7. Sitzung

am 6. Oktober nachmittags.

Herr **Bashenow:**

Mes dames et Messieurs, je marquerai d'un caillou blanc ce jour heureux d'une carrière médicale où j'ai eu l'insigne honneur de présider la séance à laquelle faisait son rapport l'illustre savant qu'est le professeur Ehrlich. Non seulement au nom du congrés et du public scientifique ici présent mais au nom de tout le monde civilisé il conviendrait de remercier ici M. Ehrlich dont les beaux travaux sont non seulement un honneur pour la science mais s'annoncent aussi comme un bienfait pour l'humanité.

Herr **Ehrlich** (Frankfurt a. M.):

Hochverehrte Anwesende!

Wenn in diesem Kreise die Schlafkrankheit auf die Tagesordnung gesetzt ist, so geschah es wohl an erster Stelle, um den nahen Beziehungen, die zwischen Schlafkrankheit und Paralyse bestehen nach jeder Richtung hin Rechnung zu tragen.

Daß auch hier die therapeutische Seite im Vordergrund des Interesses steht, ist ja selbstverständlich und habe ich wohl aus diesem Grunde den Vorzug gehabt, hier als Referent ernannt zu sein.

Wie Ihnen allen bekannt, beherrscht zurzeit und noch heute die Atoxyltherapie, die zuerst auf Grund der experimentellen Arbeiten von Breinl empfohlen, dann von Ayres Kopke zuerst am Menschen erprobt und dann in ausgedehnter systematischer Weise und mit bestem Erfolg von Robert Koch eingeführt worden ist, im wesentlichen die Schlafkrankheitsbekämpfung. Auf jeden Fall ist diese Methode insofern ausgezeichnet, als sie den Krankheitsverlauf als solchen sehr gut beeinflußt und es gestattet, die Patienten lange Zeiten immer wieder scheinbarer Gesundheit und Leistungsfähigkeit zuzuführen. Daß hierbei gelegentlich schwere Störungen des Opticus, Amaurosen, eintraten, kommt bei dem insiduösen Charakter der Krankheit umsoweniger in Betracht, als es neuerdings gelungen ist, durch geeignete Dosierung und genügend lange Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen diese Gefahr sehr zu vermindern. Dagegen ist ein erheblicher Nachteil dieser Behandlung, daß eine vollkommene Heilung, wenigstens bei Negern nur in einer Minderzahl, etwa 10 Proz. erfolgt, während bei Europäern die Behandlungsresultate günstigere sein dürften.

Aus diesem Grunde habe ich seit etwa 7—8 Jahren ausgedehnte Tierversuche vorgenommen, die den Zweck hatten, zu wirksameren Arzneistoffen zu führen. Es würde den Rahmen meines Vortrages bei weitem überschreiten, wollte ich hier auf alle Details der Versuche, die den meisten von Ihnen wohl bekannt sein dürften, eingehen. Ich habe mich an erster Stelle bemüht festzustellen, in welcher Weise die Arzneistoffe auf die Parasiten wirken, um so das zu ergründen, was ich die therapeutische Biologie der Parasiten nenne. Der Hauptschlüssel zur Aufklärung dieser Funktion war die Erzielung der sogenannten arzneifesten Stämme, mit Hilfe deren es gelang den Nachweis zu erbringen, daß in den Parasiten für jeden Arzneistofftypus bestimmte Rezeptoren, die ich als Chemozeptoren bezeichnet habe, vorhanden sind. Jede Chemozeptorenart ist nicht auf einen bestimmten Körper, sondern auf eine ganze Gruppe eingestellt. Die Empfindlichkeit oder Unempfindlichkeit der Parasiten gegen einen bestimmten Giftstoff resp. gegen eine bestimmte Giftklasse beruht ausschließlich auf

der Avidität der betreffenden Rezeptorenart. So kommen, wie nachgewiesen ist, die arsenfesten Stämme dadurch zustande, daß der Arsenozeptor eine Verringerung seiner Anziehungskraft erfährt, den arsenüberempfindlichen Stämmen, die man auch künstlich erzeugen kann, liegt eine Aviditätserhöhung des Arsenozeptors zugrunde.

