

## Theoretische Grundlagen der Chemotherapie der Tuberkulose\*)

Von Prof. Dr. H. SCHLOSSBERGER

Institut Robert Koch, Berlin

Eingeg. 18. März 1937

Die Bemühungen, mit Hilfe chemisch definierter Substanzen eine Beeinflussung des tuberkulösen Krankheitsprozesses zu erreichen, haben bisher nur bescheidene Erfolge gezeitigt. Die dem Fortschritt hier entgegenstehenden Schwierigkeiten sind vor allem darin begründet, daß bei der Tuberkulose eine tierexperimentelle Bearbeitung des Problems nur in sehr beschränktem Maße möglich ist. Frühere Versuche von Robert Koch u. a., bei tuberkulösen Tieren eine „innere Desinfektion“ des infizierten Organismus herbeizuführen, sind so gut wie durchweg völlig negativ verlaufen; die Angaben einiger Autoren, welche über ausgesprochene Heilwirkungen bei Versuchstieren berichteten (z. B. Möllgard, Walbum), haben einer Nachprüfung bekanntlich nicht standgehalten. Die Erprobung der Mittel kann deshalb bei der Tuberkulose fast nur am Krankenbett vor sich gehen und muß dementsprechend sehr vorsichtig erfolgen. Bei der individuellen Verschiedenheit des Krankheitsverlaufs ist daher die Beurteilung des Heilwerts einer chemischen Substanz bei Tuberkulose außerordentlich erschwert und erfordert naturgemäß langdauernde Beobachtung zahlreicher behandelter Kranker der verschiedenen Formen und Stadien.

Trotz dieses tastenden Vorgehens wurden aber doch Substanzen, vor allem organische Goldverbindungen (Feldt u. a.), gefunden, welche zwar im Heilversuch am experimentell mit Tuberkulose infizierten Tier keine oder wenigstens keine sichere therapeutische Wirksamkeit erkennen ließen, die aber bei gewissen Formen der menschlichen Tuberkulose eine, wenn auch nicht sehr starke und regelmäßige, so doch vielfach deutliche Heilwirkung entfalten. Neben der Form und dem Stadium der tuberkulösen Erkrankung ist der Heileffekt solcher Mittel offenbar weitgehend auch von konstitutionellen Momenten abhängig. Entsprechend den bisherigen Feststellungen läßt sich annehmen, daß die einzelnen Menschen nicht nur gegenüber der tuberkulösen Infektion, sondern auch der Behandlung gegenüber sich verschieden verhalten.

Diese von einer Reihe von Autoren gezogene Schlußfolgerung ist zweifellos berechtigt und deutet unbedingt darauf hin, daß der tuberkulös infizierte Organismus an dem durch ein geeignetes chemisches Mittel in Gang gebrachten Heilungsprozeß irgendwie mitwirkt, daß also offenbar seine natürlichen Abwehrkräfte daran beteiligt sind. In der Folgezeit sind nun aber verschiedene Autoren (Feldt u. a.) noch einen Schritt weiter gegangen und haben sich auf den Standpunkt gestellt, daß eine Heilwirkung chemischer Mittel bei Tuberkulose und auch anderen infektiösen Erkrankungen überhaupt nur in einer Beeinflussung des erkrankten Organismus bestehen könne, d. h. daß die beim tuberkulösen Menschen in geeigneten Fällen besonders durch Goldpräparate erreichten therapeutischen Erfolge lediglich durch eine Beeinflussung der Immunitätsvorgänge des Organismus erklärt werden müßten und daß eine direkte Einwirkung auf die im Körper vegetierenden Krankheitserreger selbst unmöglich sei. Ent-

sprechend dieser Anschauung wäre also die Chemotherapie nur als eine besondere Form der sog. unspezifischen Reizkörpertherapie aufzufassen.

