehoben, nach welcher die Oxydierbarkeit einer Fettsäure durch Luftsauerstoff ebenso wie die eines Kohlenwasserstoffs in erster Linie von der Länge der Kohlenstoffkette abhängt, auch die Beobachtung von Gränacher<sup>4)</sup>, daß Undekan viel langsamer reagiert als technisches Paraffin. Daß der Unterschied im Verhalten fester und flüssiger Kohlenwasserstoffe, von Paraffin und von Vaselineöl notorisch ist, zeigt auch die Patentliteratur<sup>5)</sup>. Tütünnikoff läßt sich auf solche „feinere“ Unterschiede, wie die im Molekulargewicht oder in der Länge der Kohlenstoffkette, im Gehalt an hydroaromatischen Verbindungen u. dgl. nicht ein, er begnügt sich damit, zwischen aromatischen und nicht-aromatischen Kohlenwasserstoffen zu unterscheiden, glaubt an Stelle von Paraffin einfach Vaselineöl verwenden zu können, „weil es keine aromatischen Kohlenwasserstoffe enthält“ und zieht dann aus dem Ergebnis seines Versuches — eines Versuches mit untauglichen Mitteln — Schlüsse auf meine Untersuchungen.

Die gleiche Sorglosigkeit — um diesen euphemistischen Ausdruck zu gebrauchen — zeigt Tütünnikoff auch in anderem Belange. Er erwähnt eine Mitteilung von Schneider<sup>6)</sup>, nach welcher es diesem Autor nicht gelang, die von mir und Wirth erzielten Ausbeuten an Fettsäuren zu erhalten, und gibt an, ich hätte die Unstimmigkeit damit erklären wollen, daß Schneider mit zu geringer Luftgeschwindigkeit arbeitete. Diese Art der Wiedergabe muß ich entschieden zurückweisen. Ich wollte nicht nur die Verschiedenheit der Ergebnisse zweier Versuche Schneiders mit den Ergebnissen meiner Versuchsreihen erklären, sondern ich habe sie erklärt, und zwar an Hand eines reichlichen experimentellen Materials<sup>7)</sup>. Tütünnikoff scheint weder die Mitteilung von Schneider noch die meinige gelesen zu haben, er wüßte sonst, daß Schneider die von mir gegebene Erklärung bereits selbst in Betracht gezogen hatte. In der Vermutung, daß Tütünnikoff die von ihm zitierten Arbeiten nicht kennt, bestärkt mich noch ein Umstand. Die Wendung: ich wollte die Versuche Schneiders damit erklären, daß er mit einem zu schwachen Luftstrom arbeitete, findet sich in einem verunglückten Zentralblattreferat über die betreffende Arbeit von Schneider und wurde vom Referenten eines Fachblattes erst ohne weiteres übernommen, später nach Prüfung der Sachlage richtiggestellt. (Auch die Schriftleitung des Chemischen Zentralblattes hat anerkannt, daß das erstere Referat, insbesondere auch der beanstandete Ausdruck ganz verfehlt ist, und hat eine Richtigstellung angeboten, auf die ich aber verzichtete.) Es ist bedauerlich, daß Tütünnikoff versäumte, vor Inangriffnahme seiner Untersuchung erst einmal die einschlägige Literatur zu lesen. Er hätte aus ihr nicht nur Fachliches gelernt und sich seine ganz überflüssige Arbeit erspart, die Abhandlung von Schneider und meine Erwiderung auf dieselbe hätten ihn auch über die Form, in der eine Auseinandersetzung erfolgen kann, belehrt.

[A. 130.]

<sup>1)</sup> Hönig-Festschrift S. 83.

<sup>2)</sup> Helv. Chim. Acta 3, 721 [1920]; 5, 392 [1922].

<sup>3)</sup> Z. B. Zerner, E. P. 174 611; Winternitz, Bullinger u. Teichner, E. P. 174 642; Teichner, E. P. 148 358 u. a. m.

<sup>4)</sup> Ges. Abhandlungen z. Kenntnis d. Kohle, herausgeg. v. Prof. Dr. F. Fischer, Berlin 1922, S. 129.

<sup>5)</sup> Grün u. Ulbrich, Z. ang. Ch. 36, 125 [1923].

<sup>1)</sup> Z. ang. Ch. 37, 300 [1924].

<sup>2)</sup> Ch.-Ztg. 47, 899 [1923].