Es hat sich nun nach unseren Versuchen gezeigt, daß es unter den tausenden von Stoffen, die im Lauf der Zeit im Speyerhause studiert worden sind, eigentlich nur drei Klassen von Substanzen gibt, die eine genügende trypocide Funktion ausüben. Es sind dies

1. die Klasse der Trypanfarbstoffe, Trypanrot, Trypanblau, Azofarbstoffe, die nebenbei bemerkt, eine intensive Funktion der Gewebe hervorrufen;

2. die Klasse des Fuchsins und seiner Verwandten: Methylviolett, unter denen besonders ein chloriertes Parafuchsin, das Tryparosan, die beste Wirkung ausübt. Und

3. die allerwichtigste Gruppe, die der Arsenikalien. Gerade diese letztere Gruppe ist die allerbedeutendste und wurden hier im Speyerhause viele Hunderte von Verbindungen hergestellt, deren Toxizität die weitgehendsten Schwankungen von 1—1500 aufwies.

Zweck der Darstellung so vieler Körper war es, die optimalen Verbindungen auffindig zu machen und das, was ich als „chemisch zielen" bezeichne, zu üben und zu betätigen. Ich will aus diesen umfänglichen Versuchen nur einzelne Punkte hier besonders aufführen.

Der erste betrifft den von mir erbrachten Nachweis, daß in den aromatischen Arsenikalien der Arsenozeptor nur den reduzierten Arsenrest, der dreiwertig ist und sich auch in arseniger Säure wiederfindet, aufzunehmen imstande ist, während der fünfwertige Arsenrest, der der Arsensäure entspricht, nicht von den Arsenozeptoren gefesselt werden kann. Es erklärt sich durch diese Tatsache die von vielen Autoren beobachtete

Erscheinung, daß Atoxyllösungen im Reagensglas erst in erheblichen Konzentrationen imstande sind Trypanosomen abzutöten, während die Abtötung im Tierkörper schon nach ganz kleinen Dosen eintritt. Diese Erscheinung erklärt sich dadurch, daß dank den reduzierenden Eigenschaften des Körpers das unschädliche Atoxyl zu einem kleinen Teil in ein Reduktionsprodukt, das farblose Paraminophenylarsenoxyd übergeführt wird, das in den größten Verdünnungen im Reagensglas Trypanosomen noch abzutöten imstande ist.

Die zweite wichtige Tatsache, die festgestellt wurde, besteht darin, daß auch gewisse Substanzen, die mit Arsen nicht das mindeste zu tun haben, imstande sind, arsenfeste Stämme zu erzeugen. Es handelt sich hier insbesondere um Farbstoffe, die dem sogenannten orthochinoiden Typus angehören. Es gelingt mit Hilfe dieser Verbindung in wenig Tagen, einen atoxylfesten Stamm zu gewinnen, während das mit dem Atoxyl selbst ein außerordentlich mühseliger und langwieriger Akt ist. Eine Erklärung für diese Erscheinung ist nur darin zu finden, daß der Arsenozeptor nicht auf Arsen als solches, sondern auf eine gewisse chemische Konfiguration, wie sie in dem Orthochinon charakterisiert ist, eingestellt ist.

Die Kenntnis dieser Tatsache ist von außerordentlicher Bedeutung für die Erklärung der natürlich vorkommenden Arsenfestigkeit, die man in der Mikrobiologie ziemlich häufig findet. So ist z. B. — und Dr. Marks hat das im Speyerhause näher studiert — die Hefe von Natur arsenfest. Sie ist es aber nicht, weil sie mit Arsenikalien in Berührung kommt, sondern weil im Gärprozeß offenbar Substanzen entstehen müssen, die nach Art eines Orthochinons wirken.

Ganz besonders wichtig ist aber die Tatsache, daß Variationen der Arsenfestigkeit durch Nichtarsenikalien vorkommen können, und zwar in bezug auf den später noch zu erwähnenden Umstand, daß Trypanosomenrassen an verschiedenen Stellen ganz verschiedene Arsenfestigkeit besitzen. Möglicherweise hängt das mit den Verhältnissen der Ernährung oder der Bakteriendegeneration zusammen und es wird das, was ich früher

in der „Croonian Lecture“ sagte: „Sage mir was Du ißt und ich will Dir sagen was Du bist“, vielleicht auch nach dieser Richtung hin sich bewähren.

Ein dritter Punkt betrifft den Umstand, daß die komplizierten organischen Arsenikalien nicht nur vermittels des Arsenozeptors an die Trypanosomenzellen verankert werden, sondern daß auch die in ihnen enthaltenen Nebengruppierungen, die Amidogruppe, die Chlorgruppe, von bestimmten Rezeptoren der Zelle gefesselt werden, ähnlich dem Schmetterling, der mit verschiedenen Nadeln aufgespannt ist.

