

Chemotherapie

Dr. Manfred Oesterlin

 Springer

Chemotherapie

Ergebnisse, Probleme und Arbeitsmethoden

von

Dr. Manfred Oesterlin

Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten

Hamburg



Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH 1939

**Diese Arbeit behandelt eine Auswahl
hauptsächlich tropischer Infektionskrankheiten
unter Berücksichtigung ihrer laboratoriumsmäßigen
Erforschungsmöglichkeiten**

39 Abbildungen

ISBN 978-3-663-03179-6 ISBN 978-3-663-04368-3 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-663-04368-3

Alle Rechte vorbehalten
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1939

Meinem hochverehrten Lehrer
Herrn Prof. Dr. Gustav Giesma
in Dankbarkeit gewidmet

Vorwort

Der Versuch, eine Einführung in die Arbeitsmethoden der Chemotherapie herauszugeben, entspringt vor allem dem Wunsch, dieses Grenzgebiet zwischen Medizin, Chemie und Biologie einem größeren Interessenskreis zugänglich zu machen und dabei weniger lehrhaft und dozierend, als anregend einige Probleme aus diesem großen Gebiete zu behandeln.

Die Organische Chemie, früher fast ausschließlich wissenschaftlich-präparativ tätig, hat sich heute nach dieser riesigen Vorarbeit fast alle Gebiete der Biologie oder besser gesagt der experimentellen Naturwissenschaften erobert. Diese Verschiebung der Problemstellungen des Chemikers macht sich seit geraumer Zeit in immer steigenderem Maße bemerkbar, wenngleich manchmal die Anregungen von anderen Disziplinen ausgehen mögen. Die innere Medizin, die Lehre von den Hormonen und Vitaminen, das Studium der Viruskrankheiten, das Carcinomproblem, große Teile der Pflanzenphysiologie, es gibt kaum noch ein Interessengebiet, das der moderne Chemiker nicht maßgeblich mitbearbeiten würde.

In der Geschichte der Chemotherapie ist dagegen bei genauerer Betrachtung eine solche Bewegung geradezu rückläufig gewesen. Die anfänglichen Erfolge der *Ehrlichschen* und der *Uhlenhuthschen* Schule auf dem Arsen- und Antimongebiet haben damals weite Kreise zur Synthese zahlreichster Präparate angeregt, aber die allzumeist erfolglosen und langwierigen Serienuntersuchungen haben dann die Geduld der Synthetiker erschöpfen lassen, so daß die Chemotherapie heute fast nur, von praktischen Gesichtspunkten geleitet, das Privileg der großen Industrien und wissenschaftlichen Institutionen geworden ist.

Über dieser zweckgerichteten Forschungsweise ist die rein wissenschaftliche Seite der Chemotherapie unzweifelhaft vernachlässigt worden, zum Nachteil natürlich des gesamten Gebietes. Wenngleich auch vielleicht in den letzten Jahren da und dort von medizinischer Seite aus den alten Problemen mit neuer Methodik nachgegangen worden ist, so erscheint es doch notwendig, auch von seiten der Chemiker die wissenschaftliche Grundlage der Chemotherapie weiter auszubauen, da nur dann eine gesunde Entwicklung zu erwarten ist.

Wenn hier versucht wurde, die Probleme mehr von der chemischen Seite aus aufzurollen, und von dieser her zu beleuchten, so soll damit

keineswegs gesagt sein, daß die Chemie allein den dominierenden Bestandteil der Chemotherapie darstellt. Es wird jedoch immer mehr augenscheinlich, daß zwar nicht allein die chemische Konstitution als solche für die jeweilige Wirkung des Präparates verantwortlich gemacht werden darf, sondern daß eine Reihe physikalischer und physikalisch-chemischer Faktoren mit hereinspielen. Aber letzten Endes stehen diese in irgendeinem Zusammenhang mit der Konstitution, so daß man doch wieder am Schlusse zu indirekten Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung gelangt, die bloß nicht so offen daliegen, wie man es früher vielfach vermutet hat. Diese Verhältnisse eröffnen dem nicht einseitig orientierten Chemiker zahlreiche Möglichkeiten, mit seinen exakten Methoden solchen Fragestellungen nachzugehen und sie, immer in Berührung mit dem lebenden Objekt, eingehender zu studieren.

Von diesen Gesichtspunkten geleitet, wurde ein eingehender Literaturnachweis mitaufgenommen, so sehr vielleicht auch manchmal der Gedanke naheliegen mochte, daß bestimmte Anschauungen und Ansichten nicht von langer Dauer sein können.

Wenn es gelingen sollte, mit dieser Schrift das Interesse an der Chemotherapie in weitere biologisch-chemisch orientierte Kreise hineinzutragen, wenn erreicht wird, daß sogenannte chemotherapeutische Versuche am untauglichen Objekt nach und nach aufhören und wenn es dann gelingt, mit dem Ausbau der wissenschaftlichen Seite der Chemotherapie noch bessere Grundlagen für die Praxis zu schaffen, so ist der Sinn und Zweck dieser Schrift mehr als erreicht. Chemotherapie ist chemische und biologische Kleinarbeit. Sie setzt ein gewisses Maß chemischen Könnens und ein gutes Einfühlungsvermögen in die Aufgaben und Fragen der Biologie voraus. Sie erfordert zweifellos ein erhöhtes Maß von Geduld und Selbstkritik, bietet aber dafür eine ausgezeichnete Schulung für jede biologisch-chemische Kleinarbeit.

Hamburg, im Oktober 1938.

Dr. M. Oesterlin

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorwort	V
Einleitung	1
I. Allgemeine Betrachtungen	
II. Biologischer Teil	
1. Der Tierversuch und die Auswertung der Heilmittel bei Trypanosomen und Spirochäten	13
2. Bei Plasmodien und Halteridien	41
3. Bei Amöben	51
4. Bei Piroplasmen	58
5. Bei Helminthen.	64
I. Nematoden	65
a) Ankylostomen	65
b) Ascariden	71
c) Strongyloides	74
d) Trichinen	76
II. Trematoden	79
a) Katzenleberegel	80
b) Schafleberegel	81
III. Cestoden.	83
Bandwürmer und Finnen	83
Anhang a) Filarien	88
b) Schistosomen	91
III. Das Problem der Arzneifestigkeit und der chemotherapeutischen Interferenz	
IV. Chemischer Teil	
1. Die Chemotherapie der Trypanosomen und Spirochäten	129
a) Allgemeines. Der Nachweis der Chemotherapeutica in den Parasiten	129
b) Metallfreie Präparate.	149
1. Sulfonsäure-derivate	149
2. Neutrale und basische Produkte	162

	Seite
c) Die Chemotherapie des Arsens	179
1. Arsinsäuren und Arsinoxyde	179
2. Arsenverbindungen	200
d) Die Chemotherapie des Antimons	209
1. Antimonkomplexsalze	209
2. Organische Antimonverbindungen	215
e) Die Chemotherapie des Goldes	222
Anhang	230
2. Die Chemotherapie der Malaria	233
a) Chinaalkaloide	233
b) Chinolinderivate	251
c) Acridinfarbstoffe	260
d) Übrige Produkte	265
3. Die Chemotherapie der Amöbenruhr	271
a) Alkaloide	272
b) Arsenderivate	278
c) Chinolin- und Acridinderivate	280
d) Verschiedene Antiseptica	283
4. Die Chemotherapie der Piroplasmosen	285
5. Die Chemotherapie der Helminthen	292
I. Nematoden	295
a) Ankylostomen	295
b) Ascariden	304
c) Strongyloides	311
d) Trichinen	314
II. Trematoden	316
Katzenleberegel und Schafleberegel	316
III. Cestoden	320
a) Bandwürmer	320
b) Finnen	327
Anhang a) Filarien	330
b) Schistosomen	332
Giftigkeitstabelle	336
Namenverzeichnis	349
Sachverzeichnis	354

Oesterlin, Chemotherapie

Berichtigung

- Seite 66, Abb. 17: Statt Hakenwurmei mit Larve . . . Ascarislarve.
- Seite 67, Abb. 18: Statt Ancylostomum, Larve . . . Strongyloides, Männchen.
- Seite 72, Abb. 21: Statt Ascarideneier, verschiedene Entwicklungsstadien . . . Ascarideneier, mit und ohne Hülle.
- Seite 74, Zeile 17 von oben: Statt Natürlich läßt sich . . . Manchmal läßt sich.
- Seite 75, Abb. 23: Statt Strongyloides stercoralis, Larve . . . Reife Hakenwurmlarve.
- Seite 81, Abb. 24: Statt Clonorchis sinensis . . . Opisthorchis felineus.
- Seite 83, Zeile 9 von oben: Statt Absetzmethode von Stoll . . . Absetzmethode von Telemann.
- Seite 309, Zeile 5 von unten: Statt während Peitschenwürmer nicht angegriffen werden . . . während Hakenwürmer nicht angegriffen werden.
- Seite 317, Zeile 14 von oben: Statt ohne einen Erfolg damit zu erzielen . . . ohne einen besonderen Erfolg . . .
- Seite 328, Zeile 20 von oben: Statt der einzige Versuch dieser Art . . . ein solcher Versuch dieser Art.
- Seite 330, Zeile 13 von oben: Statt Durofilaria . . . Dirofilaria.
- Seite 331, letzte Zeile: Statt in der Muskulatur . . . im Herz.
- Seite 332, Zeile 4 von oben: Amerika und Australien sind heute kein Verbreitungsgebiet der Schistosomen mehr.
- Seite 332, Zeile 7 von oben: Statt Karamayakrankheit . . . Katayamakrankheit.

Einleitung

Wenn man sich vor die Aufgabe stellt, eine Einführung in die Arbeitsweisen und Forschungsmethoden der modernen Chemotherapie zu geben, so erhebt sich zuerst die Frage nach der Einteilung des Stoffgebietes. Es erscheint zwar besonders reizvoll, die verschiedenartigen Parasiten in ihrem Verhalten gegen die chemischen Substanzen aufzuzeigen und darauf hinzuweisen, welche gleichartigen Erscheinungen bei recht verschiedenen Erregern oft resultieren, aber es erscheint doch recht fraglich, ob eine solche Gleichstellung heute schon überhaupt berechtigt ist, da wir über den Wirkungsablauf der Substanzen doch recht mangelhaft unterrichtet sind und daher diese Gleichstellung nur zum Ausdruck des „Ignoramus“ wird. Für den vorliegenden Fall, der auch dem biologisch orientierten Chemiker das Gebiet näherbringen soll, kann eine Einteilung nach nur biologischen Gesichtspunkten wenig förderlich sein, da gerade dieses Gebiet der Chemotherapie das Neuland bedeutet.

Allerdings läuft man, wenn die chemische Systematik der biologischen übergeordnet wird, Gefahr, die chemischen Gesichtspunkte über ein Maß hinaus zu betonen, welches ihnen gar nicht zusteht. Denn der Chemiker ist in seiner abstrakten Denkweise an die strukturgebundene Darstellung aller Vorgänge und Reaktionen so sehr gewöhnt, daß jede Unterstützung darin m. E. nur schädlich und für die Behandlung des gestellten Themas hinderlich wird. Man hat zur Genüge erfahren, daß alle rein chemischen Betrachtungsweisen und Erklärungsversuche in der Chemotherapie (und das sind nicht wenige!) bis heute im letzten Grunde versagt haben und in ihren Auswirkungen enttäuschten.

Um zwei Disziplinen, die in ihrem Aufbau und in ihrer Erforschung so heterogen sind, wie die Chemie und die Biologie, zu vereinigen, bleibt also keine andere Möglichkeit übrig, als diejenige, die Denkweise der abstrakten, mehr oder weniger künstlich aufgebauten Chemie der Betrachtungsweise für das biologische Objekt unterzuordnen, das Nebenthema dem Hauptthema anzupassen.

Man findet zwar immer wieder Formelzusammenstellungen wirksamer Substanzen und anerkannter Heilmittel unter Betonung ihrer formalen Ähnlichkeit, allerdings auch unter gleichzeitiger und stillschweigender Abstrahierung in der Erklärung nicht unterzubringender

Seitenketten und Ringgruppierungen, welche die chemische Einheitlichkeit aufzeigen sollen, so daß man auf den ersten Blick annehmen muß, besonders als wenig Orientierter, daß alles doch recht einfach wird. Leider pflegt man in solchen Fällen zu verheimlichen, wie viele Substanzen noch existieren, mit noch viel größerer Ähnlichkeit der Konstitution und auch der physikalischen Daten, die aber trotzdem als wertlos erkannt und beiseitegelegt wurden. Man verdeckt auf diese Weise nur die Schwierigkeiten der Probleme und sucht zu vereinfachen, wo es kompliziert wird!

Das Endziel jeder systematischen chemotherapeutischen Forschung bleibt die Auffindung eines neuen Heilstoffes oder mindestens die Ebnung des Weges zu solchem Erfolge. Es muß hier aber mit aller Deutlichkeit darauf hingewiesen werden, daß dieser Weg vom ersten Laboratoriumserfolg bis zum fertigen Handelspräparat nicht sehr einfach ist. Man unterschätzt zu gerne die große Vorarbeit, welche eine eingehende chemotherapeutische und pharmakologische und schließlich auch klinische Durchprüfung erfordert, man unterschätzt die Schwierigkeiten, welche sich einer Einführung in der Praxis entgegenstellen und man verkennt nicht selten die Kräfte, welche eine Ausbreitung zu verhindern suchen. Im allgemeinen darf man damit rechnen, daß mindestens über all diese Vorarbeit zwei Jahre vergehen, oft sind es sogar noch mehr.

Das hier behandelte Stoffgebiet umfaßt durchaus nicht die ganze Chemotherapie. Es wurde absichtlich darauf verzichtet, solche Arbeitsmethoden aufzunehmen, welche nur unter Aufwand bakteriologischer und zoologischer Mitarbeit durchgeführt werden können, sei es, weil es sich um hochpathogene Erreger handelt, sei es, weil ein verwickelter Lebenszyklus des Parasiten nur dem Fachmann die Züchtung erlaubt.

I. Allgemeine Betrachtungen

Die Aufgabe der Chemotherapie im eigentlichen Sinne besteht in Definition der Bekämpfung von Infektionskrankheiten, also von niederen Parasiten in höher entwickelten Tieren. Die Chemotherapie arbeitet fast immer mit wohlcharakterisierten Substanzen und unterscheidet sich schon dadurch rein äußerlich von der serologischen Methode, deren Wirkstoffe in keinem Falle reine Substanzen im chemischen Sinne darstellen. Ein weiterer Unterschied ist in der Tatsache gegeben, daß die serologischen Heilstoffe immer nur auf biologischem Wege gewonnen werden können, während die eigentlichen Chemotherapeutica entweder synthetisch hergestellte Produkte oder pflanzliche Substanzen sind. Das soll aber nicht bedeuten, daß Naturstoffe, deren chemische Konstitution bis heute nicht erkannt werden konnte, oder die sich der Synthese entzogen haben, nicht trotzdem zu den Chemotherapeuticis gerechnet werden dürfen. Der Unterschied liegt auf ganz anderer Linie. Die immunisatorischen Heilstoffe, also die Sera, können nur aus tierischem Material gewonnen werden und nur aus dem lebenden Objekt. Ihre „Synthese“ im Tierorganismus wird künstlich veranlaßt und kann in keinem Falle durch eine Synthese im Reagensglas ersetzt werden. Anders die Chemotherapeutica. Sie sind entweder Kunstprodukte, wie z. B. das Germanin gegen die Schlafkrankheit, oder aber Nebenprodukte im Stoffwechsel der Pflanze, wie das Chinin, das Heilmittel gegen die Malaria. Diese Differenzierung erscheint auf den ersten Blick bei einer allgemeinen Naturbetrachtung erkünstelt und wenig berechtigt. Bei einem eingehenderen Vergleich treten aber noch tiefere Unterschiede zutage. Die immunisatorischen Heilstoffe, seien es Antitoxine gegen Schlangengifte oder Heilsera gegen Infektionskrankheiten, bestehen immer aus hochmolekularem Material. Ihre Wirkungsweise ist gar nicht so ohne weiteres „chemisch“, denn sie kann sich über Jahrzehnte erstrecken, also über Zeiträume, in welchen jedes chemisch wirkende Agens längst wieder aus dem Organismus entfernt worden ist. Die Natur und die Wirkungsweise solcher Immunstoffe bringen es mit sich, daß sich ihre Wirkung immer nur auf einen bestimmten Erreger bezieht, daß sie also streng spezifisch ist.

Die Chemotherapeutica dagegen wirken nur so lange, als ihr Vorhandensein im Organismus nachgewiesen werden kann und das ist

im günstigsten Falle ein halbes Jahr. Die niedermolekulare Struktur der Chemotherapeutica erlaubt dem Organismus des Wirtstieres, die verabreichte Substanz relativ schnell wieder umzuformen und in dieser veränderten Form auszuschcheiden, sofern eine solche Umformung für die Ausscheidung überhaupt notwendig erscheint. Diese Tendenz der Ausscheidung ist naturgegeben, da sich jeder lebende Organismus gegen das Vorhandensein einer körperfremden Substanz wehrt und irgendeinen Weg sucht, den Fremdstoff zu entfernen, zu „entgiften“. Aus diesem Grunde besitzen Stoffe, die von der lebenden Zelle relativ leicht angegriffen werden können, immer nur eine kurze Wirkungsdauer, während von stabilen Konfigurationen eher eine längere Wirkung zu erwarten ist. Doch hängt der Verbleib im Organismus nicht nur von der Stabilität des Moleküls ab, sondern wird natürlich von zahlreichen anderen Momenten mindestens ebenso beherrscht, von der Löslichkeit, der Resorbierbarkeit, von der Affinität zu bestimmten Zellgruppen und anderes mehr. Jedenfalls aber kann man sagen, daß die Chemotherapeutica im Gegensatz zu den immunisatorischen Heilstoffen keine ausgeprägte Spezifität gegen bestimmte Erreger aufweisen, sondern, daß ganz allgemein immer ein mehr oder weniger großes Streuungsvermögen vorhanden ist, wobei diejenigen Stoffe, welche das größte Streuungsvermögen aufweisen, für die Praxis am wertvollsten sind. Ein Beispiel möge den Unterschied zwischen einem serologischen und einem chemotherapeutischen Heilstoff erhellen:

Unterschied
gegenüber
der Serologie

Zur Behandlung einer Diphtherieerkrankung benutzt man heute allgemein ein Serum, zu dessen Gewinnung Rinder oder Hammel in geeigneten Zeitabständen mit abgeschwächten oder abgetöteten Erregern so lange behandelt werden, bis sich im Serum des Tieres eine ausreichende Menge Antistoff gebildet hat. Dieser Schutzstoff ist dann im Blute der Tiere vorhanden und wird daraus gewonnen. Man braucht also zur Herstellung dieses Heilmittels erstens den biologischen Erzeuger und zweitens den Erreger. Keiner der beiden Faktoren kann irgendwie ersetzt werden. Ganz anders dagegen die Bekämpfung einer Luesinfektion. Eine serologische Methode versagt hier völlig. Man ist auf eine chemotherapeutische Behandlung angewiesen, z. B. mit dem synthetisch zugänglichen Neosalvarsan. Aber während die Salvarsanwirkung nur so lange anhält, als ausreichende Mengen im Organismus vorhanden sind, die Wirkung also rasch abklingt, verleiht die Diphtherieserumbehandlung einen Schutz, der über Monate bestehen bleibt. Das Diphtherieserum wirkt nur auf diese eine Erkrankung, das Neosalvarsan dagegen wirkt auf andere Infektionskrankheiten ebenfalls ein, sogar

auf eine Viruskrankheit, die Brustseuche der Pferde. Im einen Falle haben wir die streng spezifische Wirkung des Serums, im anderen Falle die große Streuwirkung des Neosalvarsans.

Die Mannigfaltigkeit der tierischen und menschlichen Parasiten eröffnet naturgemäß der Chemotherapie ein weites Betätigungsfeld. Zu dieser Mannigfaltigkeit der Parasiten gesellt sich eine weniger große der Parasitenträger. Dies letztere erscheint zwar weniger ausschlaggebend, da es sich doch immer nur um höherentwickelte Warmblüter (Menschen und Haustiere) handelt, aber die großen Unterschiede der einzelnen Gattungen schon hinsichtlich ihrer Ernährungsweise bedingen doch ziemlich weitgehende Unterschiede bei der Verteilung eines Heilmittels in den einzelnen Organen. Besonders kraß wird dies natürlich dann zum Ausdruck kommen, wenn einmal ein Carnivore, ein andermal ein Herbivore in den Versuch genommen wird. Schon daraus geht recht einfach hervor, daß der chemotherapeutische Tierversuch in möglichster Anlehnung an die Praxis durchgeführt werden muß.

Vielleicht ist es hier am Platze, einiges Grundsätzliche über die Notwendigkeit des Tierversuchs und den Wert der Tierversuche in der Chemotherapie zu sagen. Er hat vor allem den Sinn, über die pharmakologischen und über die chemotherapeutischen Qualitäten einer Substanz zu informieren. Jedes Heilmittel übt einen vergiftenden Einfluß auf den Parasitenträger aus. Neben diesem pharmakologischen Effekt, der unerwünscht ist, geht der schädigende Einfluß auf den Schmarotzer einher, der angestrebt wird. Aufgabe und Ziel ist es also, einen Stoff ausfindig zu machen, dessen pharmakologischer Einfluß möglichst klein und dessen chemotherapeutischer Effekt möglichst stark ist. Dabei darf allerdings nicht vergessen werden, daß der erkrankte Organismus von vornherein weniger Widerstandskraft aufzubringen vermag und durch die Verabreichung eines Heilmittels weiter geschwächt werden kann. Wie später gezeigt wird, ist der Organismus des Wirtstieres an dem Heilungsablauf mindestens ebenso beteiligt, wie das Heilmittel selbst. Eine Schwächung der Organfunktionen des Parasitenträgers ist also in keinem Falle zweckdienlich und kann, wie das schon mehrfach beobachtet wurde, den Gesundungsablauf unter Umständen erheblich beeinträchtigen. Das Zusammenwirken von Heilmittel und Wirtsorganismus im chemotherapeutischen Geschehen ist aber eine der Hauptursachen dafür, daß die Versuchsergebnisse *in vivo*, im Tier, so ganz anders auszufallen pflegen wie *in vitro*, im Reagensglas. Es ist auch heute noch recht vielfach die Meinung vorhanden, daß zur ersten orientierenden Feststellung der Qualität

Der Sinn des
Tierversuchs

Versuch *in*
vivo

eines Heilmittels der Tierversuch gar nicht notwendig ist, sondern daß sich auch im Reagensglas, gegen ähnliche Parasiten angewandt, schon feststellen läßt, ob sich ein Tierversuch überhaupt lohnt. Gewiß erscheint eine solche Versuchsanordnung besonders übersichtlich und einfach, das Resultat ist oft nach Stunden schon vorhanden, und die Methodik erlaubt ausgedehnte Reihenversuche auf kleinstem Platze. Der Wert solcher Untersuchungen wurde früher aber vielfach weit überschätzt, da man die genauen Zusammenhänge des Abheilungsprozesses nicht kannte und auch weil die *Ehrlichsche* Anschauung des „chemischen Zielens“ die Ansicht verbreiten half, es handle sich um eine innere Sterilisation. Tatsache bleibt jedenfalls, daß man die wahren physiologischen Bedingungen *in vitro* nie ganz erreichen können, daß weiter die Heilkraft des Wirtstieres völlig außer acht gelassen wird und daß man oft sogar noch gezwungen ist, verwandte oder „ähnliche“ Parasiten in den Versuch einzusetzen, wodurch sich die ganze Anordnung immer mehr von den wahren Verhältnissen entfernt. Darum sei hier in aller Deutlichkeit darauf hingewiesen, chemotherapeutische Versuche *in vitro* können in den seltensten Fällen richtige Resultate für die praktische Anwendung erkennen lassen, da ihre Bedingungen immer unbiologisch sind und erkünstelt. Sie können keine positiven Resultate zeitigen, da sie sich viel zu weit von den wahren Bedingungen entfernt haben und in ihrer Vereinfachung maßgebliche Heilkräfte des Wirtstieres ausgeschaltet lassen. Gerade die moderne Chemotherapie hat hierfür Schulbeispiele geschaffen: Wir kennen ein ausgezeichnetes Mittel gegen Streptokokken, das Prontosil. Chemisch stellt es einen Azofarbstoff dar aus diazotiertem Sulfanilsäureamid und m-Phenylen-diamin. Es wirkt im Mäuseversuch ganz ausgezeichnet und hat sich in der Klinik sehr gut bewährt. Hätten sich die Erfinder darauf verlassen, was das Prontosil *in vitro* leistet, so wären sie bestimmt an diesem Präparat vorbeigegangen, denn hier ist seine Wirkung gleich Null! Aber auch noch andere Gründe sprechen für die unumgängliche Notwendigkeit des Tierversuchs:

Spezifität
der
Parasiten

Die Spezifität der Erreger hinsichtlich ihres Aufenthaltsortes im Wirtstier ist in den meisten Fällen streng ausgeprägt. Wir kennen Parasiten, wie die Malaria Plasmodien oder die Erreger der Schlafkrankheit, die sich vorzugsweise in der Blutbahn und den Blutreservoirten aufhalten, wir kennen andere Parasiten, die vorzugsweise in der Leber und der Milz sind, wir kennen Würmer der oberen und solche der unteren Darmabschnitte und schließlich wieder andere, die in den Gallengängen der Leber oder schließlich auch in der Mus-

kulatur „zu Hause“ sind. Ein Wurmmittel, das nun gegen die Parasiten der Gallengänge gerichtet sein soll, muß naturgemäß nach dort gelangen, um eine Wirkung zu entfalten. In diesem Falle sind alle anderen chemischen Überlegungen und alle Versuche in vitro völlig zwecklos, wenn nicht schon vorher über die Resorptionsverhältnisse der Substanzgruppe und über den Einfluß der Galleflüssigkeit auf die Wirkung des Präparats geeignete Daten vorliegen. Es soll damit nur angedeutet sein, daß eine genauere Kenntnis der biologischen Faktoren erste Voraussetzung darstellt und daß eine Chemotherapie vom Chemiker nur dann einigermaßen erfolgreich betrieben werden kann, wenn er sich vorher über die Lebensverhältnisse der betreffenden Parasiten im klaren ist.

Das Milieu, in welchem sich die Parasiten bewegen, hat aber auch noch einen anderen Einfluß auf den chemotherapeutischen Heilungsverlauf. Das kommt besonders deutlich bei den Helminthen, speziell den Darmhelminthen zum Ausdruck. Der oberste Darmabschnitt ist durch die im Magen sezernierte Salzsäure ausgeprägt sauer. Wurmmittel aus der Reihe der Phenolderivate werden in diesem Teile vollständig als freie Oxyverbindungen vorliegen, und in dieser Form eine ganz andere Lipoidlöslichkeit aufweisen — die Cuticula der meisten Darmwürmer ist recht lipoidreich — wie in den unteren Darmabschnitten, in welchen sie infolge der vorherrschenden Alkalität teilweise als Salze existieren. Diese Salzbildung wird besonders dann eintreten, wenn es sich um relativ saure Phenolderivate handelt. Diese Salze besitzen überhaupt keine Lipoidlöslichkeit mehr und werden sich demnach chemotherapeutisch wesentlich anders verhalten. Man hat hier ein Beispiel vorliegen, das deutlich zeigt, wie ein und dasselbe Produkt im gleichen Organ ganz verschieden stark wirksam sein kann, wobei der Unterschied nur durch das Milieu diktiert wird.

Alle diese Beispiele sollen nur darauf hinweisen, welche verschiedenartigen Faktoren biologischer Natur von Fall zu Fall in Betracht gezogen werden müssen, um allzugroßen Überraschungen zu begegnen, Überraschungen, die gerade in der Chemotherapie besonders häufig sind. Man muß sich immer vor Augen halten, daß die Chemotherapie viel weniger ein chemisches wie ein biologisches Problem darstellt. Die Chemie ist letzten Endes nur Hilfsmittel zur Lösung von Fragen und Aufgaben am biologischen Objekt. Das Primäre, Richtungweisende bleibt die lebende Zelle, die mit allen variablen Faktoren auf den chemischen Eingriff antwortet, dabei ihre Funktionen zu erhalten sucht und jeder Störung ihre vitalen Kräfte entgegensetzt. In dieser Hinsicht stehen ihr so viele Möglichkeiten offen, daß bald jede Substanzgruppe

Einflüsse des Milieus

Die Stellung der Chemie

einer gesonderten Untersuchung bedarf, damit man auf diesem Wege mit den Reaktionen und Antworten der Zelle bekannt wird. Die Systematik der organischen Chemie, ihr Aufbau, ihre Einteilung in verschiedene Körperklassen und nicht zuletzt ihre Betrachtungsweise haben beim Chemiker eine bestimmte Art der Deutung der Formelzeichen eingeprägt, von der er sich so ohne weiteres nicht freimachen kann. Aber diese Betrachtungsweise ist nicht am lebenden Objekt gewonnen worden, sondern ist ein Produkt der Laboratoriumserfahrung, die im letzten Grunde mit den biologisch ablaufenden chemischen Reaktionen sehr wenig zu tun hat. Denn die lebende Zelle arbeitet fast durchweg mit ganz anderen Energiequellen, wie der synthetische Chemiker, die biologischen Reaktionen sind gekoppelte Reaktionen, energetisch aufeinander abgestimmt. Die Stabilität der Temperatur, des Milieus, die Mitwirkung der Fermente, zahlreiche Gleichgewichte und anderes zwingen die Zelle geradezu, viel feinere und kleinere Differenzierungen wahrzunehmen und auszunutzen. Dieser Tatsache ist es vor allem zu verdanken, daß die bisherige Betrachtungsweise des Chemikers den Problemen der Chemotherapie im Grunde genommen recht hilflos gegenüberstand und nicht im geringsten imstande war, auch nur einen kleinen Teil seines ungeheuren Materials zur Verfügung zu stellen. Es handelt sich nicht darum, die chemischen Kenntnisse in die Biologie einzuzwängen, sondern vielmehr darum, mit den biologischen Erkenntnissen die Chemie zu bereichern, sie also zu einer wahrhaft „organischen Chemie“ auszubauen.

Das
Versuchstier

Was die Auswahl des Versuchstieres betrifft, so richtet sich diese zuerst nach wirtschaftlichen Faktoren. Man kommt allerdings in den allermeisten Fällen mit Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen zurecht, die billig zu erwerben und einfach in der Wartung sind. Bei ausgesprochenen Blutparasiten ist die Auswahl anfangs weniger wesentlich, sofern man jene Tierart wählt, in welcher der Parasit genügende Virulenz besitzt. Wesentlich ist vor allem, daß die Erreger für das Wirtstier pathogen sind und die Infektion keinen symptomlosen Ablauf nimmt. Man hat z. B. bei den Trypanosomen und auch bei den Spirochäten mehrfach die Beobachtung gemacht, daß die Heilmittel wirksamer erscheinen, wenn sie gegen pathogene, als wenn sie gegen nichtpathogene Parasiten eingesetzt werden. Dies hat seine Ursache u. a. darin, daß der pathogene Parasit eine wesentlich heftigere Reizwirkung auf den Wirtsorganismus ausübt, so daß dessen Abwehrkräfte, im erhöhten Alarmzustande, eine ganz besondere Unterstützung der Heilwirkung darstellen. Der nicht

pathogene Parasit veranlaßt dagegen eine solche Mitwirkung des Wirtsorganismus nicht.

Der pathogene Charakter der Parasiten braucht deswegen noch nicht so stark ausgeprägt sein, daß er unbedingt zum Tode des Versuchstieres führt, wie das z. B. bei Trypanosomen auf Mäusen der Fall ist. Die Luesinfektion des Kaninchens und die Malariainfektion des Kanarienvogels führen beide zu einer sogenannten spontanen Abheilung auch ohne Mitwirkung des Heilmittels. In beiden Fällen ist zuerst ein reichlicher Parasitenbefund vorhanden, der langsam infolge immunisatorischer Vorgänge verschwindet. In beiden Fällen tritt aber eine völlige Abheilung gar nicht ein, die Parasiten haben sich nur in bestimmte innere Organe zurückgezogen, wobei ein Gleichgewichtszustand zwischen Infektion und Abwehrkräften erhalten bleibt. Neue Testobjekte aufzufinden und auszuarbeiten, gehört zu den reizvollsten und notwendigsten Aufgaben der Chemotherapie. Sie erfordern allerdings sehr ausführliche und eingehende Versuche und setzen wohl auch voraus, daß schon bekannte Heilmittel gegeben sind, welche dann die Sicherheit und Zuverlässigkeit des ausgearbeiteten Testes nachprüfen lassen.

In der Chemotherapie der Helminthen ist die Auswahl des Versuchstieres bedeutend schwieriger, da hier fast immer eine besonders enge Anpassung zwischen Wirt und Parasit vorhanden ist, so daß man letzten Endes keine großen Variationen in der Auswahl des Wirtstieres vornehmen kann. Man ist also auf die vorhandenen biologisch abgestimmten Verhältnisse angewiesen, deren Reproduktion im Hinblick auf die spezifischen Vorgänge in der chemotherapeutischen Abheilung zwar sehr wünschenswert ist, welche aber leider für Laboratoriumsversuche manchmal gar nicht brauchbar sind. So lassen sich z. B. die bekannten Oxyuren, welche bei Kindern häufig angetroffen werden, auf Versuchstiere nicht übertragen; man ist also gezwungen, eine Abwandlung vorzunehmen, welche das Resultat des chemotherapeutischen Versuchs mit einer großen Unsicherheit belastet. Gerade in der helminthologischen Chemotherapie kann man immer wieder beobachten, daß sehr nahe verwandte Würmer, die auf ganz verschiedenen Tieren heimisch sein können, auf die gleichen Heilmittel völlig verschieden ansprechen. Der Grund solcher Abweichungen ist bis heute noch nicht bekannt. Auch ist bei vielen helminthischen Infektionen noch recht unklar, wieweit die Abwehrkräfte des Wirtes die Heilwirkungen des Präparats unterstützen. Man wird allerdings nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß diese Mithilfe nicht groß ist, denn die meisten Wurmparasiten stellen typische Schmarotzer ohne bedeutsame Virulenz dar. Je weiter

aber die Anpassung zwischen Wirt und Parasit fortgeschritten ist, um so kleiner werden die Reizwirkungen des letzteren und um so schwerer gelingt dessen Vernichtung.

Es wurde schon einmal darauf hingewiesen, daß die Austestung der Heilmittel im Reagensglas, „in vitro“, wenig aussichtsreich ist und daß die auf solchem Wege erhaltenen Resultate in den meisten Fällen zu Fehlschlüssen verleiten. Ganz anders natürlich verhält es sich, wenn man diese Versuchsanordnung dazu benutzen will, die Störungen der Zellfunktionen des Parasiten durch die Heilmittel kennenzulernen. Studien der letzten Jahre haben immer deutlicher zu erkennen gegeben, daß manche Heilmittel in den vitalen Fermentprozeß eingreifen und eine Hemmung der ineinander verkoppelten Reaktionen hervorrufen. Die raschen Fortschritte, die bis heute auf dem Gebiete der Fermentforschung erzielt worden sind und die für solche Untersuchungen ausgearbeiteten Methoden geben eine ausgezeichnete Grundlage dafür, die Fermentvorgänge nicht immer an der Hefezelle zu studieren, sondern auch an pathogenen Parasiten oder an Helminthen, deren Stoffwechsel bisher trotz oft leichtester Beschaffung des Materials recht wenig Erforschung erfuhr. Voraussetzung für eine solche Methode ist, daß die Parasiten ohne Schädigung außerhalb des Wirtskörpers am Leben bleiben, eine Forderung, die für die meisten Protozoen und Metazoen in der Tat auch erfüllt ist.

Prophylak-
tische Che-
motherapie

Die Aufgabe der Chemotherapie besteht aber nicht allein darin, Infektionskrankheiten zu heilen oder den Abheilungsvorgang zu unterstützen. Das weitere Ziel ist vielmehr, zu verhüten, daß Infektionen überhaupt entstehen. Das heißt, Substanzen ausfindig zu machen, welche jene durch Mücken, Zecken, Wanzen oder sonstwie übertragenen Keime sofort abfangen und ihre Entwicklung verhindern. Sehr viele protozoische Infektionen und fast alle Helminthen machen im Warmblüter einen Entwicklungszyklus zum geschlechtsreifen oder teilungsfähigen Stadium durch, wobei sich dieses Endstadium dann weitgehend von dem übertragenen Keime unterscheidet. Diese morphologische und biologische Differenzierung ist aber nur der Ausdruck einer völlig anders gearteten Lebensweise, eines ganz anderen Stoffwechsels und damit eines veränderten Zellinhaltes. Demgemäß greifen die Chemotherapeutica fast immer nur *ein* Entwicklungsstadium an. Es liegt aber in der geschichtlichen Entwicklung der Chemotherapie begründet, daß ihre Heilstoffe gegen bestehende Infektionen gerichtet wurden, also gegen jene ausgewachsenen, geschlechtsreifen Parasiten, welche die Krankheitssymptome hervorrufen und daher als die eigentlichen

Erreger bezeichnet werden. Eine prophylaktische, vorbeugende Chemotherapie ist aber auf die Jugendformen eingestellt. Sie hat demgemäß ganz andere Zielpunkte, andere Aufgaben und andere Anforderungen. Ihre Wirkung muß zeitlich in dem Moment einsetzen, in welchem die Parasiten in den Wirtsorganismus eindringen, sie muß verhindern, daß diese wenigen eindringenden Parasiten sich weiterentwickeln können. Man sollte annehmen, daß diese Anforderungen gar nicht so schwer sind, weil man bisher immer wieder hat beobachten können, daß die Chemotherapeutica gerade den Teilungs- oder Vermehrungsprozeß nachteilig beeinflussen. Die Schwierigkeit der Aufgabe besteht aber hauptsächlich darin, daß der Zeitpunkt der Infektion nicht bekannt ist. Dementsprechend wird von solchem Chemotherapeuticum verlangt, daß seine Wirkung längere Zeit anhält, eine Anforderung, der allerdings die allerwenigsten Chemotherapeutica entsprechen können. Immerhin sei hier darauf hingewiesen, daß diese prophylaktische Chemotherapie bis heute kaum ausgebaut, ja kaum erforscht worden ist und fast kein einziges Präparat bekannt wurde, welches solche Eigenschaften aufweist.

Die Malaria z. B. wird von Anophelen in Form der sogenannten Sichelkeime auf den Menschen übertragen, in welchem dann diese Sporoziten eine Entwicklung zu geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Formen durchmachen, zu Gameten und Schizonten. Theoretisch besteht also die Möglichkeit, die Malariainfektion an drei biologisch völlig verschiedenen Stellen anzugreifen: An den Sporoziten, welche von der Mücke übertragen werden, an den Gameten, welche den Kreislauf Mensch-Mücke vermitteln, klinisch aber ohne Bedeutung erscheinen und schließlich an den Schizonten, welche für die zahlreichen Krankheitserscheinungen verantwortlich gemacht werden müssen. Bemerkenswerterweise ist aber eine Substanz, welche die Sporoziten abzutöten vermag, bis heute noch nicht aufgefunden worden, und erst die Literatur der neuesten Zeit weist einige Arbeiten auf, welche sich mit diesem Problem der Malariabekämpfung auf Grund einer Sporozitenchemotherapie befassen. Und nicht viel anders verhält es sich bei anderen Infektionen. Auch hier werden immer nur die Symptome und deren Ursachen bekämpft, aber nie ist versucht worden, auf chemischem Wege die Entstehung der Krankheiten zu verhindern.

Es wurde schon früher einmal darauf hingewiesen, daß jeder Organismus und jede lebende Zelle die Tendenz aufweist, fremde Stoffe in eine ungiftige und möglichst ausscheidbare Form umzuwandeln, was entweder durch oxydative Abbaureaktionen oder durch Einfügung entgiftender und löslichkeitssteigernder Gruppen geschehen kann. Dem-

gemäß pflegen leicht oxydable Produkte nur eine kurze Wirkungsdauer zu entfalten und es ist bestimmt kein Zufall, daß das bis heute bekannte beste Prophylacticum, das Germanin gegen die Schlafkrankheit, ein außerordentlich stabiles und schwer angreifbares Molekül darstellt. Ein anderes Produkt, das vor wenigen Jahren *Browning* hergestellt hat und das im Tierversuch ebenfalls recht günstige prophylaktische Wirkungen gegen Trypanosomen aufwies, ist von fast gleicher Stabilität. Diesen Erfahrungen zufolge kann man also schon soviel voraussagen, daß ein länger wirksames Prophylacticum eine stabile Struktur besitzen muß, und besonders oxydativen Eingriffen wenig Möglichkeit bieten darf.

Nachdem es vor wenigen Jahren gelungen ist, gegen die primitivsten Lebensformen, die Bakterien, wirksame Heilmittel auf chemotherapeutischer Grundlage auszuarbeiten, besteht kein Grund mehr, daran zu zweifeln, daß dies auch einmal für die primitiven Jugendformen der protozoischen und helminthischen Parasiten möglich sein wird. Mit der Lösung solcher Probleme würde allerdings die gesamte Infektionsbehandlung auf eine neue Basis gestellt werden können und jene Aussicht, welche wir bei manchen bakteriellen Infektionen dank der Arbeiten *Robert Kochs* und *v. Behrings* durch die Schutzimpfung schon längst erzielt haben, erhoffen lassen: Nicht bloß die Kranken zu heilen, sondern zu verhüten, daß die Krankheiten überhaupt entstehen. Dieses Ziel, das allerdings noch in weiter Ferne liegt, besitzt nicht allein volkswirtschaftlichen Sinn, sondern trägt bei manchen Infektionskrankheiten noch die Aussicht in sich, die Weiterentwicklung der Parasiten zu unterbrechen und damit den Zwischenwirten (Mücke, Zecke, Wanze usw.) neue Infektionsmöglichkeiten zu nehmen.

Zweck der
chemothera-
peutischen
Forschung

So ergeben sich auf zahlreichen Gebieten der chemotherapeutischen Forschung ganz verschiedenartige Probleme, die in ihrem streng wissenschaftlichen Aufbau und in ihrer Fragestellung im letzten Grunde nur das weite Ziel vor Augen haben, durch die Kenntnis der Lebensbedingungen der Parasiten ihre Bekämpfung und Vernichtung zu erreichen und damit weite Gebiete der Erde für die Menschen bewohnbar zu machen oder jedenfalls ihre Bewohnbarkeit und Siedlungsmöglichkeit zu erhöhen. Ein Problem, das mit jeder Kolonisierung aufs engste verknüpft ist, eine Aufgabe, die wir Deutschen vor Wegnahme der Kolonien in so vorbildlicher Weise zu bearbeiten begonnen haben und für deren Weiterführung die deutsche Industrie der Nachkriegszeit so hervorragende Vorarbeit geleistet hat. Es wird eine dankbare Aufgabe bleiben, die Wissenschaft in den Dienst dieser wichtigen Probleme zu stellen.

II. Biologischer Teil

1. Der Tierversuch und die Auswertung der Heilmittel bei Trypanosomen und Spirochäten

Man pflegt heute allgemein mit Trypanosomenstämmen zu arbeiten, die sich auf Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen züchten lassen und bei diesen Tieren ein mehr oder weniger ausgeprägt virulentes Verhalten aufweisen. Da die einzelnen Stämme gegen die verschiedenen Heilmittel recht unterschiedlich ansprechen, so ist Art und Ursprung des benutzten Stammes immer genau zu bezeichnen und seine Resistenz gegen bekannte und in der Zusammensetzung konstante Heilmittel festzulegen. Diese Bestimmung dient nicht allein dazu, um gegebenenfalls Vergleichswerte bei neuen Präparaten zur Hand zu haben und damit einen Überblick und eine kritische Betrachtung des neuen Stoffes zu ermöglichen, sondern auch aus dem mindestens ebenso wichtigen Grunde, weil sich die Virulenz der Erreger und deren Resistenz gegen Heilmittel bei längeren Passagen ändern kann. Im allgemeinen beobachtet man bei den Trypanosomen eine langsame Virulenzsteigerung, wenn die Parasiten von ihrem natürlichen Träger (Mensch, Haustier) auf Ratten oder Mäusen weitergezüchtet werden. Mit dieser Virulenzsteigerung geht aber gleichzeitig eine Änderung der Arzneiempfindlichkeit einher, so daß man diese biologischen „Konstanten“ von Zeit zu Zeit, vielleicht alle Jahr einmal, nachprüfen muß. Diese Frage der Virulenzänderung ist in neuerer Zeit besonders von *Kunert* (1) untersucht worden, wobei er gefunden hat, daß die längere Zeit auf kleinen Nagern gehaltenen Stämme sich biologisch völlig anders verhalten wie die natürlichen, die genuinen. Zu ähnlichen Resultaten kam auch *C. Browning* (2). Mit der Änderung der Virulenz geht gleichzeitig auch eine Verschiebung der pathogenen Eigenschaften einher, dergestalt, daß z. B. die anfangs menschenpathogenen *Trypanosoma gambiense* oder *Tryp. rhodesiense* durch zahlreiche Tierpassagen ihre Menschenpathogenität verlieren oder stark vermindern. Welch anormale Verhältnisse durch solche Passagen in relativ kurzer Zeit entstehen können, geht auch daraus hervor, daß sich solche Trypanosomen auf dem natürlichen Infektionswege gar nicht mehr übertragen lassen, da sie den altgewohnten Entwicklungsweg in der Stechfliege „vergessen“ haben. So beschreibt

Änderung
der Virulenz

Änderung
der Patho-
genität

L. Duke (3) einen Rhodesiensestamm, der nach längerem Verweilen in Antilopen zwar noch die Glossinen infizierte, aber von diesen aus nicht mehr auf Menschen zu übertragen war. Wurden jedoch Affen damit infiziert, so konnten von diesen ausgehend über die Stechfliege auch wieder Menschen infektiös gemacht werden. In diesem Falle scheint es sich also um eine stufenweise Rückverwandlung zu handeln. Es gibt hier jedoch keine feststehenden Zeiten, in welchen solche Änderungen eintreten, denn *F. Corson* (4) berichtet von einem Rhodesiensestamm, der ein Jahr lang auf Antilopen gehalten worden war und in dieser Zeit seine Menschenpathogenität nicht eingebüßt hatte. Um dagegen die Infektionsmöglichkeit für die betreffende Glossine aufzuheben, scheinen etwas größere Zeiträume erforderlich zu sein, wie dies ebenfalls *L. Duke* (5) untersucht hat. Ein Gambiensestamm von 1926 und ein solcher von 1930, sowie ein Rhodesiensestamm von 1923 waren nach seinen Untersuchungen im Jahre 1934 durch Stechfliegen nicht mehr zu übertragen. Ein anderer Gambiensestamm von 1930 und ein Stamm *Tryp. Brucei* aus dem Jahre 1927 dagegen erwiesen sich noch als schwach übertragbar, denn von 4272 Glossinen enthielten nur 74 die gesuchten Trypanosomen.

Modus der
Glossinen-
übertragung

In diesem Zusammenhang soll auch eine Studie von *C. Schilling* erwähnt sein (6), der den Infektionsmodus der Glossinen genauer untersucht hat und fand, daß nur dann eine Übertragung auf das Tier stattfindet, wenn der Fliegenrüssel in ein Blutgefäß trifft. Dringt jedoch der Rüssel nicht durch die Epidermis hindurch, so findet auch keine Infektion statt. Dieser Befund ist sehr interessant, weil sich daraus ergibt, daß die Trypanosomen keinerlei Aktivität aufweisen, um die für sie günstigen Entwicklungsmöglichkeiten aufzusuchen, wie man das bei den Spirochäten und den Helminthen sehr häufig beobachten kann.

Die Muriden-
infektion als
Reagens-
glasversuch

Die angeschnittene Frage der Virulenzänderung und der verlorenen Eigenschaft der Mückenpassage, welche Beobachtungen schon längere Zeit bekannt sind, hat schon frühzeitig zu der weiteren Frage Anlaß gegeben, ob überhaupt die Berechtigung vorhanden ist, die jahre- und jahrzehntelang auf kleinen Nagern gehaltenen Trypanosomenstämme zum Vergleich mit den natürlich vorkommenden Erregern und zur Auswertung der Heilmittel heranzuziehen. *H. Kunert* (1) lehnt dies strikte ab und auch *A. Feldt* (7) steht auf dem Standpunkt, daß die Murideninfektion keinerlei Vergleich mit der natürlichen, von Rind und Pferd, zuläßt, da die Heilmittel im allgemeinen bei den Mäusen eine bedeutend höhere Wirksamkeit aufzeigen wie später in der Praxis. Ja, daß sogar in praxi völlige Versager vorkommen können, wo der Mäuseversuch zu den schönsten Hoffnungen berechtigt hat. Mit dieser Ablehnung stimmt er besonders mit *R. Freund* überein, der die Muridentrypanose als lebendes

Reagensglas bezeichnet hat und damit kurz die völlige Unzulänglichkeit dieser Versuchsanordnung kennzeichnen möchte.

Die Berechtigung zu solcher Kritik gründet sich aber nicht allein auf die Umstimmung der biologischen Eigenschaften, sondern auch auf die noch auffälligere Erscheinung, daß der Infektionsablauf in den Muriden völlig anders vor sich geht wie beim Mensch und seinen Haustieren. Die Trypanosomenzahl im peripheren Blute des Menschen weist niemals hohe Werte auf, die Krankheitserscheinungen im ersten Stadium sind, abgesehen von Drüsenschwellungen usw., nicht sehr ausgeprägt. Die eigentliche Reaktion, die Schlafkrankheit, setzt erst ein, wenn die Erreger in die Lumbalflüssigkeit und ins Gehirn vorgedrungen sind, also wenn die rein nervös begründeten Wirkungen auftreten.

Dieses Stadium findet man aber bei der Nagerinfektion überhaupt nicht vor, denn die Trypanosomen vermehren sich in diesen Tieren in rhythmischen Intervallen und zwar solange, bis die Tiere an einer ungeheuren Infektionsmenge und der Anhäufung von Toxinen schließlich zugrunde gehen, dabei ist die Parasitenzahl beim Verenden der Tiere ungefähr immer gleich hoch, wie dies *Krygsmann* (8) festgestellt hat.

Alle diese Abweichungen sprechen zwar gegen das Modell der Murideninfektion, doch liegen die Verhältnisse nicht so extrem, wie sie *R. Freund* dargestellt hat. Die Maus als Versuchstier besitzt schließlich doch noch Qualitäten, die sie über das lebende Reagensglas hinausheben und dies geht besonders aus den zahlreichen Arbeiten *N.* und *H. v. Jancsos* hervor, die sehr häufig die Mäusetrypanose zum genauen Studium des Abheilungsvorganges mit großem Erfolge herangezogen haben (9). Wie schon in der Einleitung darauf hingewiesen wurde, spielen die phagozytären Kräfte im Heilprozeß eine sehr gewichtige Rolle und eben diese biologische Funktion in all ihren Einzelheiten läßt sich bei Mäusen und Ratten sehr einfach und instruktiv verfolgen (10). Aus diesem Grunde schon kann die Murideninfektion nicht so ohne weiteres abgelehnt werden und sie wird auch noch weiterhin ihre maßgebliche Rolle bei solchen differenzierten Arbeiten im Versuchslaboratorium beibehalten. Wenn die verschiedenen Heilmittel bei dieser Infektion und bei relativ „alten“ Stämmen eine wesentlich erhöhte Wirkung gegenüber der Praxis aufweisen, so liegt die Ursache nicht allein in der Änderung der biologischen Stammeseigenschaften der Trypanosomen, sondern auch in der Tatsache, daß die Heilmitteldosis bei großen Tieren viel geringer ist wie bei kleinen, da die verabreichbare Menge durchaus nicht proportional dem Lebendgewicht berechnet werden kann. Auch darf nicht vergessen werden, daß sehr viele Medikamente eine spezifische

Neigung zu bestimmten Organen besitzen, in welchen sie im erhöhten Maße aufgespeichert werden. Diese Organe sind aber nicht bei allen Tieren im Verhältnis des Gewichts vergrößert, so daß hierdurch ganz unterschiedliche Verteilungsquotienten auftreten, welche selbstverständlich für die chemotherapeutische Wirkung von ausschlaggebender Wichtigkeit sind. Jedenfalls steht soviel fest, und das dürfte bei allem Für und Wider richtunggebend bleiben, daß keine einzige trypanozide oder spirozide Substanz bekanntgeworden ist, die bei der Murideninfektion versagt hat und bei der genuinen Infektion Erfolge aufweisen konnte.

Etwas anderes ist es natürlich, wenn es sich nicht um chemotherapeutische, sondern um serologische und immunitätswissenschaftliche Untersuchungen handelt. Derartige Studien lassen sich nicht mit den alten Passagen durchführen, denn die Empfindlichkeit serologischer Reaktionsweise registriert jegliche Änderung der Type und kann in diesem Falle zu keinem übereinstimmenden Resultat führen. Für solche Untersuchungen besteht die kritische Betrachtung *Kunerts* (1) völlig zu Recht.

Kaninchen-
infektion
mit Trypa-
nosomen

Wesentlich anders wie in Muriden verhalten sich die Trypanosomen im Meerschweinchen und Kaninchen. Hier besitzt die Infektion einen mehr chronischen Charakter, reichliche Trypanosomenbefunde wechseln mit negativen Befunden ab. Wichtig vor allem aber ist, daß Kaninchen und Meerschweinchen klinische Krankheitsbilder aufweisen, wie Gewichtsabnahme, Haarausfall, entzündliche Veränderungen der Schleimhäute. Besonders stark tritt dies bei der Kanincheninfektion auf, wo sich schon nach kurzer Zeit ödematöse Schwellungen an der Nasenschleimhaut und an den Augen bemerkbar machen. Später können noch ulzeröse Prozesse hinzutreten, wobei in den Exsudaten oft reichlich Trypanosomen aufgefunden werden. Der Kaninchenversuch hat sich bei der Auswertung des Tryparsamids durch *Brown* und *Pearce* (13) als besonders wertvoll erwiesen, da die Abheilung dieser sekundären Erscheinungen ein besonders klares Bild der Wirkung vermittelt. Bei sehr spärlichem Trypanosomenbefund im Blute können oft Zweifel über die noch vorhandene Infektion bestehen. In solchen Fällen ist es unerläßlich, auf Mäuse abzuimpfen, da erst hier der negative Befund berechtigt, Parasitenfreiheit anzunehmen.

Die im Laboratorium gängigen Stämme sind vor allem:

1. *Tryp. brucei*: Befällt sämtliche Haustiere und läßt sich auf alle üblichen Versuchstiere übertragen, auch Hunde usw. Das Verbreitungsgebiet ist Afrika.

2. *Tryp. evansi*: Als Krankheit Surra genannt, ist in Asien, Kleinasien, Nordafrika heimisch und befällt dort auch Kamele. Auf kleinen Versuchstieren ist die Virulenz schwankend.

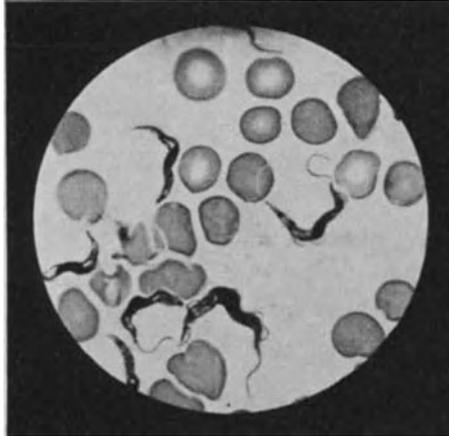


Abb. 1. *Trypanosoma brucei* in Mäuseblut (Giemsa-Färbung)

3. *Tryp. equinum*: Die Krankheit Mal de Caderas, vorzugsweise in Südamerika vorhanden, befällt nur Equiden. Die Trypanosomen sind praktisch auf alle kleinen Nager zu übertragen.
4. *Tryp. equiperdum*: Die Dourine, welche in Europa, Asien, Nord- und Südafrika, Nord- und Südamerika vorkommt, wird bei Pferden nur durch den Geschlechtsakt übertragen. Betreffs der Laboratoriumsinfektion verhält sich *equiperdum* wie *brucei*.

Die bisher genannten Stämme sind für Menschen nicht infektiös und daher ungefährlich zu handhaben.

5. *Tryp. gambiense*: Diese Schlafkrankheit des Menschen läßt sich oft besser auf Ratten wie auf Mäusen halten. Der Infektionsverlauf ist jedoch nicht selten chronisch, die Parasitenzahl nimmt nicht stetig zu, sondern wechselt in einzelnen Perioden. Das Zurückfluten der Erreger aus dem peripheren Blute in die inneren Organe bei solchen Intervallen veranlaßt bei Heilversuchen oft Recidive, da die Trypanosomen in den Organen durch die Mittel schwerer angreifbar sind.
6. *Tryp. rhodesiense*: Dieser Erreger der Schlafkrankheit von Nordrhodesien und Süd-Deutsch-Ostafrika ist besonders hartnäckig

gegenüber der Abheilung. Er zeigt auf Mäusen eine ausgeprägte Virulenz.

7. *Schizotrypanum cruzi*: Der Erreger der Chagaskrankheit wird durch Raubwanzen übertragen, allerdings nicht durch deren Stich,

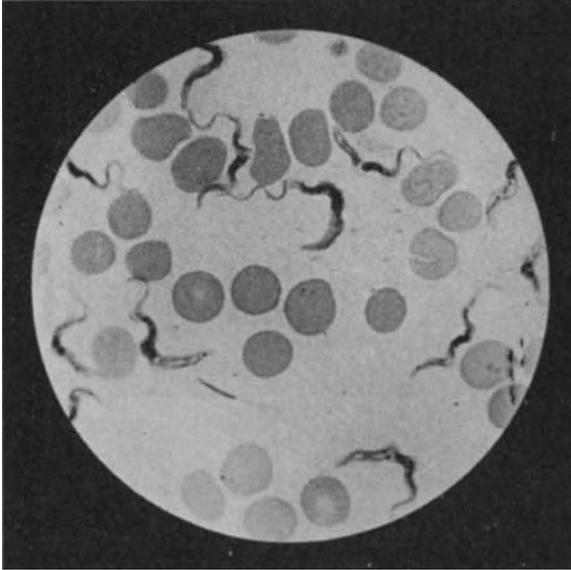


Abb. 2. *Trypanosoma equinum* (Mal de Caderas. Giemsa-Färbung)

sondern durch ihre Ausscheidungsprodukte, von denen aus sich die Parasiten aktiv in die Haut einbohren können (5). *Reichenow* hat verschiedentlich mit genuinen Stämmen Laboratoriumsinfektionen an Tieren durchgeführt (51) und konnte hinsichtlich der Pathogenität für Säugetiere je nach Art des Stammes wesentliche Unterschiede auffinden. Ratten sind nur in den ersten Lebenswochen für einige Zeit infektiös, während bei Meerschweinchen keine Pathogenität beobachtet werden konnte. Die Infektion erlischt bei diesen Tieren nach einigen Wochen wieder von selbst. Bei Mäusen dagegen findet man häufig einen virulenten Infektionsablauf, wobei sich auch hier wie bei anderen Trypanosomen wieder zeigt (52), daß häufige Passagen durch den natürlichen Überträger — also hier die Raubwanze — die Pathogenität für das Laboratoriumstier herabsetzen. Das *Schizotrypanum* unterscheidet sich von den bisher genannten

Trypanosomenarten besonders auch durch seinen verwickelteren Entwicklungszyklus. Aus dem metacyclischen Stadium, das von der Raubwanze in den Warmblüter gelangt, bilden sich sogenannte Leishmaniaformen, die sich in der Muskulatur und in den Drüsen

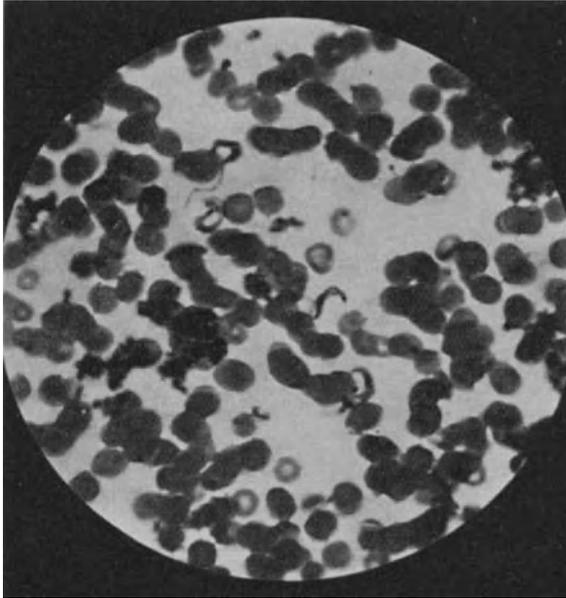


Abb. 3. Schizotrypanum cruzi. Trypanosomenformen in Mäuseblut (Giemsa-Färbung)

ansiedeln und dort durch Schizogonie außerordentlich zahlreich werden können. Aus diesem Leishmaniastadium entwickelt sich dann das erwachsene Trypanosom, das in das periphere Blut gelangt und aus diesem wieder in die Überträger. Diese Verhältnisse bedingen es, daß die peripher vorhandenen Trypanosomen nie so zahlreich werden wie bei Mäuseinfektionen mit Tryp. brucei oder Mal de Caderas. Für chemotherapeutische Untersuchungen genügt demnach nicht allein der Blutbefund, da ein Befall der Muskulatur (vor allem Herz- und Beinmuskulatur) mit Leishmaniaformen immer neuen Nachschub der Trypanosomen veranlaßt. Eine chemotherapeutische Heilung wäre eigentlich nur dann vorhanden, wenn beide Entwicklungsstufen durch das Heilmittel angreifbar sind und

von diesem beseitigt werden. Vorweg sei schon hier gesagt, daß ein solches Produkt bis jetzt noch nicht bekannt ist.

Schließlich seien auch noch einige nichtpathogene Säugetiertrypanosomen angeführt. Sie unterscheiden sich von den bisher ge-

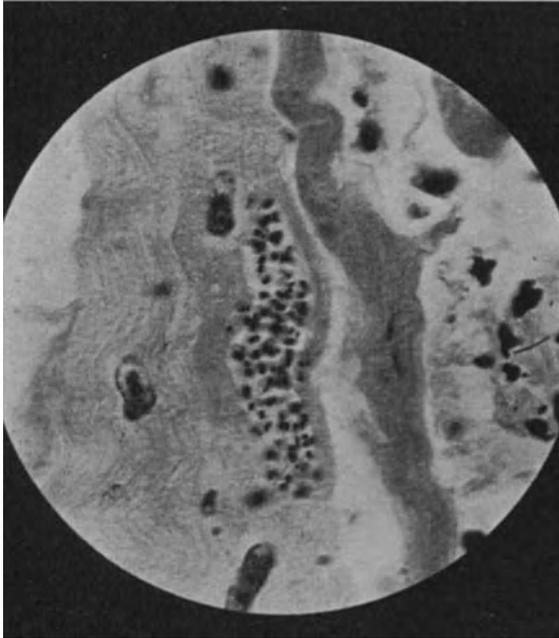


Abb. 4. Schizotrypanum cruzi. Leishmania-ähnliche Formen im Muskelgewebe

nannten vor allem dadurch, daß sie auf eine andere Tiergattung nicht zu übertragen, dafür aber auch außerhalb des Wirtes, auf Nährböden, leichter zu züchten sind.

8. Tryp. lewisi: Das Rattentrypanosom ist bei allen wilden Ratten heimisch, daher ubiquitär. Die Übertragung wird durch Rattenflöhe und -läuse veranlaßt.
9. Tryp. criceti: Die Trypanosomen des Hamsters. Bisher chemotherapeutisch wenig benutzt.
10. Tryp. nabiasi: Das Trypanosom der Kaninchen. Króo (14) fand in Madrid 33 % sämtlicher wilden Kaninchen damit infiziert. Die

Übertragung geschieht wahrscheinlich durch Flohdejekte. Dem morphologischen Bau nach sind *Tryp. criceti* und *Tryp. nabiasi* dem *Tryp. lewisi* ähnlich.

Da die Technik des Trypanosomenversuchs in aller Ausführlichkeit von *M. Mayer* (11) beschrieben worden ist, kann hier davon Abstand

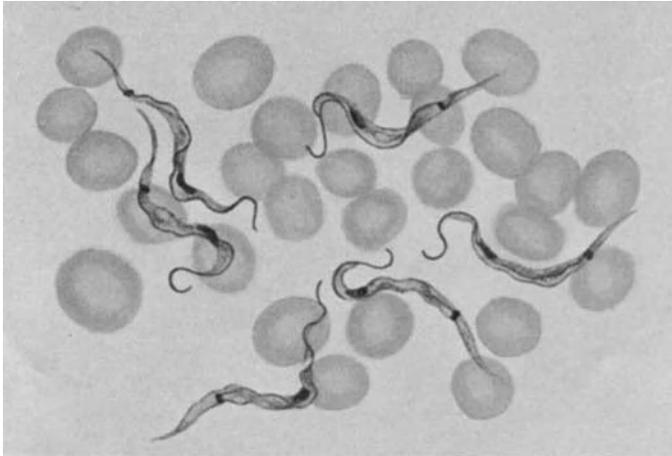


Abb. 5. *Trypanosoma Lewisii*

genommen werden. Noch weitere Einzelheiten auch über die Tierhaltung und die Übertragungstechnik sind bei *Collier* (12) niedergelegt.

Die experimentelle Spirochäteninfektion unterscheidet sich von der Trypanosomeninfektion hauptsächlich darin, daß die einzelnen Spirochätenarten eine viel größere Spezifität zu den Versuchstieren aufweisen, und demgemäß nur auf einer beschränkten Auswahl gezüchtet werden können. Auch hier findet man Änderungen der Virulenz und der Pathogenität, wenn die Parasiten längere Zeit auf Muriden gehalten werden. Aber die Umstimmung scheint doch wesentlich langsamer vor sich zu gehen wie bei den Trypanosomen. So konnte ein Stamm *Spir. duttoni* beobachtet werden, der 18 Jahre lang auf Mäusen gezüchtet worden war und in diesem langen Zeitraum seine Menschenpathogenität nicht eingebüßt hatte (15). Ein anderer *Duttoni*stamm dagegen verlor plötzlich seine Menschenpathogenität nach 12 Jahren, wobei neben diesem Verlust eine Steigerung der Virulenz den Mäusen gegenüber auftrat (16). Der gleichzeitig auf Nährboden gehaltene Stamm soll

Spirochäten-
infektion

diese Änderung nicht erfahren haben. Manchmal wird auch beobachtet, daß nach besonderen Passagen die Tierpathogenität wechselt. So kann die *Spir. obermeieri* nicht direkt vom Menschen auf die kleinen Nager übertragen werden. Nimmt man aber vorher eine Affenpassage vor, so

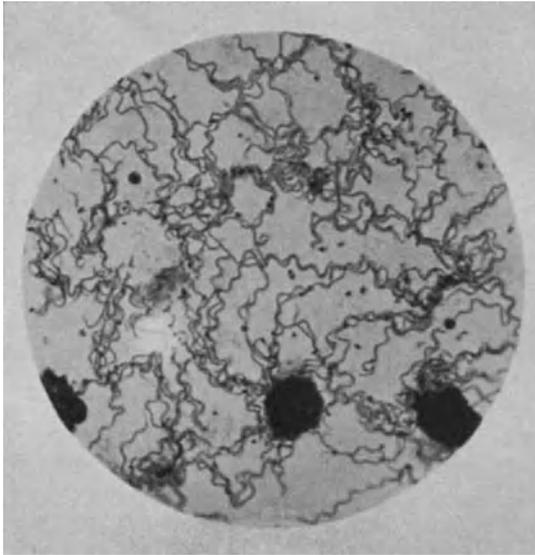


Abb. 6. Amerikanische Rekurrenzspirochäten

lassen sich jetzt auch die Muriden infizieren. Nach kurzer Zeit zeigen dann die Rekurrenzspirochäten auch beiden Mäusen den recidivierenden Verlauf.

Laboratoriums-
stämme der
Spirochäten

1. *Spirochäte obermeieri*: Der Erreger des europäischen Rückfallfiebers, der besonders in Osteuropa vorkommt, wird durch Kopf- und Kleiderläuse übertragen. Die Virulenz frisch vom Menschen übertragener Stämme nimmt anfangs auf Muriden zu. *Schlossberger* und *Prigge* konnten den Erreger auch auf Kaninchen übertragen (17), doch läuft dort die Infektion symptomlos ab.
2. *Spir. duttoni*: Ist bekannt als die Ursache des afrikanischen Zeckenfiebers, das in fast ganz Afrika eine ungeheure Verbreitung aufweist. Die Übertragung auf Mäuse und Ratten gelingt leichter als bei der *Spir. obermeieri*. Auch lassen sich Meerschweinchen und Kaninchen damit infizieren (18), wobei die Spirochäten beim Kaninchen vorzugsweise im Gehirn aufgefunden werden (19).

3. *Spir. hispanica*: Wird ebenfalls wie *Spir. duttoni* durch Zecken übertragen und verhält sich bezüglich der Impfung der Laboratoriumstiere wie die *Spir. duttoni*. Auf Kaninchen geht die Infektion besonders gut bei intraperitonealer Infektionsweise an. Es treten

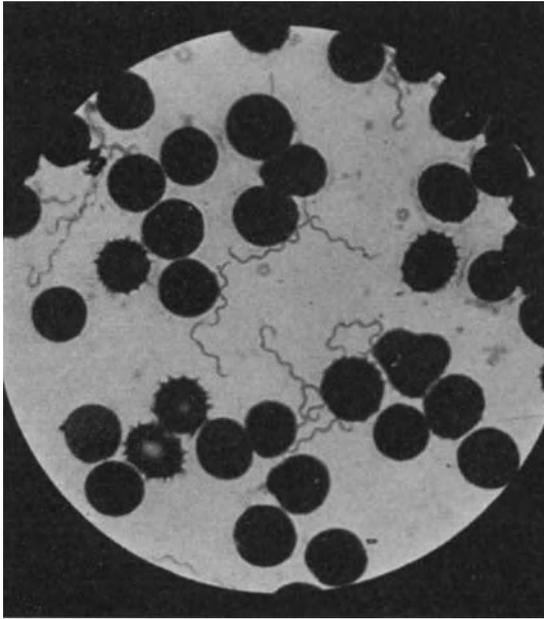


Abb. 7. Afrikanische Rekurrenzspirochäten

jedoch nur wenige Rückfälle auf, das periphere Blut wird bald wieder parasitenfrei und die Erreger haben sich im Gehirn angesiedelt. Dort sind sie noch nach über 2 Monaten nach der Infektion aufzufinden (20).

Für die bis jetzt aufgeführten Rekurrenzspirochäten besitzen wir in der weißen Maus und in der Ratte ein treffliches Versuchsobjekt für chemotherapeutische Zwecke. Allerdings darf bei solchen Arbeiten nie vergessen werden, daß die Erreger immer noch menschenpathogen sind. Diesbezügliche Vorsicht beim Arbeiten ist also geboten!

4. *Spir. pallida*: Das klassische Objekt zur Prüfung von Arsenderivaten und anderen Anti-Syphilitica ist das Kaninchen. Über die Art des Infektionsmodus liegen begreiflicherweise so zahlreiche Angaben vor,

daß hier nicht der Platz ihrer Erörterung sein kann, um so mehr als dieses Thema durch *Collier* eine eingehende Würdigung an leicht zugänglicher Stelle erhalten hat (12).

5. *Leptospira icterohaemorrhagica*: Für den Erreger der *Weilschen* Krankheit, der allerdings für chemotherapeutische Anfangsversuche



Abb. 8. *Weilsche* Leptospiren (Dunkelfeldaufnahme)

kaum in Frage kommen dürfte, ist das Meerschweinchen das beste Züchtungsobjekt. Schon nach 4 bis 6 Tagen tritt die charakteristische Gelbfärbung der Skleralgefäße auf, später jene der Schleimhäute und der Ohren. Die Überimpfung geschieht zweckmäßig durch Herstellung einer Leberemulsion des kranken Tieres, welche intraperitoneal verabreicht wird.

6. *Spir. gallinarum*: Die Hühnerspirochäte kann subcutan, intramuskulär, intraperitoneal oder auch per-

cutan durch die unverletzte Haut überimpft werden. Diese Erscheinung, durch die unbeschädigte Haut zu dringen, findet man bei sehr vielen Spirochäten, was die Gefährlichkeit ihrer Handhabung naturgemäß bedeutend erhöht. Daß Trypanosomen diese Aktivität nicht aufweisen, wurde schon gesagt. Die Parasiten vermehren sich im Huhn sehr schnell und erreichen am 5. Tag im peripheren Blute ein Maximum. Dann klingt die Infektion wieder ab. Die Erreger lassen sich auch noch auf andere Vögel, wie Truthuhn, Kanarienvögel, Reissvögel, Gans und Ente übertragen (21, 22). Beim Sperling geht die Infektion nicht an.

Seite 14

Versuch
in vitro

Neben den chemotherapeutischen Versuchen am Tier spielen die Studien *in vitro* eine verhältnismäßig untergeordnete Rolle, da, wie schon früher betont wurde, die chemotherapeutischen Resultate des Reagensglases in keiner Weise mit dem Ergebnis am lebenden Tier verglichen werden können. Wenn auch *Yorke* und *Murgatroyd* (23) zeigen konnten, daß stark wirksame Arsenobenzole *in vitro* noch in

größter Verdünnung wirksam sind, während die Arsinsäuren erst bei relativ hoher Konzentration destruirend wirken, so läßt sich dieses Prinzip doch nicht umkehren und aus einem guten in vitro-Effekt auch eine einigermaßen bemerkenswerte Heilkraft im infizierten Tiere ableiten. Jedoch spielen die Trypanosomen- und Spirochätenkulturen dort eine Rolle, wo es gilt, langsam wirkende Substanzen, wie Germanin (24), in ihrer Wirkungsweise genauer zu erforschen oder aber die Stoffwechselprodukte der Erreger eingehender zu analysieren. Da gerade auf diesem Gebiete noch manches getan werden kann, sollen diese Kulturmethoden näher aufgezeigt werden.

Man muß unterscheiden zwischen Kulturen, die nur eine Lebensverlängerung der aus dem Warmblüter isolierten Trypanosomen bezwecken und anderen, die regelrechte Passagen durch Wochen und Monate hindurch erlauben. Dieser Unterschied liegt im Verhalten der Trypanosomen in der Kultur begründet. Anfangs wachsen nämlich die ursprünglichen Blutparasiten in der Kultur, nach und nach jedoch wandeln sich die Trypanosomen in jene Form um, wie sie im Darm der übertragenden Mücke vorkommt. Diese Formen verhalten sich biologisch völlig anders wie die Ausgangstrypanosomen, da sie für die Warmblüter nicht mehr infektiös sind. Ohne Zweifel besitzen sie auch einen völlig anders gearteten Stoffwechsel, über den meines Wissens noch keinerlei analytische Daten vorliegen. Da aber nur solche Trypanosomen in die Mückendarmform übergehen können, welche die Glossine als Zwischenwirt benötigen, so schließt *Reichenow* (25) mit Recht, daß andere, wie z. B. das *Tryp. equiperdum*, die ihre Entwicklungsfähigkeit in der Mücke verloren haben, aus diesem Grunde auf die Dauer auch nicht kulturfähig sein können. Das gleiche gilt aber auch für jene Trypanosomenstämme, die durch jahrelange Muridenpassagen ihre Infektionsfähigkeit in der Glossine verloren haben. Auch sie haben den Übergang in den Crithidiazustand vergessen und sind in Kultur nicht lange lebensfähig. Aus alledem geht also hervor, daß langdauernde und durch viele Passagen laufende Trypanosomenkulturen nur mit frischen, aus natürlich infizierten Warmblütern zu gewinnenden Erregern erzielbar sein können. Die Spirochäten verhalten sich in dieser Hinsicht wesentlich stabiler, da die Kulturspirochäten im allgemeinen immer infektiös für den Warmblüter bleiben, wenngleich manchmal ein Virulenzwechsel statthaben kann. Wahrscheinlich hängt dieses gegen die Trypanosomen unterschiedliche Verhalten der Spirochäten damit zusammen, daß diese in den Zwischenwirten allem Anschein nach keinen weiteren Entwicklungszyklus durchmachen, wie dies bei den

Allgemeines
über Tryp.-
Kulturen

meisten Trypanosomen bekannt ist. Man konnte nämlich feststellen, daß infizierte Zecken an jedem Tage nach der Infektion gleichermaßen für Affen infektiös blieben, was keinen Anhaltspunkt dafür bietet, daß die Erreger in irgendein Zwischenstadium übergehen. Mit Trypanosomen infizierte Stechfliegen verhalten sich hierbei bekanntlich anders.

Kultur-
methoden
für Trypa-
nosomen

1. *Novy-Mc Nealscher* Nährboden. Der Extrakt von 125 g Rindfleisch in 1000 ccm Wasser wird mit 25 g Agar, 20 g Pepton, 5 g Kochsalz, 10 ccm N/1 Sodalösung sterilisiert. Man füllt ihn zu 3 bis 4 ccm bei 55° in kleine Gläschen ab und versetzt dann mit dem gleichen Volumen Kaninchenblut. Man hält die Röhren noch $\frac{1}{4}$ Stunde bei 55° und läßt sie dann in schräger Lage erstarren. Nun stellt man die Röhren 24 Stunden in den Brutschrank bei 37°, um eventuell verunreinigte Gläschen auszuschließen, schließt mit Paraffin oder Gummikappe ab und bewahrt im Eisschrank auf. Das Trypanosomenblut wird in das abgesetzte Kondenswasser geimpft. 1 bis 2 Tropfen davon genügen. Die Röhren sind auch im beimpften Zustande immer verschlossen zu halten. Jene Gläser, die eine hellrote Farbe aufweisen, eignen sich besonders zur Kultur. Die Überimpfung muß anfangs alle 8 Tage, später alle 2 bis 3 Wochen erfolgen. Der Nährboden von *Novy-Mc-Neal* eignet sich nur für apathogene Trypanosomen, wie *Lewis* und auch für *Schizotrypanum cruzi*.

Frische pathogene Trypanosomen, die keine lange Tierpassage hinter sich haben, lassen sich sehr schön auf dem Nährboden von *Razgha* und *Reichenow* (25, 26) züchten. Wesentlich dabei ist, daß nur Affenblut oder Menschenblut verwendet wird, da nach eingehenden Untersuchungen der genannten kein anderes Warmblüterblut dafür in Frage kommt.

2. Nährboden von *Reichenow* und *Razgha*. In spitz zulaufenden Röhren, wie man sie in der Zentrifuge benutzt, werden 1 ccm Ringerlösung (mit 0,6 % NaCl-Gehalt) sterilisiert. Dazu gibt man 1 ccm steriles Citratblut, das man aus gleichen Teilen Blut und Citratlösung herstellt. Die Citratlösung hat einen Gehalt von 2 % Natriumcitrat und 0,85 % Kochsalz. Die Mischung geschieht natürlich in der Spritze selbst, die man zur Blutentnahme aus der Vene benutzt hat. Die optimale Temperatur zum Wachstum ist 24°. Im Laufe der Zeit macht sich in den Kulturröhren eine langsame Hämolyse bemerkbar. Diese scheint aber bei der Nahrung der Trypanosomen eine wesentliche Rolle zu spielen, denn *Lwoff* fand, daß sämtliche Flagellaten aus der Klasse der Trypanosomiden Hämatin zum Fermentaufbau benötigen (28). Schon

am 3. oder 4. Tag machen sich die veränderten Formen der Mückendarmtrypanosomen bemerkbar, welche Umwandlung oft mit einer bedeutenden Abnahme der Trypanosomenzahl in der Kultur verbunden ist. Für *Tryp. cruzi* ändert *Reichenow* den Nährboden dergestalt ab, daß er an Stelle der Ringerlösung die Locke-Lösung benutzt, ebenfalls mit einem Kochsalzgehalt von 0,6 %. Zusatz von Zucker zu den Nährböden bietet keinen Vorteil.

Ganz anders dagegen verhalten sich jene Trypanosomen in der Kultur, die eine Umwandlung in die Mückendarmform nicht mehr bewerkstelligen können. Hier findet man nach anfänglicher Teilung ein langsames Absterben der Parasiten, wobei die Lebensdauer der Trypanosomen abgesehen von anderen Faktoren hauptsächlich auch mit dem Zuckergehalt der Nährlösung zusammenhängt (30). *Yorke* und seine Mitarbeiter haben konstatiert, daß die Trypanosomen in der Serumkultur absterben, wenn der Zucker darin aufgebraucht ist (29). Durch erneuten Zusatz kann die Vitalität der Parasiten wieder angeregt werden. Da das Blut selbst einen Zuckerverbrauch bei der Glykolyse aufweist, so arbeitet *Jancso* in relativ verdünnten Blutlösungen (24). Sein Verfahren ist wie folgt:

Hammelserum wird mit dem gleichen Volumen Ringerlösung verdünnt und nach dem Stehen im Eisschrank über 24 Stunden durch ein Seitz-E.K.-Filter keimfrei filtriert. Daraufhin wird das Serum bei 60° in etwa 40 Minuten inaktiviert. Man kann auch 30 Minuten bei 62° oder 1 Stunde bei 58° inaktivieren. Die inaktivierten Lösungen unterscheiden sich manchmal je nach der benutzten Temperatur in ihrer Kulturfähigkeit. Fernerhin wird eine Glucoselösung mit einem Gehalt von 0,02 % Zucker hergestellt. Die Lösung wird zweckmäßig während 15 Minuten im Kochen gehalten. Nach dem Abkühlen setzt man pro 100 ccm Zuckerlösung 10 ccm der Ringer-Serumlösung zu. Die Kulturen werden in Kolben mit je 50 ccm der Mischung angelegt. Die zugegebene Blutmenge mit Trypanosomen richtet sich natürlich nach dem Trypanosomengehalt. Die Auszählung der Parasiten nimmt man in einer Bürerkammer vor, wobei ein Gehalt von 150000 bis 200000 Trypanosomen pro cmm optimale Verhältnisse gewährleistet. Man entnimmt das Blut direkt aus dem Herz des Tieres durch Punktion, wobei man die Spritze mit Heparin-Kochsalzlösung in solcher Menge anfüllt, als man nachher Blut entnehmen will. Von dieser Mischung 1 : 1 gibt man nun soviel Tropfen Blut in die Nährlösung, daß in dieser nachher nicht mehr als 1000 Trypanosomen pro cmm enthalten sind. Höhere Werte verursachen ein zu rasches Absterben, niedere Parasitenzahlen im Originalblut

zwingen zu größeren Zusätzen an Blut, welches glykolytisch den Zucker verbraucht. Bei allzustarken Infektionen der Tiere sind schon zahlreiche geschädigte Parasiten vorhanden, die später in der Kultur nicht angehen. Aus diesen Gründen sind die angegebenen Mittelwerte gut einzuhalten. Steriles Arbeiten ist selbstverständlich Voraussetzung, da die Kulturen bei 37° gedeihen. Der auffallendste Unterschied in den beiden Kulturmethoden liegt sicherlich darin, daß im einen Fall das Kohlenhydrat unersetzliches Nahrungsmittel für die Trypanosomen darstellt, während es bei den Mückendarmformen gar nicht mehr gebraucht wird. Da der Zuckerverbrauch der Bluttrypanosomen nach allen bisherigen Messungen recht bedeutend ist, dürfte es eine reizvolle Untersuchung sein, festzustellen, in welcher Weise sich der Atmungsquotient der Mückendarmtrypanosomen verändert hat und welche Stoffwechselprodukte diese Formen aufweisen.

Kulturmethoden für Spirochäten

Zur Kultur von Rekurrenzspirochäten liegen verschiedene Nährböden vor, die entweder mit Gehirnextrakten oder Kaninchenserum bereitet werden können. So beschreibt *Aristowsky* (31) seinen mit großem Erfolg benutzten Kulturboden:

Gehirn von Kaninchen oder Rind wird in kleine Stückchen zerschnitten, die Teile in kleine Röhren verteilt und diese mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Man sterilisiert im Autoklaven 15 Minuten bei 120°. Man gießt den Röhreninhalt in ein anderes über, das einen kleinen Würfel steriles Hirn enthält. Dann wird frisches Pferdeserum zugefügt und beimpft. Besonders *Spir. obermeieri* wächst sehr gut, wenn man anfangs alle 48 Stunden überimpft. Später können die Kulturen aus dem Wärmeschrank in den Eisschrank genommen werden, wodurch man nur noch alle 2 Wochen überimpfen muß.

Illert (32) arbeitet mit Kaninchenserumnährboden:

Steriles Serum von jungen Kaninchen wird in 7 mm weite und 6 cm hohe Gläschen gefüllt und mit Paraffin überschichtet. Man inaktiviert das Serum bei 60° und setzt unmittelbar vor der Beimpfung eine kleine Menge Kaninchenblut mit einer Kapillarpipette zu. Anfänglich werden die Kulturen bei 37°, später bei 30 bis 32° gehalten.

Zur Kultur der *Spir. pallida* hat sich allem Anschein nach der Nährboden von *Reiter* (33) gut bewährt:

Kaninchenserum mit 1 % Normasollösung wird mit kleinen Kaninchenhirnstückchen versetzt und 24 Stunden bei 56° gehalten. Man läßt dann noch 24 Stunden bei 37° stehen, um eventuell nicht sterile Röhren auszuschalten.

Man impft mit der Kapillare das Spirochätenblut über und bedeckt den Nährboden mit sterilem, flüssigem Paraffin.

Manchmal, besonders nach längerem Kulturverfahren, versagt dieser Boden langsam und man geht nach *Reiter* (34) zweckmäßig zu folgendem über:

250 g Rinderleber, die gallefrei sein soll, wird mit 800 ccm Leitungswasser 1 Stunde gekocht. Man stellt mit Lauge oder Säure auf $p_H = 8$ ein, gibt 2 % Traubenzucker zu und kocht nochmals eine halbe Stunde. Die Leber wird nun in Streifen von 1 bis 2 cm Länge geschnitten und 1 Stunde sterilisiert. In jedes Reagensglas kommen drei bis fünf solcher Leberschnitten und 8 ccm der Bouillon. Hierauf wird nochmals sterilisiert.

Da die Spirochäten Anaerobier sind, jedenfalls aber besser ohne Sauerstoffzufuhr gedeihen, hat *Hilgermann* (35) den Versuch unternommen, den *Pallida*-Kulturen kleine Mengen gelben Phosphors zuzusetzen, um möglichst allen Sauerstoff aus dem Nährboden fernzuhalten. Seinen Angaben zufolge bietet diese Methode außerordentliche Vorteile und läßt sich für alle Arten von *Pallida*-Nährböden, ob starr, halbstarr oder flüssig, mit Erfolg anwenden. Ob der Phosphorzusatz auch bei den Kulturen der Rekurrenzspirochäten benutzt werden kann, ist allem Anschein nach nicht bekannt. Auch diese phosphorhaltigen Nährböden der *Spir. pallida* lassen die Virulenz und Infektiosität des Parasiten ziemlich unverändert. *Hilgermann* überschichtet nicht mehr mit flüssigem Paraffin, das beim Reinigen der Gläser unerfreuliche Komplikationen verursacht, sondern verschließt mit einer Gummikappe oder mit festem Paraffin von entsprechendem Schmelzpunkt.

Zur Festlegung der chemotherapeutischen Wirkung einer Substanz sind vor allem zwei Daten notwendig, nämlich die Giftwirkung auf das infizierte Tier und die Reaktion auf den Parasiten. Der Begriff des chemotherapeutischen Index, der schon seit *Ehrlichs* Zeiten gehandhabt wird, vereinigt diese beiden voneinander unabhängigen Daten in einem mathematischen Verhältnis. Die Giftwirkung der Substanz ist natürlich abhängig von der Applikationsart, ob subcutan, intraperitoneal, intravenös oder peroral. Jeder dieser Verabreichungswege kann beschritten werden, wenn die Substanz in neutraler Reaktion wasserlöslich ist, ohne Rücksicht darauf, ob genau isotonische Lösungen vorliegen. Ist man gezwungen, zu öligen Lösungen, z. B. bei bestimmten Wismutsalzen, zu greifen, so bleibt nur noch die orale, subcutane und intraperitoneale Applikationsart übrig. Schwer lösliche Substanzen, die in genügender Konzentration nicht verabfolgt werden können, werden

Chemothera-
peutischer
Index

Art der Ver-
abreichung

zweckmäßig mit 5%iger Gelatose im Achatmörser feinst angerieben. Sie gehen dann unschwer durch die üblichen Kanülen. Sie dürfen natürlich nicht intravenös gegeben werden. Die Toxizität einer Substanz muß vorher an allen den Tieren bestimmt werden, die später im chemotherapeutischen Versuch Benutzung finden. Dabei soll man sich nicht bloß einer Applikationsart bedienen, weil durch solche Daten schon ein Anhaltspunkt über die Verteilung im Organismus gewonnen werden kann. Auch achtet man zweckmäßig, wenn es sich um farbige Stoffe handelt, auf die Färbung der Ausscheidungsprodukte, schon deswegen, weil sich solche unverändert ausgeschiedene Farbkörper begreiflicherweise keiner Beliebtheit erfreuen. Die intravenöse Verabreichung bei Mäusen macht anfangs kleine Schwierigkeiten (36), aber mit etwas Übung kommen kaum mehr Fehlschläge vor. Über die intravenöse Behandlung von Meerschweinchen hat sich *Fortner* sehr klar ausgedrückt (37).

Dosis letalis
minima und
Dosis
tolerata

Bei der Bestimmung der Dosis letalis minima und der Dosis tolerata rechnet man heute immer pro 20 g Maus bzw. pro 100 g oder pro kg Ratte, pro kg Meerschweinchen und Kaninchen. Man geht dann bei der Bestimmung so vor, daß man auf irgendeine Applikationsweise möglichst große Mengen eingibt und je nach der Raschheit, in der der Tod des Tieres eintritt, mit der Menge herabgeht. Glaubt man die Dosis tolerata bei einem oder zwei Tieren erhalten zu haben, so behandelt man eine größere Anzahl mit der gleichen Menge, um festzustellen, ob sämtliche Tiere ohne besondere Erkrankungserscheinungen am Leben bleiben. Diese Dosis wird als Dos. tolerata bezeichnet. Im allgemeinen kann man damit rechnen, daß bei subcutaner oder intramuskulärer Verabreichung größere Mengen vertragen werden wie bei einer Applikation, welche eine noch raschere Resorption bedingt, also intraperitoneal oder intravenös. Allerdings gibt es auch hier wieder Ausnahmen, z. B. das Neosalvarsan, welches subcutan von Mäusen schlechter vertragen wird als intravenös. Aus diesen Gründen der Resorptionsgeschwindigkeit ist die Giftwirkung nicht allein von der Heilmittelmenge, sondern auch von der Konzentration der Lösung abhängig. Unter der Dosis letalis minima wird jene Menge verstanden, welche eben zur Tötung aller Tiere ausreicht.

Beginn der
Heilbehand-
lung

Bei den relativ rasch ablaufenden Trypanosomeninfektionen der Mäuse ist es nicht gleichgültig, zu welchem Zeitpunkt die Behandlung begonnen wird, da manche Substanzen so langsam wirksam sind, daß ihre Entfaltung bei der großen Vermehrungsgeschwindigkeit nicht rasch genug vor sich geht. Aus diesem Grunde wird die Behandlung im allgemeinen immer bei nur schwachem Trypanosomenbefunde begonnen,

was auch den Vorteil mit sich bringt, daß man während des Abheilungsvorganges von Zeit zu Zeit Blutausstrieche anfertigen kann, um morphologische Veränderungen der Trypanosomen zu untersuchen. Allerdings existieren auch Heilmittel, die bei stärkerem Trypanosomenbefunde besser reagieren, z. B. der Brechweinstein. Zu den langsam wirkenden Präparaten zählen neben Germanin eine Reihe von Farbstoffen und das Derivat einer Phenylstibinsäure, das Stibosan. Bei größeren Versuchstieren, den Kaninchen oder Meerschweinchen, hat man die Auswahl zwischen der Behandlung der Blutinfektion am Anfang und der manifesten Krankheit mit ihren Sekundärercheinungen. Das zweite Stadium ist begreiflicherweise schwerer zu heilen.

Am Hamburger Tropeninstitut werden seit vielen Jahren für diese Trypanosomenversuche auf Vorschlag *Giemsas* Tabellen mit geeignetem Vordruck benutzt (S. 32/33), welche sich durchweg recht bewährt haben. Bei jedem erfolgreichen Heilversuch müssen die Tiere mindestens 3 bis 4 Wochen nach der erfolgten Abheilung weiterhin beobachtet bleiben; dabei ist allerdings eine tägliche Blutuntersuchung nicht mehr notwendig, es genügt, die Prüfung auf Trypanosomenfreiheit alle 2 bis 3 Tage vorzunehmen. Die Recidive können recht verschieden auftreten, manchmal wurden sie sogar erst nach Monaten festgestellt (38). Allerdings sind derartige Fälle sehr selten. Bei Kaninchen und Meerschweinchen, welche keinen regelmäßigen Trypanosomenanstieg im Blute aufweisen, ist der Parasitenbefund manchmal schwer zu erbringen. Man benutzt dann entweder sehr dichte Blutpräparate oder färbt die „dicken Tropfen“. Am einwandfreiesten ist allerdings eine Blutübertragung auf Mäuse, welche selbst bei kleinstem Trypanosomengehalt des übertragenen Blutes eine Infektion erfahren.

Abheilung
und Recidiv

War ein Trypanosomenstamm längere Zeit nur auf Mäusen gehalten worden und will man damit Heilmittelwirkungen, z. B. bei Ratten, feststellen, oder war er auf Ratten gehalten worden und man will zum Mäuseversuch greifen, so tut man gut daran, vorher einige Passagen auf den neuen Tieren durchzuimpfen, da bei solchen Übergängen oft schwankende Werte erzielt werden. Diese Erscheinung steht einerseits mit einer gewissen Anpassung der Parasiten, andererseits mit der Tatsache im Zusammenhang, daß bei solchem Tierwechsel eine nicht unbedeutende Menge artfremden Blutes übertragen wird, welches zu antigenen Reizen und Antikörpern veranlaßt, was einer Belebung der Abwehrkräfte entspricht.

Die kleinste Menge Heilmittel, welche eben eine recidivlose Abheilung bewerkstelligt, ist die Dosis curativa minima. Der Quotient

Dosis
curativa
minima

Art der Einverleibung:
subcutan
 Präparat:
Trypsarsamid

Ermittlung der dosis tolerata
 und der dosis letalis bei
Mäusen

Stärke der Lösung: 10% u. 20%

Nr.	Datum der Behandlung	ccm Lösung pro 20 g	Tiergewicht g	ccm Lösung pro Tier	mg Subst. pro 20 g	Befinden nach der Behandlung				Besondere Bemerkungen	
						Behandlungstag	1. Tag nach Behandlung	2. Tag nach Behandlung	3. Tag nach Behandlung		4. Tag nach Behandlung
1	8. 6. 1937	0,5	18	0,45	100	†					
2	8. 6. 1937	0,4	20	0,4	80	krank	†				
3	8. 6. 1937	0,5	16	0,4	50	munter	munter	munter			
4	9. 6. 1937	0,5	20	0,5	50	"	"	"			

Dosis max. tolerata:
 50 mg

Dosis min. letalis:
 80 mg

Tabelle Nagana 30; Mäuse *Tryparsamid*
No. *infiziert am 10. 6. 1937* *10%; 5%*
subcutan

	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	Kontrollen	
		18	18	20	21	18	19	19	20	21	18
12. 6.		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
12. 6.	ccm pro Tier =	0,45	0,45	0,25	0,27	0,23	0,24	0,12	0,12	—	—
12. 6.	mg pro 20 g	50	50	25	25	12,5	12,5	6,25	6,25	—	—
13. 6.		0	0	0	0	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+
14. 6.		0	0	0	0	0	0	(+)	(+)	++	++
15. 6.		0	0	0	0	0	0	+	(+)	†	†
16. 6.		0	0	0	0	0	0	++	+		
17. 6.		0	0	0	0	0	0	†	++		
18. 6.		0	0	0	0	0	0		†		
19. 6.		0	0	0	0	0	0				
20. 6.		0	0	0	0	0	(+)				
21. 6.		0	0	0	0	0	+				
22. 6.		0	0	0	0	0	++				
23. 6.		0	0	0	0	(+)	†				
24. 6.		0	0	0	0	+					
25. 6.		0	0	0	0	++					
26. 6.		0	0	0	0	†					
27. 6.		0	0	0	0						
28. 6.		0	0	0	0						
29. 6.		0	0	0	0						
30. 6.		0	0	0	0						
1. 7.		0	0	0	0						
2. 7.		0	0	0	0						

aus der Dosis curativa minima und der Dosis tolerata wird als chemotherapeutischer Index bezeichnet. Er kann erklärlicherweise nie größer als 1 : 1 sein und erreicht z. B. beim Germanin im Mäuseversuch noch den Wert 1 : 360. *Kikuth* hatte sogar einmal bei einer anderen Infektionskrankheit mit Hilfe einer Arseno-stibio-Verbindung einen Index von 1 : 3500 feststellen können. Das sind aber Zahlenwerte, die immer seltene Ausnahmen in der Chemotherapie bleiben werden.

Außer der Bestimmung der Heilwirkung am schon länger infizierten Tier spielt der sogenannte Simultanversuch zur Beurteilung ebenfalls eine wesentliche Rolle. Bei diesem wird Infektion und Heilmittelgabe nur durch ein ganz kurzes Intervall getrennt, wobei man den Applikationsort entweder verschieden oder gleichartig wählen kann. Auch ganz frische Mischungen des infektiösen Blutes mit dem Heilmittel zählen noch unter diese Rubrik. Damit kommt man schon der prophylaktischen Wirkung näher, bei der man zuerst das Heilmittel, dann später die Infektion setzt. Auch hier sind alle erdenklichen Zeitspannen möglich, die einen sehr interessanten Einblick in das Wesen der Wirkung erlauben. Beim Brechweinstein wurde z. B. konstatiert, daß er praktisch überhaupt nicht die geringste prophylaktische Wirkung auslösen kann. Diese Erscheinung hängt wahrscheinlich mit der chemisch längst bekannten Tatsache zusammen, daß das Kaliumantimonyltartrat bei der Wasserstoffionenkonzentration der Körpersäfte gar nicht lange existenzfähig ist. Besonders bei intravenöser Injektion muß man also einen Zerfall des Komplexsalzes annehmen, wobei das freiwerdende Antimonoxyd vielleicht teils kolloid, teils grob dispers ausfällt und an phagocytäre Zellen gebunden wird. Denn das Fuadin, ein anderes und viel stabileres Antimonkomplexsalz zeigt diese extrem kurze prophylaktische Wirkung nicht. Die Fuadinwirkung hält länger an. Auch bei dem bekannten Malariaheilmittel Plasmochin hat *Roehl* (39) festgestellt, daß seine Prophylaxe keine 2 Stunden anhält. Diese Substanz ist ebenfalls nicht sehr stabil.

Die prophylaktische Wirkung steht damit also in unmittelbarem Zusammenhang mit der Stabilität einer Molekülform und man kann ganz allgemein sagen, daß wenig stabile Substanzen auch keine prophylaktische Wirkung von längerer Dauer auslösen können. Ein weiterer Faktor ist in der Ausscheidungsgeschwindigkeit gegeben, die in bestimmten Grenzen mit der Löslichkeit verbunden ist, wenngleich hier keine allgemeinen Regeln aufzustellen sind, da das Molekulargewicht noch dabei in Rechnung gezogen werden muß. So konnte festgestellt werden, daß das leicht wasser- und serumlösliche Germanin eine Bindung

mit bestimmten Eiweißfraktionen des Serums eingeht, so daß sein Molekulargewicht außerordentlich erhöht wird, womit seine Diffusion aus der Blutbahn praktisch verhindert ist (41). Dieser Affinität also verdankt Germanin seine langanhaltende Wirkung. Gibt man jedoch Germanin oral, wie dies *Zschucke* untersucht hat (40), so ist die Wirkung des Präparates unsicher und keineswegs anhaltend, da die große Löslichkeit eine rasche Ausscheidung durch den Magen-Darmkanal begünstigt. Ähnliche Verhältnisse liegen bei einem von *Browning* und *Gulbransen* (42) hergestellten Styrylchinolinderivat vor, das nur bei parenteraler Applikation eine lange Prophylaxe gewährleistet. Bei dieser letztgenannten Substanz addiert sich allerdings zu der Stabilität des Moleküls eine gewisse Schwerlöslichkeit, welche bei subcutaner oder intraperitonealer Verabreichungsweise zu ausgedehnter Depotbildung veranlaßt. Wie wichtig solche Depotwirkungen sind, geht auch aus den Untersuchungen von *Kolle* (43) hervor. Er legte beim Kaninchen mittels unlöslicher Wismutverbindungen sogenannte Wismutplomben an, bei deren Anwesenheit eine Luesinfektion keine Krankheitssymptome hervorbringen konnte. Wurde diese Plombe aber dann operativ entfernt, so entwickelte sich nach einer längeren Inkubationszeit der übliche Kaninchenschanker. Eine Heilung der Spirochäteninfektion konnte also mit den kleinen Mengen Wismut, die laufend von der Plombe resorbiert werden, nicht erzielt werden.

Depot-
wirkungen

In diesem Zusammenhang soll nicht unerwähnt bleiben, daß die Konzentration der Heilmittellösung nicht allein die Giftwirkung, sondern auch die Heilwirkung, bei gleichen Mengen, beeinflusst. So zeigten *Kroo* und *Mano* (44), daß Neosalvarsan und Altsalvarsan in größerer Verdünnung bei Rekurrenz- und Naganainfektionen intensiver wirksam sind, während der Brechweinstein gerade umgekehrte Verhältnisse bietet. Ähnliches fand auch *Scholz* (45), welcher in Reihenversuchen feststellte, daß die mehrfache Verabreichung kleiner Dosen besser ist als die einmalige Gabe der Gesamtmenge.

Bei der Rekurrenzinfektion der Maus treten im Laufe der Infektion verschiedene Recidive auf, die mit der Zeit immer schwächer werden. Die chemotherapeutische Behandlung setzt in diesem Falle immer bei dem ersten deutlichen Spirochätenbefunde ein und man bestimmt dann häufig (46) die sogenannte Dosis efficax. Das ist jene Menge Heilmittel, die imstande ist, die Spirochäten innerhalb von 24 Stunden zum Verschwinden zu bringen.

Heilversu-
che bei
Rekurrenz

Bei Kaninchenlues lassen sich die chemotherapeutischen Indizes der Präparate nicht mit der Genauigkeit bestimmen, wie sie z. B. bei

Heilversu-
che bei Ka-
ninchenlues

den Trypanosomeninfektionen der Muriden resultieren. Man beginnt die Behandlung der Kaninchen erst, wenn die Schanker gut ausgebildet sind und der Spirochätenbefund positiv gefunden wird. Das zu untersuchende Material entnimmt man zweckmäßig mit einer Glaskapillare, welche man nachher verwirft. Da die Tiere in der Größe der entstehenden Schanker bedeutende Unterschiede aufweisen, so lassen sich diese äußeren Merkmale nicht ohne weiteres zum Vergleich heranziehen. Doch ist es bei genauer Protokollierung notwendig, den Rückgang der örtlichen Läsionen infolge des chemotherapeutischen Eingriffs messend zu verfolgen und den jeweiligen Spirochätenbefund festzustellen. Allerdings geht auch der unbehandelte Kaninchenschanker nach wenigen Monaten spontan zurück, was bedeutet, daß die Behandlung nicht zu spät einsetzen darf, da sonst scheinbare Erfolge vorgetäuscht werden können. Auf die Impftechnik soll in Anbetracht der Ausführungen *Colliers* (12) nicht näher eingegangen werden.

Staatliche
Prüfung der
Salvarsan-
präparate

Wie genau heute die Prüfung der Salvarsanpräparate durchgeführt wird, geht aus den Vorschriften der staatlichen Prüfung der Salvarsanpräparate hervor, die *Kolle* und *Leupold* (47) ausgearbeitet haben. Das Prüfungsverfahren wurde hauptsächlich deswegen eingeführt, weil die verschiedenen Chargen bei der technischen Herstellung des Salvarsans unterschiedliche Heil- und Giftwirkungen aufweisen, die teilweise in der kolloiden Struktur der Arsenobenzole begründet liegen. Die Uneinheitlichkeit der Salvarsane in chemischer Beziehung hat diese Maßnahme bei der breiten Verwendung des Salvarsans notwendig gemacht, um so mehr, als mehrfach beobachtet werden konnte, daß die im Tierversuch relativ giftigeren Chargen bei der klinischen Verwendung nervöse Symptome veranlassen können. Da die zur Verwendung kommenden Nagana-Trypanosomen im Laufe der Jahre wechselnde Arsenempfindlichkeit zeigten, führte *Kolle* ein Standard-Salvarsan zum Vergleich ein, damit dieser Fehler bei der Untersuchung wegfällt. Bei der Bestimmung der Toxizität wird nun so vorgegangen, daß 0,3 g des Produktes in etwa 6 ccm Wasser geschüttet werden. Dann wird nachher auf 10 ccm aufgefüllt. Von dieser Stammlösung werden nun genaue Verdünnungen bereitet durch Verdünnen mit 0,6%iger Kochsalzlösung. Je 5 Mäuse erhalten je 1 ccm der Verdünnung 1 : 135 bzw. der Verdünnung 1 : 120, intravenös pro 20 g Maus. Ferner erhalten Ratten, die zwischen 100 und 150 g wiegen, pro kg 4,5 bis 6,75 ccm der Stammlösung intravenös in die Schwanzvene. Die Applikation erfolgt langsam, innerhalb von $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Minute. Die Mäuse werden nun 3, die Ratten 6 Tage beobachtet. Das Präparat ist dann brauchbar, wenn von den

Mäusen mit der höheren Dosis 50 %, von denen der niederen Dosis 60 % am Leben bleiben. Von den Ratten dürfen nicht mehr als 40 % sterben.

Die Heilwirkung wird ausgemessen bei Mäusen, die am Tage zuvor so stark intraperitoneal infiziert worden waren, daß sie nach 24 Stunden einen Befund von (+) aufweisen, das sind 4 bis 9 Trypanosomen in 40 Gesichtsfeldern. Dann werden 9 Mäuse mit dem Standardsalvarsan, 9 oder 18 Tiere mit dem Prüfungssalvarsan intravenös behandelt. Die mikroskopische Untersuchung wird bei 400facher Vergrößerung vorgenommen, wobei bedeutet:

+ sw = 1—3 Parasiten in 40 Gesichtsfeldern,
 + w = 4—9 „ „ 40 „
 + = 10—40 „ „ 40 „
 ++ = 3—8 Parasiten in jedem Gesichtsfeld,
 +++ = 9 und mehr in jedem Gesichtsfeld.

Diese Bezeichnung des Blutbefundes ist auch sonst bei Beschreibung der Murideninfektion üblich.

Für jede der angegebenen Verdünnungen in der Tabelle werden 3 Mäuse benutzt.

Standard-Neosalvarsanbehandlung

Verdünnung:	1 : 12 000	1 : 12 000	1 : 12 000	1 : 8000	1 : 8000	1 : 8000	1 : 5000	1 : 5000
1. Tag	++	+ w	+ sw	+ sw	—	+ w	—	—
2. „	+++	++	—	+ w	—	+ s w	—	—
3. „	†	+++	—	++	—	—	—	—
4. „		†	—	+++	—	—	—	—
5. „			—	†	—	—	—	—
6. „			—	—	—	—	—	—
7. „			+ W	—	—	—	—	—
8. „			+++	—	—	—	—	—
9. „			†	—	+ w	—	—	—
10. „				++	—	—	—	—

Welch hohe Anforderungen mit dieser Prüfungsvorschrift vorliegen, geht auch aus den Untersuchungen *Rothermundts* (48) hervor, der eine größere Anzahl nichtdeutscher Präparate vergleichsweise untersucht hat und bei sehr vielen entweder eine erhöhte Giftigkeit oder eine mangelhafte Heilwirkung auffinden konnte. Allerdings machen *Kerl* und *Wiedmann* (49) darauf aufmerksam, daß trotz aller bestehenden Vorsichtsmaßnahmen noch Differenzen im Befunde eines und desselben Präparates auftreten können, je nach der Ernährungslage der Tiere.

Neben der Art des Futters — ob sauer oder basisch — spielt allem Anschein nach auch die Vitaminzufuhr eine bemerkenswerte Rolle. Für Salvarsanderivate von der Art des Sulfoxysalvarsans, welche nur eine schwache Naganawirkung haben, wird in analoger Weise die Rekurrenzinfektion der Maus als Test benutzt.

Giemsa-
färbung

Zuletzt sei noch einiges über die Färbung der Trypanosomen und Spirochäten gesagt. Da hier nicht der Platz ist, alle die verschiedenen Färbemethoden, die im Laufe der Jahre ausgearbeitet worden sind und zum Teil zwecks morphologischer Untersuchungen auch Spezialfärbungen darstellen, anzuführen und durchzusprechen, soll hier nur die praktisch sehr bewährte Giemsafärbung angeführt werden. Zur Durchmusterung eines Präparates mit wenigen Parasiten oder zur Untersuchung von morphologischen Änderungen der Trypanosomen kann man praktisch immer die Giemsafärbung benutzen, die neben einfacher Handhabung bei Beachtung einiger Fehlermöglichkeiten nie versagt. *Giemsa* hat vor kurzem eine sehr interessante Entwicklung seiner Färbung beschrieben (53). Danach besteht seine Farblösung aus einem Gemisch von Azur II-Eosin mit Azur II, gelöst in einem Glycerin-Methylalkoholgemisch. Azur II stellt chemisch ein Gemisch verschiedener Thionine dar, die durch Entmethylierung aus Methylenblau entstehen. Die fertige Farblösung, die unter dauernder Kontrolle *Giemsas* steht, liefert heute die Firma Dr. K. Hollborn, Leipzig, Hardenbergstraße 3.

Den wichtigsten Faktor bei dieser Färbung stellt das völlig säurefreie Wasser dar, denn selbst die normalerweise darin gelösten Kohlen säuremengen wirken schädlich. In solchem Falle erscheinen die Zellkerne entweder gar nicht oder nur schwach blau gefärbt, während die Blutkörperchen eosinophil werden können. Enthält dagegen das Wasser Alkali, so färben sich die Erythrocyten sowie das Plasma der Erreger so stark blau, daß die Differenzierung außerordentlich darunter leidet. Daher wurde von *Weise* (54) ein Puffergemisch von $p_H = 7,2$ empfohlen, das diese Fehlerquelle ausschaltet. Eine zweite Fehlerquelle kann eventuell der zum Härten der Ausstriche benutzte Methylalkohol sein (55), so daß auch hier nur Methanol puriss. verwendet werden darf. Selbstverständlich müssen auch alle anderen benutzten Gläser und Chemikalien durchaus rein sein.

Einen kleinen Blutstropfen bringt man an das Ende eines Objektträgers und führt von dort aus mit einem etwas schmälere Objektträger die Blutmenge als dünnen Film über die ganze Länge des ersten hinweg. Auf diese Weise erhält man einen ziemlich gleichmäßigen Film, ohne

daß die Parasiten oder die Blutelemente gequetscht werden. Man trocknet nun den Ausstrich durch Hin- und Herschwenken an der Luft rasch ab und legt ihn über eine Glaswanne in horizontaler Lage, den Ausstrich nach oben. Nun wird das Präparat gehärtet, indem man den Objektträger mit Methanol puriss. übergießt und mindestens 5 Minuten stehenläßt. Anschließend tupft man die Präparate vorsichtig ab und übergießt sie, auf der Färbewanne liegend, mit der Farbmischung. Diese Mischung wird derart bereitet, daß man in einen weiten Meßzylinder soviel cem Pufferlösung einfüllt, als nachher Tropfen Originallösung zugesetzt werden. Der Zusatz der Farbstammlösung geschieht aus einem Tropfglaschen unter dauerndem leichtem Umschwenken des Meßzylinders. Starkes Schütteln der Lösung ist zu vermeiden. Mit diesem Gemisch werden dann die Präparate völlig übergossen und 30 bis 40 Minuten stehengelassen. Man gießt anschließend die Farblösung ab, wäscht mit destilliertem Wasser nach und trocknet in schräger Lage.

Sind nur wenige Parasiten im Präparat zu erwarten, so benutzt man nicht die dünnen Ausstriche, sondern die Methode des dicken Tropfens, bei der ein großer Blutstropfen möglichst gleichmäßig auf einer Fläche von ungefähr 1 qcm verteilt wird. Man läßt den Tropfen gut antrocknen und färbt direkt, ohne vorherige Härtung mit Methylalkohol. Färbedauer mindestens 30 Minuten. In diesem Falle wird aber nicht mit fließendem Wasser abgespült, da sich dann manchmal der ganze Tropfen ablöst, sondern man schwenkt den Objektträger vorsichtig in einem größeren Becherglas mit destilliertem Wasser um. Bei gelungener Färbung hat der Ausstrich einen zarten rötlich violetten Hauch.

Ausstriche, die nicht sofort gefärbt werden sollen, bewahrt man in Filtrierpapier eingewickelt, über Chlorcalcium in einem Exsikkator auf. In feuchter atmosphärischer Luft werden geringe Alkalimengen aus dem Glas an die Blutbestandteile gebunden, welche auch bei neutraler Farbflotte keine gute Färbung mehr erlauben.

Schwer färbbare Objekte, wie die *Spir. pallida*, kann man auch in ganz schwach alkalischem Medium (1 bis 2 Tropfen $\frac{1}{2}$ %iges Natriumcarbonat auf 20 ccm Wasser) färben (56).

Literatur

- 1) *Kunert, H.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **89**, 431—434, 1936.
- 2) *Browning, C. H.*, Journ. of Hyg. **35**, 180, 1935.
- 3) *Duke, L.*, Parasitology. **27**, 68—92, 1935.
- 4) *Corson, F.*, Journ. of trop. Med. **38**, 9, 1935.
- 5) *Duke, L.*, Parasitology **26**, 153—162, 1934.

- 6) *Schilling, C.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **87**, 482—518, 1936.
- 7) *Feldt, A.*, Centralbl. f. Bakt. I. Orig., **131**, 137—146, 1934.
- 8) *Krygsmann, J.*, Zeitschr. f. Parasitenkde. **5**, 592—678, 1933.
- 9) *v. Jancso, N.* u. *v. Jancso, H.*, Centralbl. f. Bakt. I. Orig., **132**, 257—292, 1934.
- 10) *v. Jancso, N.* u. *v. Jancso, H.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **85**, 81—105, 1935.
- 11) *Mayer, M.*, Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. VIII/2, 81—107, 1932.
- 12) *Collier, A.*, Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. VIII/2, 227—541, 1932.
- 13) *Brown u. Pearce*, Journ. f. exper. Med. **30**, 417—483, 1929.
- 14) *Króo, H.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **88**, 117—128, 1936.
- 15) *Mühlens, P.* u. *Kirschbaum, W.*, Zeitschr. f. Hyg. **94**, 1, 1921.
- 16) *Collier, A.*, Deutsche Med. Wschr. **1925**.
- 17) *Schlossberger, H.* u. *Prigge, R.*, Med. Klinik. **1926**.
- 18) *Prigge, R.*, Zeitschr. f. Hyg. **106**, 553, 1926.
- 19) *Manieri u. Gori*, Sperimentale **83**, 5, 1929.
- 20) *Schlossberger, H.* u. *Wichmann, F. W.*, Zeitschr. f. Hyg. **109**, 493, 1929.
- 21) *Fülleborn, F.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **13**, 39, 1909.
- 22) *Brumpt, E.*, u. *Toley*, Compt. rend. Soc. biol. **65**, 132, 1908.
- 23) *Yorke, W.* u. *Murgatroyd, F.*, Transact. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. **28**, 435—468, 1935.
- 24) *v. Jancso, N.* u. *v. Jancso, H.*, Centralbl. f. Bakt. I. Orig., **132**, 257—292, 1934.
- 25) *Reichenow, E.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **38**, 292—302, 1934.
- 26) *Razgha, A. von.*, Zeitschr. f. Parasitenkde. **2**, 55, 1929.
- 27) *Dubois, A.*, Compt. rend. Soc. biol. **95**, 1130, 1926.
- 28) *Lwoff, A.*, Centralbl. f. Bakt. I. Orig., **130**, 498, 1934.
- 29) *Yorke, W.*, *Adams, A.* u. *Murgatroyd, F.*, Ann. trop. Med. **23**, 501, 1929.
- 30) *Nöller, W.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **21**, 53, 1917.
- 31) *Aristowsky, W. M.*, Centralbl. f. Bakt. I. Orig., **94**, 448, 1925.
- 32) *Illert, E.* Zeitschr. f. Hyg. **100**, 350, 1923.
- 33) *Reiter*, Klin. Wschr. **5**, 444, 1926.
- 34) *Reiter*, Dermat. Wschr. **1929**, II, 1929.
- 35) *Hilgermann*, Deutsche Med. Wschr. **1931**, I, S. 488.
- 36) *Schnitzer, R.*, Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmeth., VIII/2, 670.
- 37) *Fortner*, Klin. Wschr. **1927**.
- 38) *Browning, C. H.* u. *Gulbransen, R.*, Journ. of. Path. **41**, 253—257, 1935.
- 39) *Roehl*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, Beiheft 3, 11, 1926.
- 40) *Zschucke, J.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, 449—455, 1936.
- 41) *Oesterlin, M.*, Centralbl. f. Bakt. I. Orig., **135**, 347—364, 1935.
- 42) *Browning, C. H.* u. *Gulbransen, R.*, Journ. of Path. **39**, 75—82, 1934.
- 43) *Kolle, W.*, Med. Klinik **1924**.
- 44) *Króo, H.*, u. *Mano*, Deutsche Med. Wschr. **1927**.
- 45) *Scholtz, W.*, Münch. Med. Wschr. **82**, 817—820, 1935.
- 46) *Collier, A.* u. *Kraus, M.*, Zeitschr. f. Hyg. **117**, 190—195, 1935.

- 47) *Kolle, W.* u. *Leupold, F.*, Arb. aus dem Georg Speyerhaus, Heft 18, 1927.
- 48) *Rothermundt, M.*, Deutsche Med. Wschr. 1935, 92 u. 1131.
- 49) *Kerl, W.* u. *Wiedmann, A.*, Med. Klinik 1935, 1205—1206.
- 50) *Dias, E.*, Mem. Institut. Osw. Cruz. (Rio. de Jan.) 28, 1, 1934.
- 51) *Reichenow, E.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 38, 459—477, 1934.
- 52) *Browning, C. H.* u. *Gulbransen, E.*, Journ. of Hyg. 35, 180—184, 1935.
- 53) *Giemsa, G.*, Med. Welt 41, 1—11, 1934.
- 54) *Weise, W.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 37, 327, 1933; 38, 211, 1934.
- 55) *Giemsa, G.*, Münch. Med. Wschr. 27, 1075, 1935.
- 56) *Giemsa, G.*, Handb. d. path. Mikroorganism. (*Kolle-Wassermann*), 9, 805, 1929.

2. Der Tierversuch und die Auswertung der Heilmittel bei Plasmodien und Halteridien

Im Gegensatz zu den Trypanosomen und Spirochäten hat der Tierversuch bei der Chemotherapie der Malaria bedeutend länger auf sich warten lassen, obgleich es hierbei an den mannigfachen Versuchen und Bemühungen nicht gefehlt hat. Die anfänglich von *Morgenroth* und seinen Mitarbeitern gehegten Hoffnungen, einen chininempfindlichen Stamm *Tryp. brucei* zu solchen Versuchen heranziehen zu können, erwiesen sich als trügerisch, da dieser Stamm seine Chininempfindlichkeit bald verlor und sich anschließend herausstellte, daß ein anderer chininempfindlicher Trypanosomenstamm überhaupt nicht mehr vorhanden war. So blieben alle Versuche, die Resultate *Morgenroths* nachzuprüfen, vergeblich, und man darf vielleicht sogar die Frage erheben, ob die Experimente *Morgenroths* überhaupt zu Recht bestanden haben.

Heute wissen wir jedenfalls, daß, selbst wenn chininempfindliche Trypanosomen vorhanden wären, sie sicherlich keinerlei Maßstab für die malarizide Wirkung irgendeiner Substanz oder Körperklasse abgeben könnten, da die Spezifität der Heilmittelwirkung solche Abwandlungen bestimmt nicht zuläßt. Analog verhält es sich mit den Bemühungen von *C. Binz* (1), der mit freilebenden Protozoen — Paramäcien und Colpidien — gearbeitet hat und die Wirksamkeit des Chinins und seiner Verwandten noch in großer Verdünnung bei diesen niederen Tieren feststellen konnte. Den Versuchen von *Binz* und *Morgenroth* kommen demnach für die Entwicklung der Malariachemotherapie keinerlei Fortschritte zu, wenn auch ihr Wert für die intimere Arzneimittelunter-

Der Paramäcien-test

suchung fortbestehen mag. Wenn *K. Kindler* dessenungeachtet noch vor wenigen Jahren schrieb (2): „— es besteht häufig ein Parallelismus in der Giftigkeit für Paramäcien und in der Giftigkeit für pathogene Protozoen. Man kann daher aus den aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten praktischen Nutzen haben beim Suchen nach Heilmitteln für Krankheiten, die von pathogenen Protozoen verursacht werden. Denn nunmehr kann man sich auf die Prüfung (gemeint ist das Tierexperiment) solcher Verbindungen beschränken, die eine gewisse Aussicht auf Erfolg haben,“ so scheint das doch ein Rückgriff zu sein auf die Versuche von *Binz* aus dem Jahre 1868, denen jede wissenschaftliche exakte Fundierung leider fehlt. Jedenfalls gibt es bis heute kein Heilmittel, das auf solcher Grundlage hatte gefunden werden können. In diesem Zusammenhang soll auf den klassischen Versuch von *P. Mühlens* hingewiesen werden, der menschliche Malariaplasmodien in physiologischer Kochsalzlösung mit Chinin (1 : 5000) 12 Stunden bei 37° hielt und die Erreger anschließend mit Erfolg auf Versuchspersonen überimpfen konnte! Das bis vor kurzem dominierende Malariaheilmittel versagte. Wie ganz anders sind dann erst Experimente *in vitro* zu betrachten mit Protozoen von solch heterogenem Charakter, wie sie die Paramäcien aus einem Heuaufguß und die Malariaplasmodien darstellen.

Der chemotherapeutische Modellversuch soll, und das kann nie oft genug betont werden, ein möglichst getreues Abbild der natürlichen Infektion darstellen und jede Abweichung, jede Variation hinsichtlich irgendeiner Versuchsbedingung zieht nur Abweichungen und damit auf Irrwege führende Resultate nach sich.

Der Vogel-
malaria-test

So bedeutete es einen großen Fortschritt, als *Marks* (3) zeigen konnte, daß sich der Erreger der Vogel malaria (*Plasmodium praecox*, *Grassi* und *Feletti*), der im Blute vieler Vogelarten besonders der warmen Länder anzutreffen ist, sich leicht intramuskulär überimpfen läßt. Da der Entwicklungszyklus dieser durch Stechmücken verbreiteten Vogelinfektion manche Ähnlichkeit mit dem Entwicklungszyklus der humanen Malaria aufweist, so war zum mindesten das Parasitenmodell gegeben. Im Jahre 1911 hatte *Copanaris* (4) die Chininempfindlichkeit dieses Stammes entdeckt, ein Befund, der später von den Brüdern *Ed.* und *Et. Sargent* (5) eingehender studiert wurde. *Roehl* (6), der verdienstvolle Forscher der I. G. Farbenindustrie in Elberfeld arbeitete dann eine quantitative Methode mit der genannten Vogel malaria aus, die sich bis heute ausgezeichnet bewährt hat. Zwar hatten *Giemsa* und seine Mitarbeiter (7) im gleichen Jahre eine ähnliche Versuchsmethodik vorgeschlagen, die allerdings nicht wie *Roehl* das Medikament oral,

sondern subkutan verabfolgte. Da die Behandlungsweise der menschlichen Malaria in den meisten Fällen jedoch ebenfalls oral erfolgt, ist die *Roehlsche* Methodik als Analogieversuch zweckmäßiger, so daß sie später auch *Giemsa* (8) als „Standardmethode“ allgemein vorge schlagen hat.

Die Malariainfektion des Kanarienvogels wird im Gegensatz zur Trypanosomeninfektion der Maus oder Ratte durch ein Heilmittel nicht abgeheilt, d. h. es tritt keine völlige Desinfektion des Organismus ein. Der Effekt beruht vielmehr darin, daß die Inkubationszeit, also jene Frist zwischen Infektion und dem Erscheinen der Parasiten, durch irgendeine wirksame Substanz vergrößert wird. Bei intramuskulärer Infektion mit parasitenhaltigem Blute findet man 5 oder 6 Tage später im peripheren Blute des Vogels die ersten Parasiten, die sich in den folgenden Tagen dann rasch vermehren, am 9. bis 10. Tag erreicht die Infektion den Höhepunkt, um anschließend wieder abzufallen, so daß nach 14 bis 18 Tagen der Vogel wieder parasitenfrei erscheint. Aber hierbei handelt es sich nicht um eine spontane Ausheilung, sondern um eine latente, chronische Infektion, denn eine Neuinfizierung läßt sich bei einem schon einmal erkrankten Vogel nicht mehr durchführen. Die Parasiten sind nur aus dem peripheren Blute verschwunden und haben sich in den inneren Organen angesiedelt. Die Tabelle zeigt einen solchen Infektionsablauf.

Die Frist, in welcher die Parasiten demnach ohne weiteres nachweisbar sind, ist wie ersichtlich, relativ kurz und diese Tatsache hat wohl *Roehl* veranlaßt, die Behandlung schon während der Inkubationszeit anzusetzen. Während *Giemsa* und Mitarbeiter (7) am 3. bis 5. Tag nach der Infektion das Heilmittel subcutan verabfolgen, appliziert *Roehl* (6) das Medikament wenige Stunden nach der Infektion und an den fünf darauffolgenden Tagen, also im ganzen sechsmal. Die Verspätung, mit der nun die Parasiten im Blute auftreten, die Anzahl der Verzögerungstage, bedeutet einen Maßstab für die Wirkungsstärke des Produktes. Dieser Wert hat mit dem chemotherapeutischen Index direkt nichts zu tun, da dieser bekanntlich die Wirkungsbreite einer Substanz angibt, der im Falle der Vogel malaria gesondert bestimmt werden muß. Die Wirkungsstärke gibt zwar einen ungefähren Anhaltspunkt darüber, ob ein neues Produkt der Chininwirkung überlegen ist oder nicht, aber dieser Effekt läßt sich nicht so ohne weiteres gleichzeitig für die menschliche Malaria angeben, schon allein deswegen, weil hier die verschiedenen Malariaformen (*Malaria tertiana*, *quartana*, *tropica* usw.) nicht gleichmäßig von allen bekannten Produkten beein-

Wirkungs-
stärke und
Wirkungs-
breite

flußt werden. Diese Differenzierung läßt sich bis jetzt im Tierversuch nicht verifizieren, hier kann nur das Resultat der Klinik entscheiden. Anders verhält es sich natürlich mit dem chemotherapeutischen Index, der auch hier nie groß genug erzielt werden kann, da in praxi doch eine Dezimierung dieser biologischen Werte resultiert.

