

## Die Lebensarbeit von Robert Koch als Grundlage der Chemotherapie.

Von Dr.-Ing. OTTO v. SCHICKH, Berlin.

(Eingeg. 7. Juni 1935.)

Dem wissenschaftlichen Forscher fehlt meist alles Großartige und Atemberaubende. Auch *Robert Koch*, in dem wir ein Muster des Wissenschaftlers sehen, war nach außen solch trockener Mann des Forschens.

Nach Beendigung seiner Studien wird er in Hamburg Assistent, macht den Krieg 1870/71 als Arzt im Felde mit und erhält endlich eine Stelle als Kreisphysikus in Wollstein bei Posen. Fern von wissenschaftlichen Kreisen und ohne Anregung von außen, zeigt sich hier das Genie, als in seinem Kreise unter den Tieren eine Milzbrandepidemie ausbricht. Mit den primitivsten Hilfsmitteln und unter Verachtung der eigenen Gefahr sucht er den Erreger und beweist experimentell, nachdem er ihn 1875 gefunden, daß er es wirklich ist.

Er macht seine Entdeckungen in Breslauer wissenschaftlichen Kreisen bekannt und wird in Anerkennung seiner Leistungen nach Breslau berufen. Das geringe Gehalt und die Schwierigkeit, sich eine Praxis in Breslau zu gründen, rückt die Gefahr nahe, daß er, der an der Schwelle des Ruhmes steht, sich wieder nach Wollstein zurückzieht. Da wird er 1880 an das eben neu geschaffene Reichsgesundheitsamt Berlin berufen und dort und in dem 1906 gegründeten „Institut Robert Koch“ haben seine glänzenden wissenschaftlichen Fähigkeiten Gelegenheit, sich zu entfalten, er wird Gründer und Haupt einer wissenschaftlichen Schule, die unsägliches Elend von der Menschheit nimmt.

Eine Marmortafel im *Robert Koch-Institut*\*) zeigt die weiteren bahnbrechenden Erfolge in der wissenschaftlichen Laufbahn dieses großen deutschen Forschers. Selten versteht ein Wissenschaftler die Anwendung seiner Kenntnisse auf die Praxis wie *Robert Koch*. Seinem Genie war es klar, daß nur mit der Erkennung der Krankheitserreger die Grundlage zu ihrer Vernichtung gegeben war. Daher sind zwei Befunde *Robert Kochs* von ganz besonderer Bedeutung für die weitere Entwicklung der Seuchenbekämpfung: Die Entdeckung des Tuberkulins 1890 einerseits, die ihn mit *Pasteur*, dem Entdecker der Tollwutschutzimpfung, zum Vater der Immunforschung machte; dieser Zweig zeitigte insbesondere durch seinen Mitarbeiter und Schüler *Behring* große Erfolge; andererseits die Benützung von Goldsalzen zur Entwicklungshemmung von Tuberkelbazillen im Jahre 1890.

Mit diesen Großtaten wird er der Gründer der Chemotherapie, jener Wissenschaft, die mit Hilfe chemischer Agenzien versucht, die Erreger von Krankheiten als deren Ursache zu vernichten. Zwar sind rein empirisch schon im Altertum und Mittelalter Gold, Quecksilber, Arsen, Antimon und Jod zur Bekämpfung von Seuchen aller Art mit Erfolg angewandt, aber erst die Erkennung und Möglichkeit der Übertragung ihrer Erreger auf kleine Laboratoriumstiere, ferner die Fortschritte der synthetischen Chemie, machten systematische Versuche zur Heilung solcher Erkrankungen möglich. So soll denn an dieser Stelle die Chemotherapie mit Metallderivaten als Ergebnis der Arbeiten *Robert Kochs* eine kurze Darstellung erfahren.

\*) Der Text der Marmortafel ist abgedruckt im „Deutschen Chemiker“ Nr. 3, S. 23 [1935]; vgl. ebenda den Bericht über die Gedenkfeier zum 25. Todestag von Robert Koch.

