

Chemotherapie der bakteriellen Infektionen¹⁾.

Von Prof. Dr. GERHARD DOMAGK.

I. G. Farbenindustrie A.-G., Abt. für experimentelle Pathologie und Bakteriologie, Wuppertal-Elberfeld.

Vorgetragen in der Fachgruppe für medizinische Chemie und pharmazeutische Chemie auf der 48. Hauptversammlung des V. d. Ch. in Königsberg am 4. Juli 1935.

(Bing. 30. Juli 1935.)

Inhalt: Einleitung. — I. Streptokokken. — II. Staphylokokken. — III. Pneumokokken. — IV. Tuberkulose und Lepra. — V. Coli, Typhus. Paratyphus. — VI. Milzbrand, Rotlauf, Maltafieber, Banginfektion. — VII. Gasbrand. — VIII. Tropische bakterielle Infektionen. — Literatur.

Das Ziel der Chemotherapie ist bekanntlich, solche Stoffe herauszufinden, welche bei größter Wirksamkeit auf die Parasiten eine möglichst geringe Schädigung auf die Körperzellen des erkrankten Organismus ausüben. Aber zwischen den im Reagensglas und im lebenden Organismus erzielbaren Wirkungen gegenüber den Krankheitserregern ergeben sich große Unterschiede. Es gibt eine Menge von Substanzen, die in vitro gegenüber den Erregern eine hohe Wirksamkeit zeigen, aber im kranken Organismus ganz versagen, wie z. B. das Sublimat, welches eine hohe Desinfektionswirkung im Reagensglas entfaltet, aber — worauf schon *Robert Koch* hinwies — trotz der guten Desinfektionswirkung z. B. gegenüber Milzbrandbazillen im kranken Organismus ganz wirkungslos blieb. Umgekehrt gibt es Substanzen, die in vitro überhaupt keine Wirkung auf den Erreger ausüben, aber im kranken Organismus wirken; ich nenne nur das Atoxyl. Atoxyl wirkt nach *Ehrlichs* Ansicht erst dadurch, daß es im Organismus durch Reduktion in die wirksame Verbindung umgewandelt wird.

Die Chemotherapie der Infektionen strebt eine kausale Therapie an, sie will nicht nur die Symptome einer Krankheit beseitigen, sondern ursächlich auf die Erreger wirken. Auf dem Gebiet der Protozoeninfektionen sind solche kausal wirksamen Arzneistoffe seit längerer Zeit bekannt und auch in neuester Zeit noch entdeckt worden. So wirken z. B. gegen Trypanosomeninfektionen das Germanin, gegen Kala Azar das Neostibosan²⁾, gegenüber Malaria das Plasmochin und Atebrin³⁾, gegenüber Spirochäteninfektionen, besonders die Syphilis⁴⁾, Salvarsan und seine Modifikationen.

Welchen Umschwung in der Therapie die Auffindung eines echten, kausal wirksamen Chemotherapeuticums bringen kann, sei nur kurz an einem von *Hörlein* mitgeteilten Beispiel erläutert. Bei Kala Azar handelt es sich um eine vorwiegend in Indien und China auftretende Seuche, die durch ein Protozoon hervorgerufen wird, das 1903 von *Leishman* und *Donovan* entdeckt wurde. Die Krankheit verläuft unter dem Bild von Milz- und Leberschwellungen, Haut- und Schleimhautblutungen und einer schweren Anämie. Der Ausgang war in der Regel letal. Die Zahl der Kranken wurde von *Napier* allein in der indischen Provinz Bengalen für das Jahr 1923 mit einer Million angegeben. Bis zum Jahre 1915 stand man dieser Krankheit vollkommen machtlos gegenüber. Man mußte sich mit einer rein symptomatischen Therapie behelfen, und 98% der Fälle starben an der Krankheit. Mit der Einführung der Antimon-Therapie durch *Rogers* 1915 trat der Umschwung ein, die Sterblichkeit ging auf 20—25% zurück. Mit dem Neostibosan, das von *H. Schmidt* synthetisiert und von *Röhl* als am besten wirksam im Hamsterversuch festgestellt worden war,

gelingt es heute, mit 8—10 intravenösen oder intramuskulären Injektionen Kala Azar in 98% der Fälle zu heilen.

Gegen bakterielle Infektionen des Menschen hingegen waren bisher einigermmaßen wirksame Chemotherapeutica unbekannt. Die Protozoen und Spirochäten stellen gegenüber den Bakterien schon relativ weit ausdifferenzierte Lebewesen dar, und je weiter solch ein Krankheitserreger entwickelt ist, um so mehr Angriffspunkte scheint er dem chemotherapeutischen Zugriff zu bieten. Die Bakterien gehören zu den einfachsten einzelligen Lebewesen; unter den Mikroorganismen stehen sie an niedrigster Stelle, sie haben einerseits verwandtschaftliche Beziehungen zu den Mikroorganismen unzweifelhaft pflanzlicher Natur, zu den Faden- und Sproßpilzen und andererseits zu solchen sicher tierischer Natur, zu den Protozoen, sie stehen aber noch unterhalb dieser Differenzierung nach der pflanzlichen oder tierischen Seite. Sie treten uns morphologisch in drei Grundformen gegenüber:

- als Kokken in Kugelform,
- als Bazillen in Stäbchenform,
- als Spirillen in Schraubenform.

Die kleinsten Bakterien, z. B. der Influenzabazillus, haben eine Länge von 0,5 μ und eine Breite von 0,2 μ , die größten, z. B. die Milzbrandbazillen, eine Länge von 9 μ und eine Breite von etwa 2 μ .

Manche Autoren nehmen eine ausgedehnte Bakterien-cyclogenie an. Jedoch muß als gesichert gelten, daß bestimmte Arten und Formen von Bakterien ganz bestimmte Krankheiten erzeugen und sogar unter Umständen ganz bestimmte Organe für ihre Ansiedlung bevorzugen. Aber längst nicht alle Bakterien sind pathogene. Den Chemotherapeuten interessieren hauptsächlich diejenigen unter den pathogenen Bakterien, die durch ihre Fortentwicklung und vor allem durch ihre fermentativen und anderen Lebenserscheinungen im Organismus zu krankhaften Veränderungen der Gewebe und Organe führen. Diejenigen unter den Bakterien, welche hauptsächlich durch ihre Giftabsonderung schädigend wirken, wie z. B. die Diphtheriebazillen, Tetanusbazillen oder der Bazillus botulinus, sind vielfach dadurch für den befallenen Organismus weniger gefährlich, weil ihre krankmachende Wirkung zum Teil durch rechtzeitige Anwendung antitoxischer Seren verhindert werden kann. Ganz anders liegen die Verhältnisse für diejenigen pathogenen Bakterien, die durch ihre entzündungserregenden und gewebserstörenden Einflüsse die Gewebe nicht nur an der Eintrittsstelle schädigen, sondern überall da, wohin sie auf dem Blut- und Lymphwege verschleppt werden; zu diesen gehören die Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Tuberkelbazillen und noch viele andere mehr.

Die Energiequellen, die das lebende Plasma der Bakterien ausnützen kann, sind nach *Gottschlich* mannigfaltiger Art als bei allen übrigen Lebewesen zusammen. Wie groß z. B. die biologischen Möglichkeiten der Abbaufähigkeiten der Bakterien sind, geht allein aus der Beobachtung hervor, daß Bakterien große, tierische Kadaver restlos verdauen können und so weit abbauen, daß die Abbauprodukte wieder zum Aufbau von Pflanzen Verwendung finden können. Mit

¹⁾ Es sei verwiesen auf den kürzlich in dieser Ztschr. (48, 365 [1935]) erschienenen Beitrag von v. *Schickh*, „Die Lebensarbeit von *Robert Koch* als Grundlage der Chemotherapie“.

²⁾ Vgl. *Hans Schmidt*, „Antimon in der Arzneimittelsynthese“, diese Ztschr. 43, 963 [1930].

³⁾ Hierüber unterrichtet der Beitrag von *Mietzsch* u. *Mauß*, „Gegen Malaria wirksame Acridinverbindungen“, diese Ztschr. 47, 633 [1934].

⁴⁾ Vgl. hierzu auch *Binz*, „Biochemie und medizinische Bedeutung neuerer Pyridinderivate“, diese Ztschr. 48, 425 [1935].

der Eigenart gewisser Bakterienarten, ganz bestimmte und gegenüber anderen Bakterien veränderte biologische Fähigkeiten zu entwickeln, namentlich im Abbau tierischer Gewebe, hängt es fraglos auch zusammen, daß bestimmte Bakterien, ganz gleich, wo sie eindringen, für ihre Ansiedlung ganz bestimmte Stellen im Organismus bevorzugen, z. B. Herzklappen, Gelenke, Gehirn usw.

Aber gerade diese spezifischen Eigenschaften scheinen mir bedeutungsvoll auch für die Möglichkeit einer Chemotherapie der bakteriellen Erkrankungen. Für den Ausbau einer wissenschaftlich gut fundierten Chemotherapie wird es m. E. von der allergrößten Bedeutung sein, daß in Zukunft die Stoffwechseleigentümlichkeiten bestimmter Bakterien ganz eingehend studiert werden, z. B. unter ausgedehnter Verwendung rein synthetischer Nährböden usw. Um Bakterien künstlich zu züchten, bedarf es bekanntlich einer großen Anzahl verschiedener Nährböden, viele brauchen bestimmte Eiweißarten, Hämoglobin usw.; andere Bakterienarten, die morphologisch nicht einmal zu unterscheiden sind, sind gekennzeichnet durch ihr verschiedenes Gärungsvermögen bestimmten Zuckerarten gegenüber, durch ihr Sauerstoffbedürfnis oder ihr Wachstum gerade unter anaeroben Bedingungen usw. Die Kenntnis der spezifischen Eigenschaften jeder Bakterienart wird die exakte Grundlage für eine wissenschaftlich gut fundierte Chemotherapie der bakteriellen Infektionen sein. Hier stehen wir aber erst ganz im Anfang der Erkenntnisse. Bisher sind wir beim Suchen nach chemotherapeutisch wirksamen Substanzen noch viel zu sehr auf die Empirie angewiesen. Außerdem hat die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen heute noch mit anderen Schwierigkeiten zu rechnen. Selbst wenn ein im Tierexperiment wirksames Präparat gefunden ist, bedarf es nicht allein nur des Beweises, daß dieses Mittel dann auch bei analogen Infektionen des Menschen hilft, sondern es müßte dem Kliniker in jedem Falle ohne weiteres möglich sein, mit Sicherheit rasch zu sagen, welche Art der bakteriellen Infektion überhaupt vorliegt. Denn nach unseren bisherigen chemotherapeutischen Erfahrungen bei Protozoen ist die Wirkung ziemlich streng spezifisch, z. B. wirken gegenüber dem *Trypanosoma congolense* andere Verbindungen optimal als gegen *Trypanosoma gambiense*. In dieser Beziehung bleibt hinsichtlich einer schnellen und richtigen Diagnosestellung bei den bakteriellen Infektionen noch viel zu tun übrig. Außerdem sind die besten Erfolge naturgemäß in den Frühstadien einer Infektion zu erzielen. Der Arzt der Zukunft wird immer mehr und mehr Wert darauf legen müssen, den spezifischen Charakter einer Infektion rechtzeitig zu erkennen, wenn er chemotherapeutisch bzw. serotherapeutisch überhaupt Erfolge erzielen will. Um zu diesem Ziel zu gelangen, wird es einer noch engeren Zusammenarbeit zwischen Kliniker und praktischem Arzt einerseits und dem Bakteriologen andererseits bedürfen als bisher. Aber da in allen Fällen selbst die ideale Zusammenarbeit zwischen Praktiker und Bakteriologen nicht immer zum Ziele führen wird — wissen wir doch, daß bei manchen Infektionen der Nachweis der Erreger im Blut, in Ex- und Sekreten, im Gewebe, namentlich in den Frühstadien, nicht gelingt — deshalb ist es ein unbedingtes Erfordernis, daß auch die Klinik und Pathologie der bakteriellen Infektionen in den Frühstadien noch eingehender erforscht werden, um dem Arzt rasch die richtige Diagnose zu ermöglichen. Denn ein pantherapeutisch wirksames Mittel gegen alle bakteriellen Infektionen wird es voraussichtlich nie geben, sondern nur spezifisch wirksame Mittel, beispielsweise für Streptokokkeninfektionen einerseits und Pneumokokken- bzw. Coli-Infektionen usw. andererseits.