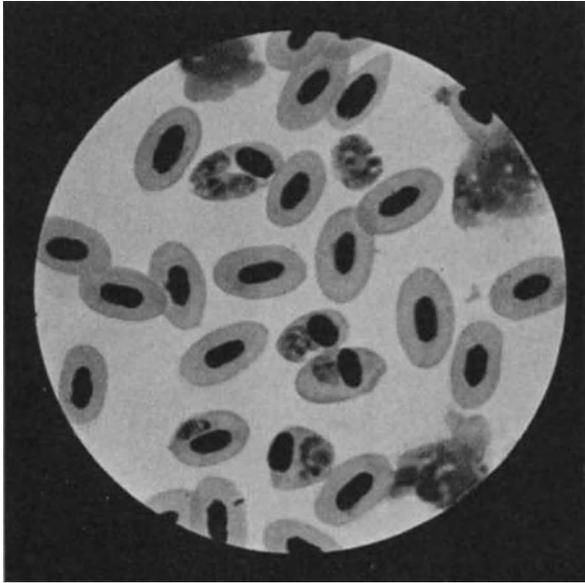


Abb. 9. *Proteosoma praecox*. Blutbild (Giemsa-Färbung)

Wichtiger als die Bestimmung der Wirkungsbreite ist die Frage nach dem Angriffspunkt des Malariamittels. Während man bei der Trypanose der Maus nur einen einzigen Entwicklungsmodus vorliegen hat, steht man dank der verwickelten Genese der Plasmodien bei der Malaria ganz verschiedenen Entwicklungsstadien gegenüber, die sich biologisch und chemotherapeutisch streng voneinander trennen (Abb. 9 u. 10).

Durch den Stich der Mücke dringen die Sporozoitien in den Organismus ein, sie machen dort wahrscheinlich in den retikulo-endothelialen Zellen einen Reifungsprozeß durch (8) und erscheinen nach einer Inkubationszeit von 10 bis 14 Tagen in den Blutkörperchen des peripheren Blutes. Dort wachsen die Parasiten weiter, vergrößern sich und teilen sich schließlich unter Zerfall des ehemaligen Erythrocyten. Die neugebildeten Erreger dringen wieder in neue Blutzellen, so daß eine sehr

Die Entwicklungsformen der Malaria

rasche Vermehrung abläuft. Neben diesem ungeschlechtlichen Teilungsmodus besteht jedoch noch ein anderer, geschlechtlicher. Einzelne Malariaparasiten entwickeln sich zu männlichen und weiblichen Geschlechtsformen, den Gameten, welche allem Anschein nach für den menschlichen Organismus ziemlich harmlos sind. Durch einen Mücken-

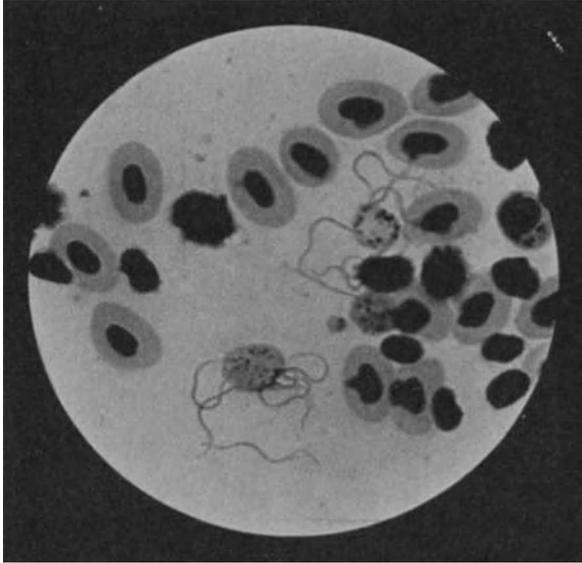


Abb. 10. Geißelnde Gameten von *Proteosoma praecox*

stich werden diese nun in den Mückenorganismus aufgenommen, in welchem es zu einer Kopulation der Geschlechtsformen kommt, an die sich ein weiterer Entwicklungszyklus anschließt, der hier nicht interessiert. Diese Verhältnisse bringen es also mit sich, daß im infizierten Warmblüter drei Malariaformen dem Heilmittel gegenüberstehen:

1. Die Sporozoiten, bzw. deren Reibungsformen, die Merozoiten.
2. Die ungeschlechtlichen Entwicklungsformen, die Schizonten.
3. Die geschlechtlichen Entwicklungsformen, die Gameten. (Siehe Abb. 11, S. 47.)

Die chemotherapeutische Vernichtung der Sporozoiten oder Merozoiten bedeutete eine direkt gerichtete Malariatherapie, welche auch die Neuinfektion von Stechmücken verhindern würde. Liegt der Angriffspunkt bei den Schizonten, so werden dadurch hauptsächlich die

klinischen Symptome beeinflusst, während die Vernichtung der Gameten der Verbreitung der Malaria entgegenwirkt. So besitzt jeder der Angriffspunkte sein besonderes Interesse und jeder dieser Angriffspunkte muß auf besondere Weise im Tierversuch geprüft und ausgetestet werden. Die hauptsächlichsten Untersuchungen darüber verdanken

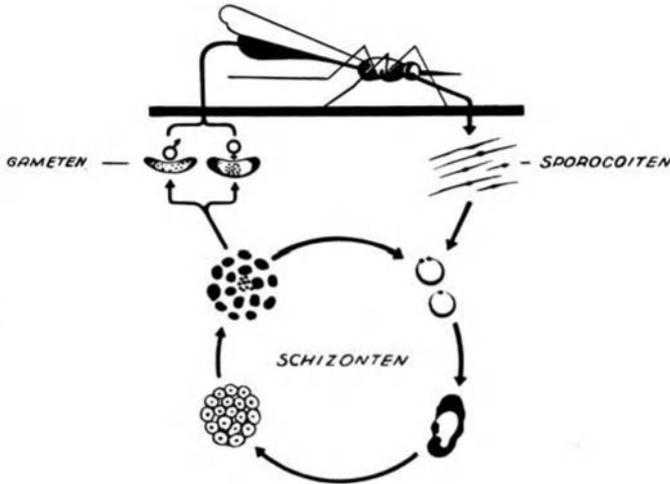


Abb. 11. Entwicklungszyklus der Malaria-Parasiten im Warmblüter (Stilisiert dargestellt)

wir besonders *W. Kikuth* in Elberfeld, der zur Erkennung der Schizonten- und Gametenwirkung zwei sehr interessante Verfahren ausgearbeitet hat.

Bevor darauf eingegangen werden kann, muß vorher noch einiges über die verschiedenen Parasiten für die Vogelmalariaversuche gesagt werden. Wie aus den immunbiologischen Untersuchungen *Kikuths* hervorgeht (10), existieren zur Zeit mindestens fünf Kanarienvogelplasmodienarten, nämlich *Pl. praecox*, *Pl. inconstans*, welche letztere mit *praecox* sehr nahe verwandt ist und wahrscheinlich nur eine Variationsform darstellt, ferner *Pl. cathemerium*, *Pl. elongatum* und *pl. circumflexum*. Da sich diese Stämme hinsichtlich ihres Verhaltens den Malaria-mitteln gegenüber nicht wesentlich verschieden erwiesen haben, so besteht keine Ursache einer Bevorzugung. Die günstigen Übertragungs- und Infektionsverhältnisse bei *Pl. praecox* haben diesen Stamm trotzdem in den meisten Fällen bevorzugt lassen, so daß er in vielen Laboratorien Europas gehalten wird. Allerdings hat sich

Plasmodien-
stämme

gezeigt, daß sich der Stamm *P. cathemerium* (11) leichter wie *Pl. praecox* auf Mücken übertragen läßt und aus diesem Grunde für Prophylaxeversuche besser tauglich erscheint. Bei allen diesen Vogelmalariastämmen läßt sich jedoch nicht nachweisen, ob eine Substanz gametocide oder Schizontenwirkung besitzt, da ja das Heilmittel während der Inkubation gegeben wird und nur eine Entwicklungshemmung zu beobachten ist.

Die Reisin-
finken-
infektion

Um einen Entscheid darüber treffen zu können, benutzte *Kikuth* (13) die Infektion des Reisvogels mit *Haemoproteus orizivora*. Diese Infektion, welche schon vorher von *Collier* und *Krause* (12) bei Plasmodiumstudien benutzt worden war, verhält sich grundsätzlich anders wie die *Pl. praecox*-Infektion des Kanarienvogels. Die ungeschlechtlichen Formen entwickeln sich bei *Haemoproteus* immer nur in den inneren Organen und werden daher bei der Untersuchung des peripheren Blutes nie gefunden. Dort liegen nur die Gameten vor und ein Heilmittel, das spezifisch auf diese Entwicklungsform wirkt, bringt die Gameten dann solange zum Verschwinden, als seine Wirksamkeit anhält und der Nachschub aus den inneren Organen Zeit beansprucht. Sollte das Produkt eine Wirkung auf beide Formen, auf Schizonten und Gameten aufweisen, so wird der Reisfink völlig geheilt.

Substanzen, die dagegen nur eine Schizontenwirkung besitzen, beeinflussen die Infektion des Reisfinken nicht, da die gametociten Formen im peripheren Blute davon nicht berührt werden. Durch diese Methode, die eine außerordentliche Bereicherung der Malariachemotherapie bedeutet, ist es also möglich geworden, die Resultate der Kanarienvogelinfektion einer genaueren Analyse zu unterwerfen.

Der Geißel-
lungstest

Eine andere Methode beruht auf dem Geißelungstest (17). Auch diese Methode hat *W. Kikuth* ausgearbeitet und bei der Untersuchung eines weiteren synthetischen Präparates erfolgreich angewendet. Kurz nach dem Höhepunkt der Kanarienvogelinfektion mit *Plasmodium praecox* enthält das Blut reichlich männliche, reife Gameten, sogenannte Mikrogameten. Fertigt man ein Deckglaspräparat von solchem Blute an und bewahrt es 5 bis 10 Minuten in einer feuchten Kammer von 37° auf, so beginnen diese Mikrogameten zu geißeln, ein Vorgang, der unter biologischen Verhältnissen im Mückenmagen eintritt. Diese Geißelung kann nun durch solche Substanzen unterbunden werden, welche eine spezifische Gametenwirkung besitzen, während die Schizontenmittel den Geißelungsvorgang nicht beeinträchtigen. Nach den Angaben *Kikuths* erlaubt dieser Test noch weit bessere Wertmessungen und Vergleiche, wie der vorher angeführte Reisvogeltest. Allerdings ist seine

Durchführung im Reihenversuch nicht ganz einfach, da die Geißelung nicht immer mit der gleichen Sicherheit eintritt.

Was die Technik des Prophylaxeversuchs betrifft, so wird nach den Angaben *Kikuths* (11), die neuerdings *Warren* (14) bestätigen konnte, dafür zweckmäßigerweise das *Pl. cathemerium* benutzt, welches sich sehr leicht auf *Culex pipiens* übertragen läßt. Sobald in den Speicheldrüsen der infizierten Mücken die Sporoziten nachweisbar sind, kann man damit gesunde Kanarienvögel infizieren. Obgleich eine Infektion durch den Mückenstich „biologischer“ wäre, zieht man doch vor, die Sporoziten vorher aus den isolierten Speicheldrüsen herauszupräparieren und damit gleichmäßig die Vögel zu behandeln. Auf diese Weise hat man die sichere Gewißheit einer übereinstimmend gleich starken Infektion, die auch tatsächlich in praktisch 100 % der Fälle erfolgt. Die natürliche Infektionsweise mittels Mückenstich dagegen hat bei *Rusell* und *Nono* (15) nur 2,6 % Infektionserfolge ergeben. Die anschließende Inkubationszeit beträgt 7 bis 8 Tage. Interessant ist in diesem Zusammenhang der Befund von *Warren* (14), der die Sporoziten intramuskulär verimpft und anschließend 1 bis 24 Stunden nach der Infektion das Blut auf gesunde Vögel überimpft. Dabei findet er, daß die Überimpfung erst 120 Stunden nach der Sporozitenapplikation gelingt. Werden dagegen die Sporoziten intravenös gegeben, so ist eine Weiterimpfung auf gesunde Vögel entweder nach 1 Stunde oder nach 120 Stunden und später möglich, während in der Zwischenzeit keine Plasmodienübertragung möglich war. Dieser Befund spricht ebenfalls für die oben erwähnte Vermutung, daß die Sporoziten allem Anschein nach einen Reifungsprozeß in den inneren Organen durchmachen, der sie befähigt, die Erythrocyten zu befallen.

Der chemotherapeutische Versuch mit *Plasmodium praecox* wird, nach Angaben von *Roehl* (6) derart ausgeführt, daß die Kanarienvögel wenige Stunden nach der Infektion sowie an den fünf nächstfolgenden Tagen die Substanz oral verabfolgt bekommen. *Roehl* und auch sein Nachfolger *Kikuth* geben die jeweilige Menge Heilmittel immer in 1 cm gelöst, aber *Giernsa* und *Oesterlin* (8) geben an, daß bei Verabreichung solcher großen Flüssigkeitsmengen die Gefahr besteht, daß ein Teil der Lösung wieder herausgewürgt wird. Aus diesem Grunde bevorzugen sie kleinere Mengen, etwa 0,5 ccm. Die Verabreichung wird mit einer Mäuseschlundsonde durchgeführt: Ein Uretherkatheterstück, das am Ende eine seitliche Öffnung aufweist, also das Endstück ist, wird über das gekürzte Stück einer Kanüle gezogen, so daß es dicht anliegt. Man spannt den Vogel mit den Flügeln in eine Apparateklammer

Der Prophylaxeversuch

Methodik des Vogelversuchs

ein und gibt ihm durch ein Querholz die geeignete Stütze. Nun faßt man den Kopf von der Seite an und öffnet durch leichten Druck den Schnabel, den man etwas nach oben richtet. Mit der rechten Hand führt man daraufhin die Schlundsonde ohne jeden Druck ein. Manchmal ist die Cardia des Magens verschlossen, so daß die Applikation nicht möglich ist. In solchen Fällen bewegt man die Sonde leicht und ohne Druck auf und ab, bis man bemerkt, daß sich der Verschuß geöffnet hat. Zur Sicherheit markiere man die Länge, die man einführen muß, durch einen Farbring um die Sonde, diese Länge beträgt etwa 6 cm. Es ist zwecklos, den Verschuß gewaltsam überwinden zu wollen oder die Lösung in den Oesophagus zu spritzen. Im letzteren Falle füllt sich der ganze Schnabel mit der Lösung und der Vogel erstickt binnen kurzem. Es gehört ohne Zweifel eine kleine Übung zu diesem Verfahren, so daß anfangs Todesfälle nicht zu vermeiden sind. Zum Überimpfen des Infektionsmaterials entnimmt man das Blut aus der Flügelvene und verdünnt mit Kochsalz. Das Überimpfen nehme man immer lieber vor dem Höhepunkt als nach dem Höhepunkt der Infektion vor, da sich dann manchmal schon bedeutende Mengen Schutzstoffe gebildet haben, welche für die Neuinfektion nicht günstig sein können.

Bei der Infektion des Reisfinken mit *Haemoproteus orizivora* handelt es sich um eine latente Infektion, die einen ziemlich gleichbleibenden Parasitenbefund aufweist. Ein wirksamer chemotherapeutischer Eingriff bewirkt ein vorübergehendes Verschwinden der Parasiten, das allerdings bei kleinen Dosen, die eben noch wirksam sind, erst in 3 bis 4 Tagen eintreten kann. Darum prüft man zweckmäßigerweise schon wenige Tage vor dem Versuch den Parasitenbefund des Tieres, verabfolgt nach den Angaben von *Altman* (16) an 5 Tagen oral und kontrolliert den Befund weitere 6 bis 8 Tage. Auch bei den besten Schizontenmitteln ist nur eine vorübergehende Parasitenfreiheit vorhanden, die in diesem Falle nicht die Wirkungsstärke angeben kann, sondern eher noch die Wirkungsdauer, da der Anstieg der Parasitenzahl im peripheren Blute einzig und allein von der Nachschubmöglichkeit aus den inneren Organen abhängt. Die bis heute bekannten Derivate aus der Chinolinreihe besitzen durchweg nur eine kurze Wirkungsdauer ohne jede Nachhaltigkeit. Chinin dagegen weist überhaupt keine Wirkung auf diese Infektion mit *Haemoproteus orizivora* auf, da es kein Gametenmittel ist.

Liegt also ein Präparat vor, das zwar bei der Infektion des Kanarienvogels mit *Proteosoma praecox* mehrere Verzögerungstage und bei der Infektion des Reisfinken keine Wirkung entfaltet, so kann man mit

Sicherheit sagen, daß dieser Stoff ein Schizontenmittel ist. Zur Unterstützung dieser Annahme hat *Kikuth* (13) ein solches Schizontenmittel mit einem Gametenmittel zusammen beim Reisfinken verabreicht, in der Annahme, daß das eine Produkt die Gameten im peripheren Blute, das andere die Schizonten in den Organen destruiert, so daß eine völlige Heilung des Vogels erreicht wird. Der Versuch hat diese Annahme in vollem Umfange bestätigen können.

So haben sich in den letzten Jahren durch intensive biologische Studien neue Wege zur Analyse der Malariamittel eröffnen lassen.

Literatur

- 1) *Binz, C.*, Das Chinin. Hirschwald 1868.
- 2) *Kindler, K.*, Arch. d. Pharmaz. **272**, 817, 1934.
- 3) *Marks, L. H.*, Berl. klin. Wschr. **1914**, 1886—1888.
- 4) *Copanaris*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **15**, 586, 1911.
- 5) *Sergent, Ed. u. Sergent, Et.*, Ann. Inst. Pasteur **32**, 382, 1918; Compt. rend. Soc. biol. **83**, 1063, 1920; Arch. Inst. Pasteur de l'Afrique du Nord I, 1, 1920; Ann. Inst. Pasteur **35**, 125; Arch. Inst. Pasteur **1922**, II, Orig. 320.
- 6) *Roehl, W.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, 311, 1926, Beiheft.
- 7) *Giemsa, G., Weise, W. u. Tropp, C.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, 334, 1926.
- 8) *Giemsa, G. u. Oesterlin, M.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **37**, 1935, Beiheft 4.
- 9) *Ruge, H.*, Deutsche Med. Wschr. **62**, 1869—1872, 1936.
- 10) *Kikuth, W.*, Centralbl. f. Bakt. I. Orig., **121**, 401—408, 1931.
- 11) *Kikuth, W.*, Riv. di Malarinol. **12**, 657, 1933.
- 12) *Collier u. Krause*, Zeitschr. f. Hyg. **110**, 522, 1929.
- 13) *Kikuth, W.*, Med. Welt **1934**, 1944; Deutsche Med. Wschr. **1932**, 530—535; Münch. Med. Wschr. **82**, 304—308, 1935.
- 14) *Warren, J. A. u. Coggeshall, L. T.*, Amer. Journ. of Hyg. **26**, 1, 1937.
- 15) *Rusell, P. F. u. Nono, A. M.*, The Phil. Journ. Scien. **49**, 595, 1932.
- 16) *Altmann, R. F. A.*, Contribution a l'étude des médicaments de synthèse contre la malaria. Delft (Holland), 1935.
- 17) *Kikuth, W.*, Klin. Wschr. **17**, 525—527, 1938.

3. Der Tierversuch und die Auswertung der Heilmittel bei Amöben

Eine weitere in tropischen und subtropischen Gegenden weit verbreitete Infektionskrankheit ist die Amöbenruhr, die durch die *Entamoeba histolytica* hervorgerufen wird. Die experimentelle Unterlage im Tierversuch, die Vorarbeit zum chemotherapeutischen Modell, wurde schon

vor längerer Zeit durch *Lösch* (1875) begonnen, der zum ersten Male diesen Parasiten mit Erfolg auf junge Hunde übertragen konnte. *Kartulis* in Ägypten führte dann die Katze als ebenfalls leicht infizierbares Tier ein und *Hlava* in Böhmen versuchte später auch Kaninchen, Meer-schweinchen, Hühner zu infizieren, allerdings mit negativem Erfolg.

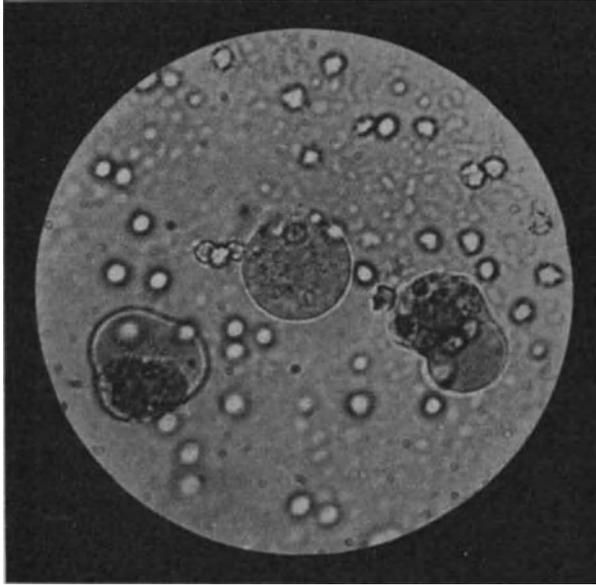


Abb. 12. *Entamoeba histolytica* (in der Mitte eine Cyste)

Derartige Übertragungsversuche wurden bis in die letzten Jahre fortgesetzt, wobei besonders kleinere Laboratoriumstiere erhöhte Beachtung fanden. Aber leider erwiesen sich z. B. Ratten (1) dafür als nicht geeignet, da die Infektion dabei in kleinerem Prozentsatz — etwa 40 % — wohl angeht, aber innerhalb von 10 bis 14 Tagen wieder spontan erlischt, so daß das Rattenmodell für chemotherapeutische Zwecke nicht dienlich erscheint. Aus den bisher erzielten Resultaten geht jedenfalls hervor, daß man bei der experimentellen Amöbenruhr nur mit größeren Tieren arbeiten kann, wobei vor allem Hunde und Katzen, beide in jüngerem Alter, zu nennen sind.

Entwick-
lungsstadien

Bei der *Entamoeba histolytica* sind drei Stadien der Entwicklung zu unterscheiden:

1. Die vegetative Form (Tetragonaform), die ungefähr 20 bis 30 μ groß ist, allerdings auch bis zu 50 μ beobachtet wurde. Man trifft diesen Entwicklungstypus hauptsächlich in dünnen blutigen Stühlen an. Ektoplasma und Entoplasma sind auch im Ruhezustand gut voneinander zu unterscheiden, die Zellen enthalten meist zahlreiche Erythrocyten.

2. Die Minutaform, die ebenfalls eine vegetative Form darstellt und nach Ansicht *Reichenows* die eigentliche Ruhramöbe repräsentiert. Die Minutaform ist wesentlich kleiner, 12 bis 20 μ groß, allerdings wurden auch schon Zellen von 8 bis 9 μ gemessen. Diese Form ist immer nur im Darmlumen anzutreffen und nicht, wie die große vegetative Form, auch in der Darmwand. Die Minutaform soll ein Übergangsstadium darstellen in die Cystenform, welche letztere sich auch außerhalb des Wirtskörpers längere Zeit am Leben halten kann.

3. Die Cystenform. Unter geeigneten Bedingungen, die noch nicht näher bekannt sind, geht die Minutaform in die Cyste über, unter wesentlicher Umänderung ihres morphologischen Baues. Auf feuchtem Untergrund und im Wasser bleibt diese Entwicklungsform sehr lange am Leben und entwickelt sich — wahrscheinlich durch Einwirkung von Pankreasferment und Magensaft — zu einer anfänglich vierkernigen Amöbe, die sich dann in die große vegetative Form oder in die Minutaform umwandelt. Allerdings liegen auch Untersuchungen vor, in welchen eine Entwicklung der Cyste ohne das genannte Ferment erzielt wurde, so daß es nicht bestimmt ist, ob dieser biologische Faktor des Wirtstieres durchaus notwendig ist (2) (3). Die beiden letzten Entwicklungsstadien, die Minuta- und die Cystenform, kommen immer dann zur Beobachtung (in der Humanmedizin), wenn keine akute Amöbendysenterie vorliegt, sondern eine latente Infektion ohne besondere Darmerscheinungen.

Diese Verhältnisse sind allerdings bei den experimentellen Infektionen von Hund oder Katze gar selten anzutreffen, da hier der Ablauf, besonders bei jungen Tieren, sehr stürmisch ist und oft in wenigen Tagen zum Tode führen kann. Wie *Wagner* angibt (4), hängt die Lebensdauer der infizierten Tiere vom Alter ab. In allen Fällen aber sind immer heftige Darmerscheinungen zu beobachten, so daß in den Stühlen die großen vegetativen Formen vorwiegen.

Was die Infektionsweise der Tiere anlangt, so wird allgemein die intrarektale Applikation von Amöben aus Kulturen oder aus Krankstühlen bevorzugt, obgleich auch eine stomachale Infektionsmöglichkeit mit Amöbencysten möglich wäre.

Die vegetativen Formen der Ruhramöbe lassen sich stomachal nicht verimpfen, da diese Form den Säureverhältnissen des Magens nicht standhält. Andererseits sind bei der oralen Verabreichung von Cysten die positiven Impferfolge nicht durchweg vorhanden, so daß es für die experimentelle Chemotherapie bei der rektalen Infektionsweise bleiben muß, über die *Wagner* (4) das Material seiner jahrelangen Versuche niedergelegt hat. Er beschreibt die Durchführung der Infektion bei Katzen wie folgt:

Man reinigt den Dickdarm der Katze durch Einläufe mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung, indem man ein etwa bleistift-dickes Darmrohr aus Gummi von etwa 30 cm Länge an eine große Rekordspritze befestigt, das Darmrohr einführt, den Kopf der Katze nach unten haltend, dann 20 bis 30 ccm Kochsalzlösung einspritzt. Man läßt die Flüssigkeit einige Zeit im Darm verweilen, dreht den Kopf der Katze wieder nach oben, wodurch sich der Darminhalt entleert. Sind die vorhandenen Kotmassen entfernt — was bei der zweiten oder dritten Reinigung sichtbar wird —, so wird auf analoge Weise das Infektionsmaterial in den Darm eingeführt, wobei man entweder von Krankenmaterial aus Menschenkot, von einer anderen infizierten Katze oder von Kulturamöben ausgehen kann. Die Entnahme von infiziertem Stuhl aus einer Katze wird technisch genau so wie ein Reinigungseinlauf durchgeführt, indem man dann die ablaufenden Flüssigkeitsmengen in einer Schale auffängt.

Inkubation

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle weist der Stuhl der Katze schon nach zwei Tagen einen positiven Amöbenbefund auf; natürlich kommen auch längere Inkubationszeiten vor, aber im allgemeinen erstrecken sich diese nicht über 8 bis 10 Tage. Das Alter der Tiere hat mit der Inkubationszeit nichts zu tun, vielmehr ist es für den Ablauf der Erkrankung von Bedeutung, da alte Tiere manchmal wieder spontan ausheilen können. In manchen Fällen wird mit der ersten Infektion kein Erfolg erzielt. In diesem Falle liegt keine Resistenz vor, sondern andere nicht näher bekannte Ursachen verhindern die Entwicklung. Wiederholungen der Infektion führen dann fast immer zum Ziele.

Krankheits-
erschei-
nungen

Mit dem Auftreten der ersten Stuhlamöben ändert sich rasch das Verhalten der Tiere, ihre Freßlust läßt nach, die Kotabgänge wiederholen sich häufiger als normal, das Fell wird struppig und der Reinigungsdrang der Katzen hört auf, so daß sie bald unsauber und verschmutzt sind. Mit dem Stärkerwerden der Infektion ändert sich die Konsistenz und Farbe des Kotes, er wird zuerst heller, später enthält er glasige Klümpchen und im Höhepunkt besteht er nur mehr aus Blut und

Schleim. Die Krankheitsdauer der Tiere unter 1 kg Gewicht beträgt höchstens 5 Tage, während der Prozentsatz der Lebensdauer der Tiere über 3 kg derart verschoben ist, daß 23 % davon in 6 bis 14 Tagen eingehen.

Entsprechend dem raschen Ablauf der Infektion muß die chemotherapeutische Einwirkung, auch bei rektaler Anwendung des Heilmittels, schon nach dem ersten sicheren Parasitenbefunde einsetzen. Leberabszesse, die bei der humanen Amöbendysenterie eine so wichtige Rolle beim Heilungsprozeß bzw. bei der Heilmittelwirkung spielen, sind bei der Infektion der Katze selten zu beobachten. Ihre chemotherapeutische Beeinflussung ist also im Tierversuch nicht so ohne weiteres zu reproduzieren, höchstens bei einem sehr großen Tiermaterial. Behandlungsbeginn

Bei Hunden, vorzugsweise jungen, beträgt die Inkubation bei analoger rektaler Applikationsweise des Materials mindestens 2 Tage. In den meisten Fällen sind hier die Amöben nach 4 bis 7 Tagen nachzuweisen. Auch hier lokalisiert sich die Infektion vorzugsweise im Dickdarm und gelangt nur in selteneren Fällen in den Dünndarm. Beim Hunde verläuft jedoch die Infektion in mehr chronischer Weise, die Tiere sterben nicht so rasch und die Abscheidung des blutigen und schleimigen Stuhles kann sich unter Umständen durch Monate hinziehen. Trotzdem sind auch hier Leberabszesse sehr selten. Übereinstimmend mit dem chronischen Charakter der Infektion sind bei Hunden Spontanheilungen viel häufiger vorhanden als bei Katzen.

Da die Virulenz der *Entamoeba histolytica* durch das Kulturverfahren nicht beeinträchtigt wird, so kann man zur Aufrechterhaltung eines geeigneten Amöbenstammes neben der Tierinfektion die Kultur benutzen. Selbstverständlich sind auch hier wieder verschiedene Nährböden ausgearbeitet worden, die ihr Entstehen weniger dem schlechten Kulturvermögen der Ruhramöbe verdanken, als der Tatsache, daß sich das aus Mensch oder Tier erhaltene Infektionsmaterial praktisch nicht bakterienfrei gewinnen läßt, wodurch neben der Amöbenkultur immer eine Bakterienkultur angelegt wird, deren üppiges Wachstum das Amöbenwachstum natürlich nicht immer zu fördern braucht. Aus diesem Grunde ist man bemüht, durch einen dauernd vorzunehmenden Nährbodenwechsel die Bedingungen für die Bakterienflora zeitweilig ungünstig zu gestalten und auf diese Weise dem Wachstum jener zu steuern. In der protozoologischen Abteilung des Tropeninstituts hat sich vor allem folgende Methode seit langem bewährt: Man benutzt laufend dreierlei Nährböden, die in je drei Röhrchen angelegt werden, im ganzen also neun Gläser. Diese Röhrchen werden beimpft und nach Nährboden

2 bis 3 Tagen untersucht. Von jedem der drei Nährböden wird die beste Kultur herausgesucht und diese auf alle drei neuen Nährböden weitergeimpft, so daß also dauernd eine Kreuzung der Nährlösungen stattfindet.

1. 20 g Agar werden 12 bis 24 Stunden in 1000 ccm gepufferter Ringerlösung ($p_H = 7,4$) im Dampfschrank durch Watte filtriert und dann in Röhren zu 3 bis 4 ccm abgefüllt. Man läßt den Inhalt ziemlich steil erstarren. Man überschichtet diesen Nährboden nach dem Abimpfen mit folgender Lösung: 1 g Dextrin wird in Ringer-Phosphatpuffer zu 1 % gelöst und bei 100^0 sterilisiert. Dazu mischt man zu gleichen Teilen eine Hühnereiweißlösung, welche man aus einem frischen Hühnerei mit 100 ccm Ringerlösung erhält und anschließend 1 : 20 verdünnt hat. Diese Verdünnung wird ebenfalls mit Ringerlösung durchgeführt. Nach der Beimpfung gibt man noch etwas Reisstärke zu.

2. 4 Teile steriles Pferdeserum werden mit 1 Teil gepufferter Ringerlösung vermischt und in Röhren zu 3 bis 4 ccm abgefüllt. An drei aufeinanderfolgenden Tagen wird je 1 Stunde bei 70 bis 80^0 sterilisiert. Dieser Nährboden wird mit der Hühnereiweißlösung überschichtet, die ebenfalls einen kleinen Zusatz von Reisstärke bekommt.

3. 1 Pfund Rinderleber wird in 500 ccm Leitungswasser 20 Minuten im Dampftopf unter Umrühren erwärmt, dann noch 90 Minuten im Dampftopf weiter erhitzt und schließlich filtriert. Das Filtrat von 500 ccm wird mit 500 ccm Leitungswasser verdünnt, dann werden 20 g Agar zugesetzt, 10 g Pepton Witte, 5 g Kochsalz und das ganze 30 Minuten im Dampftopf erwärmt. Man läßt auf 60^0 abkühlen, stellt auf $p_H = 7$ ein, mischt noch das Eiweiß eines Hühnereies dazu, behandelt wieder 90 Minuten im Dampftopf, filtriert und füllt auf Röhren zu 3 bis 4 ccm. Dieser Nährboden wird mit Pferdeserum überschichtet.

Nachweis
der Amöben

Was schließlich noch den Nachweis der Amöben im Stuhle betrifft, so haben hierüber in jüngster Zeit *Gönnert* und *Westphal* (5) ausführliches Material gesammelt, wobei sie zu dem Resultat kamen, daß die Anfärbung des mit Kochsalz verdünnten Stuhles durch Eosin keinerlei Vorteil bietet. Die Eosinmischung sollte eine Färbung des Untergrundes bewirken, wodurch die Amöben besser sichtbar werden. Sie empfehlen in Fällen, in denen kein reichlicher Parasitenanfall zu erwarten ist, die Färbemethode nach *Heidenhain*, welche sie zu einer Schnellmethode ausarbeiten konnten.

Man streicht das Material mit einem Deckglas aus und fixiert sofort, unter Vermeidung des Antrocknens in *Schaudinn's* Sublimatalkohol (2 Teile gesättigte wässrige Sublimatlösung mit 1 Teil abs.

Alkohol) 20 Minuten oder beliebig länger. Nun gibt man 20 Minuten in Jodalkohol (2 ccm Jodtinktur auf 100 ccm 60 %igem Alkohol), dann mindestens 30 Minuten in 70 %igem Alkohol, schließlich 1 Stunde in 4 %ige Eisenalaunlösung von 4 %. Man spült kurz mit Wasser ab, färbt mit der käuflichen unverdünnten Eisenhämatoxylinlösung nach *Heidenhain*, spült mit Wasser und differenziert. Dazu gibt man die Präparate wieder in den Färbetrog, setzt 30 ccm 2 %ige Eisenalaunlösung zu und nach je 1 Minute weitere 20, 15, 30 ccm 4 %ige Eisenalaunlösung. Nach Ablauf der vierten Minute ist die Differenzierung beendet, es muß aber darauf geachtet werden, daß während des Prozesses die unbedeckten Teile des Präparates nicht eintrocknen. Anschließend wird wieder mit Wasser behandelt. Die Differenzierung kann bei Zimmertemperatur durchgeführt werden. Man achte darauf, daß die Präparate im Färbetrog nicht zu eng aufeinander liegen, damit die Kapillarwirkung zwischen den einzelnen Objektträgern die Durchmischung der einzelnen Eisenalaunzusätze nicht erschwert oder gar verhindert. Diese Methode gibt ganz ausgezeichnete Kern- und Plasmafärbungen, wobei auch die Centrosomen sehr gut dargestellt werden.

Literatur.

- 1) *Regendanz, P.*, Centralbl. f. Bakt., I., Orig., **111**, 412—419, 1929.
- 2) *Penfold, Woodcock u. Drew*, Brit. med. Journ. **1916**, 714.
- 3) *Yorke, W. u. Adams, A. R. D.*, Ann. of trop. Med. **20**, 279, 1926; *Yoshida, K.*, Journ. of exp. Med. **32**, 357, 1920.
- 4) *Wagner, O.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, Beihefte 1935.
- 5) *Gönnert, R. u. Westphal, A.*, ebenda **40**, 6—15, 1936.

Weitere Literaturangaben sind z. B.:

- 6) *Simic, T.*, Ann. de Parasit. **9**, 385—391, 1931.
- 7) *Simic, T.*, ebenda **13**, 345—350, 1935.
- 8) *St. John, J. H.*, Amer. Journ. Trop. Med. **12**, 301—305, 1932; **18**, 414—432, 1932.
- 9) *Faust, E. C.*, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **27**, 901, 1930.
- 10) *Wagner, Otto*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, Beiheft 4, 1928.
- 11) *Reichenow, E.*, ebenda **30**, 207—221, 1926.
- 12) *Atchley, F. O.*, Amer. Journ. of Hyg. **23**, 410—414, 1930.
- 13) *Frye, W. W. u. Meloney, H. E.*, Science **81**, 99—100, 1935.

4. Der Tierversuch und die Auswertung der Heilmittel bei Piroplasmen

Eine wirtschaftlich außerordentlich bedeutsame Rolle in sämtlichen Agrarstaaten spielen die verschiedenartigen Erreger, welche zu den Babesien und Theilerien gerechnet werden und unter dem Sammelbegriff Piroplasmen zusammengefaßt wurden. Man kennt heute etwa 10 verschiedene Babesien und 4 Theilerien, die in Rind, Pferd, Schwein, Schaf oder Hund parasitieren und durch verschiedene Zecken übertragen werden. Diese Mannigfaltigkeit der Parasiten und ihrer Zwischenwirte verwickelt die Chemotherapie der Piroplasmen ganz bedeutend, wozu auch noch der Umstand hinzutritt, daß häufig sogar noch Mischinfektionen beobachtet werden konnten und daß die Virulenz der Parasiten bedeutsamen Schwankungen unterworfen sein kann, welche auf geographische und andere biologisch eingreifende Faktoren teils noch unbekannter Art zurückgeführt werden müssen. So entsteht ein außerordentlich variantes Bild der genuinen Infektionsverhältnisse und ihrer Erscheinungen, das sich selbstverständlich ebenso bedeutsam im chemotherapeutischen Heilversuch ausdrückt.

Über-
tragungs-
weise

Schon bei der Übertragung durch Zecken, Ixodiden, muß man zwei Arten unterscheiden: Die massenhaft abgelegten Eier der Zecken entwickeln sich auf feuchtem Untergrunde zu Larven, die sich an Grashalmen festsetzen und von dort aus die weidenden Tiere befallen. Nach dem Blutsaugen häuten sie sich und werden zu Nymphen. Diese Nymphen saugen nun entweder am gleichen Tiere von neuem Blut, wechseln also den Wirt nicht, oder aber sie lassen sich nach der Blutnahrung zu Boden fallen und gehen auf einen neuen Wirt über. In beiden Fällen resultiert aus der zweiten Blutnahrung eine zweite Häutung, aus der dann die Imagines hervorgehen. Es ist ganz offen ersichtlich, daß schon das biologische Verhalten der verschiedenen Ixodiden entscheidend für die Ausbreitung und Infektion der Haustiere ist.

Der Parasit des Texasfiebers, *Pir. bigeminum*, der für Rinder spezifisch ist und sonst bei keinem anderen Haustier oder Hufer vorkommt, wurde verschiedentlich auf andere Tiere zu übertragen versucht, z. B. auf Schafe, Pferde, Esel, Schweine, Hunde, Katzen, Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Tauben und Hühner, ohne daß diese Bemühungen Erfolge aufweisen konnten. Die ungeheure Verbreitung des Texasfiebers in Europa, den Donauländern, in Frankreich und Sardinien, in Süd- und Ostafrika, in Nordamerika und diejenige des Küstenfiebers, hervorgerufen durch die *Theil. parva*, welches bekanntlich die ganze

ostafrikanische Küste von Erythräa bis Kapstadt beherrscht, hat es nicht an Versuchen fehlen lassen, ähnliche Infektionen an kleineren Laboratoriumstieren zu erzielen. Alle diese Mühen sind bis heute vergeblich geblieben, so daß der großen Mannigfaltigkeit dieser Krankheitserreger in der Natur eine ganz bescheidene Laboratoriumsinfektion in

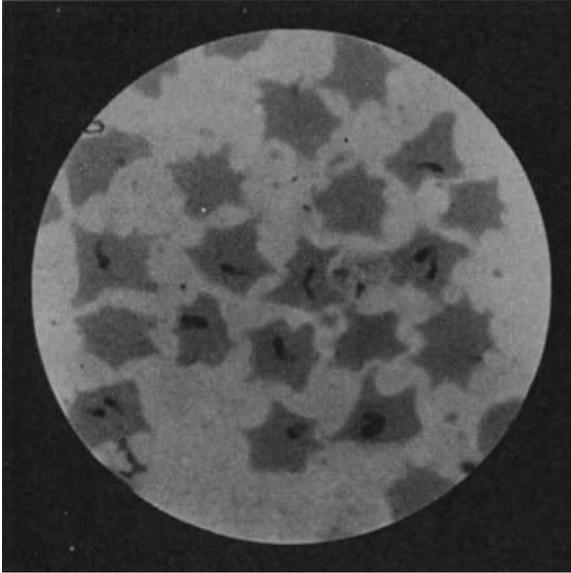


Abb. 13. *Thelazia parva*. Blutbild (Giemsa-Färbung)

Form der Hundepiroplasmose, *Pir. canis*, gegenübersteht, als dem einzigen leicht zugänglichen Modell für den chemotherapeutischen Versuch.

Die Hundepiroplasmose wurde erstmals von *Piana* und *Galli-Valerio* 1895 in Mailand beobachtet und später häufig in Südafrika, Ost- und Westafrika, Mittelamerika, Indien und China wiedergefunden. Ihrem verbreiteten Vorkommen entsprechend, hat sie sehr zahlreiche Benennungen erfahren, wie „malignant jaundice“, „biliary fever of dogs“, „jaunesse maligne des chiens“, „fièvre biliense“. Für chemotherapeutische Testversuche wurde die Hundepiroplasmose zuerst von *Nuttall* und seinen Mitarbeitern (2) benutzt, denen es dann in systematischen Versuchen gelungen ist, das Trypanblau als Heilmittel aufzufinden.

Der Modell-
versuch

Neben der natürlichen Infektion durch Zecken läßt sich die Hundepiroplasmose auch durch Blutübertragung weiterimpfen, wobei eine

Inkubationszeit von 3 bis 10 Tagen beobachtet werden kann. Dabei spielt die Art der Übertragung — ob intraperitoneal oder subcutan — eine untergeordnete Rolle. Die Erreger, die immer nur in den Blutkörperchen schmarotzend, nie im Blute frei angetroffen werden, sind infolge ihrer geringen Größe nur in gefärbten Ausstrichen — Giemsa-

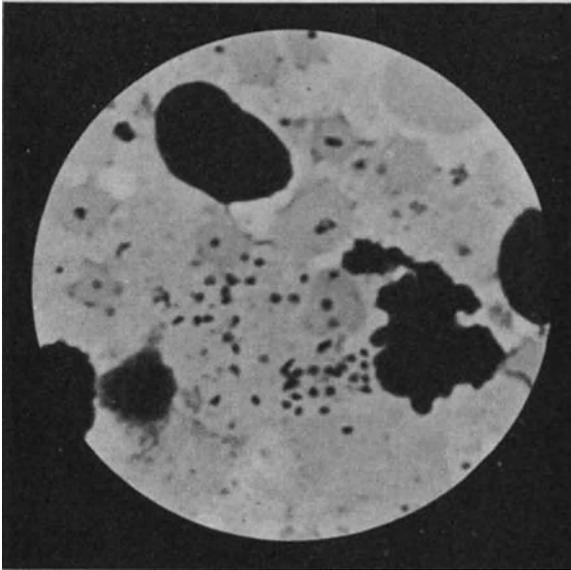


Abb. 14. *Theileria parva*, Milzausstrich (Kochsche Kugeln, Giemsa-Färbung)

färbung — zu erkennen. Die Erkrankung der Hunde wird anfänglich durch das Auftreten von Mattigkeit, Freßunlust, Durst und Abmagerung erkennbar. Auch treten Fiebererscheinungen auf, die allerdings bedeutendem Wechsel unterworfen sind. Bei stärker werdendem Parasitenbefunde macht sich eine Anämie bemerkbar, die schließlich zur Hämoglobinurie führt, wahrscheinlich hervorgerufen durch den starken Zerfall der Erythrocyten. Bei der Kleinheit der Parasiten ist anzunehmen, daß dieser Blutzerfall hauptsächlich durch entstehende Toxine hervorgerufen wird und nicht allein durch die Außerkraftsetzung der befallenen Blutkörperchen, da beispielsweise bei Malariainfektionen bedeutend höhere Infektionsbefunde auftreten können, ohne daß es dadurch zu einer Hämoglobinurie zu kommen braucht. Die klinischen Erscheinungen erlauben jedenfalls die Wirkung eines Heilmittels ge-

nauer zu untersuchen und den gesamten Ablauf eingehender zu studieren.

Die Virulenz der einzelnen Canisstämme kann sehr verschieden groß sein und auch bei ein und demselben Stamm bedeutsamen Schwankungen unterliegen, wobei chronische Infektionen mit stark wechselndem Parasitenbefunde nicht zu den Seltenheiten gehören. Immer sind

Virulenz-
verhältnisse

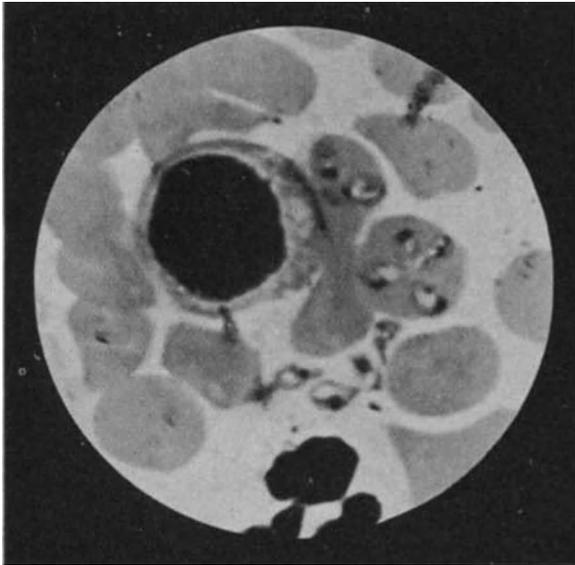


Abb. 15. *Babesia canis*. Befallene Blutkörperchen und freie Formen (Giemsa-Färbung)

jedoch junge Hunde wesentlich empfänglicher und für die Infektion empfindlicher, so daß bei einem einigermaßen virulenten Stamm häufig tödlich verlaufende Infektionen zu beobachten sind, während ältere Tiere mehr zu latenten Infektionen neigen. Aus diesem Grunde ist es empfehlenswert, zur Aufrechterhaltung des Piroplasmostammes größere und ältere Tiere zu verwenden und die chemotherapeutischen Tests an jungen Hunden vorzunehmen. Auch bezüglich der Hunderrassen liegen allem Anschein nach Differenzierungen vor, so daß rasse-reine Tiere empfindlicher erscheinen wie solche, die zu den weniger gut definierbaren Mischrassen gehören. Eine solche Beobachtung konnte wenigstens bei einem anderen Hundepiroplasmoseerreger, *Pir. gibsoni*, gemacht werden (3).

Der Ablauf der Infektionen, der nach den vorhandenen Angaben demnach nicht mit konstanter Gleichmäßigkeit vor sich geht, veranlaßt, sich nicht bloß mit dem Blutbefunde zufrieden zu geben, sondern die genannten klinischen Erscheinungen hinsichtlich der Blutzusammensetzung, der Bestimmung des Hämoglobins usw. nebenher zu verfolgen und über eine längere Frist nach der Behandlung hinaus fortzusetzen.

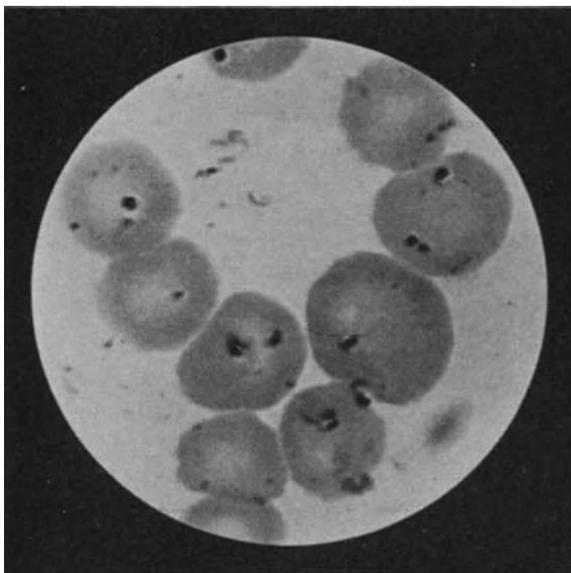


Abb. 16. *Babesia gibsoni* in befallenen Blutkörperchen (Giemsa-Färbung)

Gegebenenfalls ist der Parasitenbefund durch eine Blutübertragung auf gesunde junge Tiere sicherzustellen. *C. Schilling* (4) gibt noch an, daß die Virulenz der Erreger mittels Passagen durch junge Tiere wieder angefaßt werden kann, sofern sie eine Minderung erfahren hat. Auch hier kann die Übertragung des Blutes intraperitoneal oder subcutan erfolgen. Bei wenig virulenten Stämmen ist die erstere Art vorzuziehen. Hinzuzufügen wäre noch, daß sich die Parasiten im Blutausschrieb besonders an den Rändern des Ausschriebes anhäufen und dort in relativ größerer Dichte vorgefunden werden.

Schließlich soll noch auf die schon obenerwähnte zweite Hundepiroplasmose hingewiesen werden, die *Pir. gibsoni*. Sie kommt bei diesen Tieren besonders häufig in Ostasien und Indien vor und ist in

ihrer morphologischen Struktur noch zierlicher und kleiner wie *Pir. canis*. Der am Hamburger Tropeninstitut vorhandene Stamm zeigt eine etwas größere Virulenz als ein gleichzeitig vorhandener *Canis*-stamm. Was über letzteren hinsichtlich seiner Entfaltung bei jungen und alten Tieren und den Krankheitsverlauf mit seinen klinischen Erscheinungen gesagt worden ist, läßt sich unbedenklich auch für *Pir. gibsoni* anwenden. Auch hier werden häufig latente Infektionen beobachtet, besonders bei älteren Mischrassen, wobei der Parasitengehalt manchmal außerordentlich niedrig und erst bei sorgfältiger Durchmusterung der Präparate augenscheinlich wird. Übertragungsversuche auf Zecken hat *Reichenow* (1) durchgeführt.

Die Auswertung der Heilmittel geschieht bei der Hundepiroplasmose nach dem üblichen Prinzip durch Festlegung des chemotherapeutischen Index. Allerdings sind die Präparate, die schon bei einmaliger Verabreichung eine Heilung erzielen, noch sehr selten, so daß man häufig zu mehrfacher Applikation greifen muß. Die Applikationsweise richtet sich vor allem nach der Natur des Präparates, doch ist bei der Ausarbeitung neuer Präparate daran zu denken, daß in der Praxis Präparate mit subcutaner oder intramuskulärer Verabreichungsweise bedeutsame Vorteile bieten gegenüber solchen, die nur intravenös gegeben werden dürfen. Sicherlich verdienen solche Stoffe, die mit dem Trinkwasser oder Futter verabreicht werden können, besondere Beachtung. Deswegen sei nochmals auf den anders gearteten Verdauungsvorgang der Wiederkäuer hingewiesen.

Literatur.

- 1) *Reichenow, E.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **135**, 108—119, 1935.
- 2) *Nutall, G. H. F.*, Parasitology **2**, 236, 1909; **2**, 208, 215, 325, 1909; **3**, 117, 1910; **8**, 56, 1915/16; Journ. of Hyg. 1904—1907.
- 3) *Oesterlin, M.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **137**, 419—423, 1936.
- 4) *Schilling, C.*, Handb. der pathog. Mikroorgan. von *Kolle, Kraus, Uhlenhuth*. G. Fischer, Jena, und Urban u. Schwarzenberg, Berlin, 1930.

Weitere hier interessierende Angaben:

- 5) *Robertson*, Journ. comp. Path. and Ther. **1901**, 327.
- 6) *Nocard* u. *Motas*, Ann. Pasteur **16**, 256, 1902.
- 7) *Machado*, Compt. rend. Soc. biol. **96**, 477, 1927.
- 8) *Banerjee, G.*, Journ. Ind. vet. **9**, 198, 1933.
- 9) *Yakimoff* u. Mitarbeiter, Berl. tierärztl. Wschr. **1931**, 25; Tierärztliche Rundschau **39**, 655, 1933; Bull. Soc. Path. exot. **20**, 415, 1927; Tierärztl. Rundschau **40**, 580, 1934.
- 10) *Kikuth, W.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **135**, 135—137, 1935.

5. Der Tierversuch und die Auswertung der Heilmittel bei Helminthen

Die experimentelle Chemotherapie der Helminthen hat mit einer Reihe von Schwierigkeiten zu kämpfen, die den bisher genannten Infektionskrankheiten weniger oder gar nicht anhaften, so daß man hier vor Aufgaben gestellt wird, die vor allem ein eingehendes Studium der biologischen und zoologischen Verhältnisse erfordert. Schon allein die Tatsache, daß diese parasitierenden Metazoen in ihrem Leibesaufbau eine viel weitergehende Differenzierung besitzen und sich zuallermeist in ganz spezifischer Weise an den Wirt angepaßt haben, erschwert das Problem der chemotherapeutischen Einwirkung. Denn es ist ganz selbstverständlich, daß die im biologischen System wesentlich höher stehenden Parasiten dem „chemischen Zielen“ viel weniger Treffmöglichkeiten bieten können, ohne daß gleichzeitig auch der Wirtsorganismus mitbetroffen wird. Obgleich die in Mensch und Tier parasitierenden Metazoen in tropischen und subtropischen Gegenden eine mitunter ganz enorme Verbreitung aufweisen und zur Bekämpfung nachdrücklichst auffordern, hat, im Gegensatz zur Chemotherapie der Protozoen, jene der Helminthen noch lange nicht die Bearbeitung erfahren, die man eigentlich von ihr erwarten sollte.

Fischl (1) meint, daß diese Vernachlässigung der chemotherapeutischen Forschungen auf dem europäischen Festlande hauptsächlich durch den Aufstieg der Bakteriologie und die Arbeitsweisung *Kochs* und *Pasteurs* hervorgerufen worden ist, so daß z. B. in Nordamerika die helminthologische Forschung einen Stand erreicht hat, der schwer wieder von den europäischen Laboratorien eingeholt werden kann. Sicherlich mögen diese Faktoren eine nicht unwesentliche Rolle gespielt haben, weit maßgebender aber erscheint die Tatsache, daß in der helminthologischen Chemotherapie das Testobjekt weit schwieriger zu beschaffen ist und bei der Vielheit der Metazoen dann noch lange keine Gewähr vorhanden ist, daß der Testversuch auch später in der Praxis die Bestätigung findet. Denn während bei der Malaria, der Schlafkrankheit, den Spirochätosen und schließlich auch beim Küstenfieber immer nur Blutparasiten mit ganz ähnlich vorliegendem Aufenthaltsorte vorhanden sind, der Unterschied also durchaus nach der zoologischen Seite hin verschoben ist, haben wir bei den Würmern neben den verschiedenen Klassen, Gattungen und Unterordnungen auch noch entsprechend wechselnde Aufenthaltsorte, Entwicklungsstadien und zu allem noch wechselnde Wirtstiere. Und selbst innerhalb solcher ein-

zelen Gattungen treffen wir auf chemotherapeutische Dissonanzen, welchen der Testversuch — mindestens vorläufig — noch nicht gewachsen ist. So liegen eine fast unübersehbare Anzahl Varianten biologischer, physiologischer und laboratoriumstechnischer Natur vor, die eine erschöpfende Darstellung der Chemotherapie der Helminthen nicht im entferntesten erlaubt.

So sehr hier auf der einen Seite das Bestreben vorliegt, möglichst nur auf solche Infektionen hinzuweisen, die kolonisatorisch oder volkswirtschaftlich von einschneidender Bedeutung sind, so kann dieses Prinzip bei der experimentellen Chemotherapie der Helminthen nicht mehr ganz aufrechterhalten werden, da allzumeist die betreffenden Parasiten einen Lebenszyklus aufweisen, der eine Aufrechterhaltung des Infektionsmaterials nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen technischer Art und wissenschaftlicher Kenntnisse erlaubt. Die Entwicklung mancher Würmer in einem oder zwei Zwischenwirten — meist Mollusken und Fischen — setzt nicht bloß das notwendige Wirtsmaterial aus tropischen Gegenden voraus, sondern auch die Kenntnis von dessen Lebensbedingungen und die Nachbildung dieser im Laboratorium. Eine Aufgabe, die gar nicht immer verwirklicht werden kann.

Alle diese Gründe veranlassen eine Auswahl unter den verschiedenen helminthischen Infektionen zu treffen, welche in diesem Falle also weniger vom praktischen Gesichtspunkte als vom wissenschaftlich-experimentell durchführbaren Testobjekt diktiert worden ist. Aus diesem Gedankengange heraus wurden folgende Helminthen in den Kreis der Betrachtung genommen:

- | | |
|-------------------|---------------------|
| I. Nematoden: | II. Trematoden: |
| a) Hakenwurm, | a) Katzenleberegel, |
| b) Ascaris, | b) Schafleberegel. |
| c) Strongyloides, | III. Cestoden: |
| d) Trichinen. | Bandwürmer, Finnen. |

Als Anhang seien dann noch aus der Klasse der Nematoden die Filarien, aus der Klasse der Trematoden die Schistosomen erwähnt.

I. Nematoden

a) Ancylostomen. Die Entwicklung der Nematoden vom wurmförmigen Embryo bis zum geschlechtsreifen Parasiten geht unter Wachstum und Häutungen vor sich, wobei man meist vier Häutungen unterscheiden kann. Auch nach der letzten Häutung ist das Wachstum der Nematoden oft nicht beendet, sie können sich auf das Doppelte ihrer

Entwick-
lung

Länge vergrößern. Die zeitliche Aufeinanderfolge der einzelnen Häutungen wechselt bei den verschiedenen Nematoden, sie ist auch von klimatischen und anderen Faktoren abhängig (2, 3). Bei den Ancylostomiden legen die Weibchen die Eier im Darne des Parasitenträgers ab,



Abb. 17. Hakenwurm-Ei mit Larve

so daß diese mit dem Kot ins Freie gelangen. Die Eischale ist bei den Hakenwürmern, im Gegensatz zu den Ascariden, relativ dünn, was damit in Zusammenhang steht, daß die Larven die Eihülle sehr bald verlassen, während sie den Ascariidenlarven längere Zeit Schutz bietet. In frischem Kot weisen die Eier meist vier Furchungszellen auf, die sich bis zu 16 Furchungszellen je nach Alter und Entwicklungsstadium vermehren können. Die Eier entwickeln sich im Freien sehr rasch, das Optimum liegt bei 25 bis 30°. Temperaturen über 50°,

Frost und Austrocknung dagegen wirken rasch zerstörend. Bei Sauerstoffmangel wird die Entwicklung verzögert, was immerhin auf einen Materialaustausch mit der Umwelt hinweist. Jedoch kann dieser nicht sehr bedeutend sein, da die Eier gegen die üblichen Desinfektionsmittel ziemlich resistent sind. Im begünstigten Falle schlüpfen die Larven nach 30 Stunden aus, wobei sie eine Länge von 0,2 bis 0,5 mm aufweisen. Sie besitzen einen dreiteiligen Oesophagus, demzufolge sie als Rhabditisformen angesprochen werden. Die Larve ernährt sich vom Kot, wächst langsam weiter und häutet sich nach 3 bis 5 Tagen, ohne Änderung ihrer Gestalt. Nun wird sie 0,7 bis 0,8 mm lang, verliert ihre rhabditide Form, wird schwächer und bereitet eine neue Häutung vor, ohne daß dabei die alte abgeworfen wird. Die Larve ist filariform. Diese Larve verläßt nun den Nährboden, da sie keine Nahrung mehr aufnimmt, und sucht feuchte Erde oder Wasser auf. Da die nunmehr ansteckungsfähige Larve in der alten Kutikula wie in einer cystenartigen Hülle geschützt liegt, ist sie gegen äußere Einflüsse recht widerstandsfähig. Dementsprechend vermag die Larve in gemäßigter Zone mehrere Monate, unter tropischen Verhältnissen einige Wochen am Leben zu bleiben, wobei sie sich ausschließlich von ihren Reservestoffen ernährt. Da den Larven die Eigenschaft zukommt, an Gegenständen, die benetzt sind,

emporzuklettern, so finden sie sich häufig an taufrischem Gras usw. vor und gelangen von dort aus an den Endwirt. Sie dringen durch die Haut hindurch und gelangen auf dem Blut- oder Lymphwege mit dem Kreislauf in die Lunge. Hier verlassen sie, da sie in den Kapillaren stecken bleiben, den Blutweg und gelangen in die Lungenalveolen und damit in das Bronchialsystem. Durch das Flimmerepithel der Trachea passiv weitertransportiert, kommen sie dann über den Schlund in den Magen und Darm. In diesem machen sie nun ihre dritte Häutung durch, wodurch sie eine kleine, mit vier Zähnen ausgestattete Mundkapsel erhalten. Diese gibt ihnen die Fähigkeit, sich an den Schleimhäuten festzuhalten und dort ihre Nahrung aufzunehmen. Nach weiteren 10 Tagen schließlich erfolgt die vierte Häutung, die sie zum geschlechtsreifen Tiere macht. Erfolgt die Invasion nicht percutan, sondern oral, so machen die Larven, wie *Fülleborn* und *Yokagawa* (4) bei *Ancyl. caninum* bewiesen haben, die Lungenwanderung nicht durch, sondern siedeln sich gleich im Darme an. Zur Erklärung der Larvenwanderungen parasitischer Nematoden hat *Pintner* (5) die Hypothese aufgestellt, daß die Larven nach ihrer Entwicklung im Freien den gesamten Glykogenvorrat aufgebraucht haben und diesen auf dem Wege durch das Blutsystem wieder ersetzen müssen, bevor sie sich im Darme ansiedeln können. Dagegen spricht aber das Verhalten der Hakenwurmlarven, wenn sie auf orale Wege in den Endwirt gelangen, da hier nach den Untersuchungen *Fülleborns* die Entwicklungsmöglichkeit in der Blutbahn wegfällt.



Abb. 18. Ancylostomum. Larve

Zur chemotherapeutischen Prüfung von Präparaten eignet sich am besten die Infektion des Hundes oder der Katze mit *Ancylostomum*

Der Modell-
versuch

caninum, dessen Entwicklungsmodus mit dem eben beschriebenen praktisch übereinstimmt. Zur Infektion der Tiere können natürlich nur die invasionsfähigen Larven benutzt werden, welche ihre vorausgehende Häutung im Kote durchgemacht haben. *Erhardt* (24) hat neuerdings über den Katzentest ausführlich berichtet. Nach seinen Angaben kann die Infektion percutan oder oral vorgenommen werden,



Abb. 19. Ancylostomum an der Darmwand haftend

im einen Falle mit der Schlundsonde, im anderen Falle derart, daß ein mit Larven und Wasser benetztes Wattebäuschchen an der rasierten Bauchhaut für wenige Stunden befestigt wird. Man darf besonders bei jüngeren Tieren die Infektionszahl nicht zu hoch nehmen, da sonst die Tiere eingehen. Allerdings ist die Infektionsstärke bei den Tieren mit oraler Verabreichung der Parasiten recht verschieden. So gibt *Erhardt* an, daß bei der Infektion mit 800 Larven die Katzen nach 3 Wochen zwischen 51 und 535 Würmer im Darne enthielten. Da die unter der Einwirkung von Heilmitteln abgetöteten Helminthen im Darm der Katze rasch verdaut werden, so läßt sich aus der Anzahl der ab-

gehenden Würmer und der bei der Sektion noch vorgefundenen kein Schluß auf die ehemals vorhandene Infektionsstärke ziehen. Irgendeine genauere Beziehung zwischen der im Kote vorhandenen Eizahl und der im Darne parasitierenden Helminthen besteht jedenfalls nicht. Im Gegenteil. *Erhardt* stellt fest, daß manchmal für ein oder zwei Tage die Ausscheidung vollständig absetzen kann, wobei u. a. die Nahrungsverhältnisse eine Rolle spielen. Auch konnte er beobachten, daß, wenn die Kost der Tiere von Fleisch- auf Fischnahrung gewechselt wird, nicht allein die Eiabscheidung verändert wird, sondern sogar die Helminthen mit dem Kote den Darm verlassen. Aus diesem Grunde ist bei infizierten Tieren ein Kostwechsel sehr vorsichtig auszuführen.

Die Kultur
der Larven

Zur Gewinnung dieser Larven verfährt man am besten nach der *Fülleborn* schen Trichterkulturmethode: Der Apparat besteht im wesent-

lichen aus einem Trichter, der in einem Becherglase hängt, welches in einem Blechzylinder steht. Dieser ist in einem großen Präparatenglas, das verschlossen werden kann, untergebracht. Der Trichter wird mit Gaze ausgekleidet, welche mit Tannin-Eisen schwarz gefärbt wurde. Diese Färbung dient nur dem praktischen Zwecke, die weißen Larven besser erkennen zu können. Auf die Gaze kommt eine Schicht mit Sand, der naß gemacht wurde. Und auf diesen Sand wird eine Mischung von eierhaltigem Kot und Carbo medicinalis zu gleichen Teilen gebracht, welche natürlich ebenfalls gut angefeuchtet wurde. In das Präparatenglas gibt man verdünnte Lauge oder stärkere Sodalösung, in den Blechzylinder heißes Wasser, so daß der Luftraum des großen Glases mit Wasserdampf gefüllt wird. Man läßt das ganze an einem warmen Orte stehen, so daß nach einigen Tagen die Larven aus dem Kote ausschlüpfen und infolge ihrer hydrostatischen Fähigkeiten an der überhängenden Gaze hochklettern und von dort mit der Platinöse weggenommen werden können. Die in dem großen Glase befindliche alkalische Flüssigkeit hat den Zweck, ein Weiterkriechen der Larven auf die Wandungen des Präparatenglases zu verhindern und so Selbstinfektionen zu vermeiden. (Abb. 20.)

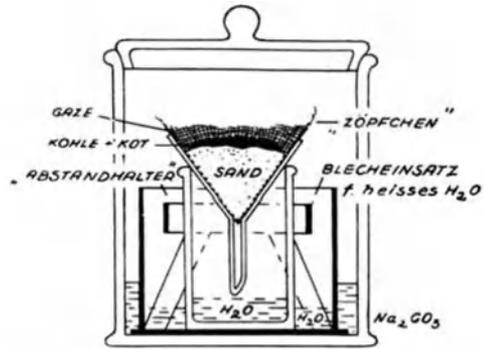


Abb. 20

Die Verabreichung der invasionsfähigen Larven erfolgt beim Hunde am besten oral, entweder mit der Schlundsonde oder mit dem Trinkwasser. In beiden Fällen muß man vorsichtig arbeiten, da *Ancyl. caninum* auch für den Menschen infektiös sein kann. Bis zum Heranreifen der geschlechtsreifen Parasiten vergehen etwa 14 Tage, so daß vor diesem Termin keine Wurmeier im Kote zu erwarten sind. Der Nachweis der Eier im Kote kann entweder nach der eben genannten Kulturmethode geschehen oder durch mikroskopische Untersuchung des Kotes, nachdem die ausgeschiedenen Eier auf zweckmäßige Weise angereichert worden sind. Die zahlreichen Methoden, die zur Anreicherung von Wurmeiern aus Fäzes bekannt wurden, arbeiten entweder nach der Absetzmethode oder nach der Methode der Flotation. Bei der

Die Infektion

Untersuchung auf Hakenwurmeiern ist die Flotation die geeignetere Untersuchungstechnik. Nach *Fülleborn* wird dazu in einem 200 ccm fassenden Bechergläse ein Teil Kot mit 20 Teilen konzentrierter Kochsalzlösung gut vermischt und bei Anwesenheit größerer Detritus durch ein Sieb filtriert. Man läßt dann $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunden das Glas ruhig stehen und hebt anschließend mit einer Öse ein Flüssigkeitshäutchen von der Oberfläche ab. Es wurde verschiedentlich versucht, die *Fülleborns*che Methode zu verbessern, z. B. dadurch, daß man die Oberfläche des Wasserspiegels verkleinerte. Aber die Benutzung eines *Erlenmeyer*-Kolbens an Stelle des Becherglases bringt deswegen keine Vorteile, da die aufsteigenden Eier an der schrägen Wandung des Glases haften bleiben. Dagegen schlägt *Fülleborn* vor, schon zu Anfang ein Deckgläschen auf die Wasserfläche zu legen. Nach Ablauf der $\frac{3}{4}$ Stunden braucht es nur abgenommen und auf den Objektträger gelegt zu werden. Verschiedentlich wurde versucht, die Kochsalzlösung durch andere spezifisch ebenso schwere Flüssigkeiten zu ersetzen, aber diese Variationen haben zu keinem bemerkenswert wichtigen Vorteil geführt. Man kann allerdings die Anreicherung der Eier an der Oberfläche dadurch beschleunigen, daß man die Zentrifuge zu Hilfe nimmt. Die Genauigkeit der Methode *Fülleborns* wird dadurch allerdings nicht erhöht, es tritt höchstens eine kleine Zeitersparnis ein. Die Kochsalzmethode ist eine qualitative Methode. Wenn man die Stuhluntersuchung der Tiere immer nach dem gleichen Schema vornimmt, so lassen sich natürlich einige ungefähre quantitative Vergleiche anstellen, aber bei den wenigsten Wurmkrankheiten sind die Beziehungen zwischen der ausgeschiedenen Eizahl und der Anzahl vorhandener Würmer klargelegt. Es werden wohl auch in den wenigsten Fällen derartige mathematische Verhältnisse vorhanden sein, besonders, wenn chemotherapeutische Eingriffe gemacht worden sind. Denn es ist ja schließlich gut denkbar, daß irgendein Heilmittel nicht direkt vermucid oder vermifug wirkt, sondern nur einen Einfluß auf die Eiablage des Weibchens ausübt, so daß zeitenweise die Eiausscheidung dezimiert wird oder ganz aufhört, ohne daß deswegen die Parasiten vernichtet wurden. Solche Fälle sind in der Klinik reichlich bekannt und werden sich auch im chemotherapeutischen Versuch immer wieder einstellen. Eine endgültige Entscheidung über die vermifuge bzw. vermicide Fähigkeit eines Stoffes läßt sich daher nur durch die Sektion des Tieres erzielen.

Trotzdem sind quantitative Eizählmethoden oft sehr dienlich, wenn sich, wie beim Katzenleberegel, solche mathematischen Abhängigkeiten zwischen Wurmzahl und Eiablage herausarbeiten lassen (6).

Man kann dazu entweder die Methode von *Stoll* nehmen, der so vorgeht, daß er 3 g Kot in 45 ccm $\frac{1}{10}$ Lauge im Schüttelzylinder mit 10 kleinen Glasperlen schüttelt und rasch 0,15 ccm Flüssigkeit auf den Objektträger abnimmt. Der Mittelwert aus mehreren Zählungen, multipliziert mit 100, ergibt die Eizahl pro g Kot. Oder man benutzt die sogenannte Hamburger Deckglasmethode *Fülleborns*. Quantitativ erreicht diese Methode nicht die Resultate der *Stoll*schen, ist dieser jedoch überlegen, wenn es sich um geringen Parasitenbefall und um geringe Eiausscheidungen handelt. Wo die *Stoll*sche Methode versagt, liefert die *Fülleborns*che Technik immer noch übereinstimmende Werte.

Man benutzt dazu kleine Messingschälchen, die in der Mitte des Bodens eine so große Delle aufweisen, daß gerade 1 g Kot normaler Konsistenz darin Platz hat. Man verreibt nun den Kot in der Schale mit Kochsalzlösung und legt auf die Oberfläche der Lösung drei Deckgläser normaler Größe auf. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde nimmt man die Gläser vorsichtig ab und zählt die darauf festgeklebten Eier. Man erhält so direkt die Eizahl pro g Kot.

Allerdings weist die Absonderung der Eier täglich durchaus nicht immer die gleichen Werte auf, so daß man aus dem Eigehalt des Kotes nur ganz grob die vorhandenen Wurmmengen abschätzen kann. Die Ausscheidung ist ziemlichen Wechseln unterworfen und wird naturgemäß bei den Darmhelminthen von der Auswahl der Nahrung beeinflußt. Immerhin muß man, nach dem Absetzen des Heilmittels, diese Ausscheidung noch über längere Zeit hin verfolgen, da nicht selten die Eiablage der Würmer nur vorübergehend gestört oder vermindert sein kann und so eine Heilung vorgetäuscht wird. Erst die Sektion ergibt einwandfrei das Resultat bekannt.

Bedeutende Unterschiede hinsichtlich der Hunderassen oder des Alters der Versuchstiere sind bei der Ancylostomuminfektion nicht vorhanden, wenngleich auch hier jüngere Tiere zweckmäßiger sein dürften. Aus rein technischen Gründen wird man kleinere Hunde bevorzugen.

b) *Ascariden*. Die *Ascariden* benötigen ebensowenig wie die Ancylostomiden einen Zwischenwirt. Die Eier werden auch hier mit dem Kote entleert und sind infolge ihrer starken Hülle gegen äußere Einflüsse sehr widerstandsfähig, so daß sie nur von wenigen Chemikalien, darunter Phenolderivaten, angegriffen werden. Die Dauer der Eientwicklung beträgt in gemäßigten Zonen 30 bis 40 Tage, in den Tropen etwa 10 bis 14 Tage. Wie *Zavadovsky* (7) gefunden hat, benötigen

Ent-
wicklung

auch die Ascarideneier zu ihrer Entwicklung kleine Mengen Sauerstoff. Die entstandenen Larven schlüpfen jedoch in der Regel im Freien nicht aus, sondern kommen erst im Wirte aus der Eihülle. Es wurde festgestellt, daß die voll entwickelten Ascariseier bis zu 5 Jahren lebens- und infektionsfähig bleiben können. *Davaine* (8), der solche entwickelten Eier an Ratten verfütterte, konnte beobachten, daß die Larven

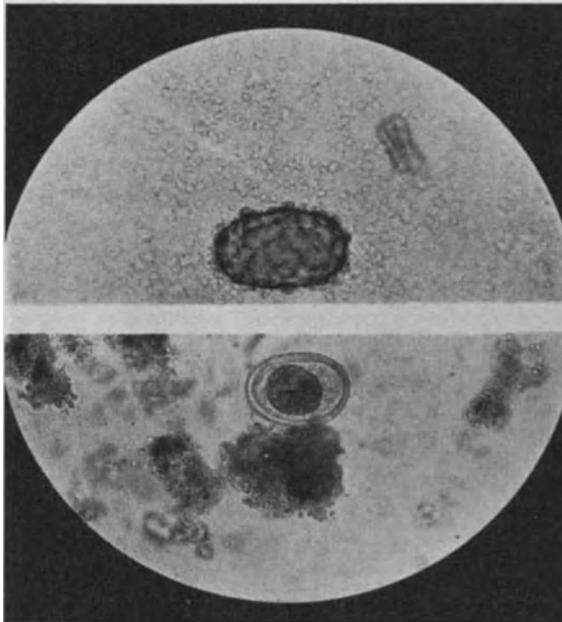


Abb. 21. Ascariden-Eier; verschiedene Entwicklungsstadien

im Darne ausschlüpfen und, weil sie im falschen Wirte waren, mit dem Kote ausgeschieden wurden. Ob es sich bei diesem Reiz zum Ausschlüpfen um irgendeine Chemotaxis handelt, oder ob die Magen- und Darmfermente einen Teil der Eihülle verdauen können und so das Ausschlüpfen anregen, ist meines Wissens noch nicht genau untersucht worden.

Hat die Larve die Eihülle im Wirte verlassen, so dringt sie sofort in die Mukosa der Darmwand ein, kommt mit dem Venenblut durch die Pfortader zur Leber und von dort — immer auf dem Blutwege — nach der Lunge. Dort bricht sie nach den Alveolen durch und wandert nach kurzem Aufenthalt in den Bronchien, wo sich eine Häutung voll-

zieht, über den Oesophagus durch den Magen in den Darm. Hier reift das Tier zur Geschlechtsreife heran. Bei sehr reichlichen Invasionen kann es zu Lungenentzündungen, blutigem Sputum, Fieber usw. kommen, wie einige Selbstversuche japanischer Forscher erwiesen haben. Manche Ascariden passieren aber die Lungenkapillaren, gelangen auf diese Weise in den Körperkreislauf und siedeln sich von dort aus in den verschiedensten Organen an, besonders in den Lymphdrüsen, den Nieren und im Gehirn. Der normale Aufenthaltsort der menschlichen Ascariden ist der Dünndarm, jedoch werden nicht selten einige Exemplare im Magen, ja sogar in der Speiseröhre oder im Rachen vorgefunden. Besonders schwere Schädigungen entstehen, wenn die Tiere in die Gallengänge der Leber gelangen und dort einen Choledochusverschluß herbeiführen.

Die Entwicklung der Ascariden des Hundes, *Toxocara canis* und *Belascaris mystax*, geht nach dem gleichen Modus vor sich. Die Unterscheidung durch die verschiedene Struktur der ausgeschiedenen Eier macht keine Schwierigkeiten.

Für Versuche *in vitro* kann man sich die ausgewachsenen geschlechtsreifen Tiere sehr leicht aus den Schlachthäusern beschaffen, wo sie aus Schweinedärmen immer in großen Mengen anfallen. Man nimmt sie, um Schädigungen zu vermeiden, zweckmäßig in größeren Thermosflaschen, die eine warme Kochsalzlösung von 1,2 % enthalten, mit nach Hause. Das Arbeiten mit Ascariden bringt jedoch sehr bald

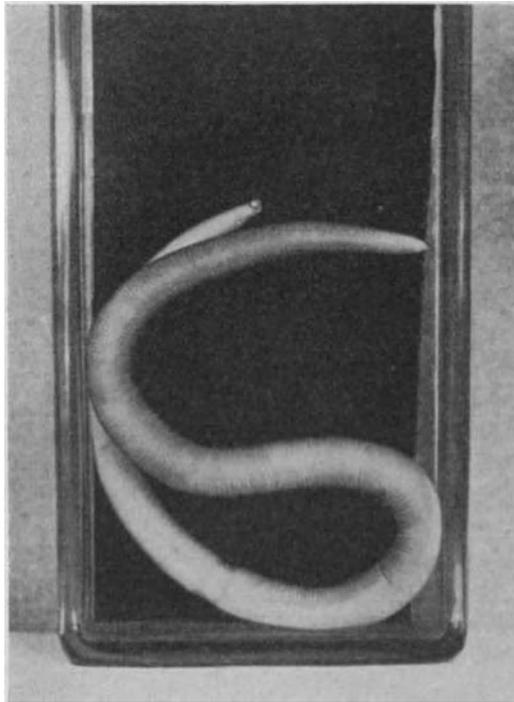


Abb. 22. *Ascaris megalocephala*

Versuche
in vitro

eine recht unangenehm werdende Hypersensibilität mit sich. Man führt daher alle Versuche mit überlebenden Ascariden unter einem gut ziehenden Abzuge aus. In der verdünnten Kochsalzlösung bleiben die Tiere einige Tage am Leben, so daß hier sehr günstige Verhältnisse für derartige Untersuchungen vorliegen. Natürlich müssen die Exemplare durch mehrmaliges Spülen mit Kochsalzlösung von den anhaftenden Darmresten befreit werden, besonders auch, um die gleichzeitig vorhandene Darmflora nach Möglichkeit zu entfernen. Fast ebenso leicht wie der Schweinespulwurm, *Ascaris lumbricoides*, kann auch der Pferdespulwurm, *Ascaris megalcephala*, der bis 37 cm lang werden kann, aus dem Schlachthof erhalten werden.

Hunde-
ascariden

Was die Ascariden des Hundes betrifft, *Belascaris* und *Toxascaris*, so findet man diese beiden fast immer bei jungen Hunden, die wenige Monate alt sind, vor. Die Tiere infizieren sich regelmäßig durch Straßenkot und behalten dann die Infektion über längere Zeit. Später allerdings findet eine spontane Heilung statt, so daß auch hier wieder möglichst junge Tiere die günstigsten Versuchsexemplare sind. Natürlich läßt sich auch *Ascaris lumbricoides* auf Hunde übertragen, wenn sie mit den reifen Eiern gefüttert werden. Nicht unerwähnt soll sein, daß sich *Belascaris mystax* sehr häufig bei Hauskatzen vorfindet bzw. auf diesen Tieren angesiedelt werden kann.

Da die Ascariden als typische Darmbewohner hauptsächlich von den Inhaltsstoffen des Darmlumens leben und sich in einem leicht reproduzierbaren Milieu aufhalten, so besteht bei der Ascarideninfektion die Möglichkeit und auch das Recht, in zweckmäßiger Form angelegte in vitro-Versuche anzusetzen, um die pharmakologische Wirkung eines Präparates zu untersuchen und festzustellen. Was im vorhergehenden Abschnitt über die Anreicherungsverfahren der ausgeschiedenen Eier gesagt worden ist, gilt auch hier für Ascariseier. Da die Larven von *Ascaris* im Freien nicht ausschlüpfen, so kommen für sie die Kulturmethoden nicht in Betracht. Die Ausreifung der Eier zum infektiösfähigen Entwicklungsstadium, daß heißt bis zur Bildung der Larve im Ei, dem „embryonierten“ Zustand, läßt sich bei *Ascaris* leicht durch die Kultur in Wasser bei geeigneter Temperatur (25 bis 30°) erreichen. Die tägliche mikroskopische Kontrolle orientiert dann über den Entwicklungszustand, bis sie verfüttert werden können.

c) *Strongyloides*. Die *Strongyloiden*infektion des Menschen wurde im Jahre 1876 entdeckt, als eine Anzahl Soldaten aus Cochinchina in Toulon mit schwerer Diarrhöe eingeliefert wurde. Der behandelnde Arzt, Dr. *Normand*, fand in den Fäzes der Erkrankten kleine Nematoden,

die *Bavay* *Anguillula stercoralis* benannte. Bei der später erfolgten Sektion der Soldaten stellte dann *Normand* im Darms, von der Cardia bis zum Rectum, eine Nematodeninvasion fest, die *Bavay* mit dem Namen *Anguillula intestinalis* belegte. Erst im Jahre 1882 konstatierte dann *Leuckart*, daß es sich nicht um zwei verschiedene Arten, sondern nur um zwei verschiedene Generationen eines und desselben Nematoden handelte. Der Entwicklungsgang von *Strongyloides* unterscheidet sich also von dem der Ascariden und Ancylostomen vor allem dadurch, daß die Larven nicht erst im Freien oder im neuen Wirte, sondern schon im alten Wirte zum Ausschlüpfen kommen.

Die parasitisch lebende Generation bewohnt hauptsächlich das Duodenum und den Anfang des Dünndarmes. Bei sehr starkem Befalle können die Parasiten bis in den Magen vordringen. Die Tiere bohren sich tief in die Schleimhaut des Darmes ein, teils, um dort Nahrung aufzunehmen, vielleicht auch, um sich gegen die Darmperistaltik zu schützen. Daher werden die Eier in die Darmwand abgelegt, wo sie zur Entwicklung gelangen. Die Larven, welche ungefähr 0,2 mm lang sind, gelangen nun wieder an die Darmlichtung und werden mit dem Kote nach außen geführt. Bei geeigneter Außentemperatur machen sie eine Häutung durch und werden geschlechtsreif. Liegt die Temperatur unter 20°, so findet zwar ebenfalls eine Häutung statt, aber die alte Kutikula wird nicht abgeworfen, die Entwicklung ist gehemmt. Die Weibchen der frei lebenden Generation bringen etwa 30 bis 40 Eier hervor, die sich oft schon im Uterus entwickeln. Die jungen Tiere besitzen, wie ihre Eltern, die Rhabditiform. Sie wachsen heran, häuten sich und gehen anschließend in die filariforme Larve über, so daß innerhalb von 8 Tagen aus der Kultur

Entwicklung in den Tropen

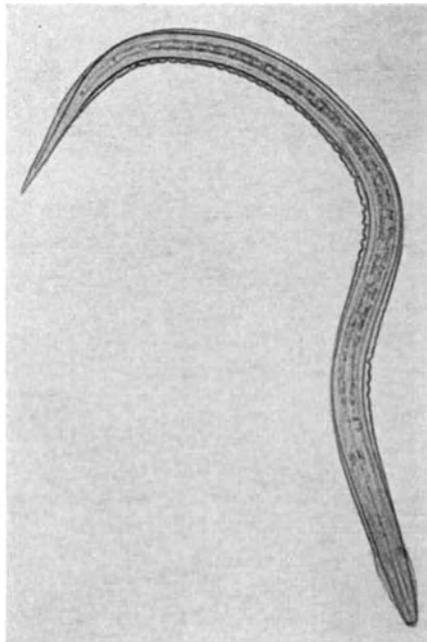


Abb. 23. *Strongyloides stercoralis*. Larve

bringen etwa 30 bis 40 Eier hervor, die sich oft schon im Uterus entwickeln. Die jungen Tiere besitzen, wie ihre Eltern, die Rhabditiform. Sie wachsen heran, häuten sich und gehen anschließend in die filariforme Larve über, so daß innerhalb von 8 Tagen aus der Kultur

die frei lebende geschlechtsreife Generation verschwunden ist und nur noch die strongyloiden Jungen vorhanden sind. Gelangen diese Parasiten nicht wieder in den Darm eines Warmblüters, so sterben sie ab.

Ent-
wicklung in
gemäßigten
Zonen

Dieser recht verwickelte Entwicklungsgang gilt im allgemeinen nur für Strongyloides aus tropischen Gegenden. Bei europäischen fällt in der Regel die frei lebende Generation aus, d. h. die mit den Fäzes entleerten rhabditisförmigen Larven wandeln sich, ohne Geschlechtsreife zu erlangen, in die filariformen oder strongylioden Formen um, welche dann erst nach dem Import in den Warmblüter geschlechtsreif werden. Dieser vereinfachte Entwicklungsablauf hängt ohne Zweifel mit klimatischen Verhältnissen zusammen, da die ausgeschiedenen rhabditisförmigen Larven bei niederen Temperaturen nicht zur Geschlechtsreife kommen können. Diese Formen sind überhaupt gegen Temperatureinflüsse sehr empfindlich und brauchen zur Weiterentwicklung, wie alle Jugendformen, die bisher genannt wurden, den Sauerstoff der Luft. Daher wird auch hier beobachtet, daß die ausgeschiedenen Strongyloideseier in den oberen Kotschichten rascher zur Entwicklung kommen, als in den unteren. Die Kultur der Strongyloideslarven nach der im Abschnitt a genannten Füllebornschen Trichermethode ist hier sehr leicht.

Die Infektion der Versuchstiere kann auf oralem Wege durchgeführt werden. Der natürliche Infektionsmodus dürfte aber auch hier wie bei Ancylostomum der percutane sein. Jedenfalls ist beim Arbeiten mit Strongyloides Vorsicht geboten, da die percutane Infektion beim Menschen recht leicht vor sich geht und die Chemotherapie der Strongyloideninfektion noch viel zu wünschen übrig läßt!

Versuchstier ist auch hier der Hund oder die Katze, die beide sehr leicht zu infizieren sind. Die parasitische Generation wird 2,2 bis 2,3 mm lang. Sie bohrt sich, im Gegensatz zu den im Darmvolumen frei lebenden Ascariden bzw. den an der Darmwand festhaftenden Ancylostomen in die Schleimhaut ein und ist aus diesem Grunde schon wesentlich schwerer wie die beiden anderen Nematoden zu erfassen.

d) Trichinen. Völlig anders im Hinblick auf den Lebenszyklus und im Hinblick auf die Spezifität des Wirtstieres verhält sich die Trichineninfektion. Die Entwicklungsgeschichte der Trichinella spiralis ist bei der künstlichen Infektion studiert worden, die mit dieser Nematodenart sehr leicht durchzuführen ist.

Ent-
wicklung

Beim Verfüttern der in der quergestreiften Muskulatur vorhandenen eingekapselten Trichinen werden die encystierten Parasiten im Magen-

safte aus der Kapsel befreit und gelangen in den Darm, vorzugsweise in Duodenum und Jejunum. Schon am zweiten Tage tritt Begattung ein, wobei dann am vierten bis achten Tage nach der Befruchtung die jungen Embryonen aus dem Muttertiere ausschlüpfen. Während die Männchen sehr bald nach der Begattung absterben, legen sich die Muttertiere um die Darmzotten herum oder dringen in die Krypten ein, und entziehen sich so der Peristaltik des Darmes. Dieses Eindringen der Muttertiere ermöglicht, daß die Brut direkt ins Gewebe abgesetzt wird, wodurch die anschließende Wanderung durch die Lymphgefäße, Ductus thoracicus, Blutbahn, in die Muskulatur erleichtert ist. Diese Wanderung scheint sehr rasch abzulaufen, da schon wenige Tage (7—8) nach der Infektion die Trichinen in der Muskulatur vorgefunden werden können.

Der Nachweis der Trichinellenbrut im Blute ist sehr lange versucht worden, bis es *Stäubli* gelang, durch Verdünnen des Blutes mit Essigsäure und anschließender Zentrifugation die Jugendformen in reichlicher Anzahl festzustellen. Obgleich mit dieser Blutwanderung Gelegenheit vorhanden ist, die verschiedensten Organe zu befallen, so siedeln sich die Trichinellen vorzugsweise nur in der quergestreiften Muskulatur an, mit Ausnahme des Herzmuskels, dem das Sarkolemm fehlt. Warum gerade nur die Muskelfasern befallen werden und das interstitielle Bindegewebe davon frei bleibt, ist nicht erkannt. Möglicherweise liegt eine Chemotaxis vor, aber damit ist ja schließlich nichts erklärt. Die Geburtszeit der Muttertiere kann sich über 6 Wochen hinaus ausdehnen, wobei von einer einzigen Trichinelle über 1000 Larven an das Gewebe abgegeben werden. Die Larven bevorzugen hauptsächlich die Muskulatur des Zwerchfells, die Zwischenrippenmuskeln, die Zunge und das Augenlid. In der Muskulatur wachsen die jugendlichen Trichinellen bis zum 10fachen ihrer ursprünglichen Größe an, rollen sich auf und bilden dann nach 4 bis 6 Wochen eine Kapsel, in der sie außerordentlich lange lebensfähig bleiben. In diesem Stadium sind die Larven invasionsfähig, sie brauchen nur wieder in den Magen eines anderen Wirtes zu gelangen. Geschieht dies nicht rechtzeitig, so sterben die Tiere ab, die Kapseln unterliegen einer fettigen Degeneration und verkalken. Man hat allerdings nachgewiesen, daß die verkapselten Trichinellen beim Schwein 11, beim Menschen über 20 Jahre invasionsfähig verharren können. Den hauptsächlichsten Träger der menschlichen Trichineninfektionen bildet das Schwein. Die *Trichinella spiralis* hat den großen Vorzug vor den bis jetzt genannten Nematoden, in fast allen Säugetieren entwicklungsfähig zu sein und demgemäß für den chemotherapeutischen Versuch ein einfaches Testobjekt darzustellen.

Versuchs-
tiere

Soweit man aus der Infektionsstärke beurteilen kann, stellt der Mensch den empfindlichsten Wirt der *Trichinella* dar, so daß es nicht selten zu tödlichem Infektionsausgang kommen kann.

Wenngleich die heute überall durchgeführte Trichinenschau eine Infektion mit größeren Mengen praktisch verhindert, so ist ganz selbstverständlich, daß dessenungeachtet beim Genuß von rohem Fleisch immer noch schwache Invasionen möglich sind, die dann allerdings keine klinischen Erscheinungen verursachen. Bei starken Infektionen treten anfangs Darmstörungen auf, mit Fieber und wachsender Mattigkeit. Anschließend sind sehr charakteristische ödematöse Schwellungen des Gesichtes und der Augenlider, sowie Muskelschmerzen zu beobachten.

Fast ebenso empfindlich wie der Mensch ist die Ratte, bei welcher durch wiederholte Infektionen mit kleinen Mengen ein außerordentlich starker Befall der Muskulatur erzielt werden kann. Man verabreicht die Trichinen in rohem Fleisch, das man klein gehackt hat. Um gleichmäßige Infektionen zu erreichen, ist es gut, wenn man den Parasitenbefall des Muskelgewebes, das verfüttert wird, vorher feststellt, was durch ein einfaches Quetschpräparat bei schwacher Vergrößerung schnell durchgeführt ist. Diese Feststellung ist deswegen notwendig, weil die Trichinellen nur auf der Wanderung, also in den ersten 10 Tagen, chemotherapeutisch faßbar sind und das Auftreten der Trichinenlarven davon abhängt, wie rasch sie sich im Darms kopulieren können. Bei sehr geringer Infektionsdichte ist die Wahrscheinlichkeit einer raschen Kopulierung natürlich wesentlich geringer. Die für solche Versuche zu verwendenden Ratten müssen mit trichinenfreier Kost ernährt worden sein, da als Test der angegangenen Infektion der Muskelbefall dient. Um völlig sicher zu gehen, untersucht man daher zweckmäßigerweise einen kleinen Teil einer größeren Aufzucht auf Parasitenfreiheit, da man sonst Gefahr läuft, schon infizierte Ratten im Versuch zu haben.

Fast ebensogut wie Ratten lassen sich Meerschweinchen benutzen, die den Vorteil bieten, auch bei sehr starker Infektion an den Trichinellen nicht einzugehen, was bei den Ratten nicht selten vorkommen kann. Ähnlich verhält es sich mit Kaninchen. Da es nicht ganz ausgeschlossen ist, daß die Alkalität des Darminhaltes einen Einfluß auf die Kopulation und die Entwicklung der Larven besitzt, sind alle Tiere einer Versuchsserie mit gleicher Kost zu ernähren. Die Trichinelleninfektion ist eine der wenigen helminthologischen Infektionen, die laboratoriumsmäßig sehr leicht und ohne besondere Maßnahmen oder Einrichtungen ausgeführt werden kann, welche aber trotzdem noch wenig bearbeitet

worden ist. Wieviel dazu getan werden muß, hat die im Jahre 1931 in Stuttgart erfolgte Trichineninfektion, die mit zahlreichen Todesfällen endete, gezeigt.

II. Trematoden

Wesentlich anders als die Nematoden entwickeln sich die Trematoden, bis sie in den geschlechtsreifen Zustand gelangen. Die Embryonalentwicklung beginnt meistens erst nach der Ablage des Eies und führt dann zur Ausbildung einer Wimperlarve, des Miracidiums, das im Wasser unter besonderen klimatischen Verhältnissen (Licht, Wärme) die Eischale verläßt und in den ersten Zwischenwirt, der eine Molluske darstellt, eindringt. In diesem Wirt erfolgt die Entstehung von Zwischen-Entwicklung generationen, die von Fall zu Fall verschieden sein können. Aus den Miracidien bilden sich zuerst die Sporocysten. Aus diesen dann entstehen durch einen ungeschlechtlichen Vermehrungsprozeß neue Zwischen-Entwicklung generationen, meist erst Redien, zuweilen auch noch Tochterredien, und daraus dann die Cercarien. Manchmal wird das Redienstadium übergangen und die Cercarien bilden sich direkt aus den Sporocysten. Fast immer verlassen die Cercarien ihren Wirt und encystieren sich zur Metacercarie. Manchmal, wie bei den Schistosomen, dringen die Cercarien aktiv durch die Haut und befallen den Endwirt percutan. Die Encystierung der Cercarien geschieht im Freien an Pflanzen, Tieren oder auch toten Gegenständen, wie z. B. beim Schafleberegel. Öfter dagegen findet die Encystierung der Cercarien in einem zweiten Wirte statt, der von *Looss* als Hilfwirt bezeichnet wurde. Der Zwischenwirt, sofern er bekannt, stellt stets eine Molluske dar, in welcher sich die Jugendstadien der Trematoden ungeschlechtlich vermehren. Der Hilfwirt dagegen gewährt der entstandenen Cercarie nur so lange Unterkunft, bis sie zur Weiterentwicklung den richtigen Endwirt aufgefunden hat. Dort wächst sie dann zum geschlechtsreifen Trematoden heran. Daher können als Hilfwirte außer Mollusken auch Fische, Amphibien, Reptilien, Vögel und Säugetiere dienen.

Das erste Stadium, das Miracidium, hat mit dem ausgewachsenen Trematoden noch gar keine Ähnlichkeit. Es ist eine zum Leben im Wasser mit Wimperhaaren ausgestattete Larve, die an der Mundöffnung relativ große Drüsen aufweist, welche wahrscheinlich beim Eindringen in das Gewebe des Zwischenwirtes eine maßgebliche Rolle spielen. Bei denjenigen Arten, welche Landschnecken als Wirte benutzen, schlüpfen die Miracidien aus den Eiern erst im Darme der Schnecken aus. Bei

solchen ist daher das Wimperkleid mehr oder weniger zurückgebildet, da seine Funktion als Fortbewegungsorgan hinfällig wurde. In diesen Fällen ist der Einfluß der Magensäfte für das Ausschlüpfen der Miracidien maßgebend, während bei den im Freien schlüpfenden Arten auch der Luftsauerstoff wieder eine Rolle spielt. Sind die Umweltbedingungen nicht günstig, so können die reifen Eier bis 9 Monate entwicklungsfähig bleiben. Die freien Miracidien sind im Wasser nur etwa 24 Stunden lebensfähig und durchbohren meist die Haut der Schnecke, wobei man beobachten kann, daß sie sich immer mehrmals ansetzen, bevor sie eindringen. Dann wandern sie in das bevorzugte Organ der Molluske — meist Leber oder Keimdrüse — und wandeln sich in ein sackartiges Gebilde, die Sporocyste, um. Darin bilden sich Keimballen, aus denen nachher die Redien hervorgehen. Manchmal entstehen aber aus den Keimballen direkt Cercarien und man hat sogar beobachtet, daß in ein und derselben Sporocyste neben Redien auch Cercarien gebildet wurden. Als spezifisches Larvenorgan ist bei den Cercarien ein kräftiger Ruderschwanz ausgebildet, der für die Fortbewegung sorgt. Manche weisen am Vorderende gut entwickelte Drüsen auf, die beim Eindringen in den Endwirt oder in den Hilfwirt eine Rolle als enzymliefernde Organe spielen. Jedenfalls verlassen die Cercarien ihren Wirt allzumeist aktiv und nur wenige treten erst nach dem Absterben des Wirtes heraus. Die Cercarien dringen dann in den Hilfwirt aktiv ein, verlieren sofort ihren Ruderschwanz und encystieren sich. In diesem encystierten Zustande sind die Cercarien äußeren Einflüssen gegenüber sehr widerstandsfähig. Daß als Hilfswerte ganz verschiedene Tierarten in Frage kommen können, wurde schon erwähnt. Da die Cercarien im encystierten Zustande völlig passiv sind, können sie nur mit der Nahrungsaufnahme in den Endwirt gelangen. Aus diesem Grunde stellen die Hilfswirte immer die Beute der Endwirte dar.

a) Katzenleberegel (*Opisthorchis felineus*). Der vollständige Zyklus des besonders in Ostpreußen im Kurischen Haff sehr verbreiteten Leberegels wurde erst vor wenigen Jahren von *Vogel* (19) genauer erkannt. Nach seinen Untersuchungen wird der Katzenleberegel vorzugsweise von einer Wasserschnecke, *Bithynia leachi*, bis zum Stadium der Cercarie entwickelt. Andere Schneckenarten als Zwischenwirte wurden im Kurischen Haff nicht gefunden. Die ausschlüpfenden Cercarien encystieren sich dann vorzugsweise in Schleien, wo sie neben der Muskulatur besonders auch die Flossen der Fische befallen. Unter dem Einfluß zahlreich aufgenommener Cercarien findet auf den Fischflossen eine deutlich sichtbare Pigmentierung statt, wobei in jedem

Pigmentfleck zahlreiche encystierte Cercarien liegen. Bis zum Auftreten dieser Pigmentierung und Encystierung vergehen etwa 10 Tage. Verfüttert man die befallenen Gewebsteile an Katzen, so treten nach ganz kurzer Inkubationszeit die charakteristischen Eier im Kot der Katze auf; die infizierten Tiere können monatelang am Leben bleiben, wobei sich dann allerdings verschiedene histopathologische Veränderungen der Leber und der Gallengänge ausbilden. Denn die erwachsenen Trematoden gehören, wie der Schafleberegel, wie die in Ostasien heimische *Clonorchis sinensis* und wie *Dicrocoelium lanceolatum*, zu den Parasiten der Gallengänge der Säugetiere.

Infektion
der Katzen

Wieweit sich die Infektion der Katze mit *Opisthorchis felineus* als Testobjekt für die in Ostasien verbreitete *Clonorchis*-Infektion eignet, ist noch nicht geklärt. Im allgemeinen sind die Parasiten der Gallengänge und der Gallenblase trotz biologischer Verwandtschaften nicht mit den gleichen Mitteln zu fassen, das trifft besonders für die menschlichen Infektionen zu. Denn während der Leberegel der Schafe mit chlorierten Kohlenwasserstoffen leicht abgetrieben werden kann, reagieren die *Opisthorchis*parasiten ebenso wie *Clonorchis* auf diese Behandlungsarten wenig.

Wert des
Testes

b) Schafleberegel (*Fasciola hepatica*). Zwischenwirte des auch in Europa sehr verbreiteten Egels können verschiedene Süßwasserschnecken sein, vor allem *Limnaea truncatula*, in welchen die Miracidien zu Cercarien ausreifen. Die Entwicklung geht bei *Fasciola hepatica* über Redien und Tochterredien. Die Cercarien gelangen dann durch eigene Aktivität ins Freie und encystieren sich nicht in Hilfswirten, sondern an feuchten Gräsern, Wasserpflanzen und ähnlichen Gewächsen, welche von der Schnecke aufgesucht werden. In diesem Cystenstadium werden sie dann von den Tieren mit dem Futter

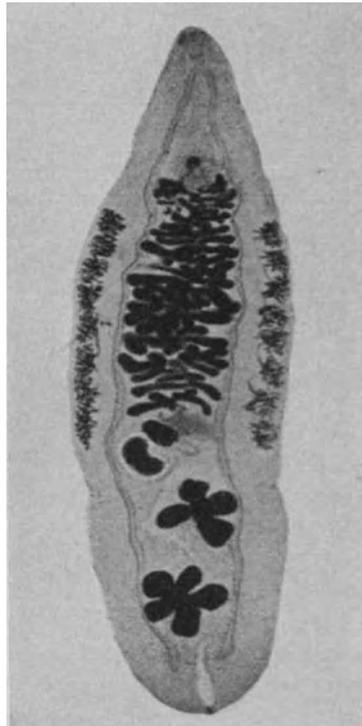


Abb. 24. *Clonorchis sinensis*. Geschlechtsreifes Tier

aufgenommen, schlüpfen im Darm der Säugetiere aus und wandern in die Gallengänge, wo sie zur Geschlechtsreife heranwachsen. Da die Tiere

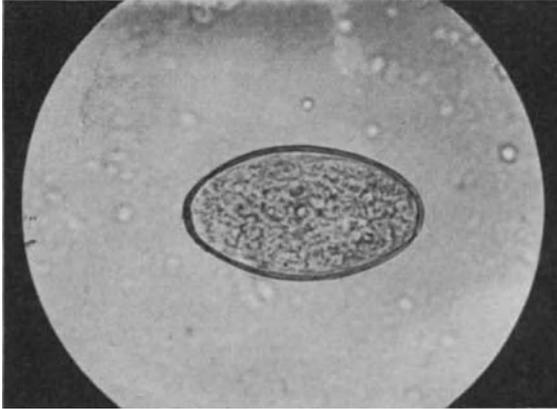


Abb. 25. *Fasciola hepatica*. Ei

vom Darm aus den Weg durch die Pfortader zur Galle wählen, so ist eine „Verirrung“ der Parasiten in andere Gewebsteile nicht selten.

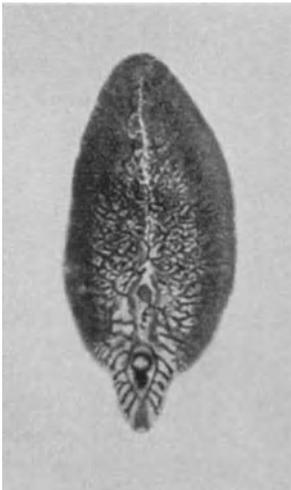


Abb. 26. *Fasciola hepatica*

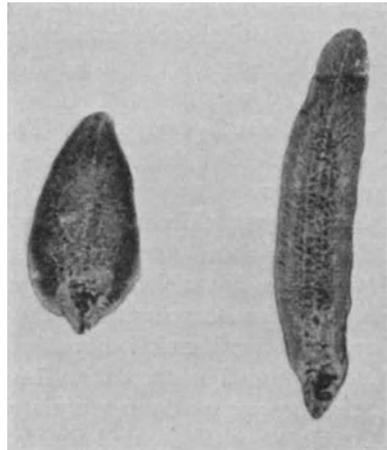


Abb. 27. *Fasciola hepatica* und *gigantica*.
Geschlechtsreife Tiere

Obwohl für den Menschen nur gelegentlicher und seltener Parasit, spielt der Schafleberegel als häufiger Parasit der Haustiere, vor allem

der Wiederkäuer, eine recht beachtliche Rolle. Allerdings ist seine Ansiedlung bei kleineren Laboratoriumstieren nicht so ohne weiteres erreichbar, da er mehr bei den Wiederkäuern heimisch ist. Immerhin läßt er sich im ausgewachsenen Zustande recht leicht aus den Schlachthöfen beschaffen und kann für eingehendere in-vitro-Versuche, auch hinsichtlich stoffwechsel-physiologischer Studien, ohne Schwierigkeiten Verwendung finden.

Zur Auffindung der Trematodeneier im Stuhle benutzt man die Absetzmethode von *Stoll*, die so gehandhabt wird, daß eine kleine Kotmenge mit starker oder 1 : 1 verdünnter Salzsäure gut verrieben wird, gegebenenfalls filtriert man durch ein Drahtnetz, überschichtet mit Äther und schüttelt gut durch. Dann wird in der Handzentrifuge 2 bis 3 Minuten zentrifugiert und der Bodensatz mikroskopisch untersucht. Dazu benutzt man Objektträger mit eingeritzten Feldern, die der Reihe nach durchgesehen werden. Ei-nachweis

III. Cestoden

Bandwürmer. Die Größe der einzelnen Bandwürmer ist außerordentlich starken Wechsellern unterworfen, denn man kennt Exemplare

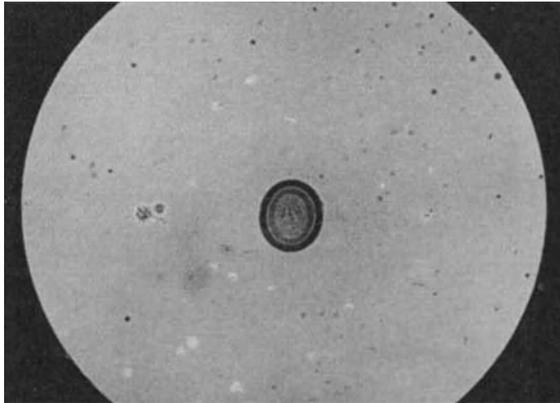


Abb. 28. *Taenia saginata*. Ei

von 12 m Länge und auch solche, die nur wenige mm lang sind. Alle jedoch sind stark abgeplattet und tragen am „Kopf“, Scolex, mehrere Haftorgane. Diese Haftorgane bestehen aus Saugnäpfen; zur Unterstützung dieser sind noch Klammerorgane, Haken oder tentakelförmige Gebilde vorhanden. Die Anordnung dieser Haken Biologische
Verhältnisse

ist das wichtigste Merkmal zur Unterscheidung der einzelnen Arten. Der Scolex ist durch einen meist sehr kleinen Hals mit den nachfolgenden Gliedern, den Proglottiden, verbunden. Die Anzahl der vorhandenen Proglottiden wechselt zwischen 3 oder 4 und mehreren 1000, wobei der Entwicklung entsprechend die dem Scolex am nächsten liegenden Proglottiden die jüngeren darstellen, während die weiter entfernt

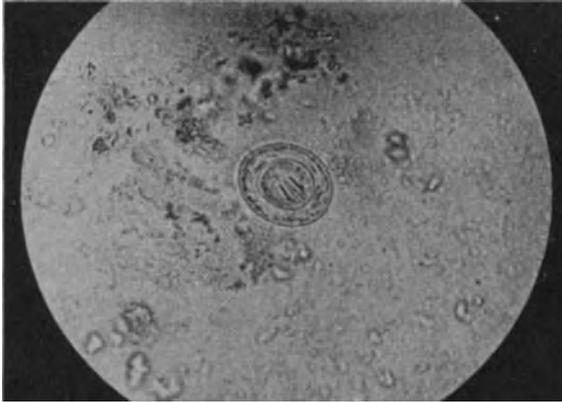


Abb. 29. *Taenia nana*. Ei

liegenden die älteren sind. In jeder einzelnen Proglottis befindet sich ein vollständiger Satz männlicher und weiblicher Geschlechtsdrüsen, so daß von früheren Forschern die Meinung vertreten wurde, daß der Bandwurm nicht ein einzelnes Individuum darstellt, sondern vielmehr einen Tierstock, ähnlich einem Polypenstock, der sich aus zahlreichen Einzelindividuen, den Proglottiden, und einem ganz anderen Individuum, dem Scolex, zusammensetzt. Da den Cestoden ein Darm völlig fehlt, geht die Ernährung durch Osmose von der gesamten Körperoberfläche aus, welche die Nährstoffe resorbiert und Reservestoffe als Glykogen ablagert. Da jede Proglottis ihren eigenen Genitalapparat besitzt und die Cestoden fast durchweg Zwitter sind, kann die Fortpflanzung auf verschiedene Weise stattfinden: Entweder durch Selbstbefruchtung bei aktivem Verschuß des Genitalporus, durch Selbstbegattung oder auch durch einseitige oder wechselseitige Begattung der Proglottiden desselben oder eines anderen Bandwurmes. Die resultierenden Eier reifen bei den meisten Arten in den Proglottiden aus und verlassen mit den abgestoßenen Gliedern den Wirt. Manchmal werden die ausgereiften Eier abgestoßen oder durch leichte Verletzungen der Proglottis an den

Ent-
wicklung

Kot abgegeben. Der von der Eischale eingehüllte Embryo, die Oncosphäre, entwickelt sich in einigen Fällen im Wasser weiter, wo dann die Oncosphäre die Eihülle verläßt. Meist aber muß sie von einem Zwischenwirt in beschaltem Zustande aufgenommen werden, wo dann die Entwicklung zur Finne weitergeht. Zur Aufzucht der Oncosphären sind erfahrungsgemäß bestimmte Tierarten notwendig. Während die Oncosphären der im Darm des Menschen lebenden *Taenia solium* sich regel-

Zwischen-
wirte

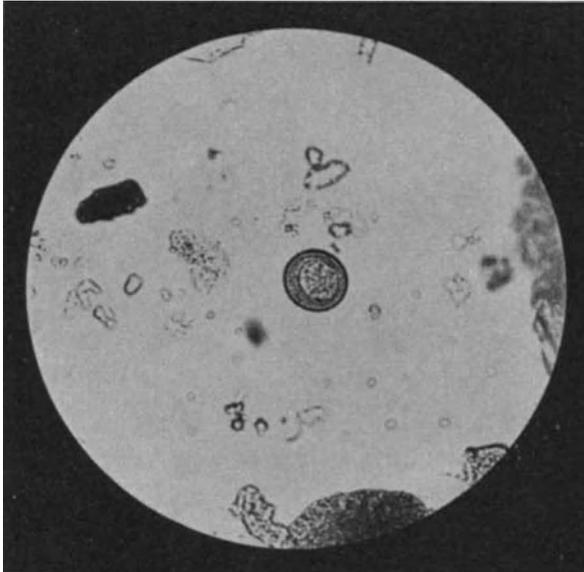


Abb. 30. *Taenia solium*. Ei

mäßig nur im Schwein, und nur ganz ausnahmsweise auch in anderen Säugetieren zur Finne entwickeln, erreicht die *Taenia saginata* das Finnenstadium nur im Rind, die *Taenia serrata* in Hasen und Kaninchen und *Dipylidium caninum* in parasitischen Insekten des Hundes und der Katze. Die aufgenommenen Oncosphären schlüpfen im Darm des Wirtes aus, bohren sich in die Darmwand ein und gelangen mit dem Blutstrom in die ihnen zusagenden Organe. Die Katzentaenie bleibt in der Leber liegen, während andere Arten sich in den verschiedensten Organen ansiedeln können. Die Ausbildung zur Finne dauert ziemlich lange. Die *Taenia saginata* braucht 28 Wochen, die Finne von *Taenia solium* sogar 3 bis 4 Monate. Diese Finnen finden sich dann als Bläschen

von recht verschiedener Größe vor, und lassen sich an der dünnen Wand der Blase mit dem anhängenden Kopfsapfen von weißer Farbe erkennen, der dem Scolex des künftigen Bandwurmes gleicht. Manchmal sind an dem Scolex schon einige Proglottiden vorhanden. Die Weiterentwicklung der Finne zum geschlechtsreifen Bandwurm kann nun nur in einem zweiten Wirte stattfinden, der fast immer den Jäger des ersten Wirtes darstellt. Bei dieser Entwicklung verliert die Finne

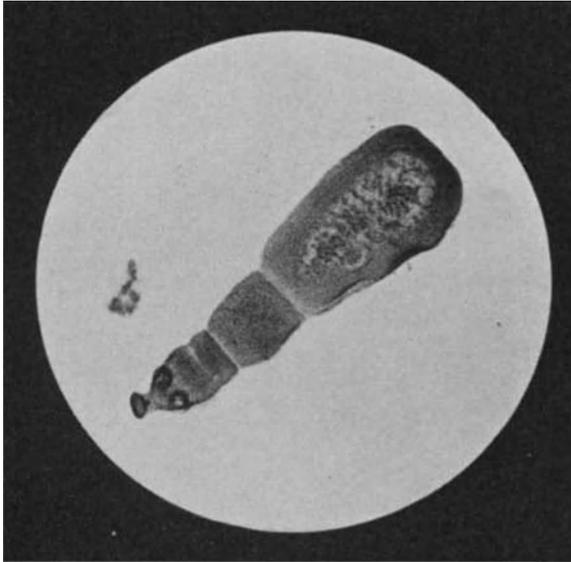


Abb. 31. *Taenia echinococcus*

die Mutterblase, welche entweder verdaut wird oder abgestoßen werden kann. Der ausgewachsene Bandwurm hält sich vorzugsweise im Dünndarm auf, ist dort, entgegen der allgemeinen Ansicht, recht beweglich und soll nach Ansicht *Abderhaldens* peptolytische Fermente zur Verdauung der aufgenommenen Nahrung produzieren.

Chemo-
therapie

Bei einer Chemotherapie der Cestoden ist also zu unterscheiden zwischen der Behandlung der Finnenträger und der Behandlung der Bandwurmträger. Da die Finnen bei längerem Aufenthalt im Wirtskörper nach und nach durch eine derbwandige fibröse Hülle abgesondert werden, so ist ein chemotherapeutischer Eingriff nur bei relativ frischem Material möglich, da später eine ausreichende Resorption des Chemotherapeutikums nicht mehr erwartet werden kann. Natürlich ist auch

die Möglichkeit gegeben, die Oncosphäre auf ihrer Wanderung zu beeinflussen, eine Gelegenheit, die in praxi kaum vorkommen dürfte und daher nur theoretisch-wissenschaftliches Interesse besitzt. Die chemotherapeutische Behandlung der Finnen hat allerdings damit zu rechnen, daß das Absterben dieser relativ großen Parasiten unvorhergesehene Komplikationen mit sich bringt, die einerseits durch den zur Resorption gelangenden Inhalt der Blase, andererseits durch das Absterben des ganzen Tieres verursacht wird. Bei menschlichen Echinococen hat man daher in allen Fällen die operative Entfernung der Finne jeder anderen Behandlung vorgezogen. Da aber auf chemotherapeutischem Gebiete in dieser Hinsicht noch recht wenig Erfolge und ebensowenig Erfahrungen bei Tieren vorliegen, dürfte die Ausarbeitung dieses Problems manches Interesse besitzen. Als Testobjekt für solche Experimente könnte vor allem *Taenia pisiformis* in Frage kommen, dessen Finne sich bei Kaninchen, Maus oder Ratte anlegen läßt und als solche *Cysticercus pisiformis* genannt wird. Der Bandwurm ist bei Hund und Katze heimisch. Ähnlich verhält es sich mit *Taenia taeniaeformis*, der fast nur bei Ratte und Maus als Finne (*Cysticercus fasciolaris*, *Cyst. crassicolis*) vorkommt und ebenfalls in Hund und Katze als Bandwurm parasitiert. Die Infektion der Tiere gelingt in allen Fällen entweder durch Verfütterung der Eier bzw. Proglottiden, die die Oncosphäre enthalten oder durch Verfütterung der Finnen, die aus den Beutetieren isoliert werden können. Der Befund kann im Falle der Finnen nur durch Sektion festgestellt werden, wobei darauf aufmerksam gemacht werden soll, daß die Finne von *Taenia pisiformis* (*Cysticercus pisiformis*) vorzugsweise im Mesenterium, auf dem Peritoneum, seltener dagegen in anderen inneren Organen der Tiere vorgefunden wird, während die Finne der *Taenia taeniaeformis* (*Cyst. fasciolaris*) hauptsächlich in der Leber angetroffen wird. Diese bildet dort erbsen- bis kirschkerngroße Cysten, in welchen die Finne aufgerollt liegt, also unschwer bei der Sektion zu erkennen sein dürfte.

Der im Menschen parasitierende Bandwurm, *Taenia solium*, läßt sich im Finnenstadium, dessen hauptsächlichsten Träger das Schwein darstellt, nur in ganz seltenen Fällen auf andere Säugetiere, wie Hunde oder Katzen, übertragen.

Im Kot vorliegende Eier lassen sich bei den Cestoden recht gut nach der Methode von *Telemann* anreichern und mikroskopisch auffinden. Auch hier benützt man besser verdünntere Säure, statt der konzentrierten, um wesentliche Formveränderungen zu vermeiden.

Literatur

I. Nematoden:

- 1) *Fischl, V.*, *Ergebn. d. Hyg.* **17**, 350, 1935.
- 2) *Braun, M.* u. *Seifert, O.*, *Die tierischen Parasiten des Menschen.* Leipzig, Verlag Kabitsch, 1925/26.
- 3) *Sprehn, W. K.*, *Lehrb. d. Helminth.* Berlin, Gebr. Borntraeger, 1932.
- 4) *Fülleborn, F.*, *Klin. Wschr.* **1922**, 984.
- 5) *Pintner, Th.*, *Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-nat. Klasse,* **131**, 129, 1922.
- 6) *Erhardt, A.*, *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* **36**, 22—31, 1931.
- 7) *Zavadovsky, M.*, *Compt. rend. Soc. biol. Paris* **74**, 595, 1916; *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* **20**, 468, 1916.
- 8) *Davaine, E.*, *Mem. soc. biol. Paris* (3) **4**, 261, 1862.
- 9) *Fülleborn, F.*, *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* **24**, 340, 1920.
- 10) *Fülleborn, F.*, *ebenda* **25**, 367, 1921.
- 11) *Fülleborn, F.*, *ebenda* **26**, 58, 1922.
- 12) *Stewart, F. H.*, *Brit. med. Journ.* **2**, 486, 1916.
- 13) *Stewart, F. H.*, *Ind. med. Gaz.* **52**, 272, 1917.
- 14) *Stewart, F. H.*, *Parasitology* **10**, 189, 1918.
- 15) *Gläser, H.*, *Arb. aus dem Reichsges.* **52**, 573, 1920.
- 16) *Höyberg, H. M.*, *Centralbl. f. Bakt.* **41**, 210, 1906.

II. Trematoden:

- 17) *Vogel, H.*, *Deutsche med. Wschr.* **1929**, II, 1631.
- 18) *Zschucke, Szidat* u. *Erhardt*, *Centralbl. f. Bakt.*, I, Orig., **124**, 16, 1932.
- 19) *Vogel, H.*, *Zoologica* **33**, Heft 86, 1, 1934.
- 20) *Vogel, H.*, *Centralbl. f. Bakt.*, I, Orig., **138**, 250, 1937.

III. Cestoden:

- 21) *Baylis, H. A.*, *A manual of helminth.* London 1929.
- 22) *Jewell, M.*, *Journ. of parasitol.* **11**, 109, 1925.
- 23) *Sambon, L. W.*, *Journ. trop. med. and hyg.* **27**, 161, 1924.
- 24) *Erhardt, A.*, *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* **42**, 108, 1938.

Anhang

a) Filarien. Die weite Verbreitung der Filarien in tropischen und subtropischen Gebieten und die Tatsache, daß trotz zahlreichster Versuche mit allen möglichen chemischen Substanzen weder praktisch noch wissenschaftlich ein chemotherapeutischer Erfolg erzielt werden konnte, noch nicht mal ein vorübergehender, veranlaßt, diese Infektion hier ebenfalls zu erwähnen. Leider besitzt sie für Laboratoriumsstudien kein leicht zugängliches Modell. Während Infektionen des Menschen mit sehr verschiedenen Filarien und Onchocercen bekannt sind, kennen wir praktisch nur eine Filarie, die *Filaris immitis*, die sich laboratoriumsmäßig auf Hunde übertragen läßt. Aber diese Übertragung

der Mikrofilarien kann nicht durch Blutübertragung durchgeführt werden, sondern es muß eine Mückenpassage eingeschaltet sein. Die Entwicklung der durch die Stechfliege übertragenen Keime dauert aber im Hunde 9 bis 12 Monate, das heißt, für die Beschaffung infizierten Materials benötigt man allein ein Jahr. Daß auf solcher Basis in europäischen Laboratorien keine großen Versuche durchgeführt werden können, liegt klar auf der Hand.

Biologisch stellen die Filarien ein außerordentlich interessantes Material dar, da sie sich von den bisher genannten Nematoden besonders Bau und
Ent-
wicklung

dadurch unterscheiden, daß ihre Larven typische Blutparasiten sind und in diesem Milieu in sehr großer Anzahl auftreten können. Diese Larven besitzen bei den meisten Filarien eine schützende Hülle — Scheide —, welche biologisch nichts anderes als eine elastische Eihaut darstellt, so daß die Larven als embryonale Stadien bezeichnet werden müssen. In dieser Form besitzen sie wahrscheinlich einen nur sehr geringen Stoffwechsel, über den überhaupt noch nichts bekannt ist. Immerhin muß eine Ernährungsmöglichkeit durch die Scheide hindurch vorhanden sein, da die Mikrofilarien lebhaft



Abb. 32. *Microfilaria bancrofti*

Bewegungen im Blute ausführen. Allerdings ist nicht bekannt, welche Lebensdauer die Mikrofilarien besitzen. Aus Kulturversuchen wird jedoch geschätzt, daß sie mindestens 14 Tage am Leben bleiben können, wobei aber nicht bekannt ist, ob sie dabei aus dem Kulturmilieu Nahrungsstoffe aufnehmen, oder aus Körpervorräten lebend bleiben können.

Die Mikrofilarien der einzelnen Arten unterscheiden sich ab- Turnus
gesehen von morphologischen Differenzierungen, auf die hier nicht näher

eingegangen werden kann, vor allem auch durch einen „Turnus“. Das heißt, manche Larven sind nicht zu allen Tageszeiten in gleicher Menge im peripheren Blute vorhanden, sondern nur in gewissen Tages- oder Nachtstunden. Woher diese Erscheinungen kommen, ist trotz mehrfacher Versuche bis heute nicht aufgeklärt worden, wenngleich es an Hypothesen dazu nicht gefehlt hat. Bei der *Fil. nocturna*, die nur des Nachts im Blute aufgefunden werden kann, war es zwar möglich geworden, durch Umkehrung der Tageseinteilung, also Nachtwachen, auch den Turnus umzukehren, aber analoge Versuche bei der *Fil. diurna* waren erfolglos. Für die Übertragung der Filarien kommen verschiedene Stechfliegen in Frage, je nach Vorkommen der Filarien. Die Ent-

Über-
tragung

wicklungsweise in den Stechfliegen ist bei den einzelnen Arten ebenfalls kleinen Unterschieden unterworfen, durchschnittlich dauert diese Mückenentwicklung etwa 10 Tage. Nach diesem Zeitraum die Larve, die eine Häutung durchgemacht hat, in die Rüsselscheide vorgedrungen und bohrt sich, wie genaue Untersuchungen ergeben haben, beim Stechakt der Mücke aktiv in die Haut des Wirtes ein. Sie verhält sich also wie die Hakenwurmlarve, welche, wie ausgeführt wurde, ebenfalls zu den Hautbohrern gehört. Der Aufenthaltsort der Muttertiere ist von Fall zu Fall verschieden. Die *Fil.*

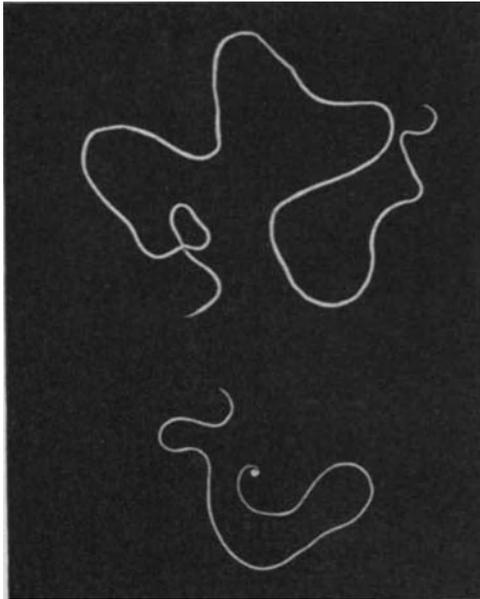


Abb. 33. *Filaria bancrofti*. Geschlechtsreife Tiere. Männchen und Weibchen

Seite 66

bancrofti bevorzugt z. B. die Lymphdrüsen und die Lymphgefäße, die *Fil. loa* dagegen wieder das subcutane Bindegewebe.

