

Dritter Vortrag.

Chemotherapeutische Trypanosomenstudien.

Harben Lectures for 1907 of The Royal Institute of Public Health
London, gehalten den 11. Juni 1907¹⁾.

Die wunderbaren Fortschritte, die in den letzten Jahrzehnten auf fast allen Gebieten der Medizin gemacht worden sind, wurden von unserem Herrn Vorsitzenden schon erwähnt, so daß ich hier auf dieselben nicht mehr zurückzukommen brauche. Nur ein Gebiet ist in diesem allgemeinen Fortschritt offenbar zurückgeblieben, es ist das die therapeutische Beeinflussung der Erkrankungen durch die Zuführung von chemischen Heilstoffen. Zum Teil ist dieser mangelnde Fortschritt dadurch zu erklären, daß die wissenschaftlichen Grundlagen, die für die Chemotherapie zu gelten haben, nicht im allgemeinen zu der Entwicklung gelangt sind, die für die Lösung der

¹⁾ Journal of the Royal Institute of Public Health, Vol. XV
No. 8, Aug. 1907.

Aufgabe notwendig war. Die Pharmakologie ist im wesentlichen eine Toxikologie geworden und dem wirklichen Heilzwecke der Medizin etwas entfremdet worden. Es erklärt sich dies daraus, daß im allgemeinen die Versuche über die Arzneimittel an normalen Tieren angestellt werden, und vorwiegend mit solchen Substanzen, die wie die Alkaloide zwar besonders interessante toxikologische Phänomene darbieten, die der wissenschaftlichen Analyse zugänglich sind; aber es braucht wohl in diesen Kreisen kaum gesagt zu werden, daß es auch durchaus notwendig ist, Heilstoffe an den erkrankten Tieren zu studieren. Was nutzt es uns, wenn wir ermitteln, in welcher Weise das Sublimat toxisch wirkt, daß bei Jodkaliwirkung der Herztod eintritt! Aus diesen Feststellungen können wir nie die Ableitung auf die Therapie machen; wir können nicht erkennen, daß diese Substanzen geeignet sind, die syphilitischen oder sonst welche Produkte zur Heilung zu bringen.

Wenn man derartige Studien betreiben will, muß man das Gebiet der experimentellen Therapie beschreiten; man muß Krankheiten an Tieren künstlich

erzeugen und dann an solchen Tieren die Heilstudien anstellen.

In der Tat sind die großen Fortschritte, die wir in der Therapie erzielt haben — ich erwähne hier insbesondere die Organotherapie, Kochs Tuberkulosestudien und die moderne Antitoxinbehandlung —, vorwiegend auf diesem Wege gewonnen worden. Aber für die eigentliche Therapie mit chemischen Mitteln, die hier als Chemotherapie bezeichnet werden soll und die meiner Ansicht nach immer in den Vordergrund gestellt werden muß, gilt es jetzt erst, die Grundlage zu schaffen. Und ich hoffe, daß es gelingen wird, auf diesem Wege in den nächsten Jahren noch ganz erhebliche Fortschritte zu erzielen.

Das Gesetz, das allen diesen Studien zugrunde gelegt ist, zeigt höchst einfache Natur und läßt sich in wenig Worte zusammenfassen. Der erste Grundsatz ist darin zu sehen, daß Stoffe nur diejenigen Parasiten beeinflussen können, von denen sie aufgenommen werden. Es wirkt also jedes Heilmittel nur, wenn es gespeichert werden kann, wenn es also parasitotrop ist. Eine Speicherung, Parasitotropie, kann aber im lebenden Organismus nur statt-

finden, wenn die Gewebsaffinitäten keine zu hohen sind. Es muß also bei jedem wirklichen Heilmittel die Parasitotropie zur Organotropie in einem bestimmten gesetzmäßigen Verhältnis stehen.

Gestatten Sie, daß ich an einem Spezialfalle, dem der Trypanosomen, Ihnen diese meine Anschauungen etwas ausführlicher darlege.