Während den Ärzten im Altertum und Mittelalter nur anorganische Arsenverbindungen von erheblicher Giftigkeit zur therapeutischen Anwendung gegen Lepra, Psoriasis, Lichen, Prurigo und Syphilis zur Verfügung standen, nimmt die moderne Arsenmedikation ihren Ursprung von der Erkennung der *Cadetschen Flüssigkeit* (1760) als Dimethylarsinoxid durch *R. Bunsen* im Jahre 1837<sup>1)</sup>. *Bunsen* und *Kürschner* konnten zeigen, daß der Kakodylsäure in bezug auf ihren Arsengehalt eine viel geringere Toxizität zukommt als derselben Menge Arsenik. Es wurden in der Folge zahlreiche Alkylarsenverbindungen hergestellt, Bedeutung erlangte aber insbesondere die von *Bunsen* hergestellte Kakodylsäure, die von *Jochheim*<sup>2)</sup> in die Therapie eingeführt wurde, wo sie sich aber nur als Roborans halten konnte. Die Entwicklung der aromatischen Arsenverbindungen hat besonders *Michaelis* und seine Schule<sup>3)</sup> gefördert. Auf Grund der Tatsache, daß die von *Béchamp* 1863 durch Erhitzen von arsensaurem Anilin gewonnene und von ihm als Arsensäureanilid aufgefaßte Verbindung 40mal weniger giftig war als die äquivalente Menge arsenige Säure, wurde sie von den Vereinigten Chemischen Werken Charlottenburg als ungiftiges Arsenikal 1902 unter dem Namen „Atoxyl“ in den Handel gebracht<sup>4)</sup>. Im selben Jahre stellten *Laveran* und *Mesnil*<sup>5)</sup> fest, daß Trypanosomen bei Injektion von arseniger Säure rasch aus dem Blute verschwinden. Dies veranlaßte *Robert Kochs* Schüler *Ehrlich* gemeinsam mit *Shiga*<sup>6)</sup>, das verhältnismäßig ungiftige Atoxyl gegen diese Schädlinge anzuwenden. Der Zufall, daß in dem *Ehrlich*-schen Laboratorium zur damaligen Zeit, wie sich allerdings erst später herausstellte, mit einem arsenfesten Stamm gearbeitet wurde, führte zur Feststellung, daß Atoxyl bei Trypanosomeninfektion unwirksam sei. So blieb es *Thomas*<sup>7)</sup> vorbehalten, die günstige Wirkung des Atoxyls bei experimentellen Trypanosomeninfektionen festzustellen. In größerem Maßstab wurde das Atoxyl von *Robert Koch*<sup>8)</sup> bei seiner Ostafrikaexpedition 1906—1907 zur Bekämpfung der Schlafkrankheit mit großem Erfolg angewandt. Die günstigen Ergebnisse, die *Uhlenhuth* und Mitarbeiter<sup>9)</sup> bei Hühnerspirillosen mit Atoxyl erzielten, veranlaßten *Levaditi* und *McIntosh*<sup>10)</sup> zu Versuchen mit menschlicher Syphilis, deren Erreger von *Schaudinn* 1905 in der *Spirochaeta pallida* gefunden worden war. Auch bei einer ganzen Reihe klinischer Beobachtungen ergaben sich erst günstige Erfahrungen mit Atoxyl, doch stellten sich bald Unzuträglichkeiten, wie Sehstörungen und sogar Erblindungen, heraus. Alle diese Feststellungen veranlaßten *Ehrlich*, der sich um diese Zeit mit der parasitotropen Wirkung von Farbstoffen befaßte, nochmals dem Atoxyl seine Aufmerksamkeit zuzuwenden. Er stellte mit *Bertheim*<sup>11)</sup> fest, daß die tatsäch-

<sup>1)</sup> Poggendorfs Ann. 40, 219; 42, 145 [1937].

<sup>2)</sup> „Über chronische Hautkrankheiten und ihre Behandlung“, 1865.

<sup>3)</sup> *W. La Coste* und *A. Michaelis*, Liebigs Ann. Chem. 201, 184 [1878].

<sup>4)</sup> Chem. Ztrbl. 1902, I, 775.

<sup>5)</sup> Ann. Inst. Pasteur, 16, 785 [1902].

<sup>6)</sup> Klin. Wschr. 41, 329 u. 362 [1904].

<sup>7)</sup> Brit. med. J. 1905, I, 1140.

<sup>8)</sup> Dtsch. med. Wschr. 33, 49 u. 1889 [1907].

<sup>9)</sup> Ebenda 33, 1590 [1907].

<sup>10)</sup> C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées, 62, 1090 [1907].