Ich will versuchen, in einigen Strichen die Charakteristika einiger bakterieller Infektionen anzudeuten und dann auf die heutigen Möglichkeiten einer Chemotherapie hinweisen.

I. Streptokokken.

Streptokokken sind beim Menschen bekannt als die Erreger der häufigsten und gefährlichsten Wundinfektionen: der Wundrose (Erysipel), des Kindbettfiebers (Puerperalsepsis), der Mandelentzündungen (Anginen), der Herzklappenentzündungen (Endocarditis), vieler Nieren- und Gelenkaffektionen, der Blinddarmentzündung (Appendicitis) und noch vieler anderer Erkrankungen mehr.

Bei Tieren sind die bekanntesten Streptokokkeninfektionen der gelbe Galt — die Streptokokkenmastitis der Kühe — und die Druse der Pferde.

Die Streptokokken zeichnen sich morphologisch durch ihre Lagerung in Form von Ketten aus. Früher unterschied man eine sehr große Zahl von Streptokokken. Nach *Gundel* ist es auf Grund biologischer Prüfungen gelungen, die Streptokokken auf eine geringere Anzahl von Typen zurückzuführen:

Tabelle I.

Hauptgruppe A. Stabile Stämme:

- I. *Streptococcus pyogenes* hämolyticus.
- II. *Streptococcus viridans*.
- III. *Streptococcus lanceolatus* (Pneumococcus).
- IV. Obligat anaerobe Streptokokken.

Hauptgruppe B:

- V. Gruppe der pleomorphen Streptokokken:
 - 1. Mundstreptokokken,
 - 2. Darmstreptokokken,
 - 3. Milchstreptokokken.
- VI. Die Gruppe der übrigen anhämolysierenden Streptokokken.

Es erscheint mir zweckmäßig aus biologischen und chemotherapeutischen Erwägungen heraus, die Gruppe der Pneumokokken noch gesondert zu betrachten.

Als wichtigste Eintrittspforten für Streptokokken in den menschlichen Körper kommen in Frage die Haut, Wunden, die Mundhöhle, der Magen-Darmtraktus, der Harn- und Genitaltraktus. Wie sich der Ablauf einer Streptokokkeninfektion gestaltet, hängt nicht nur von der Zahl und Virulenz der in den Organismus eingedrungenen Erreger ab, sondern sehr wesentlich auch von dem Reaktionszustand des befallenen Organismus. Ein Körper, der zum erstenmal mit einem bestimmten Infektionserreger in Berührung kommt, reagiert ganz anders als ein schon mehrfach früher erkrankter Organismus.

Die Streptokokken zeigen eine Organotropie zu ganz bestimmten Geweben, mit Vorliebe siedeln sie sich in den Gelenken und an den Herzklappen an, wenn sie auf dem Blutwege von den Eintrittspforten aus verschleppt werden. Die weitaus häufigsten Formen aller Mandelentzündungen sind durch Streptokokken hervorgerufen, von hier aus und von den Zähnen dürften Streptokokken wohl am häufigsten in den Organismus eindringen und zur Entstehung der genannten oder anderer Sekundärherde führen. Die Beseitigung der Primärherde auf chirurgischem Wege (Tonsillektomie, Blinddarmoperation usw.) oder chemotherapeutisch ist daher die vordringlichste Aufgabe des Arztes; denn sind die Bakterien einmal erst an einem Sekundärherd lokalisiert, sind sie nur sehr viel schwerer, bisweilen gar nicht mehr dem ärztlichen Zugriff zugänglich.

Glücklicherweise führt nicht jede Einschwemmung von Streptokokken in das Blut oder die Lymphbahnen zur Entstehung von Sekundärherden oder gar zum Bilde der allgemeinen Sepsis. Vielfach überwindet der Organismus die erste Überschwemmung mit Bakterien vom Primärherd aus. Erfolgen solche Einschwemmungen vom Primärherd aus nur in kleinen Schüben, die der Organismus überwindet, häufiger, so bildet sich im Organismus eine besondere Reaktionsform der Entzündung aus, die wir als allergische bezeichnen. An einem Beispiel sei dies erläutert. Injizieren

wir einem Kaninchen intracutan am Ohr artfremdes Eiweiß in Form von Serum, abgetöteten oder avirulenten Bakterien, so bildet sich meist nur eine lokale entzündliche Reaktion aus, die wieder abklingt, ohne schwere Gewebsschäden zu hinterlassen. Injizieren wir aber einem vorbehandelten und sensibilisierten Organismus dieselbe oder gar nur eine kleinere Menge desselben Eiweiß einige Zeit nach der Sensibilisierung, so kann an der Injektionsstelle eine sehr viel stärkere entzündliche Abwehrreaktion einsetzen, die unter Umständen so stark ist, daß das Gewebe infolge dieser enorm verstärkten Abwehrreaktion schwer geschädigt wird, unter Umständen abstirbt. Als allergische Reaktionen auf Streptokokkeninfektionen werden z. B. von vielen Autoren bestimmte Gelenk- und Nierenentzündungen angesprochen.

Um chemotherapeutisch wirksame Substanzen bei einer bakteriellen Infektion suchen zu können, ist es nötig, daß wir am Tier einen geeigneten Modellversuch besitzen, d. h. es muß uns gelingen, Tiere in einem hohen Prozentsatz mit Sicherheit zu infizieren. Der Ablauf der Infektion muß bei allen Tieren möglichst gleichartig sein, so daß man aus den Beobachtungen an den behandelten Tieren und nicht behandelten Kontrolltieren sichere Schlüsse ziehen kann. Zur Prüfung von chemischen Heilmitteln bei Streptokokkeninfektionen eignen sich in erster Linie Mäuse und Kaninchen.

Um überhaupt einen Anhaltspunkt zu gewinnen, in welcher Gruppe von Substanzen man nach möglicherweise chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen suchen könnte, empfiehlt es sich, zunächst in Reagensglasversuchen orientierend festzustellen, in welchen Körperklassen gegen bestimmte Bakterien wirksame Verbindungen gefunden werden. Bei der Suche nach chemotherapeutisch wirksamen Substanzen liegen die Verhältnisse jedoch ganz anders als bei der Suche nach Desinfektionsmitteln. Zur Desinfektion suchen wir Mittel, die möglichst viele Keime gleichzeitig schädigen oder vernichten, das ist nur möglich, wenn wir die wichtigsten Lebensprozesse der Bakterien überhaupt stören, deshalb sind z. B. die meisten Desinfektionsmittel mehr oder weniger starke Eiweißfällungsmittel, wie Sublimat, Alkohol, Phenole usw. Sie greifen am lebenden Protoplasma selbst an und verändern es. Dadurch aber entsteht bei der Verwendung solcher Desinfektionsmittel im lebenden Gewebe — ausgenommen an der widerstandsfähigen Hautoberfläche — meist die Gefahr, daß durch solche Mittel nicht nur das Protoplasma der Bakterien geschädigt wird, sondern oft in viel höherem Maße das viel empfindlichere Protoplasma der Zellen des Makroorganismus. Für die Chemotherapie aber brauchen wir Substanzen, die die Zellen des Wirtsorganismus möglichst in keiner Weise schädigen, das Chemotherapeuticum muß seinen Angriffspunkt an ganz bestimmten Lebensprozessen der Bakterien suchen, an ihrer Atmung, ihrer besonders starken Reduktionsfähigkeit, ihren besonderen fermentativen Fähigkeiten gegenüber bestimmten Eiweiß-, Zucker-, Fettsubstanzen usw. Bei den meisten chemotherapeutischen Mitteln wissen wir allerdings heute noch nicht annähernd sicher, warum sie wirken, nicht einmal beim Salvarsan.

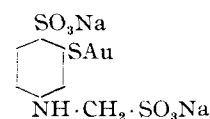
Chemotherapeutisch können wir — theoretisch betrachtet — aber nicht nur Erfolge erzielen, indem wir auf die Erreger wirken, sondern auch, indem wir den Organismus in seinen spezifischen Abwehrfunktionen stärken. Eine solche unspezifische Steigerung der Abwehrfunktionen erreichen wir z. B. durch Injektionen von Milch, Caseosan, Omnadin usw.

In seiner Abhandlung „Die ansteckenden Krankheiten“ kam Gündel noch 1935 betreffs einer spezifischen Serum- bzw. Chemotherapie bei Streptokokkeninfektionen zu einer resignierten Einstellung: Gegen Streptokokkeninfektionen

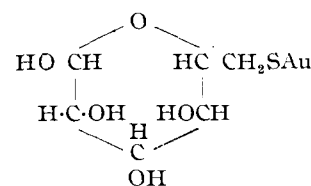
gibt es zwar antitoxische Seren, dieselben beseitigen aber nicht den Erreger der Krankheit, sie wirken also mehr symptomatisch als kausal.

In unseren Versuchen zur Auffindung chemischer Heilmittel bei Streptokokkeninfektionen verwendeten wir einen Streptococcus pyogenes hämolyticus, den gefährlichsten Wundinfektionserreger des Menschen (Gruppe I der Tabelle). Der Stamm war aus dem Blut einer tödlich verlaufenen Streptokokkensepsis eines Menschen herausgezüchtet worden. Die Streptokokken wurden in Eibouillon gezüchtet. Von 24stündigen Kulturen wurden Verdünnungen von 1:1000 bis 1:100000 zur intraperitonealen Infektion bei Mäusen verwendet. In der Regel genügten 0,3 cm³ einer Verdünnung 1:10000 bis 1:100000, um Mäuse in 24 h zu töten. Für den Versuch wurden die Tiere mit der 10- bis 100fach tödlichen Dosis von Streptokokken infiziert, so daß alle infizierten, nicht behandelten Kontrolltiere mit Sicherheit innerhalb von 24 h, spätestens von 48 h eingingen. Bei den erkrankten Tieren ließen sich im Herzblut und fast allen Organen hämolytische Streptokokken nachweisen. In der Leber wurden die Kokken von den Endothelien phagozytiert, aber im Kampf zwischen Makro- und Mikroorganismus unterlagen die Zellen des infizierten Organismus, sie kamen zum Zerfall, die Kokken befielen das Leberparenchym, Leberzellen wurden nekrotisiert, Trümmer geschädigter roter und weißer Blutkörperchen fanden sich in der Milz, in den Nieren und im Herzmuskel entzündliche Infiltrate.