Den Trypanosomenstudien, die neuerdings vor allem im Institut Pasteur unter der Ägide von Laveran und Mesnil im Liverpooler Tropeninstitut und im Speyerhaus in Frankfurt a. M. auf das eifrigste betrieben werden, kommt in doppelter Beziehung sowohl praktisch wie theoretisch eine hervorragende Rolle zu, insofern nämlich, als hier zum ersten Male die Miniarbeit der experimentellen Therapie in volle Aktion getreten ist und eine Basis geschaffen hat, auf der die praktische Bekämpfung der Schlafkrankheit hoffentlich wohl in Angriff genommen werden kann. Die überaus große Schwierigkeit erhellt aus der Tatsache, daß Hunderte und Tausende von Substanzen im Tierversuch erprobt werden müssen, bis nur wenige gefunden sind, denen ein therapeutischer Effekt zukommt. Ich selbst habe

im Laufe der Zeit über 600 Körper ausprobiert. Aus der Wirkung dieser Substanzen im Tierkörper ergeben sich Fingerzeige, was zu vermeiden und in welcher Richtung zweckmäßig therapeutisch vorzugehen ist. Ohne auf die Einzelheiten meiner Studien hier einzugehen, will ich im folgenden in großen Zügen nur die Hauptresultate mitteilen.

Die Stoffe, die sich bisher in der Bekämpfung der Trypanosomenerkrankung als wirksam erwiesen haben, können in drei Gruppen eingestellt werden, nämlich:

1. in die der basischen Triphenylmethan-Farbstoffe,
2. in die der Benzidinfarbstoffe und
3. in die der Arsenikalien.

Quecksilbersalze können bei allen diesen als Adjuvantia zur Verwendung kommen. Unter den Triphenylmethanfarbstoffen, welche zuerst von Wendelstadt angewendet wurden, ist das weitaus beste das Parafuchsin. Man kann Mäuse durch Fuchsinvorfütterung lange Zeit gegen eine Infektion trypanosomenfest machen, und ich glaube, daß dieses unschuldige Mittel für die Prophylaxe gegen die

menschliche Schlafkrankheit in den Tropen wohl anwendbar ist.

Das Trypanrot, ein Typ der zweiten, zur Benzidgruppe gehörigen Substanzklasse, ist ein Baumwollfarbstoff, der die Eigentümlichkeit hat, Mäuse Monate hindurch auf das intensivste echt zu färben. Ich habe noch eine Reihe ähnlicher Farbstoffe aus der Benzidinreihe dargestellt, die zum Teil noch eine bessere Wirkung aufweisen, als das Trypanrot. Noch Besseres leistet in einer Reihe von Fällen ein von Nicole und Mesnil hergestellter blauer Farbstoff, der derselben Gruppe angehört.

Der Wert der Arsenikalien, die schon seit langer Zeit bei Trypanosomenerkrankungen angewandt werden, ist zuerst von Laveran erkannt worden. Später fand man im Liverpooler Tropeninstitut ein wirksameres Mittel in dem Atoxyl, das durch Behandlung von Anilin mit Arsensäure gewonnen und von den Darstellern als ein sogenanntes Arsensäure-Anilid angesprochen wurde, d. h., als eine Verbindung, in der der Arsensäurerest an der Amidogruppe haften sollte, etwa so, wie im Acetanilid die Essigsäure gebunden ist. Nun wissen Sie alle, daß der Am-

moniakrest, der im Anilin sehr reaktionsfähig ist, diese seine Eigenschaften im Acetanilid vollkommen verloren hat. Das Acetanilid ist eben eine fast indifferente Verbindung. So war auch durch die Auffassung des Atoxyls als Arsensäure-Anilid gewissermaßen der Fortentwicklung dieser Verbindung der Lebensfaden abgeschnitten. Es gelang mir nun in Gemeinschaft mit Berthelm nachzuweisen, daß diese Verbindung ganz anders aufgefaßt werden muß, indem nämlich der Amidorest vollkommen frei ist und der Arsensäurerest im Benzolkern in der Parastellung haftet. Das Atoxyl ist mithin *re vera* als Paramidophenylarsinsäure zu bezeichnen und würde auch erzeugt werden können, indem man die Phenylarsinsäure in der Parastellung nitriert und darin reduziert. Allerdings ist dieser Weg in praxi sehr schwierig und umständlich.