Die Muttertiere der scheidelosen Mikrofilarie *perstans*, die keinen Turnus aufweist, werden in den Unterleibsorganen, im tieferen Bindegewebe und Fettgewebe des Mesenteriums, in der Umgebung des Pankreas, den Nebennieren usw. vorgefunden.

Was die Filarie des Hundes, *Dirofilaria immitis*, betrifft, so stimmt ihr Entwicklungsgang mit dem vorher ausgeführten Zyklus der menschlichen Filarien weitgehend überein. Die Blutlarven, die Mikrofilarien, werden von Stechmücken (*Anopheles*, *Culex* u. a.), beim Stich aufgenommen. Vom Mückendarm aus dringen sie in wenigen Stunden in die Malpighischen Gefäße ein und entwickeln sich dort weiter. Die invasionsfähigen Larven durchbrechen dann diese Gefäße, um in die Rüsselscheide zu wandern. Bei einer Außentemperatur von 26° ist diese Entwicklung in 10 Tagen beendet. Sind die Temperaturen niedriger, so wird die Entwicklung stark verzögert. Beim Stich der Mücke treten dann die Mikrofilarien aktiv in die Haut über und wandern mit dem Blutstrom vor allem nach dem rechten Herz und nach den Lungenvenen, seltener nach den Bronchien, der Brusthöhle und anderen Organen. Ihre Entwicklung zu geschlechtsreifen Filarien und das Auftreten von Mikrofilarien im peripheren Blute beansprucht nahezu ein Jahr.

Hunde-
filaria

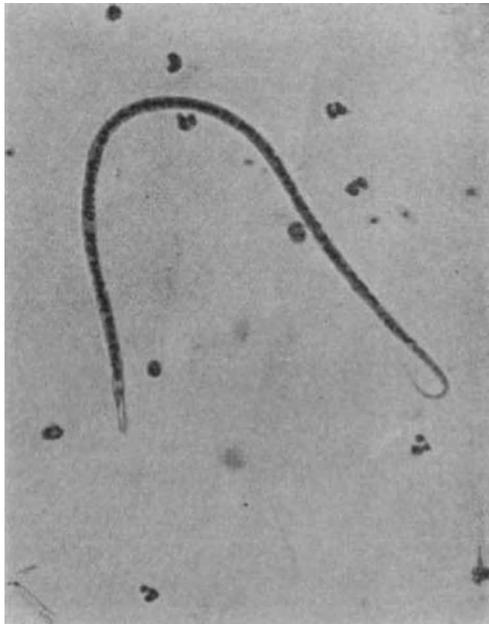


Abb. 34. *Dirofilaria immitis*. Larve

b) Schistosomen. Bei der Schistosomiasis des Menschen unterscheidet man drei Arten von Trematoden: *Schistosomum hämatobium*, *Schist. mansoni* und *Schist. japonicum*. Die Entwicklung dieser Parasiten geht ziemlich gleichartig vor sich, derart, daß die ausgeschiedenen Eier sich im Wasser entwickeln und das frei gewordene Miracidium in den Zwischenwirt eindringt, um dort über das Stadium der Sporocyste, Tochtorsporocyste zur Cercarie heranzureifen. Die Cercarien verlassen die Schnecke aktiv, schwärmen im Wasser aus und befallen von dort den Endwirt percutan. Die Schistosomen brauchen demnach keinen

Zwischen-
wirte

Hilfswirt, wie die *Opisthorchis*. Die Verbreitung der Schistosomiasis ist außerordentlich stark, besonders diejenige des *Schist. hämatobium*, der gefürchteten Blasenkrankheit, welche in Afrika, vor allem Nordafrika, in den Nilniederungen, aber auch in Innerafrika und in australischen Gebieten heimisch ist. Zur Verbreitung kommen eine Anzahl Schnecken der Gattung *Planorbis*, *Bullinus* und *Physopsis* in Betracht.

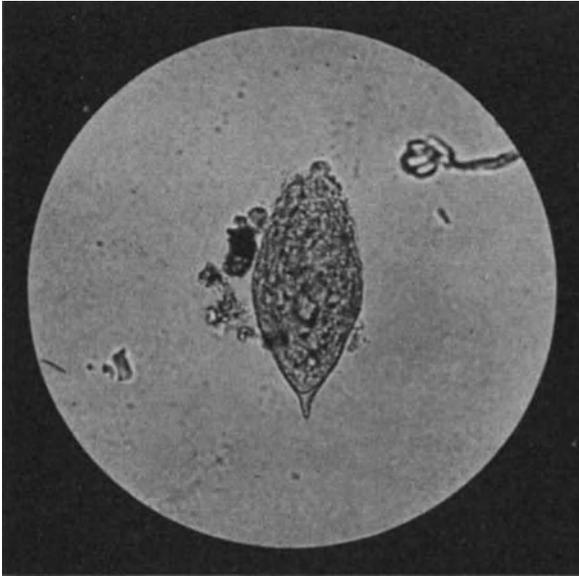


Abb. 35. *Schistosomum hämatobium*. Ei

Krankheits-
erschei-
nungen beim
Menschen

Diese Bilharziose tritt sehr verschieden auf. Neben leichtem Befall, der sich später in Hämaturie und subjektiven Beschwerden beim Harnlassen äußerst, kommen besonders bei Erwachsenen schwere Erkrankungen vor, die sich als Blasenkatarrh, Blasenentzündung mit stärkeren Schmerzen, schließlich in weitgehenden Veränderungen der Harnleiter und Harnwege kundtun können. Todesfälle sind dann nicht selten, besonders wenn sekundäre Erkrankungen, Abszesse usw. dazukommen. Alle diese Erscheinungen sind auf die massenhaft abgelegten Eier zurückzuführen, welche sich in den Harnwegen und im Nierenbecken abgelagert haben und dort zum Teil in verkalktem Zustande vorgefunden werden. Selbst bei Mumien aus dem Jahre 1000 v. Chr. wurden diese Bilharzioseeier gefunden. Die geschlechtsreifen Treme-

toden halten sich beim Menschen in den Verzweigungen der Pfortader auf, besonders in den Venen der Harnblase. Dort werden die Eier abgesetzt, sie durchdringen dann die Harnblasenwand, kommen dadurch in das Lumen der Blase und gelangen mit dem Urin ins Freie. Allem Anschein nach beruht der Reiz, den die Infektion und die massenhafte Ablage der Eier hervorrufen, nicht allein auf mechanischen Prin-

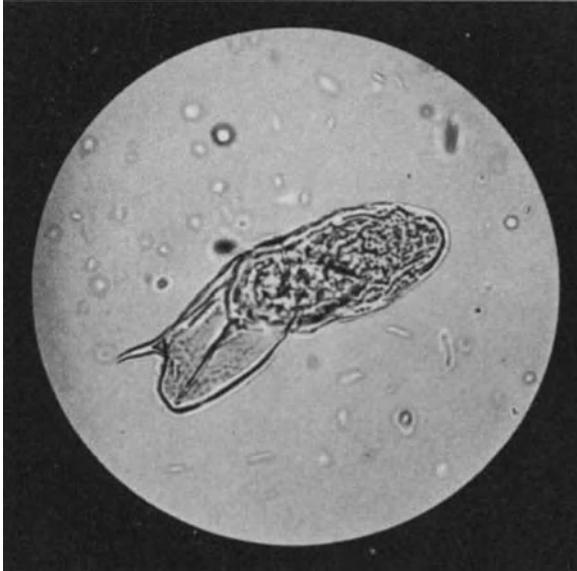


Abb. 36. *Schistosomum mansoni*. Ei mit ausschlüpfendem Miracidium

zipien, sondern er wird noch durch Toxine unbekannter Natur verstärkt. Bei *Schistosomum mansoni* und *Schistosomum japonicum* die ziemlich nahe miteinander verwandt sind, leben die geschlechtsreifen Parasiten in den Mesenterialvenen, so daß die abgelegten Eier vor allem in den Darm und in die Leber gelangen, also nicht im Harn, sondern im Stuhl aufgefunden werden.

Als Zwischenwirte kommen für *Schist. mansoni* hauptsächlich Schnecken der Gattung *Planorbis*, für *Schist. japonicum* solche der Gattung *Oncomelania* in Frage. Die aus ihnen schlüpfenden Cercarien sind sogenannte Gabelschwanzcercarien, mit großen Drüsen am Vorderende.

Infektions-
weise

Zur Durchführung chemotherapeutischer Versuche mit einem der genannten Trematoden benötigt man also die lebensfähigen Eier, welche entweder aus klinischen Fällen oder besser aus infizierten Affen stammen können. Den möglichst eireichen Kot läßt man zerrieben in Wasser absitzen und reinigt ihn auf diese Weise. Sobald man dann an einer Probe festgestellt hat, daß die Miracidien die Eihülle ver-

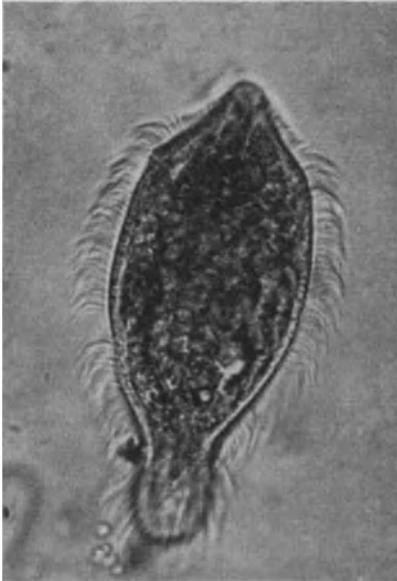


Abb. 37. *Schistosomum japonicum*. Freies Miracidium

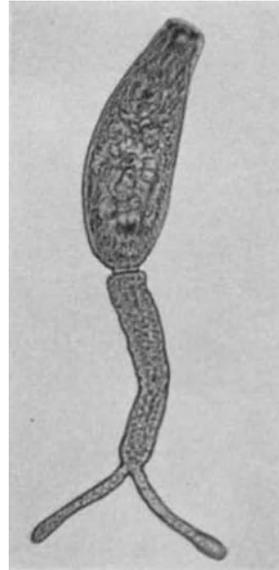


Abb. 38. *Schistosomum japonicum*. Gabelschwanzcercarie

lassen, bringt man die Schnecken in die Aufschwemmung und infiziert dadurch die Mollusken. 30 bis 35 Tage später ist die Entwicklung zu den Cercarien vollendet. Bringt man die Schnecken nunmehr in klares Wasser, am besten einzeln, und stellt sie 2 bis 3 Stunden an das helle Sonnenlicht, so schlüpfen die Cercarien aus. Sie sind schon mit der Lupe leicht erkenntlich, besonders, wenn man die Cercarienaufschwemmung in einen hohen schmalen Zylinder gießt und ruhig stehen läßt. Die Larven sind etwas schwerer als Wasser und sinken langsam zu Boden. Von Zeit zu Zeit suchen sie sich durch ruckartige Bewegungen an die Oberfläche zu stoßen, da sie allem Anschein nach ein Sauerstoffbedürfnis aufweisen.

Will man Mäuse, Ratten, Kaninchen oder Affen mit diesen Cercarien infizieren, so badet man die Tiere in der Aufschwemmung. Um zu hohe Infektionen zu vermeiden, werden die Cercarien vorher ausgezählt. Zu diesem Zweck mischt man die Aufschwemmung gut durch, entnimmt 3 oder 5 ccm davon, gibt diese in ein flaches Schälchen, versetzt mit wenigen Tropfen Formol und zählt die abgetöteten Cercarien unter dem Präpariermikroskop aus.

Für die Infektion mit *Schistosomum hämatobium* lassen sich neben Affen auch Mäuse, Ratten und Meer-schweinchen benützen. Für *Schistosomum mansoni* aber eignen sich nur Affen oder Mäuse. Zwar entwickeln sich diese Parasiten auch in Meer-schweinchen und Ratten, aber bei diesen Tieren findet dann keine Eiablage im Kot statt, so daß für den chemotherapeutischen Versuch der geeignete Test fehlt. Bis zum Auftreten der Eier im Kot vergehen ungefähr 6 Wochen. *Schistosomum japonicum* wird

am zweckmäßigsten in Kaninchen angelegt. Was die Infektionsmenge für die einzelnen Tiere betrifft, so nimmt man für Mäuse etwa 50 Cercarien pro Maus, für Ratten etwa 100, für Kaninchen einige Hundert und für Affen 1000 bis 2000. Die Badezeit für die Tiere beträgt $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde. Bei den Mäusen muß man darauf achten, daß die Infektion nicht zu stark wird, da während der langen Inkubationszeit von 6 Wochen sowieso schon meist über 50 % eingehen, eine Zahl, die bei starken Infektionsverhältnissen bis auf 90 % ansteigen kann. Da die drei genannten Trematoden für den Menschen infektiös sind, so sind die geschilderten Manipulationen mit größter Vorsicht durchzuführen, jedenfalls niemals ohne Gummihandschuhe. Besondere Vorsicht ist bei den gebadeten Tieren geboten, da sie sich gerne schütteln und das cercarienhaltige Wasser verspritzen. Auch sind diese Tiere

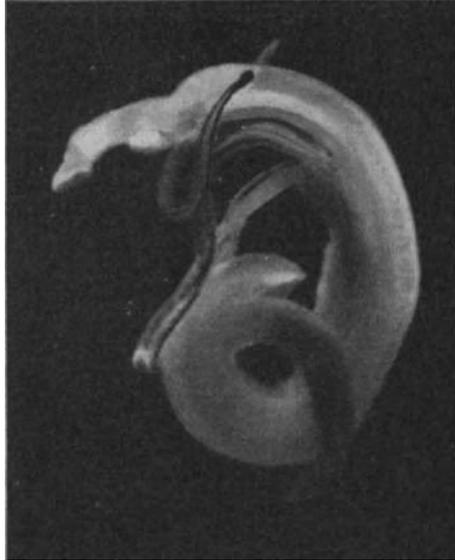


Abb. 39. *Schistosomum hämatobium*.
Geschlechtsreifes Wurm-paar

vor Erkältungen zu schützen. Die Eiablage muß auch nach dem Aufhören der chemotherapeutischen Behandlung noch längere Zeit untersucht werden, da das Aufhören dieser Ausscheidung keine Gewähr für Parasitenfreiheit bietet. In jedem Falle ist eine Sektion anzuschließen. Nicht unerwähnt soll bleiben, daß die Schistosomen in den verschiedenen Tieren zu verschiedener Größe heranwachsen, je nach Größe der zur Verfügung stehenden Gefäße.

III. Das Problem der Arzneifestigkeit und der chemotherapeutischen Interferenz.

Soweit man bis heute das Problem der Arzneifestigkeit überschauen kann, handelt es sich hier um ein Phänomen der Parasiten, das über zahlreiche Generationen bestehen bleiben kann, in gewissem Sinne also vererbbar ist. Aus diesem Grunde wurde die Arzneifestigkeit in den biologischen Teil des Buches aufgenommen, obwohl sicherlich nicht allein biologische, sondern auch chemische Momente beim Zustandekommen der Erscheinungen mitwirken werden. Ausgangspunkt für die experimentelle Bearbeitung des allmählich recht umfangreich gewordenen Materials bildete die von *Ehrlich* und seinen Mitarbeitern gemachte Beobachtung, daß trypanosomenkranke Mäuse, die mit Parafuchsin-Kekschen gefüttert worden waren, durch diesen Farbstoff schwerer heilbar waren, wie die Kontrolltiere. Diese Arzneiresistenz war es dann, welche *Ehrlich* bewog, die Chemozeptorentheorie zur Deutung der chemotherapeutischen Wirkung auszubauen und auf dieser Grundlage die Variation des chemischen Moleküls zur Erzielung maximaler Wirkungen einzuführen. Die Erscheinung der Arzneifestigkeit bildet damit einen wesentlichen Bestandteil derjenigen Versuchsanordnungen, die sich bemühen, das Prinzip der direkten, parasitotropen Wirkung der Heilmittel zu erhärten. Obgleich damit die Vielzahl der wissenschaftlichen Publikationen gewährleistet ist, welche dieses Problem teils zu seiner Aufklärung, teils zur Behandlung anderer Fragen in Bearbeitung genommen haben, so bietet trotzdem die Darstellung dieses für die Chemotherapie so wichtigen Gebietes besondere Schwierigkeiten. Diese Schwierigkeiten liegen vor allem darin begründet, daß eine Unmenge Beobachtungen vorhanden sind, die sich oft widersprechen, und aus denen nicht so ohne weiteres zu entnehmen ist, wodurch diese Diskrepanz begründet ist. Diese Verwicklungen haben darum so gut wie nichts zur Aufklärung des Fragegebietes geleistet, sondern machen es vielmehr notwendig, mit objektiver Arbeitstechnik alle die widersprechenden Resultate einer Prüfung zu unterziehen.

Diese wenig erbauliche Arbeit haben vor einigen Jahren *Yorke* und seine Mitarbeiter in Angriff genommen und ihnen vor allem ist es zu danken, wenn die Verhältnisse durch die Zuverlässigkeit ihrer Methoden und Arbeitsweisen eine wesentliche Klärung erfahren haben.

Yorke sagt selbst, daß „unverantwortliche und oberflächliche Schlußfolgerungen gezogen worden sind, fußend auf gar nicht zu vergleichenden Versuchsergebnissen. Wir finden gerade auf diesem Gebiete enorme Überkonstruktionen von Hypothesen, die auf einem höchst unsicheren Fundament fragwürdiger Tatsachen errichtet wurden“ (1). Dieser Zustand macht es sehr schwierig, richtige Literaturangaben zu machen und irgendwelche verbindende Gedankengänge durch die Vielheit der Erscheinungen zu flechten. *Schnitzer* (2) hat vor wenigen Jahren eine umfassende Darstellung des Gebietes publiziert und dabei alle Festigkeitserscheinungen der pathogenen Mikroorganismen zusammengestellt. Hier interessieren nur solche Parasiten, die auch sonst chemotherapeutisch Erwähnung finden.

Methoden
der
Festigung

Die Methoden der Arzneifestigung lassen sich nach dem Prinzip in zwei Arten einteilen: Entweder man behandelt die infizierten Tiere mit solchen Dosen Heilmittel, daß eine vorübergehende Parasitenfreiheit erzielt wird und behandelt die auftretenden Rezidive von neuem mit dem Chemotherapeuticum, indem man vorsichtig die Dosierung erhöht. Die Methode der Rezidivfestigung hat vor allem *Ehrlich* angewendet. Sie liefert allerdings gefestigte Stämme, aber diese unterscheiden sich serologisch von dem Ausgangsstamm. Oder aber man behandelt die Erreger nur kurzfristig mit dem Heilmittel und impft ohne Rücksicht auf eine eventuelle Abheilung der Tiere, z. B. die Trypanosomen, wenige Stunden nach der Applikation des Heilmittels über. Die übergeimpften Trypanosomen werden nach ihrem Angehen mit langsam steigenden Dosen Heilmittel behandelt, wobei man natürlich durch Kontrolltiere dafür sorgen muß, daß der Festigkeitsverlauf nicht unvorhergesehen in der Mitte des Weges abreißt.

Die nachstehende Tabelle, die der Arbeit von *Schnitzer* entnommen ist, gibt ein ungefähres Bild über die Art einer solchen Festigung.

Der Verlauf der Festigung wird durch die Art der Verabreichung wenig beeinflußt, so daß man hierin ziemlich freie Wahl hat. Allerdings verhalten sich die verschiedenen Trypanosomenstämme in der Schnelligkeit, mit der sie gegen eine Substanz arzneifest werden, verschieden, so daß dabei wesentliche Unterschiede beobachtet werden können. Im allgemeinen hat sich das Verfahren der Festigung ohne Rezidiv in erheblich stärkerem Maße vor dem anderen Verfahren, der Rezidivfestigung, eingebürgert und dürfte heute allgemein anerkannt und aufgenommen sein. Die Festigung der Spirochäten läuft dagegen bedeutend langsamer und schwerer ab, wie schon frühere Versuche von *Gonder* (3) bei Hühnerspirochäten ergeben haben.

Festigung von Nagana Stamm Prowazek (Berlin) gegen Bayer 205.
21. 1. 1924 bis 8. 3. 1924

Passage Nr.	Dosis pro 20 g Maus in mg	Weitergeimpft nach Stunden	Verhalten der Mäuse
1	0,025	3	Geheilt
2—3	0,035	3	"
4	0,035	2	"
5	0,04	48	Ungeheilt
6	0,06	24	"
7	0,25	24	Geheilt
8	0,15	48	Ungeheilt
9	0,33	24	"
10	0,35	24	"
11	0,5	24	"
12	0,7	24	"
13	1,0	24	"
14	1,2	24	"
15	1,4	24	"
16	2,0	48	"

Welche Ausdauer man mitunter bei solchen Festigungsversuchen aufbringen muß, zeigen die neueren Versuche von *Feldt* (4), der eine Arsenfestigung der Luesspirochäten versucht hat und im Laufe von 5 Jahren durch 16 bis 20 Passagen hindurch nur eine teilweise Festigung erzielen konnte.

Arzneifestigung der Spirochäten

Eine andere Festigungsmethode haben schließlich *Yorke* und Mitarbeiter (5) eingeführt. Sie arbeiten überhaupt nicht mehr mit Murideninfektionen, sondern nehmen die Festigung in vitro vor. Das heißt, sie lassen die Trypanosomen eine Zeitlang mit dem Medikament in der Kultur in Kontakt, impfen auf ein gesundes Tier über und isolieren daraus die vermehrten Trypanosomen von neuem, um sie wieder dem Medikament auszusetzen. Mit dieser Methode sehr nahe verwandt ist die Technik von *N. und H. v. Jancso* (6), welche zwar wieder die Infektion von Ratten oder Mäusen zu Hilfe nehmen, aber in diesen zuvor die Abwehrkräfte durch Kupferbehandlung und Splenektomie ausschalten. Im Prinzip kommt die Methode *Jancsos* auf die Methode von *Yorke* hinaus, da in diesem Falle die Muriden nur als lebendige Nährböden fungieren.

Festigung in vitro

Seite 14

Ein großer Teil der in der Literatur vorhandenen Unstimmigkeiten kann ohne Zweifel darauf zurückgeführt werden, daß vielfach Stämme vorlagen, die keine maximale Festigung erfahren hatten. Das Kriterium der maximalen Festigung ist also sehr wichtig; sie hängt allerdings mit

der Verträglichkeit der Substanz für das Wirtstier eng zusammen. Denn schließlich läßt sich bei allen Methoden mit Ausnahme der von *Yorke* benützten nur soviel Medikament gegen die Parasiten einsetzen, als von den benützten Wirtstieren vertragen wird. Von diesem Standpunkt aus betrachtet ist der Begriff der Festigkeit ein relativer, der nicht allein von dem Parasiten, sondern auch von dem Wirtstier bedingt bleibt. Man erwartet bei einer maximalen Festigung, daß die Dosis tolerata die Parasiten nicht mehr schädigt.

Vererb-
barkeit
der
Festigkeit

Diese erzielte Festigung stellt nach *Yorke* (1) eine erworbene Eigenschaft dar, die vererbbar ist und nach seinen Untersuchungen durch nichts mehr verändert werden kann. *Yorke* hat in zahlreichen Studien untersucht, ob die Arsenfestigkeit durch Passagen der Trypanosomen in anderen Warmblütern oder wenigstens durch die Tsetsefliege eine Änderung erfahren kann und konstatiert, daß diese Änderung des Nährbodens oder die natürliche Passage an den Festigkeitseigenschaften nichts zu ändern vermag. Mit diesem Befunde wird das Problem der Arzneifestigung hinausgehoben über ein chemotherapeutisch-wissenschaftliches Problem und zu einer Frage von ungeheurer praktischer Bedeutung. Denn die Wahl der Heilmittel, die in der Praxis zur Sanierung weiter Gebiete Verwendung finden, richtet sich naturgegeben nicht allein nach der Güte des Produktes, sondern auch nach seinem Preis. Die Verwendung weniger prompt wirkender Substanzen veranlaßt aber nicht selten, daß die Abheilungen rezidivieren, so daß die Medikamente mehrfach in Abständen angewendet werden müssen. Mit dieser Behandlung überträgt man aber die systematische Technik der Arzneifestigung auf das Freiland, was zur Folge haben kann, daß die genuinen Trypanosomenstämme mit der Zeit eine Arzneifestigung erfahren, eine Gefahr, die nicht bloß theoretisch konstruiert, sondern nach den Untersuchungen *Yorke*s sogar heute schon in greifbare Nähe gerückt scheint. Welche Folgen der Verfolg einer solchen chemotherapeutischen Behandlungsmethode nach sich zieht, ist leicht zu erraten. Wie dem zu begegnen ist, steht allerdings noch auf einem unbeschriebenen Blatt. Jedenfalls fordern die Befunde von *Yorke* und seinen Mitarbeitern eindringlich dazu auf, die Chemotherapie der Schlafkrankheit nur mit den besten Medikamenten auszuüben und nach Möglichkeit solche Heilmittel aus dem Arzneischatz wegzunehmen, die zu häufigen Rezidiven führen können, beziehungsweise eine relativ schnelle Arzneifestigung erlauben. Denn dadurch, daß die Passage durch die Stechfliege keine Änderung der erworbenen Eigenschaft hervorbringen kann, wird die Gefahr vergrößert, um so mehr, als bei eventuellen Misch-

infektionen die chemotherapeutische Abheilung hauptsächlich den arzneiempfindlichen Stamm beeinflußt und die Übertragung auf die Glossinen dann dem arzneifesten Stamm vorbehalten bleibt.

Die auffallendste Beobachtung, die bei der Gewinnung eines arzneifesten Stammes gemacht wird ist die, daß diese Festigkeit durchaus nicht spezifisch ist, sondern fast immer auf eine ganze Reihe von Produkten übergreift, welche chemisch gar nicht miteinander verwandt sein brauchen. So beschränkt sich die mit Atoxyl erzielte Festigung nicht nur auf Arsinsäuren, sondern greift auch noch auf Arsenobenzole über und sogar auf zahlreiche Akridinverbindungen. Die Festigung mit Trypanblau dagegen bleibt für die Klasse der Sulfosäurederivate bestehen und dehnt sich nur auf Trypanrot und Germanin aus, während die Festigung gegen Parafuchsin sich auf analoge Farbstoffe beschränkt. Aus diesen Ergebnissen resultiert daher die erstaunliche Tatsache, daß mittels Tryparsamid eine Trypaflavinfestigung und mittels Trypaflavin eine Atoxylfestigung erreicht werden kann. Allerdings bestehen insofern bedeutende Differenzen, als die Erzielung dieser Festigungen bei den einzelnen Stoffen sehr verschiedene Zeiten, das heißt, Passagenzahlen, beanspruchen. Sehen wir von früher niedergelegten Daten ab und beachten wir nur die sorgfältigen Versuche von *Yorke* und seinen Mitarbeitern (7), so kann man feststellen, daß alle niedermolekularen Arsinsäuren wie Atoxyl, Arsacetin, Tryparsamid oder Akridinderivate wie Trypaflavin zur Festigung eines Stammes *Tryp. rhodesiense* durchschnittlich 4 bis 8 Wochen benötigen, während Arsenverbindungen, wie Neosalvarsan über 3 Monate und Germanin sogar über 12 Monate gebrauchen. Mit Arsenophenylglycin war überhaupt keine absolute Festigung zu erzielen. Die Methode der Festigung war dabei jene ohne Benützung der Rezidive im Mäuseversuch. Eine Ausnahme machte einzig das Halarsol, das allerdings zwar niedermolekular ist, aber keine Arsinsäure, sondern ein Arsindichlorid darstellt; also zu den Arsenoxyderivaten zu zählen ist. Bei diesem Produkte wurden wie bei den Arsenverbindungen ebenfalls 3 Monate zur Festigung gebraucht. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, daß das Arsindichlorid sehr reaktionsfähig ist und sicherlich nicht als solches zur Wirkung gelangt.

Die Festigungsversuche *Yorke's* dehnen sich auf folgende Substanzen aus: Atoxyl, Arsacetin, Tryparsamid, reduziertes Tryparsamid, Halarsol, Novarsenobillon (Neosalvarsan), Stibenyl, Trypaflavin, Germanin, Brechweinstein, Atoxyl + Brechweinstein, Arsenophenylglycin. Auf Grund seiner Befunde unterscheidet *Yorke* vier Stämme:

Die Spezifität der Arzneifestigkeit

Verschiedene Stämme

1. Denjenigen, welcher durch Festigung mit Atoxyl, Arsacetin; Tryparsamid, reduziertem Tryparsamid, Halarsol, Novarsenobillon und Akriflavin erhalten worden ist. Dabei ist es gleichgültig, welches dieser Produkte dabei Verwendung findet, die Eigenschaften des erhaltenen Stammes bleiben sich hinsichtlich der biologischen, chemotherapeutischen oder morphologischen Kennzeichen in allen Fällen gleich.

2. Einen arsenophenylglycinfesten Stamm, durch Festigung mit diesem Präparat erhalten. Der Stamm ist auch gegen die unter 1. angeführten Arsenikalia und Trypaflavin fest. Allerdings ist diese Festigung nicht total, weder gegen Arsenophenylglycin, noch gegen Halarsol, reduziertes Tryparsamid oder Stibenyl.

3. Einen Stamm, der gegen Stibenyl gefestigt wurde. Dieser ist ebenfalls gegen die Arsenikalia mit Ausnahme von Arsenophenylglycin fest. Sowie gegen Trypaflavin. Aber seine Festigkeit greift auch auf Brechweinstein über, was dem Stamm unter 1. fehlt.

4. Einen germanifesten Stamm, der nur gegen Germanin, nicht gegen die Arsenderivate oder Trypaflavin gefestigt ist.

Eine Festigung gegen Brechweinstein läßt sich auf dem üblichen Wege bei dem verwendeten Normalstamm Tryp. rhodesiense nicht erzielen; festigt man aber vorher gegen Atoxyl, so läßt sich mit wenigen Passagen auch eine Brechweinsteinfestigung erreichen. Die folgende Tabelle, welche der Arbeit von *Yorke* entnommen ist, gibt die Verhältnisse in übersichtlicher Weise wieder.

Minimal wirksame Dosen verschiedener Arzneistoffe in mg für 20 g Maus, infiziert mit dem normalen, bzw. verschiedenen arzneifesten Stämmen

Arzneistoff verwendet zur Festigung	Reduz. Tryparsamid	Halarsol	Trypaflavin	Brechweinstein	Stibenyl	Germanin
Normalstamm	0,04	0,025	0,1	0,4	4,0	0,025
Atoxyl	2,5 ++	0,75 ++	0,4 ++	0,4	15,0	0,025
Arsacetin	2,5 ++	0,75 ++	—	0,4	15,0	0,025
Tryparsamid	2,5 ++	0,75 ++	0,4 ++	0,4	15,0	0,025
Reduz. Tryparsamid	2,5 ++	0,75 ++	—	0,4	15,0	0,025
Halarsol	2,5 ++	0,75 ++	—	0,4	15,0	0,025
Novarsenobillon	2,5 ++	0,75 ++	—	0,4	15,0	0,025
Stibenyl	2,5 ++	0,75 ++	—	1,0	15,0	0,025
Trypaflavin	2,5 ++	0,75 ++	0,4 ++	0,4	15,0	0,025
Germanin	0,04	0,025	0,1	0,4	4,0	15,0
Brechweinstein	0,04	0,025	—	0,4	4,0	0,025
Dasselbe mit Atoxyl	2,5 ++	0,75 ++	—	1,0	15,0	0,025

2,5 ++ oder 0,75 ++ heißt, daß diese Maximaldosis die Infektion nicht vermindern konnte, sondern der Trypanosomenbefund sich auf ++ vermehrte.

Man hat, und wohl mit Recht, das Zustandekommen der Arzneiresistenz als einen direkten Einfluß der Chemotherapeutica auf die Parasiten gedeutet. Die Feststellungen von *Yorke* (7), daß ganz ähnliche Verhältnisse, wie sie bei infizierten Ratten und Mäusen beobachtet wurden, auch in vitro demonstrierbar sind, festigen diese Anschauung. So konnte er zeigen, daß Arsenverbindungen und Arsinoxyde noch in Verdünnungen von 1 : 25000000 in vitro wirksam sind, während die Arsinsäuren erst bei 1 : 1600 destruierend wirken. Durch die Arzneifestigung werden aber diese Werte auch für den in vitro-Versuch verschoben; ein atoxylfester Stamm wird z. B. von Halarsol nicht mehr bei 1 : 25000000, sondern erst bei 1 : 800000 abgetötet.

Über die Reversibilität der Festigkeit

Die einmal erworbene totale Festigung kann, wie schon erwähnt wurde, durch keine biologische oder chemische Maßnahme wieder rückgängig gemacht werden. Aus diesem Anlaß bleibt die Festigung über viele Jahre bestehen, unabhängig davon, in welchen Tieren die Parasiten weitergezüchtet wurden. *Yorke* (54, 55) berichtet neuerdings, daß die Festigung von Rhodesiense-Trypanosomen gegen Arsensäuren nunmehr über 5 Jahre unverändert geblieben ist, während eine solche gegen Germanin nach und nach wieder verlorengegangen ist. Diese Abnahme der Germaninresistenz erfolgt aber nicht spontan, sondern sukzessive, ohne daß allem Anschein nach der biologische Vorgang irgendwie beeinflußt werden kann. Zwar liegen verschiedene andere Beobachtungen vor, welche über eine spontane Umänderung eines arzneifesten Stammes berichten; diese Beobachtungen müssen aber nach Angaben von *Yorke* mit großer Vorsicht bewertet werden. Denn man darf schließlich nur Befunde anerkennen, die später auch reproduzierbar sind. So berichtete z. B. *Citron* aus Schloßbergers Laboratorium, daß ein salvarsanfester Trypanosomenstamm durch mehrfache Behandlung mit Natriumthiosulfat seine Arsenfestigkeit verloren hatte (8). Dieser Verlust trat eigentümlicherweise immer nach der 18. Passage auf. *Schnitzer* hat versucht, diesen Befund nachzubilden und hat es nicht an Mühen daran fehlen lassen, aber seine Ergebnisse können die Beobachtung *Citrons* nicht bestätigen. Auch *Yorke* hat sich dann mit dieser Wirkung des Thiosulfats beschäftigt (9), ohne Erfolg. So muß man denn annehmen, daß es sich bei *Citron* um das Phänomen eines ganz bestimmten Trypanosomenstammes gehandelt hat oder was fast wahrscheinlicher erscheint, daß diese Beobachtungen nicht zu Recht bestehen. Spontanen Verlust der Festigkeit haben früher *Mesnil* und *Brimont* und auch *Schnitzer* beobachten können, aber es ist schwer, nach den Resultaten von *Yorke* ein klares Urteil

über diese Vorgänge zu fällen. Analog verhält es sich bei denjenigen Beobachtungen, die angeben, daß ein arsacetinfester Stamm bei längerer Germaninbehandlung seine Arsacetinfestigkeit verlor (10).

Die Darstellung eines goldfesten Spirochätenstammes haben *Fischl* und *Singer* (11) beschrieben, die erworbene Festigkeit griff bei diesem Stamm auch auf Arsenverbindungen über. Allerdings beschreiben *Fischl* und *Fischl* auch eine Goldfestigung von Trypanosomen (12), die aber nicht auf Arsenderivate übergriff. Die Berichte über Spirochätenfestigungen sind jedoch so spärlich, daß über die wenigen Resultate noch kein Urteil abgegeben werden kann. Hier gilt es, eine große Lücke auszufüllen.

N. und *H. v. Jancso* (13) haben nun in jüngster Zeit berichtet, daß die Arzneifestigung viel schneller zustande kommen kann, wenn man in den benützten Muriden die Abwehrkräfte durch Kupferbehandlung und Entmilzung völlig ausschaltet. Während, wie geschildert, die Germaninfestigung unter normalen Verhältnissen nahezu 12 Monate braucht, um vollständig zu werden, gelingt es bei Ausschaltung der phagocytären Elemente, diese Festigung schon in wenigen Passagen zu erreichen. Dadurch nähern sich die Festigungszeiten für Germanin denjenigen für Arsacetin oder Atoxyl, für welche man bekanntlich ungefähr 10 bis 12 Passagen benötigt. Die Autoren kommen auf Grund dieser ihrer Beobachtung zu dem Schluß, daß die phagocytären Kräfte bei dem Festigungsablauf eine bedeutsame Rolle spielen und ihn in erheblichem Maße beeinflussen. Wie später beim Germanin näher ausgeführt wird, beruht die Wirkung dieses Produktes auf einer Ernährungsstörung der Parasiten, welche in solchem geschädigten Zustande der Phagocytose rasch anheimfallen können, um so mehr, als das Germanin nebenbei noch eine „opsoninartige“ Wirkung entfaltet. Wenn man sich vor Augen hält, daß diese ernährungsgestörten Trypanosomen aus dem Organismus des Wirtstieres rasch beseitigt werden, so scheint es ganz klar verständlich, daß nur solche Trypanosomen zum Überimpfen und zur Weiterbehandlung mit Germanin in Betracht kommen, die sich dieser Germaninwirkung weitgehend entzogen haben, das heißt, die während der Einwirkungszeit relativ wenig durch das Medikament geschädigt worden waren.

Rapid-Festigung bei Trypanosomen

Dies kann aber nur der Fall sein, wenn relativ wenig Germanin zum Einsatz gelangt, da sonst die Phagocytose zu groß wird. In den blockierten Tieren dagegen ist die Phagocytose und die opsoninartige Wirkung des Germanins praktisch völlig unterbunden. Die Trypanosomen stehen viel länger unter der Germaninwirkung und, was nicht

übersehen werden darf, sie stehen auch höheren Germaninkonzentrationen gegenüber. Aus diesem Grunde darf es nicht wundernehmen, wenn die Festigkeit in den blockierten Tieren anders, das heißt, rascher abläuft. Schon dadurch, daß es *Yorke* und seinen Mitarbeitern gelungen war, die Festigungen auch *in vitro* zu erzielen, ist die beste Gewähr gegeben, daß alle diese Vorgänge in den Warmblütern nur Sekundärreaktionen darstellen, die mit dem Festigungsvorgang an sich nichts zu tun haben, die höchstens infolge der mitwirkenden phagocytären Vorgänge die Dauer der Heilmittleinwirkung abkürzen, dadurch aber den Festigungsverlauf verlängern. Die Arzneifestigung ist demnach ausschließlich eine Reaktion zwischen Parasit und Chemikal und wird von *Yorke* sogar als Mutation bezeichnet. Die Tatsache, daß einzelne Produkte zur Erzielung der Festigung längere Zeit beanspruchen, deutet nur darauf hin, daß bei diesen der Abheilungsprozeß im Warmblüter einen verwickelteren Verlauf nimmt als bei solchen Stoffen, bei denen die Resistenz relativ rasch erreicht wird. *Oesterlin* (14) kommt daher zu der Vermutung, daß die Gewinnung eines arzneiresistenten Stammes ein Bild von der Reaktionsweise der Substanz bietet, insofern, als Stoffen, welche eine rasche Festigung in normalen Tieren zulassen, eine direkt gerichtete, parasitotrope, den anderen dagegen eine mehr indirekte Wirkung zukommt. Die Schnellfestigungsmethode *v. Jancsos* in blockierten Tieren ist selbst das beste Beispiel für eine solche Deutung: Solange die phagocytären Kräfte in den Wirtstieren vorhanden sind, die Trypanosomen also vom Germanin nicht abgetötet, sondern nur soweit geschädigt werden, daß die opsoninartige Wirkung einsetzen kann, solange ist die Bildung des festen Stammes erschwert. Blockiert man aber die Muriden und transformiert man dadurch die Germaninwirkung zu einem ganz primitiven Desinfektionsvorgang, so ändert sich schlagartig der Festigungsverlauf, er ist in wenigen Passagen total.

Die beiden nahe mit Germanin verwandten Farbstoffe dagegen, Trypanblau und Trypanrot, weisen diese opsoninartige Wirkung wie Germanin nicht auf, sie haben keine spezifische Affinität zum Serum, keine lange prophylaktische Wirkung, sie wirken wahrscheinlich viel ausgeprägter ohne Zutun des Wirtstieres, sie erlauben daher eine rasche Festigung in wenigen Passagen, die dann, infolge der chemischen Verwandtschaft und der Ähnlichkeit der Angriffspunkte auf die Trypanosomen, auch gleichzeitig eine Germaninfestigkeit wird. Wir wissen bis heute über die Wirkungsweise dieser Farbstoffe noch gar nichts. Wir wissen nur, daß sie keine Affinität zu den Eiweißprodukten des Serums haben und es ist zu vermuten, daß ihre Wirkung mit derjenigen

des Germanins auf den Zuckerstoffwechsel übereinstimmt. Es wäre interessant nachzuprüfen, ob dies tatsächlich der Fall ist und es wäre wichtig zu untersuchen, wie diese Farbstoffe sich bei der Festigung in blockierten Tieren verhalten.

Überträgt man diese Vorstellung auf die Festigung in der Arsenreihe, so lassen sich auch hierfür analoge Betrachtungen anstellen. Atoxyl, Arsacetin, Tryparsamid und ähnliche Arsinsäuren sind auch im Serum in niedermolekularer Form vorhanden, ihre Wirkung klingt rasch ab, spezifische Reizwirkungen sind bei ihnen nicht nachgewiesen worden. Ihre Wirkung scheint also ausgeprägt parasitotrop zu sein, wobei außer acht gelassen wird, ob diese Arsinsäuren als solche oder erst nach einer Umwandlung in der Trypanosomenzelle zu Arsinoxiden zur Wirkung kommen. Die Arsenobenzole dagegen sind nach den Untersuchungen von *Bauer* immer in kolloider Form im Serum vorhanden, ihre Wirkung ist ohne Zweifel von der Funktionstüchtigkeit des phagozytären Apparates abhängig und damit liegt bei ihrer Wirkung sehr wahrscheinlich eine kombinierte — also direkte und indirekte — Reaktionsweise vor. Aus diesen Betrachtungen heraus müßte sich also eine Festigung mit Salvarsan oder mit Arsenophenylglycin durch vorherige Blockierung der Tiere ebenso rasch erzielen lassen, wie eine solche mit Arsacetin oder Atoxyl. Es ist bedauerlich, daß diese Untersuchung noch nicht in Angriff genommen worden ist. Sie würde eine bedeutsame Aufklärung bedeuten und vielleicht eine Methode, den Wirkungsmechanismus einzelner Präparate aufzuhellen. Man hat bis in die heutige Zeit die Arzneifestigkeit dazu benützt, um über die verschiedenartigen Chemozeptoren der einzelnen Substanzen ein Bild zu erhalten, da die Meinung vertreten war, daß durch eine Arzneifestigung die entsprechenden Haptophore der Parasiten „eingezogen“ werden würden. Wenn eine andere Substanz dann immer noch eine Wirkung zu entfalten vermochte, so schien es also, als ob dieser anderen Substanz ein anderer Chemozeptor zur Verfügung stände. *Schnitzer* hat dieses Bild der Chemozeptoren besonders ausgebaut (2), aber es erhebt sich die Frage, ob solche Abbildungen heute noch zu recht bestehen, nachdem sämtliche von *Ehrlich* aufgestellten Acetikozeptoren, Nutrizzeptoren und andere keine Existenzberechtigung mehr auf Grund synthetischer Präparate besitzen. Die endgültige Tatsache, daß eine Festigkeit gegen Atoxyl mit jeder anderen Arsinsäure oder Arsenoverbindung (außer Arsenophenylglycin) erreicht werden kann, daß eine Germaninfestigkeit auch mit Trypanblau erzielt wird und daß selbst Stibinsäuren eine Festigkeit gegen Salvarsan erzielen lassen, deutet vielmehr darauf hin,

Über den
Verlauf der
Festigungen

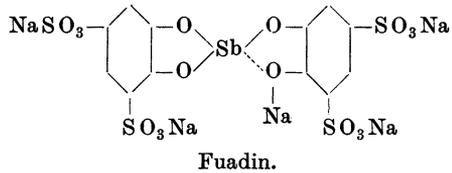
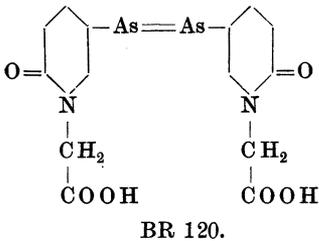
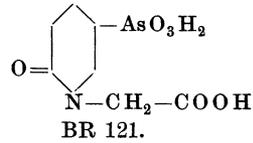
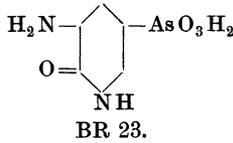
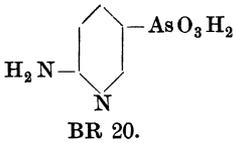
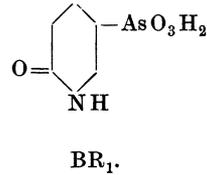
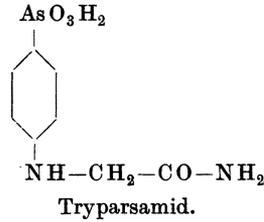
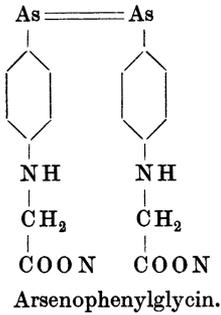
daß diesen Präparaten ein gemeinschaftlicher Angriffspunkt in den Erregern zukommt, der mehr oder weniger schnell, je nach Wirkungsweise der Präparate, außer Funktion gesetzt wird, vielleicht auch von den gefestigten Erregern geschützt wird. Je spezifischer in solchen Fällen die parasitotrope Wirkung abläuft, je weniger der Wirtstierorganismus die Abtötung der Parasiten unterstützt, um so rascher selbstverständlich reagieren die Parasiten auf diese Substanz, um so eher tritt die erwartete Festigung ein. Diese Betrachtung ließe darauf schließen, daß dem Arsenophenyglycin eine besonders starke organotrope und eine nur wenig parasitotrope Wirkung eigen ist, eine Vermutung, die sich durch andere Beobachtungen zwar noch festigen läßt, deren Beweis allerdings noch aussteht. Auf diesen Punkt wird später nochmals eingegangen (S. 120).

Dubois (28) hat versucht, die Arsanilsäure durch die p-Aminobenzoessäure zu ersetzen und mit dieser unwirksamen aromatischen Aminosäure bei Trypanosomen eine Atoxylresistenz zu erzielen. Aber selbst in der Zeit von 4 Monaten, während welcher 25 Passagen und 82 Injektionen vorgenommen wurden, ließ sich keine Änderung des benutzten Trypanosomenstammes nachweisen. Auch kann er die Resultate von *Yorke* bestätigen, nämlich, daß die Atoxylresistenz auf Stibenyl und Trypaflavin übergreift (29). Interessant ist übrigens auch noch die Feststellung von *Singer* und *Fischl*, daß die unwirksamen Akridin-farbstoffe Atebrin und Rivanol (30) nicht bloß keine Festigung gegen Trypaflavin z. B. erzielen lassen (über die Ähnlichkeit von Atebrin, Rivanol und Trypaflavin siehe S. 140), sondern daß die Aufnahmefähigkeit der Parasiten für die Produkte noch zunimmt, während beim Festigungsverlauf eine Abnahme der Speicherung zu beobachten ist. Die Photosensibilität der beladenen Trypanosomen bleibt dabei bestehen, eine Arzneiwirkung tritt dagegen trotz erhöhter Speicherung nie auf.

Festigungs-
versuche mit
Pyridin-
arsen-
derivaten

Aber während bisher alle diese Festigungsversuche mit Benzolderivaten des Arsens durchgeführt worden sind, beschäftigten sich *Schlossberger* und *Schüffner* (31, 32) mit Versuchen, die eine Festigung gegen Arsenopyridine und Pyridinarsinsäuren zum Gegenstand hatten. Die zahlreichen chemischen und chemotherapeutischen Studien von *Binz* und seiner Schule haben eine große Anzahl neuer Pyridin-Arsenverbindungen kennen lernen lassen, welche zwar bis jetzt keinen Eingang in die praktische Therapie finden konnten, trotzdem aber ohne Zweifel in wissenschaftlicher Beziehung sehr interessant sind (33—38). *Schlossberger* und *Schüffner* benützten bei diesen Studien folgende Substanzen von *Binz*: BR 1 = 2-Pyridon-5-arsinsäure; BR 20 = 2-Aminopyridin-

5-arsinsäure; BR 23 = 3-Amino-2-Pyridon-5-arsinsäure; BR 120 = NN'-Essigsäure-55'-arseno-22'-Pyridon; BR 121 = 2-Pyridon-N-essigsäure-5-arsinsäure. Ferner Arsenophenylglycin, Tryparsamid, und Sdt. 355, ein Arsenostiboderivat von *H. Schmidt*, Elberfeld, welches den Arsenophenylglycinrest enthält. Die ganze Formel dieses Präparats ist unbekannt.



Schließlich noch Germanin und Trypaflavin. Die Arbeit von *Schüffner* und *Schlossberger* ist in mehrfacher Hinsicht interessant. Während *Ehrlich* auf Grund seiner Beobachtungen zu der Ansicht gelangte, daß die Wirkung des Arsenophenylglycins durch die Arsen- und die Essigsäuregruppe bedingt ist, welchen beiden Radikalen der entsprechende „Arsenzoceptor“ und „Acetikoceptor“ in den Parasiten gegenüberstehen, geht aus den Befunden dieser Arbeit hervor, daß diese „Regel“ weder für Arsenostiboverbindungen noch für Pyridin-

arsinsäuren zutrifft, da gerade die Präparate BR 120 und BR 121 überhaupt keine trypanocide Wirkung besitzen, obgleich doch eine besonders günstige zu erwarten gewesen wäre. *Schlossberger* und *Schüffner* festigen nun einen Stamm Tryp. brucei nach üblicher Methodik gegen Tryparsamid und gegen BR 1. Der Vergleich dieser beiden neuen Stämme gegen die genannten Präparate fördert die Tatsache zutage, daß die Festigung gegen die Benzolarsinsäure auf die Pyridinverbindungen und die Festigung gegen BR 1 auf die Benzolarsenverbindungen übergreift. Allerdings sind noch einige kleine Differenzen vorhanden, die zeigen, daß keine völlige Identität vorhanden ist. Auffallend ist auch, daß die Tryparsamidfestigung auf die Germaninempfindlichkeit Einfluß hat, was *Yorke* nicht hatte beobachten können, ebenso hat sich das Verhalten des Stammes gegen Brechweinstein verändert. Wie aus der Tabelle hervorgeht, die der genannten Arbeit entnommen ist, wird der BR 1-feste Stamm immer noch wenig von BR 1 beeinflusst, da die maximale Dosis eine kleine Lebensverlängerung hervorruft, während dies beim tryparsamidfesten Stamm mit Tryparsamid nicht der Fall ist. In der Tat erweist sich der tryparsamidfeste Stamm auch gegen Arsenophenylglycin, Fuadin und BR 23 fester wie der BR 1-feste. Germanin und Brechweinstein dagegen verhalten sich gerade umgekehrt. Schon daß überhaupt eine Änderung des Verhaltens gegen diese beiden letztgenannten Präparate durch die Festigung eingetreten ist, steht in einem Gegensatz zu dem Befunde von *Yorke*, so daß wir diese Ergebnisse ohne Erklärungsmöglichkeiten akzeptieren müssen. Immerhin geht aus der Arbeit hervor, daß sich die Festigkeiten nicht bedeutend unterscheiden und daß die Angriffspunkte der Pyridinarsinsäuren und der Benzolarsinsäuren nicht sehr verschieden sein können. *Schlossberger* und *Schüffner* vermuten, da die höhere Wirksamkeit gerade den Pyridonverbindungen zukommt, daß diese Konfiguration vielleicht mit einem „sekundären Haptophor“ in Zusammenhang stehen könnte. Man könnte aber auch daran denken, daß diese Pyridonkonfiguration etwas andere Löslichkeits- und damit Resorptionsunterschiede bedingt, die einen Einfluß auf die Verteilung in den einzelnen Organen nach sich ziehen. *Naito* und *Oka* (39) haben mit Orsanine (2-Oxy-4-Acetaminophenylarsinsäure), das auch *Fourneau* 270 genannt wird, Festigungsversuche bei *Nagana brucei* durchgeführt und stellen ebenfalls fest, daß der Festigungsverlauf mit Orsanine bedeutend rascher vor sich geht, wie mit Neosalvarsan. Der erhaltene Stamm erwies sich gegen Arsinsäuren fest, nicht dagegen gegen Arsenophenylglycin, Germanin. Die Pyridinarsenverbindungen BR 1, BR 23 sowie Trypaflavin und Myosalvarsan

vermochten keine Wirkung mehr zu entfalten. Also auch in diesen Versuchen griff die Benzolarsinsäurefestigkeit auf die Pyridinderivate über.

Präparat pro 20 g Maus		Ergebnisse der therapeutischen Versuche in g pro 20 g Maus					
Bezeichnung	Dosis tolerata	Ausgangsstamm		Nagana, BR 1-fest		Nagana, tryparsamidfest	
Tryparsamid . . .	1/50	1/200	† ₁₀	1/100	† ₅		
		1/150	überlebt	1/50	† ₆	1/50	† ₄
BR 1	1/15	1/40	überlebt	1/20	† ₅	1/20	† ₇
				1/15	† ₇	1/15	† ₂₈
BR 20	1/60	1/150	† ₄				
		1/120	überlebt	1/60	† ₃	1/60	† ₃
BR 23	1/30	1/60	† ₁₁				
		1/30	überlebt	1/30	† ₁₂	1/60	† ₉
						1/30	überlebt
BR 120	1/500	1/1000	† ₃	1/1000	† ₃	1/1000	† ₃
		1/500	† ₂	1/500	† ₃	1/500	† ₃
BR 121	1/20	1/20	† ₃	1/20	† ₃	1/20	† ₃
Arsenophenylglyzin	1/160bis						
	1/200	1/1280	† ₉	1/640	† ₆	1/640	† ₁₀
		1/640	überlebt	1/320	† ₁₈	1/320	überlebt
Sdt. 355	1/1000	1/2000	† ₁₃	1/2000	† ₁₂	1/2000	† ₁₀
		1/1000	überlebt	1/1000	überlebt	1/1000	überlebt
Trypaflavin . . .	1/2500	1/4000	† ₈				
		1/3000	überlebt	1/2500	† ₆	1/2500	† ₄
Germanin	1/100	1/20000	† ₁₃	1/80000	† ₁₂	1/40000	† ₁₆
		1/10000	† ₁₉	1/40000	überlebt	1/20000	überlebt
Brechweinstein . .	1/2000	1/4000	überlebt	1/4000	† ₁₄	1/4000	† ₄
				1/2000	überlebt	1/2000	† ₁₀
Fuadin	1/30	1/60	† ₁₁				
		1/30	überlebt	1/30	† ₁₂	1/60	† ₉
						1/30	überlebt
Kontrollen . . .	—		† ₂ — † ₄		† ₂ — † ₅		† ₂ — † ₄

In der Tabelle bedeutet: †₂ = gestorben nach 2 Tagen, †₈ = gestorben nach 8 Tagen.

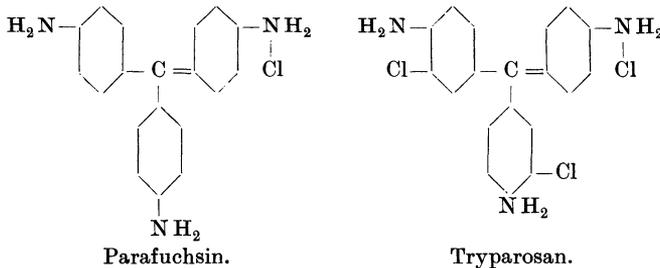
Bei anderen protozoischen Infektionen, die hier interessieren, wurden keine völligen Arzneifestigungen beobachtet. Zwar war es *Kritschewski* und *Rubinstein* (40) gelungen, in Flachszeisigen bei *Malaria praecox* eine kleine Chininresistenz zu erzielen, aber diese Resistenz konnte nie in eine völlige Festigung verwandelt werden. Es traten in dem behandelten Stamme nur kleine Differenzen der Verzögerungstage auf. *Nauck* (41), der mit Rhesus- und Cynomolgusaffen und *Plasmodium knowlesi* gearbeitet hat, konnte ebenfalls eine gewisse Festigung gegen

Festigungen
bei Malaria-
parasiten

Chinin konstatieren, die auch auf Plasmochin übergriff. Dagegen konnte er eine Atebrinfestigkeit nie beobachten. Praktisch scheint das Problem der Malariafestigkeit auch keinerlei Bedeutung zu haben, da es in der Humantherapie nie ernsthafte Schwierigkeiten bereitet hat.

Aufnahme
der Heil-
mittel durch
gefestigte
Trypano-
somen

In ein neues Stadium gelangte das Problem der Arzneifestigkeit, als der Nachweis gelungen war, daß die arzneifesten Parasiten bedeutend weniger Chemotherapeuticum zu speichern vermögen, wie die nicht-gefestigten Stämme¹. Diese Beobachtung gelang zum ersten Male *v. Jancso* bei fluoreszierenden Akridinverbindungen und wurde später auch auf verschiedene Arsenpräparate ausgedehnt (*Singer, Fischl*). *Feldt* hat dann auch den Nachweis des Goldes in Spirochäten untersucht, mußte aber konstatieren, daß zwischen arzneifesten und normalen Stämmen hinsichtlich dieser Goldspeicherung kein Unterschied besteht. Diese Angaben sind andererseits von *Fischl* angezweifelt worden, so daß über einige spezielle Fälle noch kein endgültiges Urteil gegeben werden kann. Im großen ganzen aber, bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, liegen die Verhältnisse immer so, daß die arzneifesten Parasiten weniger von denjenigen Substanzen in ihr Zellsystem aufnehmen, gegen welche sie gefestigt sind. Das heißt also, daß alle gegen Atoxyl gefestigten Trypanosomen weniger Atoxyl, Arsacetin, Holarzol, Neosalvarsan oder Trypaflavin speichern, während die germanifesten Trypanosomen weniger Trypanblau oder Trypanrot aufnehmen. Die parafuchsinfesten dagegen speichern weniger Parafuchsin oder Tryparosan, das Chlorderivat des Parafuchsin.



Dagegen beeinflusst die Parafuchsinfestigkeit die Aufnahme des Trypaflavins nicht oder umgekehrt. Nur hinsichtlich der Substanzen Germanin-Trypaflavin ist ein Synergismus festgestellt worden. *Leupold* (15) hatte erstmalig beobachtet, daß eine Kombinationsbehandlung von

*) Die Methodik dieser Untersuchungen sowie die dazugehörige Literatur ist in Teil II des Buches, unter „Nachweis der Chemotherapeutica in den Parasiten“ angegeben.

Trypanosomen mit Germanin-Trypaflavin eine Empfindlichkeitssteigerung der Parasiten gegen Germanin verursacht und *v. Jancso* (16) findet, daß ein trypaflavinfechter Stamm auf Germanin leichter anspricht. Da er das gleiche Phänomen bei einem arsenfesten Stamm nicht beobachten kann — er geht auf diese Unterschiede in der zitierten Arbeit leider nicht ein — und da nach den Untersuchungen von *Yorke* zwischen einem trypaflavin- und einem arsenfesten Stamm keine Unterschiede bestehen, so sind diese Resultate vorläufig nicht zu vereinigen. Sehen wir daher von solchen noch unerklärlichen Befunden ab, so bleibt jedenfalls die Tatsache bestehen, daß die Festigkeit eines Trypanosomenstammes dadurch zum Ausdruck kommt, daß die Parasiten jene Substanzen in nur untergeordnetem Maße zu speichern vermögen, gegen welche die Festigkeit gerichtet ist. Wie ausgeprägt diese Unterschiede tatsächlich sind, hat *v. Jancso* analytisch gemessen: Normale Trypanosomen (trocken) speichern pro 100 mg 1,1 mg Trypaflavin, trypaflavinfechte Parasiten dagegen nur 0,0265 mg, während salvarsanfechte Erreger etwa 0,035 mg aufnehmen können. Analog verhält es sich mit der Aufnahme von Arsenerivaten, was besonders von *Singer* und *Fischl* untersucht worden ist oder mit der Speicherung der Styrylchinoline, die ebenfalls von arsenfesten Erregern nur in kleinsten Mengen gebunden werden. Allerdings finden die Autoren auch in den gefestigten Stämmen immer noch kleine Mengen der Chemotherapeutica.

Die chemotherapeutische Interferenz ist in ihren Erscheinungen mit der Arzneifestigkeit verwandt. Erstmalig wurde diese Interferenz von *Morgenroth* und *Rosenthal* beobachtet, welche konstatierten, daß die trypanocide Wirkung des Brechweinsteins durch Kaliumhexatantalat aufgehoben werden kann. Im Prinzip versteht man unter der chemotherapeutischen Interferenz das Phänomen, daß unwirksame oder schlecht wirksame Substanzen die Wirkungen gut wirksamer ganz oder teilweise aufheben können.

Die chemotherapeutische Interferenz

In neuerer Zeit hat auch dieses Problem recht vielseitig interessiert und mannigfache Bearbeitung erfahren.

Man unterscheidet bei diesem Interferenzphänomen ganz verschiedene Interferenzpaare, vor allem folgende:

Die verschiedenen Typen der Interferenz

1. Brechweinstein-Kaliumhexatantalat.
2. Arsinoxyde-Sulphydrylverbindungen.
3. Trypaflavin-Parafuchsin bzw. Arsinsäuren-Parafuchsin.
4. Arsenverbindungen-Kaliumhexatantalat.
5. Arsinoxyde-Redoxfarbstoffe.
6. Styrylchinoline unter sich bzw. Styrylchinoline-Akridiniumsalze.

Brechweinstein-
Kalium-
hexatantalat

1. Die chemotherapeutische Interferenz Brechweinstein-Kalium-hexatantalat (17) tritt immer ein, wenn die beiden Stoffe als Mischung gemeinsam oder getrennt durch ein kurzes Intervall verabreicht werden. Dieses Intervall darf höchstens 4 Stunden betragen. Es ist nun auffällig, daß diese Zeit von 4 Stunden mit der prophylaktischen Wirkung des Brechweinsteins, die ebenfalls nur wenige Stunden beträgt, zusammenfällt. *Morgenroth* und *Rosenthal* haben weiterhin beobachtet, daß das Tantalat außer der Interferenzwirkung die Fähigkeit besitzt, die toxische Wirkung des Brechweinsteins herabzusetzen. Aber diese entgiftende Wirkung des Tantalats erlischt schon nach einem Intervall von über 2 Stunden. Das bedeutet, daß die Interferenzwirkung länger anhält wie die entgiftende Wirkung. Um eine Klärung dieser sicher recht verwickelten Verhältnisse anzustreben, müssen verschiedene Punkte beachtet werden. Der Brechweinstein ist beim p_H der Körpersäfte nicht stabil. Bei intravenöser Verabreichung zersetzt er sich in kurzer Zeit unter Bildung von Antimonoxyd. Diese Abscheidung von Oxyd geht bekanntlich auch schon im Reagensglas vor sich und es ist anzunehmen, daß dieses ausscheidende Antimonoxyd im Organismus durch anwesende Serumkolloide eine Zeitlang in Lösung gehalten wird oder daß es durch Sulfhydrylgruppen chemisch gebunden wird. Jedenfalls hat man eine Vielzahl von Antimonformen vorliegen, von denen gar nicht bekannt ist, welcher davon man eigentlich die chemotherapeutische Wirkung zu verdanken hat. Die kurze Prophylaxewirkung des Brechweinsteins und die Tatsache, daß dieser bei kräftigen Infektionen besser wirkt als bei schwachen, deutet immerhin darauf hin, daß das Antimon sehr rasch aus der Blutbahn verschwindet und daß die erwähnten neuen Bildungsformen einer raschen Eliminierung unterliegen. Nun geben aber *Rosenthal* und *Morgenroth* selbst an, daß Brechweinstein mit Hexatantalat eine chemische Reaktion eingeht, die aber immer noch nicht, bis auf den heutigen Tag, untersucht worden ist. Bringt man eine Brechweinsteinlösung mit Kaliumhexatantalatlösung zusammen, so scheidet sich in der Kälte langsam, in der Wärme augenblicklich, ein Niederschlag unbekannter Konstitution aus. Es liegt kein Grund vor anzunehmen, daß diese Reaktion im Körper ausbleibt. Wenn nun aber die entgiftende Wirkung des Tantalats auf dieser Reaktion beruhen sollte, so erscheint es allerdings auf den ersten Augenblick erstaunlich, daß die Interferenzwirkung länger dauert, wie die entgiftende Wirkung. Man sieht hier recht schwer durch, weil man noch nicht weiß, ob der Brechweinstein in unveränderter oder in veränderter Form trypanocid ist. *Erhardt* (18) neigt allerdings zu der ersten Ansicht,

indem er die Meinung vertritt, daß das Antimonyltartrat aus d-Weinsäure und jenes aus l-Weinsäure verschiedene Wirkungen haben müsse. Trypanosomenversuche von *Oesterlin* (unveröffentlicht) haben aber solche Differenzen nicht erkennen lassen. Andererseits ist aber schon länger bekannt, daß Brechweinstein eine lebhaftere Phagocytose verursacht und dieser Effekt bedeutet, daß Brechweinstein eine Reizwirkung auf die phagocytären Elemente besitzt. Demnach muß man die Brechweinsteinwirkung aufteilen in eine direkt gerichtete, parasitotrope und eine indirekte, über den Phagocytoseapparat des Wirtes. Nun besitzt, wie *Oesterlin* gefunden hat, Kaliumhexatantalat noch eine biologische Wirkung, die bisher übersehen wurde: Es vermag die phagocytären Kräfte zu lähmen. Zieht man diese Wirkung noch in Betracht, so wäre das Kaliumhexatantalat nicht nur in stände, einen Teil des Brechweinsteins infolge gegenseitiger chemischer Reaktion außer Funktion zu setzen, sondern auch noch seine sekundäre Wirkung auf den Wirt mindestens abzuschwächen. Diese zweite Eigenschaft könnte es vielleicht erklärbar machen, warum das Intervall der Interferenz größer ist als das Intervall bei der entgiftenden Wirkung. Für diese mehr indirekt gerichtete Brechweinsteinwirkung spricht fernerhin die Tatsache, daß das Präparat die Trypanosomen im Liquor nicht angreift und weiterhin, in Übereinstimmung mit der vorher geäußerten Theorie, daß eine Brechweinsteinfestigung sich ohne weiteres nicht erzielen läßt. Im Grunde genommen liegt hier eine gewisse Analogie vor mit den Versuchen *N. v. Jancsos*, der die Germaninwirkung durch Blockierung verlangsamen konnte. Der Unterschied besteht nur darin, daß das Germanin nicht aus dem Kreislauf verschwindet, demgemäß eine sehr lange Wirkungsmöglichkeit besitzt, während der Brechweinstein in seiner Zersetzlichkeit in wenigen Stunden aus der Blutbahn verschwunden ist. Unter diesen Gesichtspunkten wäre es sicher interessant zu untersuchen, wie sich eine Brechweinsteinfestigung bei blockierten Tieren abspielt, theoretisch wäre eine solche zu erwarten, wengleich das Moment der kurzen Wirkungsdauer des Präparates nicht vorteilhaft ins Gewicht fällt. In diesem Zusammenhang wäre an stabilere Komplexsalze zu denken, vor allem an Fuadin und an Anthiomaline; mit diesen beiden Stoffen sind allerdings noch keine Festigungsversuche unternommen worden.

Seite 105

Seite 121

Seite 212

2. Bei der Interferenz Arsinoxyde-Sulphydrylverbindungen (20 bis 22) handelt es sich um einen Effekt, der noch in viel erhöhterem Maße vom zeitlichen Intervall abhängig ist, wie die Interferenz Brechweinstein-Kaliumhexatantalat. Denn schon nach 30 Minuten Intervall

Arsinoxyde-Sulphydrylverbindungen

nimmt die Interferenzwirkung der SH-Verbindungen erheblich ab, das Maximum der Wirkung liegt eigentlich bei 1 Minute Intervall. *Voegtlin* und seine Schule bringen diese Interferenzen in Zusammenhang mit der allgemeinen Erscheinung, daß die SH-Verbindungen, vor allem reduziertes Glutathion, entgiftende Wirkungen beim Warmblüter entfalten können. Obgleich die Wirkung solcher Stoffe mit sehr stark negativem Redoxpotential auf höhere Tiere nicht unbedingt mit dem Verhalten gegen Protozoen verglichen werden kann, so hatte doch die Ansicht *Voegtlin's* manches Bestrickende für sich, weil nachgewiesen werden konnte, daß die Trypanosomen Glutathion zu enthalten scheinen. Merkwürdigerweise wurde aber von den meisten Forschern, die dieses

Seite 191 Interferenzpaar Arsinoxyde-SH-Verbindungen bearbeitet haben, nie erstlich in Betracht gezogen, daß die Arsinoxyde sehr reaktionsfähige Stoffe darstellen und mit großer Reaktionsgeschwindigkeit mit Sulfhydrylverbindungen reagieren können. Denn schon die frische Mischung beider Stoffe kann eine verminderte Wirkung aufweisen. Sicher jedoch tritt dieser Effekt ein, wenn das Gemisch eine Stunde stehen bleibt. Parallel damit tritt auch hier, wie beim Brechweinstein-Tantalat eine Minderung der Toxizität für die Versuchstiere auf. Analog steht es mit der Interferenz Brechweinstein-SH-Verbindungen, die besonders *Schnitzer* (2) beim System Brechweinstein-Thioglykolsäure näher untersucht hat. Bei Verwendung von 2 bzw. 4 %igen Lösungen der Thioglykolsäure (0,5 ccm pro 20 g Maus) und von 0,05 %igen Lösungen des Brechweinsteins (0,4 ccm pro 20 g Maus) tritt die Interferenz nach 1 Stunde Intervall noch sicher, nach 3 Stunden Intervall nur mehr teilweise auf. In Anbetracht der Tatsache, daß die Verbindungen der Thioglykolsäure mit Antimon weniger giftig sind und eine andere chemotherapeutische Wirkung haben, erscheint auch diese Interferenz mit der Umsetzungsmöglichkeit beider Substanzen zusammenzuhängen. Allerdings kommt noch der Faktor des Redoxpotentials dazu, der nach den neuesten Untersuchungen von *Kollath* und *Erhardt* (23) eine sehr maßgebliche und bisher unbekannte Rolle zu spielen scheint. Diese Autoren wiesen nach, daß Antimonkomplexsalze bei bestimmten Würmern *in vitro* ganz verschieden starke Wirkungen entfalten können, je nach dem Redoxpotential des Nährbodens. Zweifellos wird durch die Applikation von Thioglykolsäure der Redoxwert des Blutes der Maus für kurze Zeit verschoben und da die aeroben und anaeroben Vorgänge, welche die Lebenstätigkeit der Parasiten bedingen, nichts anderes als die Ausnutzung bestimmter Potentialdifferenzen darstellen, so wird diese Ausnutzungsmöglichkeit mit der Änderung des Redoxwertes

des Nährbodens sich ebenfalls ändern. Demnach erscheinen die Interferenzeffekte mit Sulfhydrylverbindungen einen viel verwickelteren Charakter zu besitzen, als man anfänglich angenommen hat und in mancher Hinsicht eine Art gekoppelte Reaktionen darzustellen, die sich in den fermentativen Reaktionen der Trypanosomen abspielen. Vielleicht bringen auf diesem Gebiete systematische Versuche über den aeroben und anaeroben Stoffwechsel der Parasiten etwas Licht in die Verhältnisse. *Oelkers* und *Vincke* haben dazu schon einen bedeutsamen Anfang gemacht (24), indem sie feststellten, daß Brechweinstein die Zellatmung hemmt und die Reduktion der Oxalessigsäure zu vermindern vermag.

3. Am wenigsten aufgeklärt und erklärbar erscheint dagegen das Verhalten des Interferenzpaares Parafuchsin-Trypaflavin. Eine Reaktion der beiden Farbstoffe scheidet von vornherein aus. Die biologische Untersuchung förderte die Erscheinung zutage, daß die Vorbehandlung von Trypanosomen mit Parafuchsin die Aufnahme von Trypaflavin in die Parasiten verhindert, d. h. abschwächt. Mit dieser verminderten Resorptionsfähigkeit der Trypanosomen geht eine Minderung der chemotherapeutischen Wirkung des Trypaflavins einher. Analog verhalten sich Arsinsäuren an Stelle des Trypaflavins (25 bis 27). *Oesterlin* (14) hat diese Befunde damit zu erklären versucht, daß er die analytische Bestimmungsmöglichkeit des Trypaflavins bei Anwesenheit von Parafuchsin in Abrede stellte, weil nach seinen Messungen die Fluoreszenzemission des Trypaflavins mit der Absorption des Parafuchsins zusammenfällt und die bisherigen Methoden *Hasskos* (27) gerade die Fluoreszenzhelligkeit als Kriterium des Trypaflavingehaltes benutzten. Nach unveröffentlichten Versuchen *Oesterlins* läßt sich sein früherer Standpunkt aber nicht aufrecht erhalten. Unter Verwendung des *Pulfrich*-Photometers und den Filtern S. 55 und S. 43 läßt sich eine Trennung von Trypaflavin und Parafuchsin bis 0,1 mg-% der Lösungen durchführen. Dabei ergab sich in der Tat, daß die parafuchsinbehandelten Trypanosomen weniger Trypaflavin speichern wie die normalen Trypanosomen.

Parafuchsin-
Trypaflavin

Demgemäß kann die Interferenzwirkung des Parafuchsins auf die Trypaflavinwirkung vorläufig nur, wie das *v. Jancso* schon sehr frühzeitig vermutet hat, damit erklärt werden, daß durch die Resorption des Parafuchsins die Permeabilitätsverhältnisse der Trypanosomen geändert werden. Da die parafuchsinfesten Trypanosomen noch von Trypaflavin und die trypaflavinfesten noch von Parafuchsin angegriffen werden, so besitzen diese beiden Chemotherapeutica ohne Zweifel ver-

schiedene Angriffspunkte in der Zelle. Dessenungeachtet aber ist ihnen das Phänomen gemeinsam, den Blepharoplasten der Erreger zum Verschwinden zu bringen. Dieses von *Werbitzki* (42) zuerst beobachtete Phänomen hat später *Kudicke* (43) bei Tryp. Lewisi genauer untersucht und festgestellt, daß bei dem Blepharoplastenschwund eine Wanderung des Organs gegen die Kernmasse zu statthat. Der Organschwund tritt bei allen Trypanosomenstämmen, auch bei germanin-trypanblau- oder brechweinsteinfesten auf. Diese Eigenschaft, den Blepharoplasten zum Verschwinden zu bringen bzw. seine färberische Darstellung nicht mehr möglich zu machen, ist allen Farbstoffen der Di- und Triphenylmethanreihe sowie den orthochinoiden Produkten wie Pyronin und Trypaflavin eigen. Die Ursache dieser Wirkung ist bisher unbekannt geblieben und die Aufklärung besonders auch dadurch erschwert, daß die Funktion des Blepharoplasten noch nicht klar erkannt werden konnte. Da die Festigungen gegen Trypaflavin und Parafuchsin nicht identisch sind, so ist wahrscheinlich der Blepharoplastenschwund eine Erscheinung, die mit dem Festigungsverlauf selbst nichts zu tun hat. Die Permeabilitätsänderungen der Trypanosomenzelle, welche nach der Einwirkung des Parafuchsins resultieren, halten jedoch nur an, solange noch der Farbstoff in der Trypanosomenzelle vorhanden ist. Der Effekt erinnert an eine Beobachtung von *Wilbrandt* (44). Dieser stellte fest, daß die Hämolyse der roten Blutkörperchen dadurch verändert wird, daß die Erythrocyten einem Fermentgift ausgesetzt werden. Besonders wirksam in dieser Hinsicht waren Jodessigsäure, Natriumfluorid und Natriumcyanid. Aber während die Wirkung des Natriumfluorids durch Methylenblau wieder reversibel gemacht werden konnte, gelang der analoge Effekt bei Natriumcyanid und Jodessigsäure nicht. Dies hängt damit zusammen, daß die Angriffspunkte des Fluorids andere sind als diejenigen des Cyanids oder Jodacetats. Nur im Falle des Fluorids läßt sich der Fermentaustausch durch Methylenblau als Atmungsferment ersetzen. Auch weist *E. Ponder* (45) darauf hin, daß die Permeabilitätsverhältnisse der Erythrocyten durch photoaktive Körper, wie Eosin, Rose bengale u. a. gestört werden, wobei die Störung anscheinend mit der Photoaktivität in gewisser Beziehung steht. Allerdings tritt dieser Effekt bei den Erythrocyten nur in Kochsalzlösung auf, während die Anwesenheit von Serum oder Plasma die Reaktion verhindert oder in Kochsalzlösung durch diese Eiweißstoffe wieder rückgängig gemacht werden kann. In beiden Fällen handelt es sich um eine typische Membranwirkung, die im ersten Falle durch die Fermenttätigkeit der Zelle gesteuert wird, im zweiten Falle durch das Auftreten eines Oberflächen-

films aus gerichteten Eiweißmolekülen reversibel gemacht werden kann. Vielleicht spielen bei der Interferenz Parafuchsin-Trypaflavin ähnliche oder verwandte Vorgänge eine Rolle. Irgendwelche Untersuchungen in dieser Richtung sind noch nicht durchgeführt worden, obgleich die Mitwirkung der Membran und ihrer Funktionen bei dieser Interferenz schon sehr frühzeitig in Betracht gezogen worden war. Daß die Interferenz tatsächlich nur eine Reaktion *im* Parasiten darstellt, hat neuerdings *Schnitzer* (46) nachgewiesen, indem er die parafuchsin-beladenen Trypanosomen aus dem Versuchstier isolierte, einem anderen Tiere überimpfte und dort das Interferenzphänomen mit Trypaflavin erzeugte. Ein sehr eigentümliches Licht werfen die Ergebnisse von *Hassko* (47) auf diese Interferenzverhältnisse. Aus den Untersuchungen von *Schnitzer* war hervorgegangen, daß der Interferenzeffekt Parafuchsin-Trypaflavin am besten bei einem Zeitintervall von 4 Stunden auftritt. Nun weist aber *Hassko* nach, daß die Speicherung von Trypaflavin oder von Parafuchsin in den Trypanosomen auch bei subcutaner Verabreichung sehr rasch ansteigt, nach 1 Stunde schon den Höhepunkt erreicht hat und dann ebenso rasch wieder absinkt, so daß nach 4 Stunden nur noch kleinste Mengen Farbstoff gespeichert vorliegen. Während z. B. nach 1 Stunde in 27 mg Trypanosomen 0,1 mg Parafuchsin vorhanden sind, können nach 4 Stunden in 19 mg Trypanosomen nur noch 0,0027 mg Farbstoff nachgewiesen werden. Analog verhält sich Trypaflavin, das nach 1 Stunde zu 0,5 mg in 30 mg Trypanosomen vorliegt, nach 4 Stunden dagegen bloß noch zu 0,036 mg in 45 mg Trypanosomen. Demgemäß tritt die Ausscheidung der wirksamen Produkte rasch ein und es ist bisher noch unerklärlich, warum der Interferenzeffekt zu dem Zeitpunkt am auffälligsten abläuft, in welchem nur noch wenig Parafuchsin in den Parasiten verankert liegt. Diese Feststellung *Hasskos* spricht eigentlich ebenfalls für Permeabilitätseffekte, wie sie vorher angeführt worden sind. Analoge Feststellungen hinsichtlich der Speicherung verfolgt *Hassko* dann auch noch bei verwandten Farbstoffen der Fuchsinreihe, wie Methylviolett und Äthylviolett. Prinzipielle Differenzen gegenüber dem Verhalten des Parafuchsins sind aber nicht vorhanden. *Scheff* und *Hassko* (48) haben schließlich das Interferenzphänomen dieser beiden Farbstoffe auch vom Stoffwechselstandpunkte aus untersucht. Durch die Einwirkung von Trypaflavin und von Parafuchsin wird der Zuckerumsatz der Trypanosomen vermindert. Auch der Atmungsquotient wird kleiner. Im Interferenzeffekt dagegen sind diese Minderungen weniger stark. Ihre Resultate sind natürlich nur der Ausdruck der verminderten Heilmittelaufnahme,

die schon auf andere Weise festgestellt werden konnte. Die Autoren vermuten, daß die Produkte besonders auf die wasserstoffübertragenden blausäureunempfindlichen Fermente einwirken und deren Funktion hemmen. Um über diese Verhältnisse allerdings ein klares Bild gewinnen zu können, wäre es notwendig, die fermentativen Fähigkeiten der Trypanosomen etwas genauer zu untersuchen und ihre Fermentfunktionen eingehender zu analysieren. Die zahlreichen Studien bei Bakterien und Hefezellen, die von *Warburg, Lohmann, v. Euler, Szent György* u. a. gemacht wurden, bilden eine außerordentlich günstige Grundlage, um etwas mehr hinter die Stoffwechselfvorgänge der Trypanosomen und deren Beeinflussung durch Chemikalien chemotherapeutischer Art zu kommen.

Arsenoverbindungen-Kaliumhexatantalat

4. Weniger ausgiebig wie die bisherigen Interferenzerscheinungen ist die Interferenz Arsenobenzole-Kaliumhexatantalat bearbeitet worden. Das Phänomen tritt hier bei einem Intervall von 6 Stunden am besten auf und ist nur bei Arsenoverbindungen, nicht Arsinsäuren, vor allem Salvarsan und Arsenophenylglycin zu demonstrieren (2). Es ist besonders auffällig, daß die Interferenz mit Arsinsäuren nicht eintritt und daß auch das Aminooxyphenylarsinoxyd mit Tantalat keinen Effekt aufzeigt. Diese Tatsache spricht eigentlich dagegen, daß Salvarsan als Arsinoxyd wirksam ist, wie das von manchen Forschern angenommen wird. *Oesterlin* (14) hat zum erstenmal darauf hingewiesen, daß gerade jene Arsenobenzole, die eine nur langsame Festigung oder überhaupt keine vollständige Festigung erlauben, den deutlichsten Interferenzeffekt mit Tantalat ergeben. Auf Grund der Untersuchungen *v. Jancsos* hat sich ja beim Germanin gezeigt, daß die Ausschaltung der Abwehrkräfte des Wirtstieres die Festigung rascher erzielen läßt und *Oesterlin* vermutet daher, daß gewisse Zusammenhänge zwischen der Schnelligkeit der Festigung und dem Wirkungsmechanismus vorhanden sein können derart, daß ein rascher Verlauf auf eine parasitotrope, ein langsamer Verlauf auf eine organotrope Wirkung deuten würde. In diesem Falle wäre ein Hemmungseffekt auch dadurch konstruierbar, daß das Tantalat die Abwehrmöglichkeiten des Wirtsorganismus teilweise oder ganz außer Funktion setzt. In der Tat hat sich eine solche Wirkung auch beim Kaliumhexatantalat nachweisen lassen. Spritzt man nämlich Mäusen intravenös Vogelblut ein, so verschwinden diese Erythrocyten sehr schnell wieder aus der Blutbahn. Da die Vogelbluterythrocyten einen großen mit Giemsalösung färbbaren Kern aufweisen, so sind sie sehr leicht im Blutaussstrich zählbar. Behandelt man dagegen die Mäuse vorher mit maximalen Dosen Kaliumhexatantalat,

Seite 105

Seite 114

so dauert das Verschwinden der Vogelbluterythrocyten bedeutend länger. Dieser Effekt ist nur durch eine Störung der phagocytären Elemente deutbar. Wenn nun aber die Wirkung der Arsenobenzole großenteils auf einer organotropen und nur zum kleinen Teil auf einer parasitotropen Wirkung beruht, so ist die Außerkraftsetzung der Abwehrkräfte gleichbedeutend mit einer Minderung der Heilfähigkeit der Präparate. In diesem Falle müßte sich vielleicht auch eine Interferenz Germanin-Hexatantalat ergeben. Versuche in dieser Richtung liegen aber noch nicht vor. *Morgenroth* und *Rosenthal* (17) beschreiben, daß die längere Vorbehandlung der Trypanosomen mit Kaliumtantalat zu einer Resistenz der Parasiten gegen Brechweinstein führt, die sich allerdings nicht zu einer Festigkeit ausbauen ließ, da das Tantalat die Erreger in ihrer Vermehrungstendenz stört. Dagegen wollen diese Autoren eine Brechweinsteinfestigkeit erzielt haben, dadurch, daß sie das Antimonsalz zusammen mit Tantalat verabreicht haben. Nach den Erfahrungen *v. Jancsos* würde es sich hierbei um einen Festigungsverlauf mit teilweise ausgeschaltetem Retikuloendothel handeln, was den bisherigen Anschauungen konform ginge. In Einzelheiten gehende Versuche stehen aber über dieses Interferenzphänomen noch aus.

Seite 115

5. Auf völlig anderer Basis liegen nun die Interferenzerscheinungen, die *N.* und *H. v. Jancso* (49) vor kurzer Zeit ausgearbeitet haben. Sie untersuchen die Wirkung von 3-Amino-4-oxy-phenylarsinoxyd, Fuadin oder Brechweinstein auf Trypanosomen in Gegenwart von Farbstoffen, welche nicht nach ihrer Konstitution, sondern nach ihrem Redoxpotentialwert geordnet worden sind. Die Applikation des Heilmittels geschah immer subcutan, jene des interferierenden Farbstoffes intraperitoneal. Ein zeitliches Intervall zwischen den Applikationen wurde nicht eingefügt. Von 23 Farbstoffen oder anderen Produkten mit bekanntem Redoxwert erwiesen sich etwa neun als mehr oder weniger deutliche Interferenzstoffe und die Redoxwerte aller dieser Produkte lagen vom 0-Punkt nicht weit entfernt. Dabei war es gleichgültig, welche Konstitution dem betreffenden Produkt zukommt. Diese Tatsache ist besonders erstaunlich, weil demnach anzunehmen ist, daß alle diese Körper von den Trypanosomen aufgenommen werden. *Jancso* vermutet nämlich, daß die Interferenzwirkung dadurch zustande kommt, daß diese Farbstoffe als Atmungskatalysatoren in Funktion treten und die durch das Medikament gestörte Atmung solange zu ersetzen wissen, bis die Erreger den kritischen Punkt überwunden haben.

Arsinoxyde-
Redox-
farbstoffe

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Versuchsergebnisse bei diesen Interferenzen der Farbstoffe mit den Arsen- und Antimon-

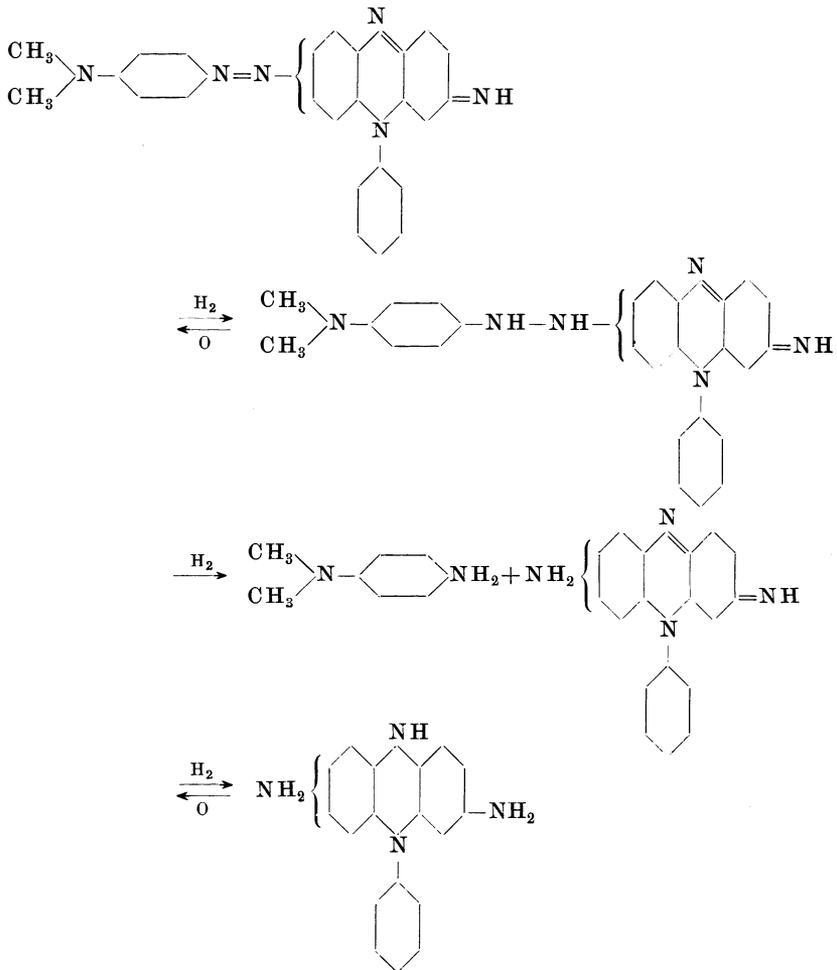
verbindungen. Die Experimente wurden an Ratten durchgeführt, welche im Höhepunkt der Infektion mit dem Farbstoff und dem Heilmittel, kurz nacheinander, behandelt worden sind.

Farbstoff	Redoxwert	Arsinoxyd	Antimon III
<i>p</i> -Chinon	+ 271	++	++
2, 6-Dibromphenol-indophenol	+ 217	0	0
o-Kresol-indophenol	+ 181	0	0
1-Naphtol-2-sulfonat-indo- 2, 6-Dichlorphenol	+ 119	0	±
Toluylenblau	+ 115	++	++
Thionin	+ 62	++	++
Kresylblau	+ 47	+++	+++
Gallocyanin	+ 21	++	+++
Methylenblau	+ 11	++	++
Toluidinblau	+ 11	++++	++++
Azur I	+ 11	++++	++++
Pyocyanin	- 34	+	+
Janusgrün	- 35	++	++
Indigotetrasulfonat	- 46	0	0
Äthylcapriblau	- 50	±	+
Indigotrisulfonat	- 81	0	0
Nilblau	- 122	0	0
Indigodisulfonat	- 125	0	0
Gallophenin	- 142	0	0
Kresylviolett	- 167	0	0
Phenosafranin	- 252	0	0
Rosindulin	- 281	0	0
Neutralrot	- 330	0	0

Als weitere Substanzen mit bestimmbarer Redoxwerte wurden ferner Alloxan, Ascorbinsäure, Brenzkatechin und Pyrogallol geprüft und auch bei diesen Stoffen wurden Interferenzen beobachtet. Allerdings ist es merkwürdig, daß Hydrochinon keinen besseren Effekt gibt wie Chinon, obgleich das letztere infolge seiner Toxizität nur in sehr kleiner Menge verabfolgt werden kann. Beim Vorhandensein eines Redoxzustandes sollten aber solche Differenzen nicht auftreten. Bemerkenswerterweise läßt sich der Interferenzeffekt auch *in vitro* durchführen, was durch die rasche Wirkung des Arsinoxyds *in vitro* sehr gut zu demonstrieren ist. *N.* und *H. v. Jancso* erklären sich die Interferenzerscheinung so, daß die fermentschädigende Wirkung der Metallverbindungen durch die Verabreichung einer Substanz mit atmungsfermentähnlichen Wirkungen dadurch ausgeglichen wird, daß diese Farbstoffe eine Zeitlang die Fermentfunktionen übernehmen, so daß die Parasiten in den Stand versetzt werden, unter Aufrechterhaltung ihrer vitalen Prozesse die Metallverbindungen zu entgiften oder aus-

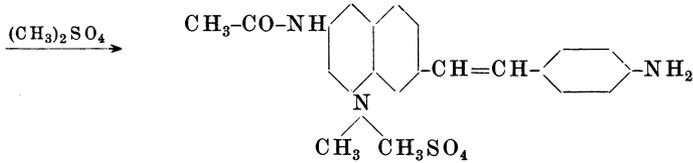
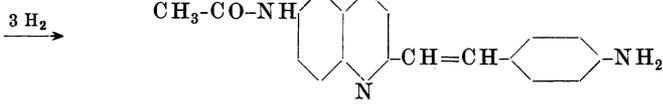
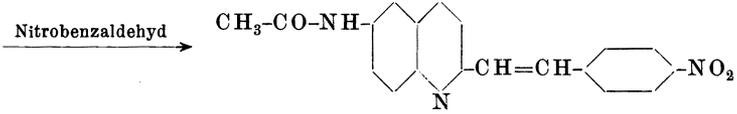
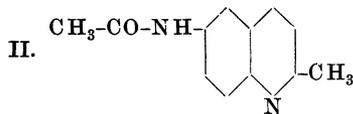
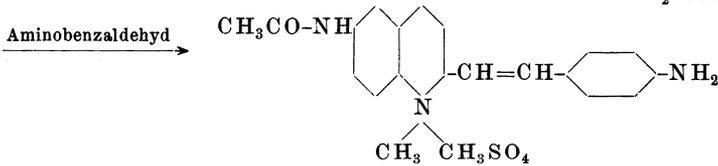
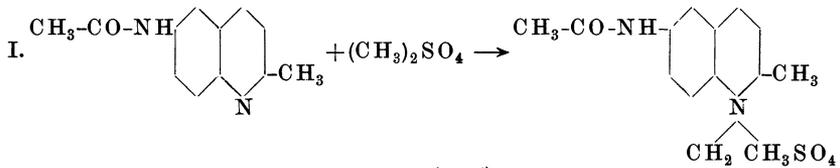
zuschalten. Im großen ganzen dürften diese Verhältnisse auch vorliegen. Aber es sind doch noch einige Erscheinungen vorhanden, die mindestens eine weitergehende Reaktion wahrscheinlich machen. Vor allem die Tatsache, daß das angegebene Potential des Janusgrün nicht reversibel ist. Janusgrün stellt bekanntlich einen Azofarbstoff aus Dimethylanilin und Safranin dar. Bei der Reduktion dieses Produktes wird zuerst die Azogruppe reduziert, der Anilinrest spaltet sich ab und es resultiert ein Safranin. Dieses Safranin besitzt allerdings ein reversibles Potential, aber dieses liegt bei -230 mV, also in einer Gegend, in welcher kein Atmungsfermenteffekt mehr erwartet werden kann. Es wäre dann höchstens noch zu erörtern, ob das Janusgrün nicht als Hydrazoverbindung in Funktion tritt. Die Möglichkeit ist eigentlich nicht ausgeschlossen, weil die Hydrazoverbindungen mit Luftsauerstoff in Azofarbstoffe zurückverwandelt werden, unter gleichzeitiger Bildung von Wasserstoffsuperoxyd. Das Formelschema zeigt diese Zwischenstufen übersichtlicher auf (s. folgende Seite).

Wie aber aus den zahlreichen Untersuchungen von *Wieland* und seinen Mitarbeitern bekannt ist, gehen die Leukobasen der Farbstoffe, z. B. Leukomethylenblau, ebenfalls mit Luftsauerstoff in die Farbbasen und Wasserstoffsuperoxyd über, verhalten sich also in chemischer Beziehung ganz analog. Über Redoxpotentialwerte der Azoverbindungen-Hydrazoverbindungen ist aber bislang noch nichts bekannt geworden. Vielleicht aber ist auf dieser Grundlage die selektive Wirkung manches Azofarbstoffes erklärlich, da auch hier das Redoxpotential weitgehend von der Konstitution des Gesamtmoleküls beeinflußt ist. Bei Spirochäten vermochte *v. Jancso* den Interferenzeffekt Arsinoxyd-Redoxfarbstoff nicht auszulösen. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß die Spirochäten im Gegensatz zu den Trypanosomen keine Atmung besitzen [*Fennyvessy* und *Scheff* (50)]. Damit erhebt sich allerdings die neue Frage, aus welchem Anlasse dann diese Verbindungen des Arsens überhaupt bei Spirochäten wirksam sind, wenn eine vergiftende Wirkung auf das blausäure-unempfindliche Ferment-system der Wasserstoffübertragung nicht in Betracht kommt. Demnach müßte den Arsenverbindungen und den Antimonkomplexsalzen noch weitere Wirkungen zuzusprechen sein. *Oelkers* konnte auch tatsächlich eine hemmende Wirkung auf Lipasen, Esterasen und Kathepsin (51) konstatieren, aber es ist nicht bekannt, ob diese Wirkungsweise bei den Spirochäten von Bedeutung ist, da außer der zitierten Arbeit von *Fennyvessy* und *Scheff* so gut wie nichts über den Stoffwechsel der Spirochäten bekannt geworden ist.

Styryl-
chinolin

6. Die Interferenz der Styrylchinoline unter sich oder der Akridiniumsalze-Styrylchinoline wurde von *Browning* und seinen Mitarbeitern aufgefunden und mit einigen Beispielen erweitert (52). Das auffallendste Merkmal bei diesen Interferenzen *Brownings* war vor allem die Feststellung, daß Interferenzeffekte auch bei isomeren Stoffen vorhanden sind. Je nach dem eingeschlagenen synthetischen Wege zur Gewinnung eines wirksamen Styrylchinolins resultierte das verlangte Produkt oder aber ein Stoffgemisch, das neben dem wirksamen Produkt

ein isomeres enthielt, wobei aber diese Mischung fast keine Wirksamkeit mehr entfalten konnte. So erhält man z. B. durch Kondensation von 6-Acetamino-chinaldinmethylsulfat mit p-Aminobenzaldehyd einen Farbstoff von recht guter Naganawirkung. Synthetisiert man aber dieses gleiche Produkt dadurch, daß man Acetaminochinaldin mit p-Nitrobenzaldehyd kondensiert, dieses reduziert (zum p-Aminostyryl-6-acetaminochinaldin) und anschließend Methylsulfat anlagert, so erhält man ein Gemenge verschieden methylierter Körper, welches nicht bloß keine Naganawirkung entfaltet, sondern auch noch jene des wirksamen auf andere Weise hergestellten Präparates aufzuheben vermag.



+ anders methylierte Produkte.

Browning hat sich über die Ursache dieses Effektes nicht weiter geäußert. Nun hat sich *Oesterlin* (14) bemüht, etwas Licht in diese Vorgänge zu bringen und vermutet, daß die Interferenz dadurch zustande kommt, daß alle diese Verbindungen mit fünfwertigem Stickstoff die gleiche Art der Verankerung in der Parasitenzelle aufweisen. Aber diese Verankerung genügt für die Entwicklung der chemotherapeutischen Wirkung allein nicht, sondern es kommt noch der Faktor eines anregungsfähigen Molekülzustandes hinzu, der sich in dem Fluoreszenzvermögen der verankerten Substanzen ausdrückt. Nach *Oesterlin* können nur solche Styrylchinoline und Akridiniumsalze eine Nagawirkung entfalten, die im verankerten Zustande eine grüne Fluoreszenz zeigen, d. h. wenn die beladenen Parasiten im Dunkelfeld mit weißem Lichte bestrahlt werden. Auf dieser Grundlage ist es dann *Oesterlin* gelungen, eine größere Anzahl weiterer Interferenzpaare aufzufinden, was ebenfalls für seine Anschauung sprechen könnte. Fast gleichzeitig mit der Publikation von *Oesterlin* erschien von *F. Dickens* (53) eine Arbeit über die Einwirkung von photographischen Sensibilisatoren und Desensibilisatoren auf den Stoffwechsel der Mäusegehirnzelle und der *Jensen*-Sarkomzelle. Bei diesen Messungen stellt *Dickens* fest, daß nur solche Stoffe die Atmung der genannten Zellen verändern, welche einen fünfwertigen Stickstoff besitzen und welche als photographische Sensibilisatoren oder Desensibilisatoren fungieren können. Diese frappierende Gleichartigkeit der Ansichten, diese Verquickung von optischen Momenten mit biologischem Effekt, gefunden an ganz verschiedenem Material, ist in gewisser Hinsicht erstaunlich und spricht nicht minder für die Möglichkeit solcher Interferenzvorgänge, die einzig und allein auf der Besetzung maßgebender Gruppen in den Parasiten beruhen.

So geht aus der Besprechung der verschiedenen Interferenzerscheinungen jedenfalls hervor, daß dieser Effekt ganz verschiedenartige Ursachen haben kann und in jedem einzelnen Falle einer genauen Analyse bedarf, um ihn zu deuten und die Einzelheiten des Vorganges zu verstehen. Diese Gründe dürften es auch vor allem sein, welche eine Deutung der Arzneifestigkeit auf der Basis der chemotherapeutischen Interferenz nicht so ohne weiteres erlauben. *N.* und *H. v. Jancso* haben vor kurzem versucht (13), Zusammenhänge zwischen der Entstehung einer vererbbaaren Festigkeit und einer vorübergehenden Interferenz auszuarbeiten und sie unter einem gemeinschaftlichen Gedankengange zu erklären. Derartige Bemühungen, einen größeren Kreis von Erscheinungen unter einem gleichartigen Merkmal zusammenzufassen

und den Ablauf von Reaktionen in ein Schema einzuordnen, können nie genug versucht werden. Aber es scheint doch schwer, in diesem Falle einen solchen Weg zu gehen, da die Ursache der Interferenzerscheinungen eine ganz unterschiedliche sein kann und somit die Vereinheitlichung der Erscheinungen nicht so ohne weiteres erlaubt ist.

Nach allen bisherigen Erfahrungen werden die Ergebnisse der Arzneifestigkeit und die Beobachtungen bei der chemotherapeutischen Interferenz weitere Hilfsmittel bieten, die Reaktionsweisen der Heilstoffe aufzuklären und sie in ihrer Wirkungsweise zu enthüllen. Allerdings sind alle diese Versuche mit besonderer Sorgfältigkeit und Vorsicht durchzuführen und auszuwerten, damit endlich eine Klärung und Sichtung dieses großen Materials durchgeführt werden kann und ausgemerzt wird, was auf falschen Beobachtungen oder experimentellen Irrtümern beruht. Deswegen sind auf diesem Arbeitsgebiete die Tierversuche in möglichster Breite anzusetzen, weil gerade auf dem Gebiete der Arzneifestigkeit die individuellen Unterschiede der einzelnen Tiere verwickelnd ins Gewicht fallen. Weitergefaßte biologische oder physiologisch-chemische Gesichtspunkte bringen aber besonders hier, wie die Versuche *v. Jancsos* gezeigt haben, immer wertvolles neues Material und neuartige Einblicke hervor, die vielleicht auch einmal dazu dienen können, die wissenschaftlichen Ergebnisse der praktischen Anwendung nutzbar zu machen, denn das Problem der Arzneiresistenz ist keine Laboratoriumskonstruktion, sondern ein Problem, das heute schon die Praxis stellt.

Literatur

- 1) *Yorke, W.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **38**, 55—66, 1934.
- 2) *Schnitzer, R.*, Ergebn. Hyg. **13**, 227—326, 1934.
- 3) *Gonder*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **62**, 168, 1912.
- 4) *Feldt, A.*, Münch. med. Wschr. **82**, 1907, 1936.
- 5) *Yorke, W.* u. *Murgatroyd, Hawking*, Ann. trop. Med. **25**, 521, 1931.
- 6) *Jancsos, N.* u. *H. v.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **85**, 81—105, 1935.
- 7) *Yorke, W.* u. *Murgatroyd, Hawking*, Ann. trop. Med. **24—27**, 1930 bis 1934.
- 8) *Citron*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **69**, 464, 1931.
- 9) *Yorke, W.* u. *Murgatroyd, Hawking*, Ann. trop. Med. **26**, 587—596, 1932.
- 10) *Leupold, F.*, Zeitschr. f. Hyg. **104**, 641, 1925.
- 11) *Fischl, V.* u. *Singer*, ebenda **116**, 138—145, 1935.
- 12) *Fischl, V.* u. *Fischl, L.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **83**, 324 bis 335, 1934.
- 13) *Jancsos, N.* u. *H. v.*, ebenda **85**, 81—105, 1935.
- 14) *Oesterlin, M.*, Zeitschr. f. Hyg. **118**, 263, 1936.
- 15) *Leupold*, Arb.-Institut f. exp. Therapie, Frankfurt, Heft 21, 110, 1928.

- 16) *Jancso, N. u. H. v.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **84**, 471—504, 1935; **85**, 81—105, 1935.
- 17) *Morgenroth u. Rosenthal*, Zeitschr. f. Hyg. **68**, 506—534, 1911.
- 18) *Erhardt*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **167**, 334, 1932.
- 19) *Rosenthal u. Severin*, ebenda **68**, 275, 1912.
- 20) *Voegtlin, Dyer, Leonhard*, Publ. Health. Rep. **1925**, 1882.
- 21) *Voegtlin, Dyer, Leonhard*, Journ. of Pharmak. **25**, 297, 1925.
- 22) *Voegtlin u. Miller*, ebenda **23**, 55, 1924.
- 23) *Kollath u. Erhardt*, Biochem. Zeitschr. **287**, 287, 1937.
- 24) *Oelkers, H. W. u. Vincke, E.*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **182**, 499, 1936.
- 25) *Jancso, N. u. H. v.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **124**, 167, 1932.
- 26) *Singer, E. u. Fischl, V.*, Zeitschr. f. Hyg. **116**, 241, 1934.
- 27) *Hassko, A.*, Zeitschr. exp. Med. **83**, 792, 1932.
- 28) *Dubois, A.*, Ann. Soc. belge de med. trop. **16**, 165, 1936.
- 29) *Dubois, A.*, ebenda **16**, 173, 1936.
- 30) *Singer, E. u. Fischl, V.*, Zeitschr. f. Hyg. **116**, 683—687, 1935.
- 31) *Schlossberger, H. u. Schüffner, R.*, Zeitschr. f. angew. Chem. **47**, 768, 1934.
- 32) *Schlossberger, H. u. Schüffner, R.*, Journ. of Chemoth. **11**, 81—92, 1934.
- 33) *Binz, A. u. Maier-Bode*, Zeitschr. f. angew. Chem. **44**, 835, 1931.
- 34) *Binz, A. u. Räth, C.*, Biochem. Zeitschr. **203**, 218, 1928; **205**, 491, 1929.
- 35) *Binz, A., Räth, C. u. Junkmann*, ebenda **227**, 200, 1930.
- 36) *Binz, A., Räth, C. u. Rost, A.*, ebenda **223**, 249, 1930.
- 37) *Binz, A., Räth, C. u. Wilke, G.*, ebenda **223**, 176, 1930.
- 38) *Binz, A. u. Wilke, G.*, ebenda **241**, 256, 1931.
- 39) *Naito, T. u. Oka, S.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **137**, 401—418, 1936.
- 40) *Kritschevski, I. L. u. Rubinstein, P. L.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **76**, 506, 1932.
- 41) *Nauck, E. G.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **38**, 313—326, 1934.
- 42) *Werbützki*, Centralbl. f. Bakt., I., Orig., **53**, 303, 1910.
- 43) *Kudicke*, ebenda **59**, 182, 1911.
- 44) *Wilbrandt, W.*, Transact. of the Faraday Soc. London **33**, 956, 1937.
- 45) *Ponder, E.*, ebenda. **33**, 947, 1937.
- 46) *Schnitzer, R.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **88**, 415, 1936.
- 47) *Hassko, A.*, Zeitschr. f. Hyg. **116**, 660—667, 1935; **116**, 669—671, 1935.
- 48) *Scheff, G. u. Hassko, A.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **136**, 420, 1936.
- 49) *Jancso, N. u. H. v.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **88**, 275, 1937.
- 50) *Fennyvessy u. Scheff*, Biochem. Zeitschr. **221**, 206, 1930.
- 51) *Oelkers, Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **184**, 276, 1937.
- 52) *Browning, C. u. Mitarbeiter*, Proc. Roy. Soc. London (B) **105**, 99, 1929; **108**, 119, 1930; **109**, 51, 1930; **110**, 249, 1932; **113**, 293, 1931; **115**, 1, 1934.
- 53) *Dickens, F.*, Biochem. Journ. **30**, 1233, 1936.
- 54) *Murgatroyd, F., Yorke, W. u. Corson, F.*, Ann. trop. Med. **31**, 145, 1937.
- 55) *Murgatroyd, F. u. Yorke, W.*, ebenda **31**, 165, 1937.

IV. Chemischer Teil

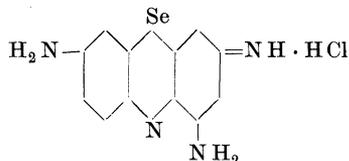
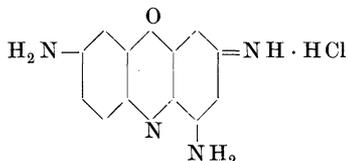
1. Die Chemotherapie der Trypanosomen und Spirochäten

a) Allgemeines. Der Nachweis der Chemotherapeutica in den Parasiten

Die beiden Grundprobleme der Chemotherapie sind erstens die Wirkungsweise der Heilstoffe und daran anschließend zweitens die Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und der chemotherapeutischen Wirkung. Während aber die zweite Frage bis auf den heutigen Tag noch kein einziges praktisches Resultat erzielen konnte und nach wie vor in völligem Dunkel versteckt liegt, von namhaften Forschern sogar überhaupt abgelehnt wird, hat die Frage nach der Wirkungsweise der Chemotherapeutica durch zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre eine bedeutsame Aufhellung erfahren. Seit den ersten Versuchen von *Laveran* und *Mesnil* hat die Frage nach der Wirkungsweise alle Chemotherapeuten auf das lebhafteste schon deswegen beschäftigt, weil zu hoffen war, daß mit einer Beantwortung gleichzeitig Richtlinien für das zweite Problem gewonnen werden würden. Diese Hoffnung hat sich allerdings bis jetzt noch nicht erfüllt. Schon die Überlegung, ob das Heilmittel direkt auf die Parasiten einwirkt, beziehungsweise nur einen kleinen chemischen Umbau im Wirt oder in den Parasiten erfährt oder ob die Substanz nur bestimmte Abwehrfunktionen zu mobilisieren vermag, hat die Forscher in zwei Lager geteilt, in welchen sämtliche Abstufungen der Meinungen vorhanden waren, vom Vertreter der alleinigen direkten Wirkung bis zum Verfechter der indirekten. Heute dürfte dieser langwierige Streit erfreulicherweise entschieden sein, dadurch, daß beide kämpfende Parteien zu Recht bestanden haben, indem weder die eine noch die andere Ansicht das alleinige Lebensrecht genießt und je nach Natur und Struktur der Parasiten und der Heilmittel beide Vorgänge, abwechslungsweise mehr oder weniger betont, zum Vorschein kommen (1, 2). Diese Probleme wurden vor allem dadurch heraufbeschworen, daß schon frühzeitig erkannt worden war, daß zahlreiche chemotherapeutisch recht wirksame Stoffe *in vitro* so gut wie keine Wirkung entfalten konnten und selbst eine Vorbehandlung der Erreger im Reagensglas die Infektion

des Versuchstieres keineswegs beeinflusste. War es zwar *Ehrlich* und seinen Schülern wohl möglich gewesen, die spezifische Speicherung starker Farbstoffe in den Trypanosomen einwandfrei zu erkennen, so blieb doch die Speicherung farbloser oder nur schwach gefärbter Produkte lange Zeit ungewiß, und diese Tatsache veranlaßte, mit biologischen Methoden diesem Problem der Speicherung, das heißt der direkten Wirkung nachzugehen. Zweifellos fehlten am Anfange des Jahrhunderts die heute ausgebauten Methoden der Mikrochemie, um so geringe Mengen Arsen oder Antimon in den Protozoen nachzuweisen, aber es bleibt doch die erstaunliche Tatsache übrig, daß, wie *Fischl* (3) schreibt, *Ehrlich* den manchmal so einfachen Beweis für die spezifische Speicherung schuldig geblieben ist. Der erste, der den Versuch gemacht hat, das Arsen in den Trypanosomen nachzuweisen, war *Levaditi* mit *v. Knaffl-Lenz* (4), die infizierte Ratten mit Arsenophenylglycin behandelten und die Organe der Tiere sowie deren Blut und seine Bestandteile auf Arsen untersuchten. Dabei stellte sich heraus, daß vor allem die Nieren, die Leber, das Serum und die Trypanosomen bedeutende Arsenmengen aufwiesen. Zwei Jahre später fanden dann *Laveran* und *Roudsky* (5), daß mit einem von *Kehrmann* synthetisierten Farbstoff, dem 1, 3, 6-Triamino-phenazoniumchlorid besonders die Blepharoblasten der Trypanosomen stark gefärbt werden, während die abgetöteten Erreger sich diffus und unspezifisch anfärbten. Analog verhält es sich mit dem von *Bauer* hergestellten Selenderivat gleicher Struktur.

Der Arsen-
nachweis in
den Trypa-
nosomen



Die Fluoreszenz-
methode
v. *Jancso*

Nach diesen ersten Erfolgen des Nachweises der spezifischen Speicherung bestimmter Farbstoffe und Arsenderivate setzte eine längere Pause ein, die nicht allein durch den Weltkrieg bedingt sein konnte, denn erst im Jahre 1931 versuchten *Yorke* und Mitarbeiter die Speicherung verschiedener Arsenikalia auf biologischem Wege nachzuweisen (6). Im gleichen Jahre veröffentlicht nun *Nikolaus von Jancso* die erste einer Reihe von interessanten Arbeiten (7), in welchen gezeigt wird, daß es mit Hilfe des Dunkelfeldmikroskops spielend möglich ist, die Aufnahme fluoreszierender Chemotherapeutica in den Trypanosomen sichtbar zu machen. Diese wichtige Entdeckung wird aber zu einem Streitobjekt, da fast ein halbes Jahr später *Fischl* und

Schwenk (8) die gleiche Methodik nochmals publizieren mit dem ausdrücklichen Hinweis darauf, gleichzeitig die Methode der Fluoreszenzmikroskopie angewendet zu haben. In Anbetracht der langen Pause zwischen der Publikation *N. v. Jancsos* und derjenigen von *Fischl* und *Schwenk* scheint die Prioritätsfrage kein Problem zu sein, so daß wir diese originelle und einfache Technik unbedingt *N. v. Jancso* zusprechen dürfen.

Allerdings bietet die Untersuchungsmethode *Jancsos* vornehmlich nur qualitative Vergleichsmöglichkeiten, wie auch die obengenannte biologische Technik *Yorkes* keine genauen Absolutwerte zu vermitteln vermag. Beiden Methoden dagegen ist der bisher viel zu wenig beachtete Vorteil zu eigen, daß sie tatsächlich die applizierte Substanz und nicht irgendein Umwandlungsprodukt oder nur einen analysierbaren Bestandteil des Präparates zu bestimmen vermögen, ein Vorzug, der den meisten rein chemischen Analysenmethoden durchweg fehlt und meiner Ansicht nach einen außerordentlichen Fortschritt vor diesen letzteren aufweist. Allerdings auf Kosten der Genauigkeit.

In grellem Gegensatz zu dieser langen Pause zwischen den Untersuchungen *Ehrlichs* und *Levaditis* einerseits und den Forschungen *Yorkes* und *Jancsos* andererseits, in der kein wesentlicher Fortschritt auf dem Gebiete der wissenschaftlichen Chemotherapie gebucht werden konnte, steht die erstaunliche Tatsache, daß gerade in jenen Zeitraum die Auffindung besonders wertvoller Heilmittel fällt, die auch in der Zukunft eine dominierende Rolle spielen werden. So das Germanin von *Roehl* im Jahre 1916, das Tryparsamid von *Jakobs* und *Heidelberg* (1919), das Urea Stibamin von *Brahmachari* (1922), das Fuadin von *H. Schmidt* (1928), das Plasmochin von *Schulemann*, *Schönhöfer* und *Wingler* (1928) und schließlich noch das Atebrin von *Mitzsch*, *Maus* und *Kikuth* (1930). So entsteht das groteske Bild, daß die Praxis ungeahnte Fortschritte erzielt, wo die Wissenschaft und Theorie völlig versagen. Diese Dissonanz findet ihren Ursprung darin, daß gerade von den maßgebenden Chemotherapeuten immer wieder abgelehnt wird, daß irgendwelche Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und der chemotherapeutischen Wirkung vorhanden sind. Es ist erstaunlich, mit welcher Ausdauer auf der einen Seite dieser Standpunkt aufrechterhalten wird (9—12), während auf der anderen Seite immer wieder Antisymphilitica unter den Arsenobenzolen, Malariaheilmittel unter den Chinolin- und Acridinderivaten, Anthelminthica unter den Phenolderivaten, Antimonkomplexsalze gegen bestimmte Trematoden gesucht werden. Dieser Gegensatz ist eigentlich bei

Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung

objektiver Betrachtung unvereinbar, und wenn auch heute noch das Prinzip des kostspieligen Reihenversuchs unter empirischen Kautelen aufrechterhalten werden muß, dann nicht deswegen, weil keine Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung vorhanden sind, sondern einzig und allein aus der betrüblichen Tatsache heraus, weil wir diese Verhältnisse immer noch nicht definieren können.

Die Unkenntnis der wahren Verhältnisse erlaubt jedoch noch lange nicht zu behaupten, daß solche Zusammenhänge gar nicht vorhanden sind, und es wäre vielmehr die Aufgabe, alle die biologischen und biologisch-chemischen Vorgänge eingehender zu erforschen, als eine Meinung zu vertreten, die schon allein durch den Erfolg widerlegt wird. Wenn man bedenkt, daß bis zur Entdeckung des Germanins ungefähr 2000 Harnstoffderivate und Sulfonsäuren hergestellt und untersucht werden mußten, dagegen die Wirkungsweise des Germanins erst im Jahre 1934, also 18 Jahre nach seiner Publikation einigermaßen erforscht worden ist, so ist doch weiter kein Erstaunen darüber notwendig, daß diese 2000 Präparate hergestellt werden mußten. Im Gegenteil, es wäre erstaunlicher gewesen, wenn schon das 100. Präparat den Anforderungen genügt haben würde. Nicht viel anders verhält es sich mit dem Plasmochin und mit allen anderen empirisch gefundenen Heilmitteln. Denn schließlich dürfen wir nicht vergessen, daß die Entdeckung des Salvarsans bei aller Systematik der Untersuchungen *Ehrlichs* und *Hatas* doch im letzten Grunde einen Zufallstreffer bedeutet, da die Intuitionen *Ehrlichs* in bezug auf seine Haptophorentheorie späteren Forschungen nicht standhalten konnten. Es war eine unter falschen Voraussetzungen begonnene Arbeit, welcher der Erfolg im ganzen Ausmaße zufiel, eine Fahrt des *Columbus* nach Indien, der Amerika fand, eine Synthese des Chinins von *Perkin*, der den ersten Anilinfarbstoff, das Mauvein, entdeckte.

Wie enttäuschend sind im letzten Grunde alle solche Publikationen, die z. B. zugeben müssen, daß aus der ungeheuren Zahl von 6000 Arsenderivaten die einzige Erkenntnis entsprang, daß fast alle arsenhaltigen Syphilismittel eine Hydroxylgruppe in para-, fast alle arsenhaltigen Trypanosomenmittel eine Aminogruppe in para-Stellung zum Arsenrest tragen. Wie sonderbar aber erscheint dagegen der Befund, daß fast alle wertvollen Arsenprodukte, die Auslese aus diesen 6000, immer wieder die 4-Oxy-3-Nitrophenylarsinsäure als Grundstoff und Ausgangsmaterial in irgendeiner Form benutzen! (13).

Damit ist ja schon zugegeben, daß doch irgendwelche Zusammenhänge vorhanden sind, und das gleiche Spiel finden wir auch bei der

Beschreibung der Malariaheilmittel, Plasmochin und Atebrin, die eine Ähnlichkeit mit dem Chininmolekül aufweisen. Daß andere genau so ähnliche Stoffe dagegen nicht wirksam sind, liegt aber nicht daran, daß die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung fehlen, sondern daran, daß die Formelbilder doch nur primitivste Abbildungen der Moleküle darstellen und nur die allergrößten chemischen oder physikalischen Eigenschaften wiedergeben. Man hat im Laufe der Geschichte der Chemie vergessen, was ihre Begründer mit diesen Formulierungen haben sagen wollen.

Zum Nachweis der Chemotherapeutica in den Erregern dienen sehr verschiedenartige Methoden. Man kann dem Prinzip nach unterscheiden zwischen Analysenmethoden, die auf rein chemischer Grundlage aufgebaut sind, solchen, welche physikalische Meßmethoden anwenden und schließlich jenen, welche auf biologischem Wege den Nachweis einer Verankerung zu erbringen suchen.

Der Nachweis der Chemotherapeutica in den Parasiten

Die chemische Methodik wurde vor allem für den Nachweis des Arsens und des Goldes in den Trypanosomen und Spirochäten benutzt. Während *Levaditi* mit *v. Knaffl-Lenz* (4) zum Arsennachweis eine nicht näher beschriebene Technik nach *Bertrand* anwenden, haben sich *Fischl* und *Singer* (14) eine Methode ausgearbeitet, die nach ihren Angaben gute Erfolge bieten soll. Die Technik ist folgende:

Die mit dem Arsenpräparat behandelten reichlich infizierten Tiere werden durch Kragenschnitt oder Herzpunktion entblutet und das Blut in Kochsalz-Citratlösung aufgefangen. Man zentrifugiert 5 Minuten mit 1200 Touren, hebert die durch Trypanosomen getrübbte, von Blutkörperchen befreite Lösung ab und zentrifugiert sie bei 4500 Touren 10 Minuten lang. Der Bodensatz aus Trypanosomen wird nun verascht, indem man ihn in Hartglasröhrchen mit kleiner Schnauze mit 20 Tropfen Schwefelsäure (für forensische Zwecke) und einigen Tropfen Salpetersäure sowie etwas Quarzsand vermischt. Man erhitzt über kleiner Flamme, bis der Inhalt dunkel wird, gibt 2 Tropfen Salpersäure zu, erhitzt weiter und wiederholt die Salpetersäurezugabe noch ein- bis sechsmal, bis die Dunkelfärbung ausbleibt. Nun dampft man ein, bis zum Auftreten von Schwefelsäuredämpfen. Zur Arsenbestimmung benutzt man Fläschchen von etwa 7 ccm Inhalt, in deren Hals mittels Gummischlauch ein Glasrohr von 12 cm Länge eingesetzt wird. Das Glasrohr ist unten 4, oben genau 2 mm weit. In den unteren Teil des Glasrohres wird ein Wattebausch eingeführt, der mit Bleiacetatlösung getränkt und wieder ausgequetscht wurde. Der obere Teil des Rohres erhält einen Papierstreifen von 1 mm Breite und 6 cm Länge, welcher

Chemische Methoden

mit 5%iger alkoholischer Sublimatlösung getränkt und dann getrocknet worden war. Die Herstellung der Streifen geschieht aus Schreibmaschinenpapier, das man 1 Stunde in die Sublimatlösung gelegt hat. In das Fläschchen gibt man nun die Veraschungslösung und füllt sie auf 3 ccm auf. Dazu legt man dann einen Zinkstreifen, etwa 2 mm dick, möglichst immer von gleicher Fläche. Dann wird das Glasrohr aufgesetzt und die Wasserstoffentwicklung durch Eintauchen in warmes oder kaltes Wasser reguliert. Nach 50 Minuten ist die Analyse beendet, das Sublimatpapier hat sich gefärbt. Man vergleicht die Färbung mit einem Standardpapier, das man sich aus Arsenlösungen mit bekanntem Gehalt und gleicher Technik hergestellt hat. Die Methode gibt nach Angaben der Autoren noch 0,1 γ Arsen genau wieder, bei Arsenwerten zwischen 1 und 0,5 γ . Liegen die Arsenwerte zwischen 1 und 5 γ , so beträgt die Genauigkeit 0,5 γ . Stärkere Ausschläge sind durch Anwendung aliquoter Teile der Veraschungslösung zu kompensieren.

Es entzieht sich meiner Kenntnis, ob die von den Autoren angegebene Genauigkeit in allen Fällen erzielt werden kann. Eigene Versuche in dieser Richtung haben allerdings andere Resultate gezeigt, die vor allem darauf beruhen, daß durch das eingehängte Papierchen ja nicht die gesamte Arsenmenge, sondern nur ein aliquoter Teil davon abgefangen und erkannt wird. Aus diesem Grunde hängt die Färbung des Papierstreifens weitgehend von der Geschwindigkeit der Wasserstoffentwicklung ab, die eine Funktion der Chemikalien und der Zinkoberfläche ist. Ferner war es in den seltensten Fällen möglich, den Streifen so in dem Röhrchen anzubringen, daß beide Seiten davon gleichmäßig gefärbt werden. *W. Deckert* macht nun in einer neueren Arbeit darauf aufmerksam (15), daß die Bildung des Arsenwasserstoffs aus fünfwertigem Arsen viel langsamer stattfindet, wie aus dreiwertigem Arsen, was natürlich ebenfalls zu Verlusten führen muß, da dann der Wasserstoff das Arsen nur in größter Verdünnung enthält. Um diesen Übelstand zu beheben, reduziert er vorher mit Hydrazinsulfat. Schließlich kann man bei genügend langer Reaktionsdauer sogar noch beobachten, daß eine anfängliche Vergilbung — bei kleinsten Arsenmengen — wieder aufgehellt wird, was vielleicht durch mitgerissene Nebelteilchen verursacht wird. Aus allen diesen Gründen glaube ich die Methode von *Fischl* und *Singer* dahin modifizieren zu müssen, daß erstens die Reaktionslösung vorher mit kleinen Mengen Hydrazinsulfat reduziert wird und zweitens das Papier nicht senkrecht in das Röhrchen gehängt wird, sondern als Spirale darin aufgerollt liegt. Man wickelt das Papier

um ein Schmelzpunktröhrchen, schiebt dieses dann in die Röhre ein und zieht das Schmelzpunktröhrchen wieder heraus. Damit liegt der Papierstreifen eng an der Wandung an und wird nur an einer Seite gefärbt (16). Man muß vor allem auch darauf achten, daß die Ränder des Streifens nicht faserig sind, da sich sonst dort die größten Arsenmengen niederschlagen (Oberflächenwirkung!).

Zur Bestimmung des Goldes wählen *Fischl*, *Singer* und *Kotrba* (17) eine spektrographische Methode. Eine Kohlenelektrode wird ausgebohrt und nimmt das Material auf. Dann wird der erzeugte Hochfrequenzfunken im *Zeiss*schen Spektrographen für Chemiker zerlegt und photographiert. Man verwendet Agfa Ultraspezialplatten und mißt die Schwärzung der Linien von 242,8 und 276,6 m μ gegen die Linien aus Standardlösungen aus. Auf diese Weise lassen sich noch 0,1 γ Gold genau bestimmen.