<sup>11)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 3292 [1907].

liche Konstitution des Atoxyls p-Aminophenylarsinsäure ist. Mit seinen chemischen Mitarbeitern synthetisierte er durch chemische Variationen eine große Reihe verwandter Verbindungen. Von diesen kommt neben dem Atoxyl gegen Schlafkrankheit heute noch dem Präparat 594, der 3-Acetamino-4-oxyphenyl-arsinsäure Bedeutung zu. Während es Ehrlich wegen seiner Neurotoxie nicht am Menschen untersuchte, wurde es nach Untersuchungen von Fourneau, Levaditi und Mitarbeitern<sup>12)</sup> als „Stovarsol“ („Spirocid“) zur innerlichen Syphilis-Prophylaxe und Behandlung eingeführt. Endlich gehört hierher noch das von Jacobs und Heidelberger<sup>13)</sup> im Rockefeller-Institut in New York nochmals dargestellte Mononatriumsalz des p-Arsinsäurephenylglycinamids (Ehrlich 549), das eine ausgedehnte klinische Anwendung bei der Schlafkrankheit des Menschen gefunden hat.

Da Untersuchungen von C. Binz und Schulz<sup>14)</sup> gezeigt hatten, daß der Körper Arsensäuren zu arseniger Säure zu reduzieren vermag, wandten sich Ehrlich und Mitarbeiter dem Studium der im Gegensatz zu anderen 3wertigen Arsenverbindungen verhältnismäßig verträglichen Arsenverbindungen zu, zumal sie festgestellt hatten, daß nur diesen in vitro starke trypanozide Wirkung zukommt. Durch die Reduktion zur Arsenoverbindung wird zwar die Giftigkeit erhöht, doch steigt die parasitotrope Wirkung in noch viel stärkerem Maße, so daß der chemotherapeutische Index, das ist das Verhältnis von Dos. curativa: Dos. toxica erheblich verbessert wird. So gelangten Ehrlich und Hata zu dem Präparat 606, p,p'-Dioxy-m,m'-diamino-arsenobenzoldichlorhydrat, dem „Salvarsan“, das 1910 von den Höchster Farbwerken in den Handel gebracht wurde. Seine leichte Verderblichkeit, insbesondere durch Oxydation an der Luft, mit der es bei der Umwandlung des Chlorhydrates in das zur intravenösen Injektion geeignete Natriumsalz in Berührung kommt, führten zu zahlreichen Zwischenfällen. Die Darstellung des Dinatriumsalzes „Salvarsannatrium“ setzt diese Gefahren herab, da das in Doppelampullen gelieferte Präparat unter Stickstoff gelöst werden kann. Schließlich entstand durch Kondensation von formaldehydsulfoxylsaurem Natrium mit Salvarsan ein Produkt, dessen wesentlicher Bestandteil das Natriumsalz der 3, 3'-Diamino-4, 4'-dioxy-arsenobenzolmonomethansulfinsäure ist. Es löst sich in Wasser mit neutraler Reaktion, ist verhältnismäßig beständig und zeigt einen günstigen chemotherapeutischen Index. 1912 brachten es die Höchster Farbwerke unter dem Namen „Neosalvarsan“ in den Handel.

Während die Salvarsanpräparate anfangs zum Teil Ablehnung erfahren haben, kann man heute nach 25 Jahren sagen, daß sie sich zum Wohle der Menschheit ausgewirkt und die Bedeutung der Syphilis als Volksseuche zurückgedrängt haben. Die Behandlungsergebnisse, die in einer umfangreichen Literatur niedergelegt sind, sprechen übereinstimmend dafür, daß frische Luesfälle, bei denen die Wassermannsche Reaktion noch negativ ist, nahezu 100%ig ausgeheilt werden. Weniger günstig sind die Resultate bei veralteten Luesfällen, wo vielfach vollkommene Heilung nicht bewirkt werden kann; bei Nervenlues (Tabes, Paralyse) versagt die Salvarsantherapie in den meisten Fällen. Trotzdem hat die Behandlung der erkrankten Bevölkerungsteile, insbesondere dadurch, daß die infektiösen syphilitischen Erscheinungen der Haut und Schleimhäute zur Abheilung

gelangen, die Zahl der Neuinfektionen von Jahr zu Jahr gesenkt.

Von neueren Arsenpräparaten sei das von Kolle<sup>15)</sup> in die Therapie eingeführte weitgehend luftbeständige „Myosalvarsan“ (Natriumsalz des p,p'-dioxy-m,m'-diaminomethandisulfosauren Arsenobenzols) genannt, das nur bei einzelnen Tropenkrankheiten größere Bedeutung erlangt hat. Auch das von Kolle, Binz und Mitarbeitern eingeführte Silbersalvarsan und Neosilbersalvarsan<sup>16)</sup>, die je Molekül etwa  $\frac{1}{2}$  Molekül Silberoxyd enthalten, haben nicht den in sie gesetzten Erwartungen entsprochen.

