

stoff sind von großer Wichtigkeit. Arbeiten dieser Art werden uns zu der höchsten Sicherheit führen. In mehreren Laboratorien werden gegenwärtig wichtige Arbeiten über die Atomgewichte ausgeführt, und unsere Kenntnis dieser Konstanten wird sicherlich innerhalb einer nahen Zukunft sehr erheblich an Genauigkeit zunehmen.

## 2. P. Ehrlich: Über den jetzigen Stand der Chemotherapie.

[Vortrag, gehalten vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft  
am 31. Oktober 1908.]

Hochverehrte Herren!

Zunächst möchte ich dem Vorstand der Deutschen Chemischen Gesellschaft und ganz besonders ihrem verehrten Vorsitzenden, Hrn. Professor Nernst, meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Einladung, heute und an dieser Stelle vor Ihnen zu sprechen. Diese Einladung war mir um so erfreulicher, als ich während meiner ganzen wissenschaftlichen Arbeit mich bemüht habe, das, was uns die Chemie gelehrt hat, auch der Medizin nutzbar zu machen.

Wie Sie wissen, sind in den letzten Jahren neue Institute gegründet worden, die den Titel führen: Institute für experimentelle Therapie. Hierzu gehört auch das infolge einer in Deutschland seltenen Munizipalität in Frankfurt a. M. gegründete Georg-Speyer-Haus, das speziell den Zwecken der Chemotherapie dient.

Vielleicht darf ich mir gestatten, hier als Einleitung an erster Stelle die gegenseitige Stellung der Pharmakologie zur experimentellen Therapie zu charakterisieren, da gerade diese Frage von allgemeiner Bedeutung in den letzten Jahren vielfach in medizinischen Kreisen ventiliert worden ist. Bekanntlich ist das Gebäude der modernen Pharmakologie vorwiegend von Schmiedeberg begründet worden, der sich über den Zweck ihrer Aufgabe mit folgenden Worten äußert:

„Es ist ihr Bestreben, sich zu einer selbständigen, rein biologischen Wissenschaft zu entwickeln, die die Wirkung der pharmakologischen Agenzien ohne Rücksicht auf ihre praktische Bedeutung zu erforschen sucht, d. h. mit chemisch wirkenden Stoffen physiologische Reaktionen ausführt, die dann in toxikologischer, therapeutischer oder rein physiologischer Hinsicht von Bedeutung sein können.“

Es wird sich wohl kaum jemand der Anschauung entziehen, daß entsprechend diesem Programm bis vor kurzem in den meisten pharmakologischen Instituten vorwiegend eine rein theoretische Wissenschaft betrieben worden ist, der wir eine große Reihe wertvollster Tatsachen

verdanken, die für die Physiologie, die Lehre vom Stoffwechsel, und auch für die praktische Therapie außerordentlich wichtig geworden sind. Allerdings ist es in der Sache begründet, daß primo loco solche Substanzen, insbesondere Alkaloide, erforscht wurden, die wissenschaftlich interessante und bedeutungsvolle Giftwirkungen aufwiesen. Daß auch hierbei wichtige therapeutische Gesichtspunkte sich ergeben haben, wie z. B. für die Herz- und Kreislaufgifte und die Hypnotica, braucht wohl nicht besonders betont zu werden.

Re vera ist die Arbeit der Pharmakologie wesentlich der symptomatischen Therapie zugute gekommen, die ja am Krankenbett eine hervorragende Rolle spielt. Die Neuzeit hat uns zwar eine große Reihe derartig wertvollster Stoffe: Salicylpräparate, Antipyrin, Phenacetin, die neuen modernen Anaesthetica, Sulfonal, Veronal gebracht; aber die Auffindung dieser Stoffe ist doch in erster Linie auf die Initiative der Chemiker zurückzuführen. Schon der erste Körper, die Salicylsäure, ist nur durch die Bemühungen Kolbes in die Medizin eingeführt worden, und seither haben Chemiker allerersten Ranges — ich erwähne hier Baumann, Knorr, Emil Fischer — es sich angelegen sein lassen, zusammen mit Klinikern und Pharmakologen — wie Kast, Filehne, v. Mehring — diese Richtung zu fördern. Dann dürfen wir auch nicht vergessen, daß von den chemischen Fabriken mit ihren wunderbaren Einrichtungen eine Initiative ausgegangen ist, der wir neben vielem Wertlosen doch eine große Reihe sehr guter Präparate zu verdanken haben.

Und doch wird jeder, der anerkennt, welchen Nutzen am Krankenbett uns die reiche Schar der neuen Mittel gebracht hat, sich nicht ganz verhehlen können, daß es sich hier nur um »symptomatische«, nicht um wirkliche Heilmittel, wie wir ein solches im Chinin gegenüber der Malaria, im Quecksilber gegenüber der Syphilis besitzen, handelt. Die Auffindung solcher spezifischen Heilmittel ist aber das höchste Ziel der ärztlichen Kunst!

In dieser Beziehung konnte uns die jetzt herrschende Tendenz der Pharmakologie nicht viel bringen. Gerade die Analyse unserer altbewährten spezifischen Heilstoffe, wie Quecksilber, Jodkalium, zeigt das in klarer Weise! Wir erfahren zwar im allgemeinen, welche Toxizität die betreffenden Substanzen besitzen, woran die Tiere zugrunde gehen, aber der Hauptpunkt, wodurch das betreffende Mittel imstande ist, eine bestimmte Erkrankung zu heilen, blieb in tiefes Dunkel gehüllt und mußte es bei der Arbeitsmethode auch bleiben. Wenn wir beobachten, daß Jodkalium und Quecksilber in Dosen, welche für den Organismus so gut wie unschädlich sind, bestimmte Krankheitsprozesse in spezifischer Weise der Heilung zuführen, so zeigt die einfachste Überlegung, daß

man diese spezifischen Heilwirkungen wissenschaftlich nur analysieren kann, wenn man Versuchstieren die betreffenden Krankheiten einimpft und daran experimentiert. Versuche an normalen Tieren, wie solche fast ausschließlich in der Pharmakologie verwandt werden, sind für diese allerwichtigste Fragestellung ganz bedeutungslos.