Spektro-
graphische
Methodik

Diese beiden quantitativen Methoden haben natürlich nur einen Sinn, wenn man die Anzahl Trypanosomen kennt, aus welchen die Arsenmenge bestimmt wird. Zu diesem Zwecke kann man entweder die Parasiten in einer Zählkammer auszählen oder, wie das *Fischl* und *Singer* gemacht haben, man trocknet die Trypanosomen und bringt sie zur Auswägung. Beide Verfahren haben eine Fehlerquelle. Das erste berücksichtigt weder die Größe noch die oft im Teilungsstadium vorliegenden Formen, das zweite Verfahren verlangt eine völlige Entfernung der Salze aus dem Zentrifugiermedium und die Trocknung bei genau festgelegter Temperatur. Da aber natives Eiweiß das in den Micellen eingeschlossene Wasser ganz verschieden rasch abgibt, so ist auch hier kein eindeutiges Resultat vorhanden. Der Fehler kann sogar ziemlich große Ausschläge bedingen. Aus diesem Grunde ist es sicherlich viel zweckmäßiger, wenn man einen aliquoten Teil der Trypanosomen mit Schwefelsäure verascht und darin eine Ammoniakbestimmung vornimmt, so daß man nachher das Verhältnis zwischen Eiweißstickstoff und Metallgehalt vorliegen hat, ein Zahlenverhältnis, das bei der Konstanz der Eiweißzusammensetzung und bei der Genauigkeit, mit der solche Ammoniakbestimmung durchführbar ist, viel sichere Unterlagen bietet. Unter Berücksichtigung des Stickstoffgehaltes von Eiweiß läßt sich dann immer der Metallgehalt pro g oder mg Trypanosomen-eiweiß festlegen.

Eine völlig andere Methode der Goldbestimmung haben vor kurzem *N. v. Jancso* und *Novak* publiziert (18). Ihre Methode basiert auf der Tatsache, daß das in den Parasiten verankerte Gold beim Veraschen des organischen Materials in winzigen Kristallkeimen auf dem Objekt-

Kristalli-
sations-
methode

träger zurückbleibt, welche dann in einer übersättigten Goldlösung zu größeren und damit sichtbaren Aggregaten heranwachsen können. Eine solche übersättigte Goldlösung ist aber in jeder kolloiden Goldlösung gegeben, in welcher das Metall nach Untersuchungen *Zsigmondys* Kristallnatur aufweist. Die Technik wird folgendermaßen geschildert:

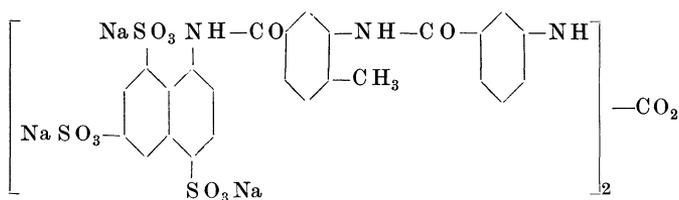
Das Blut der behandelten Tiere mit möglichst vielen Spirochäten wird auf völlig fettfreien Objektträgern hauchdünn ausgestrichen. Die Präparate können nicht dünn genug angelegt werden. Will man die Blutelemente vorher entfernen, so entnimmt man durch Herzpunktion eine größere Menge Blut, defibriniert und zentrifugiert bei etwa 1000 Touren. Nun wird das spirochätenhaltige Serum von den Blutkörperchen abgehoben und bei 7500 Touren zentrifugiert. Man hebert das überstehende Serum ab und kann die Spirochäten nochmals mit inaktivem Serum (Hammelserum) waschen. Die Ausstriche werden am besten auf geschliffenen Objektträgern angefertigt, welche die jetzt anschließende Veraschung des Materials ohne weiteres überstehen. Zu diesem Zwecke werden die Präparate mit der Zunge über eine Flamme gehalten und vorsichtig erwärmt. Man nähert sie der Bunsenflamme unter steter Bewegung, immer mit der Schichtseite nach oben. Hat sich der Ausstrich braun gefärbt, so dreht man den Objektträger um und nähert ihn weiter der Gasflamme, bis die Färbung verschwunden ist. Die Abkühlung des Präparates hat ebenso langsam zu erfolgen. Die Entwicklung des Bildes wird in einer Schale vorgenommen, die über einen Brenner zu stehen kommt. In die Schale füllt man eine frische Lösung folgender Zusammensetzung: 100 Wasser, 2,5 Goldchloridlösung, 3,0 Kaliumcarbonatlösung, 1,25 Ferricyankalilösung. Die Goldlösung enthält 2,51 g AuCl_3 in 1000 Wasser, die Carbonatlösung 12,4 g Kaliumcarbonat im Liter, die Ferricyankalilösung 0,11 g des Salzes im Liter. Die Präparate werden auf einen gebogenen Glasstab mit horizontalem Schenkel gelegt und in die Schale getaucht. Man erwärmt nun langsam auf 90° , stellt die Flamme klein, nimmt die Präparate heraus, gibt rasch 4 ccm Formalinlösung in die Schale und taucht die Präparate wieder ein. Die Manipulation darf nur wenige Sekunden beanspruchen. Die Temperatur des Bades beträgt durch den Formalinzusatz 82° . Man läßt noch 3 Minuten entwickeln, nimmt die Gläser heraus und spült sie ab. Die Formalinlösung fertigt man sich aus säurefreiem Formalin durch Vermischen mit 99 Teilen Wasser an. Die Gläser, Chemikalien und das verwendete Wasser müssen völlig rein sein, da diese Faktoren einen nicht unwesentlichen Einfluß auf die Ab-

scheidung des Goldes ausüben können. Auch dürfen die Objektträger keine Unebenheiten, Kratzer usw. aufweisen, da solche Fehler eine Abscheidung des Goldes an falscher Stelle veranlassen.

Analog kann das Verfahren natürlich auch für Trypanosomen oder Bakterien benutzt werden. Man beobachtet in hellem Dunkelfeld, das am besten mit einer Niedervoltlampe erzielt wird.

Nicht unerwähnt sollen an dieser Stelle die Versuche sein, die darauf hienzielten, das gespeicherte Arsen in der noch unveränderten Form in den Parasiten nachzuweisen. Erstmals wurde dies von *Lennhoff* (45) versucht, indem er mit Salvarsan in vivo behandelte Lues-spirochäten im Ausstrich mit Ferrisalz-Ferricyankalium behandelte. Eine Blaufärbung deutete auf noch vorhandene reduzierende Substanz, in diesem Falle Salvarsan, hin. Auch durch längere Einwirkung von Silbernitratlösung auf die beladenen Parasiten will ihm ein solcher Nachweis gelungen sein. Neuerdings hat *Hassko* (46) diese Darstellungsmethode mit Silbernitratammoniak wiederholt, ohne allerdings eine Versilberung der Parasiten erzielen zu können. Diesem Befunde nach müssen die Resultate von *Lennhoff* nicht ganz einwandfrei gewesen sein. *Roskin* und *Romanova* (47) arbeiteten mit Rongalitweiß, also der Leukobase des Methylenblaus. Sie konstatierten, daß Trypanosomenausstriche durch dieses Präparat blau gefärbt werden, daß aber die Färbung ausbleibt, wenn die infizierten Tiere vorher mit Stovarsol, Altsalvarsan oder Neosalvarsan behandelt worden waren. *Roskin* und *Romanova* legen den Befund so aus, daß sie eine Schädigung einer Oxydoreduktase annehmen, welche allerdings vorläufig noch hypothetisch ist, während *Fischl* (48) zu der Annahme geneigt scheint, daß es sich um einen negativen histochemischen Nachweis reduzierender Substanzen handeln könnte. *Rosenthal* benutzt die Farbreaktion zwischen Arsenoxyden, besonders des 3-Amino-4-Oxyphenylarsinoxyds, mit 1, 2-Naphthochinon-4-Sulfonsäure (49), um die Verteilung dieser Substanz im Organismus der Tiere bzw. ihre Entstehung aus Salvarsan zu verfolgen. Allerdings benutzt *Rosenthal* diesen Test für die in den Trypanosomen oder Spirochäten verankerte Arsenoxydmenge nicht. Nach großen Salvarsandosens findet er eine besonders reichliche Arsenoxydmenge in der Leber, bei Neosalvarsandosens dagegen in der Niere. Die spezifische Speicherung in diesen Organen ist so groß, daß mitunter bis 0,5 mg pro g Gewebe festgestellt werden konnten.

Bedeutend ungünstiger liegen die Verhältnisse, wenn die Verankerung von Germanin und seiner Analoga an die Parasiten festgestellt werden soll.



Nachweis
des
Germanins

Das farblose Produkt kann als Ganzes bis jetzt in keine analysenfähige Form gebracht werden, so daß *v. Issekutz* (19) den Germanin-gehalt der Trypanosomen nach der von *Lang* (20) angegebenen Methodik zu bestimmen versuchte. Die Trypanosomen werden nach üblicher Art isoliert und gewaschen und anschließend mit Schwefelsäure verascht. Dadurch wird das Germanin in seine Komponenten zerlegt, die sehr widerstandsfähig sind. Die resultierenden Naphthylaminsulfonsäuren werden diazotiert und mit α -Naphthol gekuppelt. Man kolorimetriert gegen eine Vergleichslösung, die ebenfalls aus Germanin durch Hydrolyse gewonnen wird. Da die Farbtiefe nicht sehr groß und die Germaninmenge sehr klein ist, kann die Methode nicht als ideal angesehen werden. Aber vorläufig stehen bessere nicht zur Verfügung*).

Bestimmung
der
Farbstoffe

Wesentlich einfacher gestalten sich die Bestimmungen von Farbstoffen, welche von den Parasiten gespeichert wurden. In diesen Fällen werden die Tiere entblutet, die Trypanosomen durch Zentrifugation getrennt, ausgewaschen, und der Bodensatz, der nur aus Trypanosomen besteht, mit kleinen Mengen Alkohol extrahiert. Fluoreszieren die benutzten Farbstoffe, so kann man den Gehalt aus der Fluoreszenz und nebenher aus der Absorption der alkoholischen Lösung bestimmen. Diese Methoden haben besonders *v. Jancso*, *Hassko*, *Singer*, *Hawking* und andere zur Bestimmung der Speicherung von Akridinfarbstoffen und Parafuchsinderivaten benutzt (21—24). Allerdings macht *Hawking* darauf aufmerksam, daß das Trypaflavin mit Alkohol nicht vollständig wieder aus den Trypanosomen extrahiert werden kann (24), ein Befund, der meiner Ansicht nach außerordentlich wichtig ist, da er die verschiedene Bindungsart der Produkte aufdeckt, der aber bisher keine weitere Beachtung fand, obgleich *Fischl* und *Singer* (22) bei den Atebrinspeicherung durch Malariaplasmodien einen ähnlichen Fall entdeckten. Auf diese Verhältnisse muß später noch näher eingegangen werden.

Seite 147

Biologische
Methode

Die biologischen Bestimmungsmethoden, die besonders von englischer Seite mehrfach Anwendung erfahren haben, arbeiten wieder anders.

*) Eine bessere Methode geben *Dangerfield* und Mitarbeiter an: *Bioch. Journal* **32**, 59—70 (1938).

Zuerst bestimmt man im Reihenversuche in vitro, welche Konzentration eines Heilmittels auf eine bestimmte Anzahl Trypanosomen eben noch einen Effekt ausübt innerhalb einer längeren Zeit, 2 bis 4 Stunden. Dann wird irgendeine höhere Konzentration mit den Trypanosomen zusammengebracht und nach festgelegter Zeit werden die Erreger abzentrifugiert. Man bringt in das klare Zentrifugat neue Trypanosomen, bestimmt die Schnelligkeit ihrer Abtötung und verdünnt gegebenenfalls das Zentrifugat, bis die eben noch wirksame Grenzkonzentration erreicht ist. Aus der Differenz der Verdünnungen kann die Menge Heilmittel berechnet werden, welche von den ersten Trypanosomen absorbiert worden war. Allerdings ist darauf zu achten, daß die erst benutzte Konzentration die Trypanosomen nicht abtötet, da die getöteten Erreger andere Absorptionsverhältnisse aufweisen, wie das schon früher bei den Oxazinfarbstoffen erwähnt ist. Man kann diese Methode auch bei Farblösungen anwenden und die Zentrifugate nachher kolorimetrisch auswerten. In beiden Fällen wird eine Bestimmung des Medikaments und nicht nur eine Analyse eines Bestandteils vorgenommen.

Alle diese ausgearbeiteten Untersuchungsmethoden geben zwar einen Überblick über die Menge der von den Parasiten resorbierten Substanz, ohne Angaben über den Bindungsort zu erlauben. Zur Feststellung der spezifischen Speicherung stehen bis heute im letzten Grunde nur zwei Möglichkeiten zur Verfügung, die mikroskopische Untersuchung der Parasiten auf Vitalfärbung bei Verwendung von starken Farbstoffen oder die Fluoreszenz der Parasiten im Dunkelfeldmikroskop bei Verwendung fluoreszierender Produkte. Die zweite von *v. Jancso* eingeführte Technik ist sehr einfach, da keine besonderen Apparaturen hierfür gebraucht werden. *N. v. Jancso* untersucht seine Präparate im frischen Blutstropfen der behandelten Tiere unter Verwendung eines Dunkelfeldkondensors und einer Bogenlampe mit Lichtfilter als Strahlenquelle. Die Ausschaltung des weißen Lichtes und die alleinige Verwendung des Ultravioletts bringt ganz ausgezeichnete Bilder, aber

Oesterlin hat nachgewiesen, daß bei gewissen Styrylchinolinen ganz andere Fluoreszenzen beobachtet werden, wenn man nicht UV-Licht, sondern weißes Licht aus der Niedervoltlampe verwendet (25). Man kann also bei ein und demselben Präparat verschiedene Fluoreszenzfarben dadurch erzeugen, daß die erregende Lichtquelle gewechselt wird. Auch diese Erscheinung deutet darauf hin, daß die resorbierten Produkte in verschiedenartiger Weise in den Parasiten verankert liegen.

Bei intravenöser Verabreichung der Präparate kann der Fluoreszenzeffekt sofort anschließend beobachtet werden. Behandelt man die Mäuse

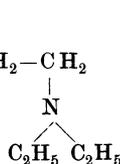
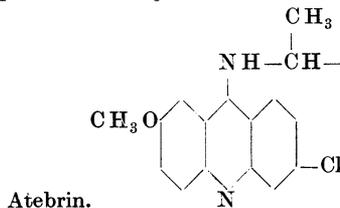
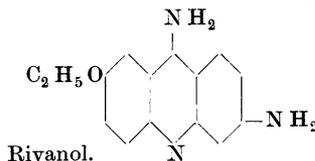
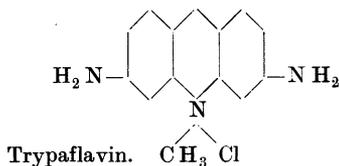
oder Ratten subcutan, so tritt der Effekt erst nach 1 bis 2 Stunden, je nach Resorptionsgeschwindigkeit der Lösung, deutlich zutage. Dabei brauchen bei stark fluoreszierenden Körpern lange nicht maximale Dosen verabreicht werden.

Über den
Ort der
Ver-
ankerung

Über den Verankerungsort farbloser Produkte, Germanin, Arsin-säuren oder Arsenverbindungen oder von Antimonpräparaten kann man heute noch nichts aussagen; allerdings wurde von *Oesterlin* (25) versucht, auf indirektem Wege darüber Klarheit zu gewinnen.

Seite 108

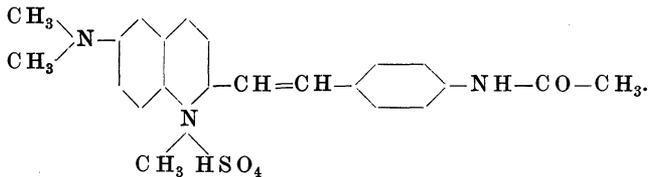
Überschaut man die Ergebnisse, die mit dem Nachweis der Bindung der Chemotherapeutica in den Erregern erzielt worden sind, so resultieren aus diesen Befunden so verschiedenartige Deutungen, daß trotz der zahlreichen Publikationen kein einheitliches Bild gewonnen werden kann und die Sachlage durch diese unterschiedlichen Beobachtungen nur neue Verwicklungen erfahren hat. Die ersten Beobachtungen *N. v. Jancsos* haben vermuten lassen (26), daß nur solche Produkte aus der Akridinreihe und aus der Reihe der Styrylchinoline eine Wirkung bei Trypanosomen äußern können, welche von den Zellen aufgenommen werden. Aber leider läßt sich dieses Prinzip nicht umkehren, weil später *Singer* und *Fischl* (27) nachweisen konnten, daß auch andere nicht wirksame Akridine eine Speicherung erfahren können (22). Allerdings begehen sie den nicht verständlichen Fehler, im Atebrin und Trypaflavin zwei chemisch ähnliche Stoffe zu sehen, was in Anbetracht dessen, daß der eine eine Base, der andere ein salzartiges Produkt darstellt, kaum aufrechterhalten werden kann, da solche grundsätzlichen Unterschiede nicht ohne weiteres übergangen werden dürfen. Immerhin stellen sie fest, daß auch das nicht-trypanocide Atebrin von der Trypanosomenzelle aufgenommen wird und dort leicht nachgewiesen werden kann. Ganz ähnlich verhält sich das Rivanol, das ebenfalls keine Wirkung besitzt.



Schon aus diesen wenigen Beobachtungen muß also geschlossen werden, daß Speicherung und Wirkung nicht identisch sind, sondern daß noch andere Faktoren mit hereinspielen, deren Erkenntnis allerdings bis heute immer noch aussteht.

Bei der Dunkelfeldbeobachtung der trypaflavinbeladenen Trypanosomen bemerkte *v. Jancso* (26—28), daß die Parasiten eine außerordentlich starke Sensibilität gegen das Ultraviolett aufwiesen, durch dessen Einwirkung sie in kürzester Zeit bewegungslos wurden. Diese von ihm mit der Stoppuhr gemessene „letale Lichtzahl“ wird nur von dem gespeicherten Farbstoff bedingt und hängt mit dem gleichzeitig im Blute vorhandenen Trypaflavin nicht zusammen. Der photodynamische Effekt ist analog demjenigen aus den Beobachtungen von *Efimoff* (29), der ihn bei Einzellern in Kulturen mit verschiedenen Farbstoffen beobachtet hat. Aber auch diese Photosensibilität hat nichts mit der chemotherapeutischen Wirkung zu tun, denn auch die atebriinbeladenen Trypanosomen sind photosensibel (30).

Ganz ähnliche Befunde ergaben sich bei Verwendung von Tryp. gambiense an Stelle von Tryp. brucei und bei Verwendung von Styrylchinolinen, besonders des *Browningschen* Präparates 90 S. Auch hier wird eine bemerkenswerte Photosensibilität festgestellt. *Hassko* (31) und *Jadin* (32) benutzen noch andere fluoreszierende Farbstoffe, wie Eosin, Erythrosin, Fluorescein. Sie beobachten, daß durch diese Präparate keine Photosensibilität der Trypanosomen hervorgerufen wird und daß die Farbstoffe keine Speicherung erfahren. Ihr Schluß, daß fluoreszierende Stoffe ohne trypanocide Wirkung nicht gebunden werden, ist auch wieder falsch, da diese sauren Phenolderivate nicht gut mit den basischen Akridinen und basischen oder neutralen Styrylchinolinen auf eine Stufe gestellt werden können:

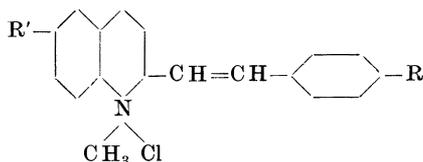
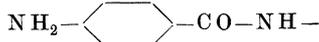
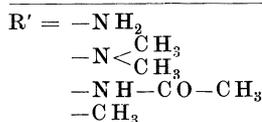
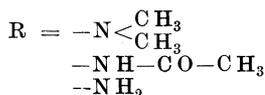


Präparat 90 S.

Schwenk und *Fischl* (8) benutzten nun außer den genannten Stoffen noch andere Heterozyklen, welche als Sensibilisatoren in der Photographie Verwendung finden und müssen wiederum konstatieren, daß auch diese keine Photodynamie gegenüber Trypanosomen aufweisen können. Auch untersuchen sie das Absorptionsspektrum von Trypa-

flavin und von dem *Browningschen* Präparat 90 S und können nicht die kleinste Übereinstimmung dieser beiden trypanociden Körper nachweisen. So ergibt sich aus allen diesen Untersuchungen, daß keinerlei Beziehungen zwischen Photodynamie, trypanocider Wirkung und Speicherung vorhanden sind und das einzige Resultat bleibt, was schon *Jancso* anfangs vermutete: Nur solche fluoreszierenden Produkte können eine Wirksamkeit entfalten, welche von der Zelle gespeichert werden.

Ohne Zweifel wäre die zeitweilige Verwirrung bei diesen Forschungen unterblieben, wenn zur Klärung dieses Fragegebietes nicht die aller verschiedensten Stoffe herangezogen worden wären, die nur nach der Fähigkeit der Fluoreszenz ihre Auswahl fanden. Die Fluoreszenz ist eine rein physikalische Erscheinung, hervorgerufen durch bestimmte Elektronenanordnungen, und hat mit dem Gesamtbau des Moleküls nichts zu tun. Aus diesem Grunde war es von vornherein verfehlt, diesen Gesamtbau zu Gunsten des Fluoreszenzphänomens außer acht zu lassen und den letzteren als Richtlinie der Untersuchungen auszuwählen. Diese Verhältnisse veranlaßten *Oesterlin* (30), das Problem von neuem zu bearbeiten und dabei eine einzige Substanzgruppe durch kleine Variationen im Gesamtbau des Moleküls nach allen Seiten durchzuprüfen. Er benutzte hierzu die von *Browning* und seinen Mitarbeitern (33) sehr zahlreich synthetisierten Styrylchinoline, die in chemischer Hinsicht eine ausgezeichnete Wandlungsfähigkeit besitzen und von denen schon mehrere trypanozide Produkte bekannt waren.



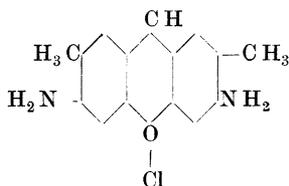
Über die
Art der
Ver-
ankerung

Das Ergebnis dieser Forschungen war die Feststellung, daß zwar alle Styrylchinoline mehr oder weniger stark von den Trypanosomen aufgenommen wurden, daß aber diese Resorption noch lange keine chemotherapeutische Wirkung auslösen kann. Die Beobachtung der Trypanosomen im UV-Licht und jene im Dunkelfeld mit weißem Licht

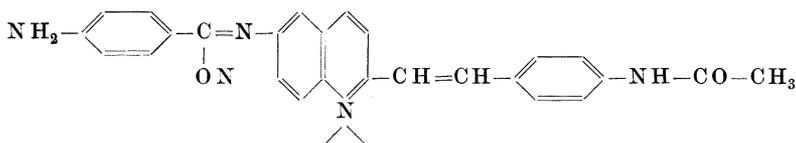
stellte die erstaunliche Tatsache heraus, daß ein und dasselbe Produkt im Trypanosom verschiedene Fluoreszenzfarbe aufweisen kann. Dieser Befund läßt keine andere Deutung zu, als daß die fluoreszierenden Styrylchinoline in mindestens zweierlei Bindungsformen vorliegen, die sich nur optisch unterscheiden lassen. Bei der chemischen Aufarbeitung der Erreger werden naturgemäß beide Bindungsarten zusammen erfaßt. Der Unterschied der Bindungen war darin gegeben, daß die im Plasma der Protozoen verankerte Substanz genau so fluoreszierte wie die neutrale Lösung des Farbstoffes im Reagensglas, während die im Blepharoplasten liegende Substanz eine anders geartete Fluoreszenz aufwies und im Gegensatz zu der Reagensglaslösung durch UV-Licht nicht zur Emission angeregt werden konnte. Das heißt: Die im Plasmateil resorbierte Farbstoffmenge unterschied sich von der Reagensglaslösung nicht, während die im Blepharoplasten verankerte Substanzmenge ganz andere physikalische Eigenschaften zeigte. Aus diesen Beobachtungen schloß *Oesterlin*, daß einzig und allein die im Blepharoplasten aufgenommene Substanz die chemotherapeutische Wirkung veranlaßt, während der andere Teil wirkungslos ist.

Diese im Blepharoplasten auftretende Fluoreszenz ließ sich dann auch *in vitro* reproduzieren, indem der Farbstoff nicht in neutraler, sondern in saurer Lösung im Reagensglas betrachtet wird. Allerdings ist diese Nachahmung nur näherungsweise möglich, da die saure Farbstofflösung auch im UV-Licht fluoresziert, während der beladene Blepharoplast diese Eigenschaft nicht aufweist. Die p_H -Verhältnisse allein können demnach für diesen Wechsel der Fluoreszenzfarbe nicht verantwortlich gemacht werden. Auf Grund all dieser Beobachtungen kommt schließlich *Oesterlin* zu dem Schluß, daß nur solche Farbstoffe aus der Reihe der Styrylchinoline und der Akridine eine spezifische Speicherung im Blepharoplasten erfahren, welche den heterocyclischen Stickstoff in fünfwertiger Form besitzen, d. h. also vor allem die Chinolinium- und die Akridiniumsalze. Mit diesem Befunde wäre erklärt, warum wohl zwar Atebrin oder Rivanol von den Trypanosomen aufgenommen wird, jedoch keine Wirkung entfaltet. Die mikroskopische Betrachtung der Atebrin- oder Rivanol-beladenen Erreger zeigt nämlich, daß diese Stoffe vorzugsweise im Plasma der Parasiten vorliegen und nicht im Blepharoplasten. Schaut man sich in Anbetracht dieses Resultates nach anderen Farbstoffen mit salzartigem Charakter um, so trifft man immer wieder auch bei Stoffen von weniger nah verwandter Struktur auf dieses Verankerungsprinzip. So bei dem schon vorher erwähnten 1, 3, 6-Triaminphenazoniumchlorid und seinem Selen-

analogon oder bei den auch von *Jancso* untersuchten Pyroninen, die als Oxoniumsalze aufgefaßt werden. Allerdings macht *Oesterlin* noch darauf aufmerksam, daß zu dieser haptophoren Gruppe des Moleküls ein weiterer Faktor hinzukommt, der in der Anzahl im Molekül vorhandener Doppelbindungen gegeben ist. Je größer die Anzahl solcher konjugierter Doppelbindungen ist, um so mehr wird die Substanz von den Parasiten festgehalten. Aus diesem Grunde erwies sich das Produkt von *Browning*, das Präparat Nr. 245, als Styrylchinolin mit maximaler Trypanosomenwirkung.

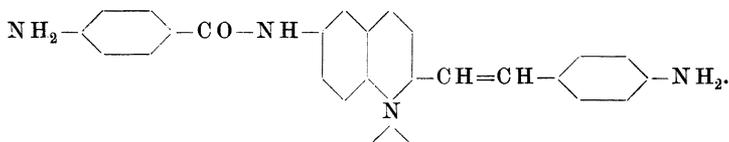


Pyronin.



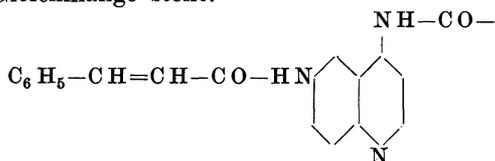
Browning 245.

Vor kurzem hat nun *Oesterlin* die Mitteilung gemacht, daß ein anderes Styrylchinolin (34) einen weiteren Einblick in die Fluoreszenz- und die Verankerungsverhältnisse erlaubte:



Dieses Produkt von roter Farbe wird bei intravenöser Verabreichung in reichlichem Maße von den Trypanosomen gespeichert. Dabei färben sich vor allem der Kern und der Blepharoblast spezifisch mit roter Farbe an. Im Fluoreszenzmikroskop besitzt aber nur der Blepharoblast ein Leuchtvermögen, während der Kern dunkel bleibt. Die Fluoreszenzfarbe des Stoffes ist anfangs, wie diejenige der neutralen Lösung im Reagensglas, orangerot. Nach 1 bis 2 Stunden jedoch wechselt diese Farbe und geht in eine grüne über, ein Phänomen, das sich im Reagensglase durch Erhöhung der Wasserstoffionen reproduzieren läßt. So

scheint es, als ob die anders gelagerte Fluoreszenz im Blepharoplasten nicht augenblicklich durch bestimmte Bindungsverhältnisse, sondern durch Änderung der Wasserstoffionenkonzentration, die mehr oder weniger schnell ablaufen kann, hervorgerufen wird. Immerhin ging aus den Ausführungen, die *Jensch* (35) auf der Chemikertagung in Frankfurt (1937) machte, hervor, daß das Prinzip der konjugierten Doppelbindungen als Faktor bei der spezifischen Bindung zu Recht besteht, da er betonte, daß gerade Cinnamoylchinoline vor anderen Acylchinolinen sich in der chemotherapeutischen Wirkung auszeichnen. Auch fügte er hinzu, daß die Chinoline mit fünfwertigem Stickstoff im allgemeinen denjenigen mit dreiwertigem überlegen waren, was ebenfalls mit dem von *Oesterlin* eingeführten Prinzip der haptophoren Gruppe im Gleichklang steht.

Produkte von *Jensch*.

Nicht unerwähnt darf hier bleiben, daß *F. Dickens* auf Grund ganz anderer Untersuchungen (41), nämlich an der Carcinomzelle, zu völlig gleichen Resultaten wie *Oesterlin* gelangte, indem er fand, daß vor allem Farbstoffe mit möglichst viel konjugierten Doppelbindungen und mit fünfwertigem Stickstoff die Atmungsverhältnisse des Tumors am intensivsten zu beeinflussen vermochten. Seite 169

So scheinen sich nach diesen mannigfachen Studien von ganz verschiedenen Seiten die Verhältnisse der Verankerungsfähigkeit von basischen oder neutralen Heterocyclen etwas zu klären, aber diese Ergebnisse lassen sich nicht auf die Arsinsäuren oder auf aromatische Goldverbindungen übertragen. Immerhin geht aus dem Verhalten der fluoreszierenden Produkte hervor, daß die Aufnahme der Chemotherapeutica in ganz verschiedenen Elementen der Zelle stattfindet, und es erhebt sich nach dieser Erkenntnis die Frage, ob eine Bestimmung von farblosen Produkten in der Nagana-Zelle überhaupt ein Bild liefern kann davon, ob Zusammenhänge zwischen Speicherung und Wirkung vorhanden sind. Denn was bei den resorbierten Arsinsäuren festgestellt wird, ist lediglich die Menge Arsen, welche in den Trypanosomen bei der Analyse vorgelegen hat. Wo diese Arsenmenge verankert liegt und in welcher Form sie da ist, darüber kann die Arsenbestimmung Die Präparate in den Spirochäten

keinen Aufschluß geben. Ganz ähnlich ist es mit der Bestimmung von Gold in den Spirochäten bestellt. *Fischl* und seine Mitarbeiter (17, 37) konnten die Goldspeicherung in Trypanosomen und Spirochäten mittels der beschriebenen spektrographischen Methode unschwer erbringen, auch *Feldt* gelang ein solcher Nachweis (38), obgleich vielleicht seine Methode der Spirochätenabtrennung aus dem Serum nicht ganz einwandfrei war. Aber *N.* und *H. v. Jancso* müssen konstatieren, daß verschiedene Rekurrenzspirochäten ein und dieselbe Goldverbindung ganz verschieden speichern. Während die Spir. Obermeieri das Gold in reichlicher Menge aufnimmt, suchen die Forscher in den Spir. usbekistanica vergeblich danach. Und trotzdem wirken die Goldverbindungen auf die usbekistanica besser! Die weitere Beobachtung, daß sich das Gold aus den Spir. Obermeieri relativ leicht auswaschen läßt und daß bei der von ihnen benutzten Methode der Ultrakristallisation die ganze Spirochäte dargestellt wird, deutet darauf hin, daß weder spezifische Bindungsorte vorhanden sind, noch daß die Bindung des Goldes auch nur einigermaßen fest ist. Leider haben *N.* und *H. v. Jancso* keine Angaben darüber veröffentlicht, ob die Trypanosomen das Gold ebenfalls unspezifisch im ganzen Zelleib aufnehmen, oder nur an bestimmten Zellelementen. Immerhin drängt diese Beobachtung zu einem Vergleich mit der Speicherung von Atebrin und Rivanol in den Trypanosomen, wo ebenfalls eine leicht auswaschbare, völlig diffuse und unspezifische Speicherung fluoreszenzmikroskopisch festgestellt worden war, eine Speicherung, die bekanntlich chemotherapeutisch nichts zu bedeuten hat. Das Problem der Speicherung der Metallverbindungen, vor allem des Goldes, erscheint mir nach diesen Resultaten noch nicht gelöst und es wäre vor allem notwendig, unter Mitarbeit exakt arbeitender Physiker, mit ihren ausgearbeiteten Methoden der Spurensuche, diesem Problem von neuem nachzugehen. Denn sicherlich liegen auch für Chemotherapeutica dieser Art nur bestimmte spezifische Speicherungsorte vor, genau so wie für die Akridinium- und die Chinoliniumsalze. Diese wirksamen Verankerungen sind aber, wie dies *Hawking* bei Trypanosomen mit Trypaflavin und *Singer* bei den Malariaplasmodien mit Atebrin beobachten konnten, nicht so ohne weiteres mit Wasser oder Alkohol auswaschbar (24, 39).

Ist auch durch die Ultrakristallisationsmethode *v. Jancsos* die Möglichkeit ausgearbeitet, nicht bloß die Anwesenheit des Goldes in den Parasiten festzustellen, sondern auch gewisse Entscheidungen darüber zu treffen, wo dieses Metall festliegt, so fehlen für die zahlreichen Produkte aus der Arsenchemie bis heute jede Unterlagen, um

ähnliche Befunde auch für das Arsen niederzulegen. Um wenigstens über die Art der Bindung einige Aussagen machen zu können, ging *Oesterlin* (40) von ganz anderer Seite das Problem der Speicherung an: Seit den Studien *Landsteiners* im Jahre 1918 ist bekannt, daß hochmolekulare Eiweißstoffe verschiedenster Herkunft ganz spezifische Antistoffe im lebenden Organismus hervorbringen, so daß das anti-körperhaltige Serum mit dem benutzten Eiweiß einen Niederschlag, Präcipitat, gibt. Diese Präcipitatbildung läßt sich nur mit dem parenteral verabreichten Eiweiß erzeugen. Kuppelt man das Eiweiß vorher über den Diazoweg mit irgendeinem organischen Stoff, der eine Säure, eine Base, ein Kohlenhydrat oder sonst irgendeine andere Struktur haben kann, so verliert das Eiweiß seine Arteigenschaft und das erhaltene Serum präcipitiert nur noch mit dem Azoeiweiß. Man kann auf diese Weise eine beliebige Anzahl chemospezifischer Stoffe herstellen und zu jedem dieser Körper über den Tierorganismus das entsprechende Antiserum gewinnen. Kuppelt man nun Atoxyl, die p-Aminophenylarsinsäure, mit einem hochmolekularen Eiweiß, z. B. Casein oder Hämoglobin, und erzeugt mit diesem Azoeiweiß in Mäusen oder Ratten die entsprechenden Antikörper, so lassen sich diese Tiere nicht mehr in-

Seite 182

fizieren, wenn man die Trypanosomen vorher im Reagensglas mit Atoxyl beladen hat. Die Reaktion tritt dagegen nicht ein, wenn man die Trypanosomen mit irgendeiner anderen Arsinsäure vorbehandelt hat. Die Reaktion, d. h. das Nichtangehen der Infektion ist also genau so spezifisch wie die *Landsteinersche* chemospezifische Antigen-Antikörperreaktion. Da aber diese Serumreaktion nur zwischen hochmolekularen Komponenten abläuft, so muß man annehmen, daß das Atoxyl in den Trypanosomen ebenfalls in hochmolekularer Form vorliegt, also nicht bloß resorbiert, sondern in weiterer Reaktion auch verankert wurde. Wie noch unveröffentlichte Versuche *Oesterlins* ergeben haben, läßt

Seite 138

sich das in den Trypanosomen verankerte Atoxyl nicht mehr durch Wasser auswaschen, da auch die mehrmals gewaschenen Trypanosomen den Effekt geben. Danach ist also anzunehmen, daß die Erreger eine wirksame Substanz nicht nur aufnehmen, sondern auch in irgendeiner Form im Gewebe festhalten. Produkte, die leicht wieder herausgewaschen werden können, scheinen für den Ablauf der chemotherapeutischen Reaktion keine wesentliche Rolle zu spielen. Ob diese leichte Entfernung einer Substanz ein Kriterium über ihre Wirkungsfähigkeit darstellt, muß noch untersucht werden. Immerhin ist es auffallend, daß ein solcher Befund bei dem salzartigen Trypaflavin, dem basischen Atebrin und der sauren Arsanilsäure gemacht wurde.

Zusammenfassend wäre also zu sagen, daß unter den Akridinen und Chinolinen nur solche Stoffe wirksam sind, die verankert werden. Die Resorption der Substanz durch die Parasitenzelle ist keine Gewähr für die Entwicklung der chemotherapeutischen Wirkung. Ähnlich scheinen die Verhältnisse für die Arsinsäuren zu liegen. Bei den Antimonverbindungen wurden noch keine analogen Bestimmungen versucht, während das Verhalten der Goldsalze bei den Trypanosomen und bei den Spirochäten einer weiteren Aufklärung bedarf.

Literatur

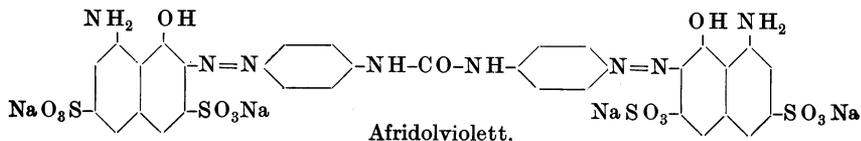
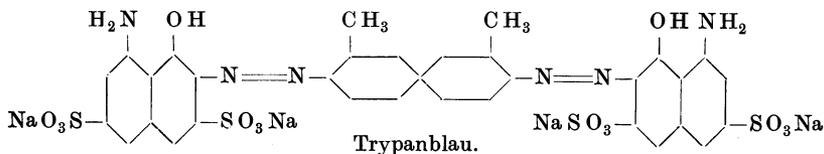
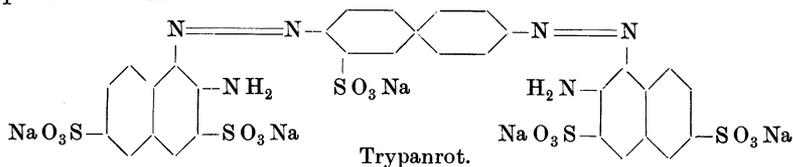
- 1) *Kikuth W.*, Dtsch. med. Wschr. **1937**, 336—340.
- 2) *Schlossberger, H.*, Klin. Wschr. **16**, 73—77, 1937.
- 3) *Fischl, V.*, Ergebn. d. Hyg. **17**, 350, 1935.
- 4) *Levaditi u. v. Knaffl-Lenz*, Bull. Soc. Path. exot. Paris **2**, 405, 1909.
- 5) *Laveran u. Roudsky*, Compt. rend. Acad. Sci. Paris **153**, 226, 916, 1911.
- 6) *Yorke, Murgatroyd u. Hawking*, Ann. trop. Med. **25**, 351, 1931.
- 7) *Jancso, N. v.* Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **122**, 388, 1931.
- 8) *Fischl, V. u. Schwenk, E.*, Klin. Wschr. **11**, 1114, 1932.
- 9) *Fischl, V.*, Zeitschr. f. angew. Chem. **44**, 932, 1931.
- 10) *Benda, L.*, ebenda **46**, 85, 1933.
- 11) *Benda, L.*, Med. u. Chem. Leverkusen Bd. I, S. 45, 1933.
- 12) *Schulemann, W.*, ebenda Bd. I, S. 53, 1933.
- 13) *Benda, L.*, ebenda Bd. II, S. 48, 1934.
- 14) *Singer, E. u. Fischl, V.*, Zeitschr. f. Hyg. **116**, 36—40, 1934.
- 15) *Deckert, W.*, Zeitschr. analyt. Chem. **88**, 7—16, 1932.
- 16) *Schröder, H. u. Lührs, W.*, Zeitschr. f. Untersuchung d. Lebensmittel **65**, 168, 1933.
- 17) *Fischl, V., Singer, E. u. Kotrba*, Zeitschr. f. Hyg. **116**, 69—71, 1934.
- 18) *Jancso, N. v. u. Novak, E.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **134**, 76—85, 1935.
- 19) *Issekutz, v.*, Arch. f. exper. Path. **173**, 479, 1933.
- 20) *Lang, A.*, ebenda **160**, 560, 1931.
- 21) *Jancso, N. v.*, Klin. Wschr. **11**, 1305—1307, 1932.
- 22) *Fischl, V. u. Singer, E.*, Zeitschr. f. Hyg. **116**, 348—355, 1935.
- 23) *Hassko, A.*, Zeitschr. f. exp. Med. **83**, 792, 1932.
- 24) *Hawking, F.*, Ann. trop. Med. **28**, 67, 1934.
- 25) *Oesterlin, M.*, Zeitschr. f. Hyg. **118**, 263—306, 1936.
- 26) *Jancso, N. v.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **122**, 388—393, 1931.
- 27) *Jancso, N. v.*, ebenda **123**, 129—140, 1931.
- 28) *Jancso, N. v.*, ebenda **124**, 167, 1932.
- 29) *Efimoff, A. u. W. W.*, Biochem. Zeitschr. **155**, 376, 1925.
- 30) *Oesterlin, M.*, Zeitschr. f. Hyg. **118**, 263, 1936.
- 31) *Hassko, A.*, Zeitschr. f. exp. Med. **83**, 792, 1932; **87**, 567, 1933.
- 32) *Jadin, J.*, Compt. rend. Biol. Paris **110**, 124, 1932.
- 33) *Browning u. Gulbrandsen*, Proc. Roy. Soc. (B) London **105**, 99, 1929 und später.

- 34) *Oesterlin, M.*, *Klin. Wschr.* **1937**, 1598.
- 35) *Jensch*, *Zeitschr. f. angew. Chem.* **50**, 619, 1937.
- 36) *Jancso, N. u. H. v.*, *Centralbl. f. Bakt., I, Orig.*, **134**, 159—169, 1935.
- 37) *Fischl, V. u. Singer, E.*, *Zeitschr. f. Hyg.* **116**, 133, 137, 1934.
- 38) *Feldt, A.*, *Centralbl. f. Bakt., I, Orig.*, **131**, 137—146, 1934.
- 39) *Singer, E.*, *Med. Klin.* **1935**, 386—389.
- 40) *Oesterlin, M.*, *Centralbl. f. Bakt., I, Orig.*, **135**, 347, 1935.
- 41) *Dickens, F.*, *Biochem. Journ.* **30**, 1233, 1936.

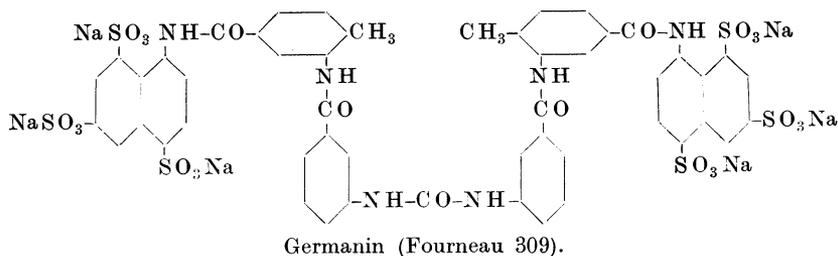
b) Metallfreie Präparate

1. Sulfonsäurederivate. Eine gesonderte Stellung nicht allein in chemischer Hinsicht nehmen jene Stoffe ein, die man chemisch zu den organischen Sulfonsäuren rechnen kann und deren erster trypanocider Vertreter von *Ehrlich* im Jahre 1904 in Gestalt des Trypanrots gefunden worden war. Diese Substanz zeigt im Mäuseversuch besonders eine Wirkung gegen das *Tryp. equinum*, den Erreger der Mal de Caderas. Wenig später berichteten *Nicolle* und *Mesnil* über Farbstoffe der Benzidinreihe, unter denen besonders das Trypanblau eine bemerkenswerte Rolle zu spielen sich anschickte. Dieses Produkt hatte sich nämlich trotz seiner unangenehmen färberischen Eigenschaften in der Tiermedizin bis auf den heutigen Tag zu halten gewußt, wobei ohne Zweifel der geringe Preis eine wesentliche Rolle spielt. Weitere Untersuchungen von *Mesnil* und *Nicolle* führten dann zu Harnstoffderivaten, unter denen das Afridolviolett als weiteres trypanocides Chemotherapeuticum auffiel:

Die Geschichte des Germanins



Die Bearbeitung dieses interessanten Gebietes der Naphthalin-sulfonsäurederivate erhielt einen neuen bemerkenswerten Aufschwung, als *Heymann* den Gedanken erwo, die Azogruppe $N=N$ in dieser Verbindungsklasse durch den Harnstoffrest $NH-CO-NH$ zu ersetzen und damit die unangenehmen Farbstoffeigenschaften auszuschalten. *Heymann* ließ, wie er in einem Vortrage mitteilte (1), p-Aminobenzoyl-H-Säure durch Phosgen zu einem neuen Molekül zusammentreten, das sich in seiner Konstitution vom Afridolviolett nur dadurch unterschied, daß an Stelle der Azogruppe die Harnstoffgruppe getreten war. Trotz dieses chemisch bedeutsamen Umbaues war eine trypanocide Wirkung erhalten geblieben, wenn auch ziemlich gering. In diesem Produkt *Heymanns* dürfte die Urzelle des Germanins, wie sich *Bauer* und *Becker* ausdrücken (2), vorliegen. Die an diesen Erfolg anschließenden Forschungen der Chemiker *Kothe*, *Dressel* und *Ossenbeck*, deren Präparate von *Roehl* geprüft wurden, führten schließlich zur Auf-findung des Germanins, des Bayer 205. Wir wissen bis heute noch nicht, wie die chemische Struktur des Germanins gebaut ist, da seine Erfinder versäumt haben, die Formel anzugeben. Aber soviel ist sicher, daß diese Entdeckung einen langwierigen Weg hinter sich hat, weil spätere Untersuchungen gezeigt haben, daß geringfügige Änderungen an der Struktur des Germanins ausreichen, um dessen ganze chemo-therapeutische Wirkung zu vernichten. *Fourneau* (3) hat die Nach-bildung des Germanins in Angriff genommen und erfolgreich zu Ende geführt. Dieses Fourneau 309 stimmt biologisch mit den Eigenschaften des Bayer 205 überein und dürfte daher mit diesem identisch sein. Wie man aus der Formel ersieht, besteht das Molekül des Germanins aus 2 Naphthylaminosulfonsäuren, 2 Aminobenzoesäuren und 2 Methylaminobenzoesäuren. Das Molekulargewicht ist 1448 und erreicht damit eine Größe, wie wir sie bei anderen Chemotherapeuticis nicht anzutreffen pflegen. Bedenkt man, welche Variationsmöglichkeiten nur hinsichtlich der Verknüpfung der Komponenten vorhanden sind und wie vielerlei



Naphthylaminotrisulfonsäuren in Frage kommen können, so wird man sich erst der Vielheit der Derivate bewußt, welche eine gleiche chemische Summenformel besitzen. Wie spezifisch die Wirkung mit der Konstitution zusammenhängt, geht daraus hervor, daß die Umsetzung der Methylgruppe an den anderen Benzolkern, der näher der CO-Gruppe liegt, die ganze trypanocide Wirkung erlöschen läßt. Ersetzt man die m-Aminobenzoessäure durch die para-Verbindung, so wird ebenfalls eine unwirksame Säure gewonnen und die Entfernung zweier Methylgruppen aus dem Molekül läßt den Index um das 20fache sinken. *Bauer* und *Becker* (2) haben eine große Anzahl germaninähnlicher Stoffe synthetisiert, die hier im einzelnen nicht aufgeführt werden sollen, da sie heute kein Interesse mehr haben. Sie ersetzen die Naphthalinaminosulfonsäure durch Aminobenzolarsinsäuren, Oxyaminobenzolarsinsäuren, Aminobenzol-di-arsinsäuren und Aminobenzolarsinsäuresulfonsäure, ferner die CO-Gruppe durch die Gruppen CS, CO—CO; CO—CH₂—CO und andere Reste, ohne mit dieser umfangreichen Arbeit irgendwelche theoretische Befruchtung dieses Gebietes zu erzielen. Ähnlich liegen die Forschungen von *King* und *Murch* (4), die ebenfalls germaninverwandte Harnstoffabkömmlinge mit Arsinsäureresten herstellten, ohne dabei auch nur entfernt den Index des Germanins zu erhalten. Dieser Index ist im Mäuseversuch höher als 1 : 300, denn schon die Menge von $\frac{1}{32}$ mg vermag eine mit *Nagana brucei* infizierte Maus zu heilen, während noch 10 mg symptomlos verträglich sind. Aber der Vorzug des Germanins liegt nicht allein in diesem hervorragenden Index begründet, sondern vor allem in der Tatsache, daß das Germanin ein ausgeprägt prophylaktisches Verhalten aufweist, ja das beste Prophylacticum bis heute überhaupt ist. Obgleich das Trypanblau die Versuchstiere außerordentlich intensiv anfärbt und demgemäß ziemlich lange im Organismus verbleibt, hält trotzdem seine Wirkung nicht lange an, sie erlischt, wie verschiedentlich festgestellt wurde, schon in wenigen Tagen. Bei der parenteralen Applikation dagegen ist das Germanin sehr lange in der Blutbahn nachzuweisen und demgemäß hält seine Wirkung auch mehrere Monate lang an, eine Beobachtung, die sich auch in der Praxis bestätigt hat. Wahrscheinlich liegt der Unterschied darin begründet, daß die Azofarbstoffe Afridolviolett, Trypanblau oder Trypanrot eine bedeutende Affinität zu bestimmten Zellen des Wirtstieres aufweisen und auf diesem Wege für den Angriff auf die Trypanosomen ausschalten, während das Germanin zu den Eiweißprodukten des Serums eine Affinität besitzt und so immer in der Blutbahn vorhanden bleibt.

Roehl nimmt vor allem an, daß die Sulfogruppen der Naphthylaminotrisulfonsäuren sich mit den basischen Zellbestandteilen der Parasiten zu unlöslichen Komplexen verbinden, wodurch eine Parasitenschädigung hervorgerufen wird. Aber so einfach liegen die Verhältnisse doch wieder nicht, da auf dieser Grundlage die Spezifität der Germaninstruktur nicht erklärbar ist.

Der
Wirkungs-
mechanis-
mus des
Germanins

Der Wirkungsmechanismus des Germanins hat bald nach seiner Einführung die Forscher beschäftigt, wobei interessante Feststellungen gemacht werden konnten. Biologisch wurde von *Mayer* (6) und nachher auch von *Sei* (7) festgestellt, daß das Germanin vor allem die Teilung der Trypanosomen hemmt, so daß bei einer kleinen Germaninschädigung solche Teilungsformen besonders reichlich im Mikroskop vorgefunden werden. Andere Untersucher, wie *Nauck* (8) kamen zu dem Resultat, daß die Germaninwirkung einen komplexen Vorgang darstellt und nicht allein auf einer chemisch-destruierenden Wirkung beruhen kann.

Besonders auffallend war die von mehreren Seiten (*Mayer* und *Zeiss*, v. *Schuckmann*, *Reiner* und *Köveskuthi* u. a.) gemachte Beobachtung, daß Germanin die Trypanosomen in vitro gar nicht zu beeinflussen vermag, sofern man nicht zu unbiologisch hohen Konzentrationen übergeht. Aber selbst dieser Befund an den hohen Konzentrationen wurde als Stütze der direkten, parasitotropen Wirkung des Germanins angesehen, obgleich die biologischen Verdünnungen in vitro versagt hatten. Allerdings bemerkte später *Kleine* (9), daß die Wirkung des Germanins doch nicht nur eine direkte sein kann, sondern daß von Seiten des Wirtstieres noch etwas dazu kommen muß, was die Höchstleistung des Medikamentes ermöglicht. Der Gegensatz in den Beobachtungen in vivo und in vitro brachte daher noch eine Reihe anderer Erklärungen zutage, von denen im letzten Grunde keine befriedigen konnte, da die experimentellen Belege nie ausreichend waren. Während *Collier* glaubte, daß nur durch Vermittlung von Körpereiweiß eine Wirkung zustande käme (10, 11), vermuten *Kligler* und *Weitzmann* (12), daß nur eine Virulenzabschwächung der Trypanosomen stattfindet, die den körpereigenen Abwehrstoffen die Möglichkeit des Angriffs auf die Trypanosomen erlaubt. *Quastel* (13) dagegen findet, daß Trypanblau, Trypanrot, Germanin und andere Derivate von Naphthylamino-disulfonsäuren, die vor allem *Balaban* und *King* (14) hergestellt hatten, eine Übereinstimmung in ihrer Substantivität für die Baumwollfaser, ihrer trypanociden Wirkung und ihrer Toxizität gegen Fumarase aufweisen, was auf einen gemeinschaftlichen Faktor oder ähnliche Adsorptionsmöglichkeiten hinweist. Immerhin sprach der Nachweis des

Germanins in den Trypanosomen, den *Rodenwaldt* und *Dowes* (15) als erste durchführten, doch wieder für eine parasitotrope Wirkung, um so mehr, als später *v. Issekutz* im *Warburgs*chen Apparat die Feststellung machen konnte, daß der Zuckerstoffwechsel der Trypanosomen durch Germanin geschädigt wird (16). Einen etwas tieferen Einblick in die Vorgänge der Germaninabheilung brachten schließlich die breit angelegten Studien *N. und H. v. Jancsos*. Das von ihnen ausgearbeitete Kulturverfahren für Trypanosomen ermöglichte ihnen eine längere Beobachtungsdauer *in vitro*, so daß sie die bisherigen irrigen Angaben über die Wirkungslosigkeit des Germanins *in vitro* dahingehend verbessern konnten, daß dieses Medikament die Trypanosomen im Reagensglas mit der gleichen Intensität zu schädigen vermag, wie im Wirtorganismus selbst. Allerdings tritt diese Schädigung erst nach einer Latenzzeit von über 20 Stunden ein, so daß sie früheren Beobachtungen entgangen war. Um die Mitwirkung spezifischer Abwehrkräfte auszuschalten, benutzen *N. und H. v. Jancso* ein Verfahren, das sich auch später in allen ähnlichen Arbeiten über den Abwehrmechanismus außerordentlich bewähren sollte: Die Vergiftung der retikulo-endothelialen Zellen mit elektrokolloidem Kupfer und die Exstirpation der Milz. Das kolloide Kupfer (Firma Heyden, Radebeul) wird von den Uferzellen spezifisch gespeichert und vergiftet dieses Zellsystem für mehrere Stunden. Die gleichzeitige Entfernung der Milz setzt dann praktisch die ganzen Abwehrkräfte des Versuchstieres eine Zeitlang außer Funktion, so daß sich die Ratte oder Maus in diesem Falle als „lebendes Reagensglas“ verhält, so daß eine außerordentlich weitgehende Übereinstimmung der Resultate *in vitro* und im kupferbehandelten, splenektomierten Tiere erzielt wurde. Die Forscher nehmen auf Grund ihrer Beobachtungen an, daß das Germanin keine spezifisch toxische Wirkung auf die Parasiten ausübt, sondern den Stoffwechsel der Parasiten, besonders die Zuckeraufnahme, stört, so daß die Erreger an einer Ernährungsstörung eingehen. Die Auswirkung einer solchen Ernährungsstörung dauert natürlich längere Zeit. Wenn trotzdem in den nicht kupferbehandelten Tieren der Heilungsablauf, d. h. das Verschwinden der Parasiten rascher vor sich geht, wie in den vorbehandelten Versuchstieren, so hat dies seine Ursache darin, daß die Parasiten schon im leicht geschädigten Zustande den phagocytären Kräften des Wirtstieres erliegen. Die Phagocytosebereitschaft der Parasiten wird durch Germanin sehr stark erhöht. *N. und H. v. Jancso* nennen daher das Germanin eine Substanz mit opsoninartiger Wirkung. In einer weiteren Arbeit (18) gehen sie diesen Vorgängen genauer nach

und können in verschiedenen Versuchsanordnungen klar herausarbeiten, daß Trypanosomen mit Zuckerhunger genau so wie die germanin-beladenen Trypanosomen einer raschen Phagocytose anheimfallen, wenn die Abwehrkräfte des Versuchstieres nicht gelähmt und vergiftet sind. Die Experimente ergaben vor allem auch die bisher unbekannte Tatsache, daß die Trypanosomen einzig und allein durch die Störung ihrer Ernährung, also durch Zuckerentzug, für die Mäuse und Ratten nicht mehr virulent waren und den natürlichen Abwehrmaßnahmen dieser Tiere erliegen können.

Die Applikation der elektrokolloiden Kupferlösung, die *Heyden* mit 0,06 % Cu liefert, muß intravenös erfolgen. Allerdings wechselt die Toxizität der Lösung mit der Herstellung, so daß in allen Fällen vorher eine Toxizitätsbestimmung gemacht werden muß. Mitunter werden nach Angabe *v. Jancsos* 0,1 ccm der Originallösung bei Mäusen vertragen, manchmal nur 0,1 ccm der 1 : 4 verdünnten Lösung. Diese Verdünnung wird mit destilliertem Wasser, nicht mit physiologischer Kochsalzlösung gemacht.

Von rein chemisch oder physikalisch-chemischer Seite wurde das Problem der Germaninwirkung angegriffen, nachdem *Mayer*, *Zeiss*, *Giems*a und *Halberkann* (19) beobachtet hatten, daß ein Gemisch von Germanin mit Serum die anfängliche Dialysierbarkeit des Germanins verhindert. Von anderer Seite wurde die Gerinnungshemmung des Germanins genauer untersucht (20, 21) und der Einfluß von Fällungsmitteln auf Albumine, Peptone und Globuline verschiedener Herkunft mit und ohne Germaninzusatz verfolgt. *Oesterlin* (22) hat dann auf Grund dieser Ergebnisse eine Methode ausgearbeitet, die recht eigenartige Zusammenhänge zwischen dieser Gerinnungshemmung und der chemotherapeutischen Wirkung herausstellte. Das Prinzip ist folgendes: Fällt man Serum mit Sublimatlösung bei bestimmten Konzentrationen, so werden aus normalem Serum Albumin und Pepton fast völlig, Globulin dagegen nur teilweise gefällt. Salzt man nun das Globulin anschließend mit Natriumsulfatlösung noch vollends aus, so resultiert aus diesem globulinfreien Filtrat ein Rest-N-Gehalt, der bei normalem Serum relativ klein ist. War aber schon von Anfang an dem Serum eine chemotherapeutisch wirksame Sulfonsäure (Germanin, Trypanblau usw.) zugesetzt worden, so war infolge der gerinnungshemmenden Wirkung auf die Albumine und Peptone der Rest-N-Gehalt des globulinfreien Filtrates erhöht. Die Höhe dieses Wertes stand nun in einem gewissen Zusammenhang mit dem chemotherapeutischen Index der Substanz, derart, daß der Rest-N beim Germanin z. B. fast 500 mg-%,

beim Trypanblau dagegen nur rund 200 mg betrug, während die Kontrollen 100 mg-% enthielten.

Die Methode erlaubt allerdings keine Entscheidung darüber, ob nun die Globuline oder die Albumine oder die Peptone in ihren Fällungseigenschaften durch das Germanin verändert worden sind. Eine Deutung hat *Oesterlin* seinen Resultaten nicht gegeben. Vielleicht liegen die Verhältnisse so, daß bei der langsamen Reaktionsweise dieser Stoffe ein längerer Verbleib im Blutserum notwendig ist, der natürlich nur dann vorliegt, wenn eine besonders ausgeprägte Serumaffinität besteht. Da aber Trypanblau oder Trypanrot vielmehr eine Gewebsaffinität aufweisen, so werden diese Stoffe relativ rasch der Blutbahn und damit ihrem Wirkungsfeld entzogen. Die Serumaffinität des Germanins kommt nun aber gerade in der Verschiebung der Eiweißfällungsverhältnisse zum Ausdruck und wird dadurch analytisch faßbar. Es wäre demnach interessant nachzuprüfen, ob Trypanblau und die anderen mäßig wirkenden trypanoziden Sulfonsäurederivate *in vitro* die gleichen Seite 153 Degenerationsstadien der Trypanosomen bewirken, wie sie *v. Jancso* beim Germanin festgestellt hat. In dieser Versuchsanordnung wäre dann die Gewebsaffinität der Stoffe ausgeschaltet, und nur das Wirkungsprinzip, ohne Verteilungsmodus, würde zum Ausdruck kommen.

So sehr sich ohne Zweifel eine ganze Reihe Zusammenhänge zwischen den einzelnen Sulfonsäuren von Farbstoff- oder von Harnstoffcharakter haben herausarbeiten lassen, und so klar durch die verschiedenen Untersuchungen heute der Wirkungsmechanismus des Germanins auch sein mag, so besteht trotzdem noch eine lange Reihe von Unklarheiten, die völlig im Dunkeln geblieben sind. Vor allem die Erscheinung, daß Trypanblau ein ganz gutes Chemotherapeuticum gegen verschiedene Piroplasmosen darstellt, während das Germanin bei der gleichen Infektion restlos versagt. Oder, daß einzelne Trypanosomenarten gegen das Germanin so refraktär sind, daß von einer guten chemotherapeutischen Beeinflussung nicht mehr die Rede sein kann. Warum hier eine Auswahl vorhanden ist, ist durchaus unerfindlich, weil es sich ebenso um stark virulente Trypanosomen, z. B. *Tryp. congolense*, wie um apathogene Trypanosomen, z. B. *Tryp. Lewisi*, handeln kann. Auch das *Tryp. cruzi* wird von Germanin nicht beeinflusst. Dafür eine Erklärung zu finden, ist wohl nicht so einfach. Aber vielleicht würde man weiter kommen, wenn einmal die Fermentverhältnisse der Trypanosomenernährung etwas mehr aufgehellt werden würden. Wir wissen ja jetzt, daß das Germanin den Zuckerstoffwechsel der *Tryp. brucei* an irgendeiner Stelle stört, und es wäre eine sehr dankbare Auf-

Seite 26 gabe, diese Störungsstelle genauer zu definieren. Vielleicht liegen bei anderen Trypanosomenarten wieder etwas andere Fermentverhältnisse vor, so daß der Zuckerabbau vielleicht andere Stufen durchläuft. Auf ähnliche Weise dürften jedenfalls die Befunde von *Duke* zu deuten sein (23), der feststellte, daß die Trypanosomen in den Glossinen durch Germanin nicht geschädigt werden. Wie eingangs ausgeführt wurde, brauchen die Entwicklungsstadien der Trypanosomen in den Stechfliegen keine Kohlenhydrate, oder jedenfalls in nur untergeordneter Menge, so daß hier das Versagen des Germanins durchaus verständlich wäre, da der Zuckerstoffwechsel in diesen Stadien lange nicht jene dominierende Rolle spielt wie in den Bluttrypanosomen.

Der Stoffwechsel der Trypanosomen

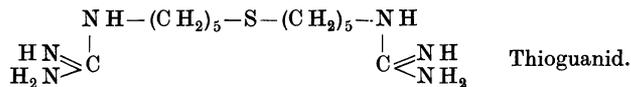
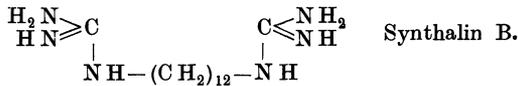
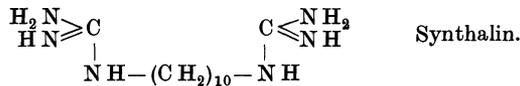
Die Erkenntnis von der Wichtigkeit der Kohlenhydrate für die Lebensfähigkeit der Trypanosomen geht auf eine Beobachtung von *Schern* (24) zurück, der im Jahre 1911 die Feststellung machte, daß das Serum eine Substanz enthält, welche für die Beweglichkeit der Trypanosomen wichtig ist, von diesen verbraucht wird und durch frisches Serum wieder ersetzt werden kann. Diese Substanz wurde als Glucose identifiziert. Spätere Untersuchungen *Scherns* (25) wiesen dann nach, daß außer Glucose auch noch Dextrose, Lävulose, Maltose und Glykogen „belebend“ wirken, während Maltose, Lactose, Mannit und Stärke keine Wirkung besaßen. Dagegen konnte auch Glycerin an Stelle von Zucker eingesetzt werden. *Poindexter* (26) fand nun, daß künstliche Blutzuckererhöhung die Inkubationszeit bei dourineinfizierten Meer-schweinchen abzukürzen vermochte, während die Blutzuckersenkung mittels Insulin die gegenteilige Wirkung hervorbringt (27). Diese lebensverlängernde Wirkung wird, wie *Poindexter* beobachtet, vor allem durch einen teilungshemmenden Einfluß veranlaßt. *Reiner* und *Smythe* (28) untersuchten den Stoffwechsel der Trypanosomen genauer und messen, daß aus 1 Mol Glucose 2 Mol Brenztraubensäure gebildet werden. Unter anaeroben Verhältnissen finden sie Glycerin als Stoffwechselprodukt, das aber in Anwesenheit von Sauerstoff wieder verschwindet. Sie formulieren demnach den Zuckerstoffwechsel der Trypanosomen folgendermaßen: $\text{Glucose} = \text{Glycerin} + \text{Brenztraubensäure}$ und $\text{Glycerin} + \text{Sauerstoff} = \text{Brenztraubensäure} + 2 \text{ Wasser}$. Das Verhältnis von gebildeter Säure (Brenztraubensäure) zu Sauerstoff beträgt nach ihren Messungen 1,74.

Schern hat dann fast gleichzeitig mit *v. Jancso* die Einwirkung von blutzuckersenkenden Substanzen auf die Murideninfektion untersucht und neben Insulin auch noch andere Stoffe analoger Wirkung geprüft (29). Urethan, Phosphor und Phlorrhizin wirken entglykoly-

sierend und beeinflussen demnach alle die Trypanosomeninfektion, allerdings ohne eine völlige Abheilung zu bewerkstelligen. Er nennt diese Wirkung „glykopriv“ und vertritt die Ansicht, daß dagegen Synthalin, (Dekamethyldiguanid) nicht bloß eine glykoprive, sondern auch noch eine spezifisch toxische Wirkung auf die Trypanosomen entfalten soll. Die glykoprive Wirkung des Synthalins beruht nach Ansicht von *Schern* auf der Einwirkung auf kohlenhydratspaltende Fermente. Interessanterweise stellt er weiterhin fest, daß diese blut-zuckersenkenden Stoffe keinen Effekt auf die Murideninfektion mit *Tryp. cruzi*, den Erreger der Chagaskrankheit, haben, wie ja auch diese Parasiten durch Germanin nicht geschädigt werden können. Auf Grund seiner Studien synthetisiert schließlich *Schern* und *Artagaveyta-Allende* (29) ein neues Guanidinderivat, dessen Formel sie allerdings nicht bekanntgeben. Dieses, Anticomane genannt, soll weniger toxisch als Synthalin sein und die Nagana-Mäuse rezidivlos heilen.

Glykoprive
Präparate

N. und *H. v. Jancso* dagegen untersuchen das Prinzip der Blutzuckersenkung in seiner Auswirkung auf die Trypanosomeninfektion, nachdem sie durch das Studium des Germanins auf diese Fragen gelenkt worden sind (30). Neben Synthalin verwenden sie noch das Synthalin B, welches 2 Methylengruppen mehr enthält und ferner noch ein Thioguanid, das Dipentamethylthioätherdiguanid:



Von diesen drei Substanzen erwies sich das Synthalin am wirksamsten, wobei verschiedene Trypanosomenstämme zur Prüfung kamen. Mittels der schon erwähnten Blockierungsmethode können *N.* und *H. v. Jancso* dann ganz ähnliche morphologische Veränderungen an den nichtphagocytierten Trypanosomen feststellen, wie sie schon bei der Germaninbehandlung aufgetreten waren. Es gelang, mit wiederholten Dosen Synthalin die Mäuse rezidivfrei zu heilen. *N.* und *H. v. Jancso* kommen auf Grund ihrer Befunde zu dem Resultat, daß das Synthalin

Der Einfluß
des Winter-
schlafs

nur allein durch seine blutzuckersenkende Wirkung die Muriden heilt, indem die Ernährungsverhältnisse für die Parasiten so schlecht werden, daß sie ihre Virulenz einbüßen und der Phagocytose der Wirtstiere unterliegen. Der Zuckerverbrauch der Trypanosomen ist nach ihren Analysen abhängig von der Zuckerkonzentration und bei gleichbleibender Zuckerkonzentration abhängig von dem benutzten Trypanosomenstamm. Allerdings fällt bei ihren Beobachtungen auf, daß derjenige Trypanosomenstamm, der einen relativ kleinen Zuckerverbrauch *in vitro* besitzt, trotzdem gut auf die Synthalinbehandlung anspricht, besser sogar als ein anderer mit größerem Zuckerverbrauch. In ihrer mit umfassenden Literaturzitataten niedergelegten Arbeit kommen *N.* und *H. v. Jancso* schließlich auch noch auf das Verhalten der Trypanosomen in Winterschlafstieren zu sprechen. Nach den interessanten Studien von *Brumpt* (31) lassen sich die Gartenschläfer ohne weiteres mit *Tryp. gambiense* infizieren. Nach Absolvierung ihres Winterschlafes sind die Tiere jedoch parasitenfrei und lassen sich zum zweiten Male infizieren. *Jahnel* (32) erzielt mit einer Spirochäteninfektion des Siebenschläfers analoge Ergebnisse, während jene Tiere, die im warmen Raume ihren Winterschlaf nicht halten dürfen, von der Luesinfektion nicht geheilt werden. *N.* und *H. v. Jancso* sind nun versucht, diesen spontanen Abheilungsvorgang der Blutzuckerabnahme zuzuschreiben, welche bei allen Winterschlafstieren in der Kälteperiode einsetzt. Dies mag bei der Trypanosomeninfektion durch die vorliegenden Befunde durchaus möglich sein, aber ob für die Spirochäteninfektion der gleiche Grund angenommen werden darf, ist deswegen fraglich, weil die Spirochäten einen völlig anderen Stoffwechsel aufweisen. Über diesen liegen bis jetzt nur die Messungen von *Fenyvessy* und *Scheff* (33) vor, die feststellten, daß die Spirochäten wohl aus Zucker Kohlensäure bilden, aber einen durchaus anaeroben Stoffwechsel besitzen. Der Sauerstoffverbrauch ist nach *Fenyvessy* und *Scheff* praktisch Null. Dagegen wiesen die Versuchstiere in der Infektionsphase (Rekurrenzspirochäten) einen hyperglykämischen Zustand auf, wobei der Zuckerspiegel von 100 bis 120 mg-% bis 180 mg-% erhöht liegen konnte. Diese Beobachtung ist den Ergebnissen der Trypanosomeninfektion geradezu entgegengesetzt, da bei dieser von verschiedenen Autoren beschrieben wird, daß der ziemlich konstante Blutzuckerspiegel gegen Ende, also nahe dem Exitus, vermindert ist und bis auf 40 bis 50 mg-% sinken kann. Wodurch der hyperglykämische Zustand bei der Spirochäteninfektion hervorgerufen wird, dieser Frage sind *Fenyvessy* und *Scheff* nicht nachgegangen. Ob die Luesinfektion analogen Einfluß hat, ist auch nicht

bekannt, aber sicher ist, daß der Stoffwechsel von Trypanosomen und Spirochäten schon hinsichtlich des Zuckerhaushaltes ganz bedeutende Unterschiede zeigt. Diese Tatsachen lassen daher eine gewisse Zurückhaltung auferlegen in solchen Erwägungen, die einer eingehenden Bearbeitung bedürfen.

Wenngleich alle diese Feststellungen über den Einfluß des Blutzuckerspiegels auf den Infektionsverlauf keinerlei praktische Auswirkung erfahren können, weil die Stabilität dieses biologischen Wertes von außerordentlicher Wichtigkeit für die gesunden Lebenszustände ist, so haben sich doch mit diesen Studien recht interessante Beziehungen zwischen Infektionsablauf und Veränderung des Nährbodens, des Milieus, ergeben, die vielleicht in anderem Zusammenhang einmal nutzbar gemacht werden können. Jedenfalls aber geht daraus hervor, daß eine Hyperglykämie die Virulenz der Trypanosomen steigert und die Abheilungsvorgänge mit Germanin zu hemmen vermag, ein Befund, der vielleicht in praxi nicht selten vorkommt und manche Ausnahme der Germaninwirkung erklären könnte.

Zuletzt sollen noch die Versuche von *Smythe* und *Reiner* (34) erwähnt sein, die die Einwirkung von Jodessigsäure auf Trypanosomen zum Gegenstand der Forschung gemacht haben. Auf Grund der Tatsache, daß die Monohalogenessigsäuren den Zuckerstoffwechsel der lebenden Zelle, vor allem den Milchsäurestoffwechsel, stören, untersuchen die Genannten die Wirkung der Monojodessigsäure und konstatieren eine deutliche trypanocide Wirkung, die allerdings nicht stark genug ist, um eine rezidivlose Heilung erzielen zu lassen. *N.* und *H. v. Jancso* haben scheinbar von dem Bestehen dieser Arbeit keine Kenntnis gehabt, denn sie publizieren analoge Versuche, ohne neue Gesichtspunkte darin anzuführen (35).

Mit der spezifischen Wirkung des Germanins auf die Trypanosomen und ihren Stoffwechsel, sowie seiner opsoninartigen Wirkung sind aber die Wirkungen des Germanins nicht erschöpft. Denn *Pfannenstiel* und *Quante* (36) stellen am Kaninchen fest, daß dessen defibriertes Vollblut eine erhöhte Blutbactericidie aufweist, wenn die Tiere vorher mit Germanin behandelt worden waren. Sie messen den bactericiden Titer an der hämolysierenden Eigenschaft gegen Staphylokokken, gegen die bekanntlich Germanin keine chemotherapeutische Wirkung entfalten kann. Die Blutbactericidie wird in wenigen Stunden nach der Applikation erhöht und sinkt innerhalb 48 Stunden wieder auf die Norm zurück. Ähnliches beschreibt *Jusatz* (37). In dieser Wirkungsweise stellt das Germanin also einen Reizkörper dar, eine Erscheinung, die

Germanin
von Blut-
bactericidie

Oesterlin (22) schon früher in Betracht gezogen und dadurch zu erklären versucht hat, daß er annahm, daß Germanin durch seine Bindung an hochmolekulares Serumeiweiß in ein chemospezifisches Antigen übergeführt wird, was eine spezifische und vielleicht auch unspezifische Reizwirkung auf die Abwehrkräfte zur Folge haben muß, da ja solche chemospezifischen Hochmolekularen immer die Bildung der entsprechenden Antikörper veranlassen (38).

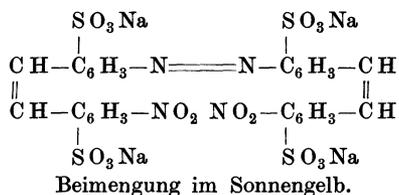
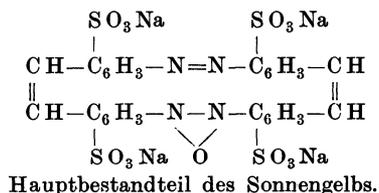
Diese Affinität zu den Bestandteilen des Serums bringt es mit sich, daß die Wirkung des Germanins bei intravenöser Applikation am kräftigsten zum Ausdruck kommt, während die orale Verabreichung, im Versuch oder in der Praxis, sehr unsichere Erfolge bietet. So schreiben *Fischer* und *Kunert* (39), daß sie selbst mit sehr großen Tagesdosen bei oraler Gabe keine Heilungen erzielen konnten, wengleich zwar das Blut vorübergehend parasitenfrei geworden war. *Zschucke* (40), der die Untersuchungen der oralen Applikation von neuem bearbeitet, kann diese Beobachtungen von *Fischer* und *Kleine* bestätigen. Interessant ist übrigens, daß *Trillat* (41) versucht hat, stark verdünnte Germaninlösungen zu zerstäuben und dann den Nebel von den Versuchstieren einatmen ließ. Auch durch diese Verabreichungsweise wurden Heilungen erzielt. Die notwendigen Mengen, die eine Abheilung erzielen lassen, sind geringer als bei oraler Verabreichung. Immerhin aber bietet auch diese Applikationsform einen prophylaktischen Schutz, der allerdings nicht so lange anhält, wie bei intravenöser Gabe. Auf die Verhältnisse des Spätstadiums der Schlafkrankheit, auf welches das Germanin praktisch nicht mehr einwirken kann, soll hier nicht eingegangen werden, da eine Reproduktion dieser Verhältnisse im Tierversuch nicht gelingt.

Selbstverständlich wurde Germanin auch bei anderen Infektionen versucht, aber die Wirkung ist meist nur unbedeutend. Rekurrenzspirochäten werden nach Untersuchungen von *Akazawa* (42) etwas beeinflußt und auch auf Kaninchenlues soll eine Wirkung vorhanden sein, die aber nur sehr geringfügig ist (43). Bemerkenswerterweise wirkt Germanin auch im Kaltblüterorganismus: *Brumpt* (44) zeigte, daß mit *Tryp. inopinatum* infizierte Frösche durch Germanin heilbar sind. Das *Tryp. inopinatum* ist die einzige Trypanosomenart, welche für Kaltblüter pathogen ist. Überträgt man allerdings das Blut der Frösche auf Blutegel, so vermag das Germanin in den Egel keine Wirkung mehr auf *Tryp. opinatum* zu entfalten.

Andere
Sulfon-
säuren

Nicht unerwähnt soll schließlich bleiben, daß *Fischl* (50) vor kurzem eine Sulfonsäure ganz anderer Formulierung bei Trypanosomen und

Spirochäten geprüft hat und eine schwache spirocide Wirkung feststellen konnte. Es handelt sich um den Farbstoff Sonnengelb, der chemisch allerdings nicht einheitlich ist, sondern aus Azoxy-azo-distilbentetrasulfonsäure, ferner einem Azomethinfarbstoff unbekannter Konstitution und Dinitro-azo-distilbentetrasulfonsäure zusammengesetzt ist. Es ist natürlich nicht bekannt, welche der Komponenten wirksam ist. Hauptbestandteil bildet jedenfalls die Azoxy-azo-distilbentetrasulfonsäure:



Literatur

- 1) *Heymann, B.*, Zeitschr. f. angew. Chem. **37**, 585, 1924.
- 2) *Bauer, H.* u. *Becker, J.*, Arb. aus dem Staatl. Inst. f. exp. Therap. 1928, S. 10—25.
- 3) *Fourneau, E.*, Ann. Inst. Pasteur. **38**, 81, 1924.
- 4) *King, H.* u. *Murch*, Journ. Chem. Soc. London **125**, 2595, 1924; **127**, 2632, 1925.
- 5) *Roehl, W.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, Beiheft 1, 103, 1926.
- 6) *Mayer, M.*, ebenda **24**, 260, 1920.
- 7) *Sei, F.*, Zeitschr. f. Hyg. **100**, 416, 1923.
- 8) *Nauck, E. G.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, 1, 1925.
- 9) *Kleine*, Dtsch. med. Wschr. **57**, 153, 1931.
- 10) *Collier, A.*, Arb. aus dem Staatl. Inst. f. exp. Therap. **17**, 26, 1924.
- 11) *Collier, A.*, Zeitschr. exper. Med. **54**, 606, 1927.
- 12) *Klugler* u. *Weitzmann*, Ann. trop. Med. **18**, 437, 1924; **19**, 235, 1925; **20**, 147, 1926.
- 13) *Quastel*, Biochem. Journ. **25**, 898, 1121, 1931.
- 14) *Balaban* u. *King*, Journ. Chem. Soc. London **128**, 3068, 1927.
- 15) *Rodenwaldt* u. *Dowes*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **27**, 305, 1923.
- 16) *Issekutz, v.*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **173**, 499, 1933.
- 17) *Jancso, N. u. H. v.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **132**, 257—292, 1937.
- 18) *Jancso, N. u. H. v.*, Zeitschr. f. Immunforsch. **84**, 471—504, 1935.

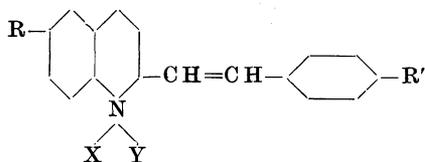
- 19) Mayer, M., Zeiss, H., Giemsa, G. u. Halberkann, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **26**, 140, 1922.
- 20) Steppuhn, Zeiss u. Brynochenko, ebenda **27**, 206, 1923.
- 21) Jirovec u. Kocian, Biochem. Zeitschr. **220**, 27, 1930.
- 22) Oesterlin, M., Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **135**, 347—363, 1935.
- 23) Duke, L., Rep. League of Nations. C. H. **536**, 23, 35, 1927.
- 24) Schern, K., Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **96**, 356, 1925; Arb. aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt **38**, 338, 1911.
- 25) Schern, K., Biochem. Zeitschr. **193**, 264—268, 1928.
- 26) Poindexter, H. A., Amer. trop. Med. **13**, 555, 1933.
- 27) Poindexter, H. A., Journ. Parasitol. **21**, 292—301, 1935.
- 28) Reiner, L. u. Smythe, V., Proc. Soc. exper. biol. and med. **31**, 1086, 1934.
- 29) Schern, K u. Artagaveyta-Allende, Zeitschr. f. Immunforsch. **89**, 21—64, 484—487, 1936.
- 30) Jancso, N. u. H. v., ebenda **86**, 1—30, 1935.
- 31) Brumpt, E., Compt. rend. Soc. biol. Paris **64**, 1147, 1908; Bull. Soc. Path. exot. Paris **6**, 167, 1913.
- 32) Jahnel, F., Arch. f. Dermatol. **171**, 187—203, 1935.
- 33) Fennyvessy u. Scheff, Biochem. Zeitschr. **221**, 206, 1930.
- 34) Smythe u. Reiner, Proc. exper. Biol. and Med. **31**, 289—292, 1933.
- 35) Jancso, N. u. H. v., Biochem. Zeitschr. **286**, 392, 1936.
- 36) Pfannenstiel, W. u. Quante, W., Zeitschr. f. Immunforsch. **88**, 1—15, 1936.
- 37) Jusatz, H., Fortschr. d. Therap. **12**, 321—326, 1936.
- 38) Oesterlin, M., Klin. Wschr. **14**, 1682, 1935.
- 39) Fischer, W. u. Kunert, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **34**, 252, 1930.
- 40) Zschucke, J., ebenda **40**, 449—455, 1936.
- 41) Trillat, A., Bull. Acad. de med. Paris **116**, 75, 1936.
- 42) Akazawa, Journ. Jap. Soc. vet. Met. **7**, 17, 1928.
- 43) Kolle u. Bauer, Klin. Wschr. **5**, 1850, 1926.
- 44) Brumpt, E., Rev. med. Angola **3**, 131, 1923.
- 45) Lennhoff, Korrespondenzbl. Schweiz. Ärzte **1913**, 8.
- 46) Hassko, A., Zeitschr. f. Hyg. **116**, 660—667, 1932.
- 47) Roskin u. Romanowa, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **129**, 35, 1933.
- 48) Fischl, V., Ergebn. d. Hyg. **17**, 404, 1935.
- 49) Rosenthal, S., Publ. Health Rep. **1932**, 933—949.
- 50) Fischl, V., Zeitschr. f. Immunforsch. **82**, 146—153, 1934.

2. Neutrale und basische Produkte. Von der großen Anzahl Farbstoffe aus der Reihe der Chinoline, Akridine, Pyronine, Eosine und des Triphenylmethans hat sich kaum ein einziges Produkt in der praktischen Chemotherapie bewährt. Dafür wurden diese Stoffe um so mehr in der wissenschaftlichen Chemotherapie herangezogen und oft mit großem Erfolge für die theoretischen Forschungen benutzt.

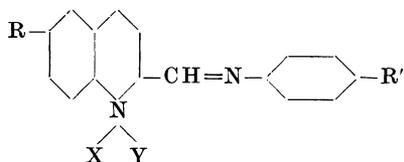
Besonders solche, welche infolge ihrer starken Farbkraft oder eines ausgeprägten Fluoreszenzvermögens den Nachweis der Verankerung leicht erzielen lassen und eine quantitative Bestimmung erlauben, wurden immer wieder bevorzugt, um mit ihrer Hilfe die einzelnen Reaktionsphasen und Vorgänge zu beleuchten. Die Verschiedenheit ihrer Struktur, ihrer Resorptionsverhältnisse und ihrer physikalisch-chemischen Eigenheiten lassen eine Vereinheitlichung unter irgendwelchen gleichlaufenden Gesichtspunkten nicht zu. Aber es scheint auf der anderen Seite nicht vorteilhaft, allzuvieler Klassifizierungen einzuführen, solange man über das Wesen der Wirksamkeit nicht Klarheit gewonnen hat.

Besonders übersichtlich liegen die Verhältnisse bei den von *Browning* und seinen Mitarbeitern eingehendst untersuchten Styryl- und Anilchinolininen (1). Auf diese Verbindungsklasse kamen *Browning* und *Gulbransen* bei ihren Studien über die bactericide Wirkung der Akridine und der Phenazine. Sie fanden, daß eine Reihe von Cyaninen starke antiseptische Wirkungen entfalten können und daß diese Stoffe, ähnlich wie die Akridine, in ihrer Wirksamkeit durch anwesendes Serum nicht vermindert werden. Von chemischen Gesichtspunkten ausgehend, hatte schon früher *Kaufmann* ähnliche Stoffe hergestellt (2) und damit den Weg ihrer Synthese eröffnet. Im Prinzip handelt es sich bei den Stoffen *Brownings* um 2-Styrylchinoliniumsalze, 2-Anilchinoliniumsalze, 4-Oxy-2-Styrylchinoliniumsalze (6), 2-Styrylbenzthiazoliumderivate, 2-Anilbenzthiazoliumsalze, deren Grundformel also so gebaut ist:

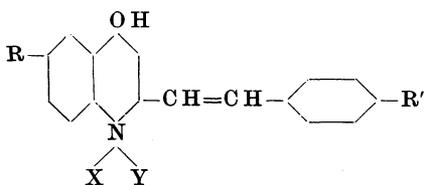
Styryl- und
Anilverbindungen



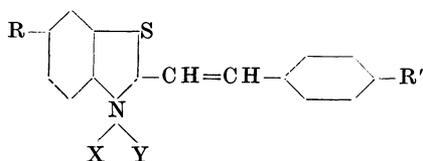
2-Styrylchinoliniumsalz.



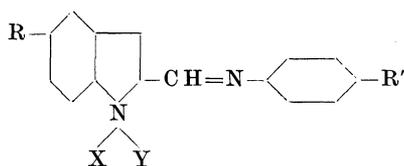
2-Anilchinoliniumsalz.



4-Oxy-2-Styrylchinoliniumsalz.



2-Styrylbenzthiazoliumsalz.

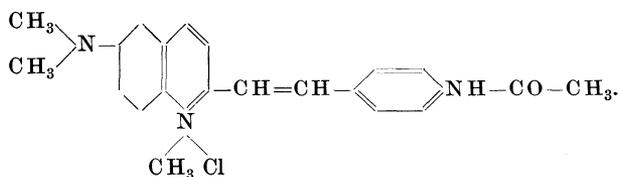


2-Anilbenzthiazoliumsalz.

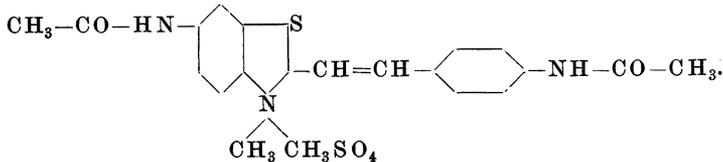
Die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe in den Chinolinium- und Benzthiazoliumsalzen erleichtert die Herstellung der Produkte bedeutend. *Browning* hat zwar über die Stellung der Gruppe R in den Benzthiazolderivaten keine Angaben gemacht, aber es ist mit großer Sicherheit anzunehmen, daß es sich hier um die 5-Stellung handelt. Die vier variationsfähigen Gruppen R, R', X und Y lassen eine ungeheure Anzahl isomerer und naheverwandter Körper zu, so daß man hier die Möglichkeit vorliegen hat, den Einfluß verschiedener Substituenten kennenzulernen. *Browning* hat sich aber damit begnügt, seine Synthesen und seine Resultate der bactericiden und trypanociden Untersuchungen bekanntzugeben, ohne irgendwie auf eventuelle Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirksamkeit einzugehen. Es ist dies um so bedauerlicher, als das große Material, das er in Händen gehabt hat, eine selten günstige Gelegenheit zu derartigen Studien bot und die Nacharbeit der *Browningschen* Stoffe einen ganz bedeutenden, auch chemischen, Arbeitsaufwand erfordert.

Als die im Benzolanteil haftende Gruppe R wurden von *Browning* Amino-, Acetamino-, Propylamino-, Caproylamino-, Dimethylamino-, ferner Methyl-, Diäthylacetamino-, Bromdiäthylacetamino-, Trichloracetamino- und noch weitere Reste benutzt. In den Benzolanteil des Styrylkernes führte er Amino-, Acetamino-, Propylamino-, Dimethylamino- und Diäthylaminogruppen ein. Auch die angelagerten Salze wurden von ihm etwas variiert, aber dies geschah vorzugsweise aus Löslichkeitsgründen. Vor allem benutzte er Methylchlorid, Methylbromid, Methyljodid, Methylsulfat und Methylacetat. Eines der best-wirksamsten Präparate aus der Chinolinreihe war das Präparat S. 90,

Seite 141 das p-Acetaminostyryl-6-dimethylaminochinoliniummethylchlorid:



Von den Benzthiazolen zeichnete sich besonders das Präparat 333 aus, welches ein p-Acetaminostyryl-5-Acetaminobenzthiazoliummethylsulfat ist:



N. v. Jancso hat einen kleinen Teil dieser Styrylchinoline *Brownings* für seine fluoreszenzmikroskopischen Studien über die Verankerung solcher Präparate mit großem Erfolg benutzt und stellte bei diesen vor allem die Verankerung im Blepharoplast und Kern fest. Sie verhalten sich demnach ganz ähnlich wie die *Kehrmannschen* Farbstoffe aus der Reihe der Aminophenazoniumsalze. Aber auch *N. v. Jancso* geht nicht weiter auf die Zusammenhänge der Wirkung und Konstitution ein, sondern prüft nur ihre Fluoreszenzfähigkeit im verankerten Zustande und ihre Resorption durch arzneifeste Parasiten.

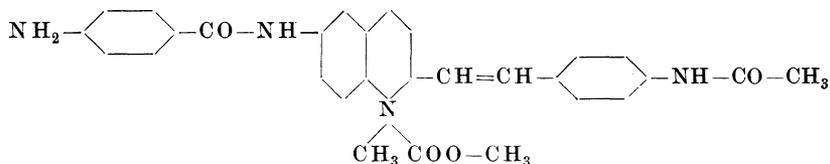
Seite 130
139

Oesterlin (3) hat sich eingehender mit diesen Zusammenhängen zwischen Wirkung und Konstitution beschäftigt und zu diesem Zwecke einige der *Browningschen* Styrylchinoline nachgebildet. Er unterscheidet auf Grund seiner Beobachtungen zwischen einer Fluoreszenz der Stoffe in den Parasiten, die auftritt, wenn die mikroskopischen Untersuchungen im Ultraviolettlicht vorgenommen werden, und einer anderen Fluoreszenz, die bei Bestrahlung mit weißem Licht festgestellt werden kann. Je nach der erregenden Wellenlänge fluoreszieren die resorbierten Körper in verschiedenen Farben. Um der Vielheit der Erscheinungen gerecht zu werden, klassifiziert er die Derivate in drei Gruppen. In erstens solche, welche keine basischen Reste mehr aufweisen, also in R und R' acylierte Aminogruppen, oder neutrale Reste tragen. Zweitens diejenigen, welche nur eine basische Gruppe in R oder R' besitzen, und schließlich noch jene, welche in R und R' basische Reste aufweisen. Die erste Gruppe, zu welcher auch das Präparat 333 (Benzthiazol) von *Browning* gehört, besitzt in wässriger neutraler Lösung, wie in Trypanosomen bei UV-Licht oder weißem Lichte, immer die gleiche Fluoreszenz. Diese Farbe ändert sich durch Änderungen des p_H zwischen 7 und 1 nicht. Derartige Körper sind trypanocid, wenn ihre Fluoreszenzfarbe grün ist, mit einem Maximum bei etwa 520 μ . Die Produkte mit einer basischen Gruppe dagegen weisen in neutraler Lösung eine ganz andere Fluoreszenz auf, wie im ver-

Fluoreszenz
und
Wirkung

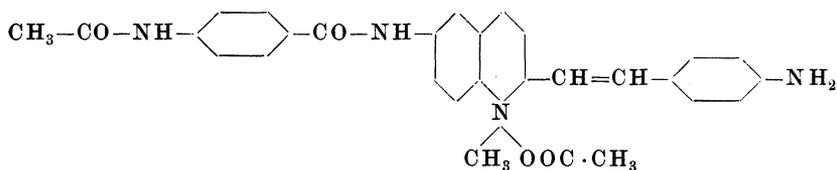
Seite 139
143

ankerten Zustände. Ihre Fluoreszenzfarbe läßt sich jedoch auch in wässriger Lösung durch eine p_H -Verschiebung nach der sauren Seite hin verändern. Bei p_H 1 bis 2, nun erscheint die Fluoreszenz der wässrigen Lösung und jene der verankerten Substanz in den Trypanosomen gleich, sofern man mit weißem Lichte die Fluoreszenz in den Parasiten erregt. Bei den Styrylchinolinen mit zwei basischen Gruppen liegen die Verhältnisse noch verwickelter, weil hier in neutraler Lösung, bei p_H 5 bis 6 und bei p_H 1 bis 2 jedesmal andere optische Beobachtungen gemacht werden können. Bei diesen Produkten stimmt nun die Fluoreszenz der wässrigen Lösung bei p_H 5 bis 6 und jene in den Trypanosomen überein. *Oesterlin* kommt daher auf Grund seiner Studien zu dem Resultat, daß nicht die p_H -Verhältnisse in den Blepharoplasten jene Änderungen der Fluoreszenzen verursachen können, sondern daß die spezifische Verankerung der Substanz dafür verantwortlich gemacht werden muß. Da die wässrigen Lösungen der Körper im ganzen p_H -Bereich zwischen 1 bis 7 durch Ultraviolett zur Fluoreszenz gebracht werden können, während die verankerten Körper nur mit weißem Lichte angeregt werden, muß doch ein prinzipieller Unterschied im Molekülzustande vorliegen, dessen Reproduktion allerdings *Oesterlin* in vitro nicht gelungen ist. Er meint daher, daß nur solche Styrylchinoline eine trypanocide Wirkung entfalten, welche im verankerten Zustande im Dunkelfeldmikroskop im weißen Lichte eine grüne Fluoreszenz besitzen. Man kann diese Fluoreszenz auch in vitro reproduzieren, wenn man die neutralen Styrylchinoline bei p_H 7, diejenigen mit einer basischen Gruppe bei p_H 1 bis 2 und die übrigen, mit zwei basischen Gruppen, bei p_H 5 bis 6 im Reagensglas untersucht. *Oesterlin* dehnt dieses Prinzip auch noch auf die Akridinderivate aus und findet auch hier weitgehende Übereinstimmung. Das beste Präparat, welches *Browning* hergestellt hat, das *Browning* 245, hat folgende Formulierung:

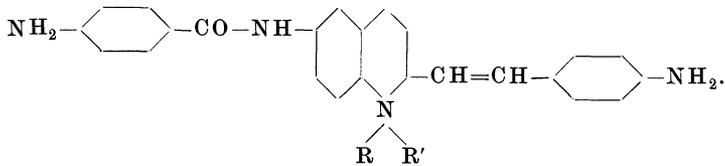
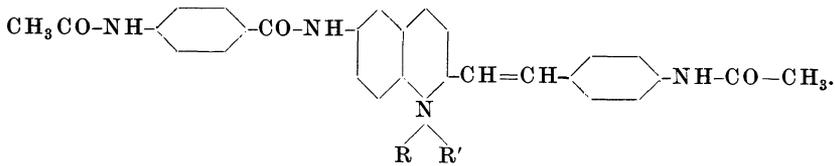


Es wird besonders deutlich von den Parasiten aufgenommen und entfaltet dort eine außerordentlich starke grüne Fluoreszenz. Infolge seiner schlechten Löslichkeit neigt es zur Depotbildung und äußert demnach eine prophylaktische Wirkung, die nach den Angaben *Brownings* (5)

sich auf nahezu 12 Monate ausdehnen kann, eine Wirkung also, welche derjenigen des Germanins nahekommt, da auch der chemotherapeutische Index im Mäuseversuch nahezu in der gleichen Höhe gefunden wurde, nämlich 1 : 250. Das Präparat zeichnet sich nach den Untersuchungen *Oesterlins* durch eine besonders rasche Wirkung — im Gegensatz zum Germanin, das langsamer wirkt — aus. Diese Reaktionsgeschwindigkeit läßt eigentlich ziemlich sicher auf eine direkt gerichtete, parasitotrope Wirkung schließen, da die Parasitenzahl im Laufe von 2 bis 3 Stunden von stark positivem Befunde auf ein Minimum abnimmt. Die Fluoreszenzemission dieses Produktes besitzt ebenfalls bei 520 m μ ein Maximum, aber die Emissionskurve unterscheidet sich insofern von den anderen Fluoreszenzkurven, als hier ein besonders breites Maximum ausgeprägt ist, d. h. daß die emittierte Strahlenenergie in diesem Bereiche auffallend groß ist. *Browning* hatte nun später (7)



das Isomere dieses Stoffes hergestellt und auch bei ihm eine trypanocide Wirkung feststellen können. Allerdings ist die Wirkung bedeutend schwächer, wie diejenige des Präparates 245, aber dafür besitzt das neue Produkt die überraschende Eigenschaft der Sarkombildung. *Oesterlin* hat (4) auch dieses Produkt hergestellt und seine fluoreszenzmikroskopischen Verhältnisse bei der Nagana nachgeprüft. Nach seinen Feststellungen ist durch den Umtausch der Acetylgruppe eine Verschiebung der Fluoreszenzlage eingetreten und das Maximum der Emission nach der blauen Seite hin verschoben worden. Entsprechend dem vorhandenen kleineren Anteil einer grünen Emission hat sich auch die trypanocide Wirkung vermindert. Es war nun von besonderem Interesse, auch noch die beiden übrigen Benzoylaminostyrylchinoline, nämlich das acetylfreie und das diacetylierte kennenzulernen. Das diacetylierte besaß nach *Oesterlin* überhaupt keinen grünen Fluoreszenzanteil mehr, während das acetylfreie Produkt einen solchen im p_{H} -Bereich zwischen 5 bis 6 noch aufwies. Die Fluoreszenztheorie verlangte vom ersten keine trypanocide Wirkung mehr, vom zweiten eine mäßige. Diese Forderung erfüllte in der Tat der Tierversuch:



Die haptophore Gruppe

Seite 126

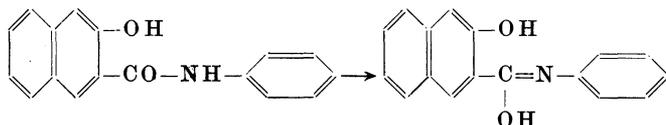
Seite 144

Wie schon vorher im Kapitel der chemotherapeutischen Interferenz ausgeführt wurde, nahm *Oesterlin* an, daß der fünfwertige Stickstoff dieser Chinolinderivate als haptophore Gruppe eine bedeutsame Rolle spielt, und es war demgemäß zu erwarten, daß das diacetylierte Produkt ebenfalls als Interferenzstoff fungieren kann, eine Annahme, die sich ebenfalls bestätigen ließ. Viel bedeutsamer dagegen erscheint die Beobachtung, die mit dem acetylfreien Styrylchinolin gemacht werden konnte. Dieses stellt einen ziemlich starken Farbstoff dar und färbt daher die Parasiten bei intravenöser Einverleibung sehr schnell an. Der Farbstoff speichert sich dabei nur im Kern und im Blepharoblasten auf, welche beide leuchtend rot aussehen. Im Fluoreszenzmikroskop aber ist nur der Blepharoblast in orangefarbener Fluoreszenz sichtbar, während der gleich stark gefärbte Kern dunkel bleibt. Diese Beobachtung wird kurze Zeit nach der Applikation festgestellt. Läßt man den Farbstoff einige Zeit auf die Parasiten einwirken, ungefähr 2 bis 3 Stunden, so bleibt die Vitalfärbung äußerlich bestehen. Das Fluoreszenzmikroskop aber zeigt, daß inzwischen doch Veränderungen abgelaufen sind, denn die jetzt vorhandene Fluoreszenzfarbe des Blepharoblast ist nicht mehr orange, sondern grün. Wie *Oesterlin* nachgewiesen hat, beruht diese Verschiebung auf einer Ansäuerung des Blepharoblasten, hervorgerufen durch eine Ansammlung von Milchsäure. Diese Anreicherung eines Stoffwechselproduktes läßt darauf schließen, daß die Styrylchinoline in den Fermentprozeß der Parasiten eingreifen und ihn an irgendeiner noch unbekanntem Stelle unterbrechen, so daß es entweder infolge der Anhäufung schädlicher Produkte oder infolge gestörter Stoffwechselverhältnisse zu einer Abtötung der Parasiten kommt.

Neben der salzartigen Stickstoffgruppierung hat nach der Ansicht *Oesterlins* auch noch die Anzahl konjugierter Doppelbindungen im Molekül auf die Verankerung einen maßgeblichen Einfluß. Wie *Krzi-kalla* und *Eistert* nachwiesen, haben besonders solche Naphtholfarbstoffe eine starke Affinität zur Baumwollfaser, welche eine möglichst lange ununterbrochene Kette konjugierter Doppelbindungen besitzen (8). Dabei nehmen diese Autoren die Acetylaminogruppe in der tautomeren Form an und erreichen so im Formelbilde eine Verlängerung dieser Kette:

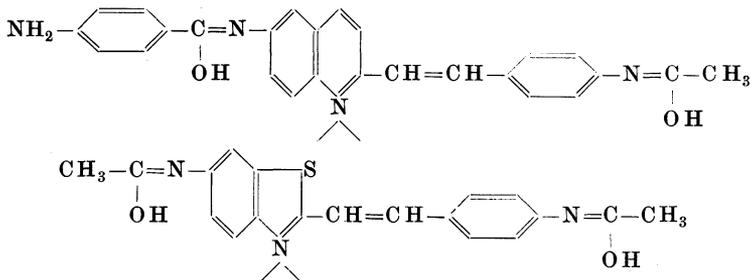
Der Einfluß von Doppelbindungen

Seite 144

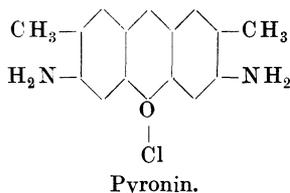
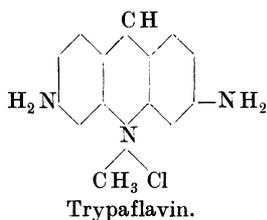


Wendet man dieses Schema auf die Chinolinium- und Benzothiazoliumsalze an, so werden gerade bei den wirksamsten Präparaten, dem Browning 245 und dem Benzthiazolpräparat 333 eine besonders günstige Konstellation gefunden, eine Erscheinung, die kaum auf einem Zufall beruhen dürfte, um so mehr, als *F. Dickens* auf Grund ganz anderer biologischer Versuche, nämlich an der Jensen-Sarkomzelle, zu ganz gleichen Überlegungen gelangte (9).

Seite 145



In welcher Weise alle diese Präparate in den Stoffwechsel der Trypanosomen eingreifen, ist sehr schwer zu sagen. Ihre Struktur deutet unwillkürlich auf die wasserstoffübertragenden Atmungsfermente vom Typus des Nicotinsäureamidjodmethylats hin, und das vor allem deswegen, weil nicht allein die Styrylchinoline, Styrylbenzothiazole, Anilchinoline oder Anilbenzothiazole eine gleichartige Aufspeicherung in den Erregern nachweisen lassen, sondern auch noch die Akridine und die Pyronine, sowie die Phenazine dazugerechnet werden können, also lauter Substanzen von neutralem oder basischem Charakter mit salzartiger Struktur.



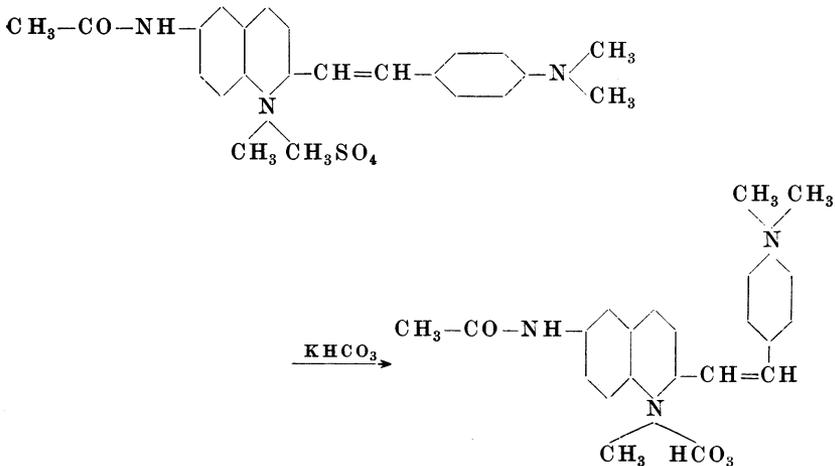
Chemothera-
peutica und
Fermente

Wenn nun *Oesterlin* annimmt, daß die Verankerung in der Trypanosomenzelle zur Entfaltung der chemotherapeutischen Wirksamkeit allein nicht genügt, so kann es sich bei diesem Vorgange also niemals nur um eine Platzverdrängung der wasserstoffübertragenden Fermente handeln, sondern es muß noch eine Aktivität der Substanzen dazukommen. Eine solche Aktivität wäre auf Grund eines bestimmten Redoxpotentials denkbar, derart vielleicht, daß infolge gleicher Platzergreifung mit den Fermenten der zu übertragende Wasserstoff infolge anderer Redoxlage andere Wege geführt wird. Aber *Oesterlin* hat sich — in unveröffentlichten Versuchen — vergeblich bemüht, die Redoxpotentiale der Styrylchinoline zu bestimmen. Während die Akridiniumsalze, sowie die Pyronine Stoffe mit stark negativem Potential, meist unter -200 mV, darstellen, besitzen die Styrylchinoline überhaupt kein reversibles Potential. Sie lassen sich zwar sehr leicht reduzieren, sogar schon von Leukomethylenblau, aber diese Reduktion betrifft anscheinend die Styryldoppelbindung und ist daher nicht reversibel. Die resultierenden Reduktionsprodukte sind durchweg farblos und nicht mehr zu Farbstoffen oxydierbar. Allerdings lassen diese Befunde trotzdem keinen endgültigen Schluß zu, weil die Fluoreszenzbilder klar zu erkennen geben, daß die Verankerung besondere Molekülzustände geschaffen hat, die sich *in vitro* nicht verwirklichen lassen. Schließlich ist das Redoxpotential Acetaldehyd-Alkohol auch nur bei Anwesenheit des Fermentes meßbar und entzieht sich ohne dieses jeglicher Messung. Und bei der Lactoflavinphosphorsäure hatte *Kuhn* feststellen können, daß sie im Eiweißverbande ein anderes Redoxpotential aufweist, wie ohne Eiweißträger (10). Immerhin drängen alle diese Beobachtungen zu der Auffassung, daß die Chinolinderivate einen fermentähnlichen Wirkungskreis in den Trypanosomen entfalten, der nicht allein eine reine Verdrängungsreaktion darstellt. Ob sich die von *Oesterlin* geäußerte Ansicht, daß besonders die grünfluoreszierenden Farbstoffe, welche ein stark negatives oder überhaupt kein reversibles Redoxpotential besitzen, trypanocid sein können, aufrechterhalten läßt, wird sich erst an einem größeren Material entscheiden lassen (4).

So resultieren aus diesen speziellen Studien über die Styrylverbindungen aus der Reihe der Chinoline und Benzthiazole vor allem drei Mutmaßungen: Die Substanzen erfahren eine spezifische Bindung im Blepharoplasten und im Kern, diese Bindung wird allem Anschein nach durch die salzartige Stickstoff- oder Sauerstoffgruppe vermittelt. Daneben spielt noch die Struktur der Verbindungen insofern eine Rolle, als die Verankerungsfähigkeit mit der Anzahl der konjugierten Doppelbindungen zuzunehmen scheint. Dieses Prinzip der konjugierten Doppelbindungen gilt aber nur für diese Verbindungsklasse, denn bei den Substanzen der Germaninreihe (Trypanblau, Trypanrot) läßt es sich nicht anwenden. Die Chinolin- und Benzthiazolderivate müssen in einem anregungsfähigen Zustande vorliegen, der sich im Fluoreszenzvermögen ausdrückt.

Die Rolle
des
5-wertigen
Stickstoffs

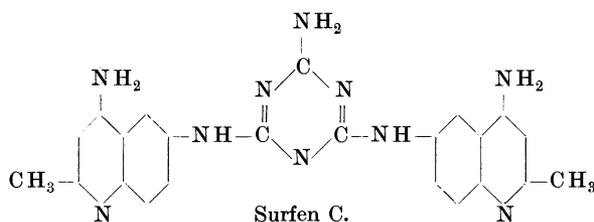
Die Wichtigkeit, welche *Oesterlin* dem fünfwertigen Stickstoff zumißt, hat ihn veranlaßt, an diesem weitere Variationen vorzunehmen (4). Für diesen Zweck erwies sich das *Browningsche* Derivat, das p-Dimethylaminostyryl-6-acetaminochinolinmethylsulfat, besonders geeignet. In konzentrierter wässriger Lösung tauscht sich die Methylsulfatgruppe sehr leicht mittels Kaliumbicarbonat gegen den HCO_3 -Rest aus, der seinerseits dann durch alle solche Säuren ersetzt werden kann, welche stärker sind als Kohlensäure.



Oesterlin hat etwa 25 Säurereste an den Platz der Bicarbonatgruppe eingefügt, und zwar: Essigsäure, Chloressigsäure, Dichloressigsäure, Trichloressigsäure, Arsanilsäure, Acetarsanilsäure, Isonitrosoacetarsanil-

säure, Hexosediphosphorsäure, Phosphorsäure, phosphorige Säure, unterphosphorige Säure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure usw. Die Wirkung dieser neuen Verbindungen unterschied sich, von ganz kleinen Differenzen abgesehen, welche durch Löslichkeits- und Resorptionsunterschiede erklärt werden können, von derjenigen der Ausgangssubstanz nicht. Dabei war es gleichgültig, ob an dem Stickstoff Zwischenprodukte des Zellstoffwechsels, wie Hexosediphosphorsäure und Fumarsäure, oder ob Fermentgifte, wie Jodessigsäure oder spezifische Chemotherapeutica, wie Arsanilsäure, hafteten. Nur eine einzige Ausnahme war vorhanden und diese Ausnahme bezog sich auf die Ascorbinsäure, das Vitamin C. Welche interne Rolle dieses Vitamin bei dem Abheilungsvorgang einnimmt, ist nicht ganz aufgeklärt.

Über eine praktische Anwendung der *Browningschen* Styrylverbindungen ist nicht viel bekanntgeworden. *Parkin* hat einen dieser Stoffe bei *Trypanosoma Brucei* an Pferden geprüft (12) und findet, daß seine Wirkung am besten bei intravenöser Verabreichung zur Wirkung kommt. Ein neuerdings von der I. G. Farbenindustrie herausgebrachtes Chinolinderivat, das Surfen C, gehört vielleicht ebenfalls in die Reihe dieser Verbindungen. Wie aus den Ausführungen von *Jensch* (21) hervorging, stellt das Surfen C ein Chinolinderivat dar, welches über die 4-Aminogruppe mit Melamin verbunden ist.

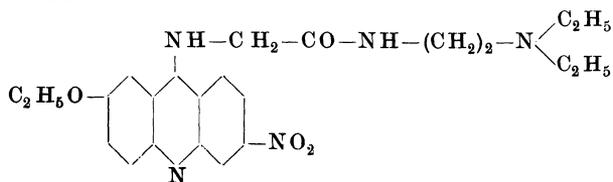


Es wurde schon verschiedentlich mit Erfolg gegen die verschiedenen Erreger der Schlafkrankheit benutzt und soll nach Angaben von *Jensch* auch gegen das bisher unbeeinflussbare Trypanosom der Chagaskrankheit wirksam sein. Da diese Tryp. cruzi einen abweichenden Entwicklungszyklus besitzen, bei welchem bestimmte Entwicklungsformen in der Muskulatur angesiedelt sind, so ist fast zu vermuten, daß dieses Surfen C auch gegen diese Parasitenformen wirksam ist*). Das wäre allerdings ein sehr wertvoller Befund, weil nach bisherigen

*) Nach Privatmitteilung von Herrn Dr. *Jensch* wirkt Surfen C auf die Leishmaniaformen nicht ein.

Erfahrungen die Parasiten, welche in der Muskulatur eingebettet liegen, dem chemotherapeutischen Eingriff besonders schwer zugänglich sind. *Bennet* (13) schreibt übrigens, daß Surfen C intravenös bei Pferden ziemlich gefährlich ist, daher besser subcutan oder intramuskulär verabreicht wird, allerdings auch bei dieser Applikationsweise Schwellungen hervorbringt.

Die Derivate des Akridins besitzen schon seit langer Zeit koloristisches Interesse, nachdem *Hofmann* das Chrysanilin und wenig später *Nicholson* das Phosphin hat isolieren können. Aber die ersten Versuche von *Mannaberg*, das Phosphin gegen Malaria einzusetzen, waren ebenso negativ wie die Resultate von *Ehrlich* bei den Trypanosomen. Erst das schon seit 1890 bekannte Diaminoakridiniummethylsulfat, das Trypaflavin, wurde dann 1912 von *Ehrlich* als erster trypanocider Stoff der Akridinreihe erkannt. Besondere Verwendung hat dieser Farbstoff bei der Bekämpfung der Trypanosen aber nie gefunden, um so mehr jedoch wurde das Trypaflavin infolge seiner baktericiden Eigenschaften immer wieder bei verschiedenen Streptokokken, Staphylokokken und Gonokokken versucht. Mit Silber kombiniert, spielt es als Argoflavin eine bedeutsame Rolle. Die Chemotherapie der Akridinverbindungen hat besonders von *Schnitzer* und *Silberstein* eine systematische Bearbeitung erfahren (14). Hier soll bemerkt sein, daß das Diaminoakridin weniger trypanocid ist als sein Methylsulfat. Das gleiche findet sich beim Akridingelb und seinem Akridiniumsalz. Dessenungeachtet existieren eine ganze Anzahl Verbindungen dieser Reihe, welche auch ohne fünfwertigen Stickstoff eine bedeutende trypanocide Wirkung entfalten, vor allem die von *Schnitzer* und *Silberstein* untersuchten Nitroverbindungen, welche in der 9-Stellung einen basischen Rest tragen. Von diesen zeichnete sich das Präparat 3043a durch einen für Akridine relativ hohen chemotherapeutischen Index bei Nagana aus.

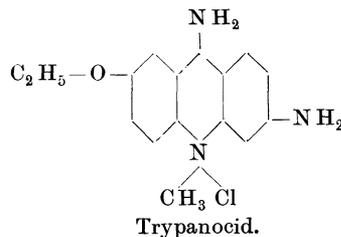
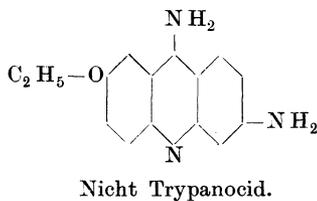
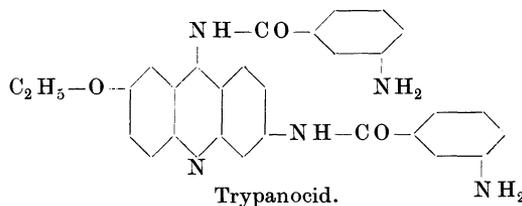


Präparat 3043a.

Es ist allerdings etwas eigenartig, daß diese trypanociden Akridine *Schnitzers* mit dreiwertigem Stickstoff alle eine säureamidartige Gruppe aufweisen, die, soviel aus der zitierten Arbeit hervorgeht, für die Wirksamkeit von Wichtigkeit ist. Dieses wirksame Prinzip treffen wir

Seite 195 später bei den Arsinsäuren von neuem an und es erhebt sich deswegen die Frage, ob es in irgendeinem Zusammenhang mit der Amidgruppe steht, die auch beim wasserstoffübertragenden Atmungsferment von Nicotinsäureamidtypus vorhanden ist. *R. Kuhn* hat ja wahrscheinlich gemacht, daß z. B. das Coferment Lactoflavinphosphorsäure mit zwei Bindungen am Eiweiß verknüpft ist (15) und daher ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß ähnliche Verhältnisse auch bei diesem Coferment vorliegen. Dieses Zusammenspiel kommt besonders deutlich in den Untersuchungen von *Oesterlin* einerseits (3) und von *Supniewski* andererseits (16) zum Ausdruck. Wie schon früher erwähnt wurde,

Seite 140 vermag das Rivanol keine trypanociden Momente zu entwickeln. Es wird zwar nach den Studien von *Singer* in den Trypanosomen gespeichert, aber diese Speicherung ist nicht spezifisch, sondern diffus. *Supniewski* hat nun ein Di-m-Aminobenzoylrivanol hergestellt und findet diesen Rivanolabkömmling trypanocid. Der Einsatz von m-Aminobenzoesäure erinnert etwas an das Germanin, aber die Spezifität der Germaninwirkung erlaubt deswegen noch keine Vergleiche. Immerhin liegen in der Verbindung säureamidartige Gruppen vor, welche irgendwie mit der Wirkung zusammenhängen. Über die Fluoreszenz des Präparates ist nichts bekanntgeworden. Andererseits hat *Oesterlin* aus Rivanol das Rivanolmethylsulfat synthetisiert und konstatiert, daß durch diese an und für sich geringfügige chemische Änderung, welche nach seinen Untersuchungen keinen Einfluß auf die Fluoreszenzemission hat, das unwirksame Rivanol in das trypanocide Rivanolmethylsulfat verwandelt werden kann. Auch das Diacetyl-Rivanolmethylsulfat ist trypanocid.



In beiden Fällen also wurden sogenannte haptophore Gruppen in das Molekül eingeführt und jede dieser Gruppen steht mit der Gruppierung im Nicotinsäureamidjodmethylat in gewisser Beziehung. Der Hinweis von *Jensch*, daß seine Chinolinderivate ebenfalls besser wirksam waren, wenn sie salzartigen Charakter aufwiesen, häuft doch diese Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung in beachtenswerter Weise an, so stark, wie man es bei anderen chemotherapeutischen Verbindungsklassen bisher nicht gewohnt war. Die anderen Akridine, wie Flavacid, Brillantphosphin G und andere spielen in chemotherapeutischer Hinsicht bei den Trypanosomen keine Rolle. Auch nicht in wissenschaftlicher Hinsicht, da oft ihre Löslichkeitsverhältnisse sehr ungünstig sind und daher die Resorptionen verzögert werden. Auch die chemisch nahe verwandten Pyronine sind nur dann und wann vor allem zu fluoreszenzmikroskopischen Studien herangezogen worden. Auch sie haben bisher kein besonderes Interesse finden können.

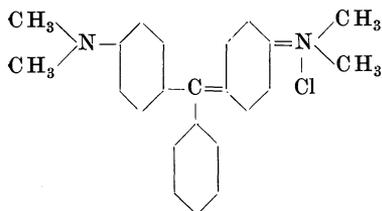
Interessanter vielleicht sind in dieser Hinsicht die Eosine, wie z. B. *Eosine* das Eosin selbst und das Erythrosin, das *Tappeiner* und *Jodlbauer* bei ihren Sensibilisierungsversuchen oftmals benutzten (17). Diese beiden Stoffe besitzen keine trypanocide Wirkung im Mäuseversuch, sofern man die Tiere im Dunkeln oder im schwachen Tageslichte hält. Setzt man jedoch die infizierten und behandelten Tiere einer siebenstündigen Bestrahlung aus, so wirken die beiden Eosinderivate trypanocid. Es ist allerdings sehr fraglich, ob es sich hier um eine direkte sensibilisierende Wirkung auf die Parasiten handelt, da eigentlich schwer anzunehmen ist, daß die Lichtmengen in genügender Konzentration in die Blutgefäße gelangen und dort die Sensibilisierungsreaktion bei den Trypanosomen auslösen. Man kann auch daran denken, daß in diesem Falle besonders starke Reizwirkungen auf den gesamten Organismus des Tieres ausgeübt werden, welche eine solche trypanocide Wirkung veranlassen.

Die verschiedenen Safranine, wie Safranin T, Phenosafranin, *Safranine* Safranin O usw. besitzen ebenfalls keine trypanocide Wirkung. Zwar wurde von einem als Trypasafrol bezeichneten Produkt unbekannt gebliebener Konstitution vorübergehend behauptet, daß es trypanocide Fähigkeiten besitzt, aber dieser Befund konnte von anderen Prüfern nicht bestätigt werden. Auch in anderer Hinsicht haben sie nichts bemerkenswertes ergeben, so daß diese Farbklasse, auch wegen ihrer starken Farbeigenschaften, keine weitere Beachtung fand. Zudem sind die meisten der Stoffe bei parenteraler Verabreichung ziemlich giftig.

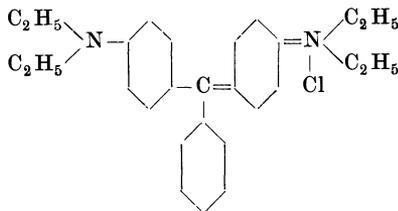
Triphenyl-
methane

Seite 112

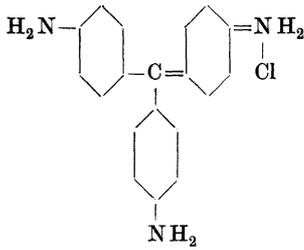
Ähnlich starke Gifte stellen auch die meisten Triphenylmethan-derivate dar, so das Malachitgrün, das Parafuchsin und sein Dichlor-derivat, das Tryparosan. Diese Triphenylmethanfarbstoffe müssen ohne Zweifel in eine besondere Klasse eingereiht werden, was schon daraus hervorgeht, daß die Arzneifestigung gegen Parafuchsin sich nur auf diese eine Farbklasse beschränkt. Demzufolge ist bei diesen Stoffen ein besonderer Reaktionsmechanismus anzunehmen, der allerdings in keiner Weise klargelegt worden ist. Ob die Wirkungsweise mit der Carboniumstruktur zusammenhängt, ob Redoxpotentialwerte mit hereinspielen, ob besondere Fermentvergiftungen ablaufen oder ob gerade diese Stoffe auf die Permeabilität der Trypanosomenzelle zu wirken verstehen, all das sind Fragen, die einer Lösung harren und die nur von chemischer Seite aus gelöst werden können. Aber das Problem der Fuchsinfarbstoffe ist wie so manches andere in der Chemotherapie vorzugsweise nur auf biologischer oder cytologischer Grundlage in Angriff genommen und im Zusammenhang mit der Parafuchsinfestigung experimentell bearbeitet worden. Jedenfalls weisen alle diese Stoffe aus der Klasse der Triphenylmethane eine Naganawirkung auf, die auffälligerweise relativ unabhängig von der Konstitution dieser Produkte ist. Die meisten der Produkte besitzen nebenbei auch noch baktericide Qualitäten, eine Erscheinung, welche dem Verhalten der Akridiniumsalze ähnelt, ohne deswegen Analogien aufzuweisen. Das altbekannte Malachitgrün, sein Homologes, das Brillantgrün, ist ebenso trypanocid wie das bedeutend basischere Parafuchsin oder dessen Methylierungsprodukt, das Methylviolett, welches seit altersher in der Wunddesinfektion Verwendung fand und als Pyoctanin coeruleum in der Veterinärpraxis im Gebrauch ist. Bei parenteraler Verabreichung, besonders subcutan oder intramuskulär, verursacht es allerdings heftige Nekrosen, die seiner weiteren Verwendung, abgesehen von seiner ziemlich hohen Toxizität, im Wege stehen.



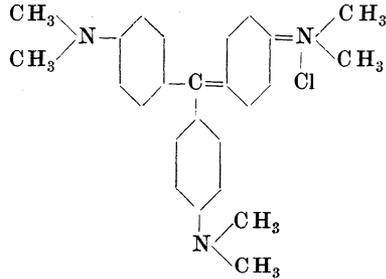
Malachitgrün.



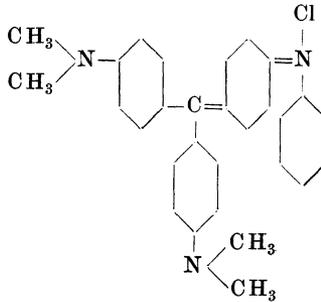
Brillantgrün.



Parafuchsin.



Bestandteil des Methylvioletts.



Viktoriablau B.

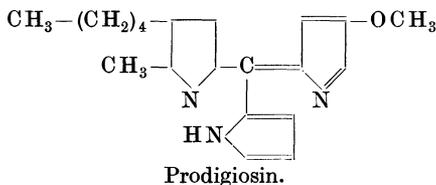
Auch das arylierte Tryphenylmethanderivat, das Viktoriablau, wurde als trypanocid erkannt, wodurch die Unabhängigkeit zwischen Konstitution und Wirkung bei dieser Körperklasse weiterhin betont wird. Aber alle diese Farbstoffe besitzen, mit Ausnahme des Trypanosans vielleicht, nur eine sehr geringe Wirksamkeit, so daß man fast zu der Annahme geneigt wird, daß in diesem Falle die Grundstruktur, also die Carboniumgruppierung, allein das maßgebende Moment der trypanociden Fähigkeit darstellt.

Wie irrtümlich oft die Angaben älterer Autoren sein können, geht aus der Literatur des Methyleneblaus hervor. Dieser von *Caro* 1876 zuerst synthetisierte Farbstoff hat *Ehrlich* bei seinen Färbungen der vitalen Nerven große Dienste geleistet. *Romanese* (18) findet nun 1912, daß Methyleneblau trypanocid ist und 1936 stellt *N. und H. v. Jancso* fest, daß es für die Trypanosomen unter Umständen ein lebensrettendes Elixier sein kann, da es für kürzere Zeit die Funktion eines Atmungsfermentes übernehmen kann! Wie schon früher darauf hingewiesen wurde, ist diese Eigenschaft mit dem Redoxpotentialwert des Methyleneblaus verknüpft, demgemäß sich auch andere verwandte Thionine mit ähnlichem Redoxwert genau so verhalten.

Methyleneblau

Seite 121

Einige weitere heterocyclischen Farbstoffe wurden noch von *Fischl* (19) geprüft. Pyrrolblau, Pyrrolrot, Phthalocyanin und Prodigiosin. Während die drei erstgenannten keine Wirkung besitzen, erwies sich der Farbstoff des *Bacterium prodigiosum*, dessen chemische Aufklärung wir *Wrede* und *Rothhaas* verdanken (20), als trypanocid.