Dieses Prinzip ist für die Synthese der Arzneimittel von der allergrößten Bedeutung und es wird der Heilstoff besonders wirksam sein, der von einer möglichst großen Zahl verschiedener Rezeptoren des Protoplasmas gefesselt werden kann. Durch eine solche multiple chemische Verankerung wird auch natürlich die betreffende chemische Substanz an der Zelle besonders fest fixiert. Ich habe früher schon diese Anschauung an einer Reihe von Tatsachen aufgeführt.

Leider muß ich es mir versagen, hier auf nähere Einzelheiten der Versuche einzugehen und will nun gleich zur Besprechung der Erfahrungen übergehen, die ich bei der Schlafkrankheit gemacht habe. Vorausschicken will ich, daß ich hier ein Gebiet angetroffen habe, dessen Bearbeitung die allergrößten Schwierigkeiten geboten hat und heute noch bietet, daß ich Schritt für Schritt hier ganz unerwarteten Hemmnissen begegnet bin, deren Überwindung noch der Zukunft vorbehalten ist.

Schon mit der großen Entfernung zwischen hier und den Schlafkrankheitsgebieten beginnen diese großen Schwierigkeiten; mit der Länge der zur Erreichung eines bestimmten Resultats notwendigen Zeit, und insbesondere mit der Unmöglichkeit, einen fortlaufenden schnellen Kontakt mit den behandelnden Ärzten herzustellen. Letzteres aber ganz besonders ist die allererste Voraussetzung eines wirksamen therapeutischen Vorgehens und ich darf wohl den schnellen Erfolg bei dem

606 an erster Stelle der Tatsache zuschreiben, daß eine leichte und schnelle Kommunikation mit den Behandlungsstellen möglich war.

Weiter erschwert wird die Aufgabe dadurch, daß das Schlafkrankheitsproblem insofern überhaupt in einer allgemeinen Weise nicht gelöst werden kann, sondern daß die Parasiten in den verschiedenen Gegenden differente Resistenzen aufweisen. So sind z. B. die Togoparasiten durch Arsenikalien weit leichter angreifbar, als diejenigen am belgischen Congo und in Ostafrika. Es scheint auch sonderbarer Weise, als ob die Empfindlichkeit der Patienten gegen die Arzneistoffe ebensolche geographische Verschiedenheiten aufweisen, und daß Dosen von bestimmten Arzneistoffen, die in einer Gegend anstandslos vertragen werden, in einer anderen Schädigungen schwerster Art hervorrufen können. Es ist einleuchtend, daß es durch diese letzteren Momente unmöglich geworden ist, therapeutische Erfahrungen, die an einem Platz gemacht werden, ohne weiteres auf eine zweite Stelle zu übertragen.

Eine Hemmung findet die Aufgabe auch durch den Umstand, daß es in der Eigenart der afrikanischen Verhältnisse gelegen ist, die Neger im allgemeinen erst in einem Stadium weit vorgeschrittener Erkrankung unter Beobachtung zu bekommen, also zu einer Zeit, wo die Krankheit der Behandlung erheblichen Widerstand leistet. Wenn man neue Mittel ausprobieren will, ist es aber das zuerst notwendige, dieselben an leichten Fällen zu erproben und erst allmählich zu den schwierigeren Formen überzugehen. Ich verweise in dieser Beziehung auf das Tuberkulin, das seinerzeit nur aus dem Grunde, weil es gleich an viel zu schweren Fällen ausprobiert wurde, damals einen vollständigen, wenn auch ungerechtfertigten Check erlitten hat. Noch bedeutsamer aber ist, daß es in Afrika außerordentlich schwierig ist, einen genauen Einblick in den Grad der Erkrankung zu gewinnen. Allerdings sind von unseren erfahrenen Tropenärzten die verschiedenen Stadien, in leicht, mittel und schwer eingeteilt worden, aber um die Heilchancen genau abwägen zu können, dazu

genügt diese Einteilung nicht. Hier handelt es sich einfach um die Frage: ist bei einem bestimmten Patienten das Zentralnervensystem noch frei von Parasiten, fehlt jede Zellvermehrung, so ist der Fall ein leichter, und nur dann ein leichter! Zeigen sich aber Veränderungen in der Cerebrospinalflüssigkeit, so ist der Fall, selbst wenn er klinisch als erstes Stadium imponiert, für die Behandlung als ein schwerer zu betrachten. Nicht der klinische Befund, sondern nur die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit entscheidet hier über die therapeutische Prognose und es ist in dieser Beziehung außerordentlich zu bedauern, daß nur an sehr wenig Stellen es möglich ist, diese wichtigste, für die ganze Behandlung einzig in betracht kommende Encharese vorzunehmen.