Die ersten bei dieser Infektion wirksamen Verbindungen, die wir fanden, waren Goldverbindungen. Über Erfolge mit Goldverbindungen in der Chemotherapie der Streptokokkeninfektion hat schon seit 1926 mehrfach Feldt berichtet. Als wirksamstes Präparat empfahl er die auf der Basis des organischen Thiogold aufgebauten, von Schoeller, Borgwardt, Gehrke und Allard synthetisierten Präparate Solganal (Dinatriumsalz der 4-Aminomethansulfosäure-2-auromercaptopbenzol-1-sulfosäure):



und Solganal B (Goldthioglucose):



Alle Goldverbindungen zeigten nach unseren Erfahrungen jedoch bei schweren Streptokokkeninfektionen einen wesentlichen Nachteil. Sie konnten nicht in so hohen Dosen für längere Zeit gebraucht werden, die ganz sicher wirksam waren. Denn bei längerer Verabreichung zeigte sich die Gefahr einer Goldintoxikation, es traten bisweilen Hauterscheinungen und Nierenschädigungen auf, die allerdings bei Aussetzen des Präparates rasch verschwanden. Diesen Nachteil hätte man bei sicher tödlich verlaufenden Infektionen in Kauf nehmen können. Aber zur örtlichen Behandlung von streptokokkeninfizierten Wunden, zur sogenannten Tiefenantisepsis, z. B. nach Otitis-media-Operationen usw., käme m. E. die Verwendung von Tampons in Frage, die mit Lösungen geeigneter Goldverbindungen getränkt sind.

Eine andere Verbindung, mit der wir einen chemotherapeutischen Effekt bei der Streptokokkensepsis der Maus feststellten, ist das von Hans Schmidt synthetisierte und auch bei Bartonelleninfektionen von Uhlenhuth und Kikuth als wirksam befundene Präparat Sdt 386 B, eine organische Arsen-Antimon-Verbindung. Auch Zinnkomplexsalze zeigten eine gewisse Wirkung.

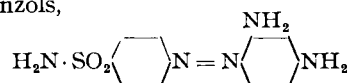
Wegen der beschriebenen Nachteile der Goldpräparate für eine Chemotherapie der Streptokokkeninfektionen wandten wir unsere Hauptaufmerksamkeit anderen chemischen Körperklassen auf rein organischer Basis zu. Wir prüften u. a. die bei Streptokokken in vitro besonders hochwirksamen Hydrochininverbindungen, die z. B. wie Vucin und Eucupin auch bereits zur Tiefenantisepsis der Gewebe, z. B. der Behandlung infizierter Gelenke im Krieg, herangezogen worden waren. Die von uns geprüften Verbindungen dieser Körperklassen zeigten neben der guten Desinfektionswirkung gegenüber Streptokokken im Reagensglas auch z. T. lokale Wirkungen auf infizierte Gewebe, hingegen versagten sie vollkommen bei Streptokokken-Allgemeininfektionen. Ferner hatten wir unter den Acridinverbindungen eine Reihe von Substanzen kennengelernt, die bei bestimmter Konstitution eine gute Wirkung im in-vitro-Desinfektionsversuch gegenüber Streptokokken zeigten und die Wirkung der bekannten Acridinverbindungen teilweise erheblich übertrafen. Meist ging aber auch die in vitro gegenüber Streptokokken vorhandene gute Wirkung der Acridinverbindungen im infizierten Tier verloren, z. T. wurden diese Verbindungen schon im Blutserum ausgeflockt und dadurch unwirksam. Tierexperimentelle Versuche, die unabhängig von uns durch *Schnitzer* mit den von *Jensch* und *Eisleb* synthetisierten Nitroacridinverbindungen gemacht wurden, haben zur Einführung eines Gemisches von Rivanol und einer dieser Verbindungen unter dem Namen Entozon in die Veterinärmedizin zur Bekämpfung der Streptokokkenmastitis der Rinder geführt.

Auf die in vitro relativ gute Wirkung einiger Azoverbindungen war schon 1913 von *Eisenberg* hingewiesen worden, er erwog bereits die chemotherapeutische Verwendung des Chrysoïdins, des 2,4-Diamino-azobenzols, kam aber zu der Erkenntnis, daß selbst von den großartigsten Erfolgen in vitro bis zu den bescheidensten Erfolgen am lebenden infizierten Tier noch eine anscheinend unüberbrückbare Spanne klappte. Auch die später in der Therapie zur Harn-desinfektion empfohlenen Azoverbindungen wie das Pyridium, das Phenylazo-2,6-diamino-pyridin (*Tschitschibabin* und *Seide* 1914, *Ostromislensky* 1923), das Neotropin, das 2-Butyloxy-pyridyl-5,5'-azo-2,6-diamino-pyridin (*Dohrn* und *Diedrich* 1928), sowie das Serenium, das 4-Äthoxy-2,4-diamino-azobenzol (*Ostromislensky* 1930) zeigten bei der allgemeinen Streptokokkensepsis der Maus ebenso wenig einen chemotherapeutischen Effekt wie das 2,4-Diamino-azobenzol.

Wir haben in mehrjähriger enger Zusammenarbeit mit den Chemikern *Mietzsch* und *Klarer* das Gebiet der Azoverbindungen auf ihre chemotherapeutische Anwendbarkeit durchgearbeitet. Dabei stießen wir zunächst auf Azoverbindungen mit unvergleichlich höherer Desinfektionswirkung gegenüber Streptokokken als diejenige der eben erwähnten bekannten Azoverbindungen. Aber auch diese neuen Verbindungen versagten zunächst bei der Streptokokkensepsis der Maus.

Im Laufe unserer Untersuchungen kamen wir jedoch zu einer Gruppe sehr ungiftiger sulfonamidhaltiger Azoverbindungen, die zwar in vitro fast keinen Desinfektionswert gegenüber Streptokokken mehr erkennen ließen, nun aber im Tierversuch einen deutlichen Effekt bei der Streptokokkensepsis der Maus zeigten. Hätten wir unsere Versuche auf die in-vitro-Versuche beschränkt, wären wir niemals auf die im lebenden infizierten Organismus wirksamen Verbindungen aufmerksam geworden.

Eine der erwähnten wirksamen Verbindungen ist das Prontosil, das salzsaure Salz des 4'-Sulfonamid-2,4-diamino-azobenzols,



ein in Wasser lösliches Kristallpulver vom Schmelzpunkt 247—251°.

Die Unschädlichkeit des Präparates ergibt sich aus den toxikologischen Daten: Kaninchen und Mäuse vertrugen subcutan und per os mindestens 500 mg pro kg Körpergewicht.

Intravenös vertrugen Mäuse pro 20 g Körpergewicht 1 cm³ der 0,25%igen Lösung, Kaninchen mindestens 10 cm³ der 0,25%igen Lösung pro kg Körpergewicht. Auch für längere Zeit konnte man Kaninchen — mindestens 14 Tage lang — täglich 0,1—0,2 g pro kg Körpergewicht per os verabreichen, ohne daß eine Schädigung des Allgemeinbefindens der Tiere zu beobachten war, oder Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes oder krankhafte Veränderungen des Harnes auftraten. Der Farbstoff dringt bei Verabreichung größerer Mengen in alle Gewebe ein, dadurch erklärt sich z. B. wahrscheinlich auch seine gute Wirkung auf die Streptokokken verschiedenster Lokalisation im Körper. Eine mikroskopisch nachweisbare Speicherung in bestimmten Organen oder Zellen konnten wir bisher nicht feststellen. Der Farbstoff wird z. T. rasch durch den Harn ausgeschieden und verleiht diesem schon eine halbe Stunde nach der peroralen Darreichung eine rot-gelbe Farbe. Weder Eiweißzylinder, rote oder weiße Blutkörperchen konnten jemals nach Darreichung des Prontosils beobachtet werden. Das Gewicht der Tiere blieb unverändert. Prontosil ist nach den Untersuchungen von *Weese* und *Hecht* auch eine pharmakologisch außerordentlich indifferente Verbindung. Selbst bei rascher intravenöser Injektion von 10 mg pro kg Körpergewicht war keine Änderung des Blutdrucks und der Herzfunktion festzustellen. Auch die glatte Muskulatur von Uterus, Dickdarm und Dünndarm sprach sowohl isoliert als in situ auf Prontosil nicht an. Die physiologische Funktion dieser Organe wurde durch Prontosil nicht beeinflusst. Bei subcutaner Injektion in Dosen von 1 g pro kg ist nie eine Schädigung von Tieren beobachtet worden. Bei intravenöser Injektion hat sich nie eine Thrombosenbildung als Folge einer Gefäßwandschädigung gezeigt.

Chemotherapeutisch zeigten das Prontosil und zahlreiche andere bestimmt substituierte Azoverbindungen eine fast elektive Wirkung bei der Streptokokkensepsis der Maus.

Zur subcutanen und peroralen Behandlung infizierter Mäuse verwendeten wir den Farbstoff gelöst 0,25—0,5%, in höheren Konzentrationen 1—4% in Wasser suspendiert. Für eine einmalige Behandlung genügt in der Regel der 10. bis 50. Teil der vertragenen Dosis, um eine deutliche Wirkung zu erzeugen. Wurden die infizierten Tiere 3—5 Tage lang nach der Infektion mit $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{50}$ der Dosis tolerata weiterbehandelt, so trat bei den meisten Tieren eine Heilung der sonst tödlich verlaufenden Infektion ein. Bisweilen sahen wir eine deutliche Wirkung noch bei $\frac{1}{100}$ bis $\frac{1}{500}$ der Dosis tolerata, besonders dann, wenn die Infektion einmal nicht so akut verlief und alle Kontrollen zwar starben, aber erst später als nach 24—48 h.

Überzeugend erkannte man die Wirkung des Prontosils auch an Ausstrichpräparaten aus der Bauchhöhle infizierter Tiere. Während man bei den Kontrolltieren 24—48 h nach der Infektion einen großen Kokkengehalt findet, daneben zerfallende Zellen, namentlich geschädigte weiße Blutkörperchen oder deren Trümmer, findet man bei den erfolgreich mit Prontosil behandelten Tieren keine Kokken und keine geschädigten oder zerfallenden Zellen, nur wenige gut erhaltene Leukocyten, Monocyten bzw. Lymphocyten.

Bei den erfolgreich mit Prontosil behandelten Tieren fehlten alle die bei der Streptokokkeninfektion der Maus beschriebenen pathologischen Gewebsveränderungen, wenn die Behandlung mit genügenden Dosen rechtzeitig begonnen worden war. Im andern Falle verhinderte man die Weiterausbreitung schon vorhandener Gewebsschädigungen.

In gleicher Weise reagierten Mäuse, die mit andern, z. B. aus Erysipel isolierten Streptokokkenstämmen, infiziert worden waren.

Auch bei chronischen Streptokokkeninfektionen der Kaninchen, die mit Gelenkschwellung und bisweilen einer Endocarditis einhergehen, ließ sich eine bemerkenswerte Wirkung erzielen, besonders mit großen peroralen Gaben von 100 bis 500 mg pro kg Körpergewicht. Stark abgemagerte, kranke Tiere mit großen eitrigen Gelenkschwellungen wurden meist schon nach wenigen Injektionen munter, die Gelenkschwellungen bildeten sich zurück, und die Tiere zeigten erhebliche Gewichtszunahmen.

Das Präparat ist, fußend auf unseren Literaturangaben, bereits in Frankreich von *Girard* nachgearbeitet worden und unter dem Namen Rubiazol sogar in den Handel gebracht

worden. Die spezifische Wirkung des Präparates gegenüber anderen Azoverbindungen in experimentellen Untersuchungen haben *Levaditi* und *Vaisman* bestätigt und als unbestreitbar bezeichnet:

„Chlorhydrate de 4'-sulfamido-2,4-diaminoazobenzène.