Literatur

- 1) *Browning, C. H.* u. Mitarbeiter, Proc. Roy. Soc. London (B) **105**, 99, 1929; **108**, 119, 1930; **109**, 51, 1930; **110**, 249, 1931; **113**, 293, 1932; **115**, 1, 1934.
- 2) *Kaufmann*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **45**, 1736, 1912.
- 3) *Oesterlin, M.*, Zeitschr. f. Hyg. **118**, 263, 1936.
- 4) *Oesterlin, M.*, Klin. Wschr. **1937**, S. 1598.
- 5) *Browning, C. H.*, Journ. of Path. **39**, 75, 1934.
- 6) *Meyer, A.* u. *Maurin, M.*, C. R. hebdom. Seances Acad. Sci. **200**, 931, 1935; Chem. Zentralbl. **1935**, I, 3791.
- 7) *Browning, C. H.*, Journ. of Path. **42**, 155, 1936.
- 8) *Krzikalla* u. *Eistert*, Zeitschr. f. Chem. **143**, 50, 1935.
- 9) *Dickens, F.*, Biochem. Journ. **30**, 1233, 1936.
- 10) *Kuhn, R.*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **69**, 1557, 1936.
- 11) *Jusatz, R.*, Ergebn. d. Hyg. **19**, 464, 1937.
- 12) *Parkin, B. S.*, Onderstep. Journ. vet. Sci. **4**, 287, 1935.
- 13) *Bennet, S. C. J.*, Journ. comp. Path. and Ther. **49**, 151, 1936.
- 14) *Schnitzer, R.* u. *Silberstein*, Zeitschr. f. Hyg. **109**, 519, 1929.
- 15) *Kuhn, R.*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **69**, 2557, 1936.
- 16) *Supniewski*, Journ. of Pharmakol. **30**, 439, 1926.
- 17) *Tappeiner*, Deutsch. Arch. klin. Med. **56**, 369, 1896 und die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Leipzig, Vogel, 1907.
- 18) *Romanese*, Arch. pharmakol. sper. **13**, 455, 1912.
- 19) *Fischl, V.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **85**, 77—80, 1935.
- 20) *Wrede, F.* u. *Rothhaas, A.*, Hoppe-Seyler **226**, 95—107, 1934.
- 21) *Jensch*, Zeitschr. f. angew. Chem. **50**, 891, 1938.

c) Die Chemotherapie des Arsens

1. Arsinsäuren und Arsinoxyde. Die Chemotherapie der Arsenverbindungen läßt sich bis in die frühesten Anfänge der Medizin zurückverfolgen. Im Altertum waren es vorzugsweise die anorganischen Sulfide und Oxyde, welche in der verschiedensten Form, als Salben, Pillen oder in Lösung Verwendung fanden und damals schon bei allen möglichen Infektionskrankheiten eingesetzt wurden. Die erste organische Arsenverbindung, die im Tierversuch auf ihre Giftigkeit geprüft worden war und durch ihre Ungiftigkeit auffiel, war das von *Bunsen* im Jahre 1837 erkannte Kakodyloxyd. Es dauerte allerdings über 30 Jahre, bis diese Verbindung durch *Jochheim* und andere in die Therapie der Malaria, der Hautkrankheiten und der chronischen Tuberkulose eingeführt wurde. Englische Forscher, wie *Braid*, *Balfour*, *Livingstone* und *Bruce* zogen diese anorganischen Arsenverbindungen dann am Ausgange des letzten Jahrhunderts zur Bekämpfung protozoischer Infektionen heran, ohne allerdings damit Dauererfolge zu erzielen. *Laveran* und *Mesnil* haben dann im Jahre 1902 zeigen können, daß das Natriumarsenit bei naganainfizierten Mäusen, Ratten und Hunden Heilerfolge erzielen läßt, die aber nicht rezidivlos bleiben. Schon damals war die Vorstellung vorhanden, daß die Wirkung dieser Substanzen eine parasitotrope, direkt gerichtete sein müsse, welcher sich ein Immunisierungsvorgang des Wirtsorganismus anschließt. Die starke Giftwirkung der anorganischen Arsenverbindungen und die verminderte Toxizität des Kakodyls brachten es nahe, analoge organische Arsenverbindungen mit aliphatischen Radikalen herzustellen und zu prüfen. Allerdings zeigten dann die Untersuchungen von *Heffter*, daß der therapeutische Wert der Kakodylsäure darin begründet liegt, daß ein kleiner Teil des Moleküls gespalten wird, so daß das in anorganischer Form vorliegende Arsen seine Wirksamkeit entfalten kann, während der größte Teil der Kakodylsäure den Organismus unverändert durch die Nieren verläßt.

Eine grundsätzliche Wandlung und anschließend eine rasche Entwicklung trat erst ein, als erkannt worden war, daß die Bindung des Arsens an aromatische Radikale die Heilwirkung der Produkte erhöht und ihre Toxizität mindert. Wenn auch im Anfange der kolonialisatorischen Unternehmungen der europäischen Staaten die Probleme der tropischen Parasitenbekämpfungen in einem nicht so bedeutsamen Lichte erschienen, wie das heute der Fall ist, so ist man trotzdem immer wieder erstaunt über die langen Zeitläufte, welche bei der Bearbeitung

dieses ganzen Fragengebietes vorübergingen. Im Jahre 1863 hatte *Béchamp* durch Erhitzen von Anilin mit Arsen ein Produkt erhalten, das nach seiner Auffassung ein Arsensäureanilid darstellte. Und erst 34 Jahre später gelang es *Ehrlich* und *Berthelm* nachzuweisen, daß dieses *Béchampsche* Produkt ein aromatisches Arsenprodukt, die heutige Arsanilsäure, ist. *Ehrlich* hatte diese Verbindung im Jahre 1904 auf ihre trypanocide Wirkung untersucht, ohne ihr einen Wert beimessen zu können, da er, unglücklicherweise, einen arsenresistenten Stamm zur Prüfung benutzt hatte. Im gleichen Jahre stellte aber *Thcmas* in Liverpool die ausgezeichnete trypanocide Fähigkeit der Arsanilsäure und ihre 40 mal geringere Toxizität, als ihrem Arsengehalt entspricht, fest, was dazu führte, daß diese Substanz sehr bald von *Kopke* und später von *Robert Koch* in großem Maße zur Bekämpfung der Schlafkrankheit Verwendung fand. Die Billigkeit und leichte Herstellung des Atoxyls hat dieses Produkt trotz seiner gefährlichen Nebenwirkungen, besonders auf den Opticus — der Name Atoxyl war also zu unrecht gewählt worden — noch lange Jahre nach dem Kriege das Feld beherrschen lassen und wurde erst jetzt sehr spät durch das bedeutend ungiftigere Tryparsamid verdrängt. Dieses Beispiel zeigt besonders deutlich, wie schwer es ist, ein eingeführtes Präparat, das besondere wirtschaftliche Vorteile bietet, aus dem Felde zu schlagen und durch ein besseres und allerdings auch etwas teureres Produkt zu ersetzen. Diese Erscheinung finden wir in der Chemotherapie immer wieder. Sie ist vor allem auch dadurch bedingt, daß die am meisten verseuchten Gegenden, sei es durch protozoische oder durch helminthische Infektionen, am wenigsten kaufkräftig sind und dadurch in erhöhtem Maße einer Sanierung bedürfen, deren Kosten nicht von den Einwohnern bestritten werden kann.

Auf Grund seiner biologischen und zoologischen Forschungen war *Schaudinn* zu der Ansicht gelangt, daß zwischen Trypanosomen und Spirochäten gewisse verwandtschaftliche Beziehungen vorhanden sein müssen und diese Betrachtungsweise veranlaßten *Uhlenhuth*, *Lassar* u. a., die Arsanilsäure auch gegen diese Parasiten zu prüfen. Obgleich allerdings die Ansicht *Schaudinns* nicht zu Recht bestand, erwies sich der Gedankengang als recht vorteilhaft, indem in der Tat dieses Arsenprodukt gegen Hühnerspirochäten wie gegen die Syphilis des Menschen Heilwirkungen zu entfalten vermochte. Wenngleich die anfänglichen Hoffnungen auf diesem Gebiete nicht erfüllt wurden und das von *Uhlenhuth* in Vorschlag gebrachte Kombinationspräparat aus Atoxyl und Quecksilber ebenfalls versagte, so deuteten doch alle diese Beob-

achtungen auf dem Gebiete der Trypanosomen- und Spirochätenbekämpfung darauf hin, daß von einem Ausbau der Arsenchemie sehr viel zu erwarten war.

Es war schon sehr frühzeitig aufgefallen, daß das Atoxyl im Reagensglas auf die genannten Parasiten so gut wie keinen Effekt auszuüben vermochte und diese Tatsache neben dem Befunde von *Binz* und *Schulz*, daß der Organismus die Arsensäure zu arseniger Säure zu reduzieren vermag, veranlaßte dann *Ehrlich*, die Reduktionsprodukte der Arsanilsäure und ihrer Derivate einer eingehenden Prüfung zu unterziehen. So baute sich in wenigen Jahren eine Chemie des Arsens auf, deren Arbeitsmethoden auch heute noch zur Synthese immer neuer Arsenikalia dienen.

Ehrlich konnte damals für diese Hypothese, daß die Arsinsäuren in reduzierter Form wirksam sind, nur einen Wahrscheinlichkeitsbeweis erbringen. Man hat es nicht an Versuchen fehlen lassen, diese Beweisführung *Ehrlichs* durch bessere zu ersetzen, Versuche, die bis in die heutige Zeit hineinreichen. Aber trotz alledem ist ein endgültiger Beweis nie gelungen. Eine Bestätigung dieser *Ehrlichschen* Anschauung bilden vor allen Dingen die Befunde von *Levaditi*, *Breinl*, *Beck* u. a., welche nachwiesen, daß das Atoxyl durch Organemulsionen, vor allem der Leber, durch Blutkörperchenaufschwemmungen, durch Lecithin und auch durch Glykogen in eine wirksamere Modifikation umgewandelt wird. *Friedberger* konnte mit Thioglykolsäure eine Aktivierung erreichen (1) und *Levaditi* vermutete dann später, daß die Wirkung des Lebergewebes auf seinem Glutathiongehalt beruht (2). Für die vorherige Reduktion sprach weiterhin, daß das Aminophenylarsinoxyd wesentlich rascher wirksam ist, während das Atoxyl nur langsam in Funktion treten kann. *Reiner* und *Leonard* gehen noch etwas weiter und sind der Ansicht, daß das p-Aminophenylarsinoxyd, das sich aus dem Atoxyl gebildet hat, in einer chinoiden Form, als Iminoquinon,



das höchste Maß der Trypanocidie erreicht (3). Auch andere Erklärungsweisen für den chemotherapeutischen Abheilungsvorgang wurden herangezogen. Die Wirkung der Kaninchenleberemulsion auf das Atoxyl beruht nach Ansicht *Levaditis* vor allem darauf, daß nicht allein das Arsinoxyd gebildet wird, sondern daß als weitere Reaktion eine Eiweißbindung dieses neuen Produktes erfolgt, so daß nach *Levaditi* ein „Trypanotoxyl“ entsteht. Das Eiweiß soll nach dieser Anschauungsweise das Bindeglied zwischen Arsenderivat und Parasit darstellen, also

analog den Ambozeptoren tätig sein, welche Antigen und Komplement vereinigen. Aber auch diese Erklärungsweise ließ sich nicht halten, nachdem *Roehl* (4) nachweisen konnte, daß das Aminophenylarsinoxyd durch die Kaninchenleberemulsion entgiftet wird. *Nierenstein* (5) wieder vertrat die Ansicht, daß das Atoxyl ohne chemische Veränderung eine Eiweißbindung eingeht. Er kam zu dieser Ansicht dadurch, daß alle jenen Produkte aus der Arsanilsäure, welche die beiden Wasserstoffe der Aminogruppe durch andere Reste ersetzt tragen, ihre trypanocide Fähigkeit völlig verloren haben. Die *p*-Dimethylaminophenylarsinsäure ist im Gegensatz zur Monomethylverbindung völlig wirkungslos. Allerdings ist die Toxizität der Dimethylverbindung wesentlich höher, so daß auch dadurch die trypanociden Fähigkeiten „verloren“ gehen können, da ja schließlich zwischen der Toxizität für das Versuchstier und der chemotherapeutischen Wirkung keine direkten Beziehungen vorhanden sind. Aber auch damit ist über die Wirkung der beiden isomeren Aminophenylarsinsäuren nichts ausgesagt, denn diese beiden Verbindungen sind annähernd wirkungslos. Auch ist deren neurotrophe Qualität auf den Opticus im Gegensatz zum Atoxyl stark vermindert, wenn nicht sogar überhaupt aufgehoben.

Im Gegensatz zu *Ehrlich* steht *Moldovan* auf dem Standpunkt, daß die Arsinsäuren nicht durch den Wirtsorganismus, sondern erst nach Aufnahme durch den Parasitenorganismus zu den entsprechenden Arsinoxyden reduziert werden. Diese Annahme hat keine endgültige Begründung erfahren. *Oesterlin* (6) hat versucht, auf immunisatorischer Grundlage dieser prinzipiellen Frage nachzugehen. Verbindet man Atoxyl auf dem Diazowege mit hochmolekularem Eiweiß, z. B. Hämoglobin oder Casein, so entsteht ein Azoprotein, das imstande ist, Antikörper zu erzeugen. Dieses arsenhaltige Protein hat trypanocide Fähigkeiten, allerdings ohne längere prophylaktische Wirkung. Behandelt man Mäuse mit dieser hochmolekularen Eiweißarsinsäure, so entstehen in wenigen Tagen die entsprechenden Antikörper. Gibt man diesen Tieren nun Trypanosomen parenteral ein, welche vorher in vitro mit Arsinsäuren behandelt und damit beladen worden waren, so gehen die Erreger nur dann normal an, wenn sie nicht mit der gleichen Arsenkomponente beladen wurden, die auch an das Eiweiß gehängt wurde. Das heißt also, daß die Atoxyleiweißbehandlung nur das Angehen der atoxylbeladenen Trypanosomen verhindert, nicht aber derjenigen, die mit Tryparsamid oder anderen Arsinsäuren vorbehandelt worden waren. Diese Reaktion stimmt mit den chemospezifischen Reaktionen *Landsteiners* (7) vollständig überein, so daß daraus geschlossen werden muß, daß das von den

Parasiten resorbierte Atoxyl eine weitere Umwandlung nicht erfahren hat, da gerade diese serologische Reaktion von außerordentlicher Spezifität ist. Die weitere Tatsache, daß durch vorherige Erzeugung abgestimmter chemospezifischer Antikörper die Heilwirkung des Atoxyls gesteigert werden kann, deutet eigentlich ebenfalls darauf hin, daß nicht die Umwandlungsprodukte, sondern das Atoxyl selbst das wirksame Agens der Reaktion darstellt (8). Die langsame Wirkungsweise des Atoxyls kann jedenfalls nicht als Kriterium dafür benutzt werden, daß deswegen eine vorherige Umwandlung in eine aktive Form angenommen werden muß, wie dies *Voegtlin* und *Smith* (9) getan haben, denn vom Germanin wissen wir bestimmt, daß es in unveränderter Form wirksam ist und auch dieser Stoff wirkt *in vitro* und *in vivo* relativ sehr langsam. Man hat neuerdings die *Warburgs*che Apparatur zur Messung der Stoffwechselverhältnisse herangezogen, um den intimeren Einfluß der Arsenprodukte auf die Trypanosomen zu studieren (10). *Glowazky* kommt auf Grund solcher Messungen zu dem Ergebnis, daß allerdings das Aminophenylarsinoxyd viel rascher wie die entsprechende Arsinsäure die Atmungsverhältnisse der Parasiten hemmt, aber er findet auch, daß im einen Falle, beim Arsinoxyd, nur die Atmung, bei der Arsinsäure aber Atmung und anaerobe Glykolyse gehemmt sind. Diese Erscheinung würde eigentlich mehr für ein unterschiedliches Verhalten und nicht für ein gleichartiges sprechen, wie es resultieren müßte, wenn die Arsinsäure nur nach vorausgegangener Reduktion trypanocid sein könnte. Immerhin geht aus alledem hervor, daß diese Fragen seit 30 Jahren immer wieder aufgerollt und zu beantworten gesucht werden, ohne daß im letzten Grunde der überzeugende Beweis gelingt. *Singer* und *Fischl* (11) haben sich in neuerer Zeit wiederum mit der Wirkung des Leberbreies auf die Atoxylwirkung beschäftigt und konnten analytisch feststellen, daß durch die Anwesenheit dieses Organbreies die Arsenaufnahme durch die Parasiten erhöht wird. Gleichzeitig wird auch die schädigende Wirkung gesteigert und dieser Effekt tritt in noch erhöhtem Maße ein, wenn an Stelle des Leberbreies Glutathion benutzt wird. Die aktive Beteiligung der Leber geht auch aus den Versuchen von *Tatum* und *Pfeiffer* hervor, die nachwiesen, daß dieses Organ während der Trypanosomenabheilung die meisten getöteten bzw. abgeschwächten Parasiten enthält (12). *Yorke* und seine Mitarbeiter haben das Problem der Reduktion der Arsinsäuren besonders eingehend verfolgt, wobei sie hauptsächlich die Versuchsanordnung *in vitro* benutzten. Sie finden, daß Tryparsamid in Berührung mit roten Blutkörperchen an Wirksamkeit zunimmt und schreiben diesen

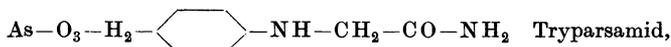
Effekt einer Reduktion zu (13). Gleichzeitig findet auch eine Aufnahme des Arsenproduktes durch die Erythrocyten statt. In einer anderen Arbeit (14) stellen diese Autoren fest, daß die pentavalenten Arsenprodukte durch die Anwesenheit von roten Blutkörperchen oder aber von Hämoglobin in ihrer Wirkungsfähigkeit gesteigert werden, so daß der trypanocide Titer der Lösung anfangs ansteigt. Eingehende Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse bringen dann die Tatsache zutage, daß auch der Harn trypanocid ist, viel mehr sogar, als seinem Tryparsamidgehalt entspricht. Da die Diffusion aus den Erythrocyten langsam vor sich geht, bleibt der trypanocide Wert des Serums oder des Blutes viel länger bestehen, als bei der Applikation eines reduzierten Tryparsamids, welches das Arsen in dreiwertiger Form enthält. So sprechen diese Resultate wiederum für eine Umwandlung in eine aktive Modifikation. *Yorke* sieht darin eine Reduktion in das dreiwertige Arsinoxid, ohne einen direkten Nachweis hierfür erbringen zu können.

Während auf der einen Seite die Untersuchungen einer und derselben Substanz auf mannigfache Weise das Problem der Wirkung aufzuhellen versuchten, wurden auf der anderen Seite zahlreiche mehr oder weniger nahe Verwandte des Atoxyls hergestellt, mit deren Hilfe man eine Übersicht über diese verwickelten Verhältnisse zu erhalten hoffte. Die Acetylierung der Aminophenylarsinsäure führte zum Arsacetin, das, analog dem Verhalten des Anilins, bedeutend weniger toxisch ist. Allerdings betrifft diese Toxizitätsminderung nicht alle Tiere gleichmäßig, sondern bei einigen (Pferden, Hunden) fehlt sie ganz. Auch beim Menschen wurden keine großen Differenzen gegenüber dem Atoxyl gefunden. Allem Anschein nach sind diese Warmblüter befähigt, die Acetylgruppe leicht zu verseifen.

Try-
parsamid Eine bedeutsame Rolle in der Chemotherapie der Trypanosen hat das von *Jacobs* und *Heidelberger* in systematischen Untersuchungen gefundene Tryparsamid übernommen, das langsam das giftigere Atoxyl zu verdrängen verstand. Diese 4-Glycinamid-1-phenylarsinsäure zeichnet sich, wie das Atoxyl, vor seinen beiden Isomeren, dem ortho- und dem para-Produkt aus.

Wie eigenartig aber die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung sein können, ergibt sich aus einem Vergleich der Tryparsamid-derivate mit Atoxylderivaten. Während die Einführung einer Hydroxylgruppe in o-Stellung zum Arsenrest beim Atoxyl die Wirkung steigert, resultiert beim Tryparsamid eine mindernde Wirkung. Die Einführung von Chlor in das Tryparsamid ruft eine Steigerung der Trypanocidie hervor, wenn das Chlor in 2-Stellung zum Arsenrest kommt, eine Ver-

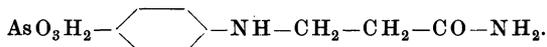
kleinerung dagegen, wenn es in 3-Stellung gelangt. Die Tatsache, daß die Phenylglycin-p-arsinsäure, die Grundsubstanz des Tryparsamids, auf die Tryp. Lewisi nicht einwirkt, während ihr vollständiges Reduktionsprodukt, das Arsenophenylglycin, eine sehr deutliche Beeinflussung dieser apathogenen Parasiten aufweist, spricht wieder dagegen, daß immer nur die Arsinoxyde die wirksame Form der Arsenikalia darstellen:



Arsenophenylglycin.



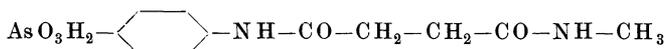
Eigentümlicherweise übt nach Versuchen von *Stratman-Thomas* (15) die Verlängerung der Seitenkette des Tryparsamids keinen Einfluß auf dessen Wirksamkeit aus, weder einen hemmenden noch fördernden. Auch klinisch konnten bei diesem um eine CH_2 -Gruppe vermehrten Präparat keine Differenzen gegenüber dem Tryparsamid festgestellt werden.



Der große klinische Wert des seit über 15 Jahren bekannten Tryparsamids besteht vor allem darin, daß es im zweiten Stadium der Schlafkrankheit, also beim Auftreten der Flagellaten in der Lumbalflüssigkeit, bedeutsame Erfolge zu verzeichnen hat, in einem Stadium, in welchem das Germanin bekanntlich infolge seiner Eiweißaffinität versagt. Allerdings ist die Einwirkung auf das schwer zu destruierende Tryp. rhodesiense nicht groß, aber die meisten Kliniker sind über die guten Erfolge bei Tryp. gambiense einig. Dieses Versagen gegenüber Tryp. rhodesiense ging übrigens schon aus den vorausgegangenen Tierversuchen hervor, was wiederum die Zweckmäßigkeit solcher Versuchsanordnungen beleuchtet. Weniger stark ausgeprägt ist die Wirkung des Tryparsamids bei den verschiedenen Spirochäten. *Brown* und *Pearce* haben mit hochvirulenten Spir. Obermeieri Ratten infiziert und konnten in der Tat mit maximalen Dosen eine Heilung erzielen. Aber da diese Spirochäten sich auch im Gehirn ansiedeln können, ist es fraglich, ob eine völlige Sterilisation des Organismus gelungen ist, denn *Rothermund* und *Wichmann* haben bei Spir. hispanica auf Mäusen keine Gehirn-

sterilisation erzielen können. Kaninchensyphilis wird zwar derart beeinflußt, daß der Schanker abheilt, aber trotzdem ließen sich immer noch Spirochäten in den Tieren nachweisen, so daß nach allen diesen Befunden dem Tryparsamid nur eine geringere spirochätocide Wirkung zugeschrieben werden darf.

Neocryl Ein in der chemischen Struktur dem Tryparsamid verwandtes Präparat ist das erst vor kurzem näher geprüfte Neocryl von *Yorke* und *Murgatroyd* (16), das ein Succinaminomethylamidarsonat der Formel



darstellt, welches *King* und Mitarbeiter (17) neben einer Reihe anderer Arsinsäuren hergestellt hatten. Es ist mindestens so verträglich wie Tryparsamid, weist aber im Tierversuch eine bedeutend größere Wirksamkeit gegen *Tryp. rhodesiense* auf, auch ist das Produkt im Gegensatz zum Tryparsamid gegen Syphilis wirksam, und zwar nach den Angaben von *Yorke* in allen Stadien, also auch beim Tabes. Im Mäuseversuch erhielt *Yorke* folgende Daten:

Tryparsamid: Dos. tol. 40—50 mg Dos. cur. min. (*Tryp. rhod.*) 12,5 mg,
 Neocryl: „ „ 40—50 „ „ „ „ „ „ 6,0 „

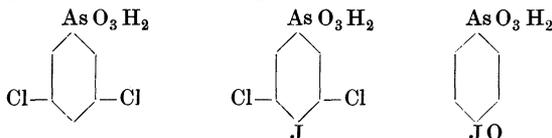
In Anbetracht dessen, daß der Arsengehalt des Neocryls geringer ist wie der des Tryparsamids, ist die Wirksamkeit des darin vorhandenen Arsens also wesentlich gesteigert. Über neurotrophe Eigenschaften ist nichts bekanntgegeben worden, allem Anschein nach sind sie nicht ausgeprägt*). Diese erst in den letzten Jahren erfolgten Forschungen zeigen, daß auch auf dem scheinbar so abgegrastem Gebiete der Arsinsäuren einfacher Struktur immer noch gute Präparate gefunden werden können, wenngleich es manchmal fast notwendiger erscheint, die schon bestehenden und in ihrer Verabreichung und Nebenwirkung geläufigen Stoffe einer neuen Indikation zuzuweisen.

Andere
 Arsinsäuren

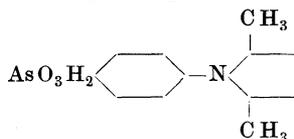
Es ist hier nicht der Raum, auch nur einen kleinen Teil der im Verlauf von fast 30 Jahren entstandenen Arsinsäuren aromatischer und heterocyclischer Natur zu besprechen, um so mehr, als trotz Kenntnis von 6000 Arsenderivaten es nach Angaben *Bendas* (16) nicht möglich gewesen sein soll, irgendwelche intimeren Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung zu erkennen. Solche Übersichten sind den Handbüchern überlassen (17). Welche Überraschungen man aber bei der Prüfung auch recht einfacher Arsinsäuren begegnen kann, zeigt

*) *Murgatroyd*, Ann. trop. Med. 31, 473 (1937) stellte Opticusschäden fest.

die Gegenüberstellung von 3, 5-Dichlor-1-phenylarsinsäure, welche sogar bei Rekurrenz eine Wirkung äußert, mit der 3,5-Dichlor-4-Jod-1-Phenylarsinsäure, welches Ikterus hervorruft. Dagegen besitzt die 4-Jodo-phenylarsinsäure diese Eigenschaft nicht.



Als besonders giftig mit sehr starker Ikteruswirkung hat sich das schon von *Ehrlich* im Jahre 1909 hergestellte „Ikterogen“ herausgestellt, welches eine 2,5-Dimethyl-N-pyrrol-phenylarsinsäure darstellt.



Ikterogen.

Welchen tiefgreifenden Einfluß allein die Substitution der Aminogruppe im Atoxyl bewirkt, geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor, welche wir vor allem den Forschungen und Publikationen *Fourneaus* verdanken:

N-Substitutionsprodukte der Arsanilsäure

Präparat	N-Substituent	Formel	Tol.	Cur.	Index
Atoxyl	—	(NH ₂)	1/300	1/300	1:1
457	Dimethyl	—N(CH ₃) ₂	1/20 000	—	0
Arsacetin	Acethyl	CH ₃ CO—	1/40	1/40	1:1
Arsuran	Carb-	NH ₂ —CO—	1/80	1/80	1:1
Tryparsamid	Essigsäureamid	NH ₂ —CO—CH ₃	1/25	1/75	1:3
363	Amino	—NH ₂	1/200	—	0
Hectine	Phenylsulfo	C ₆ H ₅ —SO ₂ —	1/195	—	0
263	p-Oxybenzoyl-	OH—C ₆ H ₄ —CO—	1/170	1/500	1:3
249	p-Aminobenzoyl	NH ₂ —C ₆ H ₄ —CO—	1/250	1/1000	1:4
265 =	Sym. Harnstoff				
	daraus		—	—	0
266	p-Acetaminobenzoyl	CH ₃ CO—NH—C ₆ H ₄ CO	1/250	1/250	1:1
255	p-Aminophenylacet-	NH ₂ —C ₆ H ₄ —CH ₂ —CO—	1/170	1/333	1:2
—	Methenyl-	CH ₂ =	—	—	0
—	o-Oxybenzyliden	OH—C ₆ H ₄ —CH=	—	—	0
—	p-Oxybenzyliden	OH—C ₆ H ₄ CH=	1/40	1/40	1:1
—	p-Äzophenol	OH—C ₆ H ₄ N=	—	—	0
—	Azonaphthol	OH—C ₁₀ H ₆ N=	—	—	0

Die erhaltenen Werte, die in der Tabelle angegeben sind, bedeuten Gramm und beziehen sich auf je 20 g Maus. Die Versuche wurden mit Nagana durchgeführt.

Eine bedeutsame Stellung unter allen disubstituierten Arsinsäuren der Benzolreihe nimmt die 3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure ein (Ehrlich 593). *Ehrlich* hatte schon sehr frühzeitig erkannt, daß die p-Oxyphenylarsinsäure sowie deren Reduktionsprodukt, das p-Oxyphenylarsinoxyd, eine deutliche Wirkung auf die Rekurrenzinfektion der Maus ausüben, was ihn veranlaßte, in das Molekül noch weitere Gruppen einzufügen, welche die Giftwirkung auf die Parasiten steigern sollten. Die Untersuchungen ergaben dann, daß in diesem Falle die Aminogruppe in der O-Stellung zur Hydroxylgruppe ein Höchstmaß der Wirkung lieferte. Die Oxyaminophenylarsinsäure und ihre Reduktionsprodukte weisen im Gegensatz zu anderen Arsinsäuren eine ausgeprägte Spirochätenwirkung auf, während die trypanocide Wirkung weniger stark ist. Merkwürdigerweise beträgt der chemotherapeutische Index bei der Rekurrenzinfektion der Maus für die Arsinsäure 1 : 2 und wird durch den Übergang in die Arsinoxydform oder in das Arsenobenzol nur unwesentlich verändert. *Levaditi* hat die Ergebnisse *Ehrlichs* und *Hatas* bestätigen können. Allerdings besitzt diese Arsinsäure ebenfalls wieder neurotrope Qualitäten, welche von einer Prüfung am Menschen absehen ließen. Die Überführung in das Arsenobenzol beseitigte diese nervösen Besonderheiten und auf diese Weise entstand das Ehrlich-Hata 606, das Salvarsan, heute auch Alt-Salvarsan genannt.

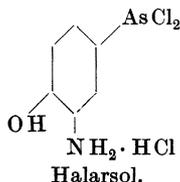
Wie verschiedenartig die Substitution am Aminostickstoff sich auswirken kann, soll an der nachfolgenden Tabelle gezeigt werden, welche zum Vergleich der vorigen dient. Man vergleiche besonders die übereinstimmenden Substituenten, welche bei der Oxyaminophenylarsinsäure ganz andere Effekte bewirken, wie bei der p-Aminophenylarsinsäure. Daraus ergibt sich, daß die Einführung eines weiteren Restes die an der einfacheren Verbindung gewonnenen „Substitutionsregeln“ völlig über den Haufen werfen kann. Gerade derartige Beobachtungen aber erschweren es, irgendwelche Regelmäßigkeiten oder Gesetzmäßigkeiten zu finden. (S. Tabelle.)

Interessant unter den vielen Arsenpräparaten ist das Halarsol, das chemisch ein Arsendichlorid darstellt und in dieser Form in den Handel kommt. Dieses 3-Amino-4-oxyphenyldichlorarsin soll angeblich gegen die Frambösie, eine tropische Spirochätenkrankheit, gut wirksam sein. Allerdings hat seine Anwendung gegen die Trypanosomen-erkrankungen der Rinder die Hoffnungen nicht erfüllt. Es wurde jedoch besonders von *Yorke* und Mitarbeitern bei experimentellen Untersuchungen über die Arzneifestigkeit vielfach angewandt, da diese

N-Substitutionsprodukte der 3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure
p-Thioarsenite des Acetanilids

Substanz Fourneau Nr.	N-Substituent	Formel	Tol.	Cur.	Index
189	—	3-Oxy-4-Amino-	1/28	1/140	1 : 5
257	Formyl	—CHO	1/100	—	0
190	Acetyl	CH ₃ —CO—	1/33	—	0
349	Methylcarb-	CH ₃ —COO—	1/125	—	0
284	Äthylcarb-	C ₂ H ₅ —COO—	1/10	—	0
415	Dimethylglycyl	(CH ₃) ₂ —N—CH ₂ —CO—	1/20	1/40	1 : 2
192	Acetyllaktyl	CH ₃ —COO—(CH ₃)—CHCO—	1/33	1/100	1 : 3
421	Äthoxyacet	C ₂ H ₅ —O—CH ₂ CO—	1/80	—	0
350	Glycin	CH ₂ —CO (3) —O (4) —	1/25	—	0

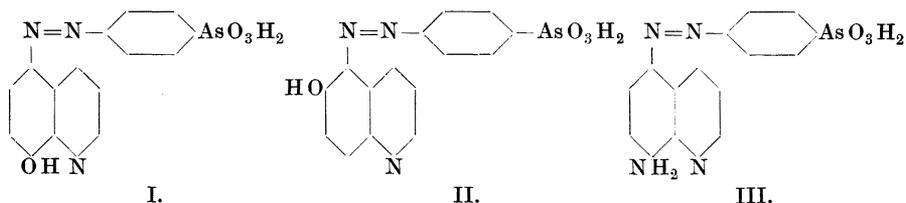
erkannt hatten, daß die Festigung gegen Arsinsäuren auch eine Harlarsol-
festigkeit nach sich zieht, während das Produkt bei dem ungefestigten
Rhodesiensstamm noch mit einem Index von 1 : 5 reagiert: Seite 103



Ein wichtiges Produkt dieser Reihe ist vor allem auch das Spirocid Spirocid
(Stovarsol, Osarsol, Acetarsono, Fourneau 190), die 3-Acetamino-4-oxy-
phenylarsinsäure, welche schon *Ehrlich* in Händen gehabt hatte, der sie
aber ihrer neurotrophen Qualitäten wegen wieder beiseite legte. *Four-*
neau hat sie dann von neuem untersucht. Diese Säure zeigt die eigen-
tümliche Eigenschaft, daß ihr Natriumsalz weniger giftig ist, wenn es
in Wasser gelöst wird, als wenn es in Soda aufgenommen wird. Eine
Erklärung hat *Fourneau* dafür nicht gegeben. Nach *Levaditi*, *Four-*
neau u. a. zeichnet sich diese Arsinsäure durch bemerkenswerte spiro-
chätocide Wirkungen aus, welche auch bei oraler Verabreichung zum
Ausdruck kommen, so daß dieses Produkt wohl die einzigste Arsen-
verbindung bis jetzt darstellen dürfte, welche oral einen prophylakti-
schen Schutz gegen die Luesinfektion gewähren kann. So unbedingt
sicher ist allerdings diese Schutzwirkung nicht. Dagegen besitzt das
Stovarsol eine recht geringe Wirkung auf Trypanosomen, wengleich
manchmal auch hier eine kleine präventive Wirkung im Kaninchen-
versuche zum Ausdruck kommt. Die Spirochätenwirkung scheint aber
ziemlich spezifisch auf die *Spir. pallida* gerichtet zu sein, weil Heil- Seite 215

versuche bei afrikanischem Rückfallfieber weniger prompt abliefen und auch die Ergebnisse des Tierversuches mit *Spir. hispanica* und *crociduræ* nur unter Anwendung maximaler Dosen einen teilweisen Erfolg gaben. Ein bedeutsames Indikationsgebiet des Stovarsols liegt in der Amöbenruhr vor, wo es ebenfalls bei oraler Verabreichung gut wirksam ist. Aus diesem Befunde darf geschlossen werden, daß die Resorption der Arsinsäure nur langsam erfolgt und hauptsächlich im Darmlumen abläuft. Allerdings scheinen auch noch Bestandteile des Magens oder des Zwölffingerdarmes dabei mitzuwirken, denn man hat beobachtet, daß die anthelmintische Wirkung des Stovarsols auf Ascariden nur eintritt, wenn es vorher mit den Inhaltstoffen dieser Organe vermischt worden war. Welcher Art diese Stoffe sind und welche Reaktion sie auf das Stovarsol eigentlich ausüben, ist aber nicht bekannt.

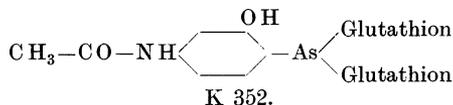
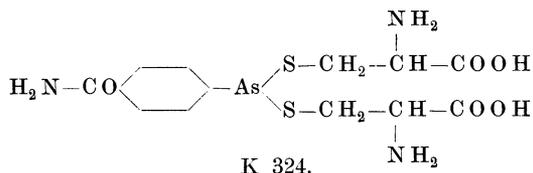
Oesterlin (unveröffentlicht) hat schließlich auch noch einige orientierende Versuche darüber angestellt, ob auch bei den Arsinsäuren das Prinzip des fünfwertigen Stickstoffs als der haptophoren Gruppierung im Molekül eine Rolle spielt oder ob dieses Prinzip nur für die Styrylchinoline und Akridine Geltung hat. Zu diesem Zwecke wurden die drei Azofarbstoffe aus Arsanilsäure und Chinolinderivat hergestellt und anschließend mit Methylsulfat behandelt:



Die folgende Tabelle gibt in Kürze die Resultate wieder.

Produkt	Dosis tolerata pro 20 g Maus subcutan	Effekt bei Nagana 30
I.	15 mg	10 mg schwache Wirkung, 5 mg ohne Wirkung
Methylsulfat	5 mg	5 mg Heilung
II.	5 mg	5 mg Heilung, 2 mg ohne Wirkung
Methylsulfat	3 mg	2 mg Heilung
III.	1 mg	1 mg schwache Wirkung
Methylsulfat	2 mg	2 mg Heilung

Thiokomponente beruht, wie das *King* und *Gough* (19) annehmen, aber es sprechen auch Beobachtungen gegen eine solche Wirkungsweise. Da ist vor allem ein Befund von *Strangeways* (20) vorhanden, der in mancherlei Hinsicht zu denken gibt. Dieser Autor hatte vor allem zwei Thioarsenitverbindungen folgender Konstitution untersucht: K. 324: Di-(β -carboxy- β -aminoäthyl)benzamid-p-thioarsenit und K 352: Diglutathionyl-4-acetamino-2-hydroxyphenylthioarsenit:

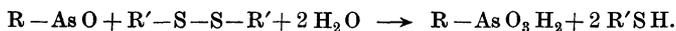


Die beiden Substanzen sind wirksam bei Tryp. equiperdum, rhodesiense, brucei und gambiense in Mäusen. Nicht beeinflusst wird congolense. *Strangeways* stellt nun die Daten des Tryparsamids und der beiden Produkte K. 324 und K. 352 gegenüber:

Index bei Tryp. equiperdum:	K. 324: 1: 3,75.
	K. 352: 1: 10.
Index bei Tryp. rhodesiense:	K. 324: 1: 7,5.
	K. 352: 1: 20.
Index bei Tryp. brucei:	K. 324: 1: 10.
	K. 352: 1: 20.

Da der Arsengehalt der Verbindung K. 324 17,2%, jener der Verbindung K. 352 8,9% und derjenige des Tryparsamids rund 25% ist, so berechnen sich die mindest wirksamen Arsendosen wie folgt: Für 20 g Maus: Tryparsamid 0,153 mg; für K. 324 0,00516 mg; für K. 352 0,00356 mg. Diese 3,56 γ Arsen auf die gesamte Trypanosomenmenge verteilt, ergeben aber derartig winzige Mengen, daß man unter jene Größenordnung gelangt, welche selbst noch von arsenfesten Erregern gespeichert werden. Danach erhebt sich aber die Frage, ob die reichlichen Arsenspeicherungen, welche von normalen Parasiten z. B. mit Atoxyl

resultieren, jenes Arsen angeben, das chemotherapeutisch in Funktion tritt. Es hat dagegen vielmehr den Anschein, als ob diese chemischen Arsenbestimmungen eine Gesamtmenge erfassen, die biologisch gar nicht wirksam ist, sondern nur, genau wie die Akridinfarbstoffe und die *Browningschen* Styrylchinoline, vorübergehend unspezifisch resorbiert werden. Die Arsenmengen, die beim Präparat K. 352 destruiierend auf die Trypanosomen einwirken, sind immerhin zehnmals kleiner als beim Acetaminophenylarsinoxyd und reichen in ihrer Größenordnung schon an hormonale Verdünnungen heran, selbst wenn man von einer Speicherung des Produktes in bestimmten Organen absieht, welche die Konzentrationsverhältnisse für die Parasiten weiterhin verschlechtern würde. Jedenfalls ist anzunehmen, daß die entgiftende Wirkung des Glutathions auf das 3-Amino-4-Oxyphenylarsinoxyd, welche *Voegtlin* und *Rosenthal* konstatieren konnten, ebenfalls mit einer Reaktion zwischen den beiden Komponenten zusammenhängt (21), wie auch die Interferenz Arsinoxyde-Thiolverbindungen mit ihrem kurzen Intervall von höchstens Minuten der Reaktionsfähigkeit beider Teile zu verdanken sein dürfte. In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von *Bersin* (22) interessant. *Bersin* arbeitet mit dem Pflanzenferment Papain, dessen aktive Gruppe nach seinen Befunden eine SH-Gruppe ist. Die Papainwirkung wird nun durch Atoxyl oder noch besser durch Acetarsin (Acetylatoxyl) inaktiviert, indem die SH-Gruppe mit der Arsinsäure ein Thioarsenit gibt. Diese Bindung ist aber nicht fest, sondern kann schon durch reduziertes Glutathion wieder gespalten werden, wodurch die Arsinsäure vom Glutathion gebunden wird und das aktive Papain wieder frei wird. Andererseits aber wird das inaktivierte, oxydierte Papain, welches also eine S—S-Bindung aufweist, durch Arsinoxyde und durch Arsenobenzole aktiviert, was darauf beruht, daß das Arsinoxyd in neutralem Medium auf die S—S-Gruppe reduzierend wirkt unter Bildung der Arsinsäure:



Bei dieser Reaktion unterscheidet sich das Aminophenylarsinoxyd von seinem Acetylprodukt nicht unerheblich. In Anbetracht dessen, daß das Papain und das Kathepsin nach *Maschmann* und *Helmert* (23) beide eine SH-Gruppe als aktive Gruppe besitzen, kommt *Bersin* zu folgendem Reaktionsmechanismus der Arsenderivate: Die Arsinsäuren werden unter oxydierender Wirkung auf die im Organismus vorhandenen Thiolgruppen, die Arsinoxyde und Arsenverbindungen unter reduzierender (also aktivierender) Wirkung auf die Disulfide als Thio-

arsenite im Organismus verschieden lange deponiert. Je nach ihrer Depotfähigkeit hydrolysieren diese Thioarsenite unterschiedlich schnell und die hierbei entstehenden Arsinoxyde sind es allein, welche die chemotherapeutische Wirkung ausüben können. Diese Arsinoxyde werden von den Trypanosomen aufgenommen und besetzen dort die aktiven Gruppen des Kathepsins, wodurch eine allgemeine Stoffwechselstörung in den Trypanosomen einsetzt. Da die Bindungsfähigkeit und die Hydrolysegeschwindigkeit der einzelnen Arsenderivate große Unterschiede aufweisen (siehe Atoxyl und sein Acetylderivat), so ist demnach auch die trypanocide Wirkung verschieden. Diese Anschauung hat ohne Zweifel sehr viel bestrickendes für sich, paßt aber bedauerlicherweise für den Fall des Aminophenylarsinoxyds und seines Acetylderivates nicht gut. *Bersin* hat nämlich festgestellt, daß dieses Acetylprodukt mit Papain sehr rasch reagiert und das entstandene Thioarsenit sehr schwer hydrolysiert, während das einfache Aminoderivat weniger schnell mit der SH-Gruppe umgesetzt wird und sehr viel besser hydrolysiert. Unter diesen Gesichtspunkten wäre aber vom Acetylderivat eine wesentlich bessere chemotherapeutische Wirkung zu erwarten, welche aber nicht vorhanden ist.

Eiweiß-
arsen-
verbin-
dungen

Collier und Mitarbeiter (24—25) haben sich diese Befunde von *Cohen* und *King* (18—19) zunutze gemacht und eine Reihe von Produkten synthetisiert, welche aus Oxy-, Amino-, Oxyamino-Arsensäuren und Spaltprodukten des Keratins mit freier SH-Gruppe entstehen. Diese hochmolekularen Präparate mit oft sehr geringem Arsengehalt (unter 10%) weisen bei Naganatrypanosomen Indices auf, welche alle bisher bekannten weit übertreffen und oft Werte mit über 1:100 aufzeigen. Diese Keratinthioarsenite sind auch oral noch sehr wirksam und zeichnen sich durch ihre Wirksamkeit bei Mäuserekurrenz aus. Die prophylaktische Wirkung der Präparate ist allerdings sehr klein (25). Infolge der Reaktionsfähigkeit der Thiolgruppe setzte *Collier* neben Arsensäuren auch noch Arsinoxyde und Arsenobenzole mit den Keratinspaltprodukten zu hochmolekularem Material um.

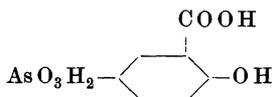
Aus dem ganzen vorliegenden Material ergibt sich also, daß einer Reihe Thioarseniten eine den Arsensäuren und den Arsenobenzolen hinsichtlich des Arsengehaltes überlegene Wirkung zukommt. Aber auch bei diesen Stoffen ist die Bindung zwischen Arsen und Schwefel weitgehend von der Konstitution der Arsensäure abhängig, und die Wirkung wird durch die Thiolverbindung nicht unwesentlich beeinflußt, was vielleicht von der Hydrolysierbarkeit der Arsen-Schwefelbindung abhängt. Die genannten Präparate, besonders diejenigen mit anhängendem

Glutathion kommen für den praktischen Gebrauch natürlich niemals in Frage, da die chemische Synthese dieses Stoffwechsel-Eiweißderivates bisher gescheitert ist und die Isolierung aus biologischem Material sehr langwierig und daher teuer wird. Da manche Thiolverbindungen in optisch aktiver Form und in der racemischen zugänglich sind, wäre es auch interessant, diesen Einfluß auf die chemotherapeutische Wirkung der Arsenpräparate zu untersuchen, da aller Erwartung nach hier Ausschläge zu erwarten sein werden (*Oesterlin*, 26).

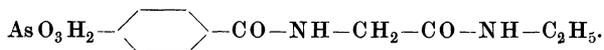
Des weiteren haben *Cohen*, *King*, *Strangeways* (18–20) eine große Anzahl Arsinsäuren aromatischer Natur mit Säureamidgruppen gestaltet und dabei festgestellt, daß die Verbindungen immer eine bessere Wirksamkeit entfalten als die zugehörigen Arsinsäuren-Carbonsäuren. Während nach ihren Untersuchungen die p-Benzarsinsäure überhaupt keine Wirkung aufzuweisen vermag, besitzt deren Amid einen Index von 1:3, wobei allerdings bemerkt werden muß, daß die freie Säure ungefähr fünfmal weniger verträglich ist, wie das Amid. Aber schon das Methylamid ist schlechter und das Diäthylamid besitzt überhaupt keine Wirkung mehr. Auch die an und für sich unwirksame Salicylarsinsäure

Säureamide

Seite 174



wird durch Umwandlung in das Amid trypanocid. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei anderen Arsinsäuren. *King* und *Gough* nehmen an, daß diese Wirkung der Amide auf ihrer langsameren Ausscheidung beruht, während die Carbonsäuren selbst viel rascher eliminiert werden. Da aber die weiter unten angeführten Pyridinarsinsäuren ebenfalls sehr schnell ausgeschieden werden und dies auch vom Atoxyl und vom Tryparsamid durch die Studien von *Yorke* und Mitarbeitern hinlänglich bekannt ist, erhebt sich die Frage, ob dieser Faktor allein tatsächlich so ausschlaggebend sein kann oder ob nicht vielleicht doch das Amidprinzip, wie es auch beim Rivanol zutage getreten war, einen weitergehenden biologischen Einfluß besitzt. Ganz besonders gut wirksam zeigte sich bei den Studien von *King* und *Gough* eine Arsinsäure folgender Struktur, die deutlich ihre Verwandtschaft mit dem Tryparsamid zu erkennen gibt:



Da die Wirkungen der Arsinsäuren auf die Atmungsverhältnisse der Trypanosomen zur Zeit der *Kingschen* Arbeiten ebensowenig bekannt waren, wie die Strukturen der wasserstoffübertragenden Cofermente vom Nicotinsäureamidtypus, so wurden die Resultate dieser Studien naturgemäß einer ganz anderen Deutung unterzogen, wie sie vielleicht erscheinen werden, wenn diese intimeren Verhältnisse besser aufgeklärt sind.

Pyridin-
arsinsäuren

Seite 109

Wie schon beim Problem der Arzneifestigkeit betont wurde, spielen neuerdings die von *Binz* und seinen Mitarbeitern im Laufe ihrer Pyridin-studien synthetisierten Pyridinarsenderivate eine beachtenswerte Rolle (27—37). Diese Produkte wurden von *Collier*, *Krause*, *Giemsa*, *Mayeda* und *Hassko* einer eingehenden Prüfung an Trypanosomen und Spirochäten unterzogen (38—40). Das Ergebnis dieser Studien war, daß die einfache 2-Pyridon-5-arsinsäure überraschenderweise sehr ungiftig ist, was zweifellos einerseits auf der Haftfestigkeit der Arsensäure im Pyridinkern, andererseits auf der schnellen Ausscheidung des Präparats beruht. Die rasche Diffusion dieser Arsinsäure hat veranlaßt, sie bei Neurosyphilis zu prüfen, nachdem, wie *Binz* angibt, im Mäuseversuch durch *Schlossberger* erfreuliche Resultate erhalten worden waren (41, 42). Die Substanz weist auch bemerkenswerterweise keine Opticuswirkungen auf, im Gegensatz zu den meisten Benzolarsinsäuren. Die 2-Pyridon-5-arsinsäure dürfte aber auch wieder ein Schulbeispiel dafür sein, wie lange derartige Präparate brauchen, um von den Praktikern beachtet zu werden. *Binz* und seine Mitarbeiter haben den Stoff im Jahre 1923 hergestellt und im Jahre 1937 befindet er sich noch im klinischen Versuchsstadium! Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Resultate der Mäuseversuche bei Spirochäten und Trypanosomen. *Hassko*, der diese Spirochätenversuche im *Schlossbergerschen* Laboratorium durchgeführt hat, bedient sich dabei eines zentralafrikanischen Rückfallfieberstammes, *Spir. crocidurae*, der besonders virulent ist und nur von wenigen Goldpräparaten völlig geheilt wird, während die Arsenobenzole, auch Neosalvarsan, keine Ausheilung der ins Gehirn gedrunghenen Spirochäten erreichen. Allerdings verschwinden bei dem letztgenannten Präparat die Parasiten aus dem peripheren Blute.

In der Tabelle sind die Dosierungen subcutan für 20 g Maus in g angegeben. Die in der letzten Spalte in Klammern aufgeführten Zahlen bedeuten die Tage, nach welchen der Blutbefund wieder positiv wird. Die mit Spirochäten infizierten Tiere sind etwas empfindlicher, so daß hier nicht die ermittelten Maximalmengen gegeben werden konnten.

Wie die Tabelle aufzeigt, besitzt keines der Arsinsäurederivate eine dem Neosalvarsan gleichkommende Wirkung. Interessant ist auch,

Präparat	Chemische Bezeichnung	Tolerata	Curativa bei Tryp.	Curativa bei Spir. croc.
BR 1	2-Pyridon-5-arsinsäure	0,125	0,02	0,1 (6—9)
BR 45	2-Oxy-3-Brom-pyridin-5-arsinsäure	0,085	0,014	0,05 (6)
BR 121	2-Pyridon-N-essigsäure-5-arsinsäure	0,1	ohne Wirkung	0,08 (6)
BR 140	2-Oxy-3-Acetaminopyridin-5-arsinsäure	0,067	0,067 (Recid)	0,04 (ohne Wirkung)
BR 176	N-Methyl-2-oxy-3-brompyridin-5-arsinsäure	0,05	0,0067	0,03 (3—5)
BR 1028	2-Pyridon-3-arsinsäure	0,0067	ohne Wirkung	0,004 (ohne Wirkung)
BR 1033	N-Benzyl-2-pyridon-5-arsinsäure	0,02	„ „	0,014 (4)
BR 1035	N-Acetamid-2-pyridon-5-arsinsäure	0,14	„ „	0,07 (6)
BR 1037	N-Dioxypropyl-2-pyridon-5-arsinsäure	0,083	0,083 (Recid)	0,01 (5)
BR 1049	N-Acetylarсанilsäure-2-pyridon-5-arsinsäure	0,1	ohne Wirkung	0,067 (ohne Wirkung)
BR 1054	N-Allyl-2-pyridon-5-arsinsäure	0,067	0,033	0,033 (4—6)
BR 1056	Symm. Di-(2-pyridon-5-arsinsäure-N)äthan	0,1	0,067	0,05 (ohne Wirkung)
BR 1084	N-Acetamino-4-pyridon-5-arsinsäure	0,167	ohne Wirkung	0,1 (5—14)

daß bei diesen Produkten, wie bei den Benzolarsinsäuren, keine Beziehungen zwischen trypanocider und spirochätocider Wirkung vorhanden sind. Wie so häufig in der Pharmakologie, macht sich auch hier die erhöhte Giftigkeit der Präparate mit tertiärem Stickstoff deutlich bemerkbar.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß diesen Pyridinarsinsäuren, welchen die Affinität zum Opticus und den nervösen Elementen der Retina fehlt, infolge ihrer hohen Diffusionsmöglichkeit in die Lumbalflüssigkeit eine größere Bedeutung zur Behandlung der Neurosyphilis zukommen wird, da besonders die einfache 2-Pyridon-5-arsinsäure leicht zugänglich ist und daher weder technisch noch wirtschaftlich große

Anforderungen stellt. Derartige chemotherapeutische Behandlungsmethoden sind besonders in Gemeinschaft mit der von *Wagner-Jauregg* im Jahre 1917 eingeführten Malariatherapie zur Behandlung der progressiven Paralyse angezeigt.

Apathogene
Trypano-
somen

Im Gegensatz zu den Trypanosomen des Menschen und der Haustiere, welche durch die verschiedenen Arsinsäuren und Arsenobenzole wirksam beeinflusst werden können, stehen die apathogenen Trypanosomen, deren bedeutsamster Vertreter das Tryp. Lewisi darstellt. Erstaunlicherweise versagen bei diesem Trypanosom selbst die besten Mittel, wie Germanin oder Brechweinstein, völlig und lange ist nur im Arsenophenylglyzin das einzige Produkt vorhanden gewesen, welches eine deutliche Wirkung auf diese apathogenen Parasiten auszuüben vermochte. Da dieses Arsenophenylglycin auch gegen die arsenfesten Trypanosomen noch wirksam ist, so vergleicht *Christison* (43) diese apathogenen Trypanosomen mit den arsenfesten. *Ehrlich* hatte in Betracht dessen, daß neben dem Arsenophenylglycin auch noch die Arsenophenoxyessigsäure und die Arsenophenylthioglykolsäure (44) die arsenfesten Parasiten beeinflusst, angenommen, daß die Erreger neben dem Arsenikozeptor noch einen Acetikozeptor besitzen, welcher die Affinität zum Essigsäurerest der genannten Präparate vermittelt. Diese Zeptorentheorie *Ehrlichs* hat sich aber in der Folgezeit nicht halten lassen und nach den Untersuchungen *Christisons* sind auch bei den Pyridinarsinsäuren Derivate vorhanden, welche trotz vorhandener $\text{CH}_2\text{--COOH}$ -Gruppe keine Lewisi-Wirkung haben. In diesem Zusammenhang sei noch darauf aufmerksam gemacht, daß die von *Oesterlin* synthetisierten hochmolekularen Eiweißarsinsäuren (6) ebenfalls eine Lewisi-Wirkung besitzen, sowie eine weitere atoxylverwandte Substanz, die Isonitrosoacetarsanilsäure (unveröffentlicht). Allerdings liefert die letztere keine rezidivlosen Heilungen:



Das Verhalten dieser Isonitrosoacetarsanilsäure ist allerdings nicht sonderlich überraschend, da auch das Atoxyl eine vorübergehende Wirkung auf Tryp. Lewisi auszuüben vermag, doch ist diese Atoxylwirkung nicht regelmäßig vorhanden (43). *Christison* hat nun folgende Arsinsäuren von *Binz* gegen Rattentrypanosomen geprüft:

1. BR 1: 2-Pyridon-5-arsinsäure; 2. BR 23: 2-Pyridon-3-Amido-5-arsinsäure; 3. BR 25: 2-Oxy-3-acetyl-aminopyridin-5-arsinsäure;

4. BR 45: 2-Oxy-3-Brom-pyridin-5-arsinsäure; 5. BR 121: 2-Pyridon-N-essigsäure-5-arsinsäure; 6. BR 140: 2-Oxy-3-acetaminopyridin-5-arsinsäure; 7. BR 176: N-Methyl-2-oxy-3-brom-pyridin-5-arsinsäure; 8. BR 1028: 2-Pyridon-3-arsinsäure; 9. BR 1033: N-Benzyl-2-pyridon-5-arsinsäure; 10. BR 1035: N-Acetamid-2-pyridon-5-arsinsäure; 11. BR 1037: N-Dioxypropyl-2-pyridin-5-arsinsäure; 12. BR 1047: N-Acetanilido-2-pyridon-5-arsinsäure; 13. BR 1054: N-Allyl-2-pyridon-5-arsinsäure; 14. BR 1064: N-Isoamyl-2-pyridon-5-arsinsäure; 15. BR 1068: N-Acetamido-2-pyridon-5-arsinsäure.

Gerade die Präparate mit der Essigsäuregruppe weisen nun keinerlei Effekt gegen die Lewisi-Infektion der Ratte auf, während das völlig anders konstituierte Derivat BR 23 das einzige der ganzen Reihe darstellt, welches auf Lewisi anspricht. *Christison* macht im Laufe seiner ausgedehnten Studien wiederum die Beobachtung, daß die verschiedenen Arsinsäuren auf verschiedene Parasiten sehr unterschiedlich reagieren, so daß unmöglich auf Grund einer solchen Heilwirkung der Effekt bei einem anderen Parasiten „berechnet“ werden kann. Auch *Fischl* und *Singer* (45) haben sich mit der Arsenchemotherapie der Rattentrypanose beschäftigt und konstatieren, daß die nichtwirksamen Stoffe Natriumarsenit, m-Amino-p-Oxy-phenylarsinsaures Natrium, Altsalvarsan und Solusalvarsan keine Wirkung und keine Arsen-speicherung erfahren, sich also genau so verhalten, wie gegenüber den arzneiresistenten Trypanosomen, bei denen ebenfalls Speicherung und Wirkung fehlen.

Kuhs und *Tatum* (61) rollen die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung von ganz anderer Seite auf. Da zahlreiche Trypanosomenmittel bei Lewisi versagen und z. B. gegen Tryp. equiperdum wirksam sind oder andere bei equiperdum versagen und bei Lewisi wirken, so suchen diese Autoren nach Beziehungen zwischen Arsentypus und Trypanosomentypus. Auf Grund ihrer ausgedehnten Arbeit kommen sie zu dem Resultat, daß Arsenprodukte — Arsinsäuren und Arsinoxyde —, welche neutrale oder basische Seitenketten besitzen, vorzugsweise für Lewisi unschädlich sind, dagegen die Tryp. equiperdum abtöten. Arsinsäuren und Arsinoxyde einschließlich des Arsenophenylglycins, welche saure Seitenketten aufweisen, sind dagegen für Lewisi giftig und häufig für equiperdum neutral. Allerdings existiert dann auch noch eine dritte Gruppe von Substanzen, welche auf beide Trypanosomenarten destruierend wirkt. Hier spielen dann vor allem stereochemische Faktoren eine Rolle, indem Substitutionen in der para-Stellung zur Arsengruppe immer wirksamer sind, wie ortho-Substitu-

tionen. So war z. B. die p-Glycinphenylarsinsäure Lewisi-wirksam, die analoge ortho-Verbindung dagegen nicht. Die Verfasser haben schließlich auch wieder die Arsenaufnahme in den Trypanosomen gemessen und von neuem festgestellt, daß die wirksamen Stoffe in höherem Maße verankert werden. Diese Unterschiede sind allerdings bei genauer Betrachtung nicht sehr erheblich. Vom 3-Oxy-4-Amino-phenylarsin-oxyd werden durch equiperdum (Index 1 : 20!) 8 bis 13 γ Arsen aufgenommen, durch Lewisi (Index 0) 0,5 bis 1 γ Arsen. Dagegen vom 4-Carboxy-methoxy-phenylarsin-oxyd durch equiperdum (Index 0) 3 bis 6 γ und vom Lewisi (Index 1 : 1) 4 bis 6 γ Arsen. *Kuhs* und *Tatum* stellen weiterhin von neuem fest, daß tote Trypanosomen bedeutend mehr Arsen speichern, wie lebende. Auf Grund ihrer umfassenden chemischen und biologischen Studien geben sie noch folgende neue Lewisi-wirksamen Mittel an: 5-Amino-2- β -hydroxyäthylamino-phenylarsinsäure; 3-Amino-4-n-Butyl-phenylarsinsäure; 4-Arsin-oxyd-phenoxyessigsäure; 5-Amino-2-n-Amylamino-phenylarsinsäure; γ -4-Arsin-oxyd-phenoxy-propanol; 3-Amino-4-n-butylaminophenylarsinsäure; 4-Arsin-oxyd-phenoxy-acetophenon; 4- β -Hydroxy-n-propoxyphenylarsinsäure.

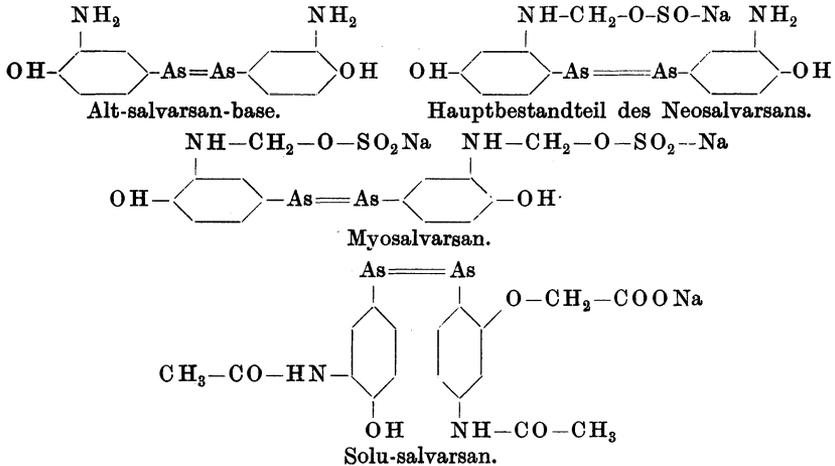
Die verwickelten Konstitutionen der genannten Produkte lassen es allerdings bei neutraler Beobachtung etwas fraglich erscheinen, ob es auf Grund von ein oder zwei Dutzend Präparaten erlaubt ist, solche weitgehenden Schlüsse zu ziehen, wie dies *Tatum* und *Kuhs* in ihrer Arbeit wagen.

2. Arsenobenzole. Wie schon mehrfach erwähnt wurde, nehmen die Arseno-Verbindungen eine Mittelstellung ein zwischen den Arsensäuren und den Arsenoxyden. Da den Arsenoverbindungen neurotrophe Qualitäten im allgemeinen fehlen, so wurden sie schon von *Ehrlich* einer eingehenden Würdigung unterzogen. Die leichte Oxydierbarkeit der As=As-Doppelbindung macht ihrer Verwendung allerdings insofern Schwierigkeiten, als diese Produkte nur in verschlossenen Ampullen, oft nur unter Stickstoff, genügend lange haltbar sind. Natürlich existieren verschiedene Methoden, um die Stabilität der Lösungen zu erhöhen, aber diese Stabilitätserhöhung ist nie so groß, daß die Präparate analog den Arsensäuren längere Zeit dem Luftsauerstoff ausgesetzt werden könnten. In neuerer Zeit wurden besonders Zusätze mit Vitamin C untersucht, welches eine stabilisierende Wirkung und gleichzeitig eine entgiftende besitzen soll. Der Effekt auf den chemotherapeutischen Heilungsablauf ist aber nur ganz unbedeutend (46). Im Gegensatz zu den Arsensäuren und den Arsenoxyden bilden die Arseno-

verbindungen in den allermeisten Fällen amorphe Körper, was ihre Reinigung und damit ihre pharmakologische und chemotherapeutische Standardisierung sehr erschwert. Aus diesem Grunde sind bei dieser Stoffklasse ausgedehnte Kontrollmaßnahmen notwendig, welche in Deutschland und in vielen anderen Staaten überwacht werden. Die genannten biologischen Schwankungen der Arsenverbindungen sind aber nicht allein durch chemische, sondern auch durch physikalische Faktoren, vor allem durch den jeweiligen kolloiden Zustand der Lösungen bedingt.

Dieser kolloide Zustand der Präparate im Organismus verhindert auch, daß die Arsenverbindungen in die Lumbalflüssigkeit vordringen können, so daß sie bei Neurosyphilis versagen. Dessenungeachtet sind die chemotherapeutischen Qualitäten dieser Körper infolge ihrer starken Streuwirkung so eminent, daß sie — zumeist als „Salvarsane“ — gegen die verschiedensten protozoischen und bakteriellen Infektionen erfolgreich eingesetzt werden konnten.

Abgesehen vom Arsenophenylglycin, das in seiner Wirkung auf Tryp. Lewisi und die arsengefestigten Trypanosomen eine Sonderstellung einnimmt, wie auch eine Festigung gegen dieses Präparat besonders schwer durchzuführen ist, waren es immer wieder die in der Praxis benutzten Stoffe, Altsalvarsan, Neosalvarsan, Myosalvarsan und auch Solusalvarsan, welche in wissenschaftlicher Hinsicht eine derart eingehende Bearbeitung erfahren haben, daß in diesem Rahmen nicht im geringsten an eine vollständige Würdigung dieser Arbeiten gedacht werden kann:



Einfluß von
Vitamin
C und D

Den kolloiden Zustand der Arsenobenzole im physiologischen Medium hat *Bauer* (47) durch Diffusionsversuche nachgewiesen. Wahrscheinlich ist dieser physikalische Zustand dafür verantwortlich, daß die Arsenverbindungen eine unspezifische Reizwirkung entfalten können, welche sich z. B. in einer Erhöhung der Blutbaktericidie bemerkbar macht (48). In diesem Zusammenhang soll nicht vergessen sein, daß die Vitamine C und D den Heilungsablauf günstig beeinflussen. Während aber die Wirkung des Vitamin C infolge rascher Ausscheidung rasch abklingt, weist Vitamin D eine länger anhaltende Wirkung auf. Man muß hier allerdings sehr vorsichtig dosieren, weil zu hohe Gaben von Vitamin D einen umgekehrten Effekt hervorrufen können. Wieweit dieser schädigende Effekt mit den Erscheinungen einer Hypervitaminose verknüpft ist, ist nicht bekannt.

Prophylak-
tische
Wirkung

Trotz der Labilität des Moleküls der Arsenoderivate und ihrer leichten Oxydierbarkeit weist z. B. Altsalvarsan eine prophylaktische Wirkung von 10 bis 13 Tagen auf, wenn es bei Mäusen subcutan gegeben wird. Bei intravenöser Verabreichung sinkt diese Frist allerdings auf zwei Tage herab, so daß man annehmen muß, daß es sich im ersten Falle um eine Depotwirkung handelt.

Stimu-
lierende
Wirkung

Immerhin sind sich die zahlreichen Untersucher darüber einig, daß die Salvarsane einen stimulierenden Effekt auf die Abwehrkräfte ausüben. Wenn dessen Nachweis relativ schwer gelang, so hat dies seine Ursache nicht zuletzt darin, daß manche Forscher mit Trypanosomeninfektionen, manche mit Spirochäteninfektionen gearbeitet haben. Nun hat aber *Hassko* (50) gezeigt, daß Rekurrenzspirochäten die phagocytären Kräfte (*Kupffersche* Sternzellen) des Versuchstieres lähmen, während Trypanosomen hierauf ohne Einfluß sind. Phagocytose-lähmende Infektionen sind aber nicht das geeignete Objekt, um die stimulierende Wirkung chemotherapeutischer Präparate zu studieren. Darum erscheint es auch nicht sehr verwunderlich, wenn *Rubinstein* (51) bei Hühnern, welche mit *Spir. gallinarum* infiziert waren, vergeblich in Milz, Leber, Lunge und Herz nach einer Phagocytose der Parasiten gesucht hat. Viel eindeutiger ist dagegen eine Versuchsanordnung von *Kroo* (52). Er behandelt die Spirochäten *in vitro* mit Salvarsan und impft diese auf Kücken verschiedenen Alters. Während die Eintagskücken zu 100 % infiziert werden, hört für Tiere, die älter als 3 Wochen sind, die Infektionsbereitschaft auf. Das ist aber genau der Zeitpunkt, zu welchem die Tiere die Eigenschaft angenommen haben, Antikörper zu bilden.

Die direkte Wirkung der Salvarsane ist mit einer Aufnahme dieser Produkte durch die Trypanosomen verknüpft. Zwar schreibt *Hassko* (53), daß er vergeblich in den Parasiten nach Arsen gesucht habe; es ist aber fraglich, ob dieser negative Befund zu Recht besteht, weil *Singer* (54) einen solchen Arsennachweis eindeutig führen konnte. Die Untersuchungen von *Singer* sind auch noch nach anderer Richtung hin interessant. Er benutzte für seine Studien Kupfersalvarian, Silber-salvarian und eine Komplexverbindung aus Solusalvarian mit einem Goldpräparat. Während die beiden ersten Metallsalvarsane im Organismus gespalten werden und nur das Arsen und nicht das Cu oder Ag in den Trypanosomen erscheint, verhält sich die Komplexverbindung anders. Bei diesem wird zuerst das Arsen und zeitlich ziemlich später dann das Gold in den Erregern nachweisbar. Also ebenfalls Spaltung und dann verschiedene rasche Aufnahme der beiden Komponenten. *Collier* und *Seegert* (55) arbeiten wieder anders. Sie impfen verschiedene Tiere (Mäuse, Ratten, Kaninchen usw.) mit dem gleichen Spirochätenstamm, und behandeln anschließend mit dem gleichen Chemotherapeutikum, dem Myosalvarian. Sie finden, daß das Produkt bei den verschiedenen Tieren verschieden stark wirksam ist und schließen aus diesem Resultat auf eine Mitwirkung des Organismus. Der Schluß ist aber nicht einwandfrei, da auch noch Resorptionsverhältnisse und andere biologische Faktoren berücksichtigt werden müssen, nicht allein die aktiven Komponenten des Wirtstieres.

Ver-
ankerung
in den
Parasiten

Wenn diese aktiven Komponenten fehlen, so bleibt die Abheilung entweder ganz aus oder sie ist wesentlich erschwert. Diese Erscheinung tritt besonders bei apathogenen Parasiten auf. Implantiert man z. B. syphilitische Kaninchenhodenstückchen unter die Mäusehaut, so läßt sich die *Spir. pallida* auch auf Mäuse überimpfen. Bei diesen ist aber die Infektion völlig unspezifisch und ohne jede Erscheinung. Sie reagiert demgemäß viel schwerer auf Neosalvarian wie beim Kaninchen.

Einen sehr wichtigen Befund hat auch *N. v. Jancso* gemacht (56), als er feststellte, daß die Arsenobenzole von den retikulo-endothelialen Zellen in reichlicher Menge aufgenommen und dadurch dem Abheilungsvorgang entzogen werden. Diese Speicherung ist sicherlich der Grund dafür, daß die Salvarsane bei splenektomierten Tieren besser wirksam sind, wie bei nicht entmilzten. Denn die Versuche können nur mit den kleinst wirksamen Dosen vergleichsweise durchgeführt werden und wenn in dem einen Falle davon noch ein hoher Prozentsatz des Chemotherapeuticums abgefangen wird, so ist es durchaus denkbar, daß die splenektomierten Tiere besser und sicherer ausheilen, wie die anderen,

Speicherung
im R. E. S.

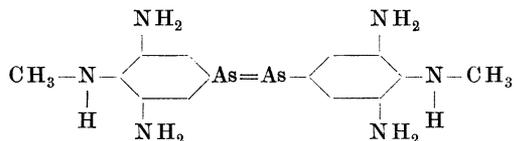
obgleich bei den ersteren die Mitwirkung der Abwehrkräfte wegfällt. Diese wenigen Beispiele sollen das Problem der chemotherapeutischen Wirkung der Arsenobenzole in keiner Weise erschöpfend behandeln; sie sollen vielmehr zeigen, wie schwer es oft in der Biologie ist, eine an und für sich recht einfache Frage beweisend zu lösen.

Trypano-
somen-
stoffwechsel
und Arseno-
verbin-
dungen

Was den Einfluß der Arsenobenzole auf den Stoffwechsel der Trypanosomen anlangt, so haben sich damit verschiedene Forscher beschäftigt, die im letzten Grunde alle zum gleichen Resultat gelangten. Nämlich demjenigen, daß die Arsenverbindungen die Atmung der Trypanosomenzelle hemmen. *v. Issekutz* (57) beobachtete, daß Neosalvarsan sehr rasch auf die Erreger einwirkt, wobei gleichzeitig ihr Zuckerverbrauch erniedrigt wird. *Singer* konstatiert, daß durch Neosalvarsan die wasserstoffübertragenden Fermentvorgänge gestört werden. Solche mit Neosalvarsan geschädigten Trypanosomen erhalten dann teilweise die Fähigkeit, Eosin zu speichern. *Oelkers* (58) schließlich stellt fest, daß Arsenik oder Neosalvarsan die Lipasen in ihrer Funktion hemmen und die Wirkung des Kathepsins stören. Er stellt mit *Vincke* (59) weiterhin fest, daß die Gewebsatmung durch Arsenprodukte herabgesetzt ist, wobei vor allem die Reduktion der Oxalessigsäure mehr oder weniger aufgehoben ist. Auf Warmblüter wirken die Arsenikalien so, daß der künstlich erhöhte Blutzucker länger gesteigert bleibt als normal und der mit Insulin gesenkte Zuckerspiegel länger vermindert bleibt. Dabei ist es gleichgültig, ob man das Arsen in Form von Salvarsan oder von anorganischem Arsenik zur Anwendung bringt. So stehen diese neueren Studien in bestem Zusammenhang mit den Ergebnissen von *Issekutz* und den anderen, aus denen jedenfalls erstens die Neigung der Arsenikalien zu Thiolverbindungen (Kathepsin) und zweitens ihre Störungsfähigkeit für hydrierende Fermente klar hervorgeht.

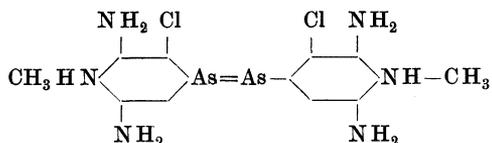
Arsalyte

Von den zahlreichen anderen Arsenoderivaten seien besonders noch die Arsalyte *Giemsas* hervorgehoben, die von *Ach* und *Rothmann* synthetisiert wurden. Die eigentliche Arsalytbase ist ein Bismethylderivat des Hexaaminoarsenobenzols, welches eine dem Neosalvarsan ebenbürtige Spirochätenwirkung aufweist:



Wie dieses hat es auch eine malaricide Wirkung, ist aber eigentümlicherweise gegen die Naganainfektion der Kaninchen und der Mäuse auch

unter Verwendung maximaler Dosen nur schlecht wirksam. Die gechlorten Arsalyte sollen nach *Giemsa* sogar an spirochätischer Wirkung das Neosalvarsan übertreffen:



Wie eigentümlich gerade auf diesem Gebiete die Verhältnisse liegen, wird durch die Feststellungen von *Giemsa* beleuchtet, der zeigen konnte, daß das nichtmethylierte Arsalyt eine deutliche Trypanosomenwirkung (Index 1 : 5) aufweist, während das Monomethylderivat (siehe oben) überhaupt keine trypanocide Wirkung hat. Das entsprechende Dimethylprodukt weist nun wieder trypanocide Qualitäten auf.

Eine andere Klasse von Arsenobenzolen stellen die sogenannten Albert-Präparate dar, deren genaue Konstitution allerdings in allen Fällen bis heute nicht bekanntgegeben wurde. Bei diesen Albert-Präparaten handelt es sich um Aldehyd- oder Ketonarsinsäuren aromatischer Natur, welche mit Hydrazinen oder Oximen verbunden wurden, um anschließend zu den Arsenobenzolen reduziert zu werden. Eine Reihe von Autoren haben mit diesen Präparaten auch günstige Wirkungen bei Neurosyphilis erzielen können, was in Anbetracht der Arsenstruktur sehr bemerkenswert erscheint. Diese Albert-Präparate sind im Gegensatz zu den Salvarsanen viel weniger luftempfindlich, da ihnen die o-Aminophenolstruktur fehlt und die Oxim- bzw. Hydrazonstruktur eine gewisse Stabilität verleiht. Leider ist, wie gesagt, über die genaue Struktur all dieser Albert-Präparate sehr wenig bekannt geworden (60).

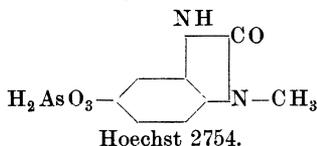
Albert-
Präparate

Wirkung der wichtigsten Arsenobenzolderivate bei Mäuse-nagana (Stamm Prowaczek) und bei Mäuserekurrenz, intravenös pro 20 g Maus

Substanz	Tolerata	Nagana	Index	Rekurrenz	Index
Altsalvarsan	1/250	1/4000	1 : 16	1/800	1 : 3,2
Neosalvarsan	1/135	1/4000	1 : 33	1/300	1 : 2,2
Myosalvarsan *)	1/120	1/1200	1 : 10	1/160	1 : 1,3
Solu-salvarsan *)	1/60	1/600	1 : 10	1/600	1 : 10
Silbersalvarsan	1/300	1/7000	1 : 23	1/1000	1 : 3,3
Neo-silbersalvarsan	1/175	1/2500	1 : 14	1/500	1 : 3
Arsalyt	1/400	—	—	1/700	1 : 1,7

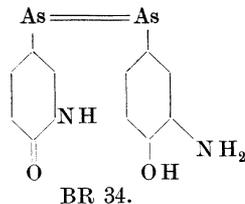
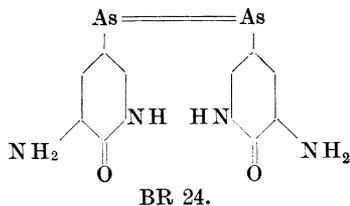
*) Intramuskulär.

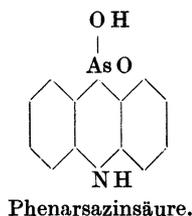
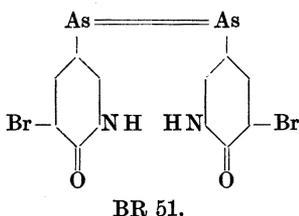
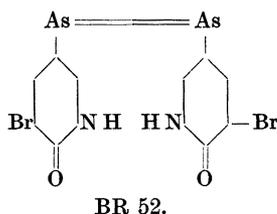
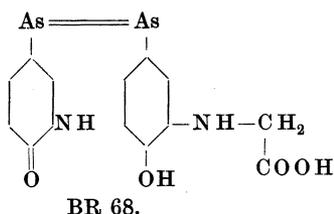
Kolle und seine Mitarbeiter haben auf andere Weise versucht, die oxydable Aminophenolgruppierung auszuschalten, indem sie mittels Phosgen daraus den Oxazonring aufbauten. Derartige Präparate erwiesen sich zum Teil als recht wirksam, aber da sie im Benzoxalonring keine Löslichkeitsgruppe aufwiesen, könnten sie nur in Form der Arsinsäuren benutzt werden. Das Beste dieser Präparate schien die Arsinsäure der Bezeichnung Höchst 2754 gewesen zu sein, welche, ähnlich dem Tryparsamid, das Sekundärstadium der Schlafkrankheit zu beeinflussen vermochte. Wie dieses war das neue Produkt aber gegen die Tryp. congolense ohne Wirkung:



Arsenopyridine

Binz und Mitarbeiter haben dann auch noch eine kleine Anzahl Arsenopyridine synthetisiert, welche gegen Trypanosomen, Spir. crocidurae und gegen Rattentrypanosomen geprüft worden waren. Solche Präparate waren: 1. BR 24: 3, 3'-Diamino-5, 5'-arseno-2, 2'-pyridon; 2. BR 34: 2-Pyridon-5-arseno-1'-(3'-amino-4'-oxy-)benzol; 3. BR 68: 2-Pyridon-5-arseno-5'-(2'-oxyphenylglycin); 4. BR 52: 3-Brom-2-Pyridon-5-arseno-1'-(3'-amino-4'-oxy-)benzol; 5. BR 51: 3, 3'-Dibrom-5, 5'-arseno-2, 2'-pyridon. Alle diese Produkte besitzen eine recht günstige Naganawirkung, aber ihr Effekt auf die Spir. crocidurae ist nur von kurzer Dauer, so daß schon nach 3 bis 14 Tagen, auch bei maximaler Applikation, die Recidive auftreten. Nach *Christison* (43) besitzt keines der Produkte eine Lewisi-Wirkung, auch jenes mit der Glycinkomponente nicht, so daß sich hier die *Ehrlich'sche* Hypothese des Acetikozeptors nicht erfüllte. Selbstverständlich wurden auch noch andere Ringssysteme mit Arsen kombiniert, seien es Fluoresceinderivate, Abkömmlinge des Anthrachinons, des Chinolins oder solche, welche die Arsengruppe als Ringglied aufweisen wie die Phenarsazinsäure. Imponierende Eigenschaften wurden aber bei keinem der vielen Präparate gefunden:





Literatur

- 1) *Friedberger u. Joachimoglu*, Biochem. Zeitschr. **79**, 135, 1917.
- 2) *Levaditi u. Mitarbeiter*, Handb. d. Chemotherapie; *Fischl, V. u. Schlossberger, H.*, Leipzig, Fischer, 1933/34.
- 3) *Reiner u. Leonard*, Arch. internat. Pharmacodyn. **43**, 10, 49, 1932; **44**, 434, 1933.
- 4) *Roehl, W.*, Berl. klin. Wschr. **46**, 494, 1909.
- 5) *Nierenstein*, Amer. Journ. trop. Med. **2**, 227, 249, 323, 329, 1909.
- 6) *Oesterlin, M.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **135**, 348—364, 1935.
- 7) *Landsteiner, Hampl.*, Biochem. Zeitschr. **86**, 343, 1918.
- 8) *Oesterlin, M.*, Zeitschr. f. Hyg. **118**, 263, 1936.
- 9) *Voegtlin u. Smith*, Journ. of Pharmacol. **15**, 475, 1920; **16**, 199, 499, 1921; **17**, 357, 1921.
- 10) *Glowazky, F.*, Zeitschr. f. Hyg. **119**, 741, 1937.
- 11) *Singer, E. u. Fischl, V.*, ebenda **116**, 356, 1934.
- 12) *Pfeiffer, C. u. Tatum, A.*, Journ. of Pharmacol. **53**, 358—376, 1935.
- 13) *Yorke, Murgatroyd u. Lourie*, Ann. trop. Med. **29**, 265—282, 1935.
- 14) *Yorke u. Murgatroyd*, Transact. Roy. Soc. trop. Med. and Hyg. **28**, 435, 1935.
- 15) *Stratman-Thomas*, Journ. of Pharmacol. **31**, 217, 1927; **33**, 443, 459, 1928.
- 16) *Benda*, Mediz. u. Chem., Leverkusen **2**, 48, 1934.
- 17) *Fischl, V. u. Schlossberger, H.*, Handb. d. Chemotherapie. Leipzig 1933/34.
- 18) *Cohen, A.*, Journ. chem. Soc. London **1932**, 593, 501, 2505, 2866; **1931**, 3043, 3236.
- 19) *King u. Gough*, ebenda **1928**, 2426; **1930**, 669.
- 20) *Strangeways, J.*, Ann. trop. Med. **29**, 231—254, 1935.
- 21) *Rosenthal u. Voegtlin*, Journ. of Pharmacol. **39**, 246, 347, 1930; Publ. Health Rep. **46**, 521, 1931.

- 22) *Bersin*, Hoppe-Seyler **222**, 177, 1933; **233**, 59, 1935.
- 23) *Maschmann* u. *Helmert*, ebenda **219**, 99, 1933.
- 24) *Collier*, *W. A.* u. *Krause*, *M.*, Zeitschr. f. Hyg. **117**, 190, 1935.
- 25) *Collier*, *W. A.* u. *Verhog*, *M.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **90**, 43 bis 57, 1937.
- 26) *Oesterlin*, *M.*, Zeitschr. f. Hyg. **118**, 263, 1936.
- 27) *Binz*, *A.* u. *Maier-Bode*, *H.*, Liebigs Ann. **487**, 119, 1931.
- 28) *Binz*, *A.*, *Maier-Bode*, *H.* u. *Rost*, *A.*, Zeitschr. f. angew. Chem. **44**, 835, 1931.
- 29) *Binz*, *A.*, *Räth*, *C.*, Liebigs Ann. **455**, 127, 1927.
- 30) *Binz*, *A.* u. *Räth*, *C.*, Biochem. Zeitschr. **203**, 218, 1928; **205**, 491, 1929.
- 31) *Binz*, *A.*, *Räth*, *C.* u. *Gante*, *J.*, Liebigs Ann. **467**, 11, 1928.
- 32) *Binz*, *A.*, *Räth*, *C.* u. *Junkmann*, *K.*, Biochem. Zeitschr. **227**, 200, 1930.
- 33) *Binz*, *A.*, *Räth*, *C.* u. *Maier-Bode*, *H.*, Liebigs Ann. **478**, 22, 1930.
- 34) *Binz*, *A.*, *Räth*, *C.* u. *Rost*, *A.*, Biochem. Zeitschr. **223**, 249, 1930.
- 35) *Binz*, *A.*, *Räth*, *C.* u. *Urbschat*, Liebigs Ann. **475**, 136, 1929.
- 36) *Binz*, *A.*, *Räth*, *C.* u. *Wilke*, *G.*, Biochem. Zeitschr. **229**, 176, 1930.
- 37) *Binz*, *A.* u. *Wilke*, *G.*, ebenda **241**, 256, 1931.
- 38) *Collier*, *W.* u. *Krause*, *M.*, Zeitschr. f. Hyg. **110**, 516, 1929; **111**, 191, 1930; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **34**, 254, 1930.
- 39) *Giemsa*, *G.* u. *Mayeda*, *S.*, Abhandl. Auslandskde. **26**, 139, 1927.
- 40) *Hassko*, *A.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **127**, 299, 1931.
- 41) *Binz*, *A.*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **70**, (A) 127, 1937.
- 42) *Schlossberger*, *H.*, Zeitschr. f. angew. Chem. **48**, 429, 1935; Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **68** (A), 153, 1935.
- 43) *Christison* u. *May*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **132**, 228, 1934.
- 44) *Ehrlich*, *P.*, Ber. d. chem. Ges. **42**, 17, 1908.
- 45) *Fischl*, *V.* u. *Singer*, *E.*, Zeitschr. Hyg. **116**, 652, 1935.
- 46) *Vauthey*, *M.*, Annal. Mal. vener. **32**, 98, 1937.
- 47) *Bauer*, Arbeit aus dem Institut exper. Therap. Frankfurt **1919**, Heft 8, S. 45.
- 48) *Jusatz*, *H.*, Fortschr. d. Therap. **12**, 321, 1936.
- 49) *Jusatz*, *H.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **88**, 472—496, 1936.
- 50) *Hassko*, *A.*, Journ. comp. Path. u. Therap. **45**, 230, 1932.
- 51) *Rubinstein*, *L.*, Klin. Wschr. **12**, 506, 1933.
- 52) *Kroo*, *H.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **89**, 104, 1936.
- 53) *Hassko*, *A.*, Zeitschr. f. Hyg. **116**, 660, 1935.
- 54) *Singer*, *E.*, *Kotrba*, *J.* u. *Fischl*, *V.*, ebenda **116**, 133, 241, 1934.
- 55) *Collier*, *A.* u. *Seegert*, *J.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **37**, 342, 1933.
- 56) *Jancso*, *N. v.*, Zeitschr. f. exper. Med. **56**, 135, 1927; **61**, 63, 1928; **65**, 98, 1929.
- 57) *Issekutz*, *B. v.*, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **173**, 479, 1933.
- 58) *Oelkers*, *H. A.*, Klin. Wschr. **1937**, 680 und Arch. f. exper. Path. **184**, 276, 1937.
- 59) *Oelkers*, *H. A.*, u. *Vincke*, *E.*, Arch. f. exper. Path. **182**, 499, 1936.
- 60) *Albert*, Klin. Wschr. **3**, 2184, 1924.
- 61) *Kuhs*, *M.* u. *Tatum*, *L.*, Journ. of Pharm. **61**, 451—458, 1937.

d) Antimonverbindungen

1. Antimonkomplexsalze. In den Antimonkomplexsalzen ist das Antimon entweder an Sauerstoff oder an Schwefel gebunden, wobei die Stabilität des Gesamtmoleküls durch den jeweiligen organischen Rest bestimmt wird. Im Gegensatz hierzu stehen die aromatischen Antimonderivate, welche analog den Arsinsäuren, Arsinoxyden oder Arsenobenzolen das Metall in fünf- oder dreiwertiger Form direkt mit Kohlenstoff verknüpft aufweisen. Wenn diese letzteren eigentlichen organischen Antimonderivate im Wirkungsprinzip vielleicht nicht viel von den Komplexsalzen abweichen, so dürfte eine Abgrenzung zwischen den genannten beiden Klassen doch nicht allein in chemischer Hinsicht, sondern auch aus chemotherapeutischen Gründen zweckmäßig sein, da die Streuwirkungen dieser beiden Stoffklassen doch bedeutende Verschiedenheiten aufweisen. So besitzen z. B. die Stibinsäuren und die Komplexsalze trypanocide Qualitäten, die Wirkung auf Spirochäten aber ist nur den aromatischen Antimonderivaten vorbehalten.

Arsen und
Antimon

Die anfänglichen Hoffnungen, welche auf die chemische Ähnlichkeit zwischen Arsen und Antimon gesetzt worden waren und die erwarten ließen, daß beiden Metallklassen ähnliche Indikationsgebiete zufallen könnten oder vielleicht in einer gegenseitigen Unterstützung ihren besten Ausdruck finden würde, haben sich nicht erfüllt. Im Gegenteil. In der Chemotherapie des Antimons kann man sehr deutlich verfolgen, daß der Weg zur Synthese schon sehr frühzeitig durch die Studien von *H. Schmidt* (1) eröffnet worden war, daß aber erst 15 Jahre später die Anwendungsgebiete nach und nach bekannt und festgelegt werden konnten. Diese langsame Entwicklung ist nicht zuletzt dem oben genannten Irrtum zu verdanken. Immerhin spielt das Antimon in seinen verschiedenen Bindungsweisen bei der Bearbeitung des Problems der Arzneifestigkeit zusammen mit dem Arsen eine recht maßgebliche Rolle und die neueren Untersuchungen machen eine ähnliche Wirkungsweise auf die fermentativen Vorgänge in der lebenden Zelle sehr wahrscheinlich.

Die ersten, welche die trypanociden Fähigkeiten des Antimons feststellten, waren *Plimmer* und *Thomson* im Jahre 1907, welche den Brechweinstein im Mäusenaganaversuch prüften. Die Wirkung dieses Salzes ist, wie schon früher erwähnt wurde, sehr kurzdauernd, und dies dürfte neben der hohen Toxizität wohl der hauptsächlichste Grund sein, daß das Präparat nur in den seltensten Fällen rezidivlose Heilungen erzielen läßt. Nach den morphologischen Studien von *Steffan* (2) konzentriert sich die Brechweinsteinwirkung vorzugsweise auf den

Brech-
weinstein-
stabilität

Kern der Trypanosomen, welcher schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde degenerative Merkmale aufweist. Allerdings scheinen fünfwertige organische Stibinsäuren ganz ähnliche Einflüsse auszuüben, aber hier läuft die Reaktion viel langsamer ab. Die Haltbarkeit von Brechweinsteinlösungen, welche bekanntlich eine p_H von 4,5 bis 4,8 besitzen, ist sehr groß. Sie wird zwar durch Neutralisation stark verringert, aber *Oelkers* (3) hat neuerdings gefunden, daß man diese Labilität etwas überschätzt hat, da solche neutrale Brechweinsteinlösungen zwischen p_H 7,0 und 7,4 immerhin mehrere Stunden haltbar sind, während eine augenblickliche Zersetzung erst über p_H 7,6 auftritt. In dem Wasserstoffionbereich um 7,0 lassen sich also immer noch recht gut in-vitro-Versuche, die nur einige Stunden dauern, ansetzen. Allerdings benutzt *Oelkers* (3) die Ausscheidung des Antimonoxyds als Kriterium der Zersetzung, was vielleicht beanstandet werden kann, da *Oesterlin* mehrfach konstatierte (unveröffentlichte Versuche), daß Brechweinstein aus l-Weinsäure und jener aus d-Weinsäure unter völlig gleichen Bedingungen ebenfalls verschiedene Zersetzungsgeschwindigkeiten, d. h. Antimonoxydausscheidungen anzeigte, welche chemisch nicht denkbar sind. Auch sei daran erinnert, daß Thiosulfate mit Säuren augenblicklich zerlegt werden, wengleich die Abscheidung des Schwefels viel langsamer eintritt.

In Anbetracht der Giftigkeit des Kaliums im Brechweinstein wurden zahlreiche andere Metalle oder basischen Reste an dessen Stelle gesetzt, welche eine ganz bedeutende Änderung der Toxizität hinsichtlich des Antimongehaltes verursachen können. Teilweise geht diese Verminderung der Giftwirkung mit der zunehmenden Löslichkeit parallel, aber bei den organischen Basen am Antimonyltartrat ist das Prinzip durchbrochen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die teilweise recht erheblichen Differenzen, welche durch solche Variationen auftreten können. Die Tabelle entstammt einer Arbeit von *Fargher* und *Gray*.

Auffallend in der Tabelle sind besonders die voneinander abweichenden Werte des Chinins, Chinidins einerseits und des Hydrochinins andererseits, für welche eigentlich keine Erklärung ohne weiteres auf der Hand liegt. Auch die hohe Toxizität des Äthylendiamins gegenüber dem Phenetidin ist sehr bemerkenswert. Allem Anscheine nach wurden aber nicht alle diese Derivate im Naganaversuch geprüft. Soweit solche Resultate beim Natrium- und Lithiumsalze vorliegen, unterscheiden diese sich nicht von der Wirksamkeit des Brechweinsteins. *Laveran* hatte auch das Anilinsalz geprüft und über gute Erfolge darüber berichtet, es soll jedoch keine besonderen Vorteile bieten. Auch ist

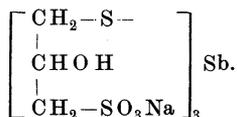
Toxizität von Antimonyltratratat bei Mäusen.

Basischer Rest	Gehalt an Sb %	Dos. min. let.	Darin Sb mg
Kalium	36,17	0,016	5,7
Ammonium	36,51	0,02	7,4
Natrium	38,01	0,025	9,5
Lithium	35,75	0,04	14,3
Barium	31,63	0,01	3,2
Chinin	19,13	0,15	31,0
Chinidin	17,61	0,2	35,0
Hydrochinin	17,11	0,03	5,1
Cinchonin	20,46	0,05	10,2
Cinchonidin	19,24	0,05	9,6
Äthylendiamin	37,06	0,005	1,85
Buthylamin	30,48	0,045	15,0
Anilin	30,33	0,02	6,0
p-Phenetidin	27,29	0,08	21,6
Isopropylamin	36,6	0,02	7,5
n-Buthylamin	36,5	0,02	7,4

übrigens anzunehmen — Angaben fehlen allerdings —, daß der Anilinanteil nebenbei noch auf das Hämoglobin in bekannter Weise einwirkt.

Naturgemäß wurden noch eine ganze Serie anderer Präparate aus Oxy- und Thiosäuren hergestellt und auf ihre Wirkung hin untersucht. Unter diesen wäre vielleicht das Natriumsalz der Antimontrithiopropansulfonsäure zu nennen, welches *Lumière* synthetisierte. Dieses soll bei Nagana in Mäusen einen Index von 1 : 2 besitzen:

Andere
Antimon-
komplex-
salze



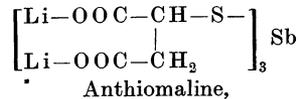
Besonders häufig wurde auch die Thioglykolsäure herangezogen, die ja leicht zugänglich ist. Ihr Ester diente vor allem zur Herstellung eines öllöslichen Präparates, von dem zu hoffen war, daß es besondere Affinitäten zu den Lipoidsstoffen aufweisen könnte, aber die Substanz bewirkte unangenehme Reizerscheinungen an der Injektionsstelle (4). Besser bewährte sich das entsprechende Amid der Thioglykolsäure, dessen Antimonverbindung gut wasserlöslich und ohne Reizwirkungen war. Die Toxizität ist auch relativ klein, denn die Dos. tol. für Ratten beträgt pro 100 g Tier 0,1 g.

Weitere Verbindungen, die allerdings vorzugsweise bei helminthischen Infektionen geprüft worden sind, wurden von französischer Seite hergestellt. Es sind dies vor allem Derivate der Oxychinolinsulfon-

säure, welche die Bezeichnung Dn erhalten haben, so das Dn 7, Stibilase genannt, ein antimonoxychinolinsulfonsaures Diäthylamin und das Dn 18, das Tristybine, ein antimonaminomethylenbisulfitoxychinolinsulfonsaures Natrium.

Von dem Präparat Dn 12 behauptet *van Hoof* (17), daß es nicht bloß den Kreislauf von Trypanosomen befreit, sondern auch die meningitischen Reaktionen beseitigt, also eine Wirkung auf die in die Lumbalflüssigkeit eingedrungenen Trypanosomen ausübt, analog dem Tryparsamid. Allerdings scheint das Präparat sehr giftig zu sein und darf nur zusammen mit Natriumhyposulfit verabreicht werden. Weniger gefährlich beschreibt dann *van Hoof* das Dn 18, das sehr rasch wirken soll und ebenfalls eine sterilisierende Wirkung bei fortgeschrittener Schlafkrankheit äußert. *Van Sacceghem* (18) hat dann einige Dn-Präparate in der Praxis geprüft, konnte aber mit Dn 7, Dn 18 und Dn 20 die Congolense-Infektion bei Rindern nicht heilen. In diesem Zusammenhang soll noch auf die von *Silberschmidt* ausgeführte Applikationsmethode des Brechweinsteins in Form von Nebeln, also durch Inhalation, aufmerksam gemacht werden, welche zwar zu einem teilweisen Heilerfolg führte, aber der Effekt war im ganzen wenig gut. Auch die Dosierung blieb bei dieser Technik, soweit sie in diesem Falle gemessen werden kann, in der üblichen Größenordnung (19).

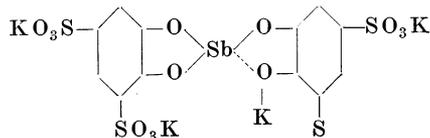
Etwas mehr Beachtung fand dagegen das Anthiomaline,



ein Lithiumantimonthiomalat, das allerdings ebenfalls bei Trypanosomen und Spirochäten keine eingehendere Prüfung fand.

Antimosan

Einen ganz bedeutenden Fortschritt auf dem Gebiete der Antimonkomplexsalze bedeutete dann das von *H. Schmidt* hergestellte Präparat Heyden 661, welches später die Bezeichnung Antimosan erhielt. Es ist das Antimonkomplexsalz der Brenzkatechin-3, 5-disulfonsäure und

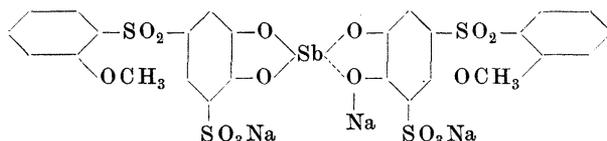


weist in dieser Form eine gute Löslichkeit und zugleich eine ausgezeichnete Stabilität auf, die besonders gegen die verschiedenen Wasserstoffionenkonzentrationen zum Ausdruck kommt. Nach den Unter-

suchungen von *Bock* (5) ist Antimosan intraperitoneal weniger giftig wie subcutan, was dieser darauf zurückführt, daß es bei ersterer Applikationsweise rascher oxydiert und in das Komplexsalz des fünfwertigen Antimons übergeführt wird, welches bedeutend weniger toxisch ist. Diese Annahme hat aber verschiedentlich Zweifel hervorgerufen (2), weil andererseits von den aromatischen Stibinsäuren angenommen werden muß, daß sie im Organismus einer Reduktion unterliegen und es darum nicht so ohne weiteres verständlich erscheint, warum einmal das Metall reduziert und ein andermal das gleiche Metall oxydiert wird. Jedenfalls ist bemerkenswert, daß *Kroo* und *Mano* (6) gefunden haben, daß Brechweinstein sowie Antimosan bei gleicher Dosierung in höherer Konzentration besser wirksam sind, wie in verdünnter. Bei den Salvarsanen ist der Effekt gerade umgekehrt. Die Stabilisierung des Metalls im Antimosan bringt es mit sich, daß die trypanocide Wirkung bedeutend erhöht wurde, so daß schon eine einmalige Applikation eine rezidivlose Heilung erreichen läßt, während Brechweinstein auch bei mehrmaliger Verabreichung nicht immer sicher ist. Dies kann seinen Grund nicht zuletzt darin haben, daß die Einwirkungsdauer infolge der Stabilität doch wesentlich erhöht ist und vielleicht auch darin, daß die Antimonkonzentration im Organismus höher bleibt, während sie infolge der Zersetzlichkeit beim Brechweinstein rasch absinkt. Dem Antimosan analog gebaut ist das Fuadin, Sdt. 91, das auch Neoantimosan genannt wird. Es enthält an Stelle des Kaliums das Natrium, so daß dessen pharmakologischer Einfluß wegfällt. Auch dieses Präparat ist gegen Rekurrenz wirkungslos, beeinflusst aber *Mäusenagana* noch mit einem Index 1 : 5. Nach Untersuchungen von *Kikuth* (1) beträgt für Fuadin und für Antimosan die Dos. tol. bei Mäusen subcutan 6,6 mg, wobei auch übrigens die Infektion mit *Tryp. congolense* beeinflusst wird. Bei dieser fand *Kikuth* einen Index von 1 : 2. Gegen das apathogene Trypanosom der Ratte, das *Tryp. Lewisi* und das apathogene Trypanosom des Kaninchens (*Tryp. nabiasi*) ist Fuadin ebenso wie Antimosan wirkungslos (7).

Die an und für sich wenig ausgeprägte trypanocide Wirkung der Antimonkomplexsalze hat sie zu einem spezifischen Schlafkrankheitsmittel nicht werden lassen. Aber alle diese Präparate, besonders das intramuskulär applizierbare Fuadin haben sich in Gemeinschaft mit spezifischen Heilmitteln wie Germanin sehr gut bewährt, so daß diese Antimonsalze öfters in Kombination angewendet werden. *Oesterlin* (8) hatte übrigens versucht, Variationspräparate des Fuadins herzustellen. Er ging dabei vom Brenzkatechin aus, das sich mit Arylsulfinsäuren

in Gegenwart von Kaliumchromat leicht zu Sulfonen verbindet. Diese Sulfonderivate lassen sich noch sulfurieren, wobei *eine* Schwefelsäuregruppe in das Molekül tritt. Das hieraus hergestellte Antimonkomplexsalz weist eine dem Fuadin übereinstimmende Wirkung und Toxizität auf, allerdings nur dann, wenn als Sulfinsäure die o-Anisolsulfinsäure O_{63} benutzt wurde. Die Konstitution des von ihm genannten Präparates O_{63} dürfte demnach in Übereinstimmung mit dem Fuadin folgende Formulierung aufweisen:



Die Stellung der Sulfonsäuregruppe ist noch zweifelhaft. Vorteile gegenüber dem Fuadin wurden nicht mit Sicherheit festgestellt.

Wie groß in der Tat die Unterschiede in der Verträglichkeit des Brechweinsteins und des Antimosans sind, geht aus einer Zusammenstellung von *H. Schmidt* hervor (9), der die folgende Tabelle entnommen ist.

	Hund Dos. tol. intravenös mg/kg	Kaninchen Dos. tol. intravenös mg/kg	Maus Dos. tol. oral. mg/20 g
Brechweinstein	8,0 (3,0)	7,0 (2,7)	6,0 (2,2)
Antimosan	56,0 (7,0)	80,0 (10,0)	80,0 (10,0)

Die eingeklammerten Zahlen bedeuten mg Antimonmetall in der verabreichten Menge Heilmittel.

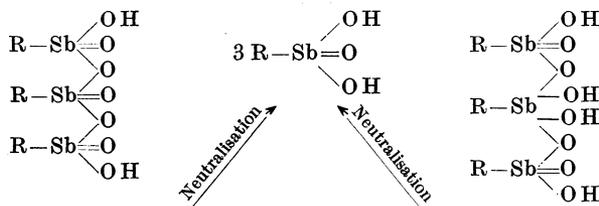
Wie an und für sich neutrale Substanzen bei diesen Stoffen sich auswirken können, ergaben auch die Versuche von *Bock* (5), der feststellte, daß bei intraperitonealer Verabreichung von Antimosan zusammen mit kolloiden Substanzen wie Agar Agar, Gummi arabicum und Gelatine die Giftigkeit erhöht wird und die Heilwirkung vergrößert ist. *Bock* führt diese Erscheinung auf die langsamere Oxydation des Präparates unter der Schutzkolloidwirkung zurück. Unveröffentlichte Versuche *Oesterlins* zeigten allerdings, daß Pektinstoffe eine solche Schutzwirkung nicht aufweisen. Schließlich soll noch darauf hingewiesen werden, daß die Brechwirkung des Antimosans oder des Fuadins gegenüber dem Brechweinstein ebenfalls stark verringert ist. Da der organische Teil des Antimosans oder Fuadins, also die Brenzkatechindsulfonsäure,

mit sehr vielen Metallen Komplexverbindungen eingehen kann, so ist bei diesem Präparat der „Wasserfehler“ besonders hoch. Sehr schädlich in dieser Hinsicht ist das Blei, das nach *Khalil* (10) katalytische Fähigkeiten besitzen soll, und das Eisen, das eine sehr tiefe Verfärbung des Präparates hervorruft. Daher sind die Antimonsalze nur sehr schwer in völlig farblosem Zustande im Laboratorium zu gewinnen, da die Löslichkeitsverhältnisse der Sulfonsäuren eine Reinigung erschweren.

2. Organische Antimonverbindungen. Die Stibinsäuren und ihre Reduktionsprodukte, die Stibinoxyde und die Stibioverbindungen, die in ihrer Konstitution den Arsinsäuren und ihren Reduktionsprodukten völlig analog konstituiert sind, unterscheiden sich in mehrfacher Hinsicht grundsätzlich von diesen Arsenderivaten. Während bei den letzteren der aromatische Träger allein die Variation der Wirkung bestimmt und die Arsinsäure weitgehend unabhängig von der Art des salzbildenden Alkalis oder der salzbildenden Base ist, liegen die Verhältnisse bei den Stibinsäuren dadurch ganz anders, weil diese in trimolekularer Form existieren und daher verschiedenartige Salze bilden können. So ist

Definition

Seite 189



z. B. im p-aminophenylstibinsäuren Diäthylamin eine Steigerung der Wirkung unter gleichzeitiger Entgiftung des Präparates durch eine „kolloidchemische Gestaltung des Stibinsäurerestes“ möglich gewesen. Vielleicht liegen beim Stovarsol ausnahmsweise ähnliche Momente vor (11). Zur Synthese solcher Stibinsäuren dient einzig und allein das Diazoverfahren, das *Schmidt* unabhängig von *Barth* bei den Antimonverbindungen eingeführt hat (11). Infolge des metallischen Charakters sind allerdings diese Stibinsäuren weniger stabil wie die Arsinsäuren, und dies kommt besonders bei den Stibioverbindungen zum Ausdruck, welche nur unter strengstem Sauerstoffabschluß einigermaßen haltbar gemacht werden können.

Während nun die fünfwertigen anorganischen Antimonverbindungen fast keine chemotherapeutische Wirkung äußern, erfahren die aromatischen Stibinsäuren und Stibinoxyde eine ganz bedeutende Wirkungs-

steigerung, die bei den einfachsten Vertretern, der ortho-, meta- und p-Aminophenylstibinsäure, eine auffallende Übereinstimmung mit der Wirkung der entsprechenden Arsinsäuren aufzeigen, indem auch hier nur die p-Verbindung deutlich wirksam ist. Alle diese Stibinsäuren fallen nun durch ihre langsame Reaktionsweise auf und diese Erscheinung, neben anderen, hat Anlaß dazu gegeben, die Reaktionsweise dieser Säuren, wie das *Ehrlich* bei den Arsinsäuren getan hat, so zu betrachten, daß diese erst nach vorheriger Reduktion wirksam werden können. Dafür sprechen die schon erwähnten Befunde von *Bock* (5), ferner die Feststellungen von *Kolle*, daß die anorganischen Salze keine trypanocide Wirkung besitzen und die Versuche von *H. Schmidt*, der feststellte, daß die organischen Stibinsäuren durch SO_2 viel leichter reduzierbar sind wie die anorganischen Verbindungen der Antimonsäure. Man kann nach den vorliegenden experimentellen Befunden jedenfalls annehmen, daß die trypanociden Antimonialien eine direkte Wirkung auf die Parasiten ausüben, daß zu diesem Vorgange aber noch sekundäre Vorgänge von Seiten des Wirtsorganismus hinzutreten. *Seiffert* (12) steht allerdings auf dem extremen Standpunkte, daß allein die indirekten Vorgänge des Wirtstieres die Antimonwirkung bedingen, und *Chopra* (13) glaubt auch, die Mitwirkung des Reticuloendothels als hauptsächlichsten Heilungsfaktor ansprechen zu sollen. Allerdings sprechen die Befunde über die Arzneifestigung mit Antimonialien für eine solche Wirkungsweise, da bei diesen Stoffen die Arzneiresistenz nur außerordentlich schwierig und nach jahrelanger Behandlung der Passagen erzielt werden kann (14). Vielleicht läßt sich diese Frage der intimeren Wirkungsweise nach der von *Jancso* eingeführten Technik der Blockierung des R. E. S. etwas einwandfreier lösen, als es bisher der Fall gewesen ist, denn gerade die schwierige Bildung einer Festigung spricht für eine ausgeprägt indirekte Wirkung, während die Resultate von *Bock* mehr einen direkt gerichteten Reaktionsablauf erwarten lassen.

Seite 153

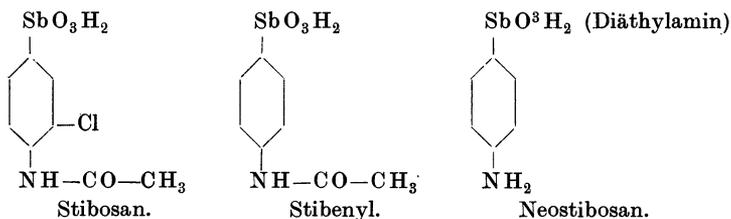
Haltbarkeit
der Stibin-
säuren

Von den zahlreichen Stibinsäuren haben besonders die Derivate der p-Aminophenylstibinsäure erhöhtes Interesse gewonnen, um so mehr, als bei diesem Präparat die Abhängigkeit der Wirkung von der physikalischen Struktur besonders deutlich in Erscheinung tritt. Während das Natriumsalz dieser Stibinsäure, das Heyden 364, Stibamin, sehr wenig haltbar ist, hat sich das Diäthylaminsalz, Heyden 693, als bedeutend stabiler erwiesen. Wahrscheinlich mit Hilfe von Zusätzen aus Kohlehydraten oder mehrwertigen Alkoholen ist eine weitere Stabilisierung gelungen, in welcher Kombination aber immer nur die p-Aminophenylstibinsäure vorliegen soll. Dieses höchst wirksame

Präparat, Heyden 693 b, wird Neostibosan genannt, was in Anbetracht dessen, daß die 3-Chlor-4-acetaminophenylstibinsäure Stibosan heißt, nicht sehr glücklich gewählt ist. Wenngleich diese letztere Verbindung lange nicht jene klinische Verbreitung besitzt wie das Neostibosan, so sind solche nahe verwandten Bezeichnungen nicht günstig zu nennen. Mit der Erhöhung der Stabilität der Aminophenylstibinsäure geht eine Entgiftung parallel, ferner eine Wirkungserhöhung auf die indische Kinderleishmaniose, aber gleichzeitig sinkt der trypanocide Wert dieser chemisch identischen Präparate. Das Analogon zum Arsacetin, das Stibenyl, ist bedeutend haltbarer und besitzt eine gute Wirkung auf Trypanosomen und Spirochäten. Es wurde im Tierversuch verschiedentlich in Gemeinschaft mit Germanin auf *Tryp. congolense* mit Erfolg geprüft. Gegen die Schlafkrankheit erwies es sich jedoch schlechter wirksam als Brechweinstein.

Eine bemerkenswerte trypanocide und spirochätocide Wirkung weist nun das vorher erwähnte Stibosan auf (Heyden 471).

Stibosan



Es wurde von *Uhlenhuth* in die Therapie eingeführt und als wirksam gegen Kaninchenlues erkannt, welche es auch bei schwersten Allgemeinerscheinungen zu heilen vermochte. Allerdings haben sich die Erwartungen, welche aus diesen Tierversuchen resultierten, bei der menschlichen Syphilis nicht erfüllt. Auch sein Hauptindikationsgebiet dürfte vor allem bei der indischen Kala-azar liegen.

Über die erträglichen Antimondosen bei Mäusen subcutan gibt folgende Tabelle Auskunft. Die Werte sind pro 20 g Tier berechnet.

Brechweinstein	(36,6 % Sb)	0,4 mg = 0,15 mg Sb,
Antimosan	(12,5 % Sb)	6,0 mg = 0,75 mg Sb,
Stibosan	(30,0 % Sb)	15,0 mg = 4,65 mg Sb,
Heyden 693	(40,0 % Sb)	7,0 mg = 2,8 mg Sb,
Heyden 693b (Neostibosan)	(42,0 % Sb)	40,0 mg = 16,8 mg Sb.

Bei intravenöser Verabreichung soll die Verträglichkeit des Neostibosans derjenigen des Heyden 693 gleich sein (15).

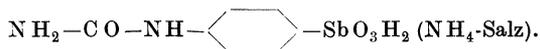
Uhlenhuth, Schmidt und *Kühn* (16) haben eine übersichtliche Zusammenstellung der Wirkung verschiedener Stibinsäuren auf Mäuse-dourine gegeben, welche zeigt, daß durch relativ geringfügige Änderungen am Benzolkern eine außerordentliche Erhöhung der Toxizität resultieren kann. Allerdings sind bei diesen Verbindungen keine Angaben darüber vorhanden, ob diese Toxizitätserhöhung auf einer leichteren Abspaltbarkeit des Antimons beruht.

Zur Erklärung der nachfolgenden Tabelle sei noch hinzugefügt, daß unter Dos. tryp. jene Menge verstanden werden soll, welche nur ein vorübergehendes Verschwinden der Dourinetrypanosomen bewirkt. Die in dieser Rubrik in Klammern angegebenen Zahlen bedeuten Tage, welche zum Verschwinden der Parasiten aus der Blutbahn gebraucht werden. Wie ersichtlich ist, erzielen die Komplexsalze die gleiche Leistung in wenigen Stunden. Die Präparate Heyden 261, 486, 381 b, 405, 366, 504, 488 sind als Natriumsalze in Lösung. Dagegen sind die Präparate Heyden 299 und 471 d als freie Säuren in wässriger Suspension angewendet worden. Das Präparat Heyden 693 liegt als Di-äthylaminsalz vor.

Aus der Reihe der Stibinoxyde dürfte vor allem das von *H. Schmidt* hergestellte Sdt. 411 zu nennen sein, welches ein p-Acetylaminophenylstibinoxyd darstellt. Das Produkt ist als Salz in Wasser gut löslich und besitzt nach den Feststellungen von *van Hoof* und *v. d. Branden* eine gute Congolense-Wirkung (20). Allerdings beschreibt *W. Kikuth* dieses Präparat als gegen Congolense unwirksam (1). Sdt. 411 wird jedoch lokal gut vertragen und soll sich auch in Gemeinschaft mit Germanin gegen die menschliche Schlafkrankheit bewährt haben.

Urea-
stibamine

Etwas unklar und daher umstritten in der chemischen Konstitution sind die von *Brahmachari* durch Erhitzen von Stibanilsäure mit Harnstoff hergestellten Produkte. *Brahmachari* bezeichnete das Präparat — Ureastibamin genannt — anfänglich als Harnstoffsalz der p-Aminophenylstibinsäure (21), später als p-Carbaminophenylstibinsäure (22):



Aber *H. Schmidt* hat diese Verbindung auf anderem Wege hergestellt und findet ganz andere Eigenschaften (23). Nach Untersuchungen von *Gray* bilden sich unter bestimmten Bedingungen bei der Reaktion von *Brahmachari* ganz einheitliche Stoffe, und *Gray* vermutet daher, daß das von *Brahmachari* herausgebrachte Präparat vorzugsweise aus Di-(p-phenylstibinsäure-)harnstoff, Stibenyl und Antimonsäure

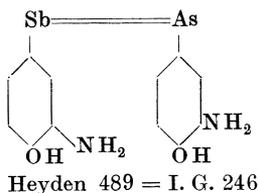
Präparat	Formel	Sb-Gehalt	Dos. tryp. mg	Dos. cur. mg	Dos. let. mg
Stibenyl	$\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SbO}_3\text{H}_2$ (Na-Salz)	33 %	3 (1-2)	7	12
Heyden 693	$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SbO}_3\text{H}_2$ (Amin)	40 %	—	—	8,0
Heyden 261	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SbO}_3\text{H}_2$	34 %	1,5 (2)	—	5,0
Heyden 299	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SbO}_3\text{H}_2$ (Säure)	33 %	—	—	12,0
Heyden 486	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SbO}_3\text{H}_2$	33 %	5,0 (1)	—	8,0
Heyden 381 b	$\text{NHCOCH}_3-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SbO}_3\text{H}_2$	24 %	—	—	4,0
Heyden 405	$\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SbO}_3\text{H}_2$	42 %	—	—	8,0
Heyden 366	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{SbO}_3\text{H}_2$	40 %	1,0 (1-2)	—	2,0
Heyden 504	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SbO}_3\text{H}_2$	35 %	—	—	1,0
Stibosan	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{SbO}_3\text{H}_2$	31 %	1,0 (1-3)	—	5,0
Heyden 471 d	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{SbO}_3\text{H}_2$	31 %	2,0 (4)	—	6,0
Heyden 488	$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{SbO}_3\text{H}_2$	35 %	1,0 (2-3)	—	5,0
Brechweinstein		36,5 %	0,4 (3 St.)		0,8
Antimosan		12,5 %	1,0 (3 St.)	2,0	8,0

besteht, welche durch geringe Mengen Ammoniak, die bei der Reaktion gebildet werden, in Lösung bleiben. In Anbetracht der sonstigen Reaktionsfähigkeit der aromatischen Aminogruppe in Arsin- und Stibinsäuren erscheint diese Reaktion jedenfalls ungewöhnlich. Immerhin wird die Zusammensetzung des Präparates unregelmäßig, so daß z. B. *Fischl* je nach Hersteller einen Index bei Mäusedourine fand, der zwischen 1 : 2 und 1 : 4 lag. Die toxischen und letalen Dosen waren natürlich in allen Fällen gleich hoch, da die Präparate ja nach solchen Werten eingestellt werden.

Stibiover-
bindungen

Von den dreiwertigen aromatischen Antimonverbindungen interessieren die Stibioverbindungen im allgemeinen wenig, da sie, wie schon geschildert, außerordentlich labil sind und sehr leicht oxydabel. Diese Eigenschaft besitzt in ganz besonderem Maße das Analogon zum Salvarsan, das Dioxydiaminostibiobenzol. Es ist in trockenem Zustande nicht haltbar, dagegen besser in luftfreiem Wasser suspendiert. Nach *Hügel* (24) weist es keine Wirkung gegen Hühnerspirochäten auf, wie überhaupt die meisten Stibioverbindungen eine nur sehr schwache spirochätocide Wirkung haben, der beste Beweis dafür, daß Antimon und Arsen in keiner Weise gleichgesetzt werden dürfen.

Wesentlich stabiler und in ihrer Spirochätenwirkung ausgeprägter waren die meist von *H. Schmidt* synthetisierten Arsenostibioverbindungen, welche besonders von *Uhlenhuth* und seinen Mitarbeitern geprüft worden waren (25). Besonders das dem Salvarsan ähnlich gebaute Heyden 489 (I. G. 246)



und ein anderes Präparat, I. G. 283, dessen Formel unbekannt geblieben ist, reagieren gegen Mäusedourine noch mit einem Index von 1 : 5. Die beiden Arsenostibioderivate sind auch gegen Trypanosomen, Hühnerspirochäten und Kaninchenlues wirksam. Durch die Einführung des Antimons verbreitert sich aber insofern der Streukegel ihrer Wirkung, als dadurch auch eine Reaktion gegen die Rattenbartonellen zutage tritt. Diese Bartonellenwirkung erreicht dann in dem Präparat Sdt. 386 B, welches 18 % Antimon und 20 % Arsen enthält, einen Höhepunkt, indem hier der bisher unerreichte Index von 1 : 3500 gefunden wird.

Sdt. 386 B.

Gleichzeitig tritt nach *Domagk* auch noch eine Sepsiswirkung auf (26), dabei ist die Leishmaniosewirkung erhalten geblieben und diejenige auf Helminthen ebenfalls. Sdt. 386 B ist eine der wenigen Substanzen, welche auf die apathogenen Trypanosomen der Ratte eine Heilwirkung ausüben können, allerdings ist der Effekt in diesem Falle nicht groß (27). Besser ist das Präparat Sdt. 355, dessen genaue Konstitution ebenfalls unbekannt geblieben ist. Das Präparat besteht aus einem Benzol und einem Pyridinanteil, stellt ein Stibioarsenoderivat dar und weist einen Glycinrest auf. Hinsichtlich dieses letzteren würde die Lewisiwirkung mit der Konstitution wieder im Einklang stehen.

Seite 198

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Antimonverbindungen bei den Trypanosen nur in Gemeinschaft mit anderen Heilmitteln Anwendung gefunden haben. Ihr Indikationsgebiet liegt auf ganz anderer Basis und hat bisher durch die Synthese der Arsenostibioverbindungen keine wesentliche Verschiebung erfahren. Denn gerade das Sdt. 386 B, das eine so große Streuwirkung aufweist, ist besonders schwer zu applizieren und darf nur intravenös angewendet werden, wobei auch hier besondere Vorsicht anzuwenden ist, da sehr leicht nekrotische Erscheinungen auftreten können. Derartige technische Schwierigkeiten können aber häufig kleinere klinische Vorteile neutralisieren.

Literatur

- 1) *Schmidt, H. u. Peter, M.*, Ergebnisse und Fortschritte der Antimontherapie. Leipzig, Verlag Thieme, 1937.
- 2) *Steffan*, Zeitschr. f. Hyg. **96**, 263, 1922.
- 3) *Oelkers, H. A.*, Handb. exper. Pharm., Ergänzungswerk **3**, 198, 1937.
- 4) *Rountree u. Abel*, Journ. of Pharm. **2**, 101, 501, 1911.
- 5) *Bock*, Zeitschr. f. Hyg. **107**, 396, 1927.
- 6) *Kroo u. Mano*, Deutsch. med. Wschr. **53**, 603, 1927.
- 7) *Kroo*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **88**, 117, 1936.
- 8) *Oesterlin, M.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **38**, 433, 1934.
- 9) *Schmidt, H.*, ebenda **35**, Beiheft 2, 70, 1931.
- 10) *Khalil*, ebenda **30**, 451, 1930.
- 11) *Schmidt, H.*, Liebig's Ann. **421**, 159, 1920.
- 12) *Seiffert, W.*, Klin. Wschr. **1928**, II, 497.
- 13) *Chopra, R. N.*, Handbook of trop. Ther., Calcutta 1936.
- 14) *Leupold, F.*, Zeitschr. f. Hyg. **104**, 641, 1925.
- 15) *Schmidt, H.*, Zeitschr. f. angew. Chem. **43**, 963, 1930.
- 16) *Uhlenhuth, Schmidt u. Kühn*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, 623, 1925.
- 17) *Van Hoof*, Ann. Soc. belge de med. trop. **13**, 345, 479; 1933.
- 18) *Van Saceghem*, ebenda **14**, 503, 1934.

- 19) *Silberschmidt, W.*, Schweiz. med. Wschr. **1935**, 551—553.
- 20) *Van Hoof, v. d. Branden*, Bull. inst. roy. Colon. Belge **6**, 680, 1935.
- 21) *Brahmachari, U. N.*, Journ. med. Res. **10**, 492, 1922; **11**, 393, 1923.
- 22) *Brahmachari, U. N.*, ebenda **12**, 423, 1924.
- 23) *Schmidt, H.*, Zeitschr. f. angew. Chem. **43**, 963, 1930.
- 24) *Hügel, G.*, Arch. f. Dermatol. **118**, 1, 1913.
- 25) *Uhlenhuth, P.* u. *Seiffert, W.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **89**, 177, 1923; **122**, 51, u. 247, 1931.
- 26) *Domagk*, Zeitschr. f. angew. Chem. **48**, 657, 1935.
- 27) *Christison*, Centralbl. f. Bakt, I, Orig., **132**, 228, 1934.

e) Goldverbindungen

Geschicht-
liches

Da das Gold sich von jeher allgemeiner Wertschätzung erfreute, wurde es schon sehr frühzeitig in die Therapie aufgenommen und bei verschiedenen Infektionskrankheiten, besonders Lepre und Tuberkulose, verwendet. Später wurde es dann auch gegen die Syphilis in Form anorganischer Salze eingesetzt, besonders dann, wenn das Quecksilber versagte.