Ein Heilmittel für eine bestimmte Mission kann eben nur an einem entsprechend erkrankten Organismus ausfindig gemacht werden. Der kranke Mensch ist aus vielen Gründen der Humanität und der wissenschaftlichen Versuchstechnik sehr wenig für die Auffindung von Heilstoffen geeignet. Der Patient soll erst in Betracht kommen, wenn das Pharmakon durch eine große Reihe von Versuchen an Tieren erkannt ist. Voraussetzung dieser Versuche ist also die Möglichkeit, bestimmte Krankheiten experimentell zu erzeugen und daran die Studien vorzunehmen (experimentelle Therapie). Am leichtesten gelingt dies natürlich bei den Infektionskrankheiten, und in der Tat sind auf diesem Wege schon die größten Erfolge erzielt worden, die die moderne Medizin auf ein neues Niveau gehoben haben! Ich erwähne hier als unvergängliche Merkmale die Bekämpfung der Lyssa durch Pasteur, Kochs Tuberkulosewerk und die Behringsche Entdeckung der Antitoxine. Aber das Prinzip ist natürlich nicht auf die Infektionskrankheiten beschränkt, sondern ein allgemein gültiges, wie uns die erfolgreiche Behandlung des Myxödems und des Kretinismus durch Schilddrüsenpräparate zeigt, die in das weite Gebiet der Organotherapie übergeführt hat.

Das Gebiet der experimentellen Therapie ist nicht nur beschränkt auf die Anwendung von Heilstoffen, die wie die Antitoxine oder die organotherapeutischen Agenzien, Produkte lebender Zellen sind, sondern eine besondere und nicht die unwichtigste Richtung derselben sucht synthetische Stoffe ausfindig zu machen, mit denen man bestimmte Infektionen, Trypanosen, Syphilis, zur Heilung bringen kann.

Wie Sie sehen, ist der Unterschied zwischen der Pharmakotoxikologie einerseits und der experimentellen Therapie andererseits ein außerordentlich klarer, da die eine Richtung vorwiegend an normalen, die andere an erkrankten Tieren arbeitet. Jede dieser Richtungen ist notwendig und unentbehrlich! Ebenso, wie sich zur Zeit normale und pathologische Anatomie zum Nutzen der Wissenschaft dauernd getrennt haben, ebenso wird es auch hier der Fall sein müssen, weil die Voraussetzungen für eine wirklich erfolgreiche Tätigkeit derart verschiedene sind, daß ein Kopf unmöglich das ganze Gebiet beherrschen kann! Selbstverständlich haben diese beiden Gebiete eine gemeinschaftliche Wurzel und weitgehende gemeinschaftliche Interessen, und hier handelt es sich an erster Stelle um das Problem der Giftwirkung als solcher, welches auf die Zelle und deren Biologie zurück-

führt. Ich kann nicht verschweigen, daß gerade in dieser Beziehung die alte Pharmakologie der neuen Richtung schon zu Dank verpflichtet sein muß, indem die Bedeutung der Distribution für die Arzneiwirkung von dieser Seite schon seit Jahrzehnten in der Theorie betont worden ist, zu einer Zeit, in der dieses Prinzip in der Toxikologie und Pharmakologie praktisch nicht die mindeste Rolle spielte.

Wenn auch die Vorstellung, daß ein Arzneistoff schließlich nur auf die Körpersysteme wirken könne, von denen er aufgenommen wird, eine uralte ist und auf die Anfänge der Medizin zurückgeführt werden kann, so ist mit einem solchen Axiom an und für sich durchaus nicht gedient, wenn es nicht in das Praktische übersetzt wird und Anlaß zu weiteren Arbeiten gibt.

Ich selbst wurde auf diesen Weg durch die vitalen Farbstoffinjektionen geführt, bei denen es sehr leicht ist, die Verteilung der Farbstoffe makroskopisch und mikroskopisch zu verfolgen, und bei denen man, je nach der Konstitution des angewandten Farbstoffs die verschiedensten Lokalisationen konstatieren kann. Besonders interessant ist in dieser Beziehung das Methylenblau, das eine besondere Verwandtschaft zu den lebenden Nervenfasern besitzt, so daß man an einem frisch ausgeschnittenen Stückchen Gewebe die Verteilung des Farbstoffs bis in ihre feinsten Verästelungen verfolgen kann. Ja, auch am lebenden Tier ist das möglich! So gelingt es, Schmarotzer von Fröschen, die an der Harnblase des Frosches Blut saugen, durch Injektion des Frosches zu färben, und man kann dann ein Würmchen unter dem Mikroskop herumkriechen sehen, in dem alle Nerven und Muskeln blau gefärbt sind. Ja noch mehr! Man sieht sogar in den Embryonen, die die Leibeshöhle des Frosches erfüllen, die Anlagen des Muskel- und Nervensystems als einen ganz feinen blauen Ring erscheinen, von dem in regelmäßigen Abständen senkrechte, an die Oberfläche des Embryo sich anschmiegende Fasern verlaufen. — Im Gegensatz hierzu färbt das Neutralrot fast in allen Zellen des Organismus die sogenannten Granula der Zelle, während wieder ein anderer neuer Farbstoff, das Pyrrolblau, das durch Kondensation von Tetramethyldiamidobenzophenon und Pyrrol entsteht, nach den Untersuchungen von Professor E. Goldmann nur die Körner einer einzigen Zellart färbt. Wer derartige Bilder in ihrer wundervollen Pracht und Distinktion gesehen hat, wird von der Notwendigkeit, die Verteilung der Stoffe innerhalb der feinsten Elemente als Grundlage der pharmakologischen Untersuchungen aufzufassen, ohne weiteres überzeugt sein.