Es ist ja sehr wunderbar, daß nicht bei jedem Fall von Schlafkrankheit, Trypanosomen die doch durch ihre große Emigrationsfähigkeit ausgezeichnet sind und die im Blute kreisen, nicht gleich von Anfang an in die Cerebrospinalflüssigkeit gelangen. Aber ähnliche Geheimnisse finden wir ja auch bei der Syphilis, bei der die Lokalisation der ebenso beweglichen Spirochaeten im zentralen Nervensystem (die zu Tabes und Paralyse führt) nicht regulär ist.

Gleich im Anfang meiner Studien, die ich in Gemeinschaft mit Dr. Franke ausführte, hatte sich gezeigt, daß wenn man Trypanosomen chemotherapeutisch abtötet, im Blute dieser Tiere Antistoffe auftreten. Ich habe dann im Verein mit Röhl und Fräulein Gulbransen diese Verhältnisse eingehend studiert und es hat sich hierbei folgendes ergeben: Infiziert man eine Maus mit einer bestimmten Trypanosomenart und heilt das Tier durch ein geeignetes Arsenikale, so kann man beobachten, daß eine zweite Infektion mit der gleichen Trypanosomenart zunächst nicht angeht. Aber nach mehr oder weniger langer Zeit tritt doch eine Erkrankung ein und man kann nachweisen, daß die so erhaltene Trypanosomenart nicht mehr identisch ist mit der ersten, A, sondern eine neue Rasse, B, darstellt. Es läßt sich weiter nachweisen, daß die Antikörper, die durch A erzeugt werden, B nicht beeinflussen, und daß umgekehrt die

Antikörper, die durch B erzeugt werden, A nicht mehr beeinflussen.

Es hat sich bei den Versuchen an der Maus gezeigt, daß sich so eine große Varietät von verschiedenen Trypanosomenrassen differenzieren läßt. Heilt man z. B. eine Maus, die mit Stamm A infiziert ist, mit einer zur wirklichen Sterilisierung nicht ausreichenden Dosis, so tritt ein Rezidiv ein, das die Rasse B darbietet. Verfährt man mit dem Rezidiv in ähnlicher Weise, so tritt eine Rasse C auf, die von A und B verschieden ist. Fährt man in dieser Behandlung fort, so erhält man schließlich im Blut eine ganze Reihe von verschiedenen Antikörpern, A, B, C, D usw. und jeder neu entscsiedene Rezidivstamm enthält eine Rasse, die gegen die verschiedenen vorgelegten Antikörper immun ist.

Wir sehen also, daß die Schwierigkeit der Trypanosomenbekämpfung — und das gilt auch von der Lues — darin beruht, daß eine große Reihe verschiedenartiger Wuchsformen möglich ist, die eine radikale Wirkung des Serums verhindern und aufheben.

Vergleichen wir hiermit z. B. Rekurrens so liegen hier die Verhältnisse viel günstiger: nach 3 oder 4 Anfällen ist die Rekurrenserkrankung spontan geheilt. Es heißt dieses, in die Sprachweise der Rezidive übersetzt, daß nur 3 oder 4 Rekurrensvarietäten im Organismus existieren können. Sind diese der Reihe nach durchgemacht, so enthält der Organismus die vier notwendigen Antikörper und kann daher ein Rezidiv nicht mehr auftreten.

Nun würde man ja ohne weiteres sagen, daß nach Analogie des Rekurrens eigentlich auch jede Schlafkrankheit spontan heilen könnte und heilen müßte, indem zu einer gegebenen Zeit ja einmal alle Möglichkeiten erschöpft und alle denkbaren Antikörper gebildet sein müßten. Ein solcher Fall kann vorkommen und tritt z. B. gelegentlich bei Ziegen ein, die nach einer Infektion spontan zur Heilung kommen können und die dann eine ganze Menge verschiedener Antikörper im Blut be-

herbergen. Solches müßte auch bei Menschen schließlich eintreten, wenn er es aushalten könnte.

Sie sehen also, welche außerordentlich großen und unerwarteten Schwierigkeiten sich der Bekämpfung der Schlafkrankheit gerade an den Stellen ihrer Hauptherde entgegenstellen. Kleine Dosen sind unwirksam und bringen die Gefahren der Überempfindlichkeit, andererseits wirken ganz große Dosen, die ohne Gefährdung nicht überschritten werden können, nur bei der Togoform, nicht aber mit Sicherheit bei der ostafrikanischen Schlafkrankheit.