Die als Beweis für eine solche Annahme angeführten Gründe halten indessen einer Kritik nicht stand. Vielmehr läßt sich sagen, daß kein überzeugendes Argument dafür vorliegt, daß die Wirkung der betr. Präparate ausschließlich oder auch nur primär auf die Abwehreinstellungen des Organismus gerichtet ist. Nach den experimentellen Befunden bei anderen Infektionskrankheiten erscheint es wenigstens vom theoretischen Standpunkt aus keineswegs ausgeschlossen, daß bei der Tuberkulose, z. B. durch bestimmte Goldpräparate, auch eine unmittelbare Beeinflussung der Erreger zustande kommen kann.

Zwischen denjenigen Substanzen, welche im Organismus lediglich als Reizmittel wirken und einen roborierenden, resistenzsteigernden oder protoplasmaaktivierenden Einfluß auf den Organismus ausüben, einerseits und den ätiotrop wirkenden Chemotherapeutika andererseits besteht in doppelter Hinsicht ein grundsätzlicher Unterschied. Während nämlich einerseits diejenigen Substanzen, deren Heilwirkung auf einer Stimulierung der Abwehrmaßnahmen des erkrankten Körpers beruht, diesen zu erhöhter Arbeitsleistung veranlassen, besteht der Wirkungsmechanismus der ätiologischen Heilmittel, also der Antikörper und der Chemotherapeutika, gerade umgekehrt darin, daß sie dem infizierten Organismus durch Schädigung der in ihm vorhandenen Erreger gewissermaßen Arbeit abnehmen; die Körperzellen sind nunmehr in der Lage, mit diesen geschwächten Mikroorganismen fertig zu werden. Andererseits wird es bekanntlich als eine besonders wertvolle Eigenschaft der Reizkörpertherapie bezeichnet, daß sie die natürlichen Heilungsvorgänge fördere. Die auf diese Weise erreichbare natürliche Heilung kann indessen bei den durch ein Darniederliegen der aktiven Immunitätsvorgänge gekennzeichneten chronischen Infektionskrankheiten bestenfalls in der Ausbildung eines labilen Gleichgewichts zwischen Erreger und Organismus bestehen. Demgegenüber ist aber die Chemotherapie dadurch, daß sie den Körper von seinen Krankheitserregern vollkommen zu befreien sucht, bestrebt, mehr zu leisten als die Naturheilkraft. Dieses Ziel ist bei einigen chronischen Erkrankungen, vor allem bei der Syphilis und bei der Malaria, bereits verwirklicht. Aber auch bei denjenigen Krankheiten, bei denen derart wirksame, sterilisierende Mittel noch nicht zur Verfügung stehen, wird der genannte Gleichgewichtszustand auf chemotherapeutischem Wege vielfach rascher, schonender und sicherer erreicht als mit Hilfe der wenig zuverlässigen Methoden der Reizkörpertherapie.

Dafür, daß eine unmittelbare Beeinflussung von Krankheitserregern im infizierten Organismus mittels chemischer Substanzen überhaupt erreicht werden kann, läßt sich auf Grund der bei verschiedenartigen Infektionen gemachten Beobachtungen eine Reihe überzeugender Beispiele anführen.

Einmal ist es die bei Protozoenkrankheiten meist schon kurze Zeit nach der Behandlung feststellbare

\*) Nach einem Vortrag auf der Tagung der Deutschen Tuberkulose-Gesellschaft Wiesbaden am 19. März 1937.

Beeinflussung der Infektion, die sich in einer Abnahme, vielfach auch in morphologischen Veränderungen der Erreger zu erkennen gibt. Ferner spricht in diesem Sinne die prophylaktische Wirksamkeit mancher Chemotherapeutika, die man sich nur durch direkte Beeinflussung der betr. Erreger erklären kann. Auch die Tatsache, daß bei der Chemotherapie der therapeutische Effekt von der Größe der dem kranken Organismus zugeführten Menge wirksamer Substanz abhängt, d. h., daß zur Erzielung einer Heilung eine bestimmte Mindestmenge des betr. Mittels erforderlich ist und daß bei Anwendung eines geringeren Quantum nur eine vorübergehende oder gar keine Änderung der Erkrankung erzielt wird, deutet darauf hin, daß die Mikroorganismen durch das Chemikal direkt beeinflußt werden.