Activité curative. — Administré à la souris per os à la dose unique de 0 gr. 005 (pour une souris de 20 gr), ce composé réalise une survie de 6 jours, les temoins, infectés par voie intrapéritonéale avec 0,3 cc d'une culture en bouillon de la souche de streptococque hémolytique M, succombent en 24 à 30 heures. Après injection par voie sous-cutanée de la même dose, également unique, la survie est souvent de 10 à 17 jours. Si on a soin de répéter les injections, les animaux vivent de 8 à 20 jours, voire même indéfiniment. Cette activité curative se manifeste si l'injection médicamenteuse est effectuée 8 heures après l'inoculation infectante intrapéritonéale.

Conclusions:

L'activité curative est préventive de chlorhydrate de 4'-sulfamido-2,4-diamino-azobenzène, dans l'infection streptococcique expérimentale de la souris est incontestable. La médication paraît agir l'intermédiaire de l'organisme, en déterminant soit un arrêt du développement du microbe, soit une destruction totale du streptococque."

Ob das Prontosil direkt oder indirekt auf die Erreger wirkt, ist heute noch nicht zu entscheiden. Bemerkenswert ist jedoch, daß es im in-vitro-Versuch gegenüber Streptokokken keine besondere Wirkung zeigt. Es wirkt wie ein echtes Chemotherapeuticum nur im lebenden Organismus. Bei den Pneumokokken- und anderen Infektionen zeigte es keine nennenswerte Wirkung, spezifisch ist die Wirkung bei Streptokokkeninfektionen, übergreifend auch auf Staphylokokkeninfektionen. Diese Beobachtung spricht gegen eine unspezifische, allgemeine und indirekte Wirkung des Prontosils auf den Organismus, etwa eine unspezifische Aktivierung des Retikuloendothels.

In der Klinik bewährte sich das Prontosil bei schweren durch Streptokokken bedingten Halsentzündungen (septischen Anginen), bei Wundrose (Erysipel), Scharlach, Kindbettfieber (Puerperalsepsis) und zahlreichen anderen Streptokokkeninfektionen. In vielen Fällen wirkt es lebensrettend. In allen Fällen, in denen man fürchten muß, daß durch einen sehr raschen Zerfall vieler Streptokokken große Mengen von Giften frei werden und dadurch unerwünschte Nebenerscheinungen entstehen könnten, wird sich die gleichzeitige Anwendung eines antitoxischen Streptokokkenserums, z. B. des Streptoserins, zur Abbindung der Giftstoffe empfehlen.

Später gelang es unserer chemisch-medizinischen Zusammenarbeit, noch wesentlich besser wasserlösliche Verbindungen aufzufinden als das Prontosil. Unter diesen zeigte sich die als Prontosil „S“ bezeichnete Verbindung bei intravenöser Injektion noch wesentlich besser wirksam als das Prontosil. Das beruht z. T. darauf, daß sich das Prontosil nur zu 0,25 % in Wasser glatt löst, das Prontosil „S“ hingegen mindestens zu 4 %. Das Präparat zeichnet sich auch durch eine außerordentlich gute Verträglichkeit aus, z. B. kann man Mäusen pro 20 g Körpergewicht von einer 4%igen Lösung 1 cm³ intravenös, 2 cm³ subcutan, 1 cm³ per os injizieren. Subcutan und per os verabreicht, waren die Effekte bei Prontosil-„S“-Gaben etwa die gleichen wie bei Prontosil. Prontosil „S“ ist das Dinatriumsalz der 4' - Sulfonamid - benzol - azo - 1 - oxy - 7 - acetylaminonaphthalin-3,6-disulfonsäure.

Es wäre sehr wohl denkbar, daß sich in der Praxis für Prontosil und Prontosil „S“ wegen ihrer verschiedenen Löslichkeit und ihrer sonstigen verschiedenen Eigenschaften auch noch spezielle Indikationen herauschälen lassen werden. Die gute Wirksamkeit des Prontosil „S“ bei intravenösen und intramuskulären Injektionen ist bereits auch von der Klinik bestätigt worden.

II. Staphylokokken.

Neben den Streptokokken sind die Staphylokokken die für den Menschen gefährlichsten Eiterkokken und Wundinfektionserreger. Während man früher die Staphylokokken nach ihrem Farbbildungsvermögen in weiße, zitronengelbe und goldgelbe Staphylokokken unterschied, neigt man heute mehr der von *Neisser* durchgeführten Einteilung in Pyokokken und saprophytäre Kokken zu. Gegenüber der früheren stärkeren Bewertung der Farbstoffbildung legt man heute mehr Wert auf die Ferment- und Giftstoffproduktion als Kriterium für ihre Virulenz und Pathogenität. Denn die Einteilung in Aureus-, Citreus- und Albusarten sagt nichts über die pathogenitische Bedeutung dieser Stämme aus. Zur Differenzierung benutzt man heute die Prüfung des hämolytischen Vermögens und der Gelatineverflüssigung, die Prüfung der Fähigkeit, Milch und Plasma zur Gerinnung zu bringen. Ferner zieht man zur Unterscheidung die Agglutination und den Tierversuch heran. Um rasch eine Unterscheidung zwischen pathogenen und saprophytischen Kokken treffen zu können, sind eingehende Studien namentlich von *Gross* und *Klemkes* durchgeführt worden. Zur Bestimmung der hämolysierenden Fähigkeit findet namentlich die Kaninchenblutplatte Verwendung. Von großer praktischer Bedeutung scheint auch die Fähigkeit der Staphylokokken, Plasma zu koagulieren, zu sein. Zur Bestimmung dieser Eigenschaft benutzt man Natriumoxalatplasma von Kaninchen oder Citratplasma. Vielleicht hängt mit der Eigenschaft der Plasmagerinnung auch die Amyloidbildung zusammen, eine Erkrankung, die namentlich bei den chronischen Staphylokokkenerkrankungen auftritt und die sich darin äußert, daß es an den Stellen, wo die Staphylokokken im Organismus vernichtet und aufgeschlossen werden, zur Ablagerung besonderer Eiweißsubstanzen kommt, die dann zu schweren Schädigungen innerer Organe führen kann. Nach *H. Gross* soll auch zwischen Pathogenität und der Gelatineverflüssigung ein gewisser Parallelismus bestehen, ebenso zwischen Pathogenität und Milchkoagulation. Im Tierversuch zeigen pathogene Staphylokokken entzündliche Veränderungen und Nekrosen an der Injektionsstelle. Bei Staphylokokkeninfektionen ist der Krankheitsverlauf sehr wesentlich von dem Virulenzgrad der Kokken abhängig, außerdem natürlich wie bei jeder anderen Infektion vom Reaktionszustand des betroffenen Organismus. Auch gegen Staphylokokken ist der Körper in der Lage, Schutzstoffe zu bilden. Nach *H. Gross* erscheint es zweckmäßig, die Staphylokokken in folgende Gruppen bezüglich ihrer Pathogenität einzuteilen:

Tabelle II. Einteilung der Staphylokokken.

- Gruppe I: enthält solche Stämme, die auf der 5%igen Kaninchen- und Hammelblutagarplatte starke Hämolyse machen, lebend intracutan eingespritzt in der Kaninchenhaut große Nekrosen machen und Kaninchencitratplasma in 1—2 h zur Koagulation bringen. Vorkommen beim Menschen: Bei akuten Staphylokokkenerkrankungen der Haut, bei Karbunkeln, bei Phlegmonen, Osteomyelitis. Lokal: starke Gewebsschädigungen, allgemein: septisch toxische Allgemeinerscheinungen.
- Gruppe II: Stämme, die nur eine mittelstarke Hämolyse und mittelstarke Hautreaktionen wie Rötungen und Infiltrate erzeugen, aber keine Nekrosen, jedoch Kaninchenplasma koagulieren. Vorkommen beim Menschen: Bei subakuten und chronischen Eiterungsprozessen, bei Anginen, Cystitis, Pyelitis.
- Gruppe III: schließt alle übrigen Staphylokokken ein, die weder Hämolyse, noch nennenswerte Hautreaktionen, noch Plasmagerinnung bewirken. Fast stets für den Menschen apathogene Stämme.

Durch die bei den pathogenen Arten genannten Eigenschaften der Staphylokokken werden auch die typischen Krankheitsbilder bedingt, die eigenartigen Gewebsektosen bei Furunkeln, Karbunkeln, bei Osteomyelitis und das Amyloid. Die lebenden Kokken sind in erster Linie für die Eiterbildung verantwortlich, für die schweren Allgemeinerscheinungen die Toxine. Im Filtrat von Staphylokokkenkulturen lassen sich nämlich Gifte nachweisen, die die roten Blutkörperchen auflösen und die Leukocyten zerstören können, auch Hautnektosen und andere Gewebsektosen an der Injektionsstelle erzeugen, das Blutplasma zur Gerinnung bringen und sogar schließlich letal wirken können. Die häufigsten Staphylokokkeninfektionen der Haut treten uns in der Form von Furunkeln entgegen. Furunkel sind zirkumskripte, eitrig nekrotisierende Entzündungen um die Haarbälge der Haut; wenn mehrere Haarfollikel ergriffen sind, spricht man von einem Karbunkel. Das abgestorbene Gewebe stößt sich in Form der bekannten nekrotischen Pfropfe ab. Der entstandene Defekt heilt durch Granulationsgewebsbildung aus. Schreitet die Entzündung in breiter Ausdehnung in die Subcutis oder in die Bindegewebssepten der Gewebe usw. fort und zeigt sie Neigung zu rascher eitriger Einschmelzung und Nekrotisierung des Gewebes, so haben wir das Bild der Phlegmone vor uns. Die Ausbreitung der Entzündung auf die Lymphbahnen — die Lymphangitis — kann zur Entzündung und eitriger Einschmelzung der Lymphdrüsen führen.

Auch die akute Knochenmarkseiterung, die Osteomyelitis, wird in den weitaus häufigsten Fällen durch Staphylokokken hervorgerufen. Die Infektion befällt hauptsächlich die Knochen der Jugendlichen, insbesondere zwischen dem 13. und 17. Lebensjahr, also die wachsenden Knochen, und zwar mit Vorliebe die langen Röhrenknochen Femur und Tibia, seltener kommt sie auch an den platten Knochen vor. Die Infektion erfolgt, abgesehen von direkten Verletzungen des Knochens, z. B. bei komplizierten Frakturen oder Schußverletzungen, vom Blut aus, in welches die Bakterien von einem kleinen Furunkel aus, von einer kleinen Verletzung oder den Tonsillen, von der Lunge bzw. vom Darm aus gelangen. Infolge der eigenartigen Giftwirkung der Staphylokokken kommt es zum Absterben, einer Nekrose, der Knochensubstanz. Bricht der Eiterungsprozeß nach außen durch, so entstehen Fisteln. Bei längerem Bestehen der Eiterungsprozesse kommt es zu der erwähnten Amyloidbildung in den inneren Organen. Am Felsenbein tritt eine Zerstörung des Knochens nicht selten in Verbindung mit einer durch Staphylokokken bedingten Mittelohreiterung auf. Sekundärherde finden wir bei lokalen Staphylokokkeneiterungen, besonders in Lymphdrüsen, wo es zu eitriger Einschmelzung kommt, ferner in den Lungen in Form von Abscessen. Relativ oft finden sich Ausscheidungsprozesse in den Nieren. Auch im Herzmuskel und in der Prostata sind Staphylokokkenabscesse nicht selten.