So habe ich neurotrope, lipotrope und polytrope Farbstoffe unterschieden, je nachdem sie sich im lebenden Organismus im Nervensystem, Fettgewebe usw. speichern. Die Voraussetzung jeder therapeutischen Aktion ist die betreffende Tropic. Ein Stoff kann nur auf das Gehirn

wirken, wenn er neurotrop ist, nur auf einen Parasiten, wenn er die betreffende Tropie hat, also parasitotrop ist. Von diesen Anschauungen ausgehend, habe ich mich dann bemüht, in das Dunkel der Immunitätsforschung einzudringen, und es haben mich die Vorstellungen von der primären Verankerung der Toxine zu dem Prinzip der spezifischen Bindung und davon ausgehend zu der sogenannten Seitenketten-Theorie geführt, die wohl von der Mehrzahl meiner Spezialfachgenossen anerkannt ist.

Was nun die spezielle Aufgabe der experimentellen Therapie anbetrifft, so wird sie, wie leicht verständlich, wohl vorwiegend in der Bekämpfung künstlich erzeugter Infektionskrankheiten bestehen. Dank Koch und Behring besitzen wir ja in der aktiven und passiven Immunisierung eine mächtige Waffe, die sich bei vielen Infektionskrankheiten schon bewährt hat und immer noch besser bewähren wird. Das, was die Serumtherapie auszeichnet, beruht darin, daß die Schutzstoffe Produkte des Organismus sind, und daß sie rein parasitotrop, nicht aber organotrop wirken. Es handelt sich also hier sozusagen um Zauberkugeln, die nur auf den körperfremden Schädling gerichtet sind, den Organismus selbst und seine Zellen aber nicht tangieren. Die Serumtherapie ist daher, wo sie anwendbar ist, offenbar jedem anderen Aktionsmodus überlegen! Aber wir kennen eine Reihe von Infektionskrankheiten, insbesondere von Protozoen verursachte, bei denen der Serumweg gar nicht oder nur unter außerordentlichem Zeitverlust gangbar ist. Ich erwähne hier insbesondere die Malaria, die Trypanosomen-Krankheiten, und vielleicht eine Reihe von Infektionen mit Spirillen. In diesen Fällen müssen chemische Mittel zu Hilfe kommen! Es muß also an Stelle der Serumtherapie die Chemotherapie treten.

Bei allen diesen chemischen Substanzen handelt es sich aber um Gifte, die nicht nur den Parasiten treffen, sondern die auch in Beziehung zu dem Organismus treten und ihn schädigen: also Mittel, die gleichzeitig parasitotrop und organotrop sind. Wie sich derartige Substanzen im Heilversuch verhalten werden, das kann man a priori gar nicht voraussehen. So hat sich bei dem so bekannten Versuch von R. Koch, infizierte Tiere mit Sublimat zu sterilisieren, herausgestellt, daß auch die allergrößten überhaupt anwendbaren Dosen nicht den mindesten Einfluß auf die Parasiten ausübten, sondern den Tod des Versuchstieres ohne Schädigung der Infektion herbeiführten. Es hatte also in diesem Falle die Organotropie die Parasitotropie bis zur vollen Wirkungslosigkeit eliminiert.

Um also Chemotherapie erfolgreich zu betreiben, müssen wir Substanzen aufsuchen, bei denen die Verwandtschaft und Abtötungs-

kraft die Körperschädigung in der Weise überwiegt, daß eine Abtötung der Parasiten ohne erhebliche Schädigung des Organismus möglich ist. Wir wollen also den Parasiten an erster Stelle möglichst isoliert treffen, das heißt, wir müssen zielen lernen, chemisch zielen lernen! Die Methoden hierzu bieten eine möglichst vielseitige Variation der in Betracht kommenden Stoffe auf dem Wege der chemischen Synthese.

Gestatten Sie, daß ich an einem der wichtigsten Kapitel, der Arsenwirkung, Ihnen nun ausführlicher schildere, in welcher Weise ich mir das Wirken der experimentellen Chemotherapie vorstelle. Wie Ihnen bekannt, ist vor längeren Jahren ein neues Arsenderivat des Anilins, das Atoxyl, von deutscher Seite aus in die Therapie eingeführt worden. Dasselbe gewann eine große Bedeutung, als sich erwies, daß es zur Bekämpfung von Trypanosomen-Erkrankungen geeigneter sei als die bisher verwandten Medikamente. Die große Bedeutung, welche den Trypanosomen als Erreger weitverbreiteter und verheererender Tierseuchen einerseits, andererseits als der Ursache der menschlichen Schlafkrankheit, zukommt, läßt es verständlich erscheinen, daß die Auffindung eines solchen Mittels allgemein mit großer Freude begrüßt wurde, um so mehr, als Robert Koch in seinen Versuchen im großen zeigte, daß dieses Präparat zurzeit die wirksamste Waffe im Kampf gegen die Schlafkrankheit darstellt.

Auch bei einer weiteren Geißel der Menschheit, der Syphilis, kommt, wie Uhlenhuth und Salmon gezeigt haben, dem Atoxyl eine kurative Wirkung zu, wenn diese auch hinter der des altbewährten Quecksilbers zurücksteht.