Jedenfalls ist aber durch unsere Feststellung die Möglichkeit gegeben, sehr viele Derivate des Atoxyls darzustellen. Wir haben deren über 100 gewonnen und therapeutisch geprüft. Dabei hat sich herausgestellt, daß z. B. durch Einführung des Acetylrestes in die Amidogruppe die Acetylparamido-

phenylarsinsäure entsteht, die für Mäuse viel ungiftiger ist als das Atoxyl. Mit Hilfe dieser Verbindung ist es uns sogar möglich, eines der denkbar schwersten Heilprobleme zu lösen. Mäuse, die mit unseren virulentesten Stämmen infiziert sind und unbehandelt nach drei Tagen sterben, können in $\frac{2}{3}$ der Fälle 12—14 Stunden vor dem Tode mit diesem Mittel geheilt werden. Diese Heilung ist durch monatelange Beobachtung sichergestellt. Solche Heilresultate sind noch nie in der Literatur verzeichnet worden. Denn in den bisherigen Angaben handelt es sich fast ausschließlich um Versuche in früheren Perioden der Infektion, zu einer Zeit, wo nur wenige Parasiten vorhanden sind. In diesen Fällen heilt die Acetylverbindung Mäuse fast in 100 Prozent. Leider wird sie bei anderen Tieren, besonders dem Pferd, in Essigsäure und Anilin gespalten und kann daher lange nicht die Wirksamkeit entfalten wie bei der Maus. Trotzdem sind die Resultate bei der Maus so vorzügliche, daß sie uns ermutigen müssen, energisch auf dem eingeschlagenen Forschungsweg fortzufahren.

Wenngleich die Atoxylfestigkeit bei der

Maus gewöhnlich erst nach einem längeren Zeitraum eintritt, so sind mir doch auch Fälle begegnet, in denen sie schon nach 14 Tagen erkennbar war. Diese Beobachtung ist deswegen von Wichtigkeit, weil sie die Möglichkeit zuläßt, daß die trotz lange Zeit fortgesetzter Behandlung negativen Erfolge in der Therapie der Schlafkrankheit, über die Ayres Kopke, Broden, Rodhain, Todd und van Camperhout berichten, ebenfalls auf einer Festigkeit beruht.

Ebenso wie gegen das Atoxyl wird auch gegen das Parafuchsin, sowie gegen das Trypanrot und Trypanblau eine Festigkeit erzielt. Ferner hat Franke in meinem Institut gefunden, daß auch gegen die Schutzstoffe, die durch das Bestehen einer Infektion eintreten, derartige feste Stämme existieren können, ein Befund, der jüngst auch von Levaditi bei den Spirillen des Recurrens gemacht wurde. Es handelt sich also hier offenbar um ein allgemeines Gesetz, was um so wichtiger ist, als die einmal erworbene Änderung zu den vererbbaaren Eigenschaften gehört. In einem Zeitraum von anderthalb Jahren habe ich den atoxylfesten Stamm durch mehr

als 125 Passagen gezüchtet, ohne eine Abnahme seiner Widerstandsfähigkeit beobachten zu können. Von Bedeutung ist ferner die Tatsache, daß die Festigkeit aller Stämme eine spezifische ist. So sind die fuchsinfesten Stämme nur resistent gegen Fuchsin, nicht aber gegen Atoxyl oder Trypanrot und vice versa. Dagegen erstreckt sich die Festigkeit auf chemisch differente Körper derselben Gruppe, so daß uns damit die Möglichkeit gegeben ist, im Einzelfalle zu entscheiden, welcher Gruppe ein neues gegen Trypanosomen wirksames Mittel einzureihen ist. So ist beispielsweise der atoxylfeste Stamm auch fest gegen eine Reihe von Derivaten, wie das Acetylatoxyl, die Paraoxyphenylarsinsäure, die ein Derivat des Phenols ist, und zahlreiche andere Verbindungen. Bei 100 trypanociden Stoffen kann also mit Hilfe des atoxylfesten Stammes entschieden werden, welche Mittel eine Arsengruppe enthalten.