Im Gegensatz hierzu ist der Erfolg der Reizkörpertherapie von der Verwendung optimaler Substanzmengen abhängig, deren Höhe je nach der individuellen Reaktionsfähigkeit von Fall zu Fall verschieden ist.

Ebenso wären hier die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution der Heilmittel und ihrer therapeutischen Wirkung zu nennen, die man nur durch die Annahme einer direkten Einwirkung der Mittel auf die Parasitenzelle erklären kann. Auch die Feststellung, daß bei der Syphilis die zur prompten Abheilung der Manifestationen erforderlichen Quecksilber- oder Salvarsandosen eine ausgesprochen hemmende Wirkung auf die Immunitätsvorgänge ausüben, steht in direktem Widerspruch zu der Annahme, daß die chemotherapeutische Wirkung in einer Steigerung der Abwehrreaktionen des Körpers bestehe. Vor allem aber sind es die Erscheinungen der Arzneifestigkeit und der Interferenz, sowie die von einer Reihe von Autoren nachgewiesene Speicherung der Chemotherapeutika durch die Parasitenzellen, welche als weitere sichere Beweise für die unmittelbare Beeinflussung der pathogenen Mikroorganismen durch die therapeutisch wirksamen Substanzen angesehen werden müssen.

Die chemotherapeutische Wirkung stellt offenbar ebenso wie die Antikörperwirkung einen aus mehreren, ziemlich scharf unterscheidbaren Stadien sich zusammensetzenden komplexen Vorgang dar. Nach den darüber vorliegenden experimentellen Feststellungen bei protozoischen und bakteriellen Infektionskrankheiten hat man sich vorzustellen, daß in der 1. Phase des Heilungsprozesses die Aufnahme des Heilmittels durch die Parasitenzelle stattfindet, wobei neben chemischen Affinitäten auch physikalische Momente eine Rolle spielen. Sodann folgt die eigentliche toxische Wirkung der verankerten Substanz auf das Protoplasma der Mikrobenzelle, welche in Störungen fermentativer Vorgänge oder der Fortpflanzung besteht. Während manche Substanzen eine rasche Abtötung oder eine langsame Vergiftung der Parasiten herbeiführen, bewirken andere Mittel offenbar nur eine Schwächung der Erreger. In diesem Falle, sowie bei Verwendung kleiner, zur restlosen Vernichtung sämtlicher Mikroorganismen nicht ausreichender Mengen an sich stark parasitizid wirkender Mittel kann die Sterilisierung des Körpers durch die in der 3. Phase in Aktion tretenden Abwehrmaßnahmen des Organismus, die vor allem in einer Phagozytose der geschwächten Erreger durch die Elemente des Reticuloendothels bestehen, erfolgen. Ist diese Mitwirkung des Organismus nur ungenügend oder wird sie vollkommen ausgeschaltet, so bleibt der Heileffekt naturgemäß aus.

Die von manchen Autoren vertretene Annahme, daß die Tuberkulose wegen gewisser, hauptsächlich in der Natur des Erregers und in der Reaktionsweise des infizierten Organismus begründeter Eigentümlichkeiten in

therapeutischer Hinsicht ein scharf abgegrenztes Sondergebiet darstelle, erscheint nicht berechtigt. So kann der Einwand, daß die Tuberkelbazillen infolge ihres eigenartigen Aufbaues, insbes. infolge eines von manchen Forschern angenommenen Fettwachspanzers vor der Einwirkung schädlicher Stoffe weitgehend geschützt seien, nicht als stichhaltig angesehen werden, denn die Tuberkelbazillen haben in ihrer Eigenschaft als Lebewesen auch einen Stoffwechsel, und das Bestreben der chemotherapeutischen Forschung besteht ja gerade darin, Substanzen aufzufinden, die, ähnlich wie die Antikörper, auf Grund ihrer Affinitäten zu den dem normalen Stoffaustausch dienenden Rezeptoren des Parasitenprotoplasmas von diesem verankert werden. Auch die Lage der Tuberkelbazillen in den teilweise verkästen Tuberkeln dürfte an sich kein Hindernis sein, denn zur Erzielung einer Heilwirkung ist es wohl schon ausreichend, wenn die wirksame Substanz in genügender Konzentration in der Peripherie der Krankheitsprodukte vorhanden ist.