Nun waren aber bei den Versuchen an Menschen gewisse Nebenwirkungen aufgetreten, die es wünschenswert erscheinen ließen, das Atoxyl zu verbessern. Insbesondere zeigte sich, daß bei Verwendung größerer Dosen Nebenwirkungen eintraten, besonders Erblindungsfälle nicht ganz selten waren, und es wurde daher allgemein der Wunsch empfunden, neue, zu dieser Reihe gehörige Präparate aufzufinden, die heilkräftiger oder weniger toxisch sind.

Für derartige Variationen schien aber nach der von den Darstellern angenommenen Konstitution des Atoxyls als eines Metaarsensäureanilids nicht viel Aussicht auf Erfolg zu bestehen, insofern, als eben durch die Besetzung mit dem Säureradikal einerseits die Reaktionsfähigkeit der Amidogruppe ganz oder vollkommen aufgehoben sein mußte, und andererseits ein leichtes Abspringen der gleichen Gruppe unter dem Einfluß chemischer Maßnahmen zu erwarten stand.

Es war daher sehr überraschend, als ich die Beobachtung machte, daß unter dem Einfluß von salpetriger Säure eine Substanz entstand, die sich vollkommen verhielt wie eine Diazverbindung, und die ins-

besondere mit den üblichen Komponenten zu Gelb-Rot-Orange-Farbstoffen kuppelte, die als solche noch den Arsenrest enthielten. Ein solches Resultat war aber mit der damals herrschenden Auffassung des Atoxyls als Arsensäureanilid nicht vollkommen unvereinbar, da die Anilide, die anorganische Säurereste enthalten, vielfach ein anderes Verhalten zeigen als die übrigen, mit organischen Resten behafteten. So könnte z. B. bei der Diazotierung in salzsaurer Lösung die Phenylsulfaminsäure glatt in eine Diazobenzolsulfosäure übergehen, indem der Schwefelsäurerest von der Aminogruppe an den Benzolke n wanderte.

Eine eingehende Untersuchung, die in Gemeinschaft mit Dr. Bertheim durchgeführt wurde, zeigte, daß die Konstitution des Atoxyls, das inzwischen als die schon vor mehr als 30 Jahren von Béchamp hergestellte Substanz erkannt worden war, eine ganz andere sei, und zwar, daß es das Natriumsalz einer *p*-Aminophenyl-arsinsäure darstellt.

Die Bildung der *p*-Aminophenylarsinsäure erfolgt beim Erhitzen von arsensaurem Anilin und findet ihr restloses Analogon in der Bildung der *p*-Aminobenzolsulfosäure (Sulfanilsäure) beim Erhitzen von schwefelsaurem Anilin. Es wurde deshalb, der gebräuchlichen Terminologie sich anschließend, für die *p*-Aminophenylarsinsäure der Name Arsanilsäure gewählt.

Die Erkenntnis, daß das Atoxyl nicht ein chemisch indifferentes Anilid, sondern ein Aminoderivat der Phenylarsinsäure ist, eine sehr beständige und dabei äußerst reaktionsfähige Substanz, öffnete dann der chemischen und biologischen Bearbeitung ein weites Gebiet. Es gelang nun mit Leichtigkeit, durch Umformung und Eingriffe in die Amidogruppe zu einer unendlich großen Reihe verschiedener Verbindungen zu gelangen, die alle den Rest einer organisch gebundenen Arsensäure enthalten. Man konnte die verschiedensten Verbindungen in den Ammoniakrest einführen, man konnte sie mit den verschiedensten Säureresten vereinigen, man konnte sie mit Aldehyden kuppeln. Man kann sie ferner mit Hilfe von Nitrit diazotieren und, von diesem Diazotierungsprodukt ausgehend, eine geradezu ungezählte Reihe arsenhaltiger Azofarbstoffe herstellen. Man konnte, ausgehend von der Diazoverbindung, durch bekannte chemische Maßnahmen die Chlor-, die Jod-, die Cyanverbindung der Phenylarsinsäure erzeugen, und außerdem konnte man eine Reihe von Homologen des Arsanilats erzielen, indem man an Stelle des Anilins andere aromatische Aniline, Methyl- und Dimethylanilin der Verschmelzung mit Arsensäure unterwarf. Es sind im Laufe der Zeit im Georg-Speyer-Hause unter Mithilfe der HHrn. Dr. Kahn, Dr. Bertheim und Dr. Schmitz eine

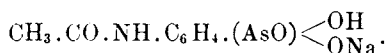
sehr große Reihe derartiger Verbindungen hergestellt und biologisch geprüft worden.

Es hat sich hierbei gezeigt, daß je nach den verschiedenen Eingriffen und Umformungen der Arsanilsäure, die Verbindung nach Belieben entgiftet oder giftiger gemacht werden kann. Bezeichnet man die Toxizität des arsanilsauren Natriums als 1, so kann die Toxizität gewisser Produkte 20-mal geringer, die anderer Derivate 60—70-mal höher sein. Oder in anderen Worten, wenn vom arsanilsauren Natrium 1 ccm den  $\frac{1}{2}$ -prozentigen Lösung für eine Maus von 20 g Körpergewicht als meist tödliche Dosis gelten muß, haben wir Substanzen dargestellt, die so entgiftet waren, daß 6—10-prozentige Lösungen injiziert werden konnten, während unsere am meisten toxischen Körper noch in Konzentrationen von 1:15000 den Tod herbeiführten. Wir haben also, vom Arsanilat ausgehend, eine Skala von verschiedenen Verbindungen dargestellt, deren Toxizität um das 1500-fache variieren kann.

Alle diese Substanzen wurden, nachdem die Toxizität festgestellt war, auf ihre trypanosomenfeindliche Wirkung geprüft. Die von uns verwandten Trypanosomen waren so beschaffen, daß sie die Versuchstiere nach drei Tagen töteten. 24 Stunden nach der Infektion war eine geringe Menge regelmäßig im Blut vorhanden; nach 48 Stunden war sie außerordentlich reichlich. Die Behandlung erfolgte gewöhnlich am ersten Tage, und zwar wurde pro 20 g Mäusegewicht 1 ccm der betreffenden Lösung injiziert. Bei der Behandlung wurden die Dosis maxima tolerata und Bruchteile derselben verwandt.