Des weiteren hat sich herausgestellt, daß die Festigkeit gegen das Trypanrot und Trypanblau eine gegenseitige ist, trotz der großen chemischen Verschiedenheit beider Verbindungen, die eigentlich nur darin übereinstimmen, daß sie Naphthalinkerne

enthalten, die in einer bestimmten Position 3:6 durch Schwefelsäurereste ergänzt sind.

Wir besitzen also in der spezifischen Festigkeit gewissermaßen ein therapeutisches Sieb, ein *cribrum therapeuticum*, um die pharmakologische Klassifikation eines neuen therapeutischen Mittels vorzunehmen. Wirkt dasselbe auf alle drei unserer festen Stämme abtötend, so muß es notwendig einer neuen, vierten Gruppe eingereiht werden. Man kann sich diese Prüfung natürlich dadurch sehr erleichtern, daß man sich solcher Stämme bedient, die gleichzeitig gegen alle bisher bekannten Gruppen gefestigt sind. Ich habe mit Browning einen solchen gleichzeitig gegen Atoxyl, Trypanrot und Fuchsin festen Stamm hergestellt. Bei einem solchen Stamm genügt ein einziger Tierversuch zur Klassifikation eines neuen Mittels. Injiziert man dasselbe einer solchen dreifach gefestigten Maus, so bestehen zwei Möglichkeiten, entweder die Trypanosomen wuchern weiter, dann gehört der Stoff zu einem der drei schon bekannten Typen, oder die Trypanosomen werden beeinflusst, so handelt es sich um einen neuen Typus. Sie sehen, daß wir in diesen festen Stämmen eine Möglichkeit

haben, die Stoffe von verschiedenartiger Wirksamkeit auseinander zu halten, also ein Problem zu lösen, das bisher überhaupt nicht aufgeworfen werden konnte. Es ist damit ein Weg gegeben, um in den feinsten Mechanismus der Arzneiwirkung einzudringen und gewissermaßen Klarheit zu gewinnen de sedibus et causis pharmacorum.

An dieser Stelle möchte ich nun ganz besonders darauf hinweisen, daß nach meiner Vorstellung auch die Arzneistoffe von bestimmten chemischen Konfigurationen des Protoplasmas gebunden werden. Ich setze damit diesen Vorgang in eine gewisse Analogie zu der Bindung der Toxine und verwandter Eiweißkörper. Doch bestehen andererseits durchgreifende Differenzen. Wie ich in meinen früheren Arbeiten immer und immer wieder betont habe, ist die Bindung der Toxine eine ganz eigenartige, da durch sie eine Assimilation zustande kommt, die offenbar auf mehr oder weniger synthetische Prozesse hinausläuft. Es handelt sich bei diesen immunitätauslösenden Toxinrezeptoren um mehr selbständige Gebilde, die für die Assimilation präformiert sind. Diese Selbst-

ständigkeit tritt darin zutage, daß die Rezeptoren, wie es dem Sinn der Seitenkettentheorie entspricht, sehr leicht übermäßig neu gebildet und von der Zelle losgelöst frei ins Blut gelangen können.

Ich bin nun zu der Anschauung gekommen, daß auch ein Teil der chemischen Substanzen durch Analoga der Rezeptoren aufgenommen wird, die ich im Gegensatz zu den Toxinrezeptoren als Chemorezeptoren bezeichnen möchte. Eine besondere Stütze sehe ich in der Tatsache, daß, wie oben bemerkt, der atoxylfeste Stamm auch gegen eine große Reihe von Atoxylderivaten fest ist, die sich chemisch außerordentlich voneinander unterscheiden. Offenbar stellt also hier die Arsengruppe die allen diesen Derivaten gemeinsame Angriffsstelle dar; der Arsenrest wird als solcher gebunden. Man muß sich allerdings die Chemorezeptoren weit einfacher gebaut denken, als die Toxinrezeptoren. Sie besitzen nicht die gleiche Selbständigkeit, können sich dementsprechend bei chronischen Vergiftungen nicht vermehren und werden, da sie sessil sind, auch nicht nach Art der Antikörper in das Blut abgestoßen. So viel differente Chemorezeptoren eine bestimmte Try-

panosomenzelle für Gifte hat, soviel Angriffsstellen besitzt sie. Mit Hilfe der Immunstämmen können wir diese Angriffsgruppen Stück für Stück abzählen.