Im Hinblick auf die Tatsache, daß Goldverbindungen im tuberkulösen Organismus schon nach parenteraler Einverleibung kleiner Dosen Herdreaktionen auslösen und auch auf Grund der von verschiedenen Autoren erhobenen Feststellung, daß nach Injektion von Goldverbindungen besonders in der Umgebung tuberkulöser Herde eine reichlichere Goldablagerung als in entsprechendem Gewebe nichttuberkulöser Individuen stattfindet, hat man nach dem Vorgang von *Feldt* u. a. daran gedacht, daß eine spezifische Affinität des tuberkulösen Gewebes zu den Goldpräparaten besteht und dementsprechend die Einwirkung des Metalls auf die tuberkulösen Granulationen als Ursache des therapeutischen Effekts angesprochen. Demgegenüber ist aber darauf hinzuweisen, daß wir zahlreiche andere Substanzen kennen, die ebenfalls zur Auslösung von Herdreaktionen befähigt sind und im tuberkulösen Gewebe oder in dessen Umgebung in größerem Umfang als die Goldpräparate deponiert werden, die aber trotzdem überhaupt keine oder eine den Goldverbindungen unterlegene therapeutische Wirksamkeit besitzen. Für die zur Beseitigung dieses Widerspruchs von *Feldt* vertretene Annahme, daß das Gold die für Tuberkulose spezifischen Abwehrleistungen des Mesenchyms in elektiver Weise zu aktivieren vermöge, fehlt jede experimentelle Unterlage. Viel näher liegt die Annahme, daß das Gold irgendeine schädigende Wirkung — vermutlich genügt schon eine geringgradige Beeinträchtigung des Stoffaustauschs — auf die Tuberkelbazillen ausübt und daß dann die Abwehrkräfte des Organismus mit den in ihrer Vitalität lädierten Erregern fertig werden, zumal sie mit den bei der Behandlung anderer Infektionen gemachten Beobachtungen gut übereinstimmt. Daß die Goldpräparate daneben noch etwa eine physiko-chemische Wirkung auf Blut und Zellen des infizierten Organismus, also etwa eine katalytische Wirkung auf das tuberkulöse Gewebe ausüben und dadurch dessen Einschmelzung und Vernarbung beschleunigen, soll durchaus nicht in Abrede gestellt werden. Eine derartige Wirkung wird z. B. auch durch das Quecksilber auf das syphilitische Granulationsgewebe ausgeübt, hat aber wohl nur dann einen wirklichen therapeutischen Nutzen, wenn durch das Metall primär eine Schwächung der Erreger bewirkt wird.

Bei dieser Betrachtungsweise erscheint es verständlich, warum die an Meerschweinchen und an Kaninchen besonders mit Goldpräparaten ausgeführten Heilversuche ergebnislos verlaufen sind. Man kann sich sehr wohl vorstellen, daß der Organismus des Menschen, besonders des Europäers, infolge einer auf jahrhundertelanger Durchseuchung oder Auslese beruhenden Resistenz vor allem im Frühstadium der Erkrankung die durch die Goldtherapie

etwas beschädigten Tuberkelbazillen vollends unschädlich zu machen vermag, daß dagegen die an sich geringgradigen Abwehrkräfte des Meerschweinchens oder Kaninchens nicht ausreichen, um den Heileffekt zu vollenden. Die nach den bisherigen Erfahrungen bei Tuberkulose wirksamen Chemotherapeutika, besonders die Goldpräparate, gehören eben offenbar zu denjenigen Verbindungen, welche nur eine Schwächung, aber keine Abtötung der Erreger herbeizuführen vermögen und deshalb der Mitwirkung des Organismus bei der Heilung unbedingt bedürfen.