Auf jeden Fall war es aber doch von großer Wichtigkeit, daß in Ostafrika Versuche gemacht worden sind, die Effekte eines milderen Vorgehens zu studieren und auch mit dem Arsenophenylglycin die eigentlich naheliegende Etappenbehandlung durchzuführen. Leider hat sich aber dabei herausgestellt, wie aus den Versuchen von Professor Kleine, Dr. Eckard, Dr. Ullrich und Dr. Scherschmidt hervorgeht, daß bei dem Arsenophenylglycin dieser Weg nicht gangbar ist, indem durch häufige Anwendung kleiner Dosen Überempfindlichkeit hervorgerufen wird, die bei weiter fortgesetzter Behandlung zu außerordentlich gefährlichen Erscheinungen führen kann, insbesondere zu schweren Hautaffektionen oder Leberentzündungen. Es tritt dann der eigentümliche Fall ein, daß eine ganz kleine Dose, die bei einem nicht vorbehandelten Menschen ganz unbedenklich ist, die allerschwersten Folgen nach sich ziehen kann. — Einem Brief von Herrn Dr. v. Raven vom 7. Dezember 1909 entnehme ich in dieser Beziehung folgendes:

„Was nun die Dosierung des Arsenophenylglycins betrifft, so bin ich nach verschiedenen Versuchen auch zu der Überzeugung gekommen, daß die einmalige Anwendung in möglichst hoher Dosis und eine eventuelle Wiederholung der Injektion bei Wiederauftreten der Parasiten der empfehlenswerteste Modus ist. Erwachsene vertragen fast ausnahmslos je 1,0 g an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, oder mit 1 Tag Zwischenpause ohne jede Störung, während häufiger wiederholte Injektionen in 10, 20 und 30tägigen Zwischenzeiten in einem großen Pro-

zentsatz der Fälle ernste Störungen im Gefolge haben. Ebenso sind häufig wiederholte kleine Dosen durchaus zu verwerfen. Ich habe eine Serie von 20 Kranken mit jeden dritten Tag wiederholten Injektionen von 0,3 g zu behandeln versucht. Schon nach der 3., 4. und 5. Injektion mußte ich die Behandlung aufgeben, da drohende Störungen bei 6 Kranken eintraten."

Wie aus diesem Bericht ersichtlich ist, wird eine Doppelinjektion von 1,0, also in toto = 2 g gut ertragen, während bei verzettelten Dosen schon weit kleinere Mengen, 0,9—1,2 g gefährlich werden können. — Diese Erscheinung ,die offenbar mit der Eigenart des Menschen zusammenhängt und die bei den außerordentlich zahlreichen Tierversuchen nie zutage getreten ist, begründet sich vielleicht darin, daß das Arsenophenylglycin und ähnliche Verbindungen im Gegensatz zum Atoxyl relativ lange in den Organen sitzen bleiben und so eine biologische Umstimmung bedingen können. Die zweite Injektion trifft also nicht mehr eine vollkommen normale Zelle, sondern schon ein gereiztes Organ und kann eine weitere, zunächst immer noch latent bleibende Schädigung hervorrufen, bis dann schließlich die Summe der Partialschädigungen so groß geworden ist, daß schließlich auch eine ganz kleine Injektion den Schaden zum Ausbruch bringt. Diese Summation erinnert, um einen groben Vergleich heranzuziehen, an die frühere barbarische Methode der Züchtigung, indem die Stockschläge im Laufe mehrerer Tage immer auf dieselbe Stelle appliziert wurden, so daß jede folgende Züchtigung ein immer mehr alteriertes und entzündetes Hautorgan antraf.

Soweit ich es jetzt übersehen kann, ist die Etappenbehandlung bei Arsenophenylglycin in der Zukunft zu verlassen, und zwar sind es besonders drei Momente, die hier in Betracht kommen:

1. der Umstand, daß eine bestimmte Dose, die bei einmaliger Anwendung nicht ausreicht, den Körper von Parasiten zu befreien, dazu auch nicht imstande ist, wenn sie häufiger wiederholt wird;

2. der schließliche Eintritt der Überempfindlichkeit, der, abgesehen von den obenerwähnten Gefahren, dem Organismus auch noch weiteren Schaden bringt,
   a) indem es unmöglich wird, die für die Vernichtung der Trypanosomen nötigen weiteren Steigerungen zu den wirksamen Dosen vorzunehmen,
   b) indem bei dem überempfindlichen Organismus durch die erhöhte Arsenavidität der Organe das Arsenophenylglycin von den Parasiten abgelenkt und diese so der Wirkung desselben entzogen werden,
   c) Eintritt der Arsenfestigkeit.