Die Auffindung irgendeines beliebigen trypanociden Stoffes wird immer ein Spiel des Zufalls und Ausprobierens sein. Jede Angriffsstelle kann natürlich zu einer ganzen Schar von Einzelsubstanzen, die durch eine spezifische Gruppierung, z. B. den Arsenrest, vereint sind, passen. Ziel des Experimentes wird es sein, aus dieser großen Schar durch systematische chemische Forschung die geeignetsten Stoffe herauszusuchen und so die optimalen Zentren aufzufinden. Diese Aufgabe ist insofern nicht leicht, als nach den von mir in langen Jahren gewonnenen Erfahrungen, die sich mit denen Mesnils decken, die verschiedenen Tierspezies verschiedene Optima besitzen und so die Arbeit für jede Trypanosomenspezies extra durchgeführt werden muß. So ist z. B. das Trypanosoma gambiense bei der Maus mit den Arsenikalien weit leichter angreifbar, als die anderen tierpathogenen Stämme, während sich Fuchsin und einige Derivate desselben in ihrer Wirkung gerade umge-

kehrt verhalten. Aber schließlich ist das Problem nicht unlösbar, da es sich immerhin nur um eine beschränkte Zahl von Tierspezies und Erregern handelt und daher die Hoffnung besteht, daß es den vereinten Kräften der Forscher in den verschiedenen Instituten gelingen wird, das praktisch so bedeutungsvolle Ziel der Heilung der Schlafkrankheit zu erreichen.

Gerade im Hinblick auf das praktisch therapeutische Vorgehen ist die Kenntnis der verschiedenen Angriffsstellen von großer Wichtigkeit, da sie uns die Möglichkeit gewährt, durch Kombination neuer Mittel gegen die Krankheit vorzugehen.

Das Prinzip der Kombinationstherapie besteht darin, den Feind von zwei oder drei Seiten gleichzeitig zu greifen und so zu bewirken, daß verschiedene Substanzen, von denen jede für sich keine genügende Wirkung erzielt, vereint einen vollen Erfolg herbeiführen. So haben Laveran und Franke gezeigt, daß es gelingt, Infektionen, die weder durch Trypanrot noch durch Atoxyl allein beeinflußt werden, durch Kombination beider zu heilen. Auch ich bin vielfach im Laufe der Jahre derartigen Fällen begegnet und habe mich überzeugt, daß an sich wenig wirksame

Stoffe doch einen guten Effekt ausüben können, wenn sie als Ergänzung wirksamerer aber nicht absolut heilender Substanzen angewendet werden. Nehmen wir beispielsweise an, daß ein hochtrypanocides Mittel von 100 Parasiten 98 abtötet, so wird zwar eine momentane Besserung, aber keine definitive Heilung erzielt werden, da die zwei restierenden Trypanosomen über kurz oder lang ein Recidiv hervorrufen werden. Kombiniert man aber das erste stark wirkende Mittel mit einem wenn auch sehr viel schwächeren, das aber gerade diese zwei noch nicht beeinflussten Parasiten abtötet, so kann durch diese Kombination eine sonst nicht erreichbare Heilung zustande kommen. Sehr interessant ist in dieser Beziehung die aus dem Liverpooler Tropeninstitut hervorgegangene Arbeit, in welcher der volle Erfolg ergänzender Sublimatdosen bei der Atoxylbehandlung von Tieren, die mit Schlafkrankheit infiziert waren, erwiesen ist¹⁾.