Bekanntlich war das Quecksilber über 400 Jahre lang das einzige Mittel, welches zur wirksamen Behandlung der Syphilis zur Verfügung stand. Ein grundlegender Fortschritt wurde hier erst dann erzielt, nachdem man nicht mehr auf das tastende Erproben am kranken Menschen angewiesen, vielmehr die Möglichkeit einer systematischen Bearbeitung des Problems im Tierversuch geschaffen war. Ohne diese Möglichkeit wäre das Salvarsan wohl kaum gefunden worden. Daß auf dem Gebiete der Tuberkulose bisher noch kein entscheidender Erfolg erreicht wurde, ist in erster Linie darauf zurückzuführen, daß es hier

bisher noch nicht gelungen ist, die nötigen experimentellen Vorbedingungen zu schaffen.

Ebenso wie bei der Quecksilberbehandlung der Syphilis hat auch bei der Goldtherapie der Tuberkulose die Anwendung hoher Dosen deshalb keinen Zweck, weil eine Sterilisierung des infizierten Organismus auf diese Weise nicht erreicht werden kann, zumal die für die klinische Ausheilung erforderliche Schwächung der Erreger anscheinend schon durch kleine Dosen in schonender Weise bewirkt wird. Die Anwendung größerer Heilmitteldosen hätte nur dann eine Berechtigung, wenn dadurch eine Vernichtung sämtlicher im erkrankten Organismus vorhandener Tuberkelbazillen bewirkt werden könnte. Davon sind wir aber leider noch weit entfernt. Um dahin zu gelangen, müßte es in gleicher Weise, wie bei der Syphilis, der Malaria und anderen infektiösen Krankheiten möglich sein, im Tierversuch ganze chemische Körperklassen in systematischer Weise auf therapeutisch brauchbare Substanzen durchzuuntersuchen. Solange dies aber nicht der Fall ist, sind wir nach wie vor auf vorsichtiges Weitertasten angewiesen. [A. 59.]

## VERSAMMLUNGSBERICHTE

### Tagung der Nordwestdeutschen und Südwestdeutschen Chemiedozenten vom 22. bis 25. April 1937 in Bonn

G. Hahn, Frankfurt a. M.: „Über eine durch dreiwertigen, gesättigten Stickstoff hervorgerufene Raumisomerie.“

Anlaßlich der unter physiologischen Bedingungen vorgenommenen Kondensation von Formaldehyd und Tetrahydropapaverin zu Norcoralydin,  $C_{21}H_{25}O_4N^1$ , wurde gefunden, daß dieses in zwei ineinander überführbaren Isomeren existiert:

Schmp. von		
$\alpha$ -Norcoralydin	Verreiben in Mörser	$\beta$ -Norcoralydin
146°		158°
Chlorhydrat	Umkristallisiert aus Wasser	Chlorhydrat
218—220°		213°
Pikrat (rotorangefarbene Nadeln)		Pikrat:
138—140°		109—110°
		(hellgelbe Drusen)

Beim Coralydin,  $C_{22}H_{27}O_4N$ , haben *Pictet* und *Malinowski*<sup>2)</sup> ebenfalls eine  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form unterschieden, die sie für die beiden möglichen Racemate des Coralydins ansahen:

$\alpha$ -Coralydin	$\beta$ -Coralydin
Freie Base: Schmp. 148°	Schmp. 115°
Chlorhydrat: Schmp. 254°	Schmp. 228—230°

Wir fanden aber, daß sich auch diese beiden Formen ineinander überführen lassen, und zwar sowohl die freien Basen als auch die Chlorhydrate. Die Isomerie kann also nicht auf das Vorhandensein der beiden Asymmetriezentren zurückgeführt werden. Offenbar ist hier die Ursache der Isomerie die gleiche wie beim Norcoralydin, das nur ein Asymmetriezentrum besitzt. Da einerseits Tautomerie unmöglich ist, die Isomeren ferner verschieden schmelzende Derivate liefern, kann es sich andererseits auch nicht um reine kristallographische Unterschiede handeln. Es bleibt nur die Erklärung, daß es sich um die von *J. Meisenheimer* geforderte und seitdem vergeblich gesuchte Isomerie tertiär gebundenen Stickstoffs handelt, die dadurch entstehen kann, daß der mit drei verschiedenen Resten verbundene, an der Spitze einer flachen Pyramide stehende Stickstoff durch die Grundfläche hindurch in sein Spiegelbild umklappt. Während diese „Autoracemisation“ i. allg. so leicht erfolgt, daß die Isomeren nicht faßbar sind, ist sie bei den genannten Beispielen mit der