Ich habe daher die Hoffnung, daß die Prinzipien, die lich für die Chemotherapie von Anfang an aufgestellt hatte: durch einen möglichst kräftigen Schlag eine Sterilisation des Körpers und damit volle Heilung zu erzielen, sich auch hier noch bewähren dürfte. Wenn man in diffizilen Fällen mit einem einzigen Heilstoff nicht zum Ziele kommt, hat eine rationelle Kombinationstherapie in Aktion zu treten. Sich unter allen Umständen auf die Anwendung eines einzigen Mittels zu kaprizieren, scheint mir der Sachlage nicht zu entsprechen und wäre ebenso unlogisch, als ob man eine Schlacht nur mit einer einzigen Truppengattung durchführen wollte. Es handelt sich bei der Bekämpfung der Parasiten darum, dieselben gleichzeitig möglichst von allen Seiten anzugreifen. Allerdings wird ein solches konzentriertes Vorgehen, wie es dem Sinne der Therapie magna sterilisans entspricht, immer etwas Brüskes an sich haben, das dem bisher herrschenden therapeutischen Axiom, wie es in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten, in den lang fortgesetzten Quecksilberkuren, in der Malariabehandlung, in den Atoxylkuren bei Schlafkrankheit zum Ausdruck kommt, widerspricht und welches daher, als ungewöhnlich, einen großen Widerstand hervorgerufen hat. Nur wenig Ärzte — und ich habe hier als Kliniker besonders Baccelli zu erwähnen — haben eine mehr heroische Therapie in den letzten Zeiten ins Auge gefaßt.

Es sind in dieser Richtung drei Möglichkeiten vorhanden:

1. Es liegt der Casus faustus vor, das heißt zur Heilung genügt eine einzige Injektion einer Dosis, die die Hälfte bis ein Drittel der Dosis tolerata beträgt. — Solche Fälle sind bei den Laboratoriumsversuchen häufig von den verschiedensten Seiten konstatiert worden. Auch bei den Versuchen von Strong-Manila an Cynomolgus philippensis, die mit Surra infiziert waren, scheint die Dose von 0,1 bis 0,12, etwa die Hälfte der Dosis letalis zu genügen, um in 90% durch eine einmalige Injektion Heilung auszulösen.

2. Es liegt der Casus dubius vor: Das Mittel kann wohl eine Heilung auslösen, aber die hierzu notwendige Dosis nähert sich sehr der toxischen. Eine solche Therapie kann zwar im Tierversuch noch mit Vorteil ausgeführt werden, aber beim Menschen ist sie wegen der immerhin erheblichen Gefahren, die mit individuell verschiedener Überempfindlichkeit zusammenhängen, zu perhorreszieren. Einen solchen Fall von Casus dubius stellen die Versuche Strongs dar, die er bei einer kleinen Surraepidemie angestellt hat: von den Pferden konnte ein erheblicher Teil der Heilung zugeführt werden.

3. Wir haben den Casus infaustus, d. h. den Fall, in dem die Widerstandskraft der Parasiten eine so hohe ist, daß das Arsenikale als solches vollkommen versagt.

Sehr interessant sind die Resultate, die v. Raven erhalten hat und die aus folgender Tabelle ersichtlich sind.

Gesamtsumme der behandelten Fälle 111. Es wurden beobachtet bei der Anwendung von

Gruppe I.	1.	1	mal	Dosis	1—10	mgr	pro	kg	1 = 100,00	Proz. Misserfolge
	2.	36	„	„	10—20	„	„	„	20 = 55,56	„ „
	3.	21	„	„	20—30	„	„	„	7 = 33,33	„ „
	4.	23	„	„	30—40	„	„	„	5 = 21,70	„ „
Gruppe II.	5.	29	„	„	40—50	„	„	„	0	„
	6.	20	„	„	50—60	„	„	„	0	„
	7.	3	„	„	60—70	„	„	„	0	„
	8.	1	„	„	70—80	„	„	„	0	„

Wie hieraus zu ersehen ist, ist der erreichte Erfolg ausschließlich abhängig von der Größe der Dosis; kleine Dosen haben einen gewissen Effekt, aber eine sichere Sterilisierung ist nur durch die Injektion einer großen Dose zu erwarten.