Daß von den vielen tausend organischen Arsenverbindungen, die bekannt geworden sind, nur wenige Verbindungen große Bedeutung erlangt haben, ist vielleicht damit zu erklären, daß die Mehrzahl dieser Substanzen nur gegen Trypanosomen, nicht aber gegen Spirochaeten und sonstige, der Arsentherapie zugängliche Infektionskrankheiten ausgewertet worden sind. Gerade die erwähnten Ergebnisse von Fourneau und Levaditi zeigen, daß neuerliche Prüfung längst bekannter Präparate manchen Erfolg erwarten lassen. So sei z. B. nur auf die schönen Arbeiten von H. Schloßberger im Reichsgesundheitsamt Berlin<sup>17)</sup> hingewiesen, der eine Methodik zum Nachweis der Beeinflussung der Spirochaeten im Hirn von kleinen Laboratoriumstieren durch chemotherapeutisch wirksame Substanzen ausgearbeitet hat. Damit scheint ein Weg zur Auffindung von bei Neurolues wirksamen Präparaten gezeigt zu sein. Aber auch die andere Forschungsrichtung, die die Synthese neuer Arsenderivate und ihre chemotherapeutische Durchprüfung zum Ziele hat, geht immer weiter. Durch Verbesserung der chemischen Methoden, wie etwa durch die Reaktionen von Bart<sup>18)</sup>, Scheller<sup>19)</sup> und anderen, ist eine Reihe neuer Verbindungen zugänglich geworden. Besonders bemerkenswert erscheinen darunter die von A. Binz, Rätz und Mitarbeitern hergestellten Arsenikalien der Pyridin- und Chinolinreihe, die ein neues Gebiet der chemotherapeutischen Durchprüfung zugänglich machen. Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, daß die so gewonnenen Substanzen, die bei großer Ungiftigkeit hohe Wirksamkeit besitzen, noch eine Rolle in der Arsenchemie zu spielen berufen sind, wenn auch der durchschlagende Erfolg noch nicht erzielt ist.

Die ältesten Kulturvölker verwandten schon Antimon in Form des Grauspießglanzes (Antimontrisulfid) für medizinische und kosmetische Zwecke. Während es noch in der Materia medica des Paracelsus eine große Rolle spielt, war es um die Jahrhundertwende kaum noch in Gebrauch. Erst die grundlegenden Feststellungen von Plimmer und Thomson<sup>20)</sup> zeigten, daß auf Gaben von Brech Weinstein Nagana- und Surra-Trypanosomen rasch aus dem Blut infizierter Ratten verschwinden. In der Folge wurde die Wirksamkeit von antimonhaltigen Komplexverbindungen verschiedener Konstitution auf Leishmaniosen, namentlich Kala-azar und Bilharziose festgestellt. Durch die Arbeiten von H. Schmidt<sup>21)</sup> in den Laboratorien der Chemischen Fabrik von Heyden, die später in denen der I. G. Farbenindustrie fortgesetzt wurden, entstand in Zusammenarbeit mit ägyptischen Ärzten unter dem Protektorat des Königs von Ägypten das „Fuadin“ (Neoantimosan), ein Antimon(III)-brenzcatechinatriumthiosulfonat, das in dieser Gruppe infolge seiner guten chemotherapeutischen

<sup>15)</sup> Dtsch. med. Wschr. 53, 1475 [1927].

<sup>16)</sup> Dtsch. med. Wschr. 44, 1177, 1211 [1918]; Klin. Wschr. 2, 259 [1923].

<sup>17)</sup> Ztrbl. Bakteriologie I, Ref. 102, 329 [1931].

<sup>18)</sup> D. R. P. 250 264.

<sup>19)</sup> D. R. P. 522 892.

<sup>20)</sup> Proc. Roy. Soc. 79, 505 [1907].

<sup>21)</sup> Diese Ztschr. 43, 963 [1930].

<sup>12)</sup> Ann. Inst. Pasteur 36, 46 [1922]; C. r. Acad. Sci. Paris, 174, 893 [1922].

<sup>13)</sup> J. Amer. chem. Soc. 41, 1440 [1919]; 43, 1632 [1921].

<sup>14)</sup> Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmakol., 11, 200 [1879].