wechselseitigen Umwandlung der „Stuhlform“ in die „Wannenform“ verbunden, in denen die beiden hydrierten Ringe B und C vorliegen können, die den Stickstoff als gemeinsames Ringglied besitzen. Hierdurch und u. U. verstärkt durch die angegliederten Benzolsysteme wird offenbar mehr Energie erforderlich, um die Stickstoffpyramide umzuklappen, so daß die beiden isomeren Formen stabil werden.

**Aussprache:** Bersch, Würzburg: Beim Tetrahydroberberin konnten ganz ähnliche Erscheinungen wie beim Norcoralydin beobachtet werden; es existieren zwei Formen vom Schmp. 167° und 171°. Zwei Formen existieren aber auch beim Canadin (1-Tetrahydroberberin). Die  $\alpha$ -Form schmilzt bei 133° und die  $\beta$ -Base bei 142°. In diesem Fall sollten nun zwei Körper von verschiedener optischer Aktivität vorliegen, wenn die Bildung der beiden Formen auf ein asymmetrisches dreiwertiges Stickstoffatom zurückgeführt werden soll. Die Drehungen der beiden Canadinformen waren jedoch gleich, ebenso die Drehungen der aus den beiden Canadinformen erhaltenen Brommethyle. In diesen Beispielen scheint also eine gewöhnliche Polymorphie vorhanden zu sein. Es ist zu hoffen, daß die vom Vortr. gefundenen Isomeren eine größere Stabilität aufweisen und eine Spaltung in verschieden drehende aktive Formen zulassen. Nur dann ist ein Beweis für die Asymmetrie des dreiwertigen Stickstoffatoms erbracht. — *Wedekind*, Hann.-Münden/Göttingen: Voraussetzung für das Auftreten dieser lange gesuchten Isomerie ist offenbar das Vorhandensein von Ringen, besonders von hydrierten. Der erste von *Wedekind* und *Klatte* studierte Fall in der Pyrazolonreihe führte nur zu Mehrdrehungen der Bromcamphersulfonate, die nach dem Abstoßen des aktiven Anions inaktive Basen lieferten. Daraus ist auf überaus schnelle Racemisierung zu schließen im Sinne des *Meckeschen* N-Modells (Durchdrücken des N-Atoms); im Falle des Vortr. ist diese innere Umlagerung durch die Ringsysteme erschwert, gestattet aber noch langsame Umlagerungen. — *Eggert*, Leipzig: 1. Die von *Wedekind* geäußerte Vermutung kann ich noch nicht ganz teilen, denn das Diamantgitter tritt ja nicht bloß im Skelett hydrierter Ringe, sondern auch bei aliphatischen Ketten auf. Allerdings ist anzunehmen, daß der Effekt bei aliphatischen Verbindungen, wenn überhaupt, nur im Falle genügend großen Energieunterschiedes der Isomeren auftritt. 2. Sind schon Vermutungen darüber vorhanden, wie groß der Energiebetrag ist, um den sich die beiden Isomeren unterscheiden? 3. Findet die mechanische Umlagerung der Isomeren in der Reibschale in beiden oder nur in einer Richtung statt? Wahrscheinlich doch bloß der Vorgang, der zur stabilen Form führt. — Vortr. zu 2: Aus der Tatsache, daß die stabile Form beim Erhitzen in Lösungsmitteln z. T. wieder labile Form zurückliefert, kann man schließen, daß der Unterschied der Energieinhalte kein sehr großer sein wird. Zu 3: Beim Verreiben in der Reibschale wandelt sich nur die labile, niedragschmelzende in die stabile, höherschmelzende Form um.

<sup>1)</sup> G. Hahn u. W. Kley, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 685 [1937].

<sup>2)</sup> A. Pictet u. St. Malinowski, ebenda 46, 2688 [1913].