Auf jeden Fall ist durch die ausgezeichnete Untersuchung der prinzipiell wichtige Nachweis erbracht, daß auch bei der Togoform der Schlafkrankheit, die ich für leichter angreifbar halte, eine Sterilisatio magna möglich ist, daß also das, was im Tierversuch so unzählige Male erreicht ist, auch beim Menschen durchzuführen gelingt.[1])

Dagegen lagen leider die Verhältnisse in Ostafrika und auch am Congo viel schwieriger. Hier bin ich Herrn Prof. Dr. A. Broden zu ganz besonderem Dank verpflichtet, der an dem reichen Material der Station in Leopoldville in langen Jahren die größten Erfahrungen über Schlafkrankheit gesammelt und seit langer Zeit sich mit größtem Eifer der Ausbildung der Arsenophenylglycintherapie, neuerdings auch der Salvarsantherapie gewidmet hat. Broden hat festgestellt, daß bei den Schlafkranken am Congo auch größte Dosen Arsenophenylglycin, selbst bei frischer Erkrankung, keine sichere Heilung garantieren; er ist deshalb dazu übergegangen, eine Kombinationstherapie anzuwenden und wählte dazu an erster Stelle das Tryparosan, das Dichlor-p-rosanilin. Dasselbe ist von Dr. Ludwig Benda dargestellt und von Browning, Röhl und Lewis Marks im Tierversuche geprüft. Ich hatte für diese Kombinationstherapie das Tryparosan besonders aus dem Grunde vorgeschlagen, weil es, wie experimentell sicher nachweisbar ist,

1. an einem andern Rezeptor der Trypanosomen angreift als die andern Arsenikalien. Es wird das dadurch bewiesen, daß Parasiten, die gegen Arsenophenylglycin fest sind, gegen-

---

1) In dieser Beziehung darf ich vielleicht gleich erwähnen, daß auch mit dem Salvarsan (dioxydiamidoarsenobenzol) bei zwei Krankheitsgruppen diese Therapie sterilisans magna schon erfolgreich durchgeführt worden ist. Es sind dies: Rekurrenz nach den Feststellungen von Iversen und anderen, und die Frambösie nach den Versuchen von Strong.

über dem Tryparosan sich so empfindlich zeigen, wie normale Parasiten und vice versa.

2 weil im Tierversuch bei Kaninchen die Kombination von Tryparosan und Arsenophenylglycin sich ganz ausgezeichnet gut bewährt hat. So gelang es, ein trypanosomen-infiziertes Kaninchen zu heilen, dem pro kg Körpergewicht 0,015 g Arsenophenylglycin (es ist das etwa der 17. Teil der Dosis toxica) injiziert und gleichzeitig per Schlundsonde ein größeres Quantum des gänzlich unschädlichen Tryparosans zugeführt wurde. Broden erbrachte dann den Nachweis, daß auch bei Menschen relativ geringe Mengen Tryparosan (3 g pro Tag, intern verabreicht) ein passagäres Verschwinden der Trypanosomen herbeiführen. Aber er, und unabhängig von ihm Dr. v. Raven, zeigte auch, daß man von diesem Farbstoff weit höhere Gaben per os darreichen kann, indem schlafkranke Neger pro Tag 10—12 g, in Dosen zu 2 g fraktioniert, ohne jeden Nachteil vertragen. Die Methode, die Broden längere Zeit angewandt hat, ist, wie er schreibt, folgende:

„Ganz neue, nicht behandelte Trypanosekranke bekommen auf 3 Tage jeden Tag 8—9 g Tryparosan per os. Während der Tryparosanbehandlung oder nach derselben — also eventuell 4—5 Tage — Einspritzung von 2 Dosen Arsenophenylglycin.

Die Einspritzung erfolgt intramuskulär oder ins Blut. Einige Kranke erhalten einfach 2×1 g, andere 2×0,02 oder 0,03 g pro Kilogramm.

Mehrere meiner Kranken im ersten Stadium sind nach 4, 5 oder 6, auch 7 Monaten in ‚guérison apparente', das ist ausgezeichneter Allgemeinzustand, Zunahme des Körpergewichts, periphere Sterilisation, normale Cerebrospinalflüssigkeit.

Andere Kranke, in nicht zu sehr vorgeschrittenem Zustand, haben sich ziemlich erholt; Zunahme des Körpergewichts, periphere Sterilisation, aber normale Cerebrospinalflüssigkeit. Mehrere solcher Kranken melden sich wieder arbeitsfähig und bitten, das Spital verlassen zu dürfen."