Es stellte sich nun bei diesen Versuchen heraus, daß durch gewisse Umänderung des Arsanilsäurerestes, z. B. durch Einführung einer Schwefelsäuregruppe, die Verbindung außerordentlich entgiftet wurde, so daß sie eigentlich weniger giftig als Kochsalz war. Aber als diese Stoffe im Heilversuch angewandt wurden, ergab sich, daß sie auch in Dosen, die der toxischen ganz nahe waren, nicht den geringsten Einfluß auf das Verschwinden der Trypanosomen ausübten. Bei diesen Substitutionen haben wir also absolut vorbeigezielt, indem die Trypanosomen von dieser Medikation überhaupt nicht berührt wurden.

Weit günstiger stellen sich die Resultate bei Verwendung des acetyl-arsanilsauren Natriums, das durch den Eintritt des Essigsäurerestes entsteht und folgende Zusammensetzung hat:



Wie Sie sehen, wurde also die Arsanilsäure demselben Prozeß unterworfen, wie dies bei dem Anilin resp. Phenetidin durch Acety-



lierung geschieht: es entstehen weniger giftige und therapeutisch wirksamere Körper — Acetanilid — Phenacetin — Acetarsanilat, oder kürzer Arsacetin. Diese letztere Verbindung zeigt für viele Tierspezies eine hochgradige Entgiftung gegenüber dem Arsanilat, indem es 3—10-mal weniger giftig ist als dieses. Da der Heilwert des Acetylproduktes nach den Feststellungen von Breinl dem des Arsanilats gleichwertig ist, ist ohne weiteres verständlich, daß bei den Tierspezies, bei welchen durch die geringere Giftigkeit größere Quantitäten gegeben werden können, die Heilwirkung des Arsacetins eine außerordentlich viel größere ist als die des Arsanilats selbst. In der Tat gelingt es auch mit dieser Substanz, bei trypanosomeninfizierten Mäusen, an denen das Arsanilat schon bei schwachen Infektionen fast vollkommen versagt, auch bei stärksten Infektionen noch wenige Stunden vor dem Tode Heilung zu erzielen.

Die Einführung des Acetylrestes übt also eine giftigkeitsvermindernde Wirkung aus. Außer dieser ist aber durch den Eintritt des Acetylrestes auch noch eine andere, sehr auffällige chemische Veränderung vor sich gegangen, die praktisch nicht ohne Wichtigkeit ist. Während nämlich die Lösungen des Arsanilats, wie auch die Arbeiten von Hallopeau zeigen, schon beim Erhitzen auf 100° teilweise, sehr hochgradig aber beim Sterilisieren im Autoklaven bei 130° zer-setzt werden, ist das Arsacetin gegen diese Eingriffe vollkommen fest und zeigt nicht die geringste Spur von Zersetzung.

Außer dem Arsacetin wurde noch eine größere Reihe anderer Säurederivate dargestellt. Es hat sich dabei gezeigt, daß aus der großen Reihe der geprüften Verbindungen das Arsacetin die wirksamste Substanz darstellt, weiterhin, daß bei der Verlängerung der Kette die Giftigkeit außerordentlich zunimmt, ohne daß die Brauchbarkeit gesteigert wird, und ferner war auch hier der giftigkeitserhöhende Einfluß des Phenylrestes ersichtlich.

Um nun weiter wesentliche Verbesserungen einzuführen, schien es notwendig, zunächst in die Wirkungsweise des Arsanilats einen Einblick zu gewinnen und festzustellen, in welcher Weise es selbst und in seinen Derivaten im Tierkörper wirkt.

Das Nächstliegende war, festzustellen, ob die Parasiten, speziell die Trypanosomen und Spirillen, abgetötet werden, wenn man das parasitenhaltige Blut direkt mit den betreffenden Lösungen mischt. Bei einer Reihe von trypanosomenfeindlichen Stoffen, z. B. der arsenigen Säure, gewissen Farbstoffen der Triphenylmethanreihe, sieht man, daß beim Mischen geeigneter Lösungen mit den Trypanosomen diese Gebilde sofort abgetötet werden. Ganz anders verhält es sich aber mit dem Arsanilat und seinem Acetylprodukt. 1—2-pro-

zentige Lösungen vernichten diese zarten Gebilde nicht, da man stundenlang unter dem Mikroskop ihre Bewegungen verfolgen kann. Diese Erscheinung ist um so auffälliger, wenn man bedenkt, daß die abtötende Wirkung dieser Substanzen im Organismus eine außerordentlich hohe ist. So verschwinden aus dem Blute des Menschen 5—6 Stunden nach einer Injektion von  $\frac{1}{2}$  g Arsanilat die Parasiten vollkommen, also es erfolgt eine Abtötung bei einer Konzentration von etwa 1:120000. Perartige Divergenzen zwischen Reagensglasversuch und dem Verhalten in vivo, die zuerst bei einem trypanosomenfeindlichen Farbstoff, dem Trypanrot, beobachtet wurden, bezeichnet man in neuerer Zeit als indirekte Wirkungen, und es galt zunächst festzustellen, in welcher Weise denn solche indirekten Wirkungen zustande kommen können. Hier boten sich beim Arsanilat verschiedene Möglichkeiten dar:

1. konnte vielleicht hydrolytisch das Arsanilat in Anilin und Arsensäure gespalten werden und die Abtötung der Parasiten auf das Freiwerden anorganischen Arsens zurückgeführt werden.