Der Ausgangspunkt für die Entstehung einer systematischen Goldtherapie war die von *Robert Koch* gemachte Feststellung, daß Goldsalze auf Tuberkelbazillen außerordentlich stark desinfizierend wirken und diese unter Umständen im Reagensglas noch in einer Verdünnung von 1 : 2 Millionen abtöten. Allerdings mußte dann *Koch* feststellen, daß diese Versuche und Ergebnisse in vitro mit den Resultaten in vivo keine Übereinstimmung ergaben, wieder eines der Schulbeispiele, welche den Wert derartiger Studienmethoden beleuchten. Im Jahre 1891 stellte dann *De Witt* fest, daß intravenös verabreichtes Goldnatriumchlorid eine lebensverlängernde Wirkung auf tuberkulöse Meer-schweinchen auszuüben vermag und mit diesem ersten Erfolg entwickelte sich später, nachdem die Serumtherapie *v. Behrings* versagt hatte, eine Goldtherapie, die vor allem den richtungsweisenden Untersuchungen und Präparaten *Feldts* zu verdanken sein dürfte. So hat sich eigentlich in diesen weiten Zeiträumen seit dem Mittelalter die Indikation des Goldes wenig geändert, denn noch heute dürfte das Hauptindikationsgebiet die Behandlung der Tuberkulose sein. Die Goldtherapie war in ihrer Entwicklung verschiedentlich bedeutsamen Schwankungen unterworfen, so daß zeitweise der Goldbehandlung jeder Wert abgesprochen wurde. Aber die Kenntnis der Nebenwirkungen, die Möglichkeit ihrer Verhütung und die Erfahrungen der Indikation

hat die Goldtherapie heute doch zu einer wertvollen Bereicherung der Tuberkulosebehandlung werden lassen.

Dieses Thema ist hier nur soweit von Interesse, als die Chemotherapie der Goldderivate gerade bei der Tuberkulose eine eingehendere Analyse erfahren hat und diese Erkenntnisse für die Spirochätenwirkung jener Stoffe von Wichtigkeit sind. Man darf schließlich annehmen, daß das Wirkungsprinzip einer und derselben Verbindung bei verschiedenen Parasiten nicht gänzlich verschieden sein kann. Aus diesem Grunde also der Wirkungsmechanismus der Goldverbindungen bei der Tuberkulose im Prinzip auch auf die Spirochätenwirkung übertragen werden darf.

An normalen Versuchstieren hat man festgestellt, daß nach Verabreichung eines Goldpräparates das retikulo-endotheliale Zellsystem eine bedeutsame Menge des Metalls speichert und dieser Effekt hängt nach Ansicht von *Feldt* direkt mit der Wirkung zusammen. *Spiess* und *Feldt* vertraten dabei die Ansicht, daß das Gold im gespeicherten Zustande als sauerstoffübertragender Katalysator in Funktion tritt und dabei die Körperzellen wie die Parasiten beeinflusst. Später kam er von dieser Ansicht wieder ab und vertrat den ausschließlichen Standpunkt einer indirekten Wirkungsweise. Da aber die Ablagerungen des Metalls auch bei unwirksamem kolloidem Metall oder beim Einatmen von Goldstaub (Arbeiter!) vorhanden sind und solche Personen keineswegs vor Tuberkulose geschützt oder verminderter Tuberkuloseinfektion ausgesetzt sind, so scheint dieses gespeicherte Gold doch in keinem Zusammenhange zu stehen mit der Wirksamkeit des Präparates. *Kurosu* (1) kommt daher sogar zum umgekehrten Schluß, nämlich, daß die Menge abgelagerten Goldes ein Anhaltspunkt dafür ist, wieviel von dem Präparat zersetzt und der Wirkung entzogen worden ist. *Schlossberger* kommt neuerdings (2) zu der Ansicht, daß auch das Gold, wie die anderen chemotherapeutisch wirksamen Metalle eine doppelte Wirkung entfaltet und in direkter Weise die Parasiten schädigt, welche dann im destruierten Zustande den Immunitätskräften anheimfallen können.

Mit dieser für die Tuberkulosewirkung experimentell weitgehend begründeten Feststellung stimmen auch die Ergebnisse bei der Spirochätenwirkung überein. *Schlossberger* und *Menk* (3) haben gezeigt, daß einige Goldverbindungen auf die symptomlose Luesinfektion von Mäusen heilend wirken. Auch bei afrikanischer Mäuserekurrens werden häufig, bei großen Dosen, völlige Sterilisierungen erreicht, wobei nach *Dubois* (4) unter geeigneten Versuchsbedingungen keinerlei Immunitäts-

Gold
u. R. E. S.

erscheinungen auftreten. Diese Reaktionsweise ist mit einem indirekten Wirkungsmechanismus schwer vereinbar. Allerdings wird durch Blockierung oder teilweiser Entfernung der Speicherzellen die Goldwirkung abgeschwächt, was durchaus mit dem bei der Tuberkulose geschilderten Mechanismus harmoniert. Auch die weitere Tatsache, daß eine Festigung der Spirochäten gegen die Goldpräparate erzielt wird, spricht für die direkte, parasitotrope Wirkungsweise. Da hierzu ungefähr 30 bis 50 Passagen notwendig sind, stimmt die Festigungsgeschwindigkeit mit derjenigen der Salvarsane gut überein, bei denen ebenfalls eine parasitotrope und eine indirekte Wirkung angenommen wurde. *Wagner* (5) hat Hühnerspirochäten in Mäusen vergeblich mit Goldpräparaten zu beseitigen versucht und die Tatsache, daß die Gehirnspirochäten durch Solganal abgeheilt werden, spricht im einen Falle für die Mitwirkung des Organismus, im anderen Falle für eine direkte Einwirkung.

Gold u. Trypanosomen

Bemerkenswert ist schließlich noch, daß allen den bekannten Goldverbindungen anorganischer oder organischer Natur eine Trypanosomenwirkung — mit einer einzigen Ausnahme! — völlig fehlt, wiederum ein Beweis dafür, daß diese beiden Parasiten, Spirochäten und Trypanosomen, im Grunde genommen sehr wenig Ähnlichkeit zeigen. Hier sei nochmals auf die unterschiedlichen Befunde *N.* und *H. v. Jancsos* hingewiesen, die keinen Zusammenhang zwischen Goldaufnahme und Spirochätenwirkung bei *Spir. usbekistanica* und *Spir. obermeieri* finden konnten und sogar feststellen mußten, daß jene Parasiten, die *kein* Gold gespeichert hatten, rascher beseitigt wurden. Ein gewissermaßen umgekehrtes Ergebnis hatten *Fischl* und *Singer* (6) bei der Ratten-trypanose. Sie erkannten, daß trotz Goldspeicherung bei den Lewisitrypanosomen kein chemotherapeutischer Effekt vorhanden war. Diese beiden Befunde weisen darauf hin, daß es allem Anschein nach nicht auf die Gesamtmenge des resorbierten Chemotherapeuticums ankommt, sondern daß sehr wahrscheinlich nur spezifische Bindungsorte vorliegen, deren Metallgehalt unter Umständen so klein sein kann, jedenfalls so klein denkbar ist, daß eine Bestimmung mit den bisher geübten Methoden fraglich erscheint.

Seite 139
192

Einteilung
der Gold-
verbindungen

Bei den untersuchten und zum Teil in die Therapie eingeführten Goldverbindungen kann man in chemischer Hinsicht drei Typen unterscheiden. Nämlich die rein anorganischen Salze, welche Doppelsalze darstellen, ferner sogenannte Doppelsalze mit einer organischen Komponente und schließlich rein organische Goldverbindungen, bei denen das Metall durchweg mit Schwefel verbunden ist. Solche Thiogoldderivate wurden

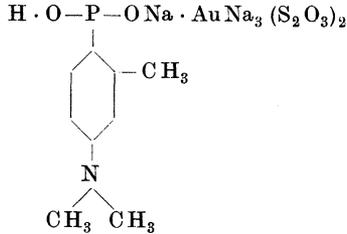
aus aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Komponenten hergestellt.

Das bekannteste anorganische Goldsalz ist das Sanocrysin, Goldnatriumthiosulfat, $\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2$. *Vignati*, *Hradiste* und *Skalak* (7) verwenden zu seiner Herstellung eine Lösung von 2 g Natriumsulfid und 6,5 g Natriumhyposulfid in 40 ccm Wasser, in welche man eine Lösung von 1 g Goldchlorid in 25 ccm Wasser eintropfen läßt. Man neutralisiert notfalls und filtriert. Diese Lösung ist kochbeständig und in Ampullen haltbar. Bei Hühnerspirochätose sowie bei Rekurrens der Maus ist dieses Präparat gut wirksam, wenngleich es keinerlei prophylaktische Qualitäten aufweist. Sanocrysin ist auf Spirochäten im Reagensglas erst in Verdünnungen von 1 : 200 wirksam, während das chemotherapeutisch unwirksame bzw. schlecht wirksame Goldkaliumchlorid im Reagensglas noch bei 1 : 50000 die Parasiten abtötet.

Interessanterweise ist das Sanocrysin bei Kaninchenlues ohne jede prophylaktische Wirkung, vermag aber diese Infektion auch bei oraler Applikation zu beeinflussen. Ähnlich verhält sich das Sanocrysin bei Mäuserekurrens, bei der es ebenfalls keine prophylaktische, aber doch eine sterilisierende Wirkung besitzt. Der chemotherapeutische Index bei Mäuserekurrens beträgt 1 : 2,5, während das Goldnatriumchlorid, NaAuCl_4 , bei der gleichen Infektion nur einen solchen von 1 : 1 aufweisen kann.

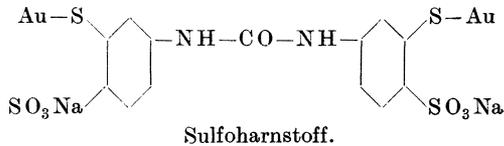
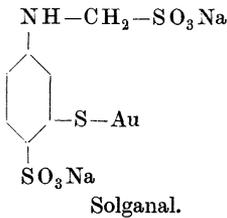
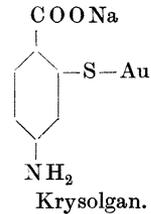
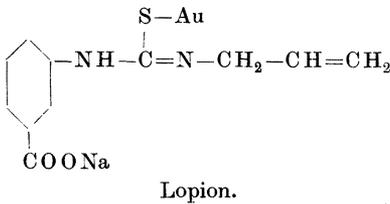
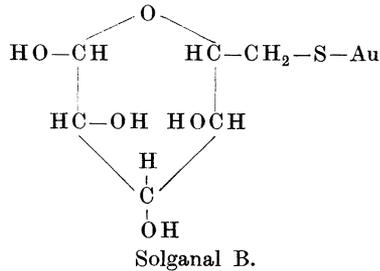
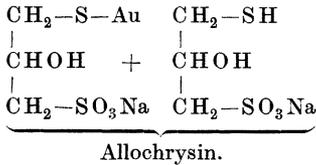
Die Ausscheidung des Präparates findet größtenteils durch die Nieren statt, während im Darm nur kleine Mengen vorliegen. Allem Anschein nach geht die Resorption sehr rasch vor sich, da schon $1/2$ Stunde nach der Applikation die ersten Goldmengen im Harne aufgefunden werden können. Ob hier das Gold noch in unveränderter Form, also als Thiosulfatverbindung vorliegt, ist nicht ganz leicht zu beurteilen, *Lomholt* (8) glaubt dies bejahen zu können. Ein großer Teil des Metalles wird aber aus dem Komplexverbande herausgenommen und schlägt sich vor allem in den Nieren, der Leber und der Milz nieder, während die Lungen nur wenig davon enthalten. Die in den ersten 24 Stunden relativ hohe Goldausscheidung sinkt dann sehr rasch, bleibt aber, infolge der reichlichen Deponierung über Monate bestehen. Auch aus diesem Sachverhalt ist zu entnehmen, daß nicht das metallische Gold selbst, sondern dessen Komplexverbindung als solche die heilende Funktion besitzt, da ja auch zur Entwicklung katalysatorischer Qualitäten nur kleine Mengen notwendig wären, welche mindestens eine kurze prophylaktische Wirkung äußern müßten.

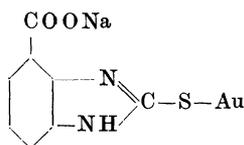
Aurophos Als Vertreter einer sogenannten Komplexverbindung sei das Aurophos genannt, das aus Goldnatriumthiosulfat und 2-Methyl-4-dimethylaminophenylphosphinigsäurem Natrium besteht:



Zu Spirochätenversuchen wurde es relativ wenig benutzt; es soll nach Angaben von *Menk* ebenfalls gegen Rekurrens wirksam sein.

Bedeutend besser bearbeitet und chemisch ausgebaut sind die rein organischen Thiogoldverbindungen, unter denen besonders Allochrysin, Solganal B, Lopion, Krysolgan, Solganal, Sulfoharnstoff und Triphal zu nennen wären:





Triphal.

Von diesen ist das Allochry sine von *Lumière* und *Perrin* bei Spirochäten weniger wirksam, ebenso das Lopion. Als ganz ausgezeichnet dagegen erwies sich das Solganal B von *Feldt* und das Solganal. Wie aus der Konstitution ersichtlich ist, haben diese beiden Solganale miteinander chemisch nichts gemein. Das Krysolgan dagegen zeigt wieder die schon öfters beobachtete Tatsache, daß die Wirkungssteigerung eines Präparates für eine bestimmte Infektion sich nicht auf eine andere Infektion ausdehnen braucht. So erweist sich dieses Goldpräparat in Gemeinschaft mit Tuberkulin zwar gegen Tuberkulose als recht gut, seine Spirochätenwirkung dagegen ist relativ mäßig.

In gewisser Hinsicht nimmt der Sulfoharnstoff, der 4, 4'- bis-(2-Goldthiophenyl-1-sulfonsäure)-harnstoff, eine Sonderstellung ein, da dieses Produkt das bisher einzige bekannte Präparat der Goldreihe darstellt, welches eine Trypanosomenwirkung aufweist. Diese trypanocide Fähigkeit wird von manchen Chemotherapeuten auf die Harnstoffstruktur zurückgeführt, was in bestem Einklang zu früher erwogenen Mutmaßungen steht. Das Produkt ist bei Tryp. Lewisi wirkungslos, wie alle Harnstoffderivate einschließlich des Germanins. Dagegen haben *Schlossberger* und *Menk* (3) eine sehr eigentümliche Feststellung gemacht, die merkwürdigerweise noch keine weitere Analyse erfahren hat: Die Festigung eines Trypanosomenstammes läßt sich mit Sulfoharnstoff durchführen. Dabei resultiert ein neuer Stamm, der zwar gegen das Präparat unverändert empfindlich ist, dagegen nicht mehr auf Neosalvarsan und auf Germanin anspricht, während seine Empfindlichkeit gegen Trypaflavin und Brechweinstein erhalten blieb. Ganz anders dagegen verhalten sich die Naganastämme, welche mit Sanocrysin oder Solganal behandelt wurden; sie verändern ihre Empfindlichkeit gegen die trypanociden Mittel nicht. Die erreichte Germaninfestigkeit wird von den Autoren mit der gleicherweise vorhandenen Harnstoffgruppe in Zusammenhang gebracht, was aber nicht erklärt, warum Salvarsan unwirksam wird und die Sulfoharnstoffwirkung bestehen bleibt. *Hassko* (9) stellte schließlich noch fest, daß der Sulfoharnstoff auf Trypanosomen, die in Mäusen zusammen mit Spirochäten vorliegen, schlechter wirkt, wie auf reine und ungemischte Trypanosomen-

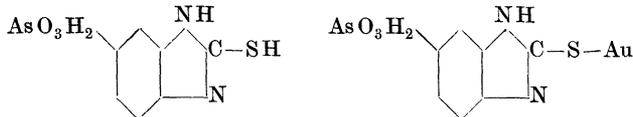
Allochry sine
Lopion
Solganale

Sulfo-
harnstoff

Seite 174
195

infektionen des gleichen Versuchstieres. Die hemmende Wirkung der Spirochäten auf die Abwehrfunktionen dürfte hierfür vielleicht eine Erklärung bilden.

Besonders interessant sind weiterhin die von *Everett* (10) hergestellten Goldthioimidazole 2-Goldthiobenzimidazolarsinsäuren und deren Derivate. Durch die Ein-



führung des Goldes in die 2-Thiobenzimidazol-5-arsinsäure wird zwar keine wesentliche Änderung der Wirksamkeit gegen Mäusedourine erzielt, aber die Komplexverbindung aus der goldfreien und der goldhaltigen Arsinsäure weist intravenös doch recht verschiedene Indizes auf. So ist bei Mäusen für die 2-Thiobenzimidazol-5-arsinsäure die Dos. tol. intravenös $\frac{1}{100}$, für die entsprechende Goldverbindung die Dos. tol. intravenös $\frac{1}{400}$, für den Komplex aus beiden die Dos. tol. intravenös $\frac{1}{200}$. Dagegen ist der chemotherapeutische Index für das erste Präparat 1 : 1, für das zweite ist er größer wie 1 : 1 und für die Komplexverbindung aus den beiden Arsinsäuren 1 : 5. Noch ausgeprägter liegen die Verhältnisse bei den entsprechenden Arsendisulfiden der gleichen chemischen Struktur.

Nicht unerwähnt soll eine von *Kessler* geprüfte Verbindung bleiben, die er Chrysobiose nennt (11). Chemisch stellt sie eine Aurothiolactose dar, welche also mit dem Solganal B nahe verwandt ist. Die Verbindung ist nach Angaben *Kesslers* bei Spir. duttoni besser wirksam wie Solganal und Solganal B. In dieser Hinsicht stehen noch sehr viele Möglichkeiten offen, die verschiedenen Thioderivate der isomeren Zucker zu Goldverbindungen zu benutzen, weniger vielleicht aus praktischem als aus wissenschaftlichem Interesse, um den Einfluß der optischen Aktivität und der biologischen Zugehörigkeit der Zucker bei diesen Präparaten kennenzulernen.

Analog den früher geschilderten hochmolekularen Arseneiweißpräparaten hat *Collier* eine Anzahl Goldderivate hergestellt, in dem er das Metall an die Schwefelgruppen von Keratinen knüpfte (12). Den Angaben zufolge weisen die Präparate eine gute Spirochätenwirkung auf, indem bei Mäuserekurrens subcutan Indizes von 1 : 80 bis 1 : 130 erzielt werden, während Kaninchensyphilis noch mit einem Index von 1 : 20 geheilt wurde. Wie alle anderen Goldpräparate, so haben auch die Aurodetoxine intravenös eine etwas schlechtere Wirkung als subcutan.

Später beschrieb dann *Collier* ein Aurodetoxin (13), W 70 genannt, ^{W 70} das bei Mäuserekurrens den erstaunlichen Index von 1 : 200 besitzen soll und welches die bei den organischen Goldverbindungen schon immer vorhandenen bactericiden Qualitäten auf Streptokokken und Pneumokokken in erhöhtem Maße zu besitzen scheint. Dieses W 70 soll dem metallfreien Prontosil und dem Solganal B überlegen sein und seine beste Wirkung bei subcutaner Applikation erweisen. Nach Ansicht von *Collier* und *Verhoog* (14) bewirkt das W 70 eine Virulenzminderung der Kokken, welche das maßgebende Moment der Abheilung darstellt. Die angeschlossene Tabelle bringt eine Übersicht über die Wirkung der bekanntesten Goldpräparate auf Kaninchenlues und Mäuserekurrens. Die Dosis ist für Kaninchen pro kg, für Mäuse pro 20 g angegeben, wobei die Verabreichung bei den Kaninchen intravenös, bei den Mäusen intramuskulär geschah.

Präparat	‰ Au	Kaninchen			Mäuse		
		Tol.	Cur.	Index	Tol.	Cur.	Index
Sanochrysin	37	1/20	1/50	1 : 2,5	—	—	—
Aurophos	25	1/20	—	—	—	—	—
Solganal B *)	50	2,0	1/40	1 : 80	1/67	1/1250	1 : 18
Lopion	43	1/3	—	—	1/80	1/80	1 : 1
Krysolgan	50	1/50	1/100	1 : 2	—	—	—
Solganal	36	1/4	1/100	1 : 25	1/100	1/2000	1 : 20
Sulfoharnstoff	45	—	—	—	1/100	1/1600	1 : 16
Triphal	47	1/20	1/50	1 : 2,5	—	—	—

*) Das Solganal B wurde beim Kaninchenversuch hier subcutan gegeben.

Literatur

- 1) *Kurosu*, Zeitschr. f. exper. Med. **57**, 77, 1927.
- 2) *Schlossberger, H.*, Zeitschr. f. angew. Chem. **50**, 407, 1937.
- 3) *Schlossberger u. Menk*, Journ. of Chem. **8**, 41, 1931.
- 4) *Dubois*, Ann. Soc. belge med. trop. **11**, 281, 1931; **12**, 429, 1932.
- 5) *Wagner*, Arch. f. Dermatol. **167**, 595, 1933.
- 6) *Fischl, V. u. Singer, E.*, Zeitschr. f. Hyg. **116**, 652, 1935.
- 7) *Vignati, Hradiste u. Skalak*, Presse Med. **1934**, S. 212.
- 8) *Lomholt*, Biochem. Zeitschr. **172**, 141, 1926.
- 9) *Hassko, A.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **123**, 140, 1931.
- 10) *Everett*, Journ. chem. Soc. London **1931**, S. 3032.
- 11) *Kesseler, R.*, Ann. Soc. belge de med. trop. **15**, 541, 1916.
- 12) *Collier, W. A. u. Warstadt, A.*, Dermatol. Zeitschr. **68**, 39, 1933.
- 13) *Collier, W. A.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **85**, 287—294, 1935.
- 14) *Collier, W. A. u. Verhoog*, ebenda **90**, 174, 1937.

Anhang

Außer den bisher genannten Metallen Arsen, Antimon und Gold existieren nach den Untersuchungen von *Levaditi* und *Fischl* (1) noch eine ganze Reihe anderer, welche ebenfalls eine chemotherapeutische Wirksamkeit bei Trypanosomen und Spirochäten aufzuweisen haben. Aber die wenigsten davon lassen eine direkte Kohlenstoffbindung zu und sind daher nur als Komplexsalze anwendbar, so vor allem das

Wismut

Wismut, das in Form zahlreicher Komplexsalze von Oxysäuren, vor allem der Weinsäure, Verwendung findet und gegen den Erreger der *Weilschen* Krankheit eine ausgeprägte Wirkung zu äußern vermag (2).

Quecksilber

Auch das Quecksilber ist schon seit alters her in der Luestherapie bekannt. Wie *Fourneau* (3) zeigen konnte, scheint jedoch bei diesem Metall eine besonders gelagerte Wirkung vorzuliegen, da von allen bekannten Derivaten nur diejenigen wirksam sind, welche das Metall in mäßig fester Bindung aufweisen, während andere mit festerer Bindung an Wirkung nachlassen. *Fourneau* kommt daher bei den Quecksilberderivaten zu dem Schluß, daß diese nicht als Verbindungen, sondern in aufgespaltenem Zustande ihre Funktion erfüllen. Aus diesem Grunde hängt die Wirkung solcher Präparate nur insofern von der Struktur ab, als diese die Haftfestigkeit des Metalls bestimmt. Der wirksame Bestandteil dagegen ist immer das abgespaltene „aktive“ Metall, so daß ziemlich gleichbleibende Beziehungen zwischen Toxizität und antiluetischer Wirkung bestehen bleiben. Trotz dieser einfachen pharmakologischen Verhältnisse existieren aber über den Wirkungsmechanismus des Quecksilbers noch nicht ganz zu vereinbarende Ansichten, deren Erörterung hier zu weit führen würde. Die toxischen Eigenschaften dieses Schwermetalls besonders auf die Nieren und die nicht immer zu übersehenden Ausscheidungsverhältnisse haben das Metall daher immer mehr in den Hintergrund gedrängt, um so mehr, als vor einigen Jahren *A. Stock* auf die Möglichkeit einer chronischen Vergiftung durch Kupferamalgamzahnplomben hinwies und das Quecksilber als eines der tückischsten Gifte bezeichnete.

Kupfer

Fischl (1) glaubt dem Kupfer keine chemotherapeutische Wirkung zuschreiben zu können, da die bisher publizierten Heilwirkungen nicht reproduziert werden konnten. Da aber neuerdings ein Komplexsalz als malaricid angegeben worden ist und *Sazrace* und *Larthe* (4) das Natrium-Kupfer-bi-hyposulfit als spirochätocid und schwach trypanocid erkannt haben, so dürfte die schon aus dem Mittelalter übermittelte Heilkraft des Kupfers doch in gewisser Beziehung zu Recht bestehen.

Seite 270

Fischl (5) untersucht weitere 10 Metalle, die im Handel sind und erkennt auch das Ruthenium, Rhodium und Osmium als spirochätocid, während *Rothermundt* und *Burschkies* (6) 23 Germaniumderivate untersuchen und weder eine trypanocide, noch eine spirochätocide oder baktericide Wirkung auffinden können. Neuerdings wurde dann auch wieder das Vanadium bearbeitet, das im periodischen System so nahe beim Arsen und Antimon eingeteilt liegt. Es besitzt in der Tat eine trypanocide und spirochätocide Wirkung, die allerdings nicht an diejenige der Arsenderivate reicht. Die Vanadiumverbindungen teilen mit den Antimonsalzen die Eigenschaft der Brechwirkung; nebenbei besitzen sie noch Einfluß auf die Nieren, so daß nicht selten Albuminurie vorkommt. Neben nukleinsaurem Vanadium (7) finden hauptsächlich die Salze der verschiedenen Vanadate Anwendung (8).

Andere
Elemente

Die meisten chemotherapeutisch wirksamen Elemente befinden sich in der 6. und 8. Horizontalreihe des periodischen Systems und in der 5. Gruppe, zu der ja auch Arsen, Antimon und Wismut gehören. *Levaditi* hat versucht, eine Beziehung zwischen Wirksamkeit und elektrochemischen Eigenschaften dieser Elemente zu finden, da gerade die chemotherapeutisch aktiven Elemente eine geringere Polarisationsspannung als der Wasserstoff besitzen. Sie sind entweder schwach positiv oder negativ. Aber in Anbetracht dessen, daß viele Elemente in elementarer Form gar keine Wirkung entfalten können (Arsen, Platinmetalle und Gold) weist dies doch darauf hin, daß diese physikalischen Daten allein nicht genügen, da gerade das Arsen durch die organische Bindung eine ganz besondere Wirkungserhöhung erfährt.

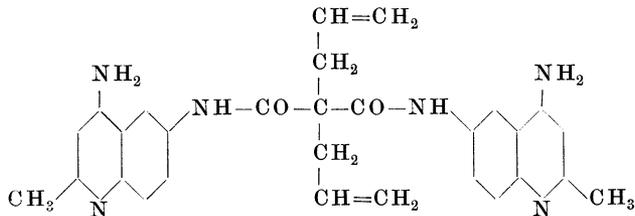
Die trypanocide Wirkung aller bisher aufgeführten Verbindungen erstreckt sich aber nicht auf alle Trypanosomenarten. Die Arsenikalien sind hauptsächlich gegen *Tryp. brucei*, *gambiense congolense* und mehr oder weniger vermindert auch gegen *rhodesiense* aktiv. Das Germanin weist eine ähnliche Selektivität auf, während das Gold nur noch schwach trypanocid genannt werden kann. Auch das Antimon läßt nur in den besten Präparaten recidivlose Heilungen der genannten Parasiten erzielen. Diese Heilmittel versagen aber samt und sonders gegen den Erreger der Chagaskrankheit, das *Tryp. cruzi*. Zwar hat *Oesterlin* mit den hochmolekularen Eiweißarsinsäuren (10) eine Sterilisierung der Blutbahn bei der *Cruzi*-Infektion für wenige Tage erreichen können, aber die behandelten Tiere starben dennoch zum gleichen Zeitpunkt wie die Kontrollen. Dadurch, daß bei den Chagaserregern ein Entwicklungsstadium in der Muskulatur vorliegt, aus welchem ein dauernder Nachschub stattfinden kann, wird natürlich eine völlige Abheilung

Seite 182

mit einem kurz wirksamen Mittel sehr erschwert. Aber dies kann die einzige Ursache der Wirkungslosigkeit der Präparate nicht sein, da der Nachschub nicht sehr schnell stattfindet. Der tiefere Grund muß also doch in der biologischen Verschiedenheit verankert liegen, welche nicht bloß durch den bei anderen Trypanosomen nicht beobachteten Entwicklungsablauf, sondern auch durch die verschiedene Übertragungsweise (nicht Stechfliegen, sondern Raubwanzen) zum Ausdruck kommt. *Ruge* und *Röper* (11) haben kürzlich die Ergebnisse der Chagasforschung zusammengestellt und machen erneut auf diese Tatsache aufmerksam. Das einzige, einigermaßen positive Ergebnis der chemotherapeutischen Behandlung der Chagaserreger im Mäuseversuch weist neben *Oesterlin* noch *Stein* auf (12), der mit einer Wismut-Schwefelpyridinverbindung (R 1220) unbekannt gebliebener Struktur gearbeitet hat. Allerdings konnte er nur Heilerfolge erzielen, wenn Infektion und Heilmittel gleichzeitig gegeben wurden. Lag ein kleines Intervall vor, so trat nur ein verzögernder Effekt ein, während im Spätstadium der Infektion, also bei positivem Muskelbefall, keine Wirkung mehr zu beobachten war. Mit dem Akridinfarbstoff Atebrin zusammen, der für sich allein wirkungslos ist, erzielte *Stein* bei dem genannten Präparat (R 1220) einen protahierten Verlauf.

Surfen-
produkt

Jensch hat nun auf dem Reichstreffen der Chemiker 1937 (13) über ein neues Chinolinderivat berichtet, das eine spezifische Wirkung gegen die Cruzi-Infektion besitzt. Genauere Daten über die Wirkung auf die Muskelformen liegen allerdings noch nicht vor. Die Konstitution des Präparates ist folgende:



Literatur

- 1) *Fischl*, V., *Ergebn. d. Hyg.* **17**, 403, 1933.
- 2) *Uhlenhuth*, P., *Med. Klin.* **31**, 375, 1935.
- 3) *Fourneau-Tennenbaum*, *Heilmittel der organ. Chemie*, Braunschweig, Friedr. Vieweg & Sohn, 1927.
- 4) *Sazrace* u. *Larthe*, *Compt. rend. Soc. de biol.* **120**, 1179, 1936.
- 5) *Fischl*, V., *Zeitschr. f. Hyg.* **114**, 284, 1932.

- 6) *Rothermundt, M.* u. *Burschkies, K.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **87**, 445, 1934.
- 7) *Capelli*, Giorn. ital. Mal. vener. **62**, 1, 1921.
- 8) *Prebluda, H. J.* u. *Parks, G.*, Klin. Wschr. **1937**, S. 1220.
- 9) *Levaditi* u. *Longinesco*, Compt. rend. Acad. Sci. Paris **185**, 91, 1927.
- 10) *Oesterlin, M.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **135**, 347, 1935.
- 11) *Ruge, H.* u. *Röper, E.*, Ergebn. d. Hyg. **19**, 000, 1937.
- 12) *Stein, L.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **80**, 1, 1933.
- 13) *Jensch*, Zeitschr. f. angew. Chem. **50**, 619, 1937.

2. Die Chemotherapie der Malaria

a) Chinaalkaloide

Über den Ursprung jener Erkenntnis, daß die Chinarinde das Wechselfieber zu heilen vermag, gehen die Ansichten ziemlich auseinander. Nach den eingehenden Studien von *Fischl* und *Schlossberger* kannten die Ureinwohner von Peru die Heilwirkung der Rinde allem Anschein nach nicht; man vermutet daher, daß diese Wirkung erst von europäischen Missionaren entdeckt worden ist. Andere Ansichten lauten, daß die Inka die Heilwirkung wohl kannten, sie aber den einfallenden Spaniern vorenthalten haben, da ihnen naturgemäß an der Unterstützung ihrer Feinde nichts gelegen sein konnte. Die erste sichere Kunde von einer Behandlung des Wechselfiebers mit Chinarinde stammt aus dem Jahre 1630, in welchem der Corregidor der Provinz Loja durch einen Rindeninfus geheilt worden ist (1). Die weitverbreitete Ansicht, daß die Gemahlin des spanischen Vizekönigs von Peru, die Gräfin Ana Chinchon durch die Rinde von Malaria geheilt worden ist und dann diese Rinde nach Europa gebracht hat, scheint nicht richtig zu sein, da die Gräfin überhaupt nicht nach Südamerika gekommen sein soll (1). Sicher ist, daß die Rinde im Jahre 1632 nach Europa kam, aber ihre Heilwirkung wurde erst ums Jahr 1639 bekannt.

Der Rindenextrakt wurde nicht allein wegen seiner fiebermindernden Eigenschaften, sondern auch wegen seiner fäulniswidrigen Qualitäten gegen die verschiedensten Erkrankungen eingesetzt, so daß sich die Chinarinde und später das reine Chinin weite Indikationsgebiete empirisch eroberte; Gebiete, die es teilweise bis auf den heutigen Tag halten konnte. Die Auffindung des wirksamen Prinzips, des Chinins, durch *Pelletier* und *Caventou* im Jahre 1820 muß daher als eine der bedeutendsten Errungenschaften der Heilmittellehre bezeichnet werden.

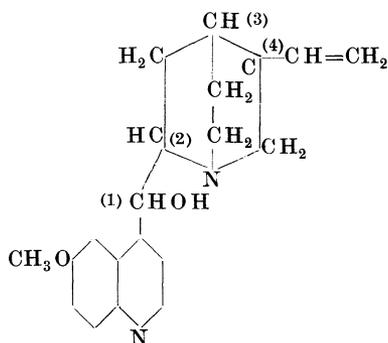
Liebig konnte dann 1838 die Bruttoformel des Chinins festlegen und die später anschließenden Arbeiten von *Koenigs*, *Skraup*, *Rabe* und ihren Mitarbeitern haben nicht bloß zur vollständigen Konstitutionsaufklärung, sondern auch zur Totalsynthese dieses komplizierten Moleküls geführt.

Welt-
produktion

Die Rinde wird von Bäumen und Sträuchern der Gattung *Cinchona* gewonnen. Die Jahresproduktion in Niederländisch-Indien beträgt z. Zt. ungefähr 10 Millionen kg Rinde, in Britisch-Indien 850 000 kg und in allen übrigen Ländern zusammen 250 000 kg. Allerdings unterscheiden sich die einzelnen Sorten im Chiningehalt nicht unwesentlich, was natürlich die Reindarstellung der wirksamen Alkaloide mitunter recht erschwert. Man unterscheidet ungefähr 24 Alkaloide in der Rinde. Sie sind jedoch bis heute noch nicht alle in der Konstitution erkannt. Die wichtigsten sind Cinchonin, Cinchonidin, Hydrocinchonin, Hydrocinchonidin, Cuprein, Chinin, Chinidin, Hydrochinin, Hydrochinidin.

Chemie

Das Molekül des Chinins besitzt 4 asymmetrische Kohlenstoffatome, welche eine große Anzahl Isomere zulassen. Aber wie bei den Kohlehydraten und vielen anderen Naturprodukten nützt die Natur nicht alle denkbaren Möglichkeiten aus. Daher ist nur ein kleiner Teil dieser Isomere aus der Rinde isoliert worden, ein anderer Teil wurde durch die Synthese zugänglich:



Vor allem fällt es auf, daß in den Naturprodukten die optische Aktivität der C-Atome 3 und 4 übereinstimmt, während die C-Atome 1 und 2, je nachdem links- oder rechtsdrehend sind. Da man nicht weiß, aus welchen Stoffwechselprodukten die Pflanze den Chinuklidinkern aufbaut, ist es schwer, für diese Erscheinung eine Erklärung zu geben.

Rabe vertritt die Ansicht, daß die natürlich vorhandene Aktivität der C-Atome 3 und 4 die beste Stabilität des Ringes gewährleistet.

Weitere Varianten der Chinaalkaloide bringt die Natur durch verschiedene Substitution des Chinolinkerns und durch Hydrierung der Seitenkette hervor. Diese beiden, der Chinolinkern und die Seitenkette, bildeten später, zusammen mit der alkoholischen Gruppe I die Hauptpunkte, an denen sich die Angriffe der Chemotherapeuten abspielten.

Wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, bestehen zwischen der Nomenklatur und der gesamten optischen Aktivität keine ohne weiteres sichtbaren Beziehungen, da z. B. das Cinchonidin linksdrehend, das Chinidin rechtsdrehend ist.

Linksdrehend	Rechtsdrehend	Chinolinkern	Chinuklidinkern
Cinchonidin	Cinchonin	H	CH=CH
Cuprein	Cupreidin	OH	CH=CH
Chinin	Chinidin	O H ₃	CH=CH
Hydrocinchonidin .	Hydrocinchonin . .	H	CH ₂ -CH ₃
Hydrocuprein . . .	Hydrocupreidin . .	OH	CH ₂ -CH ₃
Hydrochinin	Hydrochinidin . . .	OCH ₃	CH ₂ -CH ₃

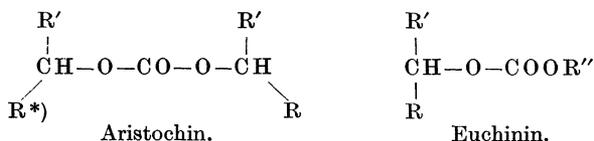
Die Löslichkeit der Chinabase und vieler ihrer Salze ist relativ gering. Man hat daher durch verschiedene Zusätze die Löslichkeit zu erhöhen versucht, wozu sich besonders das Urethan sehr bewährt hat. Die sehr zahlreich dargestellten Salze des Chinins und seiner Verwandten, welche einerseits eine gewisse Kombinationstherapie, andererseits eine Beseitigung des bitteren Geschmackes zum Ziele hatten, können hier nicht alle Erwähnung finden. Am bekanntesten, weil völlig geschmacklos, ist das Tannat geworden.

Das Chinin und seine Verwandten zählen bekanntlich zu den Toxizität Protoplasmagiften. Daher rufen diese Basen sehr verschiedene Vergiftungssymptome hervor, von denen die neurotropen an erster Stelle genannt werden müssen. Sie machen sich, vor allem bei einer längeren Chininkur, in Ohrensausen, vorübergehender Taubheit, optischen Erscheinungen, vielleicht auch Störungen des Geruchsinnes bemerkbar. Natürlich hat die über 300 Jahre währende Erfahrung der Ärzte die Gefahren des Chinins genau erkennen lassen, so daß trotz aller toxischen Wirkungen dieses Alkaloid zu einem der gebräuchlichsten Medikamente geworden ist. Besonders als Fiebermittel und als Spezificum gegen die Malaria, aus deren Arzneischatz es erst in den allerletzten Jahren durch synthetische Produkte verdrängt werden konnte.

Die erwähnten toxischen Eigenschaften der Chinaalkaloide und noch mehr seine nicht unbedingt sichere Heilkraft bei den verschiedenen Malariaerkrankungen des Menschen haben nach der Sicherstellung seiner Konstitution und der Entwicklung der organischen Chemie zahlreiche Bemühungen aufkommen lassen, die Toxizität unter Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Malariawirkung zu beseitigen. Diese Umwandlungsprodukte lassen sich, chemisch gesehen, in mehrere Gruppen klassifizieren, je nach dem Angriffspunkt, der für die Substitution oder Verknüpfung mit neuen Gruppen gewählt worden ist.

Chemische
Variationen
Alkoholische
Gruppe

1. Die alkoholische Hydroxylgruppe. Sie läßt zahlreiche Veresterungen und Substitutionen zu, von denen besonders das Aristochin, der Dikohlensäureester und das Euchinin, der Kohlensäureester zu nennen wären:



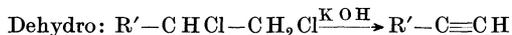
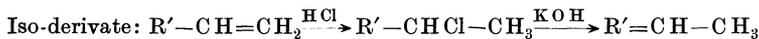
Die Wirksamkeit wird durch diese beiden Veresterungen bei oraler Applikation wenig beeinflusst, was damit zusammenhängt, daß die Estergruppen rasch wieder verseift werden, so daß die Ausgangsbasis resultiert. Andere Estergruppen, die eine höhere Haftfestigkeit aufweisen, wirken dagegen auf die malaricide Wirkung mindernd, so die Acetylgruppe oder die Benzoylgruppe. Auch die sogenannte Hydrochininsulfonsäure (2), welche nach *Giemsa* und *Oesterlin* eine Ester-sulfonsäure darstellt, besitzt keine malaricide Fähigkeit mehr, ebenso wenig das Hydrochininacetat. Der Ersatz der OH-Gruppe durch Chlor oder ihre Oxydation zum Keton veranlaßt analog den völligen Verlust der malariciden Qualität des Chinins und es hat nach diesen mannigfachen Erfahrungen den Anschein, als ob diese Hydroxylgruppe eine maßgebliche Funktion bei der Malariawirkung zu erfüllen habe. Allerdings ist es nicht zweckmäßig, durch Aufteilung eines so komplizierten Moleküls die einzelnen in der chemischen Formulierung hervorspringenden Anteile gesondert zu betrachten, da man dann allzuleicht Gefahr läuft, über einer solchen Detailierung die Gesamtwirkung zu verlieren. *Oesterlin* hat auf Grund anderer Beobachtungen hinsichtlich der Funktion der Hydroxylwirkung die Vermutung ausgesprochen,

*) Hier und in den folgenden Formulierungen sind der Einfachheit halber die beiden heterocyclischen Kerne nur als *R* und *R'* bezeichnet.

daß diese die Verankerung des Moleküls in den Parasiten vermitteln würde. Irgendeine Beweisführung, die in Anbetracht der Fluoreszenzeigenschaften fast aller Chininderivate eventuell zu führen wäre, ist er allerdings schuldig geblieben.

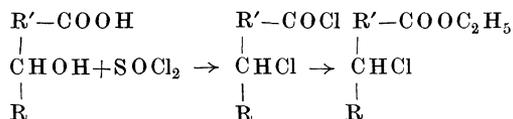
2. Die ungesättigte Seitenkette. So eng nach diesen Untersuchungen die Malariawirkung mit dem Intaktsein der Hydroxylgruppe verknüpft ist, so wenig ausgeprägt ist dagegen die ungesättigte Seitenkette in ihrer Funktion. *Giems*a und Mitarbeiter haben gerade an dieser Gruppierung weitgehende Veränderungen vorgenommen und dabei festgestellt, daß solche Variationen des Moleküls nur eine geringe Verschiebung der Heilmittelwirkung veranlassen. Die Anlagerung der Halogenwasserstoffsäuren oder die Anlagerung der Halogene selbst, welche eine Minderung der basischen Eigenschaften nach sich ziehen, ändern die Malariawirkung wenig. Auch die Eliminierung der angelagerten Halogene unter Ausbildung einer Acetylengruppe erhöht zwar die Giftigkeit des Präparates, ohne deswegen die Malaricidie zum Erlöschen zu bringen. Entfernt man die Halogenwasserstoffsäuren, die angelagert waren, durch Alkali, so resultieren die Isoderivate, welche eine Verschiebung der Doppelbindung aufweisen, aber auch diese Verschiebung hat wenig Einfluß auszuüben gewußt. Schließlich kann die Doppelbindung des Chinins hydriert werden, was eine Erhöhung der Wirkung mit sich bringt oder man kann die endständige CH_2 -Gruppe aboxydieren zur Carbonsäure, welche, als Chitenin, keine Wirkung

Chitenin



Goodson und Mitarbeiter (6, 7) haben dann später die von *Giems*a und seinen Mitarbeitern aufgefundene Malaricidie der Chiteninester genauer untersucht, unter Variierung der Estergruppe und des Alkaloidanteils, indem sie auch das Cinchotenin, Cinchotenidin und Chitenidin in den Kreis ihrer Untersuchungen zogen. Aus ihren Versuchen geht hervor, daß oft recht sprunghafte Änderungen ohne jeden ersichtlichen Grund eintreten können, denn der Butyl-, Amyl- und Isoamylester

des Chitenins sind besser wirksam wie der Äthylester, während der Propylester und der Oktylester versagen. Entsprechend der Tatsache, daß das Cinchonin und Cinchonidin eine nur wenig ausgeprägte Malaria-wirkung haben, sind auch die Ester des Cinchotenins und Cinchotenidins wenig wirksam. Unerklärlich bleibt allerdings, warum der Äthylester des Chitenidins versagt, da doch das Chinidin genau so stark malaricid ist wie das Chinin. *Altman* (11) hat versucht, das Säurechlorid des Chitenins zu erhalten durch Umsetzung mit Thionylchlorid, aber in allen Fällen wird auch gleichzeitig die alkoholische Gruppe durch Chlor ersetzt, so daß also eine doppelte Substitution resultiert:



Seite 236 Es gelingt natürlich un schwer, das Säurechlorid mit Alkoholen oder Amin en zur Reaktion zu bringen, aber diese neuen Stoffe sind, wie alle Derivate ohne alkoholische Gruppe, ebenfalls nicht mehr wirksam.

Chinin-
homologe

3. Die phenolische Gruppe im Chinolinkern. Die höheren Homologen des Chinins herzustellen, macht besondere Schwierigkeiten, da die Verseifung der Methoxygruppe mit Halogenwasserstoffsäuren oder konz. Schwefelsäure oder Aluminiumchlorid in allen Fällen zur Bildung des sogenannten Apochinins führt. Dieses Apochinin besitzt seinen Namen zu unrecht, denn ist es kein Chininderivat, sondern ein Cupreinderivat. Seine Bildung ist wohl so zu erklären, daß die ungesättigte Seitenkette bei der hohen Reaktionstemperatur die Halogenwasserstoffsäure anlagert und sekundär wieder abspaltet, wodurch die Doppelbindung verschoben wird, während Aluminiumchlorid diese Verschiebung katalytisch bewirkt. Veräthert man das unwirksame Apochinin zum Methyläther, so resultiert das Isomethylcuprein, welches wieder malaricid ist (unveröffentlicht, *Giems*a und *Oesterlin*). Allerdings besteht theoretisch die Möglichkeit, solche höheren Homologen des Chinins aus dem in der Natur vorkommenden Cuprein zu gewinnen, aber dieses Produkt wird allem Anschein nach bei der Chinindarstellung nicht berücksichtigt, da es im Handel nicht zu haben und daher außerordentlich selten ist. Die genannten Schwierigkeiten der Verseifung der OCH_3 -Gruppe treten aber bei den hydrierten Chinaalkaloiden nicht auf, da hier die genannten sekundären Reaktionen an der Seitenkette nicht statthaben können. Aus diesem Grunde sind die Homologen des Hydrochinins viel besser bekannt und eingehender untersucht

worden. Das nächst höhere Homologe, das Optochin, der Äthyläther des Hydrocupreins, ist nahezu gleich malariewirksam wie das Chinin bzw. Hydrochinin. Aber durch die geringfügige Änderung an dem großen Molekül treten die „fäulniswidrigen“ Qualitäten stärker hervor: Optochin hat Pneumokokkenwirkung. Wird das Molekulargewicht der Äthergruppe weiter erhöht, so treten die malariciden Eigenschaften zurück, wie im Cinchain, dem Isopropyl-, im Eukupin, dem Isoamyl-, und im Vuzin, dem Isooctylhydrocuprein. Die baktericiden Fähigkeiten sind auch bei den drei letztgenannten Substanzen zwar noch vorhanden, jedoch nicht so besonders ausgeprägt und nur bei äußerer Anwendung einigermaßen sicher. Besonders das Vuzin wurde im Kriege zu Wunddesinfektionen verschiedentlich herangezogen. Die methoxylfreien Alkaloide Cinchonin und Cinchonidin nebst ihren Dihydroderivaten sind nur wenig malaricid.

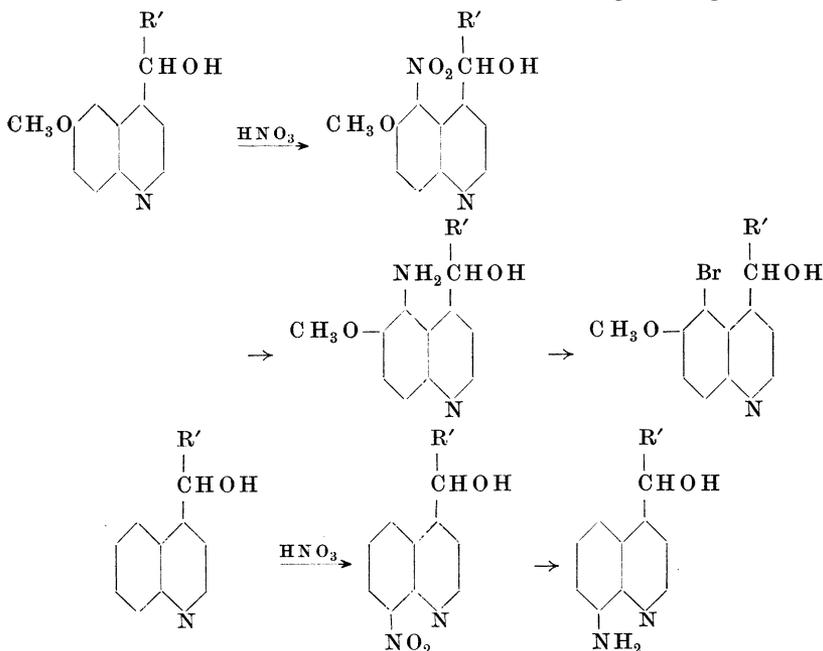
So ging aus diesen Studien hervor, daß auch eine Modifizierung der Äthergruppe im Chinin und Hydrochinin nicht zu der erwarteten Steigerung des Malariaeffektes hat führen können, sondern daß allem Anschein nach die Natur ein Produkt mit maximalem Effekte geschaffen hatte.

4. Substitutionen im Chinolinkern. *Giemsa* und *Halberkann* haben dann (8) Substitutionen im Chinolinkern vorgenommen, welche sich dadurch erreichen ließen, daß in das Hydrochinin unschwer eine Nitrogruppe eingeführt werden kann. Die daraus resultierenden Amino- und Halogenderivate unterschieden sich aber merkwürdigerweise in ihrer malariciden Fähigkeit ebenfalls wenig von dem Ausgangsalkaloid, obgleich die Aminogruppe die Basizität des Moleküls erhöht, während die Bromsubstitution sie schwächt. Auch hat sich noch herausgestellt, daß das Aminohydrochinin besser wirksam ist wie das Aminohydrochinidin. Nicht unerwähnt soll hier bleiben, daß *Giemsa* und *Halberkann* vergeblich versuchten, die Aminogruppe durch Jod zu ersetzen. Diese Substitution ist trotz aller Versuche nicht gelungen, während diejenige durch Chlor oder Brom ohne weiteres ablief. Auch die Diazotierung der Aminogruppe macht keinerlei Schwierigkeiten, während die Acetylierung völlig versagt. Gewisse selektive sterische Hinderungen sind demnach ohne Zweifel vorhanden, besonders wenn es sich um die Einführung größerer Gruppen handelt.

Amino-
hydrochinin

Während nun bei den Dihydroderivaten des Chinins die anwesende Methoxylgruppe den Platz der eintretenden Nitrogruppe bestimmt, sind die Nitroprodukte des Cinchonins und Cinchonidins in ihrer Konstitution eigentlich nicht ganz aufgeklärt worden. *Giemsa* und Mitarbeiter schließen aus der Tatsache, daß das Aminohydrochinin rote

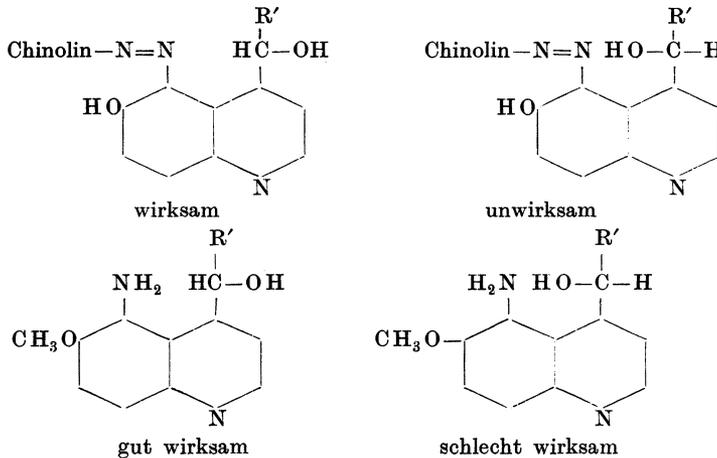
Salze bildet mit großer Sicherheit auf eine Substitution in der 5-Stellung, da das 5-Aminochinolin ebenfalls rote Salze gibt, während die Farbe der anderen Aminochinoline gelb bis gelbrot ist. Nun bildet das Aminohydrocinchonin aber keine roten, sondern gelbe Salze, so daß mit ziemlicher Sicherheit *keine* Substitution in 5-Stellung in Frage kommt.



Giemsa und *Oesterlin* vermuten deswegen eine Substitution in 8-Stellung, aber diese Konstitution wurde nicht bewiesen, sondern nur in Analogie zur Chemie der Chinoline angenommen (12). *Charron* (10) beschreibt neuerdings Dihydrochininderivate, welche in 8-Stellung nitriert sein sollen, aber er geht auf die Herstellung dieser Produkte nicht näher ein.

5. Azofarbstoffe. *Jakobs* und *Heidelberger* (13) und später *Giemsa* und *Oesterlin* (12) haben eine große Anzahl Azoderivate dadurch gewonnen, daß sie das Hydrocuprein, welches aus Hydrochinin durch Verseifen mit konzentrierter Schwefelsäure oder Bromwasserstoffsäure leicht zu erhalten ist, mit Diazoniumsalzen kuppelten. Die von *Jakobs* und *Heidelberger* hergestellten Stoffe wurden aber nur zum kleinsten Teil auf ihre Malariawirkung hin untersucht. Die systematischen Studien von *Giemsa* und *Oesterlin* auf dem Gebiete der Azofarbstoffe lieferten dagegen teilweise sehr eigenartige Ergebnisse. Das *wirksamste* Produkt

war der Azofarbstoff aus Hydrocuprein und diazotiertem 6-Methoxy-8-Aminochinolin (C 77). Diese o-Oxyazoverbindung ließ sich mit Diazomethan veräthern und das resultierende Azohydrochinin erwies sich als völlig wirkungslos! Kuppelte man aber das Hydrocuprein mit 8-Aminochinolin, so resultierte ebenfalls ein gut wirksames Produkt, das aber durch nachträgliche Methylierung mit Diazomethan in seiner Wirkung nicht beeinträchtigt wurde. Ganz ähnlich lagen die Verhältnisse bei dem Azofarbstoff aus p-Phenylendiamin und zwei Hydrocupreinmolekülen. Durch nachträgliche Methylierung verlor auch dieser Stoff seine Malaricidie. Ganz besonders auffallend war schließlich die Tatsache, daß der Azofarbstoff aus Hydrocuprein und 6-Methoxy-8-aminochinolin seine Wirksamkeit völlig einbüßte, wenn die optische Aktivität des Kohlenstoffes der akoholischen Gruppe verändert wurde, das heißt, wenn man das Hydrocuprein durch das isomere Hydrocupreidin ersetzte. *Oesterlin* deutet diesen Befund als eine Art sterischer Hinderung auf biologischem Gebiete, indem er annimmt, daß durch diese Blockierung der Alkoholgruppe die Verankerung der Substanz in den Parasiten verhindert werden würde (14).

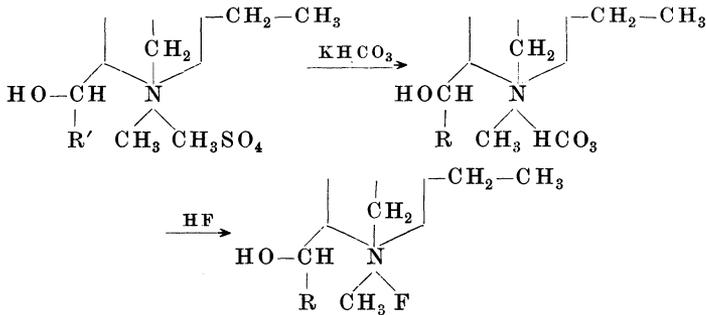


Übereinstimmend damit ist allerdings die Beobachtung, daß die räumlich kleinere Aminogruppe ebenfalls einen solchen Hemmungseffekt veranlassen kann, der aber infolge der räumlichen Verschiedenheiten zwischen NH₂-Gruppe und Chinolinazogruppe bei der ersteren weniger stark ausfällt. Ein direkter Beweis, daß im einen Falle eine Verankerung der Substanz, im anderen Falle keine Verankerung stattfindet, ist allerdings nicht versucht worden.

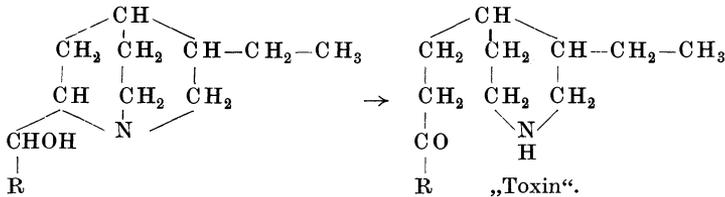
6. Hydrierungsprodukte. Während, wie vorher ausgeführt wurde, die Hydrierung der ungesättigten Seitenkette nur wenig Einfluß auf die malaricide Wirkung der Chinaalkaloide auszuüben vermag, bedingt eine Hydrierung des Chinolinkernes im Hydrochinin oder im Cinchonin den völligen Verlust der malariciden Eigenschaften. Man kann diese Reduktion, wie *Oesterlin* (12) gezeigt hat, sehr gut mit Zinn und Salzsäure durchführen, wobei nach seinen Befunden die ungesättigte Seitenkette allem Anscheine nach nicht angegriffen wird, so daß aus Dihydrochinin das Hexahydrochinin, aus Cinchonin das Tetrahydrocinchonin resultieren. Aber alle diese Stoffe sowie deren Substitutionsprodukte haben ihre Wirkung auf die Infektion des Kanarienvogels völlig verloren. Analog scheint auch die Hydrierung des Benzolanteiles des Chinolinkernes zu wirken, denn *Lemke* und *v. Braun* (15) fanden ein Bz-Hydrocinchonin ebenfalls unwirksam.

7. Ammoniumhalogenide. Schließlich wären noch die Ammoniumhalogenide des Hydrochinins zu nennen, welche durch Anlagerung von Halogenalkylen und Halogenacetamiden oder Halogenacetophenonen entstehen. Arbeitet man mit den freien Basen, so läuft die Anlagerung ausschließlich am Stickstoff des Chinuclidinkernes ab, arbeitet man dagegen mit den neutralen Salzen, so geschieht die Anlagerung am Chinolinstickstoff. Diese erstgenannten Anlagerungsprodukte haben *Jakobs* und *Heidelberger* in großer Anzahl hergestellt. Ein kleiner Teil davon wurde von *Boyd* untersucht (16), aber die Wirkung auf die Vogel malaria war bei diesen Stoffen dem Chinin weit unterlegen, oder überhaupt völlig verlorengegangen. Einigermaßen wirksam war das Hydrochininchloracetdiäthylamid, während nach Untersuchungen von *Hegner* das Optochinchloracetamid völlig wirkungslos ist. Die Wirkung auf Pneumokokken ist bei diesen Präparaten ebenfalls abgeschwächt. Über Substanzen, welche die Anlagerungsprodukte am Chinolinstickstoff enthalten, ist nichts weiter bekanntgeworden, wie überhaupt dieser Teil der Chemie der Chinaalkaloide noch wenig Bearbeitung erfahren hat.

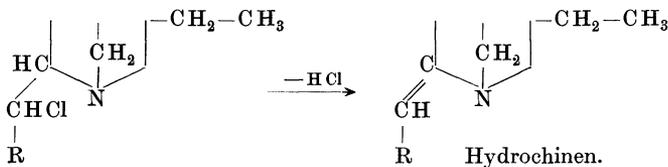
Oesterlin hat bei analogen Untersuchungen festgestellt, daß bei der Anlagerung von Methylsulfat an Hydrochininbase das resultierende Salz die Sulfatgruppe sehr leicht gegen die Bicarbonatgruppe austauscht, wobei das Methylbicarbonatanlagerungsprodukt infolge seiner schlechten Löslichkeit gut zu isolieren ist. Diese Reaktion bietet die Möglichkeit, zahlreiche andere Produkte von der obengenannten Art herzustellen, da die Bicarbonatgruppe durch stärkere Säuren entfernt werden kann. (Unveröffentlicht.)



8. Zum Schluß wären noch jene Chinaalkaloidprodukte zu nennen, welche durch einen tiefgreifenden Einfluß in das Molekül resultieren. Nach den Untersuchungen von *Rabe* und seinen Mitarbeitern spaltet sich der Chinuclidinkern unter dem Einfluß schwacher Säuren beim Kochen leicht auf unter Bildung der sog. Chinatoxine. Dieser Name ist allerdings zu Unrecht gewählt worden, da diese Stoffe so sehr giftig nicht sind. Durch die Umlagerung der Atome geht die Hydroxylgruppe verloren und damit auch der malaricide Effekt. Soweit die Substanzen untersucht wurden, liegen hier keine Unterschiede zwischen Chinin, Cinchonin, Dihydrochinin und Dihydrocinchonin vor. Selbstverständlich wird aus Chinin und Chinidin das gleiche „Toxin“ gebildet, da bei der Umlagerung die Aktivität des Kohlenstoffs aufgehoben wird.



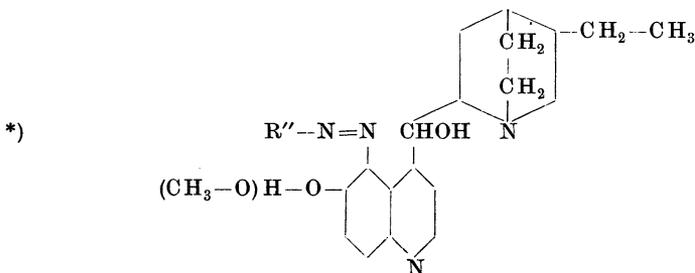
In diese Gruppe sei schließlich auch das Chinen aufgenommen, das aus dem Chininchlorid entsteht durch Abspaltung von Halogenwasserstoff. Auch dieses Produkt hat sich nach *Giemsa* als unwirksam erwiesen.



Folgende Tabelle gibt einen Überblick über einen Teil der genannten Derivate, welche der Arbeit von *Giemsa* und *Oesterlin* (12) entnommen ist. Die erste Spalte enthält die Nummer des Präparates im Journal, die 4. Spalte die Maximaldosis, welche bei oraler Applikation sechsmal, bei subcutaner Verabreichung dreimal gegeben wurde. Dabei wurde die Verabreichung im ersten Falle am Tage der Infektion begonnen, im anderen Falle am 5. Tage nach der Infektion. Die 5. Spalte enthält die Wirkungsstärke in Form der Anzahl Verzögerungstage, während die 6. Spalte die Applikationsart bezeichnet (o = oral; s = subcutan). Die letzte Spalte schließlich enthält den chemotherapeutischen Index, der in diesem Falle so gewählt wurde, daß noch ein sicherer Verzögerungseffekt der Infektion zum Ausdruck kam.

Journ. Nr.	Name des Präparates	Charakteristische Gruppe	Maximaldosis	Verzögerungstage	Verabreichung	Index
C 1	Cuprein	CH—CH=CH ₂	1,25—1,5	0—4	s	
C 28	Chinin	„	2,5 —3,0	12—13	s	
	Chinin	„	4,3	10—13	o	1 : 4,3
C 7	Chinidin	„	1,25—1,5	12	s	
C 5	Cinchonin	„	2,5 —3,0	0—5	s	
C 13	Äthyleuprein	„	1,0	8—40	s	1 : 1,6
C 14	Chinpropylin	„	1,5 —2,0	4—10	s	
C 15	Chinamylin	„	1,5 —2,0	7—11	s	
C 3	Hydrocuprein	CH—CH ₂ —CH ₃	1,5 —2,0	0—4	s	
C 11	Hydrochinin	„	2,5 —3,0	11	s	1 : 3,7
	Hydrochinin	„	4,3	11—30	o	1 : 5,3
C 9	Hydrochinidin	„	3,0	11—13	o	
C 53	Äthylhydrocuprein	„	1,25—1,5	6—11	s	
C 57	Hydrochlorchinin	CH—CHCl—CH ₃	2,5	9—11	s	
C 56	Hydrojodchinin	CH—CHJ—CH ₃	1,5	8—10	s	
C 50	Chinindibromid	CH—CHBr—CH ₂ Br	2—3	5—12	s	
C 52	Dehydrochinin	CH—C=CH	0,62—0,75	5—7	s	
C 31	Chitenin	CH—COOH	5,0 —6,0	0	s	
C 30	Chiteninäthylester	CH—COOC ₂ —H ₅	2,0	5—12	s	
Am Brückenkohlenstoffatom verändert:						
C 47	Chininchlorid	H—C—Cl 	1,5	0	s	
C 54	Desoxychinin	H—C—H 	0,5	0	s	
C 49	Chinen	H—C= 	0,5	0	s	
C 29	Acetylhydrochinin	H—CO—CO—CH ₃	1,0—2,0	0	s	
Chinaketone:						
C 44	Chinicin	—CH ₂ —CO—	0,75	0	s	
C 51	Chininon	—CO—CH—N<	2,5—3,0	0	s	
C 122	Hydrochinotoxinphenylhydrazon		5,0	0	s	
C 123	Hydrochinotoxinoxim		1,0	0	s	

Journ. Nr.	Name des Präparates	Charakteristische Gruppe	Maximaldosis	Verzögerungstage	Verarbeitung	Index
In 5-Stellung substituierte Dihydroalkaloide:						
C 17	5-Aminodihydrochinin		2,5—3,0	11—12	s	
C 18	5-Chlorhydrochinin		1,5—2,0	11	s	
C 20	5-Bromhydrochinin		1,0—1,5	9—10	s	
C 120	5-Aminohydrochinidin		3,0	5	s	
In 8-Stellung substituierte Dihydroalkaloide:						
C 119	8-N-Diäthylaminoäthylhydrochinonin		5,0	5	o	
C 25	8-Aminohydrochinonidin		2,0	4	o	
C 111	8-N-Diäthylaminoäthylhydrochinonidin		10,0	7	o	
Azofarbstoffe aus Hydrocuprein und Hydrocupreidin*):						
C 76	Chinolin-5-azohydrocuprein		0,4	0	o	
C 79	Methyläther von C 76		1,5	9	s	
C 77	6-Methoxychinolin-8-azohydrocuprein		7,0	25—30	o	1 : 8
	6-Methoxychinolin-8-azohydrocuprein		1,0	14	s	
C 80	Methyläther von C 77		10,0	0	o	
C 83	Chinolin-8-azohydrocuprein		12,0	7—12	o	1 : 1,5
C 84	Methyläther von C 83		10,0	13	o	1 : 2
C 87	p-Phenylen-bisazohydrocuprein		6,0	6	o	1 : 1,5
C 91	Methyläther von C 87		0,3	0	s	
Nr. 701	6-Methoxychinolin-8-azohydrocupreidin		5,0	0	o	



Die Azofarbstoffe besitzen also alle vorstehende Struktur.

Totaquina

Da die Rinde der einzelnen Cinchonaarten nicht gleichartig zusammengesetzt ist und sich in ihrem Gehalt an Chinin und Cinchonin nicht unwesentlich unterscheidet, wird oft die Reindarstellung der chemotherapeutisch wirksamen Chinaalkaloide erschwert. Wie die oben angegebenen Zahlen aufzeigten, liegt die überwiegende Mehrheit der Weltproduktion in den Händen des holländischen Chininkonzerns, so daß die qualitativ weniger günstig zusammengesetzte Chinarinde von Britisch-Indien einen relativ schweren Stand hat. Damit hängt es zusammen, daß vor mehreren Jahren, vom Völkerbund ausgehend, der Gedanke erwogen wurde, nicht die Reinalkaloide, sondern nur ein vorgereinigtes Mischprodukt zur Malariabehandlung zu benutzen, wodurch die Preisfrage naturgemäß zugunsten der englischen Chinarinde verschoben worden wäre. *Giemsa* (17) hat solche Präparate, Totaquina benannt, eingehender untersucht. Da die Wirksamkeit aber nun einmal mit dem Gehalt an Chinin und Hydrochinin eng verknüpft ist, so bietet ein solches Rohalkaloid durchaus keine Vorteile, da eine Kombinationswirkung der Bestandteile nicht vorhanden zu sein scheint.

Seite 234

Wirkungs-
weise

Was nun die Wirkungsweise des Chinins bei der Malariainfektion angeht, so liegen infolge der langjährigen Kenntnis dieser Malariawirkung schon von früher her sehr verschiedene Ansichten vor. Interessant dürfte es sein, daß einer der eifrigsten Verfechter der Homöopathie, *Samuel Hahnemann*, beim Studium englischer Schriften auf die Feststellung stieß, daß das Chinin beim Gesunden ähnliche Erscheinungen hervorruft, wie die Malaria sie verursacht. Er hat an Selbstversuchen eine Bestätigung dieser Beobachtungen gefunden, welche damit eine der Grundlagen seiner Homöopathie wurden, und dies ausgerechnet an einem typischen Mittel der Allopathie! Immerhin, auch beim Chinin setzte frühzeitig die Frage nach der direkten oder indirekten Wirkung ein, welche bis heute ihre Bearbeiter gefunden hat, das beste Zeichen dafür, daß auch beim Chinin ebensowenig wie bei den trypanociden Arsenikalien ein strikter, überzeugender Beweis nach der einen oder anderen Richtung hin nicht erzielt wurde.

Binz sowie der Entdecker der Malariaparasiten, *Laveran*, standen auf dem Standpunkt der direkten Wirkungsweise. Der erstere auf Grund seiner Untersuchungen über die Chininwirkung auf Paramäcien, der letztere auf Grund seiner Beobachtung, daß eine Chininlösung diese von ihm entdeckten Parasiten in vitro rasch abzutöten vermag. Andere, wie *Mannaberg*, *Romanowsky* usw., fanden dann auch, daß die Malariaerreger unter dem Einfluß einer Chininbehandlung ähnliche Degenerationsformen aufzeigen, wie sie *Binz* bei seinen Paramäcienversuchen

gesehen hatte. Andererseits hat *Mühlens* gezeigt, daß die Parasiten der *Malaria tertiana* durch Chinin in biologischer Verdünnung *in vitro* nicht geschädigt werden. Dieser Befund läßt an eine indirekte Reaktionsweise denken. Man kann jedoch bei der Deutung des Resultates noch in Betracht ziehen, daß die Malariaparasiten *in vivo* nicht schnell verschwinden, sondern eine längere Zeit der Einwirkung benötigen, länger, als sie *Mühlens* in seinem Experiment gewählt hatte. Bei etwas höheren Konzentrationen findet unzweifelhaft eine Destruierung der Parasiten auch im Reagensglase statt (18). Von anderer Seite wurde daher auch die Vermutung ausgesprochen, daß das Chinin im Organismus eine Umwandlung in die aktive Form erfährt (also wie bei den Arsinsäuren, die in die aktiven Arsinoxyde umgewandelt werden), aber hierfür konnte weder ein biologischer noch chemischer Beweis erbracht werden, denn alle Umbauprodukte, welche hergestellt wurden, haben sich ja als weniger wirksam erwiesen.

Hegner und seine Mitarbeiter (19) vertraten den Standpunkt der „Repulsionswirkung“. Sie hatten gefunden, daß Chinin und andere teils synthetische Präparate, wie Chitininester, von den Erythrocyten in reichlicher Menge aufgenommen werden und damit das Eindringen der Merozoiten verhindern, sie werden nach *Hegner* zurückgestoßen. Nicht wirksame Präparate weisen diese Löslichkeit in den roten Blutkörperchen dagegen nicht auf. Neuerdings wurde diese Chininresorption von *Warasi* (20) *in vivo* verfolgt — *Hegner* arbeitete *in vitro* — und festgestellt, daß sie proportional der Chininkonzentration und proportional der Erythrocytenzahl erfolgt, also einen ganz normalen Gleichgewichtszustand darstellt, ohne besondere Affinität, wie das bei den Trypanosomen und den Acridinfarbstoffen oder Styrylchinolinen der Fall ist.

Giemsa und andere kamen daher zu der Auffassung, daß die Chininwirkung nicht in einer Repulsionswirkung begründet sein kann, sondern daß die mit Chinin beladenen Parasiten in den Kapillargebieten der Leber, Niere, Lunge usw. abgefangen werden. Für eine derartige Betrachtungsweise spricht auch der Befund von *Chopra* und seinen Mitarbeitern (21), die bei Affenmalariastudien festgestellt haben, daß die Parasitenzahl nach der Chininapplikation noch zunimmt, so daß bei der vorhandenen Höchstkonzentration des Blutes an Chinin keine Degenerationsformen der Parasiten beobachtet werden konnten. Erst nach 20 bis 40 Stunden erfolgte eine degenerative Parasitenbildung und eine Abnahme der Erregerzahl, zu einem Zeitpunkt also, in welchem der Chiningehalt des Blutes kaum mehr meßbar war. *Chopra* schließt aus seinem Befunde auf eine indirekte Wirkungsweise, aber *Nauck* und

Repulsions-
hypothese

Malamos konnten an der gleichen Affenmalaria nachweisen, daß eine prophylaktische Behandlung mit Chinin diese degenerativen Formen rasch entstehen läßt und daß eine Blockierung der Abwehrkräfte unter gleichzeitiger Splenektomie den Abheilungsvorgang nicht beeinflußt. Sie vertreten daher das Prinzip der direkten Wirkungsweise. Die Tatsache, daß die Malariaplasmidien bei geeigneter Behandlung eine Chininresistenz aufweisen können, spricht ebenfalls sehr weitgehend für eine direkte Beteiligung des Chinins, und diese Reaktionsweise wird durch einen Befund von *Kritschewski* (23) noch weiterhin erhärtet, der zeigte, daß die Chininwirkung durch die blockierende Wirkung des Trypanblau vermindert wird.

Wenngleich also alle die angeführten Beweisversuche darauf hinzeigen, daß dem Chinin und seinen verwandten Derivaten sehr wahrscheinlich eine direkte Heilwirkung zugesprochen werden muß, welche, wie bei den meisten Infektionskrankheiten, durch den Wirtsorganismus eine mehr oder weniger ausgeprägte Unterstützung erfährt, so sagen jedoch alle diese Befunde über die intimere Wirkungsweise nichts aus.

Fluoreszenz

Die Tatsache, daß Chinin oder Hydrochinin Protoplasmagifte sind, bedeutet für die Malariawirkung gar nichts, denn es existieren noch sehr viele organische Protoplasmagifte, welche keinerlei Effekt auf die Plasmodien aufzuweisen haben. *Mannaberg* (1897) hatte versucht, einen Zusammenhang zwischen der Fluoreszenzfähigkeit der wirksamen Chinaalkaloide und ihrer malariciden Wirkung zu konstruieren, aber diese Anschauung wurde nicht weiter beachtet. Später hat dann *Hassko* jeden Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und Wirkung abgelehnt, aber *Oesterlin* (24—26) kam neuerdings auf Grund eingehender spektrographischer Studien zu dem Ergebnis, daß doch solche Beziehungen vorhanden sein können. Seine Fluoreszenzmessungen erstrecken sich auf folgende Chinaalkaloide: Chinin, Chinidin, Hydrochinin, 5-Chlorhydrochinin, Chiteninäthylester, Chinindibromid, Optochin, Dehydrochinin, Hydrochlorchinin, Cinchonin, Hydrocupreinchinolyl-8-methyläther, 6-Aminohexahydrocinchonin, Hexahydrocinchoninharnstoff und Chinen. Seine Fluoreszenzmessungen, die in einer Lösung von $p_H = 6$ durchgeführt wurden, ergaben, daß die Emissionen der drei ersten Alkaloide keine Unterschiede aufwiesen. Wenn auch die Gestalt der Kurven, die Höhe des Maximums und die Breite der Emissionen bei den einzelnen Stoffen gewisse Schwankungen ergeben hatten, so war jedoch die sehr auffallende Tatsache vorhanden, daß alle wirksamen Körper ein weitgehend übereinstimmendes Maximum im blauen Gebiete, bei 450μ , besitzen. Die nicht wirksamen Stoffe dagegen waren entweder

ohne Fluoreszenzvermögen, wie das Aminohexahydrocinchonin, oder die Emission war in ein anderes Wellengebiet verschoben. Eine Ausnahme bildete das Chinin, welches zwar die notwendige Fluoreszenz besaß, aber bekanntlich nicht malaricid ist. Da diesem Stoff die alkoholische Gruppe fehlt, glaubt *Oesterlin*, diesen Versager auf die veränderte Struktur zurückführen zu können.

Wieweit diese Fluoreszenzhypothese *Oesterlins* Lebensberechtigung besitzt, ist schwer zu sagen. Irgendwelche entgegengesetzten Befunde sind nicht erschienen. Aber es ist selbstverständlich, daß die Basizität und das Fluoreszenzvermögen allein die wirksamen Faktoren nicht ausmachen können, sondern daß noch weitere Eigenschaften der Substanzen hinzutreten müssen, welche sicherlich nicht bloß in der Löslichkeit, Diffusionsfähigkeit und in der Verteilung der Substanz im Organismus begründet liegen können. Diese weiteren Faktoren aufzufinden und damit allmählich eine Loslösung von der alleinigen Betrachtungsweise der chemischen Struktur zu erzielen, dürfte die hauptsächlichste Aufgabe chemotherapeutischer Forschung gerade auf dem Malariagebiete sein, das noch sehr viele Aufgaben vor sich hat und im Vogelmalariatetest einen so ausgezeichneten Laboratoriumsnachweis besitzt.

Wie im biologischen Teile erörtert worden war, liegen bei der natürlichen Infektion verschiedene Entwicklungsformen der Parasiten im Organismus vor, nämlich die eingedrungenen Sporozoiten und deren erste Entwicklungsstadien, die Merozoiten. Anschließend die Gameten und die Schizonten. Die Frage, welche Stadien die Chinaalkaloide nun angreifen, konnte *Kikuth* auf Grund des von ihm geschaffenen Reisvogeltestes einwandfrei beantworten (27). Da bei der Infektion mit *Hämoproteus orizivora* nur die Gameten im peripheren Blute vorliegen und Chinin ohne jeden Einfluß auf die Reisfinkeninfektion ist, so schließt *Kikuth*, daß dem Chinin nur ein Einfluß auf die Schizonten zukommt, während die Gameten nicht davon beeinflusst werden.

Gameten-
wirkung;
Schizonten-
wirkung

Prophylaxeversuche an Kanarienvögeln, die mit aus Mücken isolierten Sporozoiten infiziert worden waren, haben ein völliges Versagen des Chinins und Hydrochinins (28) ergeben, so daß diese beiden wirksamsten Alkaloide auch auf jene Entwicklungsstufen ohne Effekt sein dürften. Auf Grund der geschilderten Ergebnisse kommt man also zu der eigentlich überraschenden Tatsache, daß das Protoplasmagift Chinin eine durchaus spezifische Wirkung besitzt, welche mit der Repulsionshypothese *Hegners* nicht vereinbar sein dürfte. Die Spezifität der Chininwirkung aber erschwert im letzten Grunde die Antwort auf die Frage nach dem Wirkungsmechanismus dieser Alkaloide, denn alle

Prophylaxe-
versuche

Messungen an Hefezellen und anderen Mikroorganismen, welche die stoffwechselhemmende Eigenschaft des Chinins demonstrieren, zeigen nur eine allgemeine Wirkungsbreite an, die in vitro vorhanden ist, in vivo aber einer Spezifität Platz gemacht hat.

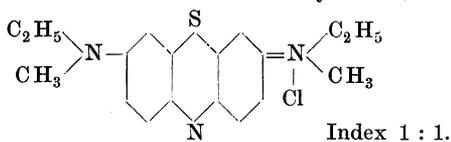
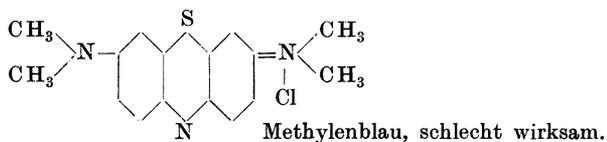
Literatur

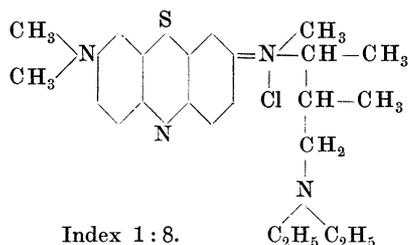
- 1) *Fischl, V.* u. *Schlossberger, H.*, Handb. d. Chemotherapie. Leipzig, Fischer, 1933/34.
- 2) *Giemsa, G.* u. *Oesterlin, M.*, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **64**, 57, 1931.
- 3) *Giemsa, G.*, *Weise, W.* u. *Tropp, C.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, 334, 1926.
- 4) *Giemsa, G.*, ebenda **39**, Beiheft 1, 62, 1926.
- 5) *Giemsa, G.*, Handb. d. Mikroorganismen **7**, 1061, 1930.
- 6) *Goodson* u. *Henry*, Quart. Journ. Pharm. **3**, 238, 1930; Pharm. Journ. **124**, 351, 1930.
- 7) *Goodson* u. *Macfie*, Biochem. Journ. **24**, 874, 1930.
- 8) *Giemsa, G.* u. *Halberkann, J.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **21**, 333, 1917.
- 9) *Giemsa, G.* u. *Halberkann, J.*, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **52**, 906, 1919.
- 10) *Charron, E.*, Rev. de méd. et d'hyg. trop. **25**, 59—61, 1933.
- 11) *Altman, A.*, Contribution à l'étude des médicaments de synthèse contre la malaria. Delft, Holland, 1935.
- 12) *Giemsa, G.* u. *Oesterlin, M.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **37**, Beiheft 4, 1933.
- 13) *Jakobs* u. *Heidelberger*, Journ. amer. chem. Soc. **41**, 2090, 1919.
- 14) *Oesterlin, M.*, Zeitschr. f. Hyg. **118**, 263, 1936.
- 15) *v. Braun* u. *Lemke*, Liebigs Ann. **478**, 178, 1930.
- 16) *Boyd, H.*, Amer. Journ. Hyg. **6**, 173, 1926.
- 17) *Giemsa, G.*, Riv. di Malariol. **12**, 1, 1933.
- 18) *Borchardt, W.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **34**, 360, 1930.
- 19) *Hegner, Shaw* u. *Manwell*, Amer. Journ. trop. Med. **7**, 279, 1927; **8**, 564, 1928.
- 20) *Warasi*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **38**, 222—232, 1934.
- 21) *Chopra, R. N.*, *Ganguly, S. K.* u. *Roy, A. C.*, Ind. Med. Gaz. **70**, 62, 1935.
- 22) *Nauck, E. G.* u. *Malamos, B.*, Klin. Wschr. **15**, 888—891, 1936.
- 23) *Kritschewski, L.* u. *Demidowa*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **84**, 14—21, 1934.
- 24) *Oesterlin, M.*, Klin. Wschr. **14**, 1682, 1935.
- 25) *Oesterlin, M.*, ebenda **15**, 957, 1936.
- 26) *Oesterlin, M.*, Zeitschr. f. Hyg. **118**, 263, 1936.
- 27) *Kikuth, W.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **127**, 172, 1932.
- 28) *Kikuth, W.*, Riv. di Malariol. **12**, 657, 1933.

b) Chinolinderivate

Die jahrhundertelange Vorherrschaft des Chinins beim Gebrauch als Malariaheilmittel hat durch die wissenschaftlichen Forschungen der I. G. Farbenindustrie in Elberfeld und die Auffindung synthetischer Heilmittel ein Ende gefunden. Während zahlreiche Chemotherapeuten und Chemiker immer noch mit dem Problem beschäftigt waren, die Struktur des Chinins und seiner verwandten Alkaloide so abzuwandeln, daß die malaricide Wirkung erhöht und die toxischen Qualitäten vermindert werden, ging eine enge Gemeinschaft von Forschern der genannten Werke den rein synthetischen Weg, der auch sehr bald zu einem überraschenden Erfolg führen sollte. Den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildete eine von *Mack* und *Fehrle* gemachte Beobachtung, daß 9-Halogenacridine mit Aminbasen, welche nicht Arylamine sind, malaricide Substanzen ergeben können. Der Chemotherapeut der I. G. Werke in Elberfeld, *Roehl* (1), vertrat nun den Standpunkt, daß die Wirkung des Chinins gesteigert werden könne, wenn die Basizität des Moleküls erhöht wird. Aber die Einführung eines basischen Restes in die ungesättigte Seitenkette ließ die Wirkung völlig erlöschen. So wurde allem Anschein nach für die weiteren Arbeiten das Methyleneblau herangezogen, jener bekannte Farbstoff, der von *Caro* 1876 entdeckt worden war und den *Ehrlich* als malaricid erkannt hatte. *Wingler* (2) stellte nun eine Reihe Methyleneblaufarbstoffe her, in welchen die Alkylreste verändert worden waren. Diese Veränderung erhöhte manchmal den chemotherapeutischen Index im Vogelmalariaversuch, wobei die besten Erfolge dann erzielt wurden, wenn die Basizität des Farbstoffes durch die Einführung einer basischen Kette weiterhin gesteigert worden war.

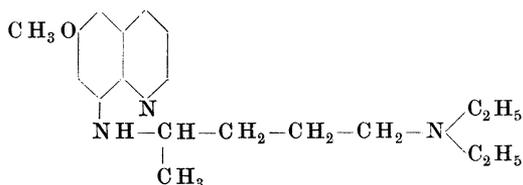
Das nun gefundene Prinzip der basischen Seitenkette wurde daraufhin auch bei anderen Farbstoffen erfolgreich benutzt und in einem weiteren Schritte schließlich auf die farblosen Chinolinderivate angewendet.





Dieser Entwicklungsgang zeigt also ganz deutlich, daß die Untersuchungen der Elberfelder Forscher durchaus nicht vom Chinin ausgegangen sind und sozusagen nur die eine Chininhälfte in Untersuchung nahmen. Aus den zahlreichen Produkten, die im Laufe der Studien hergestellt worden sind, wurde dann das Plasmochin ausgewählt, das neben günstigen chemotherapeutischen Qualitäten auch günstige pharmakologische Verhältnisse aufweist.

Plasmochin



Plasmochin.

Die Konstitution dieses ersten synthetischen Heilmittels von Bedeutung wurde im Jahre 1928 bekanntgegeben (3). Der Erfolg war derjenige, daß von allen Seiten eine rege Tätigkeit einsetzte, aus der Reihe der Chinoline noch bessere Produkte zu gewinnen, wobei, wie *Fischl* sich ausdrückt, ein erstaunlicher Mangel an Phantasie zu erkennen war (4), denn es war von vornherein anzunehmen, daß von seiten der Elberfelder Erfinder schon vor der Bekanntgabe der chemischen Struktur des Plasmochins der größte Teil der möglichen Varianten untersucht worden war. Dessenungeachtet wurden aber doch recht eingehende Studien isomerer und homologer Chinolinprodukte vorgenommen, die sich in zwei grundsätzlich verschiedene Derivate teilen lassen, nämlich 1. Variation der Stellung der Aminogruppe und 2. Variation der Seitenkette. Was die Variation der Aminogruppesubstitution betrifft, so hat diese sehr enttäuscht, denn andere wirksame Produkte als diejenigen des 8-Aminochinolins wurden in der Literatur nicht bekannt. Daher konzentrierte sich das Problem auf die Seitenkette und leistete hier

Erstaunliches, wenigstens was die Modulationsfähigkeit, aber nicht was den Erfolg betrifft.

Zum Verständnis dieser Forschungen muß vorher aber die Wirkungsweise des Plasmochins erörtert werden. Die Untersuchungen von *Collier* und *Krause* (3) an der spontanen Halteridieninfektion der Reisfinken mit Plasmochin haben zu erkennen gegeben, daß dieses Produkt die Infektion für einige Zeit zum scheinbaren Erlöschen bringen kann, und die nachfolgenden schon mehrfach erwähnten Studien *Kikuths* haben dann die Erklärung der Verhältnisse gebracht, welche darin zu suchen ist, daß das Plasmochin im Gegensatz zum Chinin die peripheren Formen der Halteridieninfektion, also die Gameten, destruiert. Dieser Befund wurde dann bei der klinischen Prüfung des Präparates durch *Mühlens* bestätigt, welcher die Gametocyten der *Tropica* selektiv geschädigt sah, während die Schizonten der *Tropica* nicht beeinflußt wurden. Dieser Befund deutet aber ganz klar darauf hin, daß die Wirkung des Plasmochins und des Chinins prinzipiell verschieden sein muß, trotz der manchmal betonten chemischen Ähnlichkeit.

Gameten-
wirkung

Die Nomenklatur dieser Plasmochinprodukte wird dadurch nicht unwesentlich verwickelt, daß von französischer Seite und auch von russischer das Plasmochin selbst, sowie einige Homologe und Kombinationspräparate in den Handel gebracht worden sind mit Bezeichnungen, die aus durchsichtigen Gründen sich an den Namen Plasmochin bzw. das später zu besprechende Atebrin anlehnen. So entsprechen die beiden französischen Präparate Praequine (Fourneau 915) und Quinacrine dem Plasmochin bzw. Atebrin. Das ebenfalls französische Präparat Rodoquine (Fourneau 710) gehört auch in die Plasmochinreihe, es unterscheidet sich nur durch die angefügte Seitenkette, die hier ein Diäthylaminopropylrest ist. Das Rodoquine ist genau so wirksam wie Plasmochin, aber es besitzt im Gegensatz zu diesem Einfluß auf das Zentralnervensystem. Ein Kombinationspräparat aus Quinacrine und Rodopréquine heißt Prémaline bzw. Rodénacrine. Das russische Plasmocid soll dann wieder mit Rhodoquine identisch sein, wie das Acrichin eine Nachahmung des Atebrins darstellt. *Schulemann* hat sich über diese Studien der russischen und französischen Industrie und der ihr angegliederten Forscher vor zwei Jahren aufklärend geäußert (5).

Ausländische
Präparate

Variationen der basischen Seitenkette hat z. B. *Tate* und *Vincent* (6) vorgenommen, die an Stelle der Diäthylaminopropylgruppe die Amino- propylgruppe setzten. Aber der Übergang der tertiären Base in die primäre Base brachte nur einen Rückgang der malariciden Qualitäten

Variationen
der Seiten-
kette

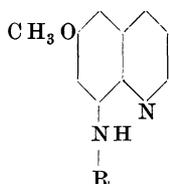
und ein Sinken des chemotherapeutischen Index von 1 : 30 beim Plasmochin auf 1 : 16 bei den genannten Präparaten. Auch *Kritschewski* und *Sternberg* (7) haben sich mit solchen Varianten abgegeben, wobei sie die Feststellung machen, daß die 6-Methoxygruppe des Chinolinkernes auch durch die Methylgruppe ersetzt werden kann, ein Befund, den weder *Fourneau* noch *Oesterlin* bestätigen können. Besonders ausführlich und zusammenfassend sind die Publikationen *Fourneaus* (8), der sich mit diesen Plasmochinanalogen recht eingehend befaßt hat und dabei zu eigentümlichen Gesetzmäßigkeiten kam. Durch sukzessive Verlängerung der Seitenkette wird die malaricide Fähigkeit der 6-Methoxy-8-aminochinolinderivate oszillierend verändert, derart, daß, eine unverzweigte Kette vorausgesetzt, jene mit einer geraden Anzahl Kohlenstoffatome weniger wirksam ist als die andere mit einer ungeraden. So sind die Indizes der Derivate des 6-Methoxy-8-aminochinolins mit gerader Diäthylaminoalkylseitenkette mit 2, 3, 4 oder 5 Kohlenstoffatomen 1 : 40, 1, 100, 1 : 20 und 1 : 150. Analog liegen die Verhältnisse, wenn die Methoxylgruppe im Chinolinkern durch Wasserstoff ersetzt ist. Diese Oszillation hört allerdings zwischen 5 und 6 Kohlenstoffatomen auf. Folgende Tabelle gibt die genaueren Daten an, wobei die in der Indexspalte in Klammern angegebenen Zahlen die Verzögerungstage der kleinsten Dosis anzeigen.

Fourneau Nr.	Seitenkette im 6-Methoxy-8-aminochinolin	Index	Max. Dosis in g
574	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	1 : 100 (2)	0,001
765	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	1 : 10 (6)	0,00016
735	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	1 : 150 (5)	0,0004
794	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	1 : 150 (2)	0,0006

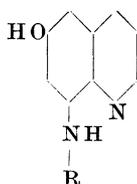
Variationen
im Kern

Wird die Methoxylgruppe im Präparat 574 durch die OH-Gruppe ersetzt, so wird naturgemäß die Labilität des Moleküls weiterhin sehr erhöht. Die Maximaldosis dieses Präparates (772) liegt in der gleichen Größenordnung, nämlich bei 0,0004, und der Index ist überraschend hoch, nämlich 1 : 40. Ganz anderen Einfluß dagegen äußerst der Ersatz dieser Methoxylgruppe durch die Methylgruppe und die Nitrogruppe, in beiden Fällen wird die Wirkung 0, eine unerklärliche Erscheinung in Anbetracht der „Neutralität“ der Methylgruppe in diesem Molekülverbande. Besonders verwickelt dagegen erscheint die Beobachtung

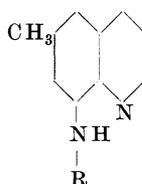
Fourneaus, daß der Eintritt einer Aminogruppe neben die Methoxylgruppe, also in 5-Stellung des Chinolinkernes, die Wirkung aufhebt, während das gleiche Aminoderivat ohne Methoxylgruppe noch einen Index von 1:10 besitzt. Die Formelbilder veranschaulichen diese Zusammenhänge übersichtlicher:



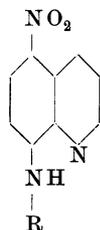
Präparat 574,
Index 1:100.



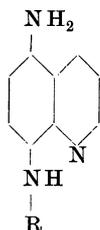
Präparat 772,
Index 1:40.



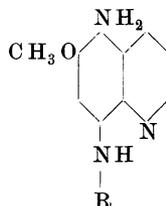
Präparat 740,
Index 0.



Präparat 774,
Index 0.



Präparat 775,
Index 1:10.



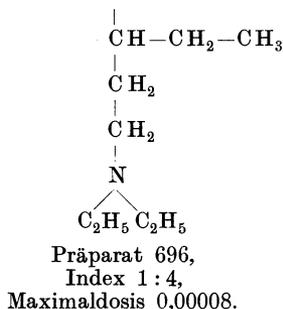
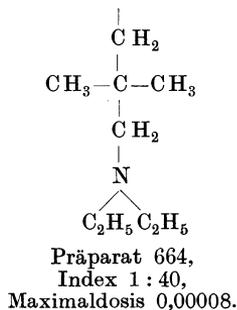
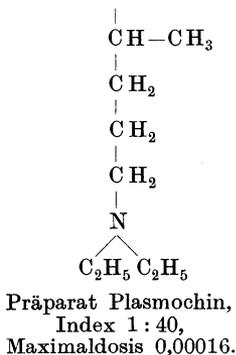
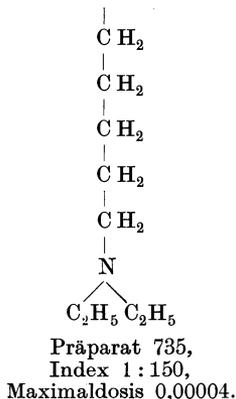
Präparat 783,
Index 0.

Die Gruppe R ist hier immer $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} < \text{C}_2\text{H}_5 \\ > \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$

Wird im Präparat mit der 4-Kohlenstoffseitenkette die Methoxylgruppe überhaupt ganz weggelassen, so resultiert ein Index von 1:10, also genau so hoch, wie im Präparat mit der Methoxylgruppe, aber beim Fourneau 735, das die Methoxylgruppe zusammen mit einer 5er-Kette enthält, tritt der Verlust der Methoxylgruppe durch ein Sinken des Index von 1:150 auf 1:40 zutage.

Genau so unregelmäßig und unübersichtlich, wie der Einfluß der Chinolinsubstituenten tritt auch die Funktion der Seitenkette dann in Erscheinung, wenn man gerade Ketten neben verzweigten Ketten betrachtet. Das Fourneau 710 enthält die gerade 3er-Kette und besitzt einen Index von 1:100, während das Fourneau 776 mit verzweigter Kette nur einen solchen von 1:10 aufweist, aber bei der 4er-Kette bleibt der Index von 1:10 durch die Abzweigung bestehen. Die 5er-Kette läßt noch mehr Variationen zu, die alle hergestellt worden sind:

6-Methoxy-8-aminochinolin mit:



Die
Präparate
von Altman

Fourneau (9), sowie *Bovet* und *Demanche* (10), *Bovet* und *Altman* (11) und *Altman* allein haben sich mit noch längeren Seitenketten im 6-Methoxy-8-aminochinolin beschäftigt und diese Kette bis auf 11 Kohlenstoffatome verlängert. Am Kanarienvogel mit *Plasmodium relictum* und am Reisfinken mit *Hämoproteus orizivorae* glauben diese Autoren konstatieren zu können, daß bei diesen höheren Plasmochin homologen die Wirkung der Chininwirkung wieder nähergebracht werden kann, d. h. daß die spezifische Gametenwirkung des Plasmochins in eine gemischte Wirkung auf Gameten und Schizonten verwandelt wird. *Bovet* (9) schließt eine kombinierte Wirkung daraus, daß der chemotherapeutische Index beim Reisfinken wieder nachgelassen hat, während jener beim Kanarienvogel erhöht bleibt. Da Plasmochin einen hohen Index beim Reisfinken wie beim Kanarienvogel besitzt, Chinin dagegen nur einen solchen beim Kanarienvogel, so liegt demzufolge die Wirkung dieser höheren Homologen zwischen einer Plasmochin und einer Chinin-

reaktionsweise. Allerdings ist auch mit den höchsten Dosen keine völlige Sterilisierung der Reisfinken zu erzielen, wie dies *Kikuth* mit einem wirksamen Gemisch aus Plasmochin und Atebrin, den typischen Schizonten- und Gametenmitteln, gelungen war. Aus den recht eingehenden Studien von Altman (11) geht jedenfalls hervor, daß sich eine Verlängerung der Seitenkette hinsichtlich des chemotherapeutischen Index beim Kanarienvogel sehr vorteilhaft auswirkt, indem sich dieser von 1 : 30 beim Plasmochin auf 1 : 1000 bei der 7er-Kette erhöht. Die nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über diese Resultate, wobei bemerkt sei, daß die am 6-Methoxy-8-aminochinolin angefügte Kette keine Verzweigungen aufweist.

Seitenkette	Vogelart	Maximaldosis in mg	Index
(CH ₂) ₂	Kanarien	1,5	1 : 6
	Reisfinken	—	1 : 37,5
(CH ₂) ₃	Kanarien	1,35	1 : 27
	Reisfinken	0,6	1 : 100
(CH ₂) ₄	Kanarien	0,66	1 : 11
	Reisfinken	0,16	1 : 20
(CH ₂) ₅	Kanarien	0,3	1 : 30
	Reisfinken	0,4	1 : 150
(CH ₂) ₆	Kanarien	—	—
	Reisfinken	0,6	1 : 150
(CH ₂) ₇	Kanarien	5,0	1 : 1000
	Reisfinken	2,5—3,0	1 : 166
(CH ₂) ₈	Kanarien	2,5	1 : 500
	Reisfinken	3,5	1 : 175
(CH ₂) ₉	Kanarien	3,5	1 : 700
	Reisfinken	4,5	1 : 180
(CH ₂) ₁₁	Kanarien	2,0	1 : 100
		6,0	1 : 10

Auffallend bei diesen Studien ist sicherlich der Befund, daß die Toxizität der Substanzen zwischen der 6er- und der 7er-Kette sprunghaft abnimmt und dann auch bei den höheren Homologen ziemlich bestehen bleibt. Ob diese Erscheinung mit der Methämoglobinbildung zusammenhängt, welche das Plasmochin und seine verwandten Produkte in größeren Dosen verursachen können und welche am besten bei der Katze studiert werden kann, ist nicht bekannt, da sich die genannten Autoren über diesen Punkt nicht näher äußern. Immerhin ist eine solche

Verschiebung der toxischen Qualität durchaus denkbar, da sich das Rhodoquine nach den Angaben von *Peter* (13) ebenfalls in dieser Beziehung vom Plasmochin unterscheidet.

Schließlich sollen noch die von *Collier*, *Krause* und *Warstadt* laboratoriumsmäßig und klinisch geprüften Chinolinderivate R. 118 und R. 123 genannt sein, welche von *Rothmann* und *Fricker* synthetisiert worden waren (14). Die chemische Konstitution dieser Produkte ist nie bekanntgegeben worden, aber es handelt sich allem Anscheine nach ebenfalls um Derivate des 6-Methoxychinolins. *Sternberg* hat die beiden Präparate auch beim Reisfinken geprüft und hier nur eine geringe Wirkung feststellen können. Da der Index beim Kanarienvogel 1 : 250 beträgt, so liegen also hier analoge Verhältnisse vor, wie beim Präparat von *Fourneau* und *Bovet*, so daß dem *Rothmanns*chen Produkte eine Gameten- und Schizontenwirkung zugeschrieben werden könnte (15).

Ander
Chinolin-
derivate

Anderer Chinolinderivate wurden in zahlreichster Menge hergestellt, aber über ihre chemotherapeutische Wirkung wurde kaum Material veröffentlicht, so daß anzunehmen ist, daß hierbei keine wertvollen Funde gemacht worden sind. *John* und *Glowazky* (16) beschreiben einige 2-Phenylchinoline, von denen das 4-Acetamino-, 4-Amino-6-äthoxy- und das 3-Aminojodäthylat eine schwache Wirkung besaßen. Der Befund des letzteren Präparates erscheint interessant, weil das 6-Methoxy-8-aminochinolin, das ebenfalls eine schwache Wirkung im Malaria-versuch aufweist, durch den Übergang in das Chinoliniumsalz seine Wirkung verliert (*Oesterlin*, unveröffentlicht). Auch *Kermack* und *Smith* (17) stellen Derivate des 4-Aminochinolins dar, aber wie es scheint ohne chemotherapeutischen Erfolg.

Oesterlin (unveröffentlicht) hat sich ebenfalls mit solchen Varianten des Chinolins beschäftigt, wobei sich für orientierende Versuche die einfache Seitenkette mit zwei Kohlenstoffatomen als leicht zugänglich und daher für derartige Vergleichsresultate recht zweckmäßig erwiesen hat. Zur Verabreichung gelangte immer die Maximaldosis bei oraler Gabe, und zwar an sechs aufeinanderfolgenden Tagen. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, besitzt schon das einfache 6-Methoxy-8-aminochinolin eine schwache Wirkung, welche durch die Einführung der Seitenkette erhöht wird. Die Einfügung einer Methylgruppe in 2-Stellung, also die Verwendung eines Chinaldins vermindert die malariciden Qualitäten bedeutend, dies tritt jedoch bei dem methoxylfreien Präparat nicht hervor. Dimethylchinoline ohne Methoxylgruppe dagegen, auch solche, deren Aminogruppe in 5- oder 6-Stellung sich befindet, waren alle völlig wirkungslos.

Substitutionen im Chinolinkern	Seitenkette	Verzögerungstage
6-Methoxy-8-aminochinolin . . .	ohne	3 (1,0)
6-Methoxy-8-aminochinolin . . .	mit	19—22 (0,5)
2-Methyl-6-methoxy-8-aminochinolin	„	7 (0,5)
8-Aminochinolin	„	14 (5,0)
2-Methyl-8-aminochinolin	„	12—13 (2,0)
6-Methyl-8-aminochinolin	„	0 (1,0)
2, 6-Dimethyl-8-aminochinolin	„	0 (0,5)
2, 5-Dimethyl-8-aminochinolin	„	0 (0,5)
5, 6-Dimethyl-8-aminochinolin	„	0 (3,0)
5, 8-Dimethyl-5-aminochinolin	„	0 (4,0)
5, 8-Dimethyl-6-aminochinolin	„	0 (4,0)

Die in der letzten Spalte in Klammern beigefügten Zahlen geben die Dosierungen in mg an, die jeweils sechsmal verabreicht worden waren.

Irgendeine Regelmäßigkeit ist hier genau so wenig wie bei den Untersuchungen *Fourneaus* herauszulesen, wengleich gesagt werden muß, daß im Hinblick auf die in der Chininreihe angeführte Fluoreszenz-Seite 248
hypothese sich einzelne Produkte sehr stark unterscheiden. Allerdings läßt sich auch aus diesem rein physikalischen Verhalten der Fluoreszenz kein übereinstimmendes Bild gewinnen. Über die Reaktionsweise all der genannten Chinolinderivate soll im Zusammenhang mit den Farbstoffen Seite 266
der Methylenblaurreihe weiter diskutiert werden.

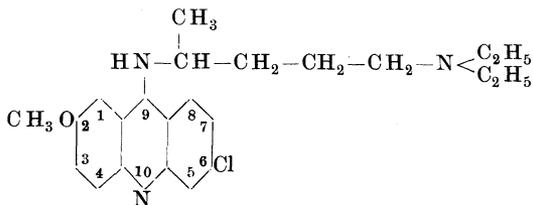
Literatur

- 1) *Schönhöfer, F.*, Medizin und Chemie, Bd. 1, S. 207, 1933. Leverkusen.
- 2) *Wingler, A.*, Medizin und Chemie, Bd. 2, S. 233, 1935. Leverkusen.
- 3) *Schulemann, Schönhöfer, Wingler*, Abhandl. Auslandskde. Hamburg **26**, 507, 1927.
- 4) *Fischl, V.*, Ergebn. d. Hyg. **17**, 350, 1935.
- 5) *Schulemann, W.*, Dtsch. med. Wschr. **61**, 315, 1935.
- 6) *Tate u. Vincent*, Parasitology **25**, 411—427, 1933.
- 7) *Kritschewski u. Sternberg*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **80**, 438—439, 1933.
- 8) *Fourneau, Tréfouél, Bovet u. Benoit*, Ann. Institut. Pasteur. **46**, 154, 1931; **50**, 731, 1933.
- 9) *Fourneau, Bovet, Demanche*, ebenda **51**, 528, 1933.
- 10) *Bovet u. Demanche*, Bull. soc. path. exot. **27**, Nr. 3, 1934.
- 11) *Bovet u. Altman*, ebenda **27**, 236—242, 729—730, 1934.
- 12) *Altman, R. F. A.*, Contribution a l'étude des médicaments de synthese contre la malaria. Delft, Holland, 1935.
- 13) *Peter, F. M.*, Ergebn. d. Hyg. **19**, 88, 1937.
- 14) *Collier, Krause, Warstadt*, Zeitschr. f. Hyg. **112**, 527 und 534, 1931.

- 15) *Sternberg, J.*, Zeitschr. f. Hyg. **116**, 1—3, 1934.
- 16) *John, H.* u. *Glowazky, F.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **78**, 280, 1933.
- 17) *Kermack, W. O.* u. *Smith, J. F.*, Journ. Chem. Soc. London **1931**, 3089—3096 und 3096—3104.
- 18) *Magidson* u. Mitarbeiter, Arch. Pharmac. **271**, 359 u. 569, 1933; **272**, 74, 1934; **273**, 320, 1935.

c) Acridinfarbstoffe

Während die meisten Laboratorien damit beschäftigt waren, die Erfolge, welche mit der Auffindung des Plasmochins verknüpft waren, durch Vervollkommnung der Chinolinchemie zu übertrumpfen, brachte das Laboratorium der I. G. Farbenindustrie in Elberfeld ein neues Malariaheilmittel zur Durchprüfung heraus, welches in die Acridinreihe einzuordnen ist. Dieses von *Mietsch* und *Maus* synthetisierte Präparat (1), das anfangs unter dem Namen Erion klinisch untersucht und nachher unter der Bezeichnung Atebrin bekannt wurde, stellt einen gelben Farbstoff dar, der, wie die meisten Acridinfarbstoffe, eine sehr lebhaft Fluoreszenz aufweist.



Nachweis
des Atebrins

Auf dieser Fähigkeit der Fluoreszenz beruhen die meisten Methoden, welche die Atebrinausscheidung aus dem Organismus näher studierten. Während nämlich das Plasmochin nur zum allerkleinsten Teile unverändert im Harn wieder erscheint — was mit der Labilität der Konfiguration zusammenhängt —, wird das Atebrin längere Zeit im Organismus zurückgehalten und daher langsam wieder ausgeschieden, wobei allerdings die Anfangsausscheidungen am größten sind (2). *Hecht* hat diese Bestimmungsmethode nun soweit ausgebaut, daß in 10 g Organ 0,5 γ Atebrin bestimmt werden können, was einem Verhältnis von 1 : 2 Mill. entspricht. Im Gegensatz zum Plasmochin ist Atebrin pharmakologisch wesentlich indifferent, es ruft keine Methämoglobinbildung hervor und verhält sich hinsichtlich seiner Giftwirkung wenig charakteristisch. Die pharmakologischen Erscheinungen lassen auf einen zentralnervösen

Angriffspunkt schließen. Der Farbstoff wird nach den Studien von *Hecht* (2) vorzugsweise in Lunge, Leber, Milz und Niere gespeichert, wobei diese Verteilung von der Applikationsweise abhängt. Später tritt dann natürlich ein Ausgleich ein, so daß die Niere zur Zeit der Ausscheidung immer den größten Atebringehalt aufweist, unabhängig von der Art der Verabreichung. Besonders auffallend ist die Verfärbung der Haut, welche nach den Untersuchungen von *Sioli* durch eine Ablagerung des Farbstoffes in der Subcutis veranlaßt ist. Trotz der fluoreszierenden Eigenschaften besitzt aber das Atebrin keinerlei photosensibilisierende Wirkung, so daß Höhen Sonnenbestrahlung oder reichliche Sonnenbäder ohne irgendwelche Schäden genommen werden können.

Was die chemotherapeutische Wirkung des Atebrins betrifft, so liegen die ersten Versuche hierüber von *Kikuth* vor, der feststellte, daß die Atebrinwirkung ungefähr viermal stärker ist wie diejenige des Chinins. Während beim Plasmochin oft 40 und mehr Verzögerungstage im Kanarienvogelversuch resultieren, ja nicht selten der Parasitenbefund erst durch Blutübertragung auf gesunde Vögel einwandfrei erbracht werden kann, liegen die Verhältnisse beim Atebrin scheinbar ungünstiger, da bei diesem keine so ausgeprägte Wirkungsstärke zum Vorschein kommt. Da das Atebrin nach den Resultaten von *Kikuth* beim Reisfinken ohne Wirkung ist, wie das Chinin, so schließt *Kikuth*, daß diese beiden Produkte, Atebrin und Chinin, Schizontenmittel sind. Die Aufteilung des chemotherapeutischen Angriffs in die Gametenwirkung des Plasmochins und die Schizontenwirkung des Atebrins (oder Chinins) ermöglicht eine besonders intensive Kombinationsbehandlung entweder mit Plasmochin-Atebrin oder Plasmochin-Chinin. Allerdings darf nur das letztgenannte Gemisch gemeinsam gegeben werden, beim erstgenannten treten in der Humanmedizin leicht Magenerscheinungen auf. *Kikuth* hat die Wirksamkeit einer solchen Kombinationsbehandlung deutlich zu demonstrieren verstanden: es gelang ihm, durch eine Plasmochin-Atebrinbehandlung die völlige Ausheilung der Reisfinken zu erzielen, was weder mit dem einen, noch mit dem anderen Medikament allein möglich ist.

Schizonten-
wirkung

Schließlich sollen auch noch die Versuche von *Nauck* (3) erwähnt sein, der bei mit *Plasmodium knowlesi* infizierten Affen eine bedeutend raschere Wirkung des Atebrins gegenüber derjenigen des Chinins sah. Auf Einzelheiten solcher Affenmalariaversuche kann hier nicht eingegangen werden; *Nauck* und *Malamos* (4) haben die Literatur hierüber sorgfältig zusammengestellt.

Variationen
der
Seitenkette

So wie es hauptsächlich französische Arbeiten waren, die sich mit den Variationen des Plasmochins beschäftigt haben, so haben sich russische Forscher mit dem Problem der Malariawirkung der Acridine abgegeben. Da sich vor allem die Substanzen mit Substituenten in der 9-Stellung als wirksam herausgestellt hatten, so war auch hier die Problemstellung an und für sich recht einfach: Variation des Akridinanteils und Variation der in der 9-Stellung vorhandenen Seitenkette. *Magidson* hat seine Ergebnisse darüber vor einem Jahre publiziert (5).

Seite 254

Was die sukzessive Verlängerung der Seitenkette im Moleküle des Atebrins betrifft, also im Chlormethoxyacridin, so resultiert hierdurch eine Oszillation des Index wie bei den Chinolinen nicht.

Seitenkette	Index
$-\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1 : 8
$-\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1 : 15
$-\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1 : 20
$-\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1 : 6

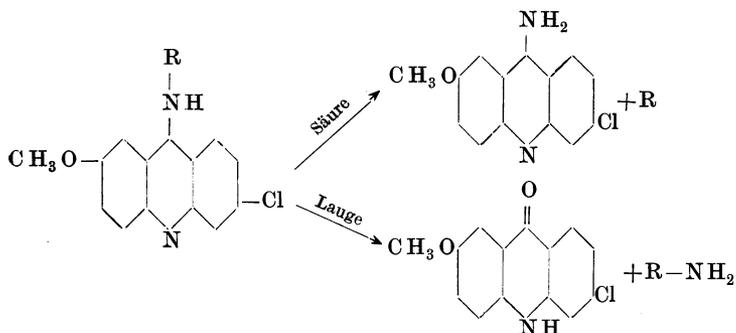
Unterbricht man die Kohlenwasserstoffkette durch eine alkoholische Gruppe im Rest $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{N}=(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, so sinkt der Index der 3er-Kette von 1 : 15 auf 1 : 6. Allerdings ist das keine feststehende Regel, sondern diese Minderung tritt nur auf, wenn das Chlor im Acridinkern sitzt. Wird dagegen in die 7-Stellung eine Nitrogruppe eingeführt, an Stelle des Chlors in 6-Stellung, so wirkt die alkoholische Gruppe wirkungssteigernd, der Index erhöht sich von 1 : 2,5 bei der normalen Kette auf 1 : 4 bei der Kette mit Hydroxylgruppe. Fehlt dagegen die Substitution in 6-Stellung (Chlor) oder in 7-Stellung (Nitro), so besitzt das Produkt überhaupt keine Malariawirkung im Vogelversuch mehr. Ebenso verhält es sich, wenn die Nitrogruppe nicht in 7-Stellung, sondern in 6-Stellung substituiert ist.

Variationen
im Kern

Was den Ersatz der Methoxylgruppe betrifft, so haben sich auch hier, wie beim Chinin und beim Plasmochin, Erhöhungen des Molekulargewichtes nur nachteilig ausgewirkt. Das 2-Methoxy-6-Chloracridin mit normaler 3er-Kette besitzt einen Index von 1 : 15; das entsprechende Äthoxyprodukt nur einen solchen von 1 : 7,5. Weist das Molekül die normale 4er-Kette auf, so hat die Methoxylverbindung einen Index von 1 : 20; die Äthoxylverbindung einen solchen von 1 : 11,5. Ersetzt man schließlich die Methoxylgruppe durch die Methylgruppe, so sinkt der Index noch weiter, auf 1 : 4 (beim Plasmochin hört die Wirkung dagegen völlig auf). Auch die Einführung einer 2-Methoxylgruppe ist

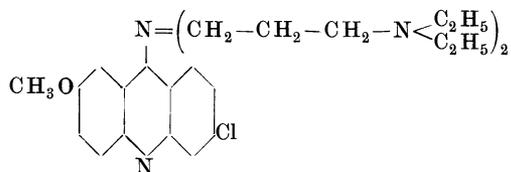
nachteilig, denn das 2, 3-Dimethoxy-6-Chloracridin mit der 3er-Kette ist völlig unwirksam. *Magidson* bringt die Funktion der Methoxylgruppe mit der Tatsache in Zusammenhang, daß das Atebrin teilweise als 2-Oxyacridon ausgeschieden wird. Das würde aber darauf hindeuten, daß *Magidson* nicht das Atebrin selbst, sondern ein Umwandlungsprodukt für das wirksame Agens hält, aber dafür liegen keine Anhaltspunkte vor. Auch Abzweigungen in der Seitenkette haben sich nach diesen Studien von *Magidson* als unzweckmäßig erwiesen, denn das 2-Methoxy-6-Chloracridin mit der 4er-Kette besitzt den Index 1 : 20; ist die Kette verzweigt, so sinkt derselbe auf 1 : 6,6. Anders allerdings verhält sich wieder die 5er-Kette, denn hier wird der Index von 1 : 6 durch die Abzweigung (im Atebrin) auf 1 : 15 erhöht.

Im weiteren Verlauf ihrer Studien haben dann *Magidson* und *Trawin* (6) die Chlorgruppe durch die chemisch ähnliche Cyangruppe ersetzt und dadurch ebenfalls ein malaricides Acridinderivat erhalten. Allerdings ist die Wirkung etwas schwächer, wie beim Chlorderivat, wenn eine 3er-Kette vorliegt. Das Atebrinanalogen dagegen, das also an Stelle des Cl den Cyanrest enthält, soll sogar einen höheren Index besitzen, welcher auf einer verminderten Giftigkeit des Präparats beruht. Der Ersatz der Methoxylgruppe durch eine Merkapto-Gruppe dagegen hatte eine Steigerung der Toxizität und eine Verminderung der Wirkung zur Folge, so daß der Index auf 1 : 2,8 absank. *Magidson* führt diese Verminderung der Wirkung auf die leichtere Oxydation der Gruppe $-SCH_3$ zurück. Schließlich soll noch erwähnt sein, daß das Atebrin und alle anderen in 9-Stellung mit basischen Resten substituierten sich unter Abspaltung dieser basischen Gruppe unter dem Einfluß von Säure derart zerlegen, daß 9-Aminoderivate entstehen. Durch längeres Kochen in neutraler Lösung dagegen entstehen Acridone.



Zersetzung
des Atebrins

Besonders leicht hydrolysierbar hat *Magidson* die folgende Verbindung gefunden:



Wie *Hecht* (2) bei seinen Untersuchungen zur Bestimmung des Atebrins festgestellt hat, verläuft diese Abspaltung des basischen Restes unter der Einwirkung von starker Lauge dagegen nicht sehr rasch.

Schließlich haben sich auch *Goodall* und *Kermack* (7) mit ähnlichen Untersuchungen, wie *Magidson*, beschäftigt und u. a. auch neue Wege zur Synthese versucht, aber ihre Studien haben nicht viel Bemerkenswertes gebracht. Nach ihren Befunden besitzen Acridine mit basischen Seitenketten, welche in 2-Stellung einen Alkylrest tragen, keine fluoreszierenden Eigenschaften mehr. *Magidson*, der solche Produkte ebenfalls hergestellt hat, schreibt über deren Wirkung allerdings nichts.

Wirkungs-
mechanis-
mus

Über den Wirkungsmechanismus der Acridinfarbstoffe ist nichts weiteres bekanntgeworden. *Kikuth* und *Giovannola* haben bei ihren Prophylaxeversuchen die Feststellung gemacht, daß keinem der bisherigen Malariamittel, weder dem Chinin, noch dem Plasmochin oder dem Atebrin eine prophylaktische Wirkung zugeschrieben werden kann, wengleich das Atebrin eine verzögernde Wirkung auf den Infektionsverlauf geäußert hat. Dieser Effekt wird aber wahrscheinlich durch die langsame Ausscheidung des Präparates bedingt (8). Wie schon im biologischen Teile des Buches erwähnt ist, läßt sich wohl eine teilweise Festigung der Plasmodien gegen Plasmochin und gegen Chinin erzielen, während eine solche gegen Atebrin versagt. Aber die Tatsache, daß weder die Blockierung des R. E. S. noch die Splenektomie einen Einfluß auf die Abheilung der Affenmalaria mit Atebrin aufweist, deutet darauf hin, daß auch diesem Medikament eine mehr direkt gerichtete Wirkung zugeschrieben werden darf. Bei den schon früher mehrfach erwähnten fluoreszenz-spektrographischen Messungen hat *Oesterlin* die Feststellung gemacht, daß die Emission des Atebrins ebenfalls wie die des Chinins und Plasmochins im blauen Gebiete liegt und ein ähnliches Maximum besitzt, wie die Emission der beiden anderen Heilmittel. Daß trotzdem die Fluoreszenzfarbe des Atebrins ganz anders aussieht wie diejenige des Chinins liegt daran, daß die Atebrinfluoreszenz einen bedeutenden Anteil im grünen Gebiete besitzt, also ein viel breiteres Maximum auf-

139
Seite 143
165

zeigt, wie das Chinin. Da er keine anderen wirksamen und unwirksamen Acridinfarbstoffe untersucht hat, so läßt der Befund *Oesterlin's* vorläufig keine weitere Deutung in dieser Richtung zu.

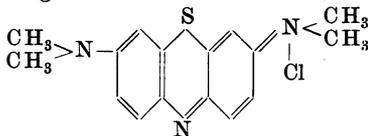
Übrigens soll noch erwähnt sein, daß das Malariaheilmittel Tebetren, das ebenfalls gelb aussieht, aus Hydrochinin oder Chinin und einem Acridinderivat besteht (9). Seine malaricide Fähigkeit gründet sich aber einzig und allein auf seinen Alkaloidgehalt, hat also mit einem Fortschritt nichts zu tun.

Literatur

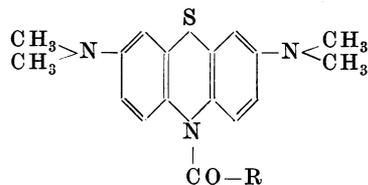
- 1) *Mietsch* u. *Maus*, Klin. Wschr. **1933**, 1276.
- 2) *Hecht*, G., Naunyn-Schmiedebergs Arch. **183**, 87—105, 1936.
- 3) *Nauck*, E. G., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **38**, 313, 1934.
- 4) *Nauck*, E. G. u. *Malamos*, B., Centralbl. f. Bakt., Referate, **117**, 193 und 241, 1935.
- 5) *Magidson* u. *Grigorowsky*, Ber. d. Dtsch. chem. Ges. **69**, 396, 1936.
- 6) *Magidson* u. *Trawin*, ebenda **69**, 537, 1936.
- 7) *Goodson*, R. u. *Kermack*, O., Journ. chem. Soc. London **1936**, 1546.
- 8) *Kikuth* u. *Giovannola*, Riv. di Malariol. **12**, 657, 1933.
- 9) *Chopra*, N. u. *Ganguli*, K. Ind. Med. Gaz. **70**, 313—320 und 362—366, 1935.

d) Übrige Produkte

Die geschichtliche Entwicklung des Plasmochins war, wie ausgeführt worden ist, vom Methylenblau ausgegangen. Dieses von *Ehrlich* als malaricid erkannte Produkt wird auch noch heute, allerdings nur als Kombinationspräparat meist mit Arsenverbindungen, zur Malaria-behandlung benutzt, wengleich sich seine Heilkraft nur auf die Malaria quartana beschränkt. Im Vogelversuch weisen maximale Dosen dieses Farbstoffes nur einige wenige Verzögerungstage auf, so daß seine Wirkung auch hier nur mäßig zum Ausdruck gelangt. *Oesterlin* und *Giemsa* (unveröffentlicht) hatten schon früher versucht, die Wirkung zu erhöhen und den Farbcharakter des Präparates zu beseitigen, indem sie die Leukobase mit Essigsäureanhydrid oder Benzoylchlorid behandelten und so zu den farblosen Acylprodukten des Dihydromethylenblaus gelangten.



Methylenblau.



Acyl-dihydromethylenblau.

Methylen-
blau

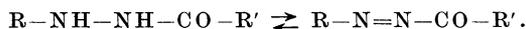
Wirkung
u. Redox

Aber diese Stoffe waren ohne Malariawirkung. In Anbetracht der Tatsache, daß Methylenblau die Atmung der Erythrocyten fördert und den Stoffwechsel dieser Elemente nach der Atmungsseite hin verschiebt (1), welcher Vorgang aufs engste mit dem Redoxpotential des Methylenblauen verbunden ist, untersuchte nun *Oesterlin* weiterhin andere Farbstoffe, welche zwar konstitutionell nicht mit Methylenblau übereinstimmten, aber alle ähnliche Redoxwerte besaßen. Wenn die Malaricidie des Methylenblauen mit dieser biologischen Funktion verknüpft sein sollte, dann mußten auch diese Farbstoffe einen Effekt aufweisen. Diese Überlegung brachte in der Tat den gewünschten Erfolg. In der folgenden Tabelle sind die benutzten Körper sowie ihre Redoxwerte bei p_H 7,0 und ihr malaricider Effekt im Vogelmalariaversuch aufgezeichnet. Die Applikation geschah intramuskulär, und zwar vom Tage der Infektion an, im ganzen sechsmal. Die angegebenen Verzögerungstage bedeuten die extremen Werte von vier Kanarienvögeln.

Präparat	Redoxwert	Verzögerungstage
Capriblau	+ 65 mV	1-3
Methylenblau	+ 11 mV	3-4
Azur I.	+ 10 mV	2-3
Lauths Violett	+ 12 mV	1-3
Brillantkresylblau	+ 1 mV	1-2
Janusgrün	- 35 mV (- 275 mV)	1-3
Phenosafranin	- 220 mV	0
Safranin T	- 258 mV	0
Neutralrot	- 320 mV	0

Auffallend und im letzten Grunde unerklärlich bleibt das Verhalten des Janusgrüns. Denn dieser Safraninfarbstoff besteht aus einer reduzierbaren Azokomponente und einem reduzierbaren Safraninanteil (2). Der niedere Redoxwert des Janusgrüns bezieht sich nun auf den irreversiblen Reduktionsvorgang am Azorest, während der negative Redoxwert von - 275 mV sich auf die Reduktion des Safraninspaltproduktes bezieht. Vom theoretischen Standpunkt aus dürfte also das Janusgrün keine malaricide Wirkung haben, weil der in der Zelle mögliche Reduktionsvorgang kein reversibler ist und daher der Farbstoff kein Atmungskatalysator sein kann. Das überraschende an dem Befunde bleibt aber, daß *N.* und *H. v. Jancso* gefunden haben (3), daß alle diese malariciden Farbstoffe imstande sind, die Wirkung von Arsinoxyden und dreiwertigen Antimonverbindungen auf Trypanosomen zu neutralisieren, und zwar durch ihre Funktion als Atmungsfermente, wobei auch bei

diesen Autoren das Janusgrün wirksam war. Wie bei Besprechung dieser Arbeit theoretisiert wurde, bleibt also nur die Möglichkeit übrig, anzunehmen, daß als Zwischenstufe eine Hydrazoverbindung resultiert, welche natürlich einen reversiblen Redoxwert haben muß. Allerdings läßt sich dieser so ohne weiteres nicht bestimmen, wie die Redoxwerte von Hydrazoverbindungen-Azofarbstoffe noch nie untersucht wurden. Aber vielleicht ist die Bildung solcher Hydrazoderivate intermediär häufiger, als bisher angenommen wurde, denn auch vom Azobenzol ist bekannt, daß es die Fähigkeit der Methämoglobinbildung besitzt (4), was nur auf Grund einer vorausgehenden Reduktion erklärt werden könnte. Von den aromatischen Hydrazinen ist längst bekannt, daß sie sehr starke Methämoglobinbildner sind, und merkwürdigerweise besitzen die Acylprodukte die gleiche Eigenschaft. Danach wäre es denkbar, daß nicht nur eine Verseifung der Acetyl- oder Benzoylhydrazine eintritt, sondern eine Oxydation zum Azofarbstoff, der reversibel immer wieder in die Hydrazoverbindung übergehen kann und dadurch die Methämoglobinbildung bewerkstelligt.