Bei Staphylokokkenkrankungen kommt eine aktive Immunisierung durch Vaccinebehandlung in Frage. Vaccine kann man aus den gewonnenen Keimen für jeden Fall spezifisch herstellen. Es gibt aber auch fertige Vaccinen im Handel. Zur Behandlung der Staphylokokkenosteomyelitis sind wegen des hohen Antitoxingehaltes Seren von Rekonvaleszenten empfohlen worden, jedoch ist eine Serumtherapie bisher allgemein noch nicht eingeführt.

Chemotherapeutisch hat man seit langer Zeit bei Staphylokokkeninfektionen Silberverbindungen wie auch bei anderen Sepsisformen angewendet. Eindeutige Erfolge sind jedoch meist nicht erzielt worden. Kritische Beobachter glauben bisweilen sogar Verschlechterungen gesehen zu haben. Eine gewisse Wirkung zeigen Zinnverbindungen.

Goldverbindungen leisten bei Staphylokokkenallgemeinfektionen nicht mehr als bei Streptokokkeninfektionen. Hingegen haben sich bei Staphylokokkenallgemeinfektionen auch Azoverbindungen recht gut bewährt. Prontosil zeigte eine günstige Wirkung bei Staphylokokkeninfektionen der Kaninchen. Die Wirkung zeigte sich bei akut verlaufenden Infektionen mit Nieren- und Herzmuskelabscessen, indem dieselben kleiner blieben und zu narbiger Abheilung neigten. Bei chronischen mit Gelenkschwellungen einhergehenden Staphylokokkeninfektionen kam es ebenfalls zu günstigen Beeinflussungen der Gelenkabscesse. Sowohl durch tägliche intravenöse Gaben als auch durch subcutane und perorale Verabreichung wurden bei Staphylokokkeninfektionen der Kaninchen Heilerfolge erzielt, wenn auch nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit und Sicherheit wie bei Streptokokkeninfektionen. — Auch in der Klinik hat sich die Wirkung des Prontosil bei schweren Staphylokokkeninfektionen nachweisen lassen. Ebenso wie das Prontosil verhält sich das leichter lösliche Prontosil „S“.

III. Pneumokokken.

Die Pneumokokken sind die häufigsten Erreger der Lungenentzündungen. Da sich Pneumokokken auch sehr häufig auf den Schleimhäuten gesunder Menschen fanden, neigte man früher der Annahme zu, daß Lungenentzündungen dann zur Entwicklung kämen, wenn durch eine Schädigung des Organismus, z. B. Erkältungen, die Ansiedlung der Pneumokokken, die Ausbreitung der Kokken und ihr Eindringen in tiefere Gewebsschichten begünstigt würde. Auf der anderen Seite neigen neuerdings viele Forscher mehr zu der Annahme, daß die Pneumonien hauptsächlich von außen durch bestimmte Pneumokokkentypen hervorgerufen würden. Denn in den letzten Jahren ist es den Arbeiten namentlich deutscher und amerikanischer Forscher gelungen, bei bestimmten Formen von Lungenentzündungen bestimmte Typen von Pneumokokken nachzuweisen. Zur Differenzierung der verschiedenen Pneumokokken erwies sich die serologische Reaktion als am brauchbarsten. Die Typen I und II sind die häufigsten Erreger der sogenannten Lappenpneumonien; sie finden sich ferner bei Brustfelleiterungen, bei Hirnhautentzündungen, Bauchfelleitungen und Mittelohrentzündungen. Die Typen I und II lassen sich morphologisch und kulturell nicht, sondern nur serologisch unterscheiden. Der Typus III der Pneumokokken ist der *Pneumococcus mucosus*, so genannt wegen der schleimigen Beschaffenheit seiner Kolonien auf künstlichen Kulturen. Er findet sich hauptsächlich als Erreger von akuten Mittelohrentzündungen. Den scharf charakterisierten Typen I, II und III steht die große Gruppe der Pneumokokken X gegenüber, die sich namentlich bei herdförmigen Lungenentzündungen, den sogenannten Bronchopneumonien, findet, ferner bei Luftröhrenkatarrhen usw. Man hat versucht, die Gruppe X noch weiter zu unterteilen, was aber bisher von geringer praktischer Bedeutung ist.

Gegen die Typen I und II gibt es therapeutisch brauchbare Seren.

Auch eine aktive Immunisierung gegen die Typen I und II ist erfolgversprechend. Welche Erfolge auch im Tierversuch durch eine aktive Immunisierung zu erzielen sind, sei in einem Versuch (Seite 663) erläutert, in dem wir die Tiere 14 Tage lang vor der Impfung mit einem sterilen Extrakt aus Pneumokokken vorbehandelt hatten.

Der Versuch zeigt, daß die nicht vorbehandelten Kontrollen sämtlich der Infektion erlagen, die vorbehandelten Tiere hingegen fast sämtlich die Infektion überwandten. Alle Tiere waren gleichmäßig mit derselben Dosis intraperitoneal infiziert.

Die Sterblichkeit an Lungenentzündungen ist nach den Mitteilungen *Gundels* bei uns in manchen Jahren höher als die Sterblichkeit an Tuberkulose. Die Erkrankungen, die durch Pneumokokken der Gruppe X hervorgerufen werden, sind für Kinder und ältere Leute nicht weniger gefährlich als die durch den Typus I und II bedingten Lappenpneumonien bei Jugendlichen.

In der Praxis war bei Pneumonien des Menschen seit langem die gute Wirkung von Chinin bekannt, aber man konnte sich zuerst nicht darüber klar werden, ob es sich um eine kausale oder symptomatische Therapie handelte, bis es *Morgenroth* und *Halberstädter* gelang, die chemotherapeutische Wirkung von Chinin und Chininderivaten zuerst bei Trypanosomen und später auch bei Pneumokokken im Mäuseversuch nachzuweisen. Besser als Chinin wirkte das Hydrochinin und dieses wurde übertroffen durch die Wirkung des nächst höheren Homologen, das Äthylhydrocuprein oder Optochin.

Die in Öl gelöste Optochinbase zeigte eine bessere Wirkung als die wäßrigen Lösungen der schwefelsauren oder salzsauren Salze des Äthylhydrocupreins. Die Wirkung des Optochins ließ sich in den Versuchen von *Morgenroth* und *Levy* nicht nur bei prophylaktischer Behandlung gleichzeitig mit der Infektion nachweisen, sondern z. T. auch bereits bei in voller Entwicklung befindlicher Krankheit. Die zum Erfolge notwendige Dosis betrug nach den genannten Autoren etwa die Hälfte bis ein Viertel der Dosis tolerata. In eigenen Versuchen kamen wir jedoch nicht zu gleich günstigen Ergebnissen, was durch die Unterschiede der verwendeten Erreger bedingt sein könnte. Eine etwa gleiche Wirkung wie die in Öl gelöste Optochinbase soll durch den Salicylsäureester des Optochins erzielt worden sein. *Neufeld* und *Engwers* konnten die Pneumokokkenwirkung des Optochins auch am Meerschweinchen nachweisen, die an Pneumokokken-Bronchopneumonien erkrankt waren.

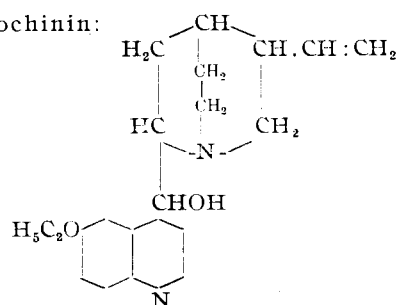
Die Wirksamkeit des Optochins gegenüber Pneumokokken war auch in vitro nachweisbar. *Wright* wies darauf hin, daß die Wirksamkeit des Optochins auch in eiweißhaltigen Körperflüssigkeiten wie Serum erhalten blieb. Die Wirkung des Optochins gegenüber Pneumokokken war wesentlich höher als bei Streptokokken und anderen Bakterien. Das Chinin selbst sowie das Hydrochinin zeigten hingegen keine so beträchtliche bakterizide Wirkung gegenüber Pneumokokken, auch die

höheren Homologen des Hydrocupreins, seine Isopropyl-, Isobutyl- und Isamyl-Verbindungen standen dem Optochin an Wirkung nach. Weitere Versuche zeigten, daß zu einer Pneumokokkenwirkung stets der intakte Chinuclidinkern erforderlich ist. Die spezifische Wirksamkeit des Optochins erstreckte sich, wie die Untersuchungen von *Moore* und anderen zeigten, auf die verschiedenen Pneumokokkentypen.

Zur Behandlung lokaler Pneumokokkenkrankungen, vor allem des *Ulcus serpens corneae*, einer durch Pneumokokken verursachten Hornhauterkrankung des Auges, wird das Optochin noch heute verwendet. Zur Behandlung von Pneumonien und anderen Pneumokokkenkrankungen hat es sich aber auch in der Klinik nicht einbürgern können, zumal wegen der gelegentlich bei Optochinbehandlung beobachteten Sehnervenstörung. Deshalb wandte sich die Klinik später wieder dem Chinin zu, von dem *Gundel* zudem zeigen konnte, daß es in vitro eine immerhin nicht unbeachtliche bakterizide Wirkung gegenüber Pneumokokken zeigte und unter bestimmter Versuchsanordnung sogar eine geringe Wirkung im Tierversuch erkennen ließ. Als besser wirksam als Chinin erwies sich nach *Gundel* im Tierversuch das Cardiazol-Chinin, ein Präparat, das als pneumokokkenwirksame Komponente das Chininum lacticum enthält.

Die Bemühungen, zu weniger giftigen Präparaten zu kommen, führten *Gundel* weiterhin zur Auffindung des Äthylapochinins. Er konnte feststellen, daß das bereits 1895 von *Lippmann* und *Fleißner* hergestellte Äthylapochinin eine relativ gute Pneumokokkenwirkung besitzt bei wesentlich besserer Verträglichkeit als das Optochin.

Äthylapochinin:



Pneumokokkenversuch vom 16. IV. 35.

3mal vorbehandelt: subcutan mit Extrakt aus Pneumokokken Typ 1 am: 16. IV. 35 — 23. IV. 35 — 26. IV. 35. 8 Tage nach der letzten Vorbehandlung initiiert am 3. V. 35 mit 0,3 cm³ 1:1000 intraperitoneal (24stünd. Serumbouillonkultur des *Pneumococcus* Typ 1).

Nr.	Präparat			Zahl der Behandl.	Art der Behandl.	4. V.	5. V.	6. V.	7. V.	8. V.	9. V.	10. V.	11. V.
	Nr.	%	Dos.										
1	8823b	Orig.	0,1	3mal	s.c.	krkl.	+	m.	m.	m.	m.	m.	m.
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24	Endkontrollen					m.	schw.	+					
25													
26													

m = munter, schw. = schwer krank, krkl. = kränklich, kr. = krank, + = tot.

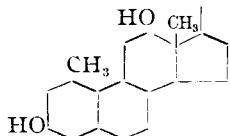
Das n-Propyl-apochinin zeigte zwar im Reagensglas eine dem Optochin ebenbürtige Wirkung, versagte aber im Tierversuch. Ebenso erwiesen sich im Tierversuch n-Butyl-, n-Hexyl- und n-Octyl-apochinin als wirkungslos.