Wie Sie sehen, ist somit nach der langen Arbeit und unendlichen Mühe wenigstens ein gewisses Resultat erzielt worden, das uns hoffen läßt. Aber wieviel Sorge, Mühe und Ent-

täuschungen dahinter verborgen ist, kann sich schwerlich ein Außenstehender vorstellen. Ich will in dieser Beziehung nur erwähnen, daß etwa ein Zentner Arsenophenylglycin im Laufe der Jahre in kleinen Mengen hergestellt, in Vakuumröhrchen abgefüllt, eingeschmolzen und verschickt worden ist. Manche von Ihnen werden sagen: „Parturiunt montes, nascitur ridiculus mus".

Aber, meine Herren, vergebens war diese schwierige Arbeit doch nicht, indem gerade sie mir helle Klarheit über die Bearbeitung chemotherapeutischer Probleme gebracht hat und also sie es gewesen ist, die den schnellen Siegeslauf von 606 ermöglicht hat. Die Analyse der Schlafkrankheitsbekämpfung zeigt in klarster Weise, wo die Türen, die zum Erfolg führen, verrammelt sind. Und sonderbarerseits ist diese so schwer überwindbare Grenze nicht ein festes Gewebe, sondern die dünne Membran von mikroskopischer Feinheit, die Epithelhaut, die dem Arzneimittel den Zutritt zur Parasite versperrt.

Und wenn ich nun hier, um auf unseren Ausgangspunkt zurückzugreifen, nochmals auf die Paralyse zu sprechen komme, die im Gegensatz zu den anderen syphilitischen Erkrankungen so außerordentlich schwer zu beeinflussen ist, so dürfte am letzten Ende es auch dasselbe Hemmnis sein, welches den großen Unterschied zwischen Meta- und Parasyphilis einerseits und den gewöhnlichen syphilitischen Erkrankungen andererseits bedingt. Gerade über die Beeinflussung des zentralen Nervensystems sind ja von meinem verehrten Freunde und Mitarbeiter Konrad Alt so ausgedehnte Erfahrungen gesammelt worden und es ist ihm gelungen, in einem Teil der Fälle auch sehr schöne Resultate zu erzielen. Aber ich glaube, daß es sich hier immer um die Beeinflussung direkt syphilitischer Infiltrate handelt, in denen die Parasiten dem durch das Blut zugeführten Arzneistoff zugänglich sind. Ob dagegen das spezifisch Metasyphilitische noch gefaßt werden kann, ist sehr zweifelhaft und hat dementsprechend auch Alt die Hauptaufgabe in der Verhütung der Paralyse gesehen und ausdrücklich hervorgehoben, daß sich Behandlungschancen überhaupt nur bieten, wenn das „allererste Wetterleuchten" der Paralyse erkannt ist.

Nun, meine Herren, Sie sehen, daß der Behandlung der Paralyse im wesentlichen dieselbe Schwierigkeit gegenübersteht, wie der Schlafkrankheit, und Sie selbst, die lange Jahre Ihres Lebens und Ihre beste Arbeit der Bekämpfung dieser Krankheit gewidmet haben, werden keinen Stein auf mich werfen, wenn die Resultate der Schlafkrankheitsbekämpfung keine so glänzenden sind wie der Laie vielleicht erwarten möchte. Es handelt sich hier um Aufgaben von eminentester Schwierigkeit und ein Weg, dessen Begehen Gefahren mannigfachster Art bringt. Aber daß wir uns deswegen dieser Aufgabe nicht entziehen dürfen, daß wir vielmehr alle unsere Kräfte daran setzen müssen, hier vorwärts zu kommen, das ist wohl auch Ihrer aller Überzeugung und ich glaube auch, daß wir hier mit Geduld und Mühe noch etwas erreichen werden, wenn wir nur weiter alle unsere Kraft dieser wichtigen Aufgabe weihen.

Vielleicht handelt es sich darum, neue Arzneistoffe zu finden, die die Rückenmarkhäute durchdringen, und so halte ich es nicht für ausgeschlossen, — so paradox es vielleicht scheinen mag — daß die Bekämpfung der Schlafkrankheit vielleicht in den deutschen Irrenanstalten und psychiatrischen Kliniken mehr gefördert werden wird als in den Schlafkrankenlagern von Afrika.

Herr **F. W. Mott** (London):

Although sleeping sickness had been described by Winterbottom as early as 1803, it was not until the beginning of the twentieth century, when the economic future of the British Protectorate of Uganda was threatened by a devastating epidemic of the disease, that the Colonial Office inspired by Manson approached the Royal Society with the view of appointing a commission.

Manson and I had previously investigated several cases which had come to England from the Congo and although I have had under personal observation only a few cases of the disease, I have been much interested in studying