Für den Menschen ist die Kombinationstherapie noch aus einem weiteren Grunde von der größten

¹⁾ Das Quecksilber hat in diesen Fällen nur die Wirkung eines Adjuvans, da, wie gezeigt worden ist, sein Einfluß auf die Trypanosomen, wenn es allein angewandt wird, ganz unbedeutend ist.

Bedeutung. Die vollständige Sterilisierung des Körpers, d. h. die Abtötung sämtlicher Parasiten, gelingt vielfach erst mit Dosen, die den tödlich wirkenden sehr nahe kommen. Ein derartiges das Leben direkt gefährdendes Vorgehen ist wohl im Tierexperiment erlaubt, aber nicht beim Menschen. Man darf nun wohl mit Sicherheit erwarten, daß durch gleichzeitige (event. auch sukzessive) Anwendung von drei, vier oder fünf verschiedenen Stoffen, deren Wirkung sich auf die Parasiten konzentriert, im Organismus des Wirbeltieres aber auf verschiedene Organe verteilt, eine Heilung möglich ist, ohne das Leben zu gefährden.

Es ist ja ganz selbstverständlich, daß die moderne Therapie, die im allgemeinen am Menschen arbeitet, und zwar unter Verhältnissen, die eine wirkliche Beurteilung des Heilverlaufes sehr erschweren, in den letzten Jahrzehnten hauptsächlich mit einheitlichen Stoffen operiert hat. Andererseits möchte ich nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß in der Rezeptur der alten Ärzte aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts eine Vorliebe für lange Kombinationsrezepte hervorgeht, die uns zwar heute vielfach veraltet erscheint,

die aber unzweifelhaft einer durch reiche praktische Erfahrung geschärften gesunden Beobachtungsgabe entsprungen ist. Mag das seinerzeit beliebte therapeutische Vorgehen auch über das Ziel hinausgeschossen sein, ein wahrer Kern scheint in ihm zu liegen und durch die neueste Forschung seine wissenschaftliche Sanktion zu erhalten.

Die Bedeutung der Kombinationstherapie ergibt sich endlich noch aus der oben ausführlich besprochenen Festigkeit. Der Umstand, daß mit der häufigen Wiederholung von nicht absolut sterilisierenden Gaben allmählich eine Festigkeit gegen das betreffende Mittel eintritt, legt es uns besonders nahe, den Hauptschlag möglichst vollständig auszuführen, ein Ziel, das nach dem Vorhergesagten voraussichtlich am besten durch eine geeignete Kombination von Stoffen erreicht werden kann. Ich möchte bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß ich schon vor zwei Jahrzehnten eine nicht unbeträchtliche Wirksamkeit des Methylenblaus bei gewissen Formen der Malaria konstatieren konnte. Eine ausgedehnte Verwendung hat dieser Farbstoff jedoch nicht erlangt, weil seine Wirkung hinter der des Chinins zurückstand. Auf

Grund der jetzt gewonnenen Erfahrungen halte ich jedoch durchaus den Versuch für berechtigt, durch kombinierte Gaben von Chinin und Methylenblau den Angriff gegen die Malaria zu verstärken.

Am Schlusse meiner Betrachtungen angelangt, möchte ich noch einmal betonen, daß die Bedeutung der Trypanosomenstudien eine doppelte ist. Erstens eine theoretische, insofern sie uns einen tiefen Einblick in den feinsten Mechanismus der Arzneiwirkung gewinnen läßt, und zweitens eine praktische, indem durch die hier angewandte Forschungsmethodik und insbesondere durch die Ausbildung der Kombinationstherapie der Weg zu einer erfolgreichen Bekämpfung der Trypanosomenerkrankungen gebahnt ist. Zugleich aber besteht die Hoffnung, daß auch über diesen engeren Rahmen hinaus die Studien sich für den Kampf gegen die Infektionskrankheiten überhaupt als fruchtbar erweisen werden und daß das Programm einer effektiven einzeitigen Sterilisierung des Organismus durch die Kombination spezifischer Chemotherapeutica eine immer größere Bedeutung gewinnen wird.