Angeregt durch die Studien *Gundels* und seiner Mitarbeiter haben auch amerikanische Autoren (*Mac Lachlan* und Mitarbeiter) weitere Chininderivate auf ihre chemotherapeutische Wirkung untersucht und erwarten, daß nach ihren Untersuchungen neben dem Äthylapochinin dem Oxyäthylhydrocuprein eine praktische Bedeutung zukommen könnte.

Die Erkenntnis, daß Chininsalze bei Pneumokokkeninfektionen eine gewisse Wirkung entfalten, führte auch dazu, daß Kombinationen von Chinin mit einem Antipyreticum versucht wurden. *Hegler* wies 1931 darauf hin, daß die Kombination von Chinin und Pyramidon bessere Erfolge als Chinin allein gewährleistet. Als eine besonders wirksame Kombination erwies sich die Kombination von Chinin und Novalgin, das als Novalgin-Chinin im Handel ist und über dessen gute Wirkung von *Offelein* berichtet wurde. Auch bei Grippe und anderen Infektionen soll sich diese Kombination als wirksam erwiesen haben.

Da nach den Untersuchungen *Neufelds* Pneumokokken in vitro durch Galle und gallensaure Salze aufgelöst werden, sind diese Substanzen auch für chemotherapeutische Zwecke versucht worden. Über solche Versuche ist von *Castellano*, *Barjot* und *Hilgermann* berichtet worden. Als ein weiteres bei Pneumokokkeninfektion wirksames Präparat ist neuerdings von *E. Ziegler* die Dehydrocholsäure empfohlen worden, die sich nach *Ziegler* besonders durch ihre Ungiftigkeit auszeichnet und z. B. gegenüber der Taurocholsäure 220mal weniger hämolytisch wirkt. Unseren Erfahrungen nach besitzt die Dehydrocholsäure im Tierversuch am pneumokokkeninfizierten Tier keinen deutlich nachweisbaren Effekt.

Dehydrocholsäure: CH_3
 $\text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$



Ganz neuerdings hat *Feldt* über chemotherapeutische Versuche mit Gold bei Pneumokokkeninfektionen berichtet und gibt an, mit neuartigen Goldverbindungen weit bessere Resultate zu erzielen als mit Optochin und Äthylapochinin. Während das anorganische Goldnatriumthiosulfat wirkungslos war, zeigten Solganal und Solganal B bei Typ I eine gewisse, jedoch unregelmäßige Wirkung, bei Typ II eine noch unsicherere Wirkung. Bessere Wirkungen zeigten das Auro-Detoxin und andere Goldverbindungen mit Derivaten von Keratinabbauprodukten. Ähnliche Goldverbindungen von peptidhaltigen Keratinen waren zuerst 1930 von *Ripke* dargestellt und von uns geprüft worden. Die Wirkung zeigte sich in den Versuchen von *Feldt* bei intraperitoneal mit Pneumokokken infizierten Mäusen, die 1–24 h nach der Infektion subcutan oder intravenös behandelt wurden. Besonders eindrucksvoll soll die Kombination des Präparates bei gleichzeitiger Anwendung von Pneumokokkenserum gewesen sein. Als am besten wirksam erwies sich nach *Feldt* die gleichzeitige Behandlung mit intravenösen Serum- und subcutanen Goldinjektionen. Eine nicht mehr heilende Dosis von Serum und Goldverbindung konnte bei Kombination noch völlige Heilung erzielen.

Auch nach unseren eigenen Erfahrungen sind bei der Mäusepneumokokkensepsis Goldverbindungen bisher nicht

übertroffen worden. Die besten Ergebnisse erzielten wir selbst ebenfalls mit Goldverbindungen, und zwar besonders mit einer gut in Wasser löslichen und stabilen Goldkomplexverbindung. Bei den für Mäuse pathogenen Pneumokokkentypen I und II erzielten wir damit im Tierversuch sowohl bei intravenöser als auch bei subcutaner Verabreichung eine das Optochin und Äthylapochinin erheblich übertreffende Wirkung.

Das Prontosil zeigte bei Pneumokokken von Typ I und II keine Wirkung, hingegen eine deutliche chemotherapeutische Wirkung bei Mäusen, die mit Pneumokokken Typus III, dem *Pneumococcus mucosus*, infiziert worden waren. Bei Pneumokokken des Typ I und II ließ sich mit Prontosil „S“ ein gewisser chemotherapeutischer Effekt nachweisen, besonders jedoch wieder gegenüber dem *Pneumococcus mucosus*, der sich chemotherapeutisch den Azoverbindungen gegenüber ganz so wie ein *Streptococcus* verhält.

Da wir bei Pneumokokkeninfektionen — ausgenommen vielleicht gegenüber dem *Pneumococcus mucosus* — noch keine gleich wirksamen Chemotherapeutica besitzen wie bei Streptokokkeninfektionen, ist es angezeigt, die Chemotherapie mit der Serumtherapie bzw. der aktiven Immunisierung zu kombinieren. Chemotherapie und Serumtherapie schließen einander nicht aus, sie sollen sich ergänzen. Ich habe die Zuversicht, daß es dem Chemiker noch einmal gelingen wird, die Immunstoffe aus dem Blut bzw. den Geweben immunisierter Tiere zu isolieren und zu reinigen, vielleicht sogar synthetisch herzustellen.

IV. Tuberkulose und Lepra.

Für die Tuberkulose des Menschen sind 2 Typen des Tuberkelbazillus von Bedeutung, die von *Robert Koch* entdeckt wurden, dessen fundamentale Erkenntnisse auf diesem Gebiet gerade in diesem Jahr von der gesamten wissenschaftlichen Medizin der ganzen Welt gebührend gewürdigt worden sind. Von diesen beiden für die Tuberkulose des Menschen bedeutungsvollen Typen spielt der Typus *humanus* die entscheidende Rolle, während Infektionen mit dem Typus *bovinus* selten sind. Die weitaus häufigste Form der beim Menschen zu beobachtenden Tuberkuloseinfektion ist die Lungentuberkulose, die durch Einatmen von Tuberkelbazillen zustande kommt. Die Übertragung erfolgt am häufigsten direkt von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion beim Husten und Sprechen eines Menschen mit offener Tuberkulose. Unter offener Tuberkulose versteht man eine Lungentuberkulose, bei der die Tuberkelbazillen in großen Mengen von dem erkrankten Individuum ausgeschieden werden. Dies ist am häufigsten dann der Fall, wenn ein Zerfallsherd in der Lunge, eine Kaverne, mit den Luftröhren in Verbindung tritt und aus dem tuberkulösen Herd die hier massenhaft vorhandenen Tuberkelbazillen nach außen gelangen. Daß auf diesem Ausscheidungsweg beförderte Tuberkelbazillen auch noch für den Erkrankten selbst gefährlich werden können, geht daraus hervor, daß auf diese Weise in der Regel eine Kehlkopf-tuberkulose zustande kommt oder durch Verschlucken bazillenhaltigen Sputums sekundär eine Darmtuberkulose. Wenn man sich einmal darüber klar wird, welche Mengen von Tuberkelbazillen in der Wandung einer solchen Lungenkaverne sitzen, oft in einem mikroskopisch kleinen Bezirk Tausende und aber Tausende, in einer solchen Höhle aber insgesamt Millionen, vielleicht Milliarden hochinfektöser Bazillen, dann wird erst begreiflich, welche Gefahr ein einzelner Mensch in diesem Krankheitsstadium für seine Umgebung darstellt, etwa ein Lehrer für seine Klasse oder ein solcher Kranker für die Familie, bei Menschenansammlungen in Kasernen, Gaststätten, Theatern, Bahnen usw. Solange es nicht gelingt, diese primären Infektionsstellen zu verstopfen, ist das Bemühen um irgendeine Therapie der Tuberkulose fast sinnlos. Die Infektion durch tuberkelbazillenhaltige Tröpfchen oder tuberkelbazillenhaltigen Staub ist also die weitaus häufigste, dabei können die Tuberkelbazillen von lungenkranken Menschen aber in selteneren Fällen auch von erkrankten Tieren, z. B. Rindern, stammen. Ferner ist die Aufnahme der Tuberkelbazillen auf dem Ernährungswege möglich, eine Infektion durch tuberkel-

bazillenhaltigen Staub, eine Schmutz- und Schmierinfektion der Kinder oder eine Infektion durch Milch von tuberkulösem Vieh.

Durch Ansiedlung der Tuberkelbazillen in der Lunge oder in anderen Geweben kommt es zur Bildung eines spezifischen Granulationsgewebes, das in den zentralen Partien unter der Einwirkung des Tuberkelbazillengiftes abstirbt. Die Tuberkuloseherde sind merkwürdigerweise sehr gefäßarm, im Gegensatz zu vielen anderen Entzündungsgeweben. Deshalb ist es aber auch besonders schwer, chemotherapeutisch an größere, gefäßlose tuberkulöse Herde heranzukommen. Daß der Mensch Schutzstoffe gegen die Tuberkelbazillen bilden kann, steht außer Frage. Über die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung gegen die Tuberkuloseinfektion sind die Akten noch nicht geschlossen. Sicher ist bisher nur, daß der Tuberkulinreaktion eine große diagnostische Bedeutung zukommt.

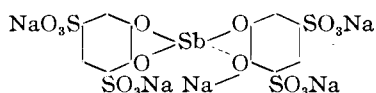
In der Chemotherapie der Tuberkulose spielen bisher Goldverbindungen die größte Rolle. Die Anwendung von Goldpräparaten im Tierversuch gründet sich auf die experimentellen Arbeiten *Mollgaards*, die später durch *Madsen* und *Morch* (*Acta tuberc.* 299) bestätigt werden konnten.

In die Klinik wurde das von *Mollgaard* als wirksam gefundene Sanocrysin (= Natriumaurothiosulfat) von *Secher* eingeführt. Auch andere Goldverbindungen, wie Aurophos (Natrium-Golddoppelsalz einer aminoarylphosphinigen Säure und der unterschwefligen Säure), Triphal (aurothiobenzimidazolcarbonsaures Natrium), Lopion (auroallylthioharnstoffbenzoesaures Natrium) sind erfolgreich in der Tuberkulosebehandlung verwendet worden. Ganz neuerdings ist von *Schröder-Schömborg* über gute Erfolge der Goldtherapie bei der menschlichen Tuberkulose berichtet worden, und zwar mit Solganal B, das besonders in Form von Solganal B oleosum wirksam sein soll. Solganal B oleosum ist eine ölige Suspension von Solganal B in Mandelöl. *Schröder* und *Siegmund* sind der Ansicht, daß diese Goldverbindung nicht direkt parasitotrop wirkt, sondern indirekt durch eine Aktivierung des gesamten Mesenchyms. *Schröder-Schömborg* wendete die Goldtherapie auch erfolgreich in Kombination mit der Vaccinetherapie an.

Eine gewisse Wirkung bei der menschlichen Tuberkulose sollen auch Guajacol und Gemische von Phenolen, die hauptsächlich Guajacol, Kreosol und Kresol enthalten, gezeigt haben. Ein einigermaßen sicherer chemotherapeutischer Effekt ließ sich jedoch mit diesen Substanzen experimentell bei tuberkulösen Tieren nicht nachweisen, so daß *Brode* und andere die Wirkung dieser Phenolderivate bei Tuberkulose als unspezifisch ansehen.

In experimentellen Versuchen wurde bei tuberkuloseinfizierten Tieren eine gewisse Wirkung von Pyridinabkömmlingen und den Azinfarbstoffen Safranin und Tanninheliotrop und des basischen Indulinfarbstoffes Indaminblau extra von *Hesse* und *Meißner* festgestellt. Über Erfahrungen am Menschen liegen mit diesen Substanzen jedoch noch keine Ergebnisse vor.