Eigenschaften die größte Rolle spielt. Durch Anwendung der von *Bart* zur Einführung des Arsens angewandten Diazoreaktion auf Antimon gelang es *H. Schmidt*, eine große Anzahl von Phenylstibinsäuren herzustellen. Von diesen hat die dem Atoxyl analoge p-Aminophenylstibinsäure, nachdem es gelungen war, sie als Diäthylaminsalz in haltbare Form zu bringen, erhebliche Bedeutung gewonnen. Sie wird in dieser Form von der I. G. Farbenindustrie als „Neostibosan“ in den Handel gebracht und hauptsächlich gegen Kala-azar angewandt. Diese gefährliche Infektionskrankheit forderte vorwiegend in Indien alljährlich bis zu einer Million Todesopfer. Mit Hilfe von Neostibosan gelingt es in 95% der behandelten Fälle, diese fast immer tödlich verlaufende Infektion nach kurzer Zeit auszuheilen. 1922 wurde in Indien von *Brahmachari*<sup>22)</sup> durch Erhitzen von Stibansäure mit Harnstofflösung ein nicht einheitliches Produkt gewonnen, „Urea-Stibamine“, das im wesentlichen eine sym.-Diphenylharnstoff-p,p'-stibinsäure ist. Auch dieses Präparat hat große Anwendung bei Kala-azar gefunden.

Eine gewisse Bedeutung scheint den gemischten Antimonarsenverbindungen zuzukommen, die bisher zwar noch keine praktische Anwendung gefunden haben, deren experimentelle Durchprüfung bei Gambienseinfektion, Rekurrens und verschiedenen Spirochaetosen schon vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat.

Das Wismut wurde erst in neuerer Zeit in die Therapie eingeführt. *Masucci*<sup>23)</sup> gebrauchte es gegenluetische Nasen- und Racheninfektionen, und *Balzer*<sup>24)</sup> äußerte nach Erfahrungen mit Wismutammoniumcitrat die Ansicht, daß Wismut dem Quecksilber hinsichtlich seiner therapeutischen Eigenschaften gleichzustellen sei. Da *Uhlenhuth*, sowie *Ehrlich* und *Karrer* diese Befunde mit anderen Wismutverbindungen experimentell nicht bestätigen konnten, blieb es *Robert* und *Sauton*<sup>25)</sup> vorbehalten, mit Natriumkaliumbismutyltartrat Erfolge zu erzielen. Nach den negativen Befunden von *Kolle* und *Ritz* mit kolloidalem Wismut gegen Kaninschensyphilis führte *Levaditi*<sup>26)</sup> das Natriumkaliumwismuttartrat als „Trépol“ in die Therapie ein. Heute hat das Wismut seine festgegründete Stellung in der Luesbehandlung, und die anfangs so widersprechenden experimentellen Ergebnisse sind heute umso unverständlicher, als ungefähr 250 verschiedene Wismutpräparate in allen Kulturländern im Handel sind. Sie umfassen alle denkbaren Arten von metallischem Wismut, anorganischen und organischen Wismutverbindungen.

Während das Quecksilber hauptsächlich in Form von Salben durch Altertum, Mittelalter und Neuzeit bis zur Entdeckung des Salvarsans bei der Bekämpfung von Hautkrankheiten eine dominierende Stellung einnahm, kommt ihm heute nur noch eine geringe chemotherapeutische Bedeutung zu, denn die hervorragenden antiluetischen Eigenschaften der Arsenikalien und Wismutpräparate machen die Anwendung des äußerst giftigen und gefährlichen Quecksilbers für chemotherapeutische Zwecke überflüssig. Auch die große Reihe organischer Quecksilberverbindungen, die man hauptsächlich aus den Arbeiten von *W. Schöller* und *Schrauth*<sup>27)</sup> kennengelernt hat, hat daran nichts geändert. Auf ihre hohe Bedeutung im Pflanzenschutz und als Diuretika kann hier nicht eingegangen werden.

Das Silber stimuliert bei septischen Prozessen nach der heute allgemein herrschenden Ansicht die Abwehr-

kräfte des Organismus. Inwieweit dabei die eigentümliche „oligodynamische“ Wirkung eine Rolle spielt, läßt sich heute noch nicht übersehen. Über die Wirkungsweise des Silbers in der Gonorrhoeotherapie herrscht noch große Unklarheit. Zweifellos kann dabei nicht von einer chemotherapeutischen Wirkung gesprochen werden<sup>28)</sup>.