Diese Vermutung wurde schon dadurch hinfällig, daß eine unfähliche Spaltung des Arsanilats bei normalen Tieren nicht eintritt; weiterhin wird sie dadurch widerlegt, daß es gelang, später Produkte aus den Derivaten der Phenylarsinsäure darzustellen, die 10—20-mal stärker abtötend wirken als das anorganische Arsen;

2. die zweite, letzthin von Uhlenhuth und Woithe betonte Möglichkeit war darin zu sehen, daß vielleicht das Arsanilat die Körperzellen stimulierte und die Bildung von Zellerivaten, Amboceptoren oder ähnlichem, bedingte, die ihrerseits die Parasiten schädigten und zur Abtötung bringen mußten;

3. konnte man sich vorstellen, daß vielleicht im Körper Umwandlungsprodukte synthetischer Art entstehen und zu stärker wirksamen Präparaten führen. So haben wir ja gesehen, daß z. B. die Einführung aromatischer Säurereste, außerdem diejenige von Methylgruppen, eine erhöhte Toxizität der Arsanilsäure bedingt.

Auch diese Annahmen scheinen aber nicht zuzutreffen: Es war mir dagegen bei meinen Versuchen aufgefallen, daß die therapeutische Wirkung der Arsanilsäure in sehr engem Zusammenhange steht mit der konstitutionellen Resistenz der Versuchstiere gegen Arsanil. So wird z. B. eine gesalzene Maus, d. i. ein Tier, das eine Injektion einer Lösung 1 : 150 sehr gut erträgt, therapeutisch durch diese große Gabe nicht besser beeinflußt, als die Durchschnittsmaus von der halb so starken Lösung 1 : 300. Dagegen fiel mir auf, daß die Mäuse, die im Gegensatz hierzu schon durch ganz schwache Dosen erkrankten und starben (Lösung 1 : 400), eine ausgezeichnete trypanocide Wirkung des Arsanils erkennen liessen. Die Mäuse star-

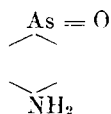
ben zwar später an Vergiftung, aber ihr Blut war tagelang frei von Parasiten.

Es war durch diese Beobachtung wahrscheinlich geworden, daß sich im Organismus aus dem Arsanil ein Umwandlungsprodukt toxischer Art, das aber gleichzeitig gegen Parasiten eine starke Wirkung ausübt, bilde. Für jemand, der früher die Reduktionskraft der tierischen Gewebe bearbeitet hatte, war es das Nächstliegende, diese Erscheinung auf Reduktionsvorgänge zu beziehen. Diese Annahme lag um so näher, als ja durch die Arbeiten von Binz und Schulz bekannt geworden war, daß der Organismus die Arsen-säure zu arseniger Säure reduzieren kann, und daß das Gleiche auch von der Kakodylsäure gelte, bei deren Verwendung sich ja so häufig der durch Reduktion entstehende üble Geruch des Kakodyls geltend macht.

Bekanntlich ist im Arsanil der am Benzolkern haftende sauerstoffhaltige Arsenkomplex fünfwertig; es ist also das Arsanil eine aromatische Arsensäure. Es war nun geboten, diese Substanz überzuführen in die Reduktionsprodukte, in denen das Arsen nur dreiwertig fungiert (also Analoga der arsenigen Säure).

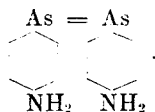
Nach einem neuen Verfahren haben Bertheim und ich — je nach der Verwendung stärkerer oder schwächerer Reduktionsmittel — zwei verschiedenartige Produkte erhalten, die den von Michaelis beschriebenen, bei der Phenylarsinsäure entstehenden Reduktionsstufen entsprechen:

1. Das monomolekulare AsO-Produkt, das weiße, in Säuren und Alkalien lösliche *p*-Aminophenyl-arsenoxyl,



und

2. die aus der ersten durch weitere Reduktion (wobei unter Wegnahme des Sauerstoffs sich zwei Arsenreste unter Doppelbindung aneinander legen) entstehende Verbindung, das gelb gefärbte, nur in Säuren lösliche Diamino-arsenobenzol,



Durch die reduzierenden Eingriffe wird der toxikologische Charakter der Substanzen erheblich geändert, und zwar hat es sich gezeigt, daß die AsO-Verbindungen stets die höchste Toxizität erreichen. Wichtig ist die relative Ungiftigkeit der Arsenoverbindung des Glycins.

## Giftigkeit der Reduktionsstufen (letale Dosen)

1. der *p*-Aminophenyl-arsinsäure
2. der *p*-Oxyphenyl-arsinsäure
3. der *p*-Glycinophenyl-arsinsäure.

	Arsinsäure (Natriumsalze)	AsO-Verbindung	Arsenoverbindung
1. NH <sub>2</sub> . . . .	1 : 200	1 : 15 000	1 : 6000
2. OH . . . . .	1 : 75	1 : 13 000	1 : 1000
3. NH(CH <sub>2</sub> .COOH)	1 : 20	1 : 1 000	1 : 70

Angegeben ist der Grad der Verdünnung, von der gerade 1 cem eine Maus von 20 g Gewicht tötet.

Diese Reduktionsprodukte zeigen nun im Reagensglas eine ganz kolossale abtötende Wirkung gegenüber den Trypanosomen. Amstärksten ausgesprochen ist diese Wirkung bei dem *p*-Oxyphenylarsenoxyd, von dem noch Lösungen von 1:10 Millionen in einer Stunde trypanosomenabtötend wirken. Wenn man nun bedenkt, daß selbst 5-prozentige Lösungen des Arsanilats kaum einen Einfluß auf die Parasiten ausüben, daß 1—2-prozentige Lösungen des *p*-oxyphenylarsinsäuren Natriums nicht imstande sind, Trypanosomen abzutöten, so ist es klar, welche kolossale Verstärkung der Wirkung, eine Verschärfung um das 100000-fache, durch die Wegnahme eines einzigen Sauerstoffatoms aus dem Arsensäurerest entsteht. Gewiß eine verwunderliche Erscheinung.