Bei Lepra haben sich bisher Chaulmoograpräparate am besten bewährt; auch dem Trypanblau, also einem sauren Azofarbstoff, wird eine gewisse Wirkung zugeschrieben. Auch mit Antimonverbindungen sind bisweilen gewisse Erfolge erzielt worden; *de Souza* berichtet über die Wirkung von Fuadin.



V. Coli, Typhus, Paratyphus.

Zur Chemotherapie der Infektionen der Harnwege, insbesondere mit Colibazillen, sind die erwähnten Azoverbindungen Pyridium, Neotropin und Serenium empfohlen worden. Experimentell begründete Unterlagen für diese Indikationen fehlen jedoch.

Eine Chemotherapie der typhösen und paratyphösen Erkrankungen gibt es bis heute nicht. Man hat eine chemotherapeutische Behandlung von Typhus und Paratyphus-bazillenausscheidern versucht, bei denen sich die Bazillen vorwiegend in der Gallenblase halten. Aber auch hier ist man noch nicht zu befriedigenden Ergebnissen gekommen. *Uhlenhuth* und *Messerschmidt* konnten im Experiment bei Kaninchen feststellen, daß einigen Triphenylmethanfarbstoffen, z. B. dem Methylviolett und dem Fuchsin, eine gewisse Wirkung zukommt. Alle diese Substanzen haben jedoch bisher wegen schlechter Verträglichkeit keine praktische Verwendung gefunden. Auch Rivanol und andere Acridinfarbstoffe, die von *Jöten* und *Pfannenstiel* geprüft wurden, führten bisher nicht zu befriedigenden Ergebnissen. *Stuber* verwendete experimentell mit Erfolg Hg-Cystin bzw. Cystein; in die Gallenblase mit Typhus infizierte Kaninchen blieben nach *Stuber* nach 10–14tägiger Fütterung bazillenfrei. Klinisch scheinen die Ergebnisse nach den Angaben *Uhlenhuths* auch nicht befriedigend ausgefallen zu sein. Bessere Ergebnisse wurden nach *Kaewel*, *Kühn* und *P. Krause* mit Salyrgan erzielt, einer komplexen Quecksilberverbindung, die salicyllallylamid-o-essigsäures Natrium enthält. *Ellinger* und *Adler* verwendeten bei experimentellem Mäusetyphus mit einigem Erfolg Palmitinsäurephenylester.

VI. Milzbrand, Rotlauf, Maltafieber, Banginfektion.

Zu erwähnen ist noch, daß das Salvarsan und andere Arsenobenzolverbindungen eine gewisse chemotherapeutische Wirkung bei der experimentellen Milzbrand- und Rotlaufinfektion gezeigt haben (*Schuster*, *Becker*, *Kolle*). *Kolle* stellte bei der experimentellen Rotlaufinfektion der Maus als wirksamste Verbindung ein Hexaaminoarsenobenzol fest. Als gut wirksam bei der experimentellen Rotlaufinfektion fanden wir ferner einige Goldverbindungen und einige neuartige Arseno- sowie Arsenostibioverbindungen. Neosalvarsan ist bei Brucellosen — dem Maltafieber und der Bang-Infektion — empfohlen worden. Doch hat dieses ebenso wie einige empfohlene Silber- und Goldverbindungen Thionin, Methylviolett und Pyronin in der Praxis nicht restlos befriedigt. Erwähnenswert ist, daß Thionin gegenüber Abortus-Bang-Bazillen in vitro eine erhebliche Hemmungswirkung zeigt, hingegen nicht gegenüber dem Erreger des Maltafiebers. Neuerdings berichtete *Mühlens* in einem Vortrag auf der Frankfurter Wissenschaftlichen Woche⁵⁾ über eine Wirkung der Arsenostibioverbindung Sdt 386 B bei Bang-Infektionen.

VII. Gasbrand.

Über Erfolge der experimentellen Chemotherapie des Gasbrandes hat *Bieling* berichtet. Auf Grund von Reagensglasversuchen war er zu der Erkenntnis gekommen, daß die gebräuchlichsten Chinaalkaloide, Chinin und Optochin, nur eine geringe Wirkung auf die Gasbrandbazillen ausüben. Hingegen zeigten die höheren Homologen eine bedeutende Hemmungswirkung, die ihr Maximum bei der Isooctylverbindung, bei Vucin, erreichten, um bei der Decylverbindung wieder abzusinken.

Ebenso wie im Reagensglasversuch gelang es *Bieling* auch bei der Gasbrandinfektion beim Meerschweinchen mit den höheren Homologen der Hydrochinreihe die Vermehrung und Giftproduktion der Gasbrandbazillen zu hemmen und sogar zum Teil das Angehen der Infektion ganz zu verhindern. Nach Angaben von *Bieling* konnte eine Vucinlösung 1:100 und 1:200 1 bis 2 h nach der Infektion den bereits in raschem Fortschreiten begriffenen infektiösen Prozeß noch aufhalten. Andere Autoren wie

⁵⁾ Vgl. diese Ztschr. 47, 747 [1934].

Ritz, Schloßberger und Klose erhielten jedoch keine gleich günstigen Ergebnisse wie Bieling. Bei schweren Gasbrandinfektionen, wie sie im Feld nach Granatverletzungen häufig waren, haben jedenfalls die erwähnten Verbindungen keinen ausreichenden Schutz gegeben, so daß eine wirksame Chemotherapie der Gasbrandinfektionen des Menschen bis heute leider noch nicht möglich ist. Neuerdings hat man mit Gasbrandseren beachtliche Resultate erzielt.

VIII. Tropische bakterielle Infektionen.

Bei einer in tropischen Gegenden auftretenden bakteriellen Infektion, dem venerischen Granulom, ist seit längerem die Wirkung von Brechweinstein bekannt. Als Erreger des venerischen Granuloms wurden von Donovan und Siebert Kapselbakterien, ähnlich dem Friedländerschen Pneumobazillus, festgestellt. Besser als Brechweinstein wirken bei dieser tropischen bakteriellen Infektion Neostibosan, insbesondere Fuadin.

Auch bei dem Rhinosklerom, einer von den Nasenschleimhäuten ausgehenden und zu geschwulstartigen Wucherungen führenden bakteriellen Infektion, die besonders in Osteuropa auftritt, und auch durch Kapselbazillen, den *Bazillus rhinoskleromatis*, bedingt ist, soll Fuadin wirksam sein.

Bei Febris maculosa intermittens, einer ätiologisch noch unklaren Infektion, bei der möglicherweise Meningokokken bzw. Gonokokken eine Rolle spielen, soll nach Mitteilung von Sincke das bereits erwähnte neuartige Arsenantimonpräparat Sdt 386 B Wirkung gezeigt haben.

Bei anderen bakteriellen Infektionen sind bis heute keine nennenswerten chemotherapeutischen Effekte beobachtet worden.

Neuerdings ist auch mehr und mehr unsere Aufmerksamkeit auf die Bedeutung von Vitaminen bei den Infektionskrankheiten gelenkt worden, die ja auch zum Teil bereits synthetisch hergestellt werden können. Es ließ sich feststellen, daß das Vitamin A eine günstige Wirkung bei verschiedenen Infektionen zeigt. Die Wirkung des Vitamin A ist wahrscheinlich so zu erklären, daß es die Körper vor dem Eindringen von Bakterien durch die Epithelien, z. B. von der Haut, den Luftwegen usw. schützt. Ganz neuerdings glauben Euler, Söder und Malmberg im Vitamin C noch einen anderen, anscheinend vitaminartigen Stoff festgestellt zu haben, der Meerschweinchen vor Pneumonien schützen kann.

Die Sepsis, mit der man der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen bisher gegenüberstand, muß überwunden werden. Die ersten Breschen sind geschlagen. Die Therapie der Infektionskrankheiten wird aber erst auf gesicherte Grundlagen gestellt werden können, wenn die Medizin durch noch engere Zusammenarbeit von Chemikern und Medizinern aus dem jetzigen Zustand der Unexaktheit herausgehoben wird. Wie die gesamte ätiologische Erkenntnis der Infektionskrankheiten auf der experimentellen Arbeit Robert Kochs beruht, wird auch einst die gesamte Therapie der bakteriellen Infektionskrankheiten auf exakt experimentell gewonnenen Kenntnissen aufgebaut werden. Aber nur mühsam Schritt für Schritt vordringende Arbeit wird uns weiterhelfen, die Menschheit allmählich von der Geißel der Infektionskrankheiten zu befreien. Unserer Medizin fehlt noch viel von der Exaktheit anderer Naturwissenschaften, namentlich der Physik und Chemie. Nur deshalb ist es auch möglich, daß bisweilen so viele widersprechende Ansichten bezüglich der Therapie einer Krankheit vertreten werden, und jeder Laie glaubt, ein neues besseres Rezept zu haben. Noch liegt alle Arbeit vor uns, aber wir sehen den Weg und

dürfen uns trotz aller Mühseligkeit und Widerstände nicht davon abbringen lassen, da wir ihn als richtig erkannt haben. Wir können allen Feinden einer sich mühsam zur richtigen Erkenntnis durchringenden Wissenschaft, allen Kurpfuschern und Scharlatanen keinen größeren Dienst erweisen und unserem Volk und der gesamten leidenden Menschheit keinen größeren Schaden zufügen, als wenn wir müßig und feig die Hände in den Schoß legen würden. Nur dadurch, daß wir diese Probleme anpacken, ergibt sich überhaupt erst die Möglichkeit, daß sie gelöst werden.

Literatur.