Nun haben *Albricht* und *Nieuwenhuys* (5) kürzlich die Methylenblauwirkung genauer untersucht und dabei festgestellt, daß diese eine typische Gametenwirkung darstellt, also in den Reaktionsmechanismus des Plasmochins einzureihen ist, denn seine Wirkung war beim Reisfinkenversuch gut ausgeprägt. In Anbetracht dieses Befundes ging *Oesterlin* (13) der Frage nach, ob auch die Wirkung des Plasmochins mit den Atmungsvorgängen der Zelle verknüpft ist und untersuchte die Plasmochinwirkung auf den Kanarienvogel unter Mitwirkung gleichzeitig verabreichter Substanzen, welche beim Atmungsprozeß eine Rolle spielen, also Bernsteinsäure, Brenztraubensäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Milchsäure und Glucose. Hierbei wurden die Plasmochindosen so niedrig gewählt, daß nur noch ein minimaler Effekt auftrat, so daß auch die kleinste Steigerung sichtbar werden mußte.

Gameten-
wirkung

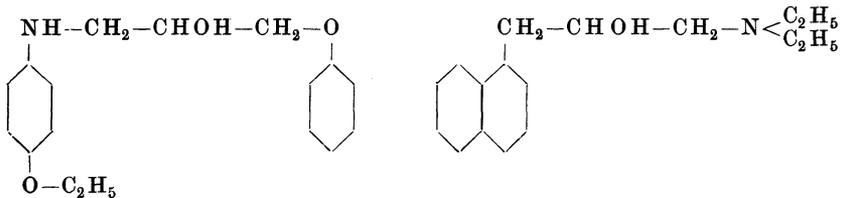
Falls tatsächlich die Plasmochinwirkung mit dem Atmungsprozeß im Zusammenhang stehen sollte und dieser wieder mit der malariciden Wirkung der Substanz, so war in allen den Fällen, in welchen ein chemisches Zwischenprodukt der Atmung verabreicht worden war, eine Steigerung der Plasmochinwirkung zu erwarten. Diese Vermutung hat sich bestätigen lassen, wobei noch interessanterweise Unterschiede in der Wirkung der inaktiven und der aktiven Äpfelsäure festzustellen waren, während beispielsweise die Malonsäure ohne Einwirkung blieb.

Wirkung
u. Atmung

Da andererseits Chinin mit den genannten Substanzen keinerlei Erhöhung des malariciden Effektes beobachten ließ, so scheint nach alledem die Beeinflussung der Atmungsverhältnisse sich besonders auf die Gameten auszuwirken, wobei natürlich die Frage, ob es sich um eine direkte oder indirekte Wirkung handelt, nicht entschieden werden kann. Denn es ist vorstellbar, daß durch den Befall der Erythrocyten mit Parasiten deren Funktion beeinträchtigt wird und das Medikament oder Atmungsferment sie befähigt, diese Funktion in verstärktem Maße wieder zu erfüllen, wodurch eine Schädigung der eingedrungenen Malariaparasiten erfolgt. Nach den vorher genannten Untersuchungen *Barrons* wirkt sich die Methylenblaufunktion als Ferment um so stärker aus, je mehr die Atmung der Blutelemente gehemmt war. Die andere Wirkungsmöglichkeit wäre diejenige, daß die Substanzen direkt auf den Zellstoffwechsel der Parasiten Einfluß haben und ihn, ähnlich wie die Arsenprodukte bei den Trypanosomen, in andere Bahnen drängen. Eine Differenzierung ist in diesem Falle aber nicht sehr einfach, da die Gameten und Erythrocyten aufs engste verbunden sind. Versuche darüber, wie sich das Atebrin als Schizontenmittel zusammen mit den verschiedenen Produkten des Atmungsstoffwechsels verhält, stehen noch aus.

In Anbetracht dessen, daß auch das Salvarsan und das Stovarsol malaricide Qualitäten besitzen, welche beim Stovarsol besonders in Gemeinschaft mit Chinin angewendet werden (6, 7), während *Werner* (8) die Ansicht vertritt, daß Salvarsan intravenös bei Tertianen dem Chinin sogar noch überlegen sei, drängt sich unwillkürlich die Frage auf, ob nicht die *stoffwechselhemmenden Substanzen* wie die genannten Arsenikalien und Chinin die *Gametenmittel*, die *atmungssteigernden Substanzen* dagegen die *Schizontenmittel* darstellen. *Axmacher* (9) hat sich ebenfalls mit den intimeren Vorgängen der Malariaheilmittel befaßt und stellt bei der Atmung der Hefezellen fest, daß Plasmochin bei bestimmter Konzentration eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs von 350% verursachen kann, während Chinin und Atebrin nur ganz unwesentliche Änderungen der Atmung hervorbringen. Wenngleich der Hefetest in Anbetracht der Spezifität der Substanzen nicht ohne weiteres als günstig bezeichnet werden kann, so liegen diesen Resultaten zufolge doch Reaktionen vor, die in engeren Grenzen als allgemein biologische bezeichnet werden dürften. Wie diese wenigen Hinweise ergeben, liegen auf dem Gebiete der Chemotherapie der Malaria noch sehr viele ungeklärte Probleme vor, die einer Lösung harren und die in ihrer ganzen Form und Fragestellung gerade vom exakten Biochemiker bearbeitet werden müssen.

Unter den zahlreichen Aminoalkoholen, die *Fourneau* synthetisiert hat (10) befinden sich übrigens auch zwei recht einfache Substanzen, welche eine wenn auch schwache Malariawirkung aufweisen, ein Anisidin- und ein Naphthalinderivat:



Dagegen waren die von *Easson* und *Pyman* hergestellten Benzol-derivate (11), welche ebenfalls Aminoalkohole darstellen, unwirksam. Ganz ähnlich liegt der Fall beim Berberinsulfat, Äsculin, Phenokoll und den biologischen Aminosäuren, welche Substanzen von verschiedenen Autoren als malaricid propagiert worden waren, aber nach den Befunden von *Fischl* und *Kussat* (12) nicht wirksam sind.

Auch von den Harmalaalkaloiden, besonders dem Harmin wurde behauptet, daß sie malaricide Fähigkeiten besitzen (14), aber Nachprüfungen haben diesen Befund nicht bestätigen können (16–18).

Schließlich existieren noch eine Reihe Glucoside, welchen antimalarische Qualitäten zugeschrieben werden, so daß *Syringin* (15), welches Glucose enthält, ferner das Gratiolin, welches eine noch unbekanntere Zusammensetzung aufweist, und in zahlreichen Pflanzen Mitteleuropas enthalten ist (19, 20), und schließlich noch das Cedrin, von dem schon mehreremals die Heilwirkung bei Wechselfieber beschrieben wurde. *Nauck* und *Picado* haben diese alten Überlieferungen neuerdings wieder nachgeprüft und konnten sie bestätigen (21). Interessanterweise enthält das zur Wirkung kommende Prinzip eine fluoreszierende Substanz, die nach Angabe der Autoren aber kein Chinin, wahrscheinlich überhaupt kein Alkaloid ist, da mit Kaliumquecksilberjodid keine Fällung hervorgerufen werden kann. Leider scheint der das Glykosid liefernde Baum, Simbaba genannt, immer mehr durch die kulturellen Eingriffe in die Struktur des Landes zu verschwinden.

Lupinin, welches ein hydriertes Kernsystem besitzt, wurde von *Karrer* zur Herstellung malaricider Substanzen der Chinolin- und Acridinreihe schon 1927, also vor Auffindung bzw. Bekanntwerden des Plasmochins und Atebrins, benutzt (22). Über diese Stoffe ist aber nichts weiter bekanntgeworden. Das ihm chemisch nahe verwandte Lupanin wurde als Kombinationsmittel zusammen mit Chinin schon

mehrfach eingesetzt (23). Allerdings scheint es kein Malariaheilmittel im eigentlichen Sinne zu sein, aber wegen seiner milzkontrahierenden Eigenschaften die Chininwirkung zu unterstützen. Ganz ähnlich wirkt das Berberin, das auch nur zur Provokation, nicht aber zur Therapie benutzt wurde.

In diesem Zusammenhange sollen schließlich noch die Untersuchungen von *Ascoli* (24) genannt werden, der mit großem Erfolge das Adrenalin bzw. Suprarenin in die Therapie der Malaria eingeführt hat. Seinen Untersuchungen zufolge scheint das Adrenalin nicht allein milzkontrahierende Eigenschaften, sondern auch gleichzeitig malaricide Fähigkeiten zu besitzen. Dadurch vermag es die Chininwirkung nicht unwesentlich zu unterstützen.

Paludex Zuletzt sei noch das Präparat „Paludex“ von *van Nitsen* erwähnt (25), welches zwar ein Kunstprodukt und kein Naturprodukt ist. Chemisch stellt es ein Komplexkupfersalz dar aus 5-Oxychinolin-8-sulfonsaurem Natrium mit 2-wertigem Kupfer. Es soll nach *van Nitsen* nicht bloß auf die Gameten, sondern auch auf die Schizonten der *Tropica* wirken. Erstaunlich ist, daß der hohe Kupfergehalt keine Vergiftungserscheinungen hervorruft. Und noch erstaunlicher erscheint, daß es trotz der angegebenen Streuwirkung auf beide Entwicklungsformen im Kanarienvogelversuch ohne jeden Effekt ist. In Anbetracht der nur untergeordneten chemotherapeutischen Fähigkeiten des Kupfers dürften die Angaben mit Vorsicht zu werten sein.

Sporozoiten-
mittel Wie schon im biologischen Teile ausgeführt wurde, besitzt keines der bekannten Mittel die Fähigkeit, die von der Mücke übertragenden Formen der Malaria, die Sporozoiten abzutöten. Nach der *Jamesschen* Theorie machen diese Sichelkeime in den inneren Organen eine Reifung durch (26), nach welcher sie dann befähigt sind, die Blutkörperchen zu befallen. Dieser Entwicklungsmodus wird auch durch die Befunde von *Warren* (27) erhärtet, der *Culexmücken* mit *Plasmodium cathemerium* infizierte und die Sporozoiten auf Kanarienvögel überimpfte. Bei intramuskulärer Verimpfung war das Blut erst nach 120 Stunden, bei intravenöser Applikation aber war das Blut nach 1 Stunde und nach 120 Stunden für gesunde Vögel infektiös, in der Zwischenzeit dagegen nicht. *Ciucca* und Mitarbeiter (28) setzen die aus den Mücken isolierten Sporozoiten 15 bis 30 Minuten einer Chinin- bzw. Atebrinlösung 1 : 2500 aus und infizierten damit noch erfolgreich gesunde Menschen intravenös. Also auch bei diesen Stoffen unter denkbar günstigen Verhältnissen ist keine Sporozoitenwirkung festzustellen. Demnach harret die kausale Prophylaxe der Malaria nach wie vor der Lösung.

Literatur

- 1) *Barron*, Chem. Centralbl. **1929**, I, 406 und 2790; **1930**, I, 247.
- 2) *Michaelis, L.*, Oxydations- und Reduktionspotentiale, S. 132. Berlin, Verlag Springer, 1929.
- 3) *Jancso, N. u. H. v.*, Zeitschr. f. Immunitätsforschg. **88**, 275, 1936.
- 4) *Eichholtz*, Klin. Wschr. **1935**, 716.
- 5) *Albricht u. Nieuwenhuysse*, Nederl. Tijdschr. Geneeskde. **81**, 483, 1937.
- 6) *Fletcher*, Trop. Dis. Bul. **30**, 193—202, 1933.
- 7) *Ciuca u. Alexa*, ebenda **26**, 24, 1929.
- 8) *Werner, H.*, Dtsch. med. Wschr. **62**, 903, 1936.
- 9) *Axmacher*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **180**, 142, 1936.
- 10) *Fourneau, E.*, Rec. trav. chim. **45**, 14, 1926.
- 11) *Easson u. Pymann*, Journ. chem. Soc. **1931**, 2991.
- 12) *Fischl, V. u. Kussat*, Zeitschr. f. exper. Med. **77**, 805, 1931.
- 13) *Oesterlin, M.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **41**, 720, 1937.
- 14) *Gunn u. Marshall*, Proc. Roy. Soc. Edinburgh. **15**, 145, 1920.
- 15) *Meillet*, Journ. Pharmac. **1**, 25, 1842.
- 16) *Goodson*, Biochem. Journ. **24**, 874, 1930.
- 17) *Fourneau, E.*, Ann. Inst. Pasteur **44**, 503, 1930.
- 18) *Coulthard*, Biochem. Journ. **27**, 727, 1933; **28**, 264, 1934.
- 19) *Green*, Pharmakologie **2**, 14, 1813.
- 20) *Eulenburg*, Enzyklop. ges. Heilkde. **6**, 6, 1909.
- 21) *Nauck, E. G. u. Picado*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **34**, 39, 1930.
- 22) *Karrer, P.*, D. R. P. 493586 (1927).
- 23) *Valenti*, Arch. internat. Pharmakodyn. **34**, 63, 1928.
- 24) *Ascoli*, Münchn. med. Wschr. **1937**, 370.
- 25) *van Nitsen*, Ann. Soc. belge de méd. trop. **16**, 387, 1936.
- 26) *Ruge, H.*, Zeitschr. f. Hyg. **118**, 727—737, 1936.
- 27) *Warren, J. A. u. Coggeshall, L. T.*, Amer. Journ. Hyg. **26**, 1, 1937.
- 28) *Ciuca M., Ballif, L. u. Chelarescu, M.*, Transact. Roy. Soc. trop. Med. and Hyg. **31**, 235, 1937.

3. Die Chemotherapie der Amöbenruhr

Von den 10 bis 15 im Darm des Menschen schmarotzenden Protozoen spielt der Erreger der tropischen Amöbenruhr weitaus die größte und beachtenswerteste Rolle. Da bestimmte pflanzliche Extrakte schon seit prähistorischer Zeit in Indien zur Bekämpfung dieser Darm-erkrankung bekannt sind, ist anzunehmen, daß diese stellenweise außerordentlich verbreitete Seuche die Menschheit schon lange beschäftigt hat und daher frühzeitig nach Heilmitteln gesucht worden ist. Dieser Tatsache dürfte es vor allem zu verdanken sein, daß alle bisher bekanntgewordenen Amöbenmittel rein zufällig entdeckt oder von alter Zeit her überliefert wurden, während die wissenschaftliche Chemotherapie,

die bei den Spirochäten, Trypanosomen und den Plasmodien so viel getan hat, bei der Amöbenruhr wenigstens bis jetzt völlig außer Funktion blieb. Der Grund hierfür liegt nicht zuletzt an dem geeigneten Modellversuch, der, wie im biologischen Teile ausgeführt wurde, nur in der Infektion der Katzen, Hunde und Affen gegeben ist. Aber auch hierin sind gründliche und umfassende Studien erst in neuerer Zeit durchgeführt worden und haben sich, was die chemotherapeutische Seite betrifft, nur mit der Nachprüfung der schon als amöboid bekannten Substanzen beschäftigt; wenigstens liegen bis heute keine Angaben darüber vor, daß diese Modelle in größerem Maße zur Auffindung neuer Heilmittel eingesetzt worden sind. Sicherlich hängt dies nicht zuletzt damit zusammen, daß diese Modelle kein vollständig übereinstimmendes Bild der menschlichen Infektion vermitteln können, da bei den Katzen- oder Hundefektionen die Leberabszesse kaum einmal reproduzierbar sind.

Beim Überblick über die bis heute bekannten Amöbenmittel fällt vor allem die Erscheinung auf, daß die einzelnen Stoffe in chemischer Hinsicht recht verschieden klassifiziert werden können, so daß den Chemotherapeutica jene Einheitlichkeit fehlt, welche wir bei den bis jetzt besprochenen Infektionskrankheiten anzutreffen gewohnt waren. Um eine einigermaßen klare Übersicht über diese Stoffe zu erhalten, seien sie, einem Vorschlage von *Leake* entsprechend, in folgende Unterordnungen eingeteilt:

1. Alkaloide,
2. Arsenderivate,
3. Chinolin- und Acridinderivate,
4. Verschiedene Antiseptica.

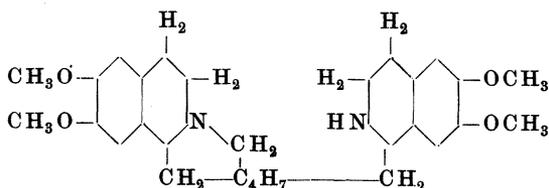
Diese Reihenfolge hat aber mit einer Qualifikation nichts zu tun, um so mehr, als die Wirkungsweise und die Angriffspunkte der einzelnen Stoffe und Stoffklassen keineswegs einheitlich sind.

a) Alkaloide. Die wichtigsten Alkaloide zur Behandlung der Amöbenruhr entstammen der Ipecacuanhawurzel, die zu einer in Südamerika heimischen Rubiacee gehört. Nach den Studien von *Fischl* und *Schlossberger* (1) hat ein deutscher Arzt die Wirkung des Wurzelextraktes erkannt und sein Geheimnis später an Ludwig den XVI. verkauft. Dadurch wurde der Wert der Ipecacuanhawurzel sehr bald in Europa bekannt, wo sie sich relativ schneller als die Chinarinde Eingang zu verschaffen wußte. Die Wurzel enthält hauptsächlich fünf Alkaloide,

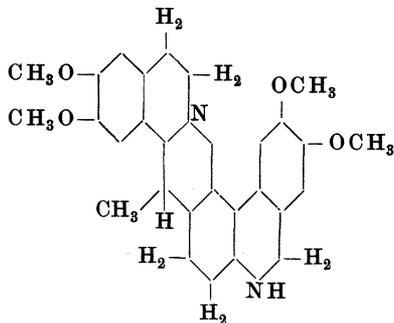
Emetin

Psychotrin, Cephaelin, Emetamin, o-Methylpsychotrin und Emetin. Der Alkaloidgehalt schwankt in relativ weiten Grenzen zwischen 1,6 und 4,4 %, wovon der Emetingehalt 1 bis 1,7 %, der Cephaelingegehalt 0,46 bis 0,8 % ausmacht. Psychotrin und Methylpsychotrin sind dagegen nur in Konzentrationen unter 0,05 % vorhanden.

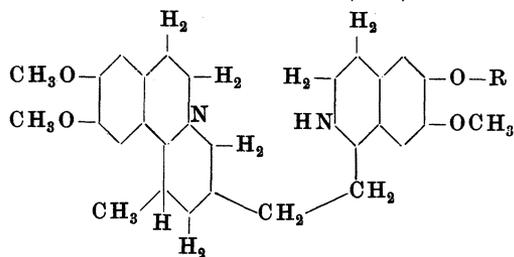
Die Konstitutionsaufklärung des Emetins ist spät, erst ab 1914 in Bearbeitung genommen worden und die bis heute aufgestellten Konstitutionsformeln lassen noch kein endgültiges Urteil zu. Merkwürdigerweise sind aber seit 1928 keine weiteren Arbeiten, welche sich mit diesen Fragen beschäftigen, erschienen. Aus diesem Grunde seien alle drei heute noch zur Diskussion stehenden Formeln des Emetins angeführt:



Emetin nach Späth und Leithe (1927).



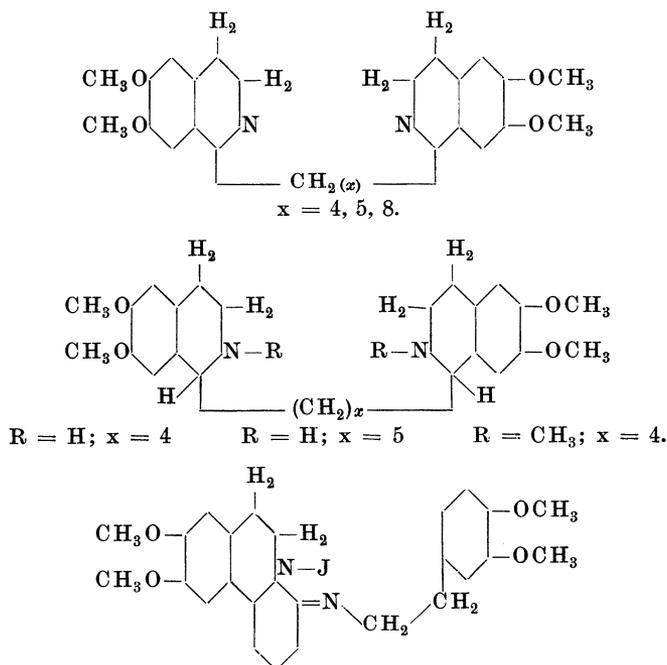
Emetin nach Staub (1927).



Emetin (R=CH₃) }
Cephaelin (R=H) } nach Brindley und Pyman (1927).

Synthe-
tische Pro-
dukte vom
Emetin-
typus

Soviel steht jedenfalls in der Chemie des Emetins fest, daß das Cephaelin eine Methylgruppe weniger wie Emetin besitzt und durch die entstandene Phenolgruppe saurer wie das Emetin ist. Das Psychotrin ist ein Dehydrocephaelin und das o-Methylpsychotrin ein Dehydroemetin. An welcher Stelle die Wasserstoffe fehlen, ist allerdings nicht festgestellt worden. Die Unbestimmtheit der chemischen Konstitution des Emetins hat es naturgemäß verhindert, daß analog dem Chinin irgendwelche weitergehenden Abwandlungsprodukte in der Chemotherapie versucht worden sind. Dagegen haben *Child* und *Pyman* (2) den rein synthetischen Weg beschritten und Stoffe einfacher, aber ähnlicher Formulierung hergestellt, indem sie verschiedene methoxylierte Isochinoline durch unterschiedliche lange Kohlenstoffketten verknüpfen:



Die Prüfung der Präparate erfolgte dann allerdings nur *in vitro*, aber hier versagten die Stoffe weitgehend, indem Konzentrationen von 1 : 5000 ohne Wirkung auf die Amöbencultur blieben, während Emetin noch bei 1 : 500000 eine abtötende Wirkung zeigt. Aus diesem Grunde dürften diese wenigen Unternehmungen als gescheitert betrachtet werden, und es ist auch kaum anzunehmen, daß auf diesem

Gebiete in absehbarer Zeit irgendwelche Überraschungen zu erleben sind, da das Emetin an und für sich sehr teuer ist und jede chemische Behandlung nur mit einer Erhöhung des Preises einhergehen kann. Vorteile solcher Arbeiten sind aber nur dann zu erwarten, wenn durch eine bedeutende Verstärkung der chemotherapeutischen Wirkung dieser Ausfall an Produkt und diese Preiserhöhung wieder ausgeglichen werden.

Die günstigen Wirkungen des Emetins werden durch zwei bedeutende Nachteile dieses Alkaloids abgeschwächt, nämlich durch seine starke Brechwirkung und zweitens durch seine kumulative Eigenschaft. Man hat in zahlreichen Tierversuchen die Feststellung wiederholen können, daß mehrere Einzeldosierungen sich addierend verstärken, so daß mehrmalige Gaben gut verträglicher Mengen doch zum Exitus des Tieres führten. Die Brechreizwirkung läßt sich ebenfalls nicht beseitigen, trotz aller Bemühungen, das Alkaloid in schwerlösliche Formen (als Perjodid, Wismutbijdodid usw.) zu bringen. Wenngleich dadurch die Resorption im Darm verzögert ist, so kommen die Brechwirkungen immer noch zum Vorschein.

Man hat verschiedentlich vermutet, daß die Brechreizwirkung des Emetins, welche auch nach parenteraler Gabe erfolgt, dem reinen Produkt gar nicht zukommt und demgemäß den manchmal schwer zu beseitigenden Verunreinigungen zugeschrieben werden muß. Aber diese Ansicht hat sich nicht aufrechterhalten lassen. Bei größeren Emetindosen kommt es manchmal auch zu entzündlichen Veränderungen der Schleimhaut, meist im Bereich des Dünndarms und des Magens. Nebenher besitzt das Emetin auch noch Kreislaufwirkung, welche in einer Blutdrucksenkung zum Ausdruck kommt. Die irritierende Wirkung auf die Schleimhäute ist auch dem Cephaelin eigen, das etwa doppelt so giftig ist wie Emetin. Merkwürdigerweise wirkt also beim Emetin die Verätherung des phenolischen Hydroxyls entgiftend, während beim Chinin gerade die entgegengesetzte Beobachtung gemacht werden konnte. Diese Minderung tritt bei den höheren Äthern noch stärker hervor, so daß geradezu eine gleichmäßige Abnahme der Toxizität mit der Vergrößerung der Äthergruppe resultiert (3), die dazu führt, daß der Isoamyläther des Cephaelins nur noch $\frac{1}{10}$ der Giftigkeit des Cephaelins aufweist (4). Mit dem Herabsinken der Toxizität vermindert sich aber gleichzeitig auch die Wirkung auf die Amöben, obgleich ganz sicherlich diese Symptome auf den Wirtsorganismus nicht ohne weiteres mit der amöboziden Wirkung in Zusammenhang gebracht werden dürfen.

Über die Wirkungsweise des Emetins kann im letzten Grunde nicht viel ausgesagt werden, da das Schicksal des Alkaloids im Organismus

nicht völlig geklärt ist. Dies hat seine Ursache nicht zuletzt darin, daß der mikrochemische Nachweis des Heilstoffes nicht leicht ist, daher schon die Feststellung der Ausscheidungsverhältnisse auf gewisse Schwierigkeiten stößt und nicht einwandfrei durchzuprüfen ist. Wenngleich vielleicht manche Beobachtungen dafür sprechen mögen, daß das Emetin im Organismus eine Umwandlung in den wirkfähigen Körper erfährt — Chinin oder Harmalin ist im Reagensglas bedeutend stärker amöbozid wie Emetin, in vivo dagegen ohne Nutzen —, so muß auf Grund der Untersuchungen von *Brown*, *Dobell* und anderen doch angenommen werden, daß eine direkte Beeinflussung der Parasiten vorhanden ist (5—7). Dies geht aus den nachprüfenden Untersuchungen von *Laidlaw* und seinen Mitarbeitern hervor, die mit besserer Technik fanden, daß das Emetin relativ langsam wirkt und daher bei höheren Konzentrationen in kurzer Reaktionszeit in vitro dem Chinin z. B. unterlegen scheint. Bei länger anhaltender Einwirkung dagegen ist die Beeinflussung auch noch in Konzentrationen von 1 : 5000000 zu beobachten, in Konzentrationen also, in welchen Chinin oder Harmalin längst versagen. Aus diesen Befunden ist jedenfalls zu entnehmen, daß es sich um eine spezifische Wirkung auf die Amöben handelt, deren Ursache jedoch nicht bekannt ist und welche, wie fast immer bei den Chemotherapeuticis, besonders in der Entwicklungshemmung zum Vorschein kommt. Diese Spezifität findet auch darin noch ihren Ausdruck, daß das Emetin allem Anschein nach (9) nur die in der Darmschleimhaut parasitierenden Amöben angreift, während die Minutaformen weniger destruiert sein sollen. Daß die Cysten besonders widerstandsfähig sind, resultiert schon aus dem morphologischen Bau.

Conessin

Ein anderes ebenfalls aus den warmen Zonen stammendes Alkaloid mit Amöbenwirkung stellt das Conessin dar, welches in der Rinde und dem Samen von Apocynaceen, speziell in *Holarrhenia antidysenterica* vorkommt. Die Droge, auch *Kurchi* genannt, findet schon seit Jahrhunderten in Indien gegen die Amöbenruhr vielseitige Anwendung, so daß die Rinde und ihre Extrakte seit 1563 in Europa bekannt sind. Dessenungeachtet herrscht über die Konstitution des Conessins bis heute völliges Dunkel. Außer der Bruttoformel $C_{24}H_{40}N_2$ und der Tatsache, daß das Alkaloid eine bitertiäre Base ist, welche drei oder vier Methylgruppen an Stickstoffatomen enthält, und daß die Base eine hydrierbare, also ungesättigte Seitenkette besitzt, ist nicht viel darüber bekannt. Neben dem Conessin enthält, die Rinde noch das *Kurchin* (10) und eine afrikanische Apocynacee das *Holarrhenin*, welches ebenfalls dem Conessin chemisch nahezustehen scheint (11).

Während über die beiden letztgenannten Stoffe weder chemotherapeutisch noch pharmakologisch Näheres bekannt ist, dürfte die amöbocide Wirkung des Rindenextraktes ausschließlich durch das Conessin bedingt sein. Dieses Alkaloid ist relativ wenig giftig und wird auch in größeren Dosen oral sehr gut vertragen. Nach *Giemsa* und *Halberkann* bewirken nur ganz massive Mengen bei schneller Resorption Brechwirkungen (12). *Chopra* und Mitarbeiter (13) glaubten auch eine Herzwirkung feststellen zu können. In vitro ist das Conessin fast ebenso wirksam wie das Emetin, allerdings wurde festgestellt, daß Alkalizusatz die Wirkung des Conessinsalzes stärker erhöht wie diejenige des Emetinsalzes. Diese Wirkung kann aber vielleicht darauf beruhen, daß das Emetin eine stärkere Base wie das Conessin darstellt und daher erst bei höherer Alkalikonzentration aus dem Salz freigemacht wird, denn beim Emetin wird allgemein angenommen, daß die Base es ist und nicht das Salz, welche die chemotherapeutische Wirkung äußert. Wie *Chopra* (13) schreibt, besitzt Conessin eine hemmende Wirkung auf verschiedene Fermente, und damit wären auch hier wieder Angriffspunkte gegeben, wie wir sie schon früher bei den Trypanosomen kennengelernt haben*). Während es bei den Trypanosomen wahrscheinlich die Atmungsfermente und zuckerspaltenden Fermente sind, welche gelähmt oder in Mitleidenschaft gezogen werden, weist das Conessin eine lähmende Wirkung auf die eiweißspaltenden Fermente auf, auf Ptyalin, Pepsin, Trypsin. In der Tat würde eine solche Wirkung mit den Ernährungsverhältnissen der Ruhramöbe in bestem Einklange stehen. Eingehende biochemische Versuche in dieser Richtung wurden allerdings noch nicht unternommen. Experimentell dürften sie keine allzugroßen Schwierigkeiten haben.

Die praktische Anwendung des Kurchi oder des Conessins hat allerdings enttäuscht, denn von verschiedenen Seiten wurden die Heilwirkungen nur in untergeordnetem Maße festgestellt (13—15). Immerhin fällt die rasche Wirkung des Conessins auf, sie deutet auf eine direkte Wirkungsweise hin, und auch die gute Wirkung bei Amöbenhepatitis verleiht dem Alkaloid einen gewissen Wert.

Ein anderes Agens ist in der Simarubarinde enthalten, die ebenfalls schon seit langer Zeit als Antidysentericum Verwendung findet. Die Simarubaceen sind in Westindien, Guayana und Brasilien heimisch, ihre Rinde enthält neben fluoreszierenden Stoffen, Harzen und Fetten

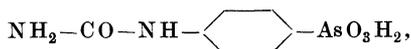
Cortex
simarubae

*) *Oesterlin* (unveröffentlicht) hat neuerdings festgestellt, daß Conessin trypanocid ist.

einen Bitterstoff der Formel $C_{22}H_{30}O_9$, über dessen chemische Eigenschaften und Struktur praktisch nichts bekannt ist. Die Wirkung der Cortex simarubae wurde verschiedentlich bestätigt, jedoch gehen die Ansichten über die Wirkungsstärke dieser Droge ziemlich auseinander, denn während *Justi* (17) z. B. ihre Wirkung recht gut beurteilt, besonders in Kombination mit Wismutsubnitrat und Benzoyl- β -Naphthol, beurteilt sie *Kolmer* (18) weniger optimistisch. Ob der obengenannte Bitterstoff überhaupt das wirksame Agens darstellt oder ob noch andere wirksame Komponenten in der Rinde enthalten sind, ist ebensowenig genauer untersucht wie die Erscheinung, daß diese Rinde allgemein anthelminthische Qualitäten besitzt, von welchen wir nicht wissen, welchem Bestandteil wir sie zuschreiben dürfen.

Carbaminophenylarsinsäure

b) Arsenderivate. Neben Emetin und den später zu besprechenden Jodchinolinprodukten wird neuerdings den Arsinsäuren erhöhte Beachtung geschenkt. In dieser Hinsicht machte die Carbaminophenylarsinsäure,



eine eigenartige Geschichte durch. Sie wurde von *Ehrlich* und *Berthelm* schon 1909 hergestellt, aber wegen ihrer schwachen trypanociden Eigenschaften und ihrer völligen Wirkungslosigkeit gegen Lues bald wieder verlassen. 21 Jahre später greift sie *Leake* mit seinen Mitarbeitern wieder auf und stellt ihre amöbocide Wirkung bei oraler Applikation fest, nachdem sie von *Chen* u. a. genauer pharmakologisch geprüft worden war (15, 19, 20). Oral ist die Arsinsäure relativ ungiftig, was auf ihre langsame Resorption zurückgeführt werden muß, welche die Arsinsäure bei oraler Gabe befähigt, ihre Wirkung im Darne zu entfalten. Das Produkt, von *Ehrlich* Asuran genannt, kommt nun unter der Bezeichnung Carbasone in den Handel. Besonders *Reed* (16) stellt in größeren Untersuchungsreihen die sichere Heilwirkung fest, indem er findet, daß von 175 Patienten nur 5 durch die Carbasonebehandlung nicht geheilt werden. Auch *Leake* (15) kann diese günstige Wirkung bestätigen. Aus seinen Studien, die er an Affen und in vitro durchführte, geht hervor, daß dieser in-vitro-Effekt in keinem ohne weiteres ersichtlichen Zusammenhang mit dem Effekt in vivo steht. Ersetzt man den Carbamid-sauerstoff durch Schwefel, so resultiert die 4-Thiocarbamidphenylarsinsäure, welche zwar bedeutend weniger giftig ist, aber gleichzeitig auch weniger amöbocid ist. Auch andere von ihm untersuchte Arsenprodukte, welche teilweise in vitro recht wirksam erscheinen, wie das Trithiosalicylsäurearsin zeigen nur geringen Effekt beim Affenversuche.

Eine andere Arsinsäure, die klinisch recht gute Erfolge aufzuweisen hatte, ist das Stovarsol, welches ebenfalls von *Ehrlich* hergestellt, aber von ihm infolge der neurotropen Nebenwirkungen bald wieder verlassen worden war. Später hatte es dann *Levaditi* wieder aufgegriffen und in ihm das erste und bisher einzige Produkt erkannt, welches oral eine gewisse Prophylaxewirkung gegen Lues auszuüben vermag. Stovarsol, 3-Acetamino-4-oxy-phenylarsinsäure, ist nach den zahlreich vorhandenen Arbeiten bei akuter und chronischer Amöbenruhr gut wirksam und soll sich besonders auch bei Amöbenhepatitis bewähren. Verschiedentlich wird behauptet, daß diese Arsinsäure auch auf solche Erkrankungen einen günstigen Einfluß besitzt, welche auf Emetin nur noch schlecht oder gar nicht ansprechen. Aus diesem Grunde wurde es manchmal in Gemeinschaft mit diesem Alkaloid angewendet. Manche Untersucher, wie *Leake* (15), stellen allerdings die Wirkung des Carbarsons höher als jene des Stovarsols. Ein Entscheid darüber dürfte nicht so ohne weiteres möglich sein. Als dritte Arsinsäure wäre schließlich noch die Phenylglycinarsinsäure zu nennen, welche nach *Chopra* und Mitarbeitern ebenfalls amöbocid sein soll (21). Allerdings hatte schon früher *David* ein höheres Homologes, das Proparsamid, bei der Amöbenruhr der Affen geprüft, konnte aber damit nur einen vorübergehenden Effekt erzielen (22).

Stovarsol
= Spirocid

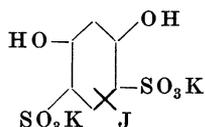
Auf welcher Basis diese Arsinsäuren ihre Wirkung entfalten, ist nicht näher bekannt. Da die Stoffe immer oral verabreicht werden und sie ihre Wirkung erst im Darne entfalten, so scheinen hier die Resorptionsverhältnisse eine sehr wichtige Rolle zu spielen, womit parallel geht, daß parenterale Einverleibungen so gut wie keinen Effekt erzielen lassen, bzw. Stoffe, wie Arsenobenzole, die nicht oral gegeben werden können, auch im letzten Grunde wirkungslos bleiben. Es ist natürlich schwer, für einzelne Arsinsäuren die Resorptionsverhältnisse vorauszubestimmen, da die Löslichkeit allein diese Faktoren nicht bestimmt. Jedenfalls darf man als gesichert annehmen, daß das Emetin eine viel spezifischere Wirkung besitzt, da es besonders bei intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung die Heilwirkung äußert und auch *in vitro* bei bedeutend höheren Verdünnungen auf die Protozoen abtötend wird, als dies bei den Arsinsäuren der Fall ist. Wie oben ausgeführt wurde, vermag Emetin noch in Verdünnungen von 1 : 500000 abtötend zu wirken, während die Arsinsäuren nur in Konzentrationen von 1 : 600 bis 1 : 10000 sicher wirksam sind. Daraus geht allerdings auch wieder hervor, daß diesen Arsenderivaten eine direkte Wirkungsweise zugesprochen werden muß, die sich wahrscheinlich in den Einflüssen auf den fermentativen

Stoffwechsel äußert. Genauere biologisch-chemische Daten liegen hierfür ebenfalls noch nicht vor. Die leichte Kulturfähigkeit der *Entamoeba histolytica* dürfte experimentell zu solchen Studien recht geeignet sein.

e) Chinolin- und Acridinderivate. Seit *Mühlens* und *Menk* im Jahre 1921 das Yatren in die Behandlung der Amöbenruhr eingeführt haben (23), wurden eine größere Anzahl Jodprodukte auf ihre amöbocide Wirkung untersucht.

Amiphène

Von diesen Präparaten dürfte aber nur das Amiphène, eine Dioxyjodbenzolsulfonsäure, Interesse beanspruchen, dessen Konstitution allerdings nicht bekanntgegeben wurde. *Fischl* und *Schlossberger* glauben dem Produkt folgende Konstitution zuschreiben zu können:



Das Jod ist in dieser Verbindung relativ labil gebunden, so daß die Amöbenwirkung wahrscheinlich auf der Abspaltung dieses desinfizierenden Moleküls beruht (24). Zwar werden andere Darmparasiten durch das Amiphène nicht angegriffen, trotzdem sie in vitro recht empfindlich gegen Jod sind. Das Produkt ist gut verträglich, seine Wirkung auf Amöbenruhr wird durch Emetin unterstützt.

Yatren

Wesentlich bekannter und klinisch erprobt ist das Yatren. Seine Geschichte ist außerordentlich wechselvoll gewesen, denn das Yatren ist schon im Jahre 1892 zum Patent angemeldet worden. Damals hat es Loretin geheißen und wurde als Wunddesinfiziens benutzt. Später wurde das Yatren dann infolge seiner unspezifischen Reizwirkung gegen die verschiedensten Infektionskrankheiten eingesetzt, auch gegen Basedow und Krebs, wodurch es dann wieder in Verruf kam, da die auf das Präparat gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt wurden. Damit hängt es auch zusammen, daß Yatren von den verschiedensten Fabriken hergestellt und wieder verlassen worden war, bis schließlich in Deutschland die I. G. Farben die Produktion endgültig übernahm. Heute ist seine Verwendung fast ausschließlich auf die Behandlung der Amöbenruhr beschränkt, bei der es allerdings bedeutende Erfolge aufzuweisen hat. Nach den Untersuchungen *Kesslers* (25) wird das Yatren nur zum kleinsten Teile im Organismus seines Jods beraubt, so daß auch mehrfache Applikationen keinen Jodismus hervorrufen. Da es bei parenteraler Gabe grobenteils durch die Nieren ausgeschieden wird, und nur bei

oralen Gabe im Darm erscheint, so kann die Amöbenbehandlung selbstverständlich nur oral oder rektal durchgeführt werden. Diese Stabilität des Moleküls, verbunden mit einer relativ großen Ausscheidungsgeschwindigkeit, bedingt, daß das Yatren nur sehr wenig toxisch ist und keine charakteristischen Vergiftungssymptome verursacht. Da nach *Grabbe* (26) ein Teil des applizierten Produktes resorbiert bleibt, so können im Tierversuche bei Eingabe größter Mengen kumulative Erscheinungen ausgelöst werden; praktisch kommt dies aber nicht in Frage. Die Heilwirkung des Yatrens hat *Wagner* im Katzenversuch geprüft. Während eine einmalige rektale Behandlung mit 0,5 %iger Lösung ohne Wirkung blieb, brachte die zweimalige Behandlung mit 1,25 %iger Lösung die protozoischen Parasiten zum Verschwinden. Bei menschlichen Infektionen weist das Yatren neben der geringen Giftwirkung den Vorteil vor Emetin auf, daß es nicht bloß die im Darmlumen lebenden Erreger, sondern auch die in der Darmwand parasitierenden Amöben — die Minutaformen — erfolgreich angreift. Selbst alte Fälle, welche auf Emetin nicht mehr ansprechen, haben noch durch Yatren geheilt werden können. Diese Wirkungsweise läßt eigentlich eine gewisse Spezifität vermuten und die Tatsache, daß das Jod nur sehr schwer abgespalten wird, eine Spezifität des gesamten Moleküls. In Anbetracht dessen aber, daß der Ersatz des Jods durch Chlor oder Brom die gesamte Wirkung auf die Ruhramöben erlöschen läßt, muß doch ein Zusammenhang zwischen Wirkung und Jodgehalt vorhanden sein. Denn daraus, daß im Wirtsorganismus das Jod nur zum kleinsten Teile eliminiert wird, darf niemals geschlossen werden, daß dies auch für den von den Amöben resorbierten Anteil gilt. Aus diesem Grunde sind wir über die Wirkungsweise des Yatrens keineswegs orientiert, und man muß nach allen bisherigen Erfahrungen und Beobachtungen annehmen, daß die Struktur der Oxychinolinsulfosäure für geeignete Resorptionsverhältnisse im Wirtsorganismus wie im Amöbenorganismus verantwortlich ist, daß der Jodgehalt aber die Wirkung bestimmt. Daß andere Darminfektionen vom Yatren weniger oder gar nicht beeinflußt werden, ist noch lange kein Zeichen für eine spezifische Wirkung des gesamten Moleküls, wie sie z. B. beim Emetin oder beim Chinin im Falle der Malaria vorliegt. Es hat vielmehr den Anschein, als ob eine gewisse Haltfestigkeit des Jods verbunden mit einem geeigneten Träger, des Oxychinolins, zusammen die Höchstleistung des Yatrens bewerkstelligt.

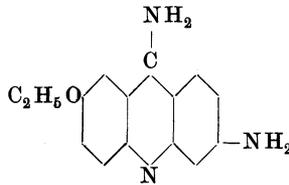
Aufs nächste verwandt mit Yatren ist das Vioform, 5-Chlor-8-Jod-8-oxychinolin (31), das ebenso stabil ist wie das Yatren. Nach den vorliegenden Untersuchungen ist auch dieses Präparat im Affen-

versuch gut wirksam, ebenfalls nur bei oraler oder rektaler Verabreichung und ebenfalls in spezifischer Weise, da andere Darmparasiten, wie *Trichomonas*, *Entamoeba coli* usw., nicht sicher beseitigt werden (28). *Leake* steht sogar auf dem Standpunkt, daß das Vioform besser als das Yatren ist (15). Immerhin ergibt sich aus den Beobachtungen, daß die Sulfonsäuregruppe nicht ausschlaggebend für die Wirksamkeit und wenig ausschlaggebend für die Resorptionsverhältnisse ist, denn beide Präparate sind infolge der Substituenten relativ sauer.

Einen ganz anderen chemischen Typus stellt aber ein von *Anderson* (28) in vitro geprüftes Präparat dar, dessen genauere chemische Formel allerdings nicht angegeben wurde. Es handelt sich um das Diäthylaminodimethylenoxyjodchlorchinolin. Vielleicht nehmen die Halogene und die Oxygruppe im Benzolkern die gleiche Stellung ein wie im Vioform, dann wäre die basische Kette im Pyridinanteil vorhanden. Das Produkt ist in vitro gegen Amöben sehr gut wirksam, Ergebnisse in vivo sind nicht veröffentlicht. Es ist aber kaum anzunehmen, daß hier Erfolge vorliegen, denn die Basizität des Moleküls verändert die Resorptionsbedingungen im Wirtsorganismus völlig, so daß wenig Aussicht besteht, daß der Stoff im Darmlumen erscheint. Aus diesem Grunde werden stärker basische Stoffe immer versagen, sofern es sich natürlich nicht um Alkaloide handelt, deren Wirkung gar nicht in dem Jodgehalt begründet liegt.

Von den zahlreichen von *Binz* und seinen Mitarbeitern hergestellten Jodderivaten des Pyridins, die das Jod teilweise sehr fest gebunden enthalten und welche auch als Nierenkontrastmittel Eingang in die Therapie gefunden haben, ist nichts über eine Amöbenwirkung bekanntgeworden. Ihre rasche Resorption, das festgebundene Jod und nicht zuletzt ihre Ausscheidung durch das Harnsystem lassen eine amöbocide Wirkung kaum erhoffen. Zuletzt sei noch auf die Publikation von *Pang* (29) hingewiesen, der die Kosten einer Emetinbehandlung mit den Kosten einer Yatrenbehandlung vergleicht und eine billigere Behandlungsmethode für die in China so verbreitete Amöbenruhr für wünschenswert hält. In Anbetracht des ziemlich gleichbleibenden Jodpreises, der die Preisgestaltung aller dieser Präparate wesentlich beeinflusst, dürfte die Neuschaffung eines Präparates auf der Jodbasis nicht ohne Schwierigkeiten sein. In dieser Hinsicht ist das von *Castellani* (30) geprüfte Jodoform, mit dem ebenfalls gute Erfolge erzielt werden konnten, nicht billiger, um so mehr, als hier der Jodgehalt sogar noch höher liegt. Ob in diesem Falle nicht auch noch Zwischenprodukte des zerfallenden Jodoforms die Wirkung unterstützen, ist nicht bekannt, aber immerhin denkbar.

Von den Acridinderivaten ist das Rivanol das einzige, von dem eine Rivanol einigermaßen gute Wirkung auf die *Entamoeba histolytica* bekannt ist. Den Versuchen von *Urchs* und *Peter* zufolge hat es *Wagner* im Katzenversuch geprüft (32—34). Die Wirkung tritt auch bei diesem Präparat nur bei rektaler Verabreichung auf, was auch hier für eine direkte Wirkungsweise spricht.



Rivanol.

d) Verschiedene Antiseptica. Von diesen sei zuerst das Wismut-
subnitrat erstmals von *Deeks* benutzte Wismutsubnitrat genannt (35), das später *James* mit Emetin kombinierte. Wodurch die Amöbenwirkung des Wismutsalzes bedingt ist, ist nicht ganz geklärt; *James* steht auf dem Standpunkt, daß das Wismut die Bakterienflora schädigt, welche die Amöben zur Ernährung benötigen, *Acton* dagegen ist der Meinung, daß die Kombinationswirkung mit Emetin hauptsächlich dadurch hervorgerufen ist, daß das Wismutsubnitrat die günstigsten p_H -Verhältnisse zur Entwicklung der Emetinwirkung schafft (36, 37). Von anderen Wismutsalzen, besonders solchen, die als Depots angelegt werden, ist eine amöbocide Wirkung nicht bekannt. Damit gleichen sich die Verhältnisse den schon bei den anderen Präparaten geschilderten an, nämlich, daß nur solche Stoffe eine Wirkung ausüben, die in ausreichender Menge im Darms des erkrankten Individuums vorliegen. Zu diesen Präparaten gehören auch die Derivate des Resorcins, welche als Hexyl-, Heptyl- und Phenole Octylresorcinol Eingang in die Chemotherapie der Helminthen gefunden haben. *Faust* (38) war wohl der erste, der die amöbocide Wirkung dieser Alkylphenole erkannt hat und ihre genauere Untersuchung vornahm. Die Toxizität der Verbindungen scheint nach den Studien von *Faust* und auch von *Anderson* (39) mit steigendem Molekulargewicht des Alkylrestes zu wachsen, so daß die Octylverbindung wesentlich giftiger ist. Dazu kommt noch, daß diese Phenole eine irritierende Wirkung auf die Schleimhäute des Darmes aufweisen, welche eine mehrfache Anwendung in kürzeren Abständen verhindert. Immerhin erscheint nach den Untersuchungen von *Faust* das Heptylresorcinol dem Hexylderivat bei der Amöbenruhr überlegen zu sein, während bei bestimmten

helminthischen Infektionen die Sachlage sich umkehrt. Es handelt sich hier um Stoffe von bedeutender Desinfektionskraft, welche eine hohe Lipoidlöslichkeit und eine geringe Wasserlöslichkeit aufweisen. Vielleicht spielen auch diese rein physikalischen Faktoren bei der Wirkung eine Rolle.

Zuletzt sei noch auf die Versuche *in vitro* hingewiesen, welche kürzlich *Birch-Hirschfeld* (40) veröffentlicht hat. Nach diesen werden die Ruhramöben von bestimmten niedermolekularen Fettsäuren und Oxyfettsäuren sehr stark beeinträchtigt, besonders in schwach saurem Milieu. Besonders ausgeprägt war z. B. die Wirkung der Glykolsäure. Ob sich diese Beobachtung für eine Therapie der Amöbenruhr verwenden läßt, müssen weitere Studien im Tierversuch ergeben. Bisher stehen solche allerdings noch aus.

Literatur

- 1) *Fischl* u. *Schlossberger*, Handb. d. Chemotherapie. Leipzig 1933/34.
- 2) *Child, Pyman*, Journ. chem. Soc. **1929**, 2010.
- 3) *Karrer, P.*, Ber. d. Dtsch. chem. Ges. **49**, 2057, 1926; **50**, 582, 1927.
- 4) *Walters* u. *Koch*, Journ. of Pharmakol. **10**, 73, 1917.
- 5) *Brown, H.*, Brit. med. Journ. **1922**, I, 993.
- 6) *Dobell* u. *Laidlaw*, Parasitology **18**, 206, 283, 1926.
- 7) *Dobell* u. *Bishop*, ebenda **21**, 446, 1929.
- 8) *Laidlaw* u. Mitarbeiter, ebenda **20**, 207, 1928.
- 9) *Kuennen* u. *Swellingrebel*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **71**, 378, 1913.
- 10) *Ghosh, S.* u. *Ghosh, N.*, Ind. Journ. chem. Soc. **5**, 477, 1928.
- 11) *Pyman*, Transact. Journ. chem. Soc. **115**, 163, 1919.
- 12) *Giemsa, G.* u. *Halberkann, J.*, Journ. Arch. Pharmacie **256**, 201, 1918.
- 13) *Chopra, Gupta, David* u. *Ghosh*, Ind. med. Gaz. **62**, 132, 1927.
- 14) *Majumdar, A. R.*, Journ. trop. Med. **34**, 265, 1931.
- 15) *Leake, Ch. D.*, Journ. amer. med. Assoc. **98**, 195, 1932.
- 16) *Reed, A. C.* u. Mitarbeiter, ebenda **98**, 189, 1932.
- 17) *Justi*, Münch. med. Wschr. **60**, 764, 1913.
- 18) *Kolmer, A.*, Journ. Chemother. **11**, 129—137, 1935.
- 19) *Leake, Koch* u. *Anderson*, Proc. Soc. exper. Biol. and Med. **27**, 717, 1930.
- 20) *Chen, Anderson* u. *Leake*, ebenda **28**, 145, 1930.
- 21) *Chopra, N., Sen, B., Sen, G.*, Ind. med. Gaz. **68**, 315, 1933.
- 22) *David, Anderson, Koch*, Proc. Soc. exper. Biol. and Med. **29**, 125, 1931.
- 23) *Mühlens, P.* u. *Menk, W.*, Münch. med. Wschr. **68**, 802, 1921.
- 24) *Carvaillo, Sautet*, Bull. Acad. Med. **102**, 350, 1929.
- 25) *Kessler*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, 350, 1925.
- 26) *Grabbe, C.*, Arch. f. exper. Path. **137**, 96, 1928; **138**, 155, 1928.
- 27) *Giemsa, G.*, Zeitschr. f. angew. Chem. **41**, 734, 1928.

- 28) *Anderson u. Koch*, Proc. Soc. exper. Biol. and Med. **28**, 838, 1931.
- 29) *Pang, K. H.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, 440, 1936.
- 30) *Castellani, A.*, Journ. trop. Med. **38**, 268, 1935.
- 31) *David, Johnstone, Read u. Leake*, Journ. amer. med. Assoc. **100**, 1658, 1933.
- 32) *Urchs*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, 715, 1926.
- 33) *Peter*, ebenda **32**, 176, Beiheft, 1928.
- 34) *Wagner*, ebenda **32**, 159, Beiheft, 1928.
- 35) *Deeks*, Ann. trop. Med. **8**, 321, 1914.
- 36) *James u. Deeks*, Amer. Journ. trop. Med. **5**, 97, 1925.
- 37) *Acton u. Knowles*, Ind. med. Gaz. **59**, 325, 1925.
- 38) *Faust, E. C.*, Proc. Soc. exper. Biol. and Med. **27**, 905, 1930.
- 39) *Anderson u. Mitarbeiter*, ebenda **28**, 609, 1931.
- 40) *Birch-Hirschfeld*, Zeitschr. f. Hyg. **119**, 91, 1936.

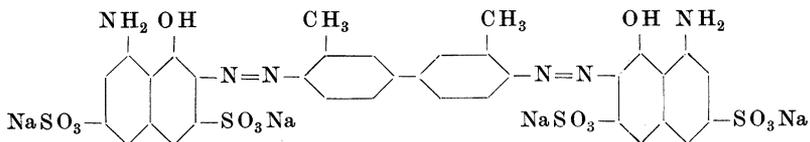
4. Die Chemotherapie der Piroplasmosen

Die Chemotherapie der Piroplasmen leidet unter dem großen Übelstande, daß die Natur eine relativ große Anzahl verschiedener Arten hervorgebracht hat, daß diese Arten aber nur fast ausschließlich auf Großtieren heimisch sind und infolge ihrer spezifischen Anpassungsverhältnisse auf Laboratoriumstieren nicht gezüchtet werden können. So steht für die wissenschaftliche Chemotherapie eine nur bescheidene Infektion der Hundebabesiose zur Verfügung, die im Grunde genommen einen nur rohen Vergleich mit den genuinen Infektionen erlaubt und aus diesem Grunde für die Erprobung neuer Präparate nicht unbedingt geeignet erscheint. Wenn trotzdem diese Krankheiten hier Erwähnung finden, so vor allem deshalb, weil die Chemotherapie der Piroplasmosen noch sehr wenig ausgebaut ist und bis vor kurzem sich damit zufrieden gab, Heilmittel, die für andere Zwecke in der Therapie bekannt waren, für die Behandlung der erkrankten Rinder oder Pferde nutzbar zu machen. Und dann auch noch, weil diese Seuchen der Haustiere in den kolonialen Bezirken eine außerordentlich bedeutsame wirtschaftliche Rolle spielen, und im letzten Grunde nicht allein den Wohlstand der einzelnen Farmer, sondern die Ergiebigkeit größerer Länderstrecken maßgebend mitbestimmen. Diese Gründe dürften ausreichend genug sein, die Chemotherapie der Piroplasmen näher ins Auge zu fassen und wenigstens am Modell der Hundeeinfektion zu versuchen, auf diesem Gebiete nach neuen Präparaten zu suchen. Wenngleich mit einem Erfolg bei der *Babesia canis* noch lange keine Gewähr dafür gegeben ist, daß bei den zahlreichen anderen Babesien oder Theilerien ebensolche Erfolge

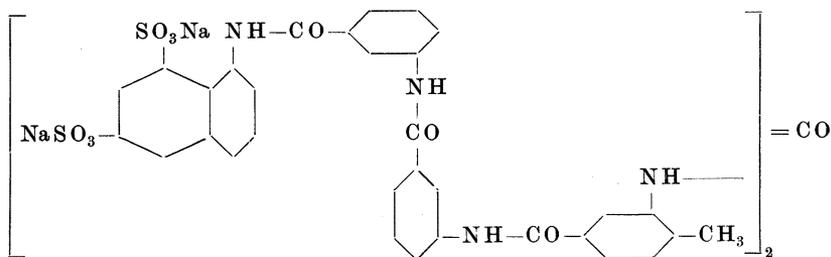
erzielt werden, so ist doch die Möglichkeit vorhanden, damit vielleicht neue Wege oder neue Verbindungsklassen ausfindig zu machen, welche anschließend einen weiteren Ausbau erfahren können.

So liegt es in der Entstehung der Chemotherapie der Piroplasmosen begründet, daß die bis jetzt gefundenen wirksamen Präparate durchaus nicht einheitlicher Natur sind oder in irgendeiner Form klassifiziert werden können. Gerade hier macht sich eigentlich die Heterogenität der Heilmittel besonders deutlich bemerkbar und das Unvermögen der modernen Heilmittellehre, Erklärungen dafür abzugeben, warum und wieso da und dort eine Wirkung gefunden oder vermißt wird. Besonders deutlich wird dies bei den aromatischen Sulfonsäurederivaten.

Nuttall (1) hatte in systematischen Versuchen an der *Bab. canis* gefunden, daß das Trypanblau ein recht wirksames Mittel darstellt, und die Übertragung dieses Erfolges in die Praxis hat seiner Vermutung auch weitgehende Berechtigung entgegengebracht, wengleich die Wirkungsbreite dieser Substanz nicht alle Arten erfassen läßt. Nun ist ja das Trypanblau durch die Untersuchungen von *Mesnil* und *Laveran* als trypanocides Mittel bekannt und der Schluß daher nicht fern, daß bessere trypanocide Mittel analoger Struktur vielleicht eine bessere Piroplasmosewirkung haben könnten. Aber das Germanin versagt vollkommen, während ein dem Germanin nahe verwandtes Präparat, das Asuntol, dessen Konstitution nicht sicher steht, zwar eine ausgezeichnete Piroplasmosewirkung, aber eine nur untergeordnete Nagana-wirkung besitzt.



Trypanblau.



Asuntol?

Färber (2) und *Collier* (3) konnten diese Beobachtungen, die erstmals *Roehl* in Elberfeld gemacht hatte, durchaus bestätigen, wobei letzterer noch die Beobachtung machte, daß das Asuntol, im Gegensatz zum Germanin, bei den Trypanosomen sehr rasch wirkt. Der Index des Asuntols bei der Mäusenagana beträgt nur 1 : 1, jener des Germanins dagegen bekanntlich 1 : 350. Demgemäß muß also angenommen werden, daß die Angriffspunkte der Präparate auf die Piroplasmoseparasiten und auf die Trypanosomen verschieden sind oder jedenfalls nicht gleichwertig sein können. Man darf allerdings bei dieser Betrachtungsweise nicht außer acht lassen, daß es sich im einen Falle um in der Blutbahn freilebende Parasiten handelt, im anderen dagegen um Erreger, die sich nur innerhalb der Blutelemente aufhalten und vermehren. Schon dadurch wird natürlich der Angriffspunkt verschoben und vielleicht wird auch dadurch die opsonartige Wirkung des Germanins, die einen sehr maßgeblichen Faktor im Abheilungsprozeß darstellt, überhaupt unmöglich gemacht, so daß nur Stoffe mit rascher direkter Wirkung ihre Fähigkeit entfalten können.

Seite 152
153

Immerhin hat sich dann gezeigt, daß die Trypanblauwirkung doch mancherlei zu wünschen übrig läßt, daß auch die Blaufärbung der Tiere nicht gerade vorteilhaft genannt werden kann und die leichte Verfärbung der Milch Schwierigkeiten mit sich bringt. Aus diesem Grunde war man einerseits bemüht, die Wirkung dieses Farbstoffes zu steigern, andererseits, bessere Mittel ausfindig zu machen. Ein solcher Versuch resultiert in dem Präparat Pirobleu der Firma Sandoz. Es stellt ein Mischprodukt des Trypanblau mit Gallensäuren dar und soll nach verschiedenen Angaben besser sein wie der Farbstoff allein. Da die Schwere der Infektionen in den einzelnen Ländern und in den schwankenden klimatischen Verhältnissen nicht immer konstant ist, so läßt sich ein Vergleich nicht ohne Schwierigkeiten erbringen. Die Tatsache jedoch, daß die Beimengung der Gallensäuren die Wirkungsbreite des Präparates in keiner Weise beeinflußt hat, dürfte jedoch ziemlich klar darauf hinweisen, daß die Wirkungsqualität nicht wesentlich verändert sein kann (5, 6).

Pirobleu

Weniger einheitlich liegen die Verhältnisse, wenn man die Stimmen über die Wirkung der Arsenderivate hört. Während z. B. *Levaditi* oder *Machado* (7) über eine vorteilhafte Beeinflussung der *Bab. canis* mit Salvarsan oder Neosalvarsan berichten, können andere dieses Ergebnis nicht bestätigen. Genau so liegt es bei der Hundeinfektion mit *Bab. gibsoni*, welche *Rao* in Indien mit Salvarsan zu heilen vermochte, während *Reichenow*, Hamburg, keine Beeinflussung bemerkte. Jedenfalls

Andere
Präparate

geht daraus hervor, daß den wirksamsten Arsenbenzolen, wie dem Neosalvarsan, keine deutliche Wirkung zugeschrieben werden darf, was aber nichts darüber aussagt, daß nicht vielleicht noch andere Arsenprodukte existieren können mit besserer Wirkung. Hierüber ist aber bis jetzt nichts bekanntgeworden.

Nicht viel anders steht es mit den Antimonpräparaten. *Sergent*, *Donatien*, *Parrot* und *Lestoqual* haben Stovarsol vergeblich angewendet (6), während *Velu*, *Zottner* und *Ipoustequy* (8) das Antimosan, ein Antimonkomplexsalz, nur in großen Dosen bei Theil. dispar wirksam fanden. *Kikuth* (9) glaubt in der Antimosanwirkung überhaupt nur eine symptomatische sehen zu können, ohne eigentlichen chemotherapeutischen Effekt. Überhaupt hat es den Anschein, als ob das Antimon gegen die Babesien so gut wie gar nicht anspricht, sondern vielmehr bei den Theilerien eine gewisse Heilwirkung zu entfalten vermag.

Wismutsalz Anders scheint es mit einem Wismutsalz zu sein, das unter dem Namen „Todorit“ von der Sanabo-Chinoinfabrik in Budapest in den Handel gebracht worden ist. Chemisch ist es eine Suspension von Wismutsalicylat, das bei intramuskulärer Verabreichung rasch resorbiert werden soll. *Kikuth* (9) konnte eine Wirkung bei der Hundepiroplasmose nicht feststellen, während *Yakimoff* (10, 11) mit seinen Mitarbeitern bei *Bab. bovis* gute Erfolge sahen. Neuerdings haben *Huber* und *Reisinger* das Präparat nochmals untersucht und konnten beide bei *Bab. bovis*, der Rinderhämoglobinurie, ganz gute Erfolge aufweisen (12, 13). Von 27 Rindern starben nach den Untersuchungen *Hubers* nur 3, während die übrigen gesunden. Ob diese Todesfälle auf eine mangelhafte Wirkung des Präparates zurückzuführen sind, oder ob die Behandlung zu spät eingesetzt hat, ist allerdings der kurzen Angabe nicht zu entnehmen. Darin liegt übrigens noch eine Schwierigkeit beim Vergleich der Präparate, nämlich, daß die Behandlung nicht zu spät einsetzen darf, da bei zu weit fortgeschrittenem Befall der Erythrocyten eine Heilung kaum mehr möglich ist. Jedenfalls geht aus den Versuchen der Genannten hervor, daß dem Wismutsalz eine bestimmte Wirkung zugeschrieben werden darf, aber diese Versuche lassen nicht erkennen, ob das Präparat auch noch auf andere Piroplasmen oder auf Theilerien wirkt. Merkwürdigerweise ist dieses Wismutpräparat das einzige geblieben, welches bei diesen Protozoen geprüft wurde, denn *Forst* (14) schreibt in seiner neuerdings erschienenen Zusammenstellung über das Wismut und seine Pharmakologie nicht ein Wort über solche Versuche.

Sergent und seine Mitarbeiter (6) haben dann auch noch das Hexamethylentetramin in großen Dosen bei verschiedenen Piroplasmen

versucht, ohne eine Wirkung zu konstatieren. Dagegen fanden sie das Ichthargan (Ichthyol und Silber) spezifisch wirksam gegen die Babesiella berbera, während es bei Theilerose und bei Bab. bigeminum versagte. Diese spezifische Wirkung auf einzelne Arten ist auch beim Trypanblau vorhanden, aber lange nicht so ausgeprägt, wie beim Ichthargan, das bei allen anderen Piroplasmosen letzten Endes versagte. Es liegen dann auch noch Angaben vor, die dem Ichthargan sogar eine bessere Wirkung zusprechen, als das Trypanblau sie aufweist (15). Aber zur völligen Heilung reicht eine einmalige Applikation des Heilmittels nie aus.

Relativ spät fand schließlich das Trypaflavin Eingang in die Behandlung der Piroplasmen (16). *Demagk* und *Kikuth* haben die Trypaflavinwirkung bei Bab. canis genauer untersucht (17) und stellten fest, daß seine Wirkung sehr rasch zum Ausdruck kommt und die Parasiten schon wenige Stunden nach der Verabreichung des Heilmittels eine Formveränderung und eine Abnahme der Zahl zeigen. Diese Tatsache und die Beobachtung, daß diese Reaktionen mit steigender Konzentration des Heilmittels beschleunigt ablaufen, veranlassen *Kikuth* (9), in der Trypaflavinwirkung eine direkte Wirkungsweise zu erkennen. Auch *Sergent* (6) hat das Acriflavin (französisch Gonacrine) geprüft und findet bei Pir. bigeminum, berbera und canis recht gute Wirksamkeit, während es bei Theilerose und bei einer Anaplasmose (Anapl. marginale) schlecht ist. Ganz ähnlich liegen die Befunde von *Cernaianu* und *Radej* (18) oder bei *Fürber* (19), welcher letzterer dem Trypaflavin allerdings eine gute Anaplasmosewirkung zuschreiben möchte. Immerhin ist auch die Streuwirkung dieses Stoffes nicht ganz befriedigend, wenngleich es jedenfalls besser als alle bisher genannten Produkte ist. Gegen die Hundepiroplasmose Bab. gibsoni ist es ebenfalls wirkungslos.

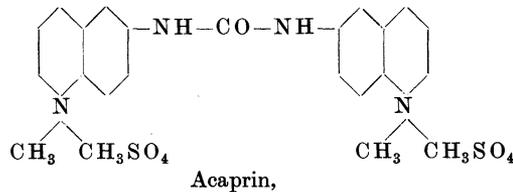
Die Fehler, welche dem Trypaflavin anhaften, liegen aber nicht allein auf chemotherapeutischer Seite, sondern auch auf praktisch-klinischer, denn das Acridinpräparat darf nur intravenös gegeben werden und verursacht dabei allzuleicht Läsionen an der Injektionsstelle, welche durch kleine Mengen Farbstoff, die in das paravenöse Gewebe gelangen, verursacht sind. Diese sorgfältige Applikationsweise, welche man beim Trypaflavin anwenden muß, tritt naturgemäß besonders erschwerend dann ins Gewicht, wenn es sich um die Behandlung einer größeren Anzahl Tiere handelt oder wenn, was häufig der Fall ist, kein Arzt zur Behandlung erreichbar ist. Für einen raschen Einsatz, der bei der Piroplasmosenbehandlung besonders wichtig ist, ist das Produkt also nicht besonders geeignet. Andere Farbstoffe der Acridinreihe wurden aber bis heute bei den Piroplasmosen nicht geprüft. Die folgende Tabelle ist

der zitierten Arbeit *Kikuths* entnommen und gibt eine Übersicht über die Wirkungsbreite des Trypanblaus und des Trypaflavins.

Art	Wirt	Trypanblau	Trypaflavin
<i>Bab. canis</i>	Hund	+	+ +
<i>Bab. bigemina</i> (Texasfieber)	Rind	+	+
<i>Bab. argentina</i>	„	(+)	+
<i>Bab. bovis</i> (Rinderhämoglobinurie)	„	+ +	+ +
<i>Bab. divergens</i> (British Bovine Redfever)	„	0	—
<i>Bab. (Babesiella) berbera</i>	„	0	+
<i>Bab. caballi</i>	Pferd	+	+
<i>Bab. equi</i> (Nutallia)	„	0	+
<i>Bab. ovis</i>	Schaf	0	+
<i>Bab. trautmanni</i>	Schwein	—	—
<i>Theileria parva</i> (afrikanisches Küstenfieber)	Rind	0	0
<i>Theileria dispar</i>	„	0	0
<i>Theileria annulata</i>	„	0	0
<i>Theileria mutans</i> (Gonderia-Pseudoküstenfieber)	„	0	0

Acaprin

Man ersieht daraus, daß der Acridinfarbstoff Trypaflavin dem Trypanblau doch bedeutend überlegen ist, allerdings bei den Theilerien ebenso versagt. Um so erfreulicher darf daher die Tatsache gewertet werden, daß es gelungen ist, ein neues Präparat zu finden, das hier eine empfindsame Lücke zu schließen vermag. Es handelt sich um das Chinolinderivat „Acaprin“,



welches von *Schönhöfer* und *Henecka* synthetisiert und von *Kikuth* (9) im Laboratorium geprüft worden ist. Wie aus dieser Arbeit sowie aus der Tatsache hervorgeht, daß das Acaprin in Frankreich nachgebildet wurde und dort den Namen *Zothélone* erhalten hat, handelt es sich beim Acaprin um ein ausgezeichnetes Präparat, einen nahezu farblosen Stoff, der nicht bloß intramuskulär reizlos vertragen wird, sondern auch mit dem Trinkwasser erfolgreich gegeben werden kann. Die Wirkungsbreite dieses neuen Präparates übertrifft jene des Trypaflavins ganz bedeutend und greift, als erstes Präparat dieser Art, auch auf die Theilerien über. Den eingehenden Studien von *Cerruti* zufolge, leistet dieses Acaprin bei den oft zu 100 % tödlich verlaufenden Infektionen mit *Theil. annulata*

ganz bedeutendes, aber leider greift seine Wirkung nicht auf die Parasiten des ostafrikanischen Küstenfiebers über, denn *Theil. parva* wird damit nicht geheilt (21, 22). Wie *Kikuth* ausführt, ist die Wirkung des Acaprins rund 80 mal größer als diejenige des Trypaflavins, jedoch läuft der Heilungseffekt etwas langsamer ab, ist aber infolge der langsamen Ausscheidung des Präparates nachhaltiger, so daß *Kikuth* eine geringe prophylaktische Wirkung bei *Bab. canis* konstatieren konnte. Das Präparat ist relativ toxisch, da noch 1 mg/kg Erscheinungen im parasympathischen System hervorrufen. *Radwan* und seine Mitarbeiter haben sich für diese pharmakologischen Einzelheiten näher interessiert, da das Acaprin milzkontrahierende Qualitäten besitzt und den Blutzucker steigert (23). Worin die chemotherapeutischen Eigenschaften des Präparates begründet liegen, ist nicht zu sagen. Die langsamere Wirkungsweise des Präparates kann auch mit der relativ kleineren Dosierung in Zusammenhang stehen, da mengenmäßig viel weniger verabreicht wird. Sicherlich jedenfalls unterstützt die Milzkontraktion die chemotherapeutische Wirkung nicht unwesentlich, weil dadurch die Parasiten in die Blutbahn gelangen und leichter erfaßbar sind. *Oesterlin* (24) vermutet Zusammenhänge mit dem Redoxpotential, aber dafür liegen noch keine weiteren sicheren Unterlagen vor.

Eine andere Frage ist die, ob nicht die Steigerung des Blutzuckers, also die Milieüänderung, eine Rolle spielt, denn man darf bei den Piroplasmosen nicht vergessen, daß in den chemotherapeutischen Heilungsprozeß häufig immunisatorische Prozesse eingreifen, welche eine wesentliche Unterstützung der Abheilung ausmachen. Genau so wie bei den Trypanosomen die Herabsetzung der Blutzuckerwerte eine Virulenzminderung bedingt, ist es vorstellbar, daß auch eine Erhöhung die spezifischen Lebensverhältnisse der Parasiten nachteilig ändert und sie bei relativ leichter Schädigung für die Abwehrkräfte leichter angreifbar macht. In diesem Sinne sind vielleicht auch die chemotherapeutischen Erfolge *Oesterlins* (25) zu deuten, der bei *Bab. gibsoni*, welche sehr schwer

Wasserstoff-
superoxyd

heilbar ist, mit Wasserstoffsuperoxyd und mit Chininperoxyd eine Heilung in dem Sinne erzielen konnte, daß die Tiere aus dem chronischen Stadium in ein latentes Stadium gebracht werden konnten, in welchem Infektion und Abwehr im Gleichgewichtszustande liegen. Bei der kurzen Lebensdauer des Peroxyds in Anwesenheit der Peroxydasen des Blutes kann eine chemotherapeutische Wirkung im eigentlichen Sinne kaum angenommen werden. Wahrscheinlich werden die Parasiten durch den vorübergehenden hohen Sauerstoffdruck des Blutes in irgendeiner Form zeitweilig so geschwächt, daß die immunisatorischen Elemente

die Oberhand gewinnen und sich dadurch jener Latenzzustand herausbilden kann.

Literatur

- 1) *Nutall, G. H. F.*, Parasitology **2**, 208, 215, 325, 236; **3**, 117; **8**, 56, 1915; Journ. of Hyg. 1904—1907.
- 2) *Färber, J.*, Infektionskrankh. d. Haustiere **39**, 41, 1931.
- 3) *Collier, A.*, Berl. tierärztl. Wschr. **44**, 247, 1928.
- 4) *Banerjee, G. J.*, Ind. vet. Journ. **9**, 198, 1933.
- 5) *Velu, H., Zottner, G.*, Bull. Soc. Path. exot. **27**, 835, 1934.
- 6) *Sergent, Donatien, Parrot, Lestoquard*, ebenda **24**, 939, 1931; **26**, 600, 1933.
- 7) *Machado*, Compt. rend. Soc. biol. **96**, 477, 1927.
- 8) *Velu, Zottner, Ipousteguy*, Bull. Soc. Path. exot. **25**, 136, 1932.
- 9) *Kikuth, W.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **135**, 135, 1935.
- 10) *Yakimoff* u. Mitarbeiter, Berl. tierärztl. Wschr. **1931**, 25.
- 11) *Yakimoff* u. Mitarbeiter, Tierärztl. Rundschau **39**, 655.
- 12) *Huber, F.*, Wiener tierärztl. Monatshefte **22**, 732, 1935.
- 13) *Reisinger, L.*, ebenda **22**, 176, 1935.
- 14) *Forst, W. A.*, Handb. exper. Pharmakol., Springer 1935.
- 15) *Ricaud* u. *Cannus*, Bull. Acad. vétérin. France **1932**, 43.
- 16) *Vucovic*, Therap. Monatsh. f. Veterinärmed. **1930**, 81.
- 17) *Domagk, G.* u. *Kikuth, W.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **118**, 401, 1930.
- 18) *Cernaianu* u. *Radeff*, Berl. tierärztl. Wschr. **1935**, 579.
- 19) *Färber, J.*, Zentralbl. f. Infektionskrankh. **38**, 329, 1931.
- 20) *Velu, H., Zottner, G., Grimpret, G.* u. *Petitdidier*, Bull. Soc. Path. exot. **29**, 1095, 1936.
- 21) *Cernaianu, Gluhovschi*, ebenda **28**, 796, 1935.
- 22) *Cernaianu* u. Mitarbeiter, ebenda **28**, 804, 806, 1935.
- 23) *Radian, I. D., Alexandrescu, Stefanescu*, ebenda **30**, 467, 1937.
- 24) *Oesterlin, M.*, Klin. Wschr. **1937**, 1598.
- 25) *Oesterlin, M.*, Centralbl. **137**, 419, 1936.

5. Die Chemotherapie der Helminthen

Im auffallenden Gegensatz zu den protozoischen Infektionskrankheiten läßt die Chemotherapie der Helminthen eine systematische Bearbeitung des gesamten Fragengebietes in jeder Hinsicht vermissen. Nicht allein, daß in den meisten Fällen der Ausbau geeigneter Laboratoriumsinfektionen noch sehr im argen liegt, entbehrt die Chemotherapie der Würmer jener klaren Übersicht, die wir doch bei den anderen Infektionen entweder angetroffen haben oder aber im Ausbau gewahr werden konnten. Dieser Mißstand ist vor allem der Tatsache zu verdanken, daß die zahlreichen und wahllos zusammengestellten Mittel in

den seltensten Fällen in zweckmäßigen Versuchsanordnungen ausgewertet worden sind, sondern daß hier jene Methodik erhöhte Beachtung fand, welche bei allen anderen Krankheitserregern als längst überholt und unvorteilhaft bekannt ist, die Versuchstechnik *in vitro*, am heterogenen Material. Während die protozoischen Infektionen ziemlich streng in die einzelnen Disziplinen, Amöben, Plasmodien, Trypanosomen usw. getrennt worden waren und jede einzelne ihre systematische Bearbeitung erfuhr, hat die Chemotherapie der Helminthen immer eine unverdient einheitliche Bearbeitung erfahren, derzufolge man dann den Begriff der Anthelmintica prägte, ohne Rücksicht darauf, um welche metazoischen Parasiten dieser Art es sich überhaupt handelte.

Aber schließlich ist die Bekämpfung der Wurmkrankheiten genau so ein chemotherapeutisches Problem, wie diejenige jeder anderen Infektionskrankheit und erfordert aus diesem Grunde eine genau so spezifische Bearbeitung wie diese. Völlig verfehlt ist es daher, das Problem der Auswertung auf irgendeine bequeme Basis zu stellen, welche zufälligerweise mit den vorhandenen Hilfsmitteln des Laboratoriums beherrscht werden kann; an Stelle der betreffenden Helminthen irgendwelche anderen biologischen Objekte wie Fische, Wasserflöhe oder Regenwürmer einzusetzen. So instruktiv bei solchen Objekten die Wirkung der Produkte manchmal auch sein mag, einen praktischen Wert werden diese Ergebnisse nie zuwege bringen können, genau so wenig, wie man die Malariaheilmittel an Amöben und die Trypanosomenheilmittel an Glockentierchen austesten kann. Der morphologische Bau der Helminthen ist noch viel weitergehend spezifiziert, der Stoffwechsel der einzelnen Arten noch viel größeren Unterschieden unterworfen und die Leibessubstanz noch weit unterschiedlicher, als dies bei den einfachen Protozoen der Fall ist. Aus diesem Grunde darf es gar nicht verwunderlich sein, wenn man auch bei den Helminthen spezifisch wirkende Produkte antrifft, deren Wirkungsweise trotz der Größe des Objektes weniger bekannt ist, als bei den protozoischen Parasiten. Wenn schon innerhalb einer Parasitengruppe bedeutsame Differenzen hinsichtlich der Wirksamkeit eines Heilmittels bestehen, um wieviel größer müssen dann diese Unterschiede werden, wenn man mehr oder weniger verwandte Arten zu solchen Untersuchungen heranzieht.

Diese mangelhafte Ordnung hat aber ihren Grund auch noch darin, daß die Chemotherapie der Helminthen eine wenigstens einigermaßen genaue Kenntnis der zoologischen Verhältnisse erfordert, welche aber leider nicht in allen Fällen vorhanden gewesen ist. Eine Bearbeitung, welche wissenschaftlich oder praktisch einen Erfolg bringen soll, er-

fordert aber unbedingt die genaue Kenntnis der Lebens- und Aufenthaltsverhältnisse der betreffenden Helminthen, um nicht bloß eine Bereicherung der Literatur, sondern auch der wissenschaftlichen Erkenntnis zu liefern. Wieviel in dieser Richtung auch vom Chemiker getan werden kann, geht schon daraus hervor, daß zahlreiche aus der Volksmedizin überlieferte Wurmmittel aus Pflanzenextrakten in ihrem wirksamen Prinzip bis heute noch nicht aufgeklärt worden sind, obgleich weder Material noch Infektion für derartige aufklärende Studien Schwierigkeiten besonderer Art in den Weg legen würden. Welcher Nutzen eventuell von solchen Arbeiten resultiert, zeigt die Isolierung des Ascaridols aus dem *Chenopodiumöl*.

Daher liegen in der Chemotherapie der Helminthen nicht bloß rein chemotherapeutische, sondern auch biologisch-chemische und ausschließlich chemische Probleme vor, deren Aufklärung bei der Ausdehnung dieses Neulandes ohne jeden Zweifel bedeutsame neue Gesichtspunkte entstehen lassen würde. Wie sehr in der Tat manche an und für sich recht einfachen Fragen vernachlässigt sind, erhellt aus folgendem Beispiel. Im Jahre 1901 stellte *Weinland* fest, daß die Schweineascariden niedere Fettsäuren ausscheiden, worunter auch Valeriansäure ist. 10 Jahre später griff *Flury* das Arbeitsgebiet etwas ausführlicher auf, stellte aber fest, daß die von *Weinland* vermutete Säure die Isovaleriansäure ist. In der Zwischenzeit wurde immer wieder untersucht, ob Valerian-, ob Isovaleriansäure, aber bis heute ist die Frage nicht endgültig gelöst! Und dabei handelt es sich um ein chemisches Material, dessen Beschaffung nicht die kleinste Schwierigkeit bereitet, da die Ascariden in jedem Schlachthof massenhaft zur Verfügung stehen. Um wieviel weniger sind wir aber erst über die Stoffwechselverhältnisse anderer Helminthen orientiert und wie wenig wissen wir über die Wirkungsweise der allermeisten Anthelmintica.

Die Größe des Objektes verhindert, daß analog den protozoischen Infektionen phagozytäre Vorgänge von seiten des Wirtsorganismus die geschädigten Parasiten vollends vernichten können. Aus diesem Grunde wird in der Chemotherapie der Helminthen zwischen der vermifugen, wurmlähmenden, und der vermiziden, wurmtötenden, Wirkung unterschieden. Diese Differenzierung ist deswegen statthaft, weil die gelähmten Parasiten des Darmes durch geeignete Laxantia ohne weiteres entfernt werden können. Chemotherapeutisch gesehen aber muß einer solchen Differenzierung ein wesentlich höherer Wert zugemessen werden, da die vermifugen Substanzen nur für die Bekämpfung typischer Darmparasiten eine Rolle spielen können, während sie für die Entfernung der

Metazoen in den Lungen, in der Blutbahn oder in den Lymphgefäßen völlig bedeutungslos sind. *Lamson* und *Ward* (1), welche eine ausführliche Zusammenstellung zahlreichster Wurmmittel angegeben haben, untersuchen daher auch die Frage nach der Einteilung der Metazoen vom chemotherapeutischen Standpunkte aus, unter Außerachtlassung der biologischen Zusammengehörigkeit.

Schon bei den Darmbewohnern läßt sich unterscheiden zwischen nichthaftenden Parasiten wie *Ascaris*, haftenden wie Bandwurm, Hakenwurm, zwischen leicht eingebetteten wie *Trichinella* und völlig eingebetteten wie *Strongyloides*. Auch diese Autoren erwägen eine Klassifikation nach dem Prinzip der Verteilung im Wirtsorganismus, aber ein solcher Versuch bringt die Gefahr mit sich, die biologischen Gesichtspunkte zugunsten solcher äußerer Erscheinungen zu verlieren. Ohne Zweifel spielen die parasitierenden Bewohner des Darmes eine besondere Rolle, da jedes Anthelminticum für diese Schmarotzer durch Laxantien unterstützt werden kann und in der Wirkung verstärkt, aber es erscheint jedoch verfehlt, dieses Aufenthaltsprinzip zu verallgemeinern und demzufolge eine Klassifikation anzustreben, welche für alle anderen Helminthen ohne Nutzen erscheint. Wenn auch z. B. die Filixpräparate als Spezifika gegen die Egel den kleinen Lanzettegel nicht beeinflussen oder das Bilharziosemittel Fuadin die Entenbilharziose unberührt läßt, so erscheint es doch zweckmäßiger und für einen geordneten Aufbau notwendiger, die Chemotherapeutica nach biologischen und zoologischen Gesichtspunkten zu ordnen und die Heilmittel in ihrer Wirkung auf die einzelnen Gattungen und Klassen der Helminthen zu betrachten.

I. Nematoden

a) *Ankylostomum*. Die Ankylostomiasis gehört zu der verbreitetsten Wurmkrankheit, vielleicht sogar zu der verbreitetsten Infektionskrankheit überhaupt. Die massenhafte Infektion des Menschen, besonders der ärmeren Bevölkerung, zwingt von vornherein zu einer Behandlungsmethodik, die serienmäßig anwendbar ist und keine großen Kosten verursacht. Für solche Massensanierungen haben sich die aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffe, besonders der Tetrachlor-

Tetrachlor-
kohlenstoff
und Chloro-
form

kohlenstoff als außerordentlich wertvoll erwiesen. Die Zweckmäßigkeit dieses Produktes wurde an einigen 100000 Erkrankten geprüft, wobei nur sehr wenige Todesfälle zu verzeichnen waren. Eigentlich war das Chloroform das erste Produkt dieser Art, welches als

Anthelminticum eingesetzt worden war, denn seine diesbezügliche Anwendung geht auf *Carratu* (1897) zurück, der es gegen Bandwürmer versucht hatte. *Alessandrini* hatte dann 1915 das Chloroform mit Castoröl zusammen gegen Hakenwürmer, Oxyuren und *Trichuris* probiert und wahrscheinlich geht die Verwendung des Tetrachlorkohlenstoffs, welche wir *Hall* verdanken, auf diese Erfolge des Chloroforms zurück (2). Denn dieses Narkosemittel ist relativ toxisch, verursacht fettige Degenerationen der Leber und vermag die Würmer nicht zu töten, sondern nur zu betäuben, seine Wirkung war also nur in Gemeinschaft mit einem kräftigen Purgativum zu erwarten. Diese Symptome sind beim Tetrachlorkohlenstoff weit weniger ausgeprägt, wengleich auch hier ein Laxans immer angebracht ist, da eine lange Verweildauer des Präparates im Organismus zu Schädigungen der Leber führt. Die Toxizitätsverhältnisse des Tetra haben eine recht eingehende Bearbeitung erfahren, die *Minot* (3) ziemlich umfassend zusammengestellt hat. Voraussetzung bei der Applikation des Tetra allerdings ist, daß es sich um ein völlig reines Produkt handelt, da schon geringe Beimengungen technischer Bestandteile die Giftigkeit der Substanz bedeutend steigern können. Vergleichende Versuche *Oesterlins* (unveröffentlicht) mit deutschen und ausländischen Tetrachlorkohlenstoffpräparaten haben hier bedeutende, chemisch feststellbare, Unterschiede erkennen lassen. Ein besonders reines Präparat dieser Art stellt das Seretin der I. G. Farbwerke dar, welchem der Tetrachlorkohlenstoff reinst von *Merck* kaum nachsteht.

Diese Halogenkohlenwasserstoffe und alle ihre Homologen sind charakterisiert durch ihre spezifische Wirkung auf die Leber, während andere Organe kaum in Mitleidenschaft gezogen werden. Allem Anscheine nach steht dieser Einfluß auf die Leber mit der Haftfestigkeit der Halogenatome im Zusammenhang, denn das Pentachloräthylen z. B. ist außerordentlich toxisch, während das Tetrachloräthylen besser und verträglicher sein soll wie der Tetrachlorkohlenstoff. *Lamson, Robbins* und *Ward* (4) haben diese Verhältnisse genauer geprüft, auch deswegen, weil die gleichzeitige Verabreichung von Fett oder Alkohol die Toxizität des Tetra steigert, während der Effekt beim Tetrachloräthylen nicht vorhanden ist. Über dieses Äthylenderivat, welches von *Hall* und *Shilling* in die Therapie der Helminthen eingeführt worden ist, existiert ein mindestens ebenso großes Schrifttum, das nur in kleinen Auszügen angegeben werden kann (5–15). Um die Dosis des Halogenpräparates verringern zu können, ohne die prompte Wirkung zu beeinträchtigen, wurde verschiedentlich das Chloräthylen mit *Chenopodiumöl* zusammen

Tetrachlor-
äthylen

verabreicht, wobei verschiedene Mischungen als besonders wirksam erkannt worden waren (16—20).

Wright und *Schaffer* (21, 22) haben dann noch andere Kohlenwasserstoffe mit Chlor, Brom oder Jodgehalt auf ihre Wirkung bei Hakenwürmern und bei Ascariden im Hundeversuch geprüft und kommen auf Grund ihrer Studien zu dem Resultat, daß auch dem n-Butylchlorid, 2-Chlorpentan und dem 3-Chlorpentan wertvolle anthelminthische Qualitäten zuzuschreiben sind. Während bei den drei genannten Substanzen der Effekt auf Hakenwurm und auf *Ascaris* so sehr verschieden gar nicht ist, finden *Wright* und *Schaffer* jedoch einige Halogenkohlenwasserstoffe, die in dieser Hinsicht sehr große Differenzen aufweisen. So ist beim Propylchlorid die Wirkung auf Hakenwurm 0 %, auf *Ascaris* 82 %; das Propyljodid dagegen wirkt bei Hakenwurm zu 74 %, bei *Ascaris* zu 80 %. Das soll aber nicht heißen, daß die jodhaltigen Stoffe prinzipiell gegen Ankylostomum besser sind, denn das n-Butylchlorid beseitigt 98 % der Ascariden, 82 % der Hakenwürmer, während das Butyljodid nur 83 % der Ascariden und 32 % der Hakenwürmer zu beseitigen vermag. Einige Halogenkohlenwasserstoffe, worunter auch das Chloroform zu rechnen ist, wirken auf die Darmwandungen irritierend; diese Eigenschaft kommt besonders den jodhaltigen Produkten zu. Vielleicht hängt dies mit der Abspaltbarkeit der Halogene zusammen, denn das Tetrachloräthylen weist diese Eigenschaft ebenfalls nicht auf.

Andere
Halogen-
kohlen-
wasserstoffe

Wright und *Schaffer* kommen schließlich auf Grund ihrer Studien (23) zu dem Ergebnis, daß die Wirksamkeit der Produkte mit ihrer Wasserlöslichkeit in engem Zusammenhang steht, indem besonders diejenigen Körper, welche eine Löslichkeit von 1 : 1250 bis 1 : 5000 aufweisen, einen maximalen Effekt haben. Denn das Hexachloräthan, dessen Löslichkeit über 1 : 100000 liegt, ist völlig wirkungslos. Alle diese Kohlenwasserstoffe verursachen histologische Veränderungen der Leber, aber ihre chemotherapeutische Wirkung hat mit dem Halogengehalt direkt nichts zu tun. Etwas anderer Ansicht sind zwar *Hall* und *Shillinger* (7), welche meinen, daß die Wirksamkeit der Kohlenwasserstoffe mit steigendem Halogengehalt anwächst, bemerkenswerterweise stellen aber auch diese Autoren die Löslichkeitsverhältnisse mit in den Vordergrund der Reaktionsfähigkeit.

Löslichkeit
u. Wirkung

Über den Wirkungsmechanismus der Produkte ist kaum etwas auszusagen.

Der Lipoidgehalt der Parasitenkutikula läßt zwar von vornherein erwarten, daß diese lipoidlöslichen Produkte dort in besonderem Maße angehäuft werden und die Resorptionsverhältnisse der Wandungen ver-

Seite 305

ändern, aber da die halogenierten Kohlenwasserstoffe bei oraler Verabreichung unbeschadet durch den Magen gelangen und erst vom Darm resorbiert werden, ist nicht ganz verständlich, warum dann die Wasserlöslichkeit so sehr ausschlaggebend ist und nicht auch der Dampfdruck der Körper die Verhältnisse beeinflußt. Bei dem niederen Siedepunkt der meisten Stoffe und der vorhandenen Körpertemperatur wäre jedenfalls ein solcher Zusammenhang den Untersuchern aufgefallen. Immerhin ist aber zu bedenken, daß die Stoffe nebenbei auch Protoplasmagifte sind und sehr wahrscheinlich die fermentativen Reaktionen des Lebensprozesses beeinträchtigen, so daß man annehmen darf, daß die anthelminthische Wirkung auf die Hakenwürmer eine recht vielseitige ist und nicht allein auf der Lipoidlöslichkeit in der Kutikula beruht.

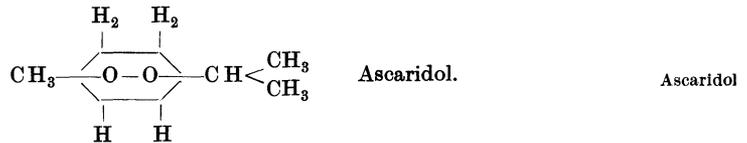
In welchen Mengen der Tetrachlorkohlenstoff Verwendung fand, geht aus dem Bericht des anthelminthischen Hospitals des Department des Public Health of Egypt hervor, welches in drei Jahren 1,6 Millionen Menschen behandelt hat, wobei 11000 kg Tetrachlorkohlenstoff verbraucht worden sind. Unter diesen 1,6 Millionen Behandelten waren nur 19 Todesfälle vorhanden, die teilweise auf das Versagen des Laxans zurückgeführt werden konnten, welche Gefahr besonders bei Behandlung der Ascariden vorhanden ist, da diese relativ großen Helminthen nicht selten als Knäuel die Purgativwirkung behindern.

Immerhin sprechen diese Zahlen eine zu deutliche Sprache, in welchen Ansätzen die Hakenwurmbehandlung in kolonisierten Ländern durchgeführt wird und wie schwer es daher gleichzeitig ist, auf rentabler Basis geeignete Mittel ausfindig zu machen. Dessenungeachtet verdanken wir *Caius* und *Mhaskar* (24) eine Reihe von ausführlichen Arbeiten, welche die Auffindung neuer Hakenwurmmittel zum Gegenstand hatten. Diese Studien lassen an Gründlichkeit und Umfang nichts zu wünschen übrig und bleiben daher vorläufig in der helminthologisch-chemotherapeutischen Literatur ziemlich verlassen auf weiter Flur. Neben rein synthetischen Stoffen, wie Salizylsäure, Eugenol oder Phenokoll prüfen *Caius* und *Mhaskar* eine Unzahl Extrakte und Öle im vitro-Versuch, wobei die Bestandteile dieser Öle und Extrakte nicht immer vollständig bekannt sind. Im großen ganzen kann man die untersuchten Stoffe einteilen in Produkte, welche offene Ketten darstellen, wie halogenierte Kohlenwasserstoffe, aliphatische Ketone usw. Sie weisen meist eine narkotische Wirkung auf den Wirt auf und eine lähmende auf die Würmer. Fernerhin Benzolderivate, Phenole und ihre Äther oder Ester. Ihre vermicide Wirkung ist nicht groß, am besten scheinen die disubstituierten zu sein, wie das p-Dichlorbenzol. Dazu

Ätherische
Öle

gehört dann auch noch das Ascaridol, welches allerdings sehr isoliert steht in seiner spezifischen Wirkung und gesondert besprochen werden soll. Die Autoren kommen schließlich zu dem Ergebnis, daß die vermicide oder vermifuge Wirkung an bestimmte Gruppierungen geknüpft sein muß, entweder an eine freie Oxygruppe, im Thymol oder β -Naphthol, oder an die Peroxydstruktur des Ascaridols oder an die Halogene des Tetrachlorkohlenstoffs. Die hafteste Verätherung der Phenole läßt ihre Wirkung stark abnehmen, während die Veresterung nur dann von Erfolg zu sein scheint, wenn die Aufspaltung im Organismus relativ leicht vor sich geht, so daß also im letzten Grunde doch das Phenolderivat selbst es ist, welches die Wirkung ausübt. Allerdings modifiziert eine solche Veresterung die Wirkung auch dadurch, daß das neue Produkt einen anderen Verteilungs- und Resorptionsmodus aufweisen kann. Im letzten Grunde kann man sich aber heute mit dieser Auffassung von *Caius* und *Mhaskar* nicht mehr so recht befreunden, da die moderne Anschauungsweise über die Chemotherapeutica davon abgekommen ist, die Heilwirkung der Stoffe nur bestimmten Atomgruppierungen zuzuschreiben.

Am besten ist dies vielleicht beim Ascaridol zu sehen.

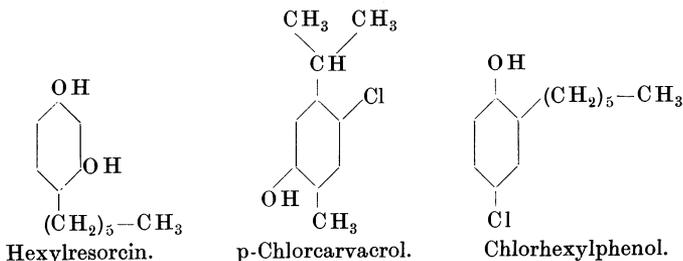


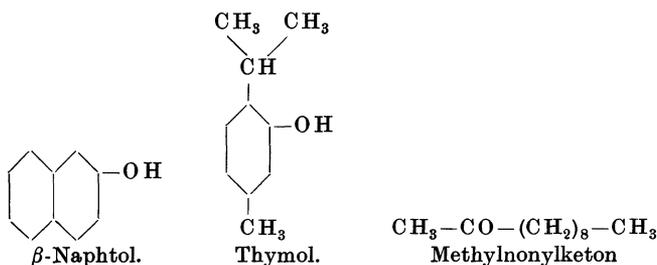
Dieses Peroxyd, welches den wirksamen Bestandteil des Chenopodium-öles darstellt, ist zwar relativ giftig, besitzt aber ganz ausgezeichnete vermicide Eigenschaften auf Hakenwurm und Ascaris. *Bodendorf* hat dann einige andere Peroxyde aus Terpenprodukten hergestellt, aber sie wurden anscheinend nicht auf ihre helminthologische Fähigkeit geprüft (25). Nun liegt aber neuerdings eine Studie von *Butz* und *Lande* vor, (26), welche die Peroxyde aus α -Pinen, Terpentin und δ -Limonen bei Ascariden prüfen und ihre völlige Wirkungslosigkeit konstatieren müssen, wogegen das freie Wasserstoffsperoxyd bei den Ascariden sehr giftig erschien. Ob diese Unterschiede durch eine verschiedene Zeretzlichkeit der Peroxyde verursacht ist oder ob bei den genannten Helminthen spezifische Fermente vorliegen, welche vielleicht auf Ascaridol zersetzend wirken können und auf die künstlichen Peroxyde nicht, über diese Möglichkeiten und Erklärungsweisen gibt allerdings die Arbeit von *Lande* und *Butz* keine Auskunft.

Phenol-
derivate

Durch die Einführung des Tetrachlorkohlenstoffs zur Behandlung der Ankylostomiasis ist das recht wirksame Thymol sehr stark zurückgedrängt worden. Ebenso erging es dem β -Naphthol, das früher in größtem Ausmaße angewendet worden ist. Dagegen findet neuerdings ein Phenolderivat, das Hexylresorcin, erhöhte Beachtung. Dieser Stoff wurde 1924 von *Leonard* als Harndesinfiziens eingeführt und erst später in seinen anthelminthischen Qualitäten erkannt. Es hat sich dann allerdings herausgestellt, daß es irritierende Eigenschaften auf die Schleimhaut des Magens und Dünndarmes aufweist (27), die durch Auflösen des Produktes in Olivenöl abgeschwächt werden konnten (28). Allerdings wird dadurch der Einfluß auf die Leber und Niere nicht verändert. Auch bei diesem Produkt wird die Wirkung durch anschließende Applikation von Laxantien bedeutend unterstützt, wie *Basaca* und andere untersucht haben (29). Die ausgezeichnete Wirkung des Produktes auf die Hakenwurminfektion und auf die ubiquitäre Ascarideninfektion haben dann anschließend Anlaß gegeben, andere Phenolderivate herzustellen und zu untersuchen.

Dieser Aufgabe hat sich besonders *Lamson* mit seinen Mitarbeitern unterzogen, wobei sie die Wirkfähigkeit der neuen Stoffe zuerst in vitro durchprüften. Sie machen allerdings auch hier die Beobachtung, daß der in vitro-Effekt nicht immer mit dem Effekt in vivo übereinstimmt (30). Als beste Produkte einer langen Reihe stellen sie das p-Chlorcarvacrol, 4-Chlor-2-hexylphenol und das 4-Chlor-2-heptylphenol fest, während Phenylketone, Phenoläther und Phenolester weniger brauchbar waren. Dieser Befund steht eigentlich in einem gewissen Gegensatz zu dem Ergebnis der Untersuchungen von *Caius* und *Mhaskar* (24), welche im Rautenöl das Methylonylketon als recht wirksam beschrieben. Demzufolge kann man jedenfalls nicht verallgemeinern, daß nur relativ saure Phenole anthelminthische Fähigkeiten aufweisen, sondern man muß annehmen, daß auch andere Gruppierungen, wie Ketone, eventuell nicht schlecht sind. Wieweit auch hier die Wasserlöslichkeit hereinspielt, ist nicht genauer untersucht worden.





Schließlich synthetisieren *Lamson*, *Brown* und *Harword* (31) auch noch Alkylphenole und Alkylresorcine mit Seitenketten von 4 bis 7 Kohlenstoffatomen. Aber keines der Produkte erreichte die Wirksamkeit des Hexylresorcins. Die Alkylphenole, Alkylresorcine und 6-Alkylm-kresole, welche Alkylgruppen mit mehr als 7 Kohlenstoffatomen oder weniger als 4 aufwiesen, waren durchweg schlecht, so daß vielleicht auch hier der Löslichkeitsfaktor der Präparate in Wasser von maßgebendem Ausschlag ist. *Lamson* und seine Mitarbeiter benutzen bei diesen in vitro-Versuchen eine Rührvorrichtung, bei welcher die Flügel des Rührers von den Würmern durch eine engmaschige Drahtgaze getrennt wurden, so daß trotz guter Durchmischung keine Verletzung der Helminthen statthaben kann. Schließlich sei noch erwähnt, daß *Robbins* und *Wesson* (32) einen mikrochemischen Nachweis für Hexylresorcin ausgearbeitet haben, welcher auch kleinste Mengen im Gewebe bestimmen läßt.

Die vielseitige Anwendung des Trypaflavins hat vor wenigen Jahren *Fisher* (33) veranlaßt, diesen Farbstoff auch gegen Hakenwürmer einzusetzen. Aber seine positiven Erfolge konnten von *Khalil* nicht bestätigt werden. Es wurde darum anschließend die Frage erwogen, ob dieser Unterschied in der Qualität des Präparates zu suchen sei, dadurch, daß im einen Fall das Acridiniumsalz in reiner Form, im anderen Falle ein Gemisch von Diaminoacridin und Diaminoacridiniumsalz vorgelegt haben könne. Aber diese Auseinandersetzung hat keine Klärung der Dissonanzen gebracht. Auch *Fakhry* (35) glaubt, eine Ankylostomiasiswirkung des Trypaflavins beobachten zu können. Die Kostspieligkeit des Präparates dürfte allerdings für eine wirksame Bekämpfung dieser Krankheit ein großes Hindernis darstellen, um so mehr, als gerade gegen die Hakenwurminfektion eine besonders große Auswahl verschiedenster Medikamente zur Verfügung steht.

Während bei den Trypanosomen und Spirochäten der Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und Speicherung relativ spät einer genaueren

Speicherung
in
Helminthen

Mercurio-
chrom

Untersuchung unterzogen worden ist, liegen bei den Helminthen die ersten Beobachtungen dieser Art verhältnismäßig weiter zurück. So berichten *Hall* und *Shillinger* (36) von der Quecksilberverbindung Mercurochrom, welche von *White* an der John-Hopkins-University erstmals hergestellt worden war und heute in Deutschland von der Chem. Fabrik Seuffen, Eitorf a. d. Sieg, fabriziert wird, daß dieses Dibromoxymercurifluoresceinnatrium gegen Peitschenwürmer wirksam ist und diese auch deutlich anfärbt, während Ascariden und Ankylostomen sowie Bandwürmer weder angefärbt noch beeinträchtigt werden. Bei dieser Farbstoffaufnahme handelt es sich nur um eine Resorption in der Kutikula, während die Autoren von einer spezifischen Anreicherung in den Organen nichts berichten.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Chemotherapie der Hakenwürmer aus den verschiedensten Klassen der organischen Chemie zahlreiche Produkte aufzuweisen hat, niedere Halogenkohlenwasserstoffe und höhere aliphatische Ketone, Phenolderivate und Dioxyverbindungen, Peroxyde und vielleicht auch Acridinderivate. Über den Wirkungsmechanismus der einzelnen Stoffklassen ist allerdings nicht viel bekannt, sicherlich spielen die Verteilungskoeffizienten Wasser—Fett eine ausschlaggebende Rolle. Damit ist also über den Eingriff dieser Produkte nichts ausgesagt, und genauere Untersuchungen darüber liegen nicht vor.

Jedenfalls sind aber alle diese Produkte gegen die geschlechtsreifen, im Darm parasitierenden Hakenwürmer gerichtet, während von einer Beeinträchtigung der Larven auf der Wanderung nichts bekannt ist. In Anbetracht dessen, daß diese Wanderung teilweise in der Blutbahn, später in den Atmungs- und Verdauungswegen vor sich geht, dürfte ein chemotherapeutischer Eingriff nur während jenem ersten Teile der Wanderung möglich sein. Für einen solchen Eingriff erscheinen aber die genannten Mittel kaum zweckmäßig, da sie relativ langsam und spät resorbiert werden und ihre Wirkung ja gerade in der Anreicherung im Darmkanal begründet ist. Die Auffindung eines solchen kausal prophylaktischen Produktes hätte allerdings nur Sinn und Zweck, wenn seine Wirkung längere Zeit anhalten würde, ähnlich z. B. dem Germanin. In dieser Hinsicht ist die Hoffnung aber recht klein, denn die meisten Chemotherapeutica sind nur recht kurze Zeit in der Blutbahn in höherer Konzentration vorhanden. Immerhin würde die leichte Zugänglichkeit der Hakenwurmlarven ein dankbares Studienobjekt hierfür bieten, das Problem der Ankylostomiasis auch von solcher Basis aus anzugreifen.

Literatur

- 1) *Lamson, P. D., Ward, B.*, Journ. Parasitol. **18**, 173, 1932.
- 2) *Tomb, W., Helmy, M.*, Journ. trop. Med. and Hyg. **36**, 265, 1933.
- 3) *Minot*, Journ. Pharmak. and exper. Therap. **43**, 295, 1931; Proc. Soc. exper. Biol. and Med. **24**, 617, 1927.
- 4) *Lamson, P. D., Robbins, Ward*, Amer. Journ. Hyg. **9**, 430, 1929.
- 5) *Maplestone, P. A.*, Ind. Med. Gaz. **69**, 266, 1934.
- 6) *Muckerjii*, ebenda **68**, 617, 1933.
- 7) *Hall, M., Shillinger, E.*, Amer. Journ. trop. Med. **5**, 229, 1925.
- 8) *Maplestone, P. A., Chopra, R. N.*, Journ. trop. Med. and Hyg. **37**, 93, 1934.
- 9) *Maplestone, P. A.*, Trop. Diseases Bull. **31**, 374, 1934.
- 10) *Maplestone, P. A.*, Annual Rep. of the Calcutta School of trop. Med., Ser. B., **1933**, 567.
- 11) *Maplestone, P. A., Chopra, R. N.*, ebenda **1932**, 501.
- 12) *Tomb, W.*, Journ. trop. Med. **36**, 265, 1933.
- 13) *Garrison, H. F.*, South Med. Journ. **27**, 24, 1933.
- 14) *Lamson, P. D.*, Medical Papers dedicated to Henry Asbury Christian in honor of his 60. birthday **1936**, 771.
- 15) *Christensen, B. V., Lynch, H. J.*, Journ. Pharmak. and exper. Ther. **48**, 311, 1933.
- 16) *Maplestone, P. A.*, Trop. Diseases Bull. **31**, 380, 1934.
- 17) *Manson*, Ind. Med. Gaz. **69**, 500, 1934.
- 18) Handbuch Abderhalden, IX., Teil 1, 2, Heft 4, 1927.
- 19) *Lamson, P. D., Ward, B.*, Journ. Parasitol. **18**, 173, 1932.
- 20) *Hall, Shillinger*, Journ. of Agricul. Res. **29**, 280.
- 21) *Wright, W. H. u. Schaffer, J. M.*, Journ. Parasitol. **16**, 107, 1930.
- 22) *Wright, W. H. u. Schaffer, J. M.*, ebenda **18**, 44, 1932.
- 23) *Wright, W. H. u. Schaffer, J. M.*, ebenda **19**, 172, 1933.
- 24) *Caius, J. F., Mhaskar, K. S.*, Ind. Med. Res. **7**, 1919/20; **8**, 1920/21, **11**, 1923/24.
- 25) *Bodendorf, M.*, Archiv Pharmac. **271**, 1, 1933.
- 26) *Butz, L. W., Lande, W. A.*, Journ. Amer. Pharmak. Assoc. **23**, 1088, 1934.
- 27) *Christensen, B. V., Lynch, H. J.*, Journ. Pharmak. and exper. Ther. **48**, 311, 1933.
- 28) *Maplestone, P. A., Chopra, R. N.*, Ind. Journ. Med. Res. **21**, 519, 1934.
- 29) *Tubangui, M. A., Basaca, M. Pasco, A. M.*, Philippine Journ. Science **54**, 473, 1934.
- 30) *Lamson, P. D., Stoughton, R. W., Bass, A. D.*, Journ. Pharmak. and exper. Ther. **56**, 50, 1936.
- 31) *Lamson, P. D., Brown, H. W., Harword, P. D.*, Amer. Journ. trop. Med. **14**, 467, 1934.
- 32) *Robbins, H. Wesson, G.*, Journ. Pharmakol. and exper. Ther. **43**, 335, 1931.
- 33) *Fisher, A. C.*, Lancet **1934**, 897.
- 34) *Khalil, M.*, ebenda **1934**, 1193.
- 35) *Fakhry, A.*, ebenda **1934**, 162.
- 36) *Hall, Shillinger*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, 391, 1926.

Tetrachlor-
kohlenstoff

b) Ascariden. Ein großer Teil der gegen Hakenwürmer wirksamen Produkte findet auch gegen die ubiquitär verbreiteten Ascariden Anwendung. Allerdings wird allgemein davon abgeraten, den Tetrachlorkohlenstoff zur Behandlung beim Menschen zu benutzen, da nicht selten derart massenhafte Darminfektionen vorliegen, daß eine Obstipation die notwendigerweise rasche Entfernung des Präparates verhindert, so daß es zu schweren Schädigungen der Leber, manchmal zum Exitus kommt. An Stelle des Tetrachlorkohlenstoffs ist der Schwefelkohlenstoff bei den Ascariden der Pferde viel in Gebrauch, wo er sehr prompt wirkt. Zur Behandlung des Menschen wird er weniger angewendet, da er ein Blut- und Nervengift ist und Hämolyse verursachen kann. Immerhin sollen 1,5 ccm für den Menschen noch ungiftig sein. In Anbetracht der aus der Industrie bekannten chronischen Vergiftungen dürfte er als Heilmittel gegen Ascariden jedoch keine Rolle mehr spielen, um so mehr, als auch hier sehr viele gut wirksame Stoffe bekannt geworden sind.

Phenole

So sind es auch hier die Alkylphenole und Alkylresorcine, welche durchweg zufriedenstellende Erfolge ergeben haben und nur in wenigen Fällen wesentliche Differenzen zwischen Hakenwurm- und Ascaridwirkung aufweisen. Das gleiche gilt von den verschiedenen Mischungen der Halogenkohlenwasserstoffe, Tetrachloräthylen oder Tetrachlorkohlenstoff mit Chenopodiumöl oder Ascaridol. Interessant ist auch die Feststellung von *Hall* und *Shillinger*, welche Tetrachlorkohlenstoff mit Chenopodiumöl und Arecolin mischen bzw. die Bestandteile einzeln untersuchen und im Hundeversuch beobachten, daß dieses Dreiergemisch schlechter ist als die einzelnen Komponenten. *Klotz* (2) hat versucht, die Tetrachlorkohlenstofftoxizität dadurch zu mindern, daß er dessen Resorption im Darmtractus herabsetzte. Er bewirkt dies durch gleichzeitige Verabreichung von Tierkohle, welche das Produkt absorbiert. Seinen Untersuchungen zufolge läßt sich dieses in der Tat erreichen, ohne daß deswegen die vermicide Wirkung sichtlich geschwächt ist.

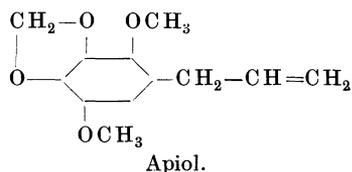
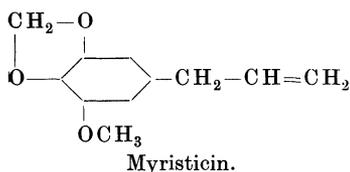
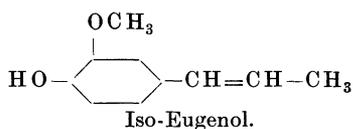
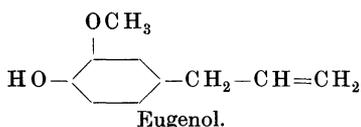
In Fortsetzung ihrer Arbeiten über Alkylphenolderivate haben *Lamson*, *Molloy* und *Brown* (3) das o-Heptylphenol und 6-Hexylm-cresol gegen Ascariden ausgewertet und finden, daß diese beiden Stoffe keine irritierenden Eigenschaften auf die Magen- und Darmwand äußern, allerdings ist die Ascaridenwirkung nicht durchdringend, denn das erste Produkt wirkt nur zu 35 %, das zweite zu 55 %. Im Abschluß ihrer Forschungen kommen schließlich *Lamson* und seine zahlreichen Mitarbeiter zu dem Ergebnis, daß alle diese Produkte der Oxybenzol-

und der Dioxybenzolreihe nur wirksam sind, wenn sie flüssig sind oder einen Schmelzpunkt nicht über 75° aufweisen. Die Löslichkeit der Alkylprodukte muß innerhalb 1 : 1000 und 1 : 35000 liegen, sonst ist überhaupt keine Wirkung mehr da. Aber keines der vielen Derivate konnte das Hexylresorcin an Wirksamkeit übertreffen (4). Dessenungeachtet haben *Pak* und *Read* weitere Phenolderivate synthetisiert (5) und dazu das Guajakol als Grundsubstanz gewählt. Nach ihren Angaben soll das Propylguajakol gegen *Ascaris* recht gut sein, gegen Hakenwürmer allerdings versagen. Da der Stoff wenig sauer ist, so fehlen ihm auch die irritierenden Eigenschaften auf die Schleimhäute des Verdauungssystems. Seite 297

Die weite Verbreitung der Ascariden und deren Behandlung von seiten der Ärzte und von seiten der Kurpfuscher haben eine Unmenge Heilmittel entstehen lassen, die nicht immer genau klassifiziert werden können. So existiert eine große Anzahl Ascaridenmittel, welche die Inhaltsstoffe des Knoblauchs, also vor allem das Allylsulfid als wirksames Prinzip enthalten. Die ersten Versuche dieser Art gehen auf *Rico* (6) zurück, der *Allium sativum* im Glas prüfte. Anschließend hatte dann *Rebello* (7) andere Sulfide geprüft, die alle einen gewissen Einfluß auf die Ascarideninfektion ausübten. Demgemäß darf man annehmen, daß die Schwefelgruppe bzw. der resultierende Schwefelwasserstoff das wirksame Agens darstellt, dessen Wirkung von der erhöhten Peristaltik unterstützt wird. Senföle

Recht interessant erscheint auch der Befund von *Gomes da Costa* (21), welcher Campher auf seine anthelminthische Wirkung bei Ascariden untersuchte und fand, daß der l-Campher besser ist als der d-Campher. Diese Beobachtung spricht wieder für die Spezifität der Wirkung und die Spezifität der Verankerung, wie man sie auch bei den Trypanosomen hat beobachten können. Allerdings haben dann *Caius* und *Mhaskar* in der Klinik keine guten Erfahrungen mit dieser Camphertherapie gemacht. Campher

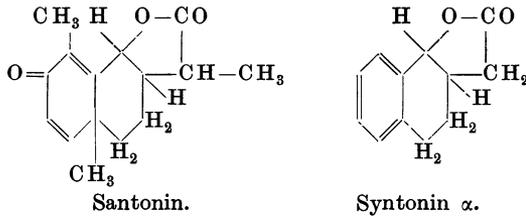
Natürlich existieren auch gegen Ascariden zahlreiche ätherische Öle und deren Mischungen, welche teilweise aus der Volksmedizin übernommen worden sind, teilweise aus irgendwelchen mehr oder weniger treffenden Erwägungen heraus zur Behandlung herangezogen wurden. Die Bestandteile dieser Öle, welchen man die Wirkung verdankt, sind nach den schon genannten Untersuchungen von *Caius* und *Mhaskar* vor allem Eugenol und Isoeugenol im Nelkenöl und Apiol und Myristicin, die Prinzipien des Petersiliensamens. Außer *Caius* hat sich auch *Bachem* (8) mit der Untersuchung solcher Öle beschäftigt.



Santonin Eine sehr wichtige Rolle spielt nun besonders das Santonin, das wirksame Prinzip der Artemisiapflanze. Seine anthelminthische Wirkung ist seit dem Altertum bekannt, auch ist es im Arzneischatz der Araber und Perser des Mittelalters aufzufinden. Immerhin dauerte es bis zum Jahre 1838, bis die erste wissenschaftliche Abhandlung über diesen Stoff herauskam. Interessanterweise stammt dieser Beitrag vom Entdecker des Energieprinzips, *Robert Mayer*.

Um den heutigen Stand der Santoninchemotherapie zu kennzeichnen, sei ein Abschnitt aus der Zusammenfassung von *Fischl* (9) zitiert, der schreibt: „Bei Betrachtung der gesamten Literatur dieses Gebietes fällt, abgesehen von dem erstaunlichen Mangel an grundlegenden Arbeiten, der vorläufig unüberbrückbare Gegensatz zwischen der Wirkung der Santoninderivate im Reagensglas und im Organismus auf, wie sie den Chemotherapeuten wohl, den Pharmakologen, die sich bisher fast als einzige mit diesem Gebiete beschäftigt haben, offenbar nicht bekannt sind. Aus einer Reihe systematischer Versuche würde sich bald Klarheit und zweifellos auch die Möglichkeit ergeben, besser wirksame und weniger giftige Substanzen billig auf synthetischem Wege darzustellen.“ Damit ist in einem Satze alles gesagt, was über die Chemotherapie des Santonins zu sagen ist. Die chemische Konstitution dieses verwickelten Naphthalinlaktone ist allerdings erst seit 1929 richtig bekannt, aber schon viel früher war man darüber orientiert, daß das Santonin ein Laktone darstellt, und dieser Tatsache ist es vor allem zu verdanken, daß man, ehe die Konstitution des Produktes völlig klar stand, eben diesen Laktone ring als den Träger der vermicide Wirkung ansprach, ohne bis heute den geringsten Beweis für diese Hypothese erbracht zu haben. *Cavus* und *Mhaskar* haben in ihrer großen Arbeit leider nur sieben Santoninderivate durchgeprüft, wovon dann allerdings vier besser als das Santonin waren.

Die Funktion des Laktone ringes



Aus diesen Untersuchungen läßt sich aber kaum irgendeine Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung herauslesen, da auch Derivate ohne Laktoring recht wirksam sein können. Die von *Wedekind* eingeführte Betrachtungsweise der Wichtigkeit des Laktorings, die *Trendelenburg* und auch *Lautenschläger* (10) übernommen hatten, wird allerdings frühzeitig, von *Oshika* (11), und später von *Caius* und *Mhaskar*, abgelehnt, besonders auch deswegen, weil die sogenannte Photosantoninsäure, welche kein Laktone mehr darstellt, besser als das Santonin wirkt. Die Bemühungen, andere Laktone herzustellen, haben insofern Erfolg gehabt, als z. B. das Tetralolessigsäurelaktone von *Gluschke* (12) ebenso stark vermicide war wie Santonin, jedoch weniger toxisch. Es wurde auch Syntonin- α genannt. Andere Laktonepräparate, wie sie *Oettingen*, *Aueli* usw. synthetisiert haben, wurden merkwürdigerweise noch nicht genauer geprüft (13, 14).

Genau so ist es mit den synthetischen Produkten von *Rosenmund* und *Schapiro* (15), welche nur in vitro ausgetestet wurden (16). In dieser Arbeit versucht *Rosenmund* Zusammenhänge zwischen Wirkung und dielektrischer Polarisierung herauszuarbeiten, die allerdings ebenfalls nicht zum Ziele führen und dadurch kompliziert werden, daß die dielektrische Wirkung der Methylgruppe umstritten ist bzw. damals umstritten war. Wenn *Rosenmund* auf Grund biologischer Resultate die negativierende oder positivierende Wirkung der CH_3 -Gruppe entscheiden will und gleichzeitig die Dielektrizitätsverhältnisse als Richtungsweiser der anthelmintischen Qualitäten benutzt, so heißt das nichts anderes, als daß einmal die biologische Wirkung durch die elektrischen Ladungsverhältnisse des Moleküls, das andere Mal die elektrischen Ladungsverhältnisse durch die biologischen Erfolge erklärt werden, ein Arbeitsprinzip, das mit Recht von *Huntenburg* angegriffen worden ist. Bei diesen Verbindungen *Rosenmunds* handelt es sich um Laktone des Anisols, Kresols usw.

Auch das bei den Ankylostomen erwähnte Ascaridol, ein Peroxyd Ascaridol
eines partiell hydrierten Ringes, ist bei Ascariden stark wirksam. Über Seite 299

das Verhalten synthetischer Peroxyde aus Terpenderivaten ist nichts weiter bekannt. Die leichte Herstellung dieser Stoffe dürfte systematischen Untersuchungsreihen keine Schwierigkeiten in den Weg legen.

Filixstoffe

Eine andere große Klasse wirksamer Helminthenmittel stellen die Filixderivate dar, jene Produkte, welche aus den Wurmfarnen schon seit dem Altertum bekannt sind. Wenngleich ihre Wirkung vielmehr gegen die Bandwürmer zum Ausdruck kommt, so werden sie doch auch, in Gemisch mit anderen Stoffen, als Ascaridenmittel eingesetzt. Alle diese Produkte, wie Rottlerin, Aspidin, die Kamala usw., welche später besprochen werden sollen, weisen eine Beeinflussung der Muskulatur der Helminthen auf, der zufolge sie in Gemeinschaft mit Laxantien und anderen schädigenden Stoffen gegen die Helminthen einen relativ günstigen Gesamteffekt erzielen lassen, obgleich bei diesen Filixpräparaten keine spezifische Ascaridenwirkung vorhanden ist. Ein solches Mischpräparat ist z. B. das neuerdings empfohlene „Helmofix“, das aus Thymol, Kamala, Ricinus und Paracymol besteht. Die verschiedenen Angriffspunkte in Gemeinschaft mit dem beigemengten Ricinus verbürgen naturgemäß eine gewisse Sicherheit der Wirkung (17).

Des chemischen Interesses halber sei auch noch erwähnt, daß von indischer Seite aus ein Flavonderivat, das Dihydroxytetramethoxyflavon, welches aus *Calycopteris floribundae* isoliert werden konnte, und Calycopterin genannt wurde, mit spezifischer Ascaridenwirkung (18), beschrieben wurde. Andere Flavone mit solchen Eigenschaften sind unbekannt.

Die Chemotherapie der Ascariden wird dadurch, daß es sich um große Parasiten handelt, sehr erleichtert, weil schon Stoffe, welche lähmende Wirkungen entfalten können, in Gemeinschaft mit purgierenden Mitteln recht gute Erfolge zeigen können. Immerhin spricht aber die Vielzahl der Medikamente, welche für die Therapie bekannt sind, dafür, daß immer noch einige Wünsche übrigblieben, welche sich besonders auf die Preiswürdigkeit und Sicherheit der Behandlung konzentrieren.

Oxyuren

Als nichthaftende Darmbewohner gehören die Ascariden und Oxyuren in eine biologische Klassifizierung. So leicht es jedoch auf der einen Seite ist, den Ascariden zu begegnen, so schwierig erscheint es, die Oxyuren, welche besonders bei Kindern massenhaft auftreten können, zu beseitigen. Allerdings liegt hier das Problem nicht bloß auf seiten des Anthelminticums, sondern auch auf seiten der Hygiene, da gerade diese Helminthen die bestmögliche Gelegenheit der immer neuen Selbstinfektion darbieten. Wie schon im biologischen Teile erwähnt wurde,

besteht praktisch kein geeigneter Modellversuch für die Oxyuriasis, aber man geht wohl kaum fehl, wenn man annimmt, daß die Ascaridenmittel auch bei den Oxyuren eine Wirkung aufweisen. Der Unterschied im Effekt dürfte nicht zuletzt darauf zurückzuführen sein, daß sehr viele Ascaridenmittel nicht abtötend, sondern nur lähmend wirken, was sich naturgemäß bei den großen Ascariden ganz anders auswirkt als bei den kleinen Oxyuren, denn diese werden durch die Kotmassen niemals restlos entfernt. Unter den heutigen Oxyurenmitteln finden wir immer wieder die alten Bekannten, das Santonin, eventuell mit Aluminium zusammen, Chenopodiumöl oder Ascaridol, dann das vorher genannte Helmofix mit den Phenolderivaten und Kamala oder andere „Geheimmittel“, die nur deswegen geheim sind, weil sie nichts Neues zu bieten vermögen. Die Chemotherapie der Oxyuren dürfte auch heute noch das dankbarste Gebiet sein, welches die Chemotherapie der ubiquitär verbreiteten Helminthen aufzuweisen hat, denn der Befall ist hier durchaus nicht allein auf die ärmere Bevölkerung aller Zonen beschränkt. In Anbetracht der Anwendung bei Kindern ist allerdings das Toxizitätsproblem besonders wichtig (19). Mit welchen einfachen Mitteln manchmal in dieser Richtung Erfolge zu erzielen sind, geht aus der Veröffentlichung von *Challamel* und *Chanriot* (20) hervor, welche den Orthoameisensäureäthylester gegen Oxyuren und Ascariden empfehlen. Dieser Stoff, in Frankreich als Äthon bekannt, wurde ehemals als Hustenmittel empfohlen! Eine kurze Kur mit täglich 300 Tropfen für Erwachsene oder 100 Tropfen für Kinder wird als ausreichend bezeichnet. Über eine Wirkung dieses Präparates gegen Hakenwürmer ist nichts bekannt.