Aber noch verwunderlicher ist es, daß das Wesen dieser Erscheinung schon vor mehr als 60 Jahren beobachtet und in seiner prinzipiellen Bedeutung erkannt worden ist. Allerdings war es kein geringerer als der Großmeister Bunsen, der in seiner Arbeit über die Kakodylsäure<sup>1)</sup> aus dem Jahre 1843 sagt:

»Die Kakodylsäure bietet endlich noch eine besondere Eigentümlichkeit dar, welche in dem Wesen der organischen Zusammensetzung tief begründet zu sein scheint. Betrachten wir nämlich die unorganischen Verbindungen des Arseniks in ihren Wirkungen auf den Organismus, so tragen sie insgesamt einen pharmakodynamischen Charakter an sich, der in seinen Hauptsymptomen unabhängig erscheint von der Natur der Verbindung, in welcher sich das Metall befindet, und den wir bei den unverbundenen Oxydationsstufen sowohl, als bei ihren sauren und basischen Salzen, den wir selbst bei der Schwefelverbindung in ähnlicher Weise wiederfinden. Dieser, allen löslichen anorganischen Verbindungen des Arseniks eigentümliche Charakter geht der Kakodylsäure gänzlich ab, obwohl sie nicht weniger als

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 46, 10, 11 [1843].

71½ % Arsenik und Sauerstoff in demselben Verhältnis enthält, wie die arsenige Säure. Sie ist selbst in größeren Dosen genommen nicht im mindesten giftig.«

»Gehen wir auf den Grund dieser unerwarteten Erscheinung zurück, so bietet sich dafür nur in der Annahme eine Erklärung dar, daß die Verbindungsweise des Arsens im Kakodyl eine andere ist, als in seinen unorganischen Verbindungen. Indem es darin aufgeht, für sich einen Angriffspunkt der Verwandtschaft zu bilden, hat es zugleich seine Reaktion auf den Organismus verloren.«

Re vera sind ja in der späteren Zeit eine Reihe Analoga dafür bekannt, die für die erhöhte Wirkung der ungesättigten Radikale sprechen. Das bekannteste Beispiel ist wohl die hohe Toxizität des Kohlenoxyds gegenüber der fast indifferenten Kohlensäure. Auch in der organischen Chemie sind eine Menge derartiger Beispiele bekannt, und es handelt sich hier insbesondere um Substanzen, die doppelte und dreifache Bindungen enthalten; ich erinnere nur an die hohe Toxizität des Allylkohols, der Blausäure, des Neurins, des Acroleins und vieler anderer. Sehr interessant ist auch, daß das von Gabriel aufgefundene so eminent reaktions- und anlagerungsfähige Vinylamin, welches

später als Äthylenimin,  $\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{>NH} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$  erkannt worden ist, das Äthylamin

an Toxizität erheblich übersteigt und ganz einzig dastehende pathologische Veränderungen: Nekrosen der Nierenpapille und der ableitenden Harnwege (Blase) hervorruft, die für eine spezifische Verwandtschaft dieser Substanz zu den betreffenden Teilen sprechen<sup>1)</sup>.

Entsprechend den Reagensglasversuchen zeigt sich, daß auch in vivo die Produkte, die durch Reduktion entstanden sind, eine erhöhte abtötende Wirkung gegenüber den Trypanosomen aufweisen. So wurde konstatiert, daß von dem AsO-Produkt der *p*-Oxyphenyl-arsinsäure 1 ccm einer Lösung von 1 : 40000 bei einer trypanosomen-

<sup>1)</sup> Im Gegensatz hierzu sieht W. Straub wesentlich in den physikalischen Eigenschaften der Giftstoffe, ihrer Löslichkeit in der Wand der Zellen, ihrer Oberflächenenergie in gelöstem Zustande usw. die Ursache der Spezifität, da diese Eigenschaften die Verteilung durch Auswahl beherrschten. Ob die Gifte, nachdem sie in den Zelleib eingedrungen seien, noch eine Affinitätsättigung an reagierenden Körpern erfahren, hält Straub für fraglich und unahrscheinlich.

Auf diese der chemischen Auffassung so feindliche Vorstellung brauche ich an dieser Stelle wohl nicht einzugehen.

infizierten Maus die Parasiten sofort zum Verschwinden brachte, und das Tier 7 Tage lang vollkommen parasitenfrei machte.

Noch eine weitere große Reihe von Substanzen wurde in dieser Weise geprüft, und es ergab sich hierbei, daß die Trypanosomen-Beeinflussung mit der Wirkung im Reagensglas annähernd gleich verläuft.

Dieser Parallelismus scheint mir durchaus dafür zu sprechen, daß es sich bei der Wirkung der Derivate der Phenylarsinsäure im Tierkörper ausschließlich um Reduktionsprozesse handelt, und daß keinerlei anderweitige Vorgänge synthetischer oder anderer Art dabei interferieren.

Da man nun auf chemischem Wege zu Derivaten der Phenylarsinreihe gelangte, mit Hilfe deren man im Reagensglas die Parasiten abtöten konnte, war es sehr verlockend, in den näheren Mechanismus dieser Wirkungsaktion einzudringen. Ich bin der Ansicht, daß die wirklichen Grundfragen der Arzneimittellehre, die Frage nach der Verankerung der Heilstoffe und deren Ursachen, in dem komplizierten Getriebe der höheren Organismen kaum werden mit Sicherheit zur Entscheidung gebracht werden können, sondern daß es hier viel zweckmäßiger ist, solche Vorgänge rein zellulärer Art an einfachsten Zellen, an den Protisten zu studieren, und hierzu schienen gerade die Trypanosomen ganz besonders geeignet zu sein.