- Anselm. Unsere Erfahrungen mit Prontosil bei Puerperalfieber. Dtsch. med. Wschr. **61**, 264 [1935].
- Becker. Neue Gesichtspunkte in der Milzbrandtherapie, Dtsch. med. Wschr. **38**, Nr. 12 [1912].
- Bieling. Über die experimentelle Chemotherapie des Gasbrandes, Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. **27** [1918].
- Bühmann. Die Wirkung einiger Chinolinderivate auf Pneumokokken und Streptokokken in vitro, Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. **84**, 300 [1935].
- Domagk. Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Vernichtung von Infektionserregern und die Entstehung des Amyloids, Virchow's Arch. pathol. Anat. Physiol. **235** [1924]. — Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen, Dtsch. med. Wschr. **61**, 250 [1935].
- Eisenberg. Untersuchungen über halbspezifische Desinfektionsvorgänge. 1. Mitteilung: Über die Wirkung von Farbstoffen auf Bakterien. Vitalfärbung, Entwicklungshemmung, Zbl. Bakteriell., Parasitenkunde Infektionskrankh. **71** [1913].
- Euler, Söder u. Malmberg. Die Wirkung des Nahrungsfaktors J auf die Entwicklung der Pneumonie bei Meerschweinchen, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **116** [1935].
- Feldt. Chemo- und Serumtherapie der Pneumokokkeninfektionen, Dtsch. med. Wschr. **61**, 593 [1935]. — Chemotherapeutische Versuche mit Gold, Klin. Wschr. **5**, 299 [1926]. — Chemotherapeutische Versuche mit Gold. 2. Mittlg.: Die Wirkungsweise von Goldpräparaten im infizierten Tier, Klin. Wschr. **6**, 1136 [1927]. — Chemotherapeutische Versuche mit Gold. 3. Mittlg.: Die Behandlung der Pasteurella-Infektion mit Goldverbindungen, Klin. Wschr. **7**, 1034 [1928]. — Über Arzneifestigung von Spirochäten im Tierversuch, Klin. Wschr. **11**, 1378 [1932].
- Foerster. Sepsis im Anschluß an ausgedehnte Peritonitis. Heilung durch Streptozon, Zbl. Haut- u. Geschlkrh. **45**, 549 [1933].
- Gantenberg. Streptozon, Dtsch. med. Wschr. **61**, 284 [1935].
- Gmelin. Zur Chemotherapie des Erysipels im Kindesalter, Münch. med. Wschr. 1935, Nr. 6, S. 221.
- Gottschlich. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Herausgegeben v. Kolle, Krause und Uhlenhuth. Verlag Fischer-Jena, Urban u. Schwarzenberg, Berlin, Wien.
- Greenbaum. Three cases of granuloma inguinale treated with fuadin, Referat Zbl. Haut- u. Geschlkrh. **49**, 282 [1934].
- Grütz. Beitrag zur Kenntnis der infektiös-toxischen Erythema exsudativum multiforme ähnlichen Exantheme, Med. Klinik 1934, Nr. 2, S. 52. — Erythema exsudativum multiforme bullosum faciei colli et extremitatum, Zbl. Haut- u. Geschlkrh. **49**, 300 [1934].
- Gundel. Die ansteckenden Krankheiten. Verlag Thieme-Leipzig 1935.
- Gundel u. Seitz. Chemotherapeutische Untersuchungen über das Cardiazol-Chinin, Klin. Wschr. **12**, 1083 [1933]. — Experimentelle Untersuchungen über die Chemotherapie von Pneumokokkeninfektionen mit neuen, noch nicht in die Therapie eingeführten Chininpräparaten, Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. **80** [1933].
- Hesse u. Meißner. Studien zur Chemotherapie der Tuberkulose, Arch. exp. Pharm. und Path. **159**, 676 [1931].
- Hilgermann. Die Chemotherapie der Pneumokokkeninfektionen, Z. ges. exp. Med. **74** [1930].
- Imhäuser. Über die Behandlung septischer Erkrankungen mit Prontosil, Med. Klinik 1935, Nr. 9, S. 282.

- Jötten u. Pfannenstiel. Die tierexperimentellen Grundlagen zur Behandlung von Typhus und Paratyphusbazillenausscheidern. Verlag Fischer-Jena 1931.
- Klee u. Römer. Prontosil bei Streptokokkenkrankungen, Dtsch. med. Wschr. **61**, 253 [1935].
- Kolle. Arbeiten aus dem Staatsinstitut für experimentelle Therapie **1912**, H. 14.
- Levaditi u. Vaisman. Action curative et préventive du Chlorhydrate de 4'-Sulfonamid-2,4-diaminoazobenzène dans l'infection Streptococcique. Institut Pasteur 1935. Comptes Rendues 1935, Nr. 20, S. 1694.
- Liebetruh. Chemotherapeutische Untersuchungen an weiteren Abkömmlingen des Apochinins, Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. **84** [1935].
- Lockemann u. Ulrich. Über die bakterizide Eigenschaft einiger Chrysoidinderivate, zugleich ein Beitrag zur Kombination von Desinfektionsmitteln, Dtsch. med. Wschr. **60**, 395 [1934].
- Meißner u. Hesse. Studien zur Chemotherapie der Tuberkulose, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. **159**, 697 [1931].
- Offelein. Novalgin-Chinin, ein neues Kombinationspräparat zur Behandlung akuter Infektionskrankheiten, Dtsch. med. Wschr. **61**, 15 [1935].
- Ostromislensky. Note on Bacteriostatic Azo-Compounds, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1713 [1934].
- Poppe. Bangsche Krankheit — Brucellosen, Wiss. Woche z. Frankfurt a. Main. Verlag Thieme-Leipzig 1935.
- Püschel. Erysipelbehandlung im Säuglingsalter, Fortschr. d. Therap. 1935, Nr. 2, S. 212.
- Rajam. Recent advances in the Treatment of venereal diseases, The Antiseptic **31**, 5 [1934].
- Recknagel. Erfahrungen mit Prontosil, Münch. med. Wschr. 1935, Nr. 18, S. 704.
- Scherber. Zur lokalen und allgemeinen Behandlung des Rotlaufs, in letzterer Beziehung mit besonderer Darstellung der Anwendung des Farbstoffpräparates Prontosil (Streptozon Präp. 5214) wieder Behandlungsergebnisse mit Omnadin, Wien. med. Wschr. 1935, Nr. 11, 13, 14.
- Schiemann u. Feldt. Heilversuche an Mäusen mit Goldpräparaten, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **106**, 83 [1926].
- Schvanz. Zur Sepsisbehandlung mit Prontosil, Münch. med. Wschr. 1935, Nr. 11, S. 419.
- Schreuf. Chemotherapie des Erysipels und anderer Infektionen mit Prontosil, Dtsch. med. Wschr. **61**, 252 [1935].
- Schröder. Über Chemotherapie der Tuberkulose, Wiss. Woche z. Frankfurt a. M., Bd. 3. Verlag Thieme-Leipzig 1935.
- Schuster. Milzbrand und Salvarsan, Münch. med. Wschr. 1912, Nr. 7.
- Secher. Sanocrysinfragen, Klin. Wschr. **6**, 1139 [1927].
- Sinche. Zur Frage der Febris maculosa intermittens und ihrer Therapie, Dtsch. med. Wschr. **61**, 827 [1935].
- de Souza. Tratamento dos surtos eruptivos febris de lepra pela Fuadin, Medicina Practica **1933**, Nr. 9/10.
- Tschitschibabin u. Seide. Eine neue Reaktion der Verbindungen, welche den Pyridinring enthalten, J. russ. Physiol. Chem. Ges. **1916**, 46; ref. im Chem. Zbl. **1915**, I 1064.
- Veil. Die Therapie des Rheumatismus, Therap. d. Gegenwart **1934**, Nr. 5, S. 212.
- Warner. Neotropin, ein neues Mittel zur Bekämpfung der Harninfektionen, Med. Welt **39**, 1398 [1930].
- Williamson, Anderson, Kimbrough, Dodson. The specific effect of Fuadin on Granuloma inguinale, J. Amer. med. Ass. **100** [1933]. [A. 102.]

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Internationaler Verein der Lederindustriechemiker (IVLIC) und International Society of Leather Trades' Chemists (ISLTC)*).

Hauptversammlung
in Brüssel vom 1. bis 6. September 1935.

Der Internationale Verein der Lederindustriechemiker (IVLIC) und die International Society of Leather Trades' Chemists (ISLTC) hielten ihre diesjährige gemeinsame Hauptversammlung in der Zeit vom 1. bis 6. September in Brüssel ab. Vertreten waren 17 Nationen, nämlich Belgien, Dänemark, Deutschland, England, Frankreich, Holland, Italien, Jugoslawien, Österreich, Polen, Rumänien, Spanien, Schweden, Schweiz, Tschechoslowakei, Türkei, Ungarn, mit insgesamt 137 Teilnehmern. Aus Deutschland waren 33 Mitglieder (des IVLIC) erschienen.

Gemäß der Aufgabenteilung, die innerhalb jedes der beiden Vereine durchgeführt ist, bestand die sachliche Arbeit des Brüsseler Kongresses aus Beratungen der verschiedenen wissenschaftlichen und analytischen Kommissionen und aus der Entgegennahme und Diskussion von Fachvorträgen, die vor dem Plenum der beiden Vereine gehalten wurden.

A. Kommissionsarbeiten und Kommissionsbeschlüsse.

Die Kommission zur Erforschung und Verhütung von Rohhaut- und Konservierungsschäden erstattete ihren Zweijahresbericht durch Herrn Dr. A. Gansser, Basel¹⁾. — Die Eindämmung der Häuteschäden hat nur geringe Fortschritte gemacht, weil der niedrige Rohhautpreis die sorgsame Pflege der Tierhaut nicht begünstigt hat. Besonders in England war im Jahr 1934 eine Zunahme der Dasselplage zu beobachten, außerdem haben sich die Milbenkrankheiten weiter über Zentraleuropa ausgebreitet. In der Bekämpfung dieser beiden hauptsächlichsten tierischen Parasiten haben sich die rotenonhaltigen Derrispräparate immer mehr eingebürgert. Vollen Erfolg kann man jedoch erst dann erwarten, wenn die obliga-

torische Bekämpfung durch Landesgesetz sichergestellt ist. Besonders lobend wurde das am 7. Dezember 1933 erlassene deutsche Reichsgesetz erwähnt, durch welches die Dassel-schäden in Deutschland erfolgreich vermindert werden konnten. Die sogenannten „mechanischen“ Schäden (besonders Narbensschäden) haben leider vielfach zugenommen; vermehrte Aufklärungsarbeit, etwa im Sinne der Broschüre der Internationalen Gerbervereinigung²⁾, erscheint notwendig. Bessere Ergebnisse konnten in der Frage der Hautkonservierung erzielt werden, besonders konnten die Salzflecken wesentlich eingeschränkt werden. Beschlüsse: Auf Antrag der deutschen Sektion wird die Möglichkeit der einheitlichen Vergällung des zur Konservierung dienenden Salzes geprüft werden. Einer Anregung der österreichischen Sektion entsprechend, wird in Ländern, in denen die Voraussetzungen dafür gegeben sind, die Kommission in Unterausschüsse für Konservierungsfragen und für Dassel- und Milbenbekämpfung unterteilt werden. Auf Veranlassung des Generalberichterstatters werden überall organisatorische Maßnahmen zur Vereinheitlichung und Strafung der Kommissionsarbeiten durchgeführt werden; vor allem soll der Anschluß an Landwirteverbände, landwirtschaftliche Versuchsanstalten, veterinärmedizinische Institute und Häutehandels-Vereinigungen gesucht oder gefestigt werden.

Die Kommission für quantitative Gerbstoffanalyse, vertreten durch Prof. Dr. F. Stather, Freiberg, und Dr. J. Gordon Parker, London, ist zu einer Vereinheitlichung bei der Bestimmung des Unlöslichen gelangt. Auf Grund der Erfahrungen aus 12 verschiedenen Sektionen bzw. Laboratorien wird der Filterkerzenmethode der Vorzug vor der sogenannten „Rieß“methode (Filtration mittels Filtrierpapiers und Büchnertrichter) gegeben³⁾. — Zur Bestimmung der Nichtgerbstoffe wird für die nächsten beiden Jahre versuchsweise auch die „Baldracco“methode³⁾ mit fertig chromiertem Hauptpulver als vorläufige international-offizielle Methode zugelassen.

²⁾ „Qualitätsverbesserung von Häuten und Fellen“, deutsch und englisch, herausgegeben von der Internationalen Gerbervereinigung, London, 1935.

³⁾ Näheres darüber siehe: Gerbereichemisches Taschenbuch (Vagdakalender), 3. Auflage, Dresden-Leipzig 1933, F. Stather, Bericht der internationalen Kommission des IVLIC für quantitative Gerbstoffanalyse 1934/35, Coll. **1935**, 353; G. Parker, Bericht der internationalen Kommission der ISLTC für quantitative Gerbstoffanalyse 1934/35, Coll. **1935**, 356; siehe auch Coll. **1935**, 359.

* Über die angewandten Abkürzungen der gerbereichemischen Literatur vgl. diese Ztschr. **48**, 3 [1935], Fußnote 2.

¹⁾ A. Gansser, Generalbericht der 5. paneuropäischen Kommission (Rohhaut, deren Mängel und Konservierung) für die Periode 1934—1935, Coll. **1935**, 308.