Eine wichtige Rolle spielt dagegen das Gold, das nach den eingangs erwähnten Feststellungen von *R. Koch* in Form anorganischer Salze, wie Goldkaliumcyanid und Goldnatriumchlorid, therapeutische Anwendung fand; die hohe Toxizität beeinträchtigte aber die bei Tuberkulose erzielten Erfolge, und erst das von *Moellgaard* eingeführte „Sanochrysin“ (Goldnatriumthiosulfat) brachte einen gewissen Fortschritt. Die Befunde von *Bruck* und *Glück*<sup>29)</sup> bei der Behandlung der Lues mit Goldkaliumcyanid, die gleichsinnigen Beobachtungen *Levaditis*<sup>30)</sup> und die wichtigen Arbeiten von *Feldt*<sup>31)</sup> gaben dem Gebiet der Goldverbindungen ihre wahre Bedeutung. Auf *Feldts* Arbeit geht die Darstellung organischer Goldverbindungen zurück, die den Metallkomplex am Schwefel organischer Thiole gebunden enthalten. In den Laboratorien der Schering-Kahlbaum A.-G. entstand unter Leitung von *W. Schöller* einerseits eine Reihe solcher Präparate, von denen insbesondere das „Solganal B“, eine komplexe Aurothioglucoseverbindung, einen hervorragenden chemotherapeutischen Index besitzt; andererseits wurde in den Forschungsstätten der I.-G. Farbenindustrie das „Triphal“ (Natriumsalz der Aurothiobenzimidazol-o-carbonsäure), das ebenfalls günstige Eigenschaften zeigt, entdeckt. Während nach heutigen Ansichten die mit diesen Substanzen durchgeführte Tuberkulosebehandlung eine unspezifische ist, handelt es sich bei der Bekämpfung der Lues, der Lepra und anderer bakterieller Krankheiten nach *Feldt*, *Schöller* und Mitarbeitern<sup>32)</sup> um eine spezifische Desinfektion.

Uralt ist auch die Anwendung von Jod in Form jodhaltiger Pflanzenasche als Wundstreupulver. Zu Ende des vergangenen Jahrhunderts war außerdem die günstige Wirkung von Jod zur Behandlung der tertiären Lues, und nach der Jahrhundertwende die günstige Beeinflussung der Lepra durch Jodmedikation bekannt geworden. Die leichte Zersetzlichkeit wäßriger Jodalkalilösungen und ihre unerwünschte Nebenwirkung, der Jodismus, waren der Grund zur Darstellung organischer Jodverbindungen. Nach Einführung des Jodoforms, das sich insbesondere als Wundstreupulver und bei der chirurgischen Tuberkulosebehandlung bewährt hat, suchte man nach gleich wirksamen, möglichst geruchlosen und injizierbaren Jodverbindungen. Von solchen Mitteln ist eine große Zahl herausgekommen und teilweise wieder verschwunden. Erst wurden jodierte Eiweißprodukte in den Handel gebracht, dann jodierte fette Öle und höhere Fettsäuren, und aus fast allen Klassen der organischen Chemie ergaben sich durch Einführung von Jod handelsfähige Präparate. Wie groß der Erfolg dieser einzelnen Mittel ist, läßt sich kaum übersehen. Eine besondere Stellung nehmen die Derivate der jodierten Oxychinoline z. B. „Yatren“ (7-Jod-8-oxychinolin-5-sulfosäure) ein, denen nach dem heutigen Stand unseres Wissens hauptsächlich in der unspezifischen Reiztherapie Bedeutung zukommt. Darüber hinaus hat sich das Yatren als spezifisch wirksam gegen die Erreger der Amöbendysenterie erwiesen.

[A. 62.]

<sup>22)</sup> Indian J. med. Res. 10, 492 u. 948 [1922].

<sup>23)</sup> Rass. Internat. Mal. Naso. 1889.

<sup>24)</sup> C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 41, 537 [1889].

<sup>25)</sup> Ann. Inst. Pasteur 80, 261 [1916].

<sup>26)</sup> Presse méd. 80, 633 [1922].

<sup>27)</sup> Z. Hyg. Infekt.-Krankh. 66, 417 [1910].

<sup>28)</sup> V. Fischl und H. Schloßberger „Handbuch der Chemotherapie“, Leipzig, 1934.

<sup>29)</sup> Münch. med. Wschr. 60, 57 [1913].

<sup>30)</sup> C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 97, 167 [1925].

<sup>31)</sup> Klin. Wschr. 5, 299 [1916].

<sup>32)</sup> Med. Welt 4, 390 u. 437 [1930].