Eine im Prinzip neuartige Chemotherapie der Helminthen stellt die Verwendung spezifischer Fermente dar, welche die Parasiten im Darmkanal verdauen. Ein solches Enzym ist im Feigensaft, Leche de Higueron, enthalten und wird Ficin genannt. Die ersten Versuche dieser Art liegen eigentlich recht weit zurück, denn schon im Jahre 1910 beobachtete *Berrio* (22) die günstige Wirkung des Saftes. Das aktive Prinzip isolierte dann *Robbins* (27), der es als trypsinspaltendes Ferment erkannte. Ascariden sollen noch in 1⁰/₁₀₀iger Lösung in 2 Stunden verdaut werden (23, 24). Die Wirkung ist nach Angaben der Untersucher nicht allein auf *Ascaris* beschränkt, sondern soll auch recht gut bei Trichuren sein, während die Peitschenwürmer nicht angegriffen werden. Der Milchsaft ist in naturreinem Zustande nur wenige Tage haltbar, einer englischen Patentschrift zufolge ist aber seine Stabilität gelungen.

Dieses chemotherapeutische Prinzip, an Stelle von toxisch wirkenden Stoffen Fermente spezifischer Art wirken zu lassen, hat noch sehr

Fermente
als Chemo-
therapeutica

große Ausbaufähigkeiten, wie aus der neuesten Literatur hervorgeht. Nach zahlreichen ausländischen Arbeiten, besonders von *Avery* und von *Landsteiner*, weisen die Pneumokokken in ihrer Leibessubstanz bestimmte Polysaccharide auf, welche für die einzelnen Kokken spezifisch sind. *Avery* und *Dubos* (25) ist es nun gelungen, aus Torf ein Bakterium zu züchten, welches diese spezifischen Saccharide verdaut. Glücklicherweise tritt die Verdauung aber auch im lebenden, infizierten, Organismus auf, so daß auf dieser Grundlage eine „chemotherapeutische“ Behandlung von mit Pneumonieerregern infizierten Mäusen und Kaninchen erfolgreich durchgeführt werden konnte (26). Dieser Befund ist der schlagendste Beweis dafür, daß eine Fermentbehandlung auch für Parasiten durchführbar ist, die in den inneren Organen vorliegen und zu den nieder entwickelten Bakterien gehören. Das heißt nichts anderes, als daß weder biologische Zugehörigkeit noch Aufenthaltsort den Umfang und die Reichweite einer solchen „Chemotherapie“ beschränken.

Literatur

- 1) *Hall, Shillinger*, Journ. of Agricul. Res. **29**, 280.
- 2) *Klotz, J. D.*, Dissertation Königsberg 1934.
- 3) *Lamson, P. D., Molloy, D. M., Brown, H. W.*, Amer. Journ. Hyg. **21**, 188, 1935.
- 4) *Lamson, Brown, Ward, Stoughton, Harword, Baltzly, Bass*, Journ. Pharmak. and exper. Ther. **53**, 198—250, 1935.
- 5) *Pak u. Read*, Chem. Journ. Physiol. **10**, 249, 1936.
- 6) *Rico, T.*, Compt. rend. hebd. Soc. viol. **95**, 1597, 1926.
- 7) *Rebello* u. Mitarbeiter, Imprensa Nacional, Lisboa 1928.
- 8) *Bachem*, Zeitschr. f. exper. Med. **44**, 656, 1925.
- 9) *Fischl, V.*, Ergebn. f. Hyg. **17**, 359, 1935.
- 10) *Lautenschläger*, Ber. Pharmac. Ges. **31**, 279, 1921.
- 11) *Oshika*, Acta medica Univ. Kioto **4**, 251, 421, 1921.
- 12) *Gluschke*, Tierärztl. Rundsch. **38**, 865, 883, 1930.
- 13) *Oettingen, v.*, Journ. of Pharmakol. **36**, 335, 1929.
- 14) *Oettingen, v. u. Carcia*, ebenda **36**, 355, 1929.
- 15) *Rosenmund, W. u. Schapiro*, Arch. Pharmac. **272**, 313, 1934.
- 16) *Rosenmund, W.*, Angew. Chemie **48**, 701, 1935.
- 17) *Ohl*, Münch. med. Wschr. **83**, 1719, 1936.
- 18) *Ratnagiriswarani, Sehra u. Venkataraman*, Biochem. Journ. **28**, 1964—1967, 1934.
- 19) *Lubieniecki*, Wien. klin. Wschr. **1931**, 287, 355, 384.
- 20) *Challamel u. Chantriot*, Paris Médical. **1936**, 164.
- 21) *Gomes da Costa*, Compt. rend. hebd. Soc. biol. **95**, 1273, 1926.
- 22) *Berrio, P.*, Rev. Méd. Hyg. Trop. **8**, 191, 1910.
- 23) *Hall u. Augustine*, Amer. Journ. Hyg. **9**, 602, 1929.

- 24) *Caldwell* u. *Caldwell*, Amer. Journ. trop. Med. **9**, 471, 1929.
 25) *Avery* u. *Dubos*, Journ. f. exper. Med. **54**, 450, 471, 1931; Journ. biol. Chem. **62**, 259, 271, 1935.
 26) *Avery*, *O. T.*, Naturwissensch. **21**, 777, 1933.
 27) *Robbins*, Journ. of biol. Chem. **87**, 251, 1930.

c) Strongyloides. Die Chemotherapie der Strongyloidesinfektion hat im Gegensatz zu den bisher genannten Helmintheninfektionen eine weitaus bescheidenere Bearbeitung erfahren. Der Grund hierfür liegt einerseits darin, daß die Verbreitung dieser Erkrankung bedeutend weniger ausgeprägt ist und dann auch wohl deswegen, weil bei diesen Helminthen die üblichen Mittel bisher versagt haben, so daß kein rechter Anhaltspunkt für die Angriffsmöglichkeiten vorliegt. Zwar wurde behauptet, daß Tetrachlorkohlenstoff gegen Pferdestrongyloides recht gut wirksam ist, aber mit diesem Präparate und mit zahlreichen anderen bekannten Anthelminticas ist der Menscheninfektion nur wenig beizukommen. Der Grund hierfür mag nicht zuletzt darin liegen, daß die Parasiten in den verschiedenen Gewebsschichten der Darmwand liegen und dadurch schon schwerer angreifbar werden, andererseits natürlich aber Stoffe, die nur einen lähmenden Einfluß ausüben können, in diesem Falle selbstverständlich wirkungslos bleiben müssen. Zahlreiche Versuche sind auch mit den freilebenden Formen vorgenommen worden, obgleich eigentlich keinerlei Hinweis vorhanden ist, daß diese Parasitengeneration auf die gleichen Stoffe anspricht wie die in der Darmwand schmarotzende. So untersucht z. B. *Faust* (1) Farbstoffe, wie Kristallviolett und Trypaflavin, Phenole, wie Hexylresorcin, und auch das Fluoresceinderivat Mercurochrom auf diese freilebenden Helminthengeneration und findet, daß Kristallviolett besser wirkt wie Trypaflavin, Mercurochrom ohne Erfolg ist und Hexylresorcinol am besten. Aber irgendwelche Parallele mit den Ergebnissen in vivo läßt sich nicht erbringen. Auch *Sato* (2) arbeitete mit den freilebenden Larven und läßt auf sie Yatren, Stibnal und Fuadin einwirken. Eine 10 %ige Yatrenlösung braucht aber zur Abtötung der Parasiten 120 Stunden, die 7 %ige Fuadinlösung 90 Stunden und die 1,5 %ige Stibnallösung (Lithiumantimonyltartrat) 72 Stunden. Das sind aber Konzentrationen und Zeiträume, welche bei einer Behandlung kaum in Frage kommen und experimentell niemals erreicht werden können.

Versuche
mit Larven

Farbstoffe

Kudicke (3) prüfte ebenfalls eine Anzahl Farbstoffe bei den filariformen Larven von *Strongyloides stercoralis*, worunter auch einige

recht giftige, wie Malachitgrün, verzeichnet waren. Aber die meisten der benutzten Produkte erforderten Konzentrationen, die im Tierversuch kaum erreichbar sein dürften, denn Fuchsin wirkte erst bei 1 : 2000, Viktoriablau bei 1 : 8000 und Kristallviolett bei 1 : 4000 tödlich. Wurde die Kristallviolettlösung auf 1 : 16000 verdünnt, so brauchte diese Lösung 18 Stunden zur Abtötung der Larven. Bessere Ergebnisse erzielte dann *Kudicke* mit den Phenolderivaten, vor allem dem Thymol, während das β -Naphthol wesentlich schlechter war. Leider sind die Konzentrationen aus der Arbeit *Kudickes* nicht so ohne weiteres zu entnehmen, da er mit gesättigten wässrigen Lösungen arbeitete, die bei der verschiedenen Löslichkeit der Phenolprodukte nicht so ohne weiteres einen Vergleich zulassen. Interessanterweise war selbst das konzentrierte Cheno-

Halogen-
kohlen-
wasserstoffe

podiumöl wenig wirksam. Die von ihm untersuchten Halogenkohlenwasserstoffe übten allem Anschein nach nur eine lähmende Wirkung aus; einzig das Chloroform hatte hierbei eine tiefergehende Wirkung, welche zum Absterben der Larven führte. Genau so verhält es sich mit der Einwirkung der dampfförmigen Produkte derselben Reihe. Siehe auch *Kudicke* und *Weise* (11) und *Oesterlin* (12).

Aber alle diese Versuche besagen letzten Endes nichts über die Behandlung der geschlechtsreifen Tiere, welche in den verschiedenen Schichten der Darmwand, vor allem der Submukosa sitzen und nicht selten bis zu den *Lieberkühschen* Drüsen vordringen. Denn diese Phenolderivate werden in ausreichendem Maße von der Darmwand gar nicht resorbiert und die Einwirkung der Halogenkohlenwasserstoffe ist in den seltensten Fällen lange genug, um eine Abtötung der Erreger zu bewirken. Aus diesem Grunde ist eine geeignete Behandlungsmethode noch nicht bekannt und alle Angaben, welche über völlige Heilungen vorliegen, sind immer wieder Einzelfälle, deren Gesundungsweg nur selten reproduzierbar war.

So berichtet *Korczynsky* (4) über eine Heilung mit Filixpräparaten in Gemeinschaft mit Thymol, während *Springfeld* (5) eine Wirkung des Filixpräparates und *Schlüter* (6) eine solche des Thymols nur in untergeordnetem Maße feststellen können. *Davaine* dagegen (7) will mit einer Milchdiät eine Abnahme und schließlich das Verschwinden der Parasiten erzielt haben. Auf den ersten Augenblick erscheint dies sehr unwahrscheinlich, aber vielleicht spielen die durch diese Diät veränderten Darmverhältnisse, welche besonders in einer Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration und Änderung der Darmflora ihren Ausdruck finden, doch eine wichtige Rolle. Über eine Wiederholung dieses weit zurückliegenden Ergebnisses ist allerdings nichts bekannt geworden.

Jedenfalls ist soviel sicher, daß Santonin versagt und auch Darmspülungen, z. B. mit Tanninlösungen keinen besonderen Wert aufweisen. Das einzige Produkt, mit welchem eine einigermaßen sichere Wirkung erzielt werden kann, scheint das Gentianaviolett zu sein, das allerdings für den Wirtsorganismus fast ebenso giftig ist wie für den Parasiten. *Kuri*, *Sellek* und *Rivera* (8) berichten darüber; ebenso *Valcke* (9), welche letzterer die Wirkung des Farbstoffes durch Emetin zu verstärken sucht. Auch *Faust* (10) kann die Gentianaviolettwirkung bestätigen und findet bei seinen eingehenden Studien, daß auch jene Parasiten noch abgetötet werden, welche in Darmschichten leben, die gar nicht angefärbt waren. Dies hat seinen Grund allem Anscheine nach darin, daß dort der Farbstoff als Leukobase vorliegt, so daß man annehmen muß, daß auch die Leukobase destruirende Wirkungen ausüben kann, oder daß es vielleicht gerade die Leukobase ist, welche diese Wirkungen besitzt.

Gentiana-
violett

Immerhin geht aus dem an und für sich etwas spärlichen Material hervor, daß in-vitro-Versuche an filiariformen Larven für die Therapie der erwachsenen Parasiten nichts bedeuten und auch keinerlei Wegweiser sein können. Die chemotherapeutische Behandlung dieser Helminthen ist durch den Aufenthalt im Darmgewebe sehr erschwert und bedarf noch eingehender Studien, da die bisherige Behandlungsweise mit Gentianaviolett wenig günstig und nicht unbedingt sicher ist. Die üblichen Helminthenmittel versagen fast durchweg.

Dies gilt besonders für solche Produkte, welche einen mehr lähmenden oder narkotisierenden Einfluß besitzen, wie die Halogenkohlenwasserstoffe oder jene, welche eine spezifische Wirkung auf die Muskulatur der Würmer ausüben, wie das Santonin und seine Abkömmlinge. Einen kleinen Einfluß dürfte man vielleicht den Phenolderivaten wie dem Thymol zusprechen, aber die Konzentration dieser Oxyderivate ist im Gewebe zu gering, als daß eine wirksame Bekämpfung möglich erscheint. Wodurch die Wirkung des Gentianavioletts begründet ist, kann nach dem jetzigen Stand der Forschung nicht im geringsten gesagt werden, wie überhaupt über dem Wirkungsmechanismus der Triphenylmethanderivate ganz allgemein — also auch bei den Trypanosomen usw. — noch tiefes Dunkel liegt.

Literatur

- 1) *Faust*, E. C., Int. med. Digest. 17, 57, 1930.
- 2) *Sato*, G., Fukuoka Acta med. 26, 89, 1933.
- 3) *Kudicke*, R., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 29, 189, 1925, Beihefte.

- 4) *Korczynsky, v.*, Med. Klinik **29**, 734, 1915.
- 5) *Springfeld*, Berl. klin. Wschr. **26**, 1225, 1914.
- 6) *Schlüter*, Dissertation Kiel **1905**.
- 7) *Davaine*, Dtsch. med. Ztg. **1885**.
- 8) *Kuri, Sellek, Rivera*, Revista de Parasitol. clinica y laborat. **2**, 716, 1936.
- 9) *Valcke, G.*, Ann. Soc. belge méd. trop. **15**, 387, 1935.
- 10) *Faust, E. C.*, Rev. Parasit. labor. **2** (3), 315—341, 1936.
- 11) *Kudicke, R. u. Weise, W.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, 231, 1926.
- 12) *Oesterlin, M. u. Krainick, H.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig., **132**, 222, 1934.

d) Trichinen. Die verschiedenen hygienischen Maßnahmen und die Veränderungen in der Art der Ernährung des Menschen haben die Trichineninfektion in Europa seltener werden lassen; in nur wenigen Fällen wurden schwerere klinische Fälle bekannt. Dadurch wohl ist die Chemotherapie der Trichinellen in den Hintergrund getreten. Die seltene Anwendungsmöglichkeit einer Therapie dürfte aber kein Grund sein, sie zu vernachlässigen, um dann im gegebenen Falle einer solchen Infektion hilflos und unvorbereitet gegenüberzustehen, wie das vor wenigen Jahren in Deutschland der Fall gewesen ist. Allerdings liegt die Schwierigkeit der Bekämpfung auch darin, daß die Parasiten nur so lange bekämpft werden können, solange sie im Darm vorliegen und solange die Larven auf der Wanderung in die Muskulatur unterwegs sind. Diese Tatsache engt die zeitliche Behandlungsmöglichkeit sehr stark ein und die chemotherapeutische Aufgabe erfährt eine Zerteilung, da es sich um Parasiten des Darmgewebes und um Jugendformen in der Blutbahn handelt, was in jeder Hinsicht völlig verschiedene Forderungen stellt. Denn es kann nicht erwartet werden, daß irgendein vermifuges Mittel, das auf Darmparasiten helminthologischer Art Einfluß besitzt, die Trichinenlarven der Blutbahn und der Muskulatur abtötet. Später, wenn die Verkapselung eingetreten ist, hört sowieso jede theoretische Möglichkeit und auch die klinische Forderung nach einer chemotherapeutischen Behandlung auf.

Salvarsan

Vor dem Kriege, in der Salvarsanära, hat man natürlich auch dieses Produkt gegen die Trichinose angewendet, aber die Resultate darüber sind ziemlich widersprechend gewesen, so daß dem Salvarsan bestimmt kein sicherer Erfolg zugeschrieben werden kann. *Munk* (1) hat auf Grund seiner Kriegserfahrung den Palmitinsäurethymolester

gegen die Darmparasiten empfohlen, der gleichzeitig eine abführende Wirkung entfalten soll. Weitere Angaben über diesen Ester sind aber späterhin nicht erfolgt, so daß über den Wert dieses Präparates nichts weiter ausgesagt werden kann. Eingehender dagegen wurde die Wirkung des Thymols untersucht, von dem *Kahn* (2), sowie *Wenderoth* (3) und auch *Eisenhardt* (4) günstiges zu berichten wissen, wobei das Präparat subcutan oder intramuskulär, manchmal in Öl gelöst, verabreicht wurde. Allerdings tritt auch hier die Wirkung nur in den allerersten Tagen auf, so daß hauptsächlich mit einer Wirkung auf die erwachsenen Darmparasiten gerechnet werden muß. *Bettison* (5) empfiehlt daher die Applikation oral, was überhaupt zweckmäßiger erscheint, und kommt ebenfalls zu einer deutlichen Wirkung des Thymols, während Arseno-
Thymol
produkte vom Typus des Salvarsans versagen. *Beckmann* (6), der über die Stuttgarter Bärenschinkeninfektion berichtet, die so unglücklich verlief, sah ebenfalls im Anfangsstadium das Thymol in Gemeinschaft mit Laxantien wirksam, während es im zweiten Stadium völlig versagte. Antimonpräparate wie Neostibosan oder Antimosan waren gegen die
Antimon
Larven völlig unwirksam, am besten erschien noch das Fuadin. Jedenfalls bleibt es aber unerfindlich, warum damals das Germanin eingesetzt worden ist, von dem doch hinlänglich bekannt ist, daß es ein Spezificum gegen die Trypanosomen darstellt und gegen andere Blutparasiten noch nie eine Wirkung geäußert hat. Wenngleich dieses Präparat sehr unschädlich ist, so bleibt eine solche Medikamentation doch nur eine unnötige Belastung der Erkrankten, die auch noch nicht mal theoretisch einen Erfolg verspricht. Eher wäre an Emetinpräparate oder an Spirocid zu denken gewesen, wenn man schon recht hilflos einer Chemotherapie gegenüberstand.

Immerhin geht aus dem kurzen Abriß hervor, daß die Chemotherapie der Trichinose nicht im geringsten ausgearbeitet ist, obgleich der Tiertest in diesem Falle keine Schwierigkeiten bereitet. Vielleicht besteht die Möglichkeit, ein Präparat ausfindig zu machen, das schon andere Indikationsgebiete besitzt und demgemäß leicht zu beschaffen und einzuführen ist. *Oesterlin* (unveröffentlicht) hat im Rattenversuche mit Trypaflavin gearbeitet, das intraperitoneal verabreicht worden war, um eine rasche Resorption zu gewährleisten. Aber selbst eine längere Kur mit maximalen Dosen hatte auf die Muskelinfektion keinen Einfluß. Das will natürlich nicht besagen, daß vielleicht andere Acridine nicht besser sein können.

Nach allen bisherigen Befunden ist jedenfalls anzunehmen, daß eine gewisse Beeinflussung der erwachsenen Parasiten des Darmgewebes mit

Thymol, vielleicht auch mit Benzol, möglich ist, aber irgendein Effekt auf die Larven wurde von keinem einzigen Medikament mit Sicherheit beobachtet, d. h. eine Verhinderung der Infektion ist bis jetzt nicht möglich gewesen. Chemotherapeutisch gesehen, scheinen die Jugendformen also eine gewisse Ähnlichkeit mit den Mikrofilarien zu besitzen, die ebenfalls kaum angreifbar sind und nur wenig auf Fuadin ansprechen.

Literatur

- 1) *Munk*, Med. Klinik **15**, 128, 1917.
- 2) *Kahn*, New York med. Journ. **105**, 1137, 1916.
- 3) *Wenderoth*, Dissertation Kiel 1917.
- 4) *Eisenhardt*, Münch. med. Wschr. **1918**, 1407.
- 5) *Bettison, W. L.*, Journ. Amer. med. Assoc. **86**, 609, 1926.
- 6) *Beckmann*, Centralbl. f. inn. Med. **1932**, 1431.

II. Trematoden

Katzenleberegel und Schafleberegel. Die verschiedenen helminthischen Parasiten der Leber und der Gallengänge, welche man bei Menschen und Tieren antreffen kann und welche sich biologisch nicht sehr weitgehend unterscheiden, reagieren trotzdem recht verschieden auf die einzelnen Heilmittel. Während die Leberegelseuche der Schafe recht erfolgreich mit Halogenkohlenwasserstoffpräparaten bekämpft werden kann und damit die Behandlung eine zufriedenstellende Lösung gefunden hat (1—6), liegen die Verhältnisse bei den Leberegeln des Menschen bedeutend schwieriger, weil diese Infekte auf die Halogenkohlenwasserstoffe weniger prompt ansprechen. Dies gilt besonders für die ostasiatische Leberegelseuche, welche durch *Opisthorchis sinensis* verursacht wird und in einzelnen Gebieten Chinas eine bedeutende Verbreitung aufweist. Allerdings hat eine Sanierung der chinesischen Bevölkerung fast unüberwindliche Schwierigkeiten, die einerseits in wirtschaftlichen Verhältnissen, vielmehr aber auch in hygienischen und traditionellen Ursachen begründet liegen. Die Infektion wird durch den Genuß roher oder halbroher Fische verursacht und gleicht sich in dieser Infektionsweise, sowie in manchen klinischen Erscheinungen der Infektion des Menschen mit *Opisthorchis felinus* an, die allerdings nur in wenigen Gebieten des Kurischen Haffs angetroffen wird.

Halogen-
kohlen-
wasserstoff

Bedeutend häufiger sind dort infizierte Katzen anzutreffen. Die Ähnlichkeit und auch die relativ leichte Materialbeschaffung dürften wohl die Ursachen gewesen sein, welche *Erhardt* veranlaßten, die Katzeninfektion chemotherapeutisch eingehender zu studieren. So existiert heute durch diese Forschungen *Erhardts* ein recht geeignetes Testobjekt für diese Leberegelinfekte Ostasiens, ohne daß dadurch allerdings der chinesischen Bevölkerung wesentliche Hilfe gebracht werden könnte.

Immerhin ist die Ähnlichkeit der chemotherapeutischen Wirkung der verschiedenen Produkte sehr bemerkenswert, denn *Brug* (7) konnte bei der *Opisth. sinensis* Antimonpräparate, wie Brechweinstein, mit Erfolg anwenden, während Emetin völlig versagte (8). *Oliver* und *Candou* (9) prüften das giftige Gentianaviolett, das früher einmal empfohlen worden war, ohne einen Erfolg damit zu erzielen.

Brechweinstein

Ganz ähnlich nun verhält sich die Infektion der Katzen mit *Opst. felineus*. Nach den *Erhardtschen* Untersuchungen (10) besteht bei der Katzeninfektion ein gewisser Zusammenhang zwischen der Eiausscheidung und der Anzahl Würmer, so daß man aus der festgestellten Eizahl einen Rückschluß auf die Anzahl der vorhandenen Parasiten ziehen kann. Voraussetzung dabei ist, daß die Infektion nicht ganz neu ist, da die jungen Würmer mehr Eier produzieren, und daß die Parasiten nicht geschädigt sind, weil sonst die Ausscheidung für einige Wochen reduziert sein kann. Aus den weiteren Befunden *Erhardts* geht nun hervor, daß wirksame Produkte, wie Fuadin, das Antimonkomplexsalz der Brenzkatechindisulfonsäure, die Ausscheidungsverhältnisse grundsätzlich ändern, indem die Eizahl mitunter sehr gesteigert wird (10, 11). Allerdings ist diese Wirkung nicht immer vorhanden, aber die Ursache solcher Versager blieb rätselhaft. Dagegen fand *Erhardt* (11), daß das Antimon an diesem Anstieg der Ausscheidung nicht allein schuld ist, sondern daß auch die organische Komponente einen solchen, wenn auch schwächeren Effekt hervorrufen kann. Das gleiche vermag auch die d-Weinsäure zu leisten, während die anderen Weinsäuren sich anders verhalten. Aber es ist doch fraglich, ob aus diesem Ausscheidungseffekt geschlossen werden darf, daß demnach die organische Komponente allein schon einen chemotherapeutischen Effekt auslöst, denn weder *in vitro* noch *in vivo* konnte irgendeine Schädigung der Parasiten beobachtet werden. Es ist sehr schade, daß *Erhardt* mit dem Brechweinstein aus l-Weinsäure keine Vergleichsversuche angesetzt hat, im Trypanosomenversuche resultierten jedenfalls keine Differenzen. (*Oesterlin*, un-

Wurmzahl
und
Eizahl

Fuadin

veröffentlicht). Besonders interessant sind nun die weiteren Untersuchungen *Erhardts* in Gemeinschaft mit *Brumpt* (13).

Arsen-
komplex-
salz

Danach ist das Komplexsalz aus dreiwertigem Arsen mit Brenzkatechindsulfonsäure in vitro am wirksamsten, während alle anderen Schwermetallsalze, auch jenes des Antimons, nicht wirksamer waren als die organische Komponente allein, also ohne Einfluß. Im Gegensatz hierzu konnten *Erhardt* und *Brumpt* aber feststellen, daß in vivo ganz andere Verhältnisse vorlagen, indem nur das Antimonsalz eine sichere Heilung ergab, während alle anderen Salze, auch jenes mit Arsen, weitgehend versagten. Die Autoren kommen hierdurch zu der Annahme, daß aus dem Fuadin oder mit Hilfe des Fuadins ein Stoffwechsellgift entstehen würde, welches die Abtötung der Parasiten verursacht. Da aber Brechweinstein (12) auch recht gut wirksam ist, und von diesem bekannt ist, daß er nur kurze Zeit im Organismus unverändert vorhanden bleiben kann, so müßte man danach schon annehmen, daß aus beiden Stoffen, aus Fuadin wie auch Brechweinstein, das gleiche Stoffwechsellgift gebildet wird, aber dafür liegen eigentlich keine Unterlagen vor.

Deponie-
rung von
Antimon

Viel maßgeblicher erscheint die Ablagerung und Ausscheidung des Metalls, welche nach den Angaben *Oelkers* (14) abhängig von der Konstitution der Verbindungen sind. Von Brechweinstein ist durch die Versuche von *Franz* (15) bekannt, daß das Antimon sich vorzugsweise in der Niere und in der Leber ablagert und dort als Sb_2S_3 liegen bleibt. Diese Tatsache spricht besonders deutlich dafür, daß das Metalloxyd von organischen Schwefelgruppen gebunden wird und nach und nach in eine anorganische Form übergeht, wie das bei den Trypanosomen erörtert worden ist. Auch vom Fuadin wissen wir, daß die Metallkomponente in der Leber angereichert wird und nur langsam zur Ausscheidung durch die Nieren kommt (16). Diese Anreicherungsverhältnisse bringen das toxische Metall in den nächsten Bereich der Parasiten, und vielleicht ist es auf dieser Grundlage erklärlich, warum das entsprechende Arsenderivat sich ganz anders in vivo verhält, da hier andere Speicherebedingungen vorhanden sind. Die langsame Ausscheidung des Fuadins läßt vermuten, daß die beiden Komponenten der Komplexverbindung, genau so wie im Brechweinstein, im Organismus getrennt werden, wobei von der Brenzkatechinsulfonsäure eine raschere Elimination erwartet werden kann. Analytische Daten über die Form des Antimons im Harn nach Verabreichung von Brechweinstein oder Fuadin liegen aber noch nicht vor, obgleich die Brenzkatechinsulfonsäure durch die Eisenreaktion leicht zu ermitteln ist (14).

Seite 114

Bemerkenswerterweise sind in den Versuchen *Erhardts* die Produkte mit 5-wertigem organisch gebundenem Antimon völlig unwirksam, während andere Antimonkomplexsalze mit 3-wertigem Antimon, so daß Antimonkomplexsalz der 8-Oxychinolin-5-sulfonsäure, nur wenig schlechter als Fuadin waren.

Von anderen Leberegelmitteln hat *Erhardt* noch den Tetrachlorkohlenstoff geprüft, der als Seretin Verwendung fand, und konstatierte eine ziemlich unsichere Wirkung, übereinstimmend mit den Versuchen von *Faust* und *Khaw* (17). Noch weniger gut erwies sich das Gentianaviolett, das nur in größter Dosierung eine etwa 50%ige Abtötung der Würmer erzielen ließ.

So ergeben diese Resultate ein deutliches Abbild der klinischen Ergebnisse an der ostasiatischen Leberegelseuche, wodurch die Anwendbarkeit und Vergleichsfähigkeit des Testobjektes schon ziemlich gut begründet ist.

Anhangsweise soll noch erwähnt sein, daß *Otto* und *Tschang Tsching* (18) Goldpräparate gegen diese Leberegelerkrankungen Chinas erfolgreich benutzt haben, was auch deswegen interessant erscheint, als hier zum erstenmal die Goldtherapie bei Helminthen eingesetzt wurde. Versuche an Katzen liegen mit Goldpräparaten nicht vor. Goldsalze

Literatur

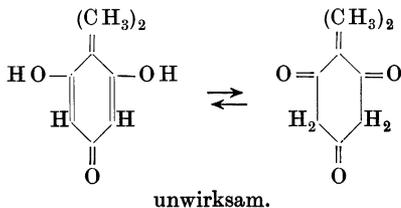
- 1) *Nöller, W., Gluschke, A., Schmid, F.*, Münch. tierärztl. Wschr. **1926**, Nr. 21—24, 1926.
- 2) *Nöller, W., Gluschke, A., Schmid, F.*, ebenda **1927**, 149.
- 3) *Raebiger, H.*, Deutsch. tierärztl. Wschr. **41**, 685, 1928.
- 4) *Hupka, E.*, Tierärztl. Rundschau **1928**, 206.
- 5) *Nöller, W.*, Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928**, 84.
- 6) *Grawert u. Eichmann*, Tierärztl. Rundschau **1930**, 714.
- 7) *Brug*, Bull. Soc. Path. exot. Paris **14**, 161, 1921.
- 8) *Faust, C. u. Ke-Fang*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, 383, 1926.
- 9) *Oliver u. Candou*, Geneesk. Tijdschr. Nederl. Ind. **67**, 59, 1927.
- 10) *Erhardt, A.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **36**, 22, 1932.
- 11) *Erhardt, A.*, ebenda **36**, 610, 1932.
- 12) *Erhardt, A. u. Keil*, Arch. f. exper. Path. **167**, 334, 1932.
- 13) *Erhardt, A. u. Brumpt, L.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **37**, 182, 1933.
- 14) *Oelkers*, Handb. der Pharmakol., Ergänzungswerk, Bd. III, 209, 1937.
- 15) *Franz, G.*, Arch. f. exper. Path. **1937**, im Druck.
- 16) *Khalil*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **35**, Beiheft 2, 107, 1931.
- 17) *Faust, E. C. u. Khaw, O.*, Amer. Journ. of Hyg. **1927**. Monograph Series Nr. 8.
- 18) *Otto, J. H. u. Tschang Tsching*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, 99, 1935.

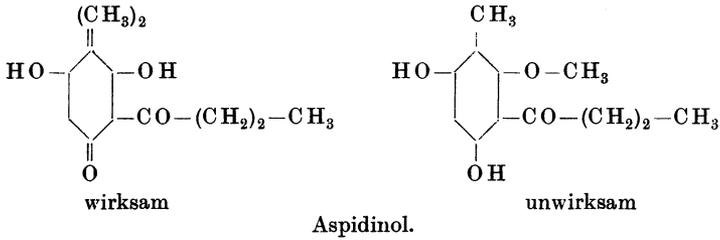
III. Cestoden

a) Bandwürmer. Schon die drei Arten Taenien, welche im Menschen hauptsächlich angetroffen werden, *Taenia solium*, *Bothriocephalus latus* und *Taenia saginata* unterscheiden sich nicht unwesentlich in ihrem Verhalten gegen die Heilmittel. Am schwersten ist *T. saginata* und am leichtesten *T. solium* abzutreiben. Daß noch kein unbedingt sicheres Mittel gegen diese Darmparasiten existiert, geht schon aus der großen Anzahl Produkte und Mischungen hervor, welche von verschiedenen Seiten immer wieder angeboten werden. Während man früher versucht war, durch sogenannte Vorkuren die Angriffsmöglichkeiten auf die Parasiten zu erhöhen, den Darminhalt von unnötigen Ballaststoffen zu befreien, welche nur auf die Heilmittelwirkung störend sein konnten, und so den Weg schaffte zu einer erfolgreichen Behandlung, beschränkt man sich heute darauf, den Darm wenigstens von den dicksten Kotmassen zu reinigen und 10 bis 12 Stunden später auf nüchternen Magen das Wurmmittel zu geben.

Filixstoffe

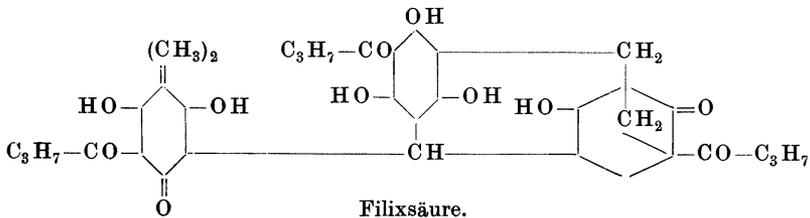
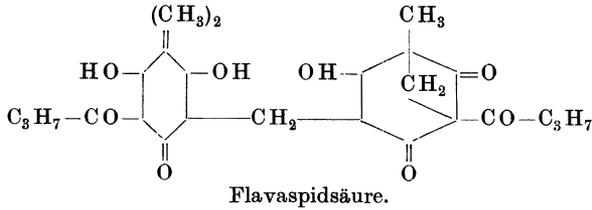
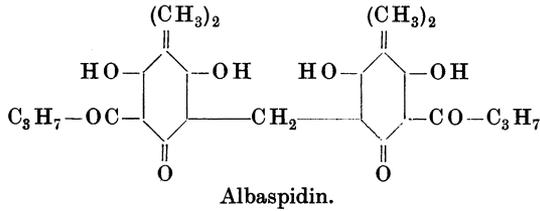
Was die Auswahl dieses Wurmmittels betrifft, so wird wohl auch noch heute als bestes Mittel der *Extract. filicis aether.* zu nennen sein. Dieser ist auch immer Bestandteil der von zahllosen Kurpfuschern hergestellten Bandwurmmittel, so daß letzten Endes die Wirkung der Produkte immer dem gleichen oder ähnlichen Prinzip zu verdanken sein dürfte. Allerdings erscheint es nicht gleichgültig, zu welcher Zeit die Wurzeln von *Aspidium filix mas* gesammelt werden, denn *Braun* und *Seifert* (1) weisen darauf hin, daß darauf zu achten sei, daß nur die grünen saftreichen Wurzeln im Mai und Oktober gesammelt und zur Aufbereitung benutzt werden. Immerhin kommt es vor allem auf die richtige Dosierung an, welche nicht zu klein sein darf. Das wirksame Prinzip der Wurmfarne (auch Male fern, Teufelsklaue, Johanniswurzel usw. genannt) sind nach den Untersuchungen *Boehms* (2) Substanzen des Di- und Triphenylmethans, welche in ketonartiger Bindung noch Buttersäure und Isobuttersäure enthalten. Als Grundkörper kann man die an und für sich unwirksame Filizinsäure ansprechen, welche in zwei Formulierungen denkbar ist.





Durch Eintritt von Buttersäure oder Isobuttersäure wird dieser Grundstoff taenicid, während das isomere Aspidinol ohne Wirkung ist. Wie aus der Formel ersichtlich, vermag dieses Produkt nicht in chinoider Form zu existieren.

Zu den Diphenylmethanderivaten gehört das aus dem Wurmfarne isolierte Albaspidin und die Flavaspidsäure, deren Wirkung allerdings von dem Triphenylmethanderivat des Wurmfarne, der Filixsäure, übertroffen werden soll.

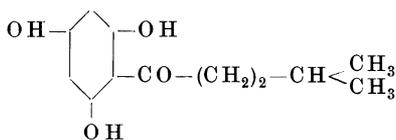


In die gleiche Reihe gehört auch noch das Rottlerin aus Kamala, Rottlerin welches in der Konstitution immer noch nicht aufgeklärt ist, sowie die

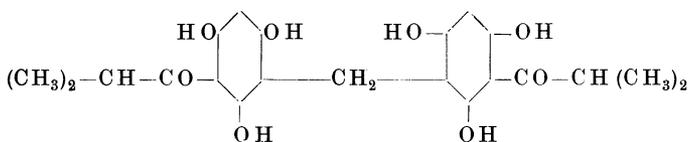
isobuttersäurehaltigen Naturprodukte des Wurmfarnes, das Aspidin und das Filizin. Alle diese Stoffe sind aber chemisch noch nicht genau identifiziert und können demgemäß für die wissenschaftliche Chemotherapie nicht viel bedeuten, wengleich der Wert für die Praxis damit keineswegs vermindert sein soll!

Oxyketone

Einen kleinen Einblick in die Verhältnisse haben die Untersuchungen von *Karrer* und seinen Mitarbeitern (3) ergeben, die eine kleinere Anzahl Oxyketone aromatischer Natur hergestellt haben. Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß die Buttersäure oder Isobuttersäure nicht der Träger der taeniciden Wirkung sein kann, denn auch das Capronsäurederivat des Phloroglucins ist sehr stark wirkend (Phlorisocaprophenon), daß aber andererseits diese synthetischen Präparate mit den Naturprodukten gar nicht verglichen werden dürfen, da die Giftwirkung für die Bandwürmer mit zunehmender Kernzahl abnimmt, während die Naturprodukte wirksamer werden. Während nämlich das Phlorisobutyrophenon in vitro recht gute Wirkungen zu äußern vermochte, zeigte sich das Methylen-bis-phlorisobutyrophenon nurmehr sehr wenig toxisch und als bestes Präparat resultierte kein Di- oder Triphenylmethanderivat, sondern das obengenannte Phlorisocaprophenon.



Phlorisocaprophenon.



Methylen-bis-phlorisobutyrophenon.

Später patentierten die Höchster Werke das Phlorphenylaceto-phenon als Bandwurmmittel, aber alle diese künstlichen Produkte haben in der Therapie keine Bedeutung erlangt. Man darf ohne Zweifel auch bei diesen Präparaten wie immer in der Chemotherapie nicht irgendeine Gruppe als den Träger der Wirkung ansetzen, genau so wenig, wie alle Arsenoderivate Spirochätenmittel sind oder allein bestimmte Gruppen des Chinins die Malariawirkung bedingen. Es handelt sich immer um ein Zusammenwirken oft recht verschiedener Faktoren, deren Er-

kennung durch Reihenversuche nicht unmöglich erscheint, allerdings müssen diese Reihenversuche dann am biologischen Objekt gleichmäßig ausgewertet und nicht allein mit dem Befund wirksam oder unwirksam beiseite gelegt werden. Es hat doch schließlich wenig Zweck und gibt bei noch so großem Material kein Bild, wenn man nicht bemüht ist, die Wirkungsweise und die Art des chemotherapeutischen Angriffs wenigstens etwas näher kennenzulernen. Aber gerade diese Bemühungen werden bei den meisten Anthelminticis immer wieder vermißt. Darum wird es wenig nützen, wie dies z. B. *Wasicky* (4) vorschlägt, an Stelle der im Winter schwer beschaffbaren Regenwürmer Karaschen und Goldfische zum Austesten der Bandwurmmittel zu benutzen. Das Fischgift Rotenon hat man kaum einmal als Wurmmittel versucht, aber warum verlangt man von einem Bandwurmmittel, daß es unbedingt ein Fischgift sein soll? Besonders, wenn man sich daran erinnert, daß diese Bandwurmmittel der Filixreihe sogar gegen Ascariden und Hakenwürmer unwirksam sind.

Wie sehr diese Farnextrakte heute noch eine Rolle spielen, geht daraus hervor, daß es *Penfold* (5) für notwendig hält, nochmals in klinischen Versuchen deren Wirkungssicherheit zu bestätigen und *Kuck* (6) Filix mas in Gemeinschaft mit Ricinus als sehr wirksam gegen den schwerer beeinflussbaren *T. saginata* beschreibt. Weniger durchsichtig sind allerdings Unternehmungen, welche diese guten Wurmmittel mit Substanzen vermengen, die besonders toxisch sind, wie z. B. mit Saponin. Ein solches Taenienmittel heißt „Cesarine“, es besteht aus Filixsäure, Filmaron und Saponin. Mit Recht macht *Ten Broeke* auf die Gefährlichkeit solcher Präparate aufmerksam (7).

Recht eigenartig sind die Angaben, welche über die Wirkung der Halogenkohlenwasserstoffe vorliegen. Während *Hall* und *Shillinger* (8) und auch *Talice* (9) dem Tetrachlorkohlenstoff eine relativ gute taenicide Wirkung zusprechen, kommt *Maplestone* zu dem Ergebnis, daß zwar Tetrachlorkohlenstoff zu 70—80 % Heilung erwirkt, daß aber andererseits das Tetrachloräthylen völlig versagt. Irgendwelche Erklärung dafür konnte *Maplestone* nicht geben. *Talice* verabreicht, um die toxischen Wirkungen des Chlorkohlenstoffes zu mindern, neben dem *Laxans* noch Kohlenhydratkost. Von 67 Erkrankten konnte er so 65 völlig heilen. Aber diese Halogenkohlenwasserstoffe gehören nur in die Hand des Arztes und sind daher für den Hausgebrauch kaum geeignet.

Von dem Quecksilberprodukt *Mercurochrom* wurde schon früher erwähnt, daß es keine Wirkung gegen Bandwürmer aufweist und diese Parasiten im Gegensatz zu den Peitschenwürmern auch nicht anfärbt.

Tetrachlor-
kohlenstoff
und Tetra-
chloräthylen

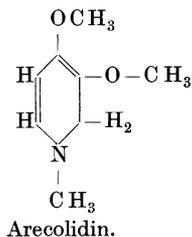
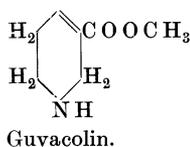
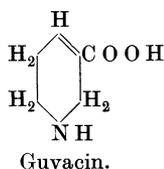
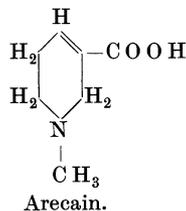
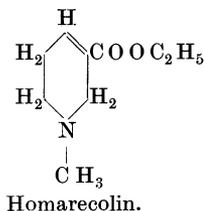
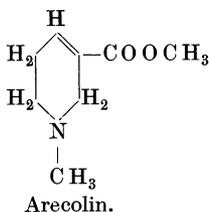
Mercuro-
chrom

Seite 302

Genau so versagen auch die Phenolderivate gegen Taenien, was wiederum als Beweis genommen werden kann, daß Nematoden und Zestoden chemotherapeutisch recht verschiedene Individuen, trotz gleichen Aufenthaltsortes, sind (11, 12). Das gleiche gilt vom Santonin, dem Oxyurenmittel, welches *Krone* (13) zusammen mit Kohle verabreicht und feststellt, daß zwar die Kohle die Giftigkeit des Präparates vermindert, aber gleichzeitig auch dessen vermicide Wirkung schwächt. Allerdings ist die Wirkung auf Bandwürmer sowieso nicht stark ausgeprägt.

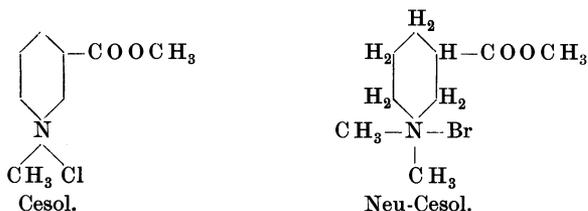
Pflanzen-
produkte
Betelnuß

Unter den weiteren Pflanzenprodukten muß dann vor allem die Betelnuß genannt werden, deren taenicide Wirkung in Ostasien schon sehr lange bekannt ist. Der wirksame Bestandteil soll das Arecolin sein, das allerdings infolge seiner leichten Resorbierbarkeit wegen nicht immer ungefährlich ist. Daher vermischt *Richter* (14) das Arecolin mit Tierkohle und muß feststellen, daß auch hier, wie beim Santonin, mit der Toxizität die vermicide Wirkung verschwand, denn während das kohlefreie Präparat 41 von 43 Hunden zu heilen vermochte, wirkte die Kohlemischung nur bei 3 von 53 Tieren.

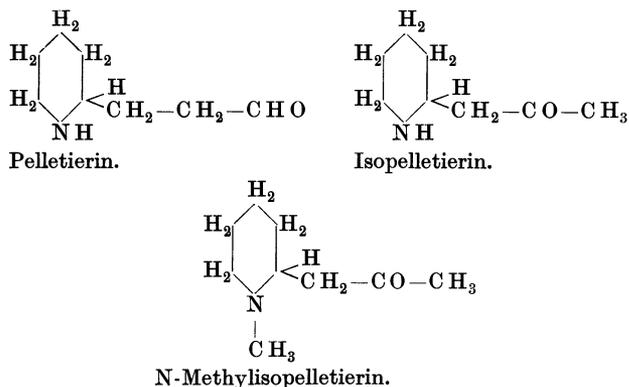


Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen, die allerdings keineswegs vollständig sind und das Gebiet nicht erschöpfend behandelt haben, ist anzunehmen, daß nur die Ester der N-Methyl-tetrahydropyridin-3-carbonsäure wirksam sind, denn die Produkte Arecaïn, Guvacïn, Guvacolin und Arecolidin sind nicht taenicid, dagegen wieder das Homarecolin. Allerdings erscheint es nicht durchaus notwendig, daß der Stickstoff in tertiärer Form vorliegt, denn ein Cesol genanntes

Präparat sowie das Neu-Cesol, als Pyridiniumsalze, sollen ebenfalls sehr gut wirksam sein. Eigentümlich dabei erscheint es jedoch, daß diese leicht löslichen hydrierten Pyridiniumsalze im Darne eine Wirkung entfalten können, wo ihre rasche Resorption in den obersten Abschnitten zu erwarten wäre.

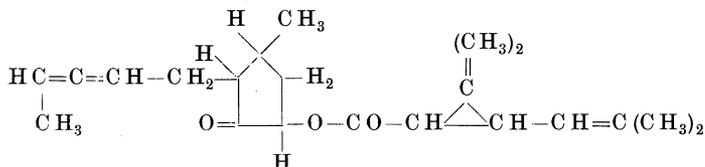


Chemisch nahe verwandt ist das Pelletierin, das mit zahlreichen Pelletierin anderen Basen in der Rinde des Granatapfelbaumes vorkommt und ebenfalls taenicid ist. Aber auch bei diesen basischen Produkten ist letzten Endes so gut wie nichts über die Wirkungsweise und die Wirkung ähnlicher Substanzen, die synthetisch gar nicht schwer zugänglich sind, bekannt. Wohl wird behauptet, daß das Isopelletierin ebenfalls eine gute Wirkung äußern soll, während das N-Methylisopelletierin keinen Effekt mehr aufweist, aber diese wenigen Daten sind zu ungenügend, um über die Wirksamkeit der Piperidinderivate irgendwelchen Entscheid fällen zu können, obgleich es sich schließlich doch um Heilmittel handelt, welche in allen gemäßigten Zonen und in den Tropen weiteste Anwendung finden könnten.

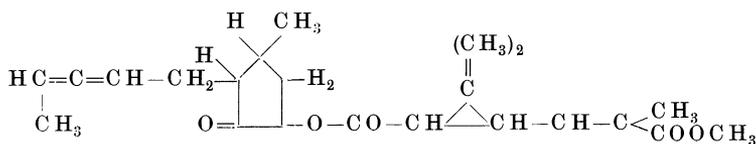


Zuletzt sei noch das Pyrethrin genannt, das in den Blüten ver- Pyrethrin
schiedener Pyrethren enthalten ist und schon seit langem als Insekten-
pulver Verwendung findet. *Staudinger* und *Ruzicka* (15) haben die

Konstitution aufzuklären versucht und kommen auf Grund ihrer Studien zu folgenden zwei Substanzen, die beide anthelminthische Wirkungen haben. So berichtet *Chevalier* (16), daß Pyrethrin Schweine-ascariden und Hundebandwürmer, *Pouchet* (17), daß auch noch Oxyuren, Trichocephalen und Hakenwürmer beseitigt werden können.



Pyrethrin I.



Pyrethrin II.

Kürbis Daß über die Wirkungsweise solch verwickelter Verbindungen nichts ausgesagt werden kann, erscheint nicht weiter verwunderlich. Noch weniger allerdings weiß man über die taenicide Wirkung des Kürbissamens, der infolge seiner Harmlosigkeit und Ungiftigkeit unbedenklich als Hausmedizin angewendet werden kann. Neueste Untersuchungen von *Krayer* (18) haben allerdings ergeben, daß nur große Mengen dieses Samens und nur in Gemeinschaft mit einem Laxans, z. B. Magnesiumsulfat, eine Wirkung beim Bandwurm ausüben, während der Samen allein den gewünschten Erfolg nicht besitzt.

Aus dieser kurz gehaltenen Übersicht geht recht deutlich hervor, daß die von alters her überlieferten Bandwurmmittel bis in die heutige Zeit hinein die Therapie beeinflussen. Trotz der leichten Zugänglichkeit des Materials sind relativ wenig exakte chemische und chemotherapeutische Ergebnisse zu verzeichnen, obgleich die Vielzahl der bekannten Mittel genügend Anregung hierfür bieten könnte. Ein spezifisches Bandwurmmittel, das mit Sicherheit bei einmaliger Dosierung eine Wirkung verbürgt, steht im letzten Grunde immer noch aus, da auch die Filixpräparate auch bei geeigneter Dosierung nicht immer einen Erfolg versprechen können. Man hat fast den Eindruck, als ob es besonders bei der Bandwurminfektion sehr schwer ist, die alten Rezepte mit fast mittelalterlichem Gepräge durch eine moderne Behandlungsmethode zu ersetzen.

Literatur

- 1) *Braun, M.* u. *Seifert, O.*, Die tierischen Parasiten des Menschen. Leipzig, Verlag Kabitsch, 1926.
- 2) *Boehm*, Liebigs Ann. **302**, 171, 1898; **307**, 250, 1899; **318**, 230, 1901.
- 3) *Karrer, P.*, Helv. chim. acta **2**, 466, 1919; **4**, 707, 1921.
- 4) *Wasicky*, Arch. f. exper. Pathol. **97**, 454, 1923.
- 5) *Penfold, H. B.*, Med. Journ. of Austria **1**, 385, 1936.
- 6) *Kuch, W.*, Med. Welt **8**, 661, 1934.
- 7) *Ten Broek, A. E.*, Tijdschr. vor Diergeneesk. **61**, 21, 1934.
- 8) *Hall* u. *Shillinger*, Journ. of Agricul. Res. **29**, 280.
- 9) *Talice, R. V.*, Arch. des Maladies de l'appareil digestif et des Maladies de la nutrition **26**, 576, 1936.
- 10) *Maplestone* u. *Muckerji*, Ind. med. Gaz. **66**, 667, 1931.
- 11) *Cross, S.*, Proc. Helminth. Soc. Washington **1**, 7, 1934.
- 12) *Tubangui, Basaca* u. *Pasco*, Philippine Journ. **54**, 473, 1934.
- 13) *Krone, R.* Dissertation Berlin 1934.
- 14) *Richter, E.*, Dissertation Berlin 1934.
- 15) *Staudinger* u. *Ruzicka*, Helv. chim. acta **7**, 177, 201, 212, 236, 245, 377, 406, 442, 448, 1926.
- 16) *Chevalier*, Recherches et Interventions **12**, 347, 1931.
- 17) *Pouchet*, Press. med. **39**, 1104, 1931.
- 18) *Krayer, O.*, Klin. Wschr. **1937**, 1651.

b) Finnen. Vom rein biologischen Standpunkt aus ist es eigentlich nicht zulässig, die Finnen von den Bandwürmern zu trennen, da es sich nur um ein anderes Entwicklungsstadium dieser Darmparasiten handelt, das allerdings in anderen Wirtstieren parasitiert. Aber da diese Finnen Individuen darstellen, die sehr lange in den betreffenden Wirten lebend bleiben können und in dieser Form mehr oder weniger spezifische Aufenthaltsorte aufweisen, da weiter diese Finnen eine Struktur besitzen, die mit derjenigen des geschlechtsreifen Bandwurms nur wenig gemein hat, so ist es vom chemotherapeutischen Standpunkte nicht nur erlaubt, dieses Entwicklungsstadium der Cestoden getrennt zu behandeln, sondern vielmehr notwendig, sie gesondert in Augenschein zu nehmen, weil die Anpassung der Finnen an ihren Wirt sie in mancher Hinsicht zum selbständigen Lebewesen stempelt. Nicht allein die Krankheitserscheinungen sind es, welche eine solche Auffassung weiterhin stützen, sondern auch die Tatsache, daß die Finnen nur dadurch eine Weiterentwicklung oder Umwandlung zum Bandwurm erfahren können, daß sie in durchaus passiver Weise in den Endwirt gelangen.

Der Echinokokkus des Menschen, *Taenia echinococcus*, wird hauptsächlich durch die Oncosphären des Hundewurmes verursacht, wenn

sich die Hunde durch rohes Fleisch infiziert haben. Diese Gefahr hat allerdings in den zivilisierten Ländern Europas außerordentlich stark nachgelassen, so daß das Problem des menschlichen Echinokokkus kaum besonders wichtig erscheint, obgleich vielleicht manche Länder infolge mangelhafter hygienischer Maßnahmen verhältnismäßig stärker verseucht sind. Wenn trotzdem hier einige Angaben über bisherige chemotherapeutische Versuche in dieser Richtung gemacht werden, so geschieht dies aus mehr wissenschaftlichen Beweggründen, da die Chemotherapie der Finnen besonders reizvoll erscheint und vielleicht auch am intensivsten zum Ausdruck zu bringen vermag, daß die verschiedenen Entwicklungsstadien ein und desselben Objektes auf die verschiedenen Heilmittel verschieden ansprechen.

Verteilung
der Finnen

Beim Menschen hat man die Finnen in fast allen Organen vorfinden können, in Leber, Lunge, Pleura, Milz, Niere, Peritoneum, Netz, in der Muskulatur, in der Haut und im Gehirn, in den Geschlechtsorganen, in den Knochen und in den Gelenken, wobei allerdings der Befall der Leber der häufigste ist. Alle diese Infektionen wurden, wenn möglich, auf operativem Wege entfernt, da einerseits eine spontane Ausheilung zu den Seltenheiten gehört, andererseits eine chemotherapeutische Behandlung völlig unbekannt ist. Der einzige Versuch dieser Art, nämlich chemotherapeutisch einzugreifen, stammt von *de Renzi*, welcher bei einem Leberechinokokkus Filixpräparate versuchte, ohne allerdings irgendwelchen Erfolg zu haben. In Anbetracht dessen, daß diese Stoffe des Extr. Fil. maris kaum in wesentlichen Mengen resorbiert werden, ist der Befund auch nicht verwunderlich.

Der Inhalt der Echinokokkensäcke weist nach verschiedenen Angaben kein Eiweiß auf und soll neben Bernsteinsäure, Kohlenhydrat besonders auch Chlornatrium in größerer Menge enthalten. Jedenfalls scheint der Parasit gewisse Toxine zu produzieren, da erkrankte Personen eine Serumreaktion geben, welche ähnlich der *Wassermannschen* Luesreaktion durchgeführt wird. Diese Komplementbindungsmethode ist nicht unbedingt sicher, d. h. negativer Befund kann auch bei positivem Befall vorhanden sein. Nach der zahlreich vorliegenden Literatur wird diese Reaktion durch den geschlechtsreifen Bandwurm im Darne nicht ausgelöst. Das heißt also, daß nur die Finnenträger und nicht die Bandwurmträger eine positive Komplementbindungsreaktion geben.

Diese Tatsache deutet jedenfalls darauf hin, daß die Finnen mit ihrem Stoffwechsel in die Stoffwechselverhältnisse des Wirtes eingreifen und daß vielleicht Schädigungen auftreten können, die schon durch die dauernde Zufuhr der Toxine verursacht sind.

Was schließlich die chemotherapeutischen Ergebnisse experimenteller Art betrifft, die bis heute vorliegen, so ist die darüber vorhandene Literatur minimal. *Dévé* (1, 2) behandelt den Infektionsmodus der weißen Mäuse etwas eingehender und *Kudicke* (3) beschreibt einige in vitro-Versuche an *Cysticercus tenuicollis*, welche er mit Farbstoffen verschiedener Art angestellt hat. Dabei konnte er beobachten, daß die Finnen gegen hypotonische Kochsalzlösungen sehr empfindlich sind, während sie hypertonische besser vertragen. Seinen Befunden gemäß ist die Finnenwand für Salze wie Jodkali und Natriumsalicylat gut durchlässig, ebenso für Traubenzucker. *Kudicke* untersucht dann Farbstoffe der Triphenylmethanreihe wie Malachitgrün und Fuchsin, Azofarbstoffe wie Kristallponceau, Benzidinfarbstoffe wie Kongorot, Thiazine wie Methylenblau und schließlich auch Nitrofarbstoffe wie Pikrinsäure. Irgendeine Beziehung zwischen Lipidlöslichkeit, d. h. Chloroformlöslichkeit, und Durchdringungsvermögen ist nicht aufzufinden. Manche Farbstoffe wie Methylenblau bedingen eine selektive Anfärbung der Blasenwand, wobei fast immer der Kopf des Individuums andere färberische Eigenschaften aufweist wie die Finnenwandung. Im allgemeinen war die Finnenwand leichter mit dem Farbstoff zu durchsetzen wie der Kopf. Die Wirkung der Produkte war, in physiologischen Konzentrationen, recht langsam und nur beim Kristallviolett, Brillantgrün, Thionin und Malachitgrün deutlich, indem diese Stoffe die Finne in 18 Stunden bei Konzentrationen zwischen 1:32000 und 1:16000 abtöteten. Methylenblau war wesentlich schwächer und die sauren Farbstoffe Kongorot und Trypanrot waren trotz guten Diffusionsvermögens wirkungslos. Die Wirkung der Halogenkohlenwasserstoffe dagegen war nicht schlecht, ebensowenig diejenige von Thymol und β -Naphthol, während Ascaridol ziemlich versagte. Chemotherapeutisch kommen allerdings diese Stoffe weniger in Frage, da, wie schon mehrfach betont, deren Resorption nur ungenügend abläuft.

Farbstoffe

Phenole

Der Bau der Finnen läßt von vornherein erwarten, daß diese Parasiten nicht leicht angreifbar sein werden und trotz der anscheinend großen Durchlässigkeit der Hülle relativ gut geschützt sind. An welchem Punkte daher eine solche Chemotherapie begonnen werden muß, ist sehr schwer zu sagen, jedenfalls aber kommen Produkte, welche eine spezifische Wirkung auf die im Darne freilebenden Parasiten ausüben, kaum in Betracht. Eher wäre schon an Antimonderivate zu denken vom Typus des Brechweinsteins oder des Fuadins, vielleicht sogar an Stibinsäuren.

Literatur

- 1) *Dévé, F.*, Compt. rend. Soc. biol. **113**, 1443, 1933.
- 2) *Dévé, F.*, ebenda **114**, 455, 1933.
- 3) *Kudicke, R.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Beiheft, **29**, 195, 1925.

Anhang

a) Filarien. Es existiert wohl kaum eine Infektion des Warmblüters, die chemotherapeutisch mit so wenig Erfolg angreifbar ist, wie die Filarieninfektion des Menschen und der Tiere. Die Schwierigkeit liegt dabei nicht allein darin, daß die geschlechtsreifen Parasiten häufig für das „chemotherapeutische Zielen“ versteckt liegen, sondern vielmehr in einer ausgeprägten Resistenz der Parasiten gegenüber den verschiedensten Chemikalien.

Diese Erscheinung zeigen auch die Jugendformen der Erreger, die Mikrofilarien, die in der Blutbahn parasitieren. Leider ist das einzige Testobjekt, die Hundefilarie, *Durofilaria immitis*, für europäische Verhältnisse sehr schwer zugänglich, wobei noch erschwerend ins Gewicht fällt, daß sie eine ungewöhnlich lange Inkubationszeit benötigt. Aber ein anderer Test ist noch nicht gefunden und die Filarien der Vögel bieten wenig Hoffnung auf einen zweckmäßigen Ersatz, wengleich sie vielleicht manchmal leichter zu erhalten wären. Wenigstens mahnen die bisherigen Erfahrungen bei der Spezifität der Helminthen zu größter Vorsicht bei der Ausarbeitung eines neuen gleichwertigen Testes.

Im folgenden sei nur eine kurze Übersicht gegeben, welche zeigen soll, was schon alles gegen die menschliche Filariosis, hauptsächlich die *Fil. bancrofti*, den Parasiten der Elephantiasis, unternommen wurde:

Metalle und
andere Ver-
bindungen

An Metallen in kolloider Form wurde z. B. Kupfer, Silber, Quecksilber, Mangan, Selen, Schwefel, Antimon eingesetzt. Ferner Metallverbindungen organischer und anorganischer Art, wie die verschiedenen Salvarsane, Brechweinstein, Stibenyl; Alkaloide wie Chinin und Emetin. Weiterhin Natriumvanadat, Natriummolybdat, Natriumchromat, Natriumstannitartrat, Natriumphenylselenonat, Quecksilbersuccinimid, Glykokollkupfer, Thoriumsulfat, Hexamethylentetramin und nicht zu vergessen Zinnchlorid in Glycerin! Auch Goldpräparate wurden geprüft und schließlich Neoantimosan, das Antimonkomplexsalz Fuadin.

Zur Heilung führte von allen Produkten keines. Höchstens Fuadin, aber dieses nur in solchen Dosierungen, daß für die Behandlung der menschlichen Filariose wenig Aussicht besteht. So berichtet *Neuber* (1)

über eine versuchte Goldbehandlung infizierter Hunde, die völlig fehlgeschlagen ist. Zahlreicher ist die Literatur über Versuche mit Fuadin. Besonders in den allerletzten Jahren erschienen einige Befunde, die optimistischer lauten. Aus ihnen ist mindestens zu entnehmen, daß eine Schädigung der Parasiten auf der Antimongrundlage durchaus möglich ist. So glaubt *Popescu* (2) mit sehr großen intramuskulären Dosen Fuadin eine völlige Heilung der Hunde erzielt zu haben, während dagegen *Khaw* und *Cheu* (3) der Meinung sind, daß unter diesen Bedingungen nur eine Sterilisierung der Muttertiere und eine Abtötung der Mikrofilarien erreicht wird. Aber ob diese Sterilisierung der Muttertiere für die Dauer ist, geht aus der Arbeit nicht hervor. Zu einem ganz ähnlichen Resultat wie *Khaw* und *Cheu* kommen *Wright* und *Underwood* (4), die ebenfalls ein Verschwinden der Mikrofilarien und eine Sterilisation der Muttertiere beobachten. Also eine völlige Ausheilung gelingt nach diesen Autoren nicht.

Ob hier andere Antimonkomplexsalze besser sind, z. B. Anthiomaline, erscheint fraglich, ist aber noch nicht geprüft worden. Jedenfalls haben die verschiedenen Salze des Brechweinsteins, wie Chininantimonyltartrat, Natriumantimonyltartrat usw. keinen Erfolg gebracht. Das liegt sicher daran, daß die verabreichten Antimonmengen bei diesen Substanzen wesentlich geringer sind, wie beim Fuadin und die Wirkungs-dauer dieser Präparate überraschend kurz ist.

Es ist immerhin denkbar, daß die Parasiten nur langsam abgetötet werden können, während die Wirkungs-dauer aller dieser Antimonkomplexsalze dazu nicht ausreicht. Man weiß weder aus in vitro-Versuchen Bescheid über die Diffusion von Chemikalien in die Parasiten, noch hat man die geringsten Anhaltspunkte über die Lebens- und Ernährungsverhältnisse der Muttertiere oder der Mikrofilarien. *Oesterlin* und *Krainick* (5) haben bei *Mikrofilaria diurna* in Serum einige Phenazinfarbstoffe und Acridine geprüft. Die Produkte lagen in Verdünnungen von 1 : 50000 vor. Aber nur zwei Acridine, Flavizid und Theonin A, wirkten auf diese Mikrofilarien und nur bei einer Einwirkungszeit von über 8 Stunden.

Der Anhaltspunkt, den das Fuadin gegeben hat, zeigt immerhin, daß Produkte vorhanden sind, die eine begrenzte Wirkung verbürgen. Neue und bessere aufzusuchen, erscheint bei der weiten Verbreitung dieser Infektion keine undankbare Aufgabe. Allerdings besteht die Gefahr, daß ein positives Ergebnis an der Hundefilarie bei der Humaninfektion mit *Fil. bancrofti* enttäuscht, denn die erstere findet sich vorzugsweise in der Muskulatur vor und die andere in den Lymphgefäßen.

Literatur

- 1) *Neuber*, Wien. Klin. Wschr. **48**, 486, 1935.
- 2) *Popescu, F.*, Münchn. tierärztl. Wschr. **87**, 196, 1936.
- 3) *Khaw, O. K.* u. *Cheu, S. H.*, Chin. Med. Journ. Suppl. **1936**, 402; Proc. Soc. exper. Biol. and Med. **32**, 1394, 1935.
- 4) *Wright, W. H.* u. *Underwood, P. C.*, Veterinary Med. **29**, 234, 1934.
- 5) *Oesterlin, M.* u. *Krainick, H.*, Centralbl. f. Bakt., I, Orig. **132**, 222, 1934.

b) Schistosomen. Bei den Schistosomeninfektionen kann man drei Arten unterscheiden, die sich auch chemotherapeutisch differenziert verhalten: Schistosomum hämatobium, mit einem weiten Verbreitungsgebiet besonders in Afrika, weniger in Asien und Amerika und Australien. Dann Schistos. mansoni, welche hauptsächlich in Afrika bis Madagaskar und in Südamerika angetroffen wird und schließlich Schistos. japonicum, die Karamaykrankheit des Ostens. Über die biologischen Unterschiede wurde das notwendigste schon im biologischen Teile gesagt.

Die Chemotherapie dieser Infektionen hat ihre besonderen Schwierigkeiten, die besonders bei hämatobium und japonicum wirtschaftlich bedingt sind. Diese Motive müssen hier vorausgeschickt werden, weil selten die chemotherapeutische Forschung so sehr von solchen wirtschaftlichen Faktoren beherrscht wird, als gerade hier. Die Verbreitung der Hämatobiuminfektion ist bei der Bevölkerung des Nildeltas besonders stark ausgeprägt und betrifft hier vorzugsweise die ärmere Bevölkerung. Da schwere Schädigungen erst in den späteren Stadien der Erkrankung eintreten, bei welchen weitgehende Gewebsdeformationen vorliegen, so setzt eine zwangsläufige Behandlung naturgemäß ebenfalls spät ein, während eine systematische Sanierung bestimmter Gebiete den jeweiligen hygienischen Unternehmungen vorbehalten bleibt. Der Umfang solcher Unternehmungen wird jedoch von dem notwendigen Aufwand diktiert, der gerade bei der Schistosomeninfektion nicht klein ist, da nur eine mehrfache Behandlung zur Ausheilung führt. Dadurch aber wird die chemotherapeutische Behandlung vorwiegend vom Preis des Heilmittels bestimmt, der sogar die Qualität des Produktes, besonders was die Nebenwirkungen betrifft, in den Hintergrund drängen kann.

Antimon-
verbindun-
gen

Die bestwirksamen Präparate gegen diese Helmintheninfektionen sind bei den Antimonkomplexsalzen zu suchen und da ist es nun fast unmöglich, gegen den Brechweinstein, der recht gut wirkt, einigermaßen anzukommen. Es wird also so lange ein schwer zu beseitigender Spannungsunterschied bestehen bleiben, bis es entweder gelingt, ein

neues Antimonsalz zu finden, das eine stark abgekürzte Behandlungsmethode zuläßt oder aber irgendein Novum anderer chemischer Klassifikation in die Therapie einzuführen.

Für letzteres sind bisher noch keine Anhaltspunkte vorhanden, da allein das Emetin eine wenn auch schwächere Wirkung wie die Antimon-salze zu äußern vermag. Immerhin sollte diese Tatsache oder dieser Stand der Therapie nicht abschrecken, sondern im Gegenteil, darauf hinweisen, auch einmal andere Wege aufzusuchen als bisher. Also nicht die Chemotherapie der Antimonkomplexsalze weiterhin zu vergrößern, da der Konkurrent Brechweinstein kaum aus dem Felde geschlagen werden kann. Wie bei den Ascariden wurde auch bei den Schistosomen (1) von *Fisher* behauptet, daß das Trypaflavin eine spezifische Wirkung gegen Schist. hämatobium aufweisen würde, aber *Khalil* (2) konnte diesen Befund nicht bestätigen, während *Diwany* (3) wieder 50 % Heilungen verzeichnen konnte. *Diwany* erwägt dann die schon geschilderte Frage, ob dem Trypaflavin nicht unbedeutende Mengen Diaminoacridin beigemischt sein könnten, woraus die Verschiedenheit der Ergebnisse erklärbar würde. *Fisher* (4) hat dann seine Methode nochmals geprüft und konnte wiederum einwandfrei eine günstige Wirkung des Trypaflavins beobachten. Dieser Acridinfarbstoff ist der einzige geblieben, welcher bei der Schist. hämatobium eingesetzt worden war. Die große Variationsfähigkeit des Acridins läßt vielleicht noch bessere Produkte erwarten, aber auch bei diesen Studien ist an die Rentabilität des Heilmittels zu denken. Neben dem Brechweinstein, den *Christopherson* (5) schon 1918 in die Therapie der Bilharziose eingeführt hat, spielt das Fuadin von *H. Schmidt* wohl die bedeutsamste Rolle (Formel S. 212). Der Vorteil des Fuadins liegt in der Stabilität der Lösung, der geringeren Giftigkeit, berechnet auf den wirksamen Antimon Gehalt, in der Möglichkeit der intramuskulären Applikation und in den wesentlich verminderten Nebenwirkungen. Auch die Wirksamkeit ist besser. Dem entgegen steht aber, wie gesagt, der naturgegebene höhere Preis.

Allerdings gibt es auch Stimmen, die das Natriumantimonyltartrat für besser erklären, wie das Fuadin (6). Andere Präparate dieser Reihe sind Dn 7, auch Stibilase genannt, antimonoxychinolinsulfonsaures Diäthylamin, Dn 18, Tristybine, antimonaminomethylenbisulfitoxychinolinsulfonsaures Natrium und Dn 6, mit unbekannter Struktur. Nach den Angaben von *Cawston* (7) sollen Dn 7 und Dn 18 bei der Bilharziose recht gut wirksam sein, aber es fehlen noch andere Untersucher, welche diese Angaben bestätigen. In Anbetracht dessen, daß

Trypaflavin

Seite 301

Fuadin

sehr viele Antimonkomplexsalze eine Bilharziosewirkung haben, ist an der Angabe *Cawstons* nicht zu zweifeln, aber mit diesen Präparaten hat sich das Bilharzioseproblem in keiner Weise verändert. Genau so ist es mit dem Anthiomaline, das z. B. *Panayotaton* (8) oder *Piéri* und *Sardon* (9) geprüft haben und als gut befanden. Auch dieses Präparat weist keine wesentliche Steigerung oder Vorteil der Wirkung auf und dürfte wirtschaftlich vom Fuadin auch nicht sehr verschieden sein.

Über Tierversuche mit *Schistos. mansoni* in Mäusen berichtet *Oesterlin* (10), wobei er verschiedene Antimonsalze eigener Synthese sowie Fuadin, Brechweinstein und andere Präparate *H. Schmidts*, mit ungenannter Struktur, untersucht. Da Brechweinstein für die Mäuse sehr giftig ist, erhält er keinen Effekt, während Fuadin und ein von ihm hergestelltes Produkt, O 63, ungefähr gleichwertig waren. Auch *Giovannola* arbeitet mit *Mansoni*, benutzt aber dafür Kaninchen (11). Seinen Ergebnissen zufolge ist Emetin, Fuadin und auch Trypaflavin wirksam, während der Brechweinstein versagt. Eine Propylaxewirkung, also gegen die eindringenden Cercarien, besitzt keiner der genannten Stoffe, was auch nicht zu erwarten war. *Giovannolas* Versuche (12) in vitro bei Cercarien haben allerdings eine Wirkung des Brechweinsteins erkennen lassen, im Hinblick darauf, daß dieser Stoff aber bei Trypanosomen nur eine wenige Stunden dauernde prophylaktische Wirkung äußert, ist eine solche Wirkung auf die Cercarien in vivo auch gar nicht möglich.

Besonders schwierig ist die Chemotherapie der japanischen Schistosomiasis, welche nur bei intensivster Fuadinbehandlung beeinflußt werden kann. Die Schwierigkeit liegt hier auch darin, daß die Eiausscheidungen der Patienten für längere Zeiten — Monate — aussetzen können, ohne daß deswegen Parasitenfreiheit erzielt worden wäre. *Khaw* (13) z. B. berichtet über solche Behandlungen mit Fuadin, bei denen von 27 Erkrankten 20 geheilt werden konnten. Die ungeheure Verbreitung dieser Helminthenerkrankung auf chinesischem Gebiet läßt eine billige und sicher wirkende Behandlungsmethode besonders dringlich erscheinen. Zum Schluß sei noch erwähnt, daß *Oesterlin* (unveröffentlicht) im Mäuseversuch auch noch ein hochmolekulares Eiweißantimonpräparat geprüft hat, welches aus Eiweiß und diazotierter p-Amino-phenylstibinsäure hergestellt worden war. Eigentümlicherweise wurden dadurch die Parasiten nicht entfernt, aber die immer noch ausgeschiedenen Eier waren größtenteils nicht entwicklungsfähig. Genauere Untersuchungen über diese „Sterilisation“ wurden von ihm nicht angestellt.

Literatur

- 1) *Fisher, A. C.*, Lancet **1934**, 897.
- 2) *Khalil u. Salah*, ebenda **1934**, 862; Journ. Egypt. Med. Assoc. **18**, 284, 1935.
- 3) *Diwany, A. M.*, Lancet **1934**, 571.
- 4) *Fisher, A. C.*, ebenda **1934**, 1017.
- 5) *Christopherson*, ebenda **1918**, 325.
- 6) *Kan, C.* u. *Kung, C.*, Chin. Med. Journ. **50**, 1637, 1936.
- 7) *Cawston, F. G.*, Journ. trop. Med. **38**, 145 und 169, 1935.
- 8) *Panayotaton, A.*, Rev. de méd. et d'hyg. trop. **28**, 322, 1936.
- 9) *Piéri, J.* u. *Sardon*, Bull. Soc. path. exot. **29**, 508, 1936.
- 10) *Oesterlin, M.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **38**, 433, 1934.
- 11) *Giovannola, A.*, Amer. Journ. Hyg. **24**, 102, 1936.
- 12) *Giovannola, A.*, Journ. of Parasitol. **22**, 302, 1936.
- 13) *Khaw, O. K.*, Proc. Soc. exper. biol. and med. **32**, 520, 1934.

Gifftigkeitstabelle

In der nachfolgenden Tabelle bedeuten: s. c. = subcutan, i. m. = intramuskulär, i. v. = intravenös und i. p. = intraperitoneal. Die angegebenen Zahlen bedeuten in allen Fällen die Anzahl Gramm, wobei für alle Tiere die Mengen pro kg, nur für Mäuse und Kanarien pro 20 g gerechnet wurden. In den wenigen Fällen, in welchen die Dosen pro kg Maus angegeben sind, ist dies besonders verzeichnet.

I. Anorganische Produkte.

Produkt	Tierart	Anwendungsform	Letalis	Toxizität	Tolerata
Na-Arsenit	Kaninchen	i. v.	—	0,007	0,006
„	„	s. c.	—	0,01	0,007—0,009
„	„	oral	—	0,01	—
„	Ratte	s. c.	—	—	0,005
„	„	i. v.	—	0,01	0,007
„	Meerschweinchen	s. c.	—	0,013	—
„	Maus	i. v.	—	1/4000	1/5000
„	„	s. c.	—	1/4000	1/5000
Na-Arseniat	Ratte	i. v.	—	0,12	0,08
„	Kaninchen	i. v.	—	0,04	—
„	„	s. c.	—	0,15	—
Na-Jodid	Hund	i. v.	—	—	0,77
Na-Phosphat	Kaninchen	i. v.	5,4	—	—
Na-Hypophosphit	„	s. c.	—	—	2,0
Na-Phosphit	„	s. c.	—	—	1,0
Na-Rhodanid	„	oral	—	—	0,5
„	„	i. v.	1,0	—	—
„	Meerschweinchen	s. c.	0,15	—	—
„	Maus	s. c.	0,5	—	—
Na-Vanadnat	Kaninchen	s. c.	0,4/kg	—	—
„	„	s. c.	10—15	—	—

II. Organische Produkte.

In dieser Tabelle sind keine spezifischen Chemotherapeutica und keine Farbstoffe aufgeführt.

Acetanilid	Hund	i. v.	0,3—1,5	—	—
„	„	oral	0,5	—	—
Acetylcholin	Katze	s. c.	—	—	10

Acetylchohn	Kaninchen	i. v.	0,8	—
"	"	s. c.	8,0	—
Adrenalin (links)	"	s. c.	4,0	—
"	"	i. v.	0,05—0,4	—
"	Meerschweinchen	s. c.	0,8	—
"	Maus	s. c.	4—8/kg	—
"	Ratte	s. c.	5—20	—
Adrenalin rechts ist ungefähr 6—8mal weniger giftig.					
Äthylendiamin	Maus	s. c.	15 mg	—
"	Hund	i. v.	1,0	—
Äthylamin, HCl	Kaninchen	i. v.	—	0,35
"	Ratte	s. c. (?)	0,5	—
Aminophenol, para	Meerschweinchen	s. c.	1,5	—
"	Kaninchen	i. v.	2,0	—
"	Katze	s. c.	0,34 Millimol	—
Aminophenol, ortho	"	s. c.	0,34 Millimol	—
"	"	oral	0,64 Millimol	—
Anilin	"	oral	0,1—0,2	—
"	"	s. c.	0,1	—
"	Meerschweinchen	oral	2,5	—
"	Hund	oral	0,5	—
Azobenzol	Kaninchen	oral	—	0,5—1,0
Brenzcatechin	Ratte	s. c.	0,2—0,25	—
"	Katze	s. c.	—	0,1
"	Hund	i. v.	0,04	—
Chloralhydrat	"	oral	—	—
"	"	i. v.	—	0,0166
"	"	oral	—	0,25
"	"	i. v.	—	0,15
"	Katze	oral	—	0,075
"	Kaninchen	s. c.	1,0	—
"	"	i. v.	0,6—0,8	—
"	Meerschweinchen	s. c.	—	0,3
"	"	i. v.	—	0,3
"	Maus	oral	—	0,1
"	Katze	s. c.	0,09	—
"	Kaninchen	s. c.	0,45	—
"	Maus	s. c.	0,35/kg	—
"	Katze	s. c.	0,12	—
"	Kaninchen	s. c.	0,5	—
"	Maus	s. c.	0,45/kg	—

Produkt		Tierart	Anwendungsform	Letalis	Toxizität	Toleranz
Cresol, para	Katze	s. c.	0,08	—	—
"	Kaninchen	s. c.	0,3	—	—
"	Maus	s. c.	0,15/kg	—	—
Chlorphenol, ortho	Kaninchen	s. c.	0,96	—	—
"	Meerschweinchen	s. c.	0,8—1,2	—	—
Cymol, para	"	oral	—	2,16	—
Hexamethylentetramin	Kaninchen	oral	—	10	—
"	Hund	oral	—	10	—
"	Maus	oral	—	—	0,5
Hordeninsulfat	Hund	i. v.	—	0,1	—
"	Meerschweinchen	i. v.	—	0,1	—
"	"	s. c.	2,0	—	—
"	Ratte	s. c.	1,0	—	—
Hydrochinon	Hund	i. v.	0,08	—	—
"	Kaninchen	oral	0,55	0,4	—
"	Meerschweinchen	oral	0,3	—	—
β -Naphthol	Katze	oral	0,1	—	—
"	Kaninchen	oral	3,8	—	—
"	"	s. c.	—	1,5	—
"	Maus	oral	0,1	—	0,25
"	Kaninchen	oral	0,5	—	0,5
α -Oxychinolin	"	oral	—	—	0,6
p-Oxychinolin	"	s. c.	—	—	—
p-Oxychinolin	Katze	s. c.	—	0,03	—
"	Ratte	s. c.	—	0,03	—
"	Maus	s. c.	—	0,02/kg	—
"	Kaninchen	s. c.	0,3	—	—
Pelletierinsulfat	Meerschweinchen	i. v.	0,25	—	—
"	Kaninchen	i. v.	0,11	—	—
"	Maus	s. c.	0,3	—	0,043
Phenol	Ratte	s. c.	0,657	—	0,077
"	Meerschweinchen	s. c.	0,68	—	0,088
"	Maus	s. c.	0,05/kg	—	—
Phenylendiamin, para	Kaninchen	s. c.	0,02	—	—
"	Hund	s. c.	0,01	—	—
"	Kaninchen	s. c.	1,0	—	—
"	"	s. c.	—	—	—

Produkt	Tierart	Anwendungsform	Letalis	Toxizität	Tolerata
Trypsinamid	Maus	i. v.	—	1/25	1/30
"	"	i. p.	—	1/22	1/30
"	"	s. c.	—	1/20	1/20—1/25
"	Ratte	oral	—	—	1/3,5
"	"	i. v.	—	2,0	1,8
"	"	i. p.	—	0,75—1,0	0,6
"	"	s. c.	—	1,0—1,5	0,9
"	Meerschweinchen	i. p.	—	1,5	1,4
"	"	s. c.	—	1,5	1,4
"	"	oral	—	0,25	0,15
"	Kaninchen	i. v.	—	0,9—1,0	0,75
"	"	i. m.	—	1,1	1,0
"	"	s. c.	—	1,1	1,0
"	"	oral	—	1,0—1,25	0,75
Carbasone	Meerschweinchen	oral	—	0,2	0,2
"	Kaninchen	oral	—	0,2	0,2
"	Katze	oral	—	0,25	0,25
H. 4002	Maus	i. v.	—	1/11	1/17—1/20
"	"	s. c.	—	1/5	1/10
"	"	oral	—	1/3	1/5
"	Ratte	s. c.	—	1,5	0,5—0,6
"	Kaninchen	i. v.	—	0,6	0,4
"	"	s. c.	—	0,8—1,0	0,5—0,6
"	Meerschweinchen	s. c.	—	0,3	0,2
Über N-Derivate des Atoxyls siehe Seite 187.					
2-Oxyphenylarsinsäure.	Maus	s. c.	—	1/400	—
3-Oxyphenylarsinsäure.	"	s. c.	—	1/200	—
4-Oxyphenylarsinsäure.	"	s. c.	—	1/125	1/45
4-Acetoxyphenylarsinsäure	"	s. c.	—	1/80	1/200
4-Nitrophenylarsinsäure	"	s. c.	—	1/66	1/10
2-Aminophenylarsinsäure	"	s. c.	—	1/400	—
2-Acetaminophenylarsinsäure	"	s. c.	—	—	1/333
3-Aminophenylarsinsäure	"	s. c.	—	—	1/225
3-Acetaminophenylarsinsäure	"	s. c.	—	1/66	1/100
4-Aminophenylarsinsäure	"	s. c.	—	—	1/300

3-Acetophenonphenylarsinsäure	1/250	—
4-Acetophenonphenylarsinsäure	1/200	—
desgl. Phenylhydrazon	1/1000	—
4-Essigsäurephenylarsinsäure	—	1/660
2-Glycinamidphenylarsinsäure	1/33	1/40
4-Glycinamidphenylarsinsäure = Tryparsamid	1/25	1/25
2, 4-Dioxyphenylarsinsäure	—	1/110
3, 4-Dioxyphenylarsinsäure	1/100	—
3-Methyl-4-aminophenylarsinsäure	1/300	—
3-Methyl-4-acetamidphenylarsinsäure	1/300	—
4-Oxy-3-chloracetamidphenylarsinsäure	1/170	—
2-Amino-4-oxyessigsäurephenylarsinsäure	1/25	—
2, 4-Diaminophenylarsinsäure	—	1/45
2, 4-Diacetaminophenylarsinsäure	1/33	1/33
3, 4-Diaminophenylarsinsäure	1/10	1/16
3, 4-Diaminophenylarsinsäure	i. v.	1/25	1/17
3, 4-Diaminophenylarsinsäure	i. v.	0,6	—
3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure	s. c.	1/22—1/25	1/40
..	i. v.	0,38	0,57
..	s. c.	0,4	0,25—0,3
..	i. v.	0,1	0,1
Stovarsol = Spirocid	—	1/40
..	i. p.	1/13—1/20	—
..	s. c.	1/20	1/25—1/30
..	oral	1/9	1/10
..	s. c.	0,1	0,01
..	—	0,8—1,4
..	oral	0,2	0,1
..	oral	0,4	0,3
..	i. v.	0,3	0,2
..	s. c.	0,66	0,3—0,4 ¹⁾
..	oral	0,125	— ¹⁾
..	oral	0,8—1,5	0,8 ¹⁾
..	—	1/55
3, 5-Diaminophenylarsinsäure	s. c.	1/20	1/20
3, 5-Diacetaminophenylarsinsäure	s. c.	—	1/34
3, 6-Diaminophenylarsinsäure	s. c.	—	1/250
2-Oxy-3-aminophenylarsinsäure	s. c.	1/125	1/250
2-Oxy-3-acetaminophenylarsinsäure	s. c.	1/100	1/200

¹⁾ Diese verschiedenen Werte wurden von verschiedenen Untersuchern gefunden; vielleicht resultiert der Unterschied aus dem Lösungsmittel (siehe S. 189).

p-Oxyphenylarsinoxyd	Maus	i. p.	—	1/5000	—
p-Aminophenylarsinoxyd	"	s. c.	—	1/12000	—
"	Kaninchen	s. c.	—	0,007	—
p-Acetaminophenylarsinoxyd	Maus	i. p.	—	1/2700	—
Phenylglycin-p-arsinoxyd	"	s. c.	—	1/1000	—
3-Amino-4-oxyphenylarsinoxyd	"	s. c.	—	—	0,0008
"	Ratte	i. v.	—	0,2	0,15
"	"	s. c.	—	—	0,035
"	Kaninchen	i. v.	—	0,024	0,015
3-Acetamino-4-oxyphenylarsinoxyd	Maus	i. p.	—	1/1000	—

c) Arsenverbindungen.

Altsalvarsan	Maus	s. c.	—	—	0,17/kg
"	"	i. v.	—	—	0,14/kg
"	Kaninchen	s. c.	—	—	0,15
"	"	i. v.	—	—	0,1
"	Ratte	s. c.	—	—	0,175
"	"	i. p.	—	—	0,115
"	Meerschweinchen	s. c.	—	—	0,075
"	"	i. p.	—	—	0,05
Neosalvarsan	Maus	s. c.	—	—	0,085/kg
"	"	i. v.	—	—	0,25/kg
"	Kaninchen	s. c.	—	—	0,1
"	"	i. p.	—	—	0,2
"	Ratte	s. c.	—	—	0,075
"	"	i. p.	—	—	0,05
"	Meerschweinchen	s. c.	—	—	0,075
"	"	i. p.	—	—	0,075
Myosalvarsan	Kaninchen	i. p.	—	—	0,33
"	Maus	i. v.	—	—	1/120
Solusalvarsan	Kaninchen	i. m.	—	—	1/60
"	Maus	i. v.	—	—	1/10
Arsalyt	Maus	i. m.	—	—	1/60
"	Kaninchen	i. v.	—	—	1/7
"	Maus	i. v.	—	—	1/400
4, 4'-Dioxyarsenobenzol	"	s. c.	—	—	—
4, 4'-Diaminoarsenobenzol	"	s. c.	—	—	—
Arsenophenylglycin	"	i. v.	—	—	1/80
"	"	s. c.	—	—	1/80
"	Ratte	i. v.	—	—	0,11

Produkt	Tierart	Anwendungsform	Letalis	Toxizität	Tolerata
Arsenophenylglycin	Ratte	s. c.	—	—	0,25—0,4
"	Meerschweinchen	i. p.	—	—	0,12
"	Kaninchen	i. v.	—	0,1—0,15	0,22
IV. Antimonverbindungen.					
a) Antimonkomplexsalze.					
Antimonyltartratkaliun	Maus	s. c.	0,0003	—	—
"	Ratte	s. c.	0,04	—	0,02
"	Meerschweinchen	s. c.	0,055	—	0,015
Antimonyltartratnatrium	Maus	s. c.	0,0005	—	—
"	Ratte	s. c.	0,035	—	0,02
"	Meerschweinchen	s. c.	0,055	—	0,015
Antimonyltartratammonium	Maus	s. c.	0,0004	—	—
"	Ratte	s. c.	0,045	—	0,025
"	Meerschweinchen	s. c.	0,06	—	0,03
Antimonyltartrataniin	Maus	s. c.	0,0004	—	—
"	Ratte	s. c.	0,035	—	0,025
"	Meerschweinchen	s. c.	0,055	—	0,025
Antimonyltartrateinchonin	Maus	s. c.	0,001	—	—
"	Ratte	s. c.	0,07	—	0,05
"	Meerschweinchen	s. c.	0,15	—	0,04
Fuadin	Maus	i. m.	1/10	—	1/20 cem
Antimosan	"	i. m.	1/50	—	1/100 } Original- lösung
b) Stibinsäuren.					
3-Aminophenylstibinsäure	Maus	i. p.	1/40	—	—
3-Acetaminophenylstibinsäure	"	i. p.	1/125	—	1/2000
3-Phenylglycinamidstibinsäure	"	i. p.	1/50	—	—
4-Chlorphenylstibinsäure	"	i. p.	1/1000	—	—
4-Oxyphenylstibinsäure	"	i. p.	1/125	—	1/500
4-Acetaminophenylstibinsäure = Stibenyli	"	i. p.	1/80	—	1/150
Urea stibamine	"	i. p.	1/200	—	1/350
Stibosan	"	i. p.	1/200	—	1/350
"	"	i. m.	—	—	1/100
"	Meerschweinchen	i. m.	—	—	1/20
Heyden 693	Maus	i. p.	1/125	—	1/200

V. Goldpräparate.

Goldnatriumchlorid	Maus	s. c.	1/50	1/100
"	"	i. v.	—	1/800
"	Ratte	s. c.	—	1/3
Goldkaliumchlorid	Maus	s. c.	1/40	1/80
Sanochrysin	"	s. c.	1/200	1/300
"	"	i. p.	1/300	1/400
"	"	i. v.	1/400	1/500
"	Ratte	s. c.	—	1/50
"	Kaninchen	i. v.	—	1/20
Aurophos	Maus	s. c.	1/200	1/300
"	"	i. p.	1/125	1/200
"	"	i. v.	1/200	1/300
"	Kaninchen	i. v.	—	1/20
Allochrysin	Maus	s. c.	1/250	1/500
"	"	i. v.	1/200	1/400
Solganal B	Maus	s. c.	1/25	1/40
"	"	i. v.	1/25	1/50
"	Kaninchen	s. c.	—	2,0
"	Maus	s. c.	1/50	1/80
Lopion	"	i. v.	1/50	1/75
"	Kaninchen	i. v.	—	1/3
"	Maus	s. c.	1/200	1/400
Krysolgan	"	i. p.	1/350	1/500
"	"	i. v.	1/1000	1/1200
"	Kaninchen	i. v.	—	1/50
"	Ratte	s. c.	—	1/33
Solganal	Maus	s. c.	1/100	1/150
"	"	i. p.	1/150	1/200
"	"	i. v.	1/300	1/400
"	Ratte	s. c.	—	1/7
"	Kaninchen	i. v.	—	1/4
Sulfoharnstoff	Maus	s. c.	1/66	1/100
"	Kaninchen	i. v.	—	—

VI. Farbstoffe.

Auramin	Meerschweinchen	s. c. (?)	0,4	0,1
Chrysoidin	Hund	oral	—	1,0
Eosin	Maus	s. c.	0,45/kg	—
"	Meerschweinchen	s. c.	0,3	—

Produkt	Tierart	Anwendungsform	Letalis	Toxizität	Tolerata
Eosin	Meerschweinchen	oral	5,0	—	—
Fluorescein	"	s. c.	0,012	—	—
"	"	s. c.	0,2	—	—
Magdalarot	Maus	s. c.	—	50—100	0,015
Malachitgrün	Kaninchen	s. c.	—	—	—
Methylenblau	Meerschweinchen	s. c.	0,3	—	—
"	Katze	i. v.	—	—	0,01—0,013
"	Maus	s. c.	0,005	—	0,0025
Parafuchsin	"	s. c.	—	0,001	—
Pyocytanin coeruleum	Kaninchen	s. c.	0,25	—	—
"	"	i. v.	0,01	—	—
"	Maus	s. c.	—	—	0,5
Rivanol	"	i. p.	0,1	—	—
"	"	s. c.	—	0,0015	—
"	"	i. p.	—	0,00083	—
"	"	i. v.	—	0,00033	—
"	Kaninchen	i. v.	0,05	—	—
Trypanrot	Maus	s. c.	0,5/kg	—	—
Trypflavin	Meerschweinchen	s. c.	0,85/kg	—	—
"	Maus	s. c.	0,005	—	—
"	"	i. p.	0,005	—	—
Tryparosan	"	s. c.	0,003	—	—
VII. Alkaloide und andere basischen Chemotherapeutica.					
Plasmochin	Kaninchen	oral	0,225	—	—
"	Katze	oral	0,0075	—	—
"	Kaninchen	s. c.	0,02	—	—
"	Katze	s. c.	0,005	—	—
"	Kaninchen	i. v.	0,0035	—	—
"	Katze	i. v.	0,005	—	—
"	Kanarien	oral 6mal	—	—	1/4000
"	Reisfink	oral 6mal	—	—	1/6000
Chinin, HCl	Hund	s. c.	—	0,18	—
"	Katze	i. v.	—	0,10	—
"	Kaninchen	oral	—	0,8	—
"	"	s. c.	—	0,23	0,2

Produkt	Tierart	Anwendungsform	Letalis	Toxizität	Tolerata
Cephaelin, H Cl	Ratte	s. c.	—	0,0065	—
"	Meerschweinchen	s. c.	—	0,008	—
Emetin, H Cl	Maus	s. c.	—	0,001	0,0005
"	"	i. v.	—	0,0003	0,0003
"	Ratte	s. c.	—	0,012	0,01
"	Meerschweinchen	s. c.	—	0,016	—
"	"	i. v.	—	0,007	0,006
"	Kaninchen	s. c.	—	0,02—0,03	0,015
"	"	i. v.	—	0,0025	0,002
"	"	oral	—	0,015	—
Emetinwismutbijdid	"	oral	—	0,05	—
Cephaelinäthylester	"	s. c.	—	0,015	—
Cephaelinpropylester	Ratte	s. c.	—	0,045	—
Cephaelinbutylester	"	s. c.	—	0,025	—
Cephaelinisoamylester	"	s. c.	—	0,06	—
Conessinsulfat	Maus	i. v.	0,003	—	—
"	"	s. c.	0,003	—	—
Berberinsulfat	Kaninchen	oral	—	0,5—1,0	—
"	"	s. c.	0,1	—	—

Namenverzeichnis

- Abderhalden 86.
Ach 204.
Acton 283.
Akazawa 160.
Albricht 267.
Alessandrini 296.
Altman 50, 238, 256, 257.
Anderson 282, 283.
Aristowsky 28.
Artagaveyta-Allende 157.
Ascoli 270.
Aueli 307.
Avery 310.
Axmacher 268.
- Bachem 305.
Balaban 152.
Barrons 268.
Bartes 215.
Basaca 300.
Bauer 107, 130, 150, 202.
Bavay 75.
Béchamp 180.
Beck 181.
Becker 150.
Beckmann 315.
Behring, v. 12, 222.
Belfour 179.
Benda 186.
Bennet 173.
Bersin 193.
Berrio 309.
Bertheim 180, 278.
Bertrand 133.
Bettison 315.
Binz 41, 108, 181, 196, 206, 246, 282.
Birch-Hirschfeld 284.
Bock 213, 214, 216.
Bodendorf 299.
Boehm 320.
Bovet 256, 258.
Boyd 242.
- Brahmachari 131, 218.
Braid 179.
Branden, von den 218.
Braun, v. 242, 320.
Breinl 181.
Brimont 104.
Brindley 273.
Brown 16, 185, 276, 301, 304.
Browning 12, 13, 35, 124, 126, 142,
144, 163, 193.
Bruce 179.
Brug 317.
Brumpt 158, 160, 318.
Bunsen 179.
Burschkies 231.
Butz 299.
- Caius 298, 300, 305, 306, 307.
Candeu 317.
Canatu 296.
Caro 177, 251.
Carston 333, 334.
Castellani 282.
Caventou 233.
Cernaianu 289.
Cerruti 290.
Challamel 309.
Chantriot 309.
Charron 240.
Chen 278.
Cheu 331.
Chevalier 326.
Chopra 216, 247, 277, 279.
Christison 198, 206.
Christopherson 333.
Citron 104.
Ciuca 270.
Cohen 191, 194.
Collier 24, 36, 48, 152, 194, 196, 203,
228, 253, 258, 287.
Copanaris 42.
Corson 14.

- Dangerfield** 138.
Davaine 72, 312.
David 279.
Deckert 134.
Deeks 283.
Demanche 256.
Dévé 329.
Dickens 126, 145, 169.
Divany 333.
Dobell 276.
Domagk 221, 289.
Domatien 288.
Dowes 153.
Dressel 150.
Dubois 223.
Dubos 310.
Duke 14, 156.

Easson 269.
Efimoff 141.
Ehrlich 29, 97, 98, 107, 109, 130, 131,
 132, 173, 177, 180, 188, 198, 200,
 216, 251, 265, 278, 279.
Eisenhardt 315.
Eistert 169.
Erhardt 68, 114, 116, 317, 318.
Euler, v. 120.
Everett 228.

Färber 287, 289.
Fakhry 301.
Fargher 210.
Faust 283, 311, 313, 319.
Fehrle 251.
Feldt 14, 99, 112, 146, 222, 223, 227.
Fennyvessy 123, 158.
Fischer 160.
Fischl 64, 105, 108, 112, 113, 130,
 133, 135, 137, 138, 140, 141, 146,
 160, 178, 183, 199, 220, 224, 230,
 233, 252, 269, 272, 280, 306.
Fisher 301, 333.
Flury 294.
Forst 288.
Fortner 30.
Fourneau 110, 150, 187, 189, 230,
 254, 255, 256, 258, 269.
Freund 14, 15.
Fricker 258.

Friedberger 181.
Fülleborn 67, 68, 70, 71, 76.

Galli-Valerio 59.
Giemsä 31, 38, 42, 43, 154, 196, 204,
 205, 236, 237, 238, 239, 240, 244,
 246, 247, 265, 277.
Giovannola 264, 334.
Glowazky 183, 258.
Gluschke 307.
Gönnert 56.
Gonder 98.
Goodall 264.
Goodson 237.
Gough 192, 195.
Grabbe 281.
Gray 210, 218.
Gulbranson 35, 163.
György 120.

Hahnemann 246.
Halberkann 154, 239, 277.
Hall 296, 297, 302, 304, 323.
Harword 301.
Hassko 117, 119, 137, 138, 141, 196,
 202, 227, 248.
Hata 132, 188.
Hawking 138, 146.
Hecht 260, 261.
Heffter 179.
Hegner 242, 247, 249.
Heidelberger 131, 184, 240, 242.
Heidenhain 57.
Helmert 193.
Henecka 290.
Heymann 150.
Hilgermann 29.
Hlava 52.
Hoff, van 211, 218.
Hofmann 173.
Hradiste 225.
Huber 288.
Hügel 220.

Illert 28.
Ipoustegny 288.
Issekutz, v. 138, 153, 204.

Jahnel 158.
Jadin 141.
Jakobs 131, 184, 240, 242.

- James 270, 283.
 Jancso, v. 15, 27, 99, 105, 106, 112,
 113, 115, 117, 120, 121, 122, 123,
 126, 130, 131, 135, 138, 139, 140,
 141, 144, 146, 153, 156, 157, 165.
 Jensch 145, 172, 175, 232.
 Jochheim 179.
 Jodlbauer 175.
 John 258.
 Jusatz 159.
 Justi 278.
- Kahn** 315.
 Karrer 269, 322.
 Kartulis 52.
 Kaufmann 163.
 Kehrman 130, 165.
 Kerl 37.
 Kermack 258, 264.
 Kesseler 228.
 Kessler 280.
 Khalil 215, 301, 333.
 Khaw 319, 331, 334.
 Kikuth 34, 47, 48, 49, 51, 131, 213,
 218, 249, 253, 257, 260, 264, 288,
 289, 290, 291.
 Kindler 42.
 King 151, 152, 192, 194.
 Kleine 152, 160.
 Kligler 152.
 Klotz 304.
 Knaffl-Lenz, v. 130, 133.
 Koch 12, 64, 180, 222.
 Koenigs 234.
 Köveskuthi 152.
 Kollath 116.
 Kolle 35, 36, 206, 216.
 Kolmer 278.
 Kopke 180.
 Korezynsky 312.
 Kotrba 135.
 Krainick 331.
 Krause 48, 196, 253, 258.
 Krayer 326.
 Kritschewsky 111, 248, 254.
 Krone 324.
 Króo 35, 202, 213.
 Krygsman 14.
 Krzikalla 169.
- Kuch 323.
 Kudicke 118, 311, 312, 329.
 Kühn 218.
 Kuhn 174.
 Kuhs 199.
 Kunert 13, 14, 16, 160.
 Kuri 313.
 Kurozu 223.
 Kussatz 269.
- Laidlaw** 276.
 Lamson 295, 296, 300, 301, 304.
 Lande 299.
 Landsteiner 147, 182, 310.
 Lang 138.
 Larthe 230.
 Lassar 180.
 Lautenschläger 307.
 Laveran 129, 179, 246, 286.
 Leake 272, 278, 279, 282.
 Lemke 242.
 Lennhoff 137.
 Leonard 181, 300.
 Lestoqual 288.
 Leuckart 75.
 Leupold 36, 112,
 Levaditi 130, 131, 133, 181, 188, 189,
 230, 231, 279, 287.
 Liebig 234.
 Livingstone 179.
 Lörch 52.
 Lohmann 120.
 Looss 79.
 Lumière 211, 227.
 Lwoff 26.
- Machado** 287.
 Mack 251.
 Magidson 262, 263, 264.
 Malamos 248, 261.
 Mannaberg 173, 246, 248.
 Mano 35, 313.
 Maplestone 323.
 Marks 42.
 Maschmann 193.
 Maus 131, 260.
 Mayeda 196.
 Mayer 21, 152, 154.
 Menk 223, 226, 227, 280.
 Mesnil 104, 129, 149, 179, 286.

- Mhaskar 298, 300, 305, 306, 307.
 Mietzsch 131, 260.
 Minot 296.
 Moldovan 182.
 Molloy 304.
 Morgenroth 41, 113, 114, 121.
 Mühlens 42, 247, 253, 280.
 Munk 314.
 Murch 151.
 Murgatroyd 24, 186.

 Naito 110.
 Nauck 111, 152, 247, 261, 269.
 Neuber 330.
 Nicholson 173.
 Nicoll 149.
 Nierenstein 182.
 Nieuwenhuys 267.
 Nitsen, van 270.
 Nono 49.
 Normand 74.
 Novak 135.
 Novy-McNeal 26.
 Nutall 59, 286.

Oelkers 117, 123, 204, 210, 318.
 Oesterlin 49, 106, 115, 117, 120, 126,
 139, 140, 142, 143, 144, 145, 147,
 154, 155, 160, 165, 166, 167, 168,
 170, 172, 174, 182, 190, 198, 210,
 213, 231, 232, 236, 238, 240, 241,
 242, 244, 248, 249, 254, 258, 264,
 265, 266, 267, 277, 291, 296, 312,
 315, 317, 331, 334.
 Oettingen 307.
 Oka 110.
 Oshika 307.
 Ossenbeck 150.
 Otto 319.

Pak 305.
 Panayotaton 334.
 Pang 282.
 Parkin 172.
 Parrot 288.
 Pasteur 64.
 Pearce 16, 185.
 Pelletier 233.
 Penfold 323.
 Perkin 132.

 Perrin 227.
 Peter 258, 283.
 Pfannenstiel 159.
 Pfeiffer 183.
 Piana 59.
 Picado 269.
 Piéri 334.
 Pintner 67.
 Plimmer 209.
 Poindexter 156.
 Ponder 118.
 Popescu 331.
 Pouchet 326.
 Prigge 22.
 Pyman 269, 273, 274.

Quante 159.
 Quastel 152.

Rabe 234, 235, 243.
 Radef 289.
 Radvan 291.
 Rao 287.
 Razgha 26.
 Read 305.
 Rebello 305.
 Reed 278.
 Reichenow 18, 25, 26, 27, 53, 63, 287.
 Reiner 152, 156, 159, 181.
 Reisinger 288.
 Reiter 28, 29.
 Renzi, de 328.
 Richer 324.
 Rico 305.
 Rivera 313.
 Robbins 296, 301, 309.
 Roehl 34, 42, 43, 49, 131, 152, 182,
 251, 287.
 Röper 232.
 Romanese 177.
 Romanova 137.
 Romanovsky 246.
 Rosenmund 307.
 Rosenthal 113, 114, 121, 137, 193.
 Roskin 137.
 Rothermund 37, 185, 231.
 Rothhaas 178.
 Rothmann 204, 258.
 Roudsky 130.
 Rubinstein 111, 202.

- Ruge 232.
 Russel 49.
 Ruzicka 325.
- Saceghem, van 211.
 Sardou 324.
 Sato 311.
 Sazrace 230.
 Schaffer 297.
 Schapiro 307.
 Schaudinn 180.
 Scheff 119, 123, 158.
 Schern 156, 157.
 Schilling 14, 62.
 Schlossberger 22, 104, 108, 109, 110,
 196, 223, 227, 233, 272, 280.
 Schmidt 109, 131, 209, 211, 214, 215,
 216, 218, 220, 333, 334.
 Schnitzer 98, 104, 107, 116, 119, 173.
 Schönhöfer 131, 290.
 Scholz 35.
 Schulemann 131, 253.
 Schüffner 108, 109, 110.
 Schulz 181.
 Schwenk 131, 141.
 Seegert 203.
 Sei 152.
 Seiffert 216.
 Sellek 313.
 Sergent 42, 288, 289.
 Shillinger 296, 297, 302, 304, 323.
 Silberstein 173.
 Singer 105, 108, 112, 113, 133, 138,
 140, 174, 183, 199, 203, 204, 224.
 Sioli 261.
 Skalak 225.
 Skraup 234.
 Smith 183, 258.
 Smythe 156, 159.
 Spiess 223.
 Springfield 312.
 Stäubli 77.
 Staudinger 325.
 Steffan 209.
 Stein 232.
 Stock 230.
 Stoll 71, 83.
 Strangeways 192, 195.
 Supniewsky 174.
- Talice 323.
 Tappeiner 175.
 Tate 253.
 Tatum 183, 199.
 Telemann 87.
 Thomas 180.
 Thomson 209.
 Trawin 263.
 Trendelenburg 307.
 Trillat 160.
 Tschang Tsching 319.
- Uhlenhuth 180, 217, 218, 220.
 Underwood 331.
 Urchs 283.
- Valcke 313.
 Velu 288.
 Verhoog 229.
 Vignati 225.
 Vincent 253.
 Vincke 117, 204.
 Voegtlin 116, 183, 193.
 Vogel 80.
- Wagner 53, 54, 224, 281, 283.
 Wagner-Jauregg 198.
 Warasi 247.
 Warburg 120.
 Ward 295, 296.
 Warren 49, 270.
 Warstedt 258.
 Wasicky 323.
 Wedekind 307.
 Weinland 294.
 Weise 38, 312.
 Weitzmann 152.
 Wenderoth 315.
 Werbitzky 118.
 Werner 268.
 Wesson 301.
 Westphal 56.
 White 302.
 Wichmann 186.
 Wiedmann 37.
 Wieland 123.
 Wilbrandt 118.
 Witt, de 222.
 Wright 297, 331.

Sachverzeichnis

Ist neben der Seitenzahl ein „G.“ in Klammern angebracht, so weist dies auf die Giftigkeitstabelle hin.

- Acaprin 290.
Acetaminophenylarsinoxyd (G.) 343.
Acetaminophenylarsinsäure (G.) 340.
Acetaminophenylstibinsäure (G.) 344.
Acetanilid (G.) 336.
Acetophenonarsinsäure (G.) 341.
Acetylcholin (G.) 336.
Adrenalin, Malariawirkung 270; (G.) 337.
Äthylamin (G.) 337.
Äthylendiamin (G.) 337.
Afridolviolett 149.
Akridine bei Trypanosomen 173.
Albaspidin 321.
Albert-Präparate 205.
Allochrysin 226; (G.) 345.
Altsalvarsan 201; (G.) 343.
Aminohydrochinin 239.
Aminooxyphenylarsinsäuren bei Tryp. 188.
Aminooxyphenylarsinsäuren (G.) 343.
Aminophenole (G.) 337.
Aminophenylarsinoxyd (G.) 343.
Aminophenylarsinsäuren (G.) 340—341.
Aminophenylstibinsäuren (G.) 344.
Amiphène 280.
Amöben, Kulturmethoden 55.
—, Nachweis im Stuhl 56.
—, Tierversuch 54 u. f.
Ancylostomum, biol. 65.
—, Einachweis 70.
—, Larvenkultur 68.
—, Tierversuch 67.
Anilbenzthiazoliumsalze 164.
Anilchinoliniumsalsalze 163.
Anilin (G.) 337.
Antimon, Deponierung in Organen 318.
Antimonkomplexsalze 209.
Antimon-trithio-propanolsulfonsäure 211.
Antimosam 212; (G.) 344.
Antimonyltartrate 211; (G.) 344.
Anthiomaline 212.
Apiol 305.
Arecain 324.
Arecolin 324.
Arecolidin 324.
Aristochin 236.
Arsacetin (G.) 339.
Arsalyt 204; (G.) 343.
Arsanilsäure bei Tryp. 185.
Arsen, Nachweis in Tryp. 133.
Arsen-Eiweißpräparate 147, 194.
Arsenfeste Trypanosomen 103.
Arsenopyridine 206.
Arsenverbindungen 200 u. f.
Arsenophenylglyzin, zur Festigung von Tryp. 103.
— (G.) 344.
Arsenostiboderivate 220.
Arsinoxyde, Nachweis in Organen 137.
Arsinsäuren, Art der Verankerung 147.
— bei Tryp. Lewisi 196.
Arzneifestigkeit, Erzielung von 98, 105.
— bei Malaria 111.
—, Reversibilität 104.
—, Spezifität bei Tryp. 101 u. f.
—, Vererbbarkeit 100.
—, Verlauf 107.

- Ascariden, biol. 71.
 Ascaridol bei *Ascaris* 307.
 — bei Hakenwurm 299.
 Aspidinol 321.
 Asuran 278.
 Asuntol bei *Piroplasma* 286.
 Atebrin 260.
 — bei Affenmalaria 261.
 —, chemische Varianten 262 u. f.
 —, Haltbarkeit von Lösungen 263.
 —, Nachweis 260.
 —, Schizontenwirkung 261.
 —, Wirkungsweise 264.
 Atoxyl und Glutathion 183.
 — (G.) 339.
 —, Substitutionsprodukte 187.
 —, Wirkungsweise 181 u. f.
 Atmung und Malariawirkung 266 u. f.
 Auramin (G.) 345.
 Aurophos 226; (G.) 345.
 Azofarbstoffe der Cupreinreihe 240.
 Azobenzol (G.) 337.
 Azur I bei Malaria 266.
- Babesien**, Tabelle 290.
 Bandwürmer, biol. 83.
 Berberinsulfat bei Malaria 270; (G.) 348.
 Betelnuß 324.
 Blutzucker und Trypanosomen 156.
 Brechweinstein (G.) 344.
 — bei Katzenleberegel 317.
 —, Stabilität der Lösung 210.
 —, bei Tryp. 210.
 Brenzkatechin (G.) 337.
 Brillantgrün bei Tryp. 176.
- Capriblau**, Malariawirkung 266.
 Campher bei *Ascaris* 305.
 Carbaminophenylarsinsäure bei Amöben 278; (G.) 340.
 Cedrin bei Malaria 269.
 Cephaelin 275; (G.) 348.
 Cephaelinester (G.) 348.
 Cesol 325.
 Cesol-Neu 325.
 Cestoden, biol. 83.
 Chagaserreger 18.
 Chemotherapeutischer Index 29.
- Chinaalkaloide 234 u. f.
 Chinen 243.
 Chinidin (G.) 347.
 Chinin, Abwandlungsprodukte 234 u. f.
 —, Ammoniumsalze 242.
 —, Fluoreszenz und Wirkung 248.
 —, hydrierte Derivate 242.
 —, Repulsionshypothese 247.
 —, Schizontenwirkung 249.
 —, Wirkungsweise 246.
 Chininderivate, Tabelle 244.
 Chininperoxyd bei *Piroplasma* 291.
 Chinin (G.) 346.
 Chinolinderivate, Malariawirkung 259.
 Chiteninester 237.
 Chloralhydrat (G.) 337.
 Chloraminophenylarsinsäure (G.) 342.
 Chlorcarvacrol bei Hakenwurm 300.
 Chlorhexylphenol bei Hakenwurm 300.
 Chlorphenolderivate (G.) 338.
 Chlorphenylstibinsäure (G.) 344.
 Chrysoidin (G.) 345.
 Cinchain 239.
 Cinchonin (G.) 347.
 Cinchonidin (G.) 347.
 Clonorchis sinensis, biol. 81.
 Conessin 276; (G.) 348.
 Cortex simarubae 277.
 Cresole (G.) 337.
 Cuprein (G.) 347.
 Cupreinazofarbstoffe 240.
 Cymol (G.) 338.
- Depotwirkungen** 35.
 Diaminoarsenobenzol (G.) 343.
 Diaminophenylarsinsäure (G.) 341.
 Dioxyarsenobenzol (G.) 343.
 Dioxyphenylarsinsäure (G.) 341.
 Dourine 17.
 Dosis curativa minima 31.
 — efficax 35.
 — tolerata 30.
- Echinococcus**, Chemotherapie 328.
 —, Vorkommen in Organen 328.

- Echinococcus, Verhalten gegen Farbstoffe 329.
 —, — — Phenole 329.
 Eiweißarsenderivate 147, 194.
 Emetin 273; (G.) 348.
 Entamoeba histolytica, biol. 52.
 Eosin bei Tryp. 175; (G.) 345.
 Euchinin 236.
 Eucupin 239; (G.) 347.
 Eugenol 305.
- Fasciola hepatica, biol. 81.
 Fermente als Chemotherapeutica 170, 308.
 Filarien, biol. 88.
 —, Chemotherapie 330.
 Filixsäure 321.
 Filixstoffe bei Ascaris 308.
 — bei Bandwürmern 320.
 — bei Strongyloides 312.
 Finnen, biol. 86.
 Flavaspidsäure 321.
 Fluoreszenzmethode bei Tryp. 130.
 Fluorescein (G.) 346.
 Fuadin bei Filarien 321.
 — bei Schistosomen 333.
 — bei Trichinenlarven 315.
 — bei Tryp. 213.
 Fuadin (G.) 344.
 Fourneau 309 siehe Germanin.
 Fourneau 190 siehe Spirocid.
- Gameten der Malaria 46.
 Geißelungstest bei Malaria 48.
 Gentanviolett bei Strongyloides 313.
 Germanin 150.
 —analoga 151.
 —, Nachweis in Tryp. 138.
 —, Wirkungsweise 152 u. f.
 Germanium 231.
 Giemsa-Färbung 38.
 Glycinamidphenylarsinsäure (G.) 341.
 Gold, Nachweis in Tryp. und Spirochäten 135.
 —, Speicherung im R. E. S. 223.
 Goldpräparate, Verankerung in Spirochäten 146.
- Goldnatriumchlorid (G.) 345.
 Goldkaliumchlorid (G.) 345.
 Goldsalze gegen Opisthorchis 319.
 Goldthioimidazole 228.
 Guvacin 324.
 Guvacolin 324.
 Gratiolin bei Malaria 269.
- Halarsol** 189.
 — bei Arzneifestigung 101.
 Halogenkohlenwasserstoffe bei Hakenwurm 295 u. f.
 — bei Schafleberegel 316.
 — bei Strongyloides 312.
 Hämoproteus orizivorae 48.
 Haptophore Gruppe 168 u. f.
 Harmalaalkaloide, Malariawirkung 269.
 Hectine 187.
 Hexamethylentetramin (G.) 338.
 Hexylresorcin bei Ascaris 304.
 — bei Hakenwurm 300.
 Homarecolin 324.
 Hordeninsulfat (G.) 338.
 Hydrochinon (G.) 338.
 Hydrochinin (G.) 347.
 Hydrocuprein (G.) 347.
- Ikterogen** 187.
 Interferenz, chemotherapeutische 113 u. f.
 —, Arsenverbindungen-Kaliumhexatantalat 120.
 —, Arsinoxyde-Redoxfarbstoffe 121.
 —, Arsinoxyde-Sulphydrylverbindungen 115.
 —, Brechweinstein-Kaliumhexatantalat 114.
 —, Parafuchsin-Trypaflavin 117.
 — der Styrylchinoline 124.
 Isopelletierin 325.
- Janusgrün**, als Interferenzmittel 122.
 —, Malariawirkung 266.
 Jodessigsäure bei Tryp. 159.
- Kaliumhexatantalat** als Interferenzmittel 114, 120.
 Kaninchentrypanosomen 20.

- Kanarienvogeltest bei Malaria 42.
 Katzenleberegel, biol. 80.
 Kupfer 230.
 Kürbissamen gegen Bandwürmer 326.
 Krysolgan 226; (G.) 345.

 Leptospira icterohaemorrhagia 24.
 Lopion 226; (G.) 345.

 Magdalarot (G.) 346.
 Malachitgrün bei Tryp. 176; (G.) 346.
 Malaria, Entwicklungsstadien 45.
 —, Kanarienvogeltest 42.
 —, Reisfinkentest 48.
 Mal de Caderas 17.
 Mercurochrom 302, 323.
 Methylaminophenylarsinsäure (G.) 341.
 Methylenblau (G.) 346.
 — bei Malaria 251, 265 u. f.
 — bei Tryp. 177.
 Methylen-bis-phlorisobutyrophenon 322.
 Methylisopelletierin (G.) 341.
 Methylnonylketon bei Hakenwurm 301.
 Methylviolett bei Tryp. 176.
 Myosalvarsan 201; (G.) 343.
 Myristicin 305.

 β -Naphthol bei Hakenwurm 301; (G.) 338.
 Natriumarseniat (G.) 336.
 Natriumarsenit (G.) 336.
 Natriumhypophosphit (G.) 336.
 Natriumjodid (G.) 336.
 Natriumphosphat (G.) 336.
 Natriumrhodanid (G.) 336.
 Natriumvanadanat (G.) 336.
 Nematoden, biol. 65.
 Neocryl 186.
 Neosalvarsan 201; (G.) 343.
 Neostibosan 217.
 4-Nitrophenylarsinsäure (G.) 340.

 Öle, ätherische bei Hakenwurm 298.
 Opisthorchis fel., biol. 80.
 Opisthorchis fel. Chemotherapie 316.
 Optochin 239.
 Orthoameisensäureäthylester gegen Oxyuren 308.
 Osmium 231.
 Oxychinoline (G.) 338.
 Oxyketone bei Bandwürmer 322.
 Oxyphenylarsinsäuren (G.) 339, 340.
 Oxyphenylarsinoxyde (G.) 342.
 Oxyphenylstibinsäuren (G.) 344.
 Oxyuren, Chemotherapie 308.

 Paludex 270.
 Parafuchsin zur Interferenz 117.
 — (G.) 346.
 Paramäcien als Testobjekt 41.
 Pelletierin 325; (G.) 338.
 Phenarsazinsäure 207.
 Phenole (G.) 338.
 Phenolderivate bei Amöben 283.
 — bei Ascaris 304.
 — bei Hakenwurm 300.
 — bei Strongyloides 312.
 Phenylarsinoxyd (G.) 342.
 Phenylarsinsäure (G.) 339.
 Phenylendiamin (G.) 338.
 Phenylglycinarinoxyd (G.) 343.
 Phenylglycinarinsäure bei Amöben 279; (G.) 339.
 Plasmodienstämme 47.
 Phenylhydrazin (G.) 339.
 Phenylhydroxylamin (G.) 339.
 Phlorisocaprophenon 322.
 Phloroglucin (G.) 339.
 Pirobleu bei Piroplasmen 287.
 Piroplasmen, biol. 58.
 Plasmochin 252; (G.) 346.
 —, ausländische Nachahmungen 253.
 —, chemische Varianten 254 u. f.
 —, Gametenwirkung 253.
 Präparat 3043a 173.
 — 90 S 141.
 — C 77 241.
 — Browning 245 144.
 — Dn 7, Dn 12, Dn 18 212.
 — Fourneau 574, 735, 765, 794 254.
 — — 740, 772, 774, 775, 783 255.
 — — 664, 696, 735 256.
 — — 309 150.

- Präparat Heyden 693 217, 219.
 — — 261, 299, 366, 381 b, 405, 471 d, 486, 488, 693, Wirkung bei Tryp. 219.
 — — 489 220.
 — — 693 (G.) 344.
 — H. 4002 (G.) 340.
 — Hoechst 2754 206.
 — K. 324, K. 352 192.
 — O 63 214, 334.
 — Sdt 386 B 220.
 Prodigiosin 178.
 Psychotrin (G.) 347.
 Pyoctanin (G.) 346.
 Pyrethrine 325.
 Pyridinarsenoverbindungen 206.
 Pyridinarsinsäuren 196.
 Pyrogallol (G.) 339.
 Pyronin 144.
- Quecksilber, Wirkungsweise** 230.
- Rattentrypanosomen, biol.** 18.
 Repulsionshypothese beim Chinin 247.
 Reisfinken bei Malaria 48.
 Resorcin (G.) 339.
 Rhodium 231.
 Rivanol bei Amöben 283.
 — (G.) 346.
 —, Speicherung in Tryp. 140.
 Ruthenium 231.
- Safranin** 175.
Salvarsan, Speicherung im R. E. S. 203.
 —, stimulierende Wirkung 202.
 — bei Trichinen 314.
 —, Verankerung in Tryp. 203.
 —, Wirkung auf Trypanosomenstoffwechsel 204.
Salvarsanprüfung, staatliche 36.
Sanochrysin 225; (G.) 345.
Santonin bei Ascaris 306.
Schafleberregel, biol. 81.
Schizonten der Malaria 46.
Schistosomen, biol. 91.
 —, Tierinfektion 94.
Schizotrypanum cruzi, biol. 18.
- Schlafkrankheit, Parasiten** 17.
Schwefelkohlenstoff bei Pferde-ascariden 304.
Senföle bei Ascaris 305.
Seretin 296.
Solganal 226; (G.) 345.
Solganol B 226; (G.) 345.
Solusalvarsan 201; (G.) 343.
Sonnengelb 161.
Spirocid 189.
 — bei Amöben 279.
Spiroch. duttoni 22.
 — *hispanica* 23.
 — *obermeieri* 22.
 — *pallida* 23.
Spirochäten, Arzneifestigung 105.
 —, Kulturmethoden 28.
Sporozoiten der Malaria 46.
Stibenyl 217.
Stibilase 212.
Stibinsäuren, Salzbildung 215.
Stibioverbindungen 220.
Stibosan 217; (G.) 344.
Stovarsol 189; (G.) 341.
 — bei Amöben 279.
Strongyloides, biol. 74.
 —, Chemotherapie 311.
Styrylchinoline, Fluoreszenzverhältnisse 162.
 — bei Trypanosomen 162 u. f.
 —, Verankerung in Tryp. 140 u. f.
Sulfoharnstoff 226; (G.) 345.
Surfen C 172.
Surra 17.
Synthalinpräparate bei Tryp. 157.
Syntonin α bei Ascaris 307.
Syringin bei Malaria 269.
- Taenia echinococcus** 86.
 — *saginata* 85.
 — *solium* 85.
Tetrachlorkohlenstoff bei Ascaris 304.
 — bei Bandwurm 332.
 — bei Hakenwurm 295.
Tetrachloräthylen bei Ascaris 304.
 — bei Bandwurm 323.
 — bei Hakenwurm 296.
Thioarsenite bei Tryp. 191 u. f.

- Thymol bei Hakenwurm 301.
 — bei Strongyloides 312.
 — bei Trichinen 315.
 Todorit bei Piroplasmen 288.
 Trematoden, biol. 79.
 —, Einachweis 82.
 Trichinen, biol. 76.
 Triaminophenazoniumchlorid 130.
 Triphal 227.
 Trypaflavin (G.) 346.
 — bei Hakenwurm 301.
 — bei Piroplasmen 289.
 — bei Schistosomen 333.
 —, Verankerung in Tryp. 140 u. f.
 Trypanblau bei Piroplasmen 286.
 — bei Tryp. 149.
 Tryp. brucei 16.
 — criceti 20.
 — equinum 17.
 — equiperdum 17.
 — evansi 17.
 — gambiense 17.
 — lewisi 20.
 — — und Arsinsäuren 198.
 — nabiasi 20.
 — rhodesiense 17.
 Trypanosomen, Kanincheninfektion 16.
 —, Kulturmethoden 25.
 Trypanosomen, Murideninfektion 14.
 —, Pathogenität 13.
 —, Virulenzänderung 13.
 —, arsenfeste 103.
 —, brechweinsteinfeste 103.
 —, germaninfeste 103.
 —, stibenyulfeste 103.
 —, Stoffwechsel 156.
 Trypanrot 149; (G.) 346.
 Tryparsamid 184.
 Tryparosan (G.) 346.
 Ureastibamine 218; (G.) 345.
 Verankerung der Heilmittel bei Tryp. 140 u. f.
 Viktoriablau B bei Tryp. 176.
 Vioform 281.
 Vuzin 239; (G.) 347.
 Wasserstoffsuperoxyd bei Piroplasmen 291.
 Weilsche Krankheit, Erreger 24.
 Winterschlaf, Einfluß auf Infektionen 158.
 Wismut 230.
 Wismutsubnitrat bei Amöben 283.
 Wismutsalze bei Piroplasmen 288.
 Yatren 280.