Daß die Abtötung der Trypanosomen nur bedingt sein kann dadurch, daß diese den schädlichen Stoff in sich speichern, ist ja klar ersichtlich, und man kann auch ohne weiteres folgern, daß diese Parasiten nur dann imstande sind, organische Arsensäurederivate aufzunehmen, wenn in letzteren, wie bei den Reduktionsprodukten, der Arsenrest in dreiwertiger Form vorhanden ist, während sie dem fünfwertigen Arsenrest indifferent gegenüberstehen.

Ich bin, um es vorweg zu nehmen, zu der Anschauung gelangt, daß im Protoplasma der Trypanosomen-Zellen gewisse Gruppierungen vorhanden sind, die imstande sind, sich mit dem dreiwertigen Arsenrest zu verbinden, und die ich deshalb in Anlehnung an die Terminologie der Immunitätslehre als »Arsenoceptoren« bezeichne. Es handelt sich also nach meiner Auffassung um eine chemische Absättigung, die zwischen dem Arsenoceptor und dem eingeführten reduzierten Heilstoff besteht. Natürlich ist es nicht ganz leicht, diese Anschauung in wirklich strenger Weise zu beweisen, und es war mir nur auf einem Umwege, der über die arzneifesten Trypanosomen-Stämme führte, möglich, mich diesem Ziele zu nähern. Ich darf da-

her wohl auf die Gewinnung solcher arzneifester Stämme, d. h. von in vielen aufeinander folgenden Generationen gegen das betreffende Heilmittel widerstandsfähigen Trypanosomen, mit einigen Worten eingehen.

Die Schwierigkeit der Trypanosomen-Behandlung im Experiment besteht gewöhnlich darin, daß die Mehrzahl der Mittel wohl imstande ist, die im Blut vorhandenen Parasiten zum größten Teil abzutöten, daß aber noch einzelne Keime sich der Vernichtung entziehen und dann nach mehr oder weniger langer Zeit einen Rückfall hervorrufen. Es hat sich gezeigt, daß die Trypanosomen im Verlauf solcher wiederholten gleichartigen Behandlung biologische Veränderungen eingehen, darin bestehend, daß sie nun der Wirkung des betreffenden Agens nicht mehr unterliegen. Es wurden gegen alle bisher bekannten trypanociden Agenzien arzneifeste Stämme erzielt. Ich erwähne hier:

1. Stämme, die gegen Fuchsin,
2. » » » Trypanrot,
3. » » » Arsanilat

fest sind.

Es dürfte sich dabei um eine generelle Erscheinung handeln, und es ist sehr wahrscheinlich, daß, wenn, wie zu erwarten steht, noch andere trypanosomenfeindliche Chemikalien gefunden werden, es möglich sein wird, auch gegen diese feste Stämme zu erzielen.

Die arzneifesten Stämme sind dadurch charakterisiert, daß, wenn normale Tiere mit ihnen infiziert werden, die Infektion auch durch die allergrößten Dosen des betreffenden Agens überhaupt nicht mehr beeinflußt wird und die infizierten Tiere genau zu derselben Zeit wie die Kontrolltiere den Parasiten erliegen.

In der folgenden Tabelle ist ersichtlich, wie sich ein solcher arzneifester Stamm bei Heilungsversuchen verhält. Zur Erklärung dieser Tabelle, sowie der beiden auf S. 35 und 37 sei Folgendes bemerkt: Vier Mäuse wurden mit einem Kontrolltier gleichzeitig mit gewöhnlichen Trypanosomen infiziert. An dem folgenden Tage wurde 1 ccm der angegebenen Lösung pro 20 g Maus subcutan injiziert, die  $\frac{1}{200}$ ,  $\frac{1}{100}$ ,  $\frac{1}{75}$  und  $\frac{1}{25}$  Arsacetin enthielt. Die Untersuchung auf Trypanosomen ergab an den nächsten Tagen das durch die Zeichen angezeigte Resultat, wobei Folgendes gilt:

— keine, + wenige, ++ viele, +++ sehr viele  
Trypanosomen im Blut gefunden.

Wurde dagegen die Infektion durch gegen Arsacetin feste Trypanosomen hervorgerufen, so ergab sich das in den beiden letzten Kolonnen wiedergegebene Resultat.

Acetyl-*p*-aminophenyl-arsinsäures Natrium.

Wirkung auf die Trypanosomen-Infektion bei Mäusen unter Verwendung normaler und fester Stämme.

Tag nach der Infektion	Ausgangsstamm					Fester Stamm I	
	1	2	3	4	Kontrolle	5	Kontrolle
	inf. + $\frac{1}{200}$	inf. + $\frac{1}{100}$	inf. + $\frac{1}{75}$	inf. + $\frac{1}{25}$	inf. +	inf. $\frac{1}{25}$ + $\frac{1}{25}$	inf. +
1	—	—	—	—	+++	+	++
2	+	—	—	—	tot	+++ $\frac{1}{25}$	+++
3	—	—	—	—		tot	tot
4	—	—	—	—			
5	—	—	—	—			
6	—	—	—	—			
7	+	—	—	—			
8	+++	—	—	—			
9	+++	—	—	—			
10	tot	—	—	—			
11	—	—	—	—			
12	—	—	—	—			
13	—	—	—	—			
14	—	—	—	—			
15	—	—	—	—			
180	—	geheilt	geheilt	geheilt			

Diese Änderung der Trypanosomen ist nicht vorübergehender Art, sondern vererblich. So besitzen wir einen arsanilfesten Stamm, der nun schon 350-mal durch normale Mäuse — es entspricht das ungefähr einem Zeitraum von 2—2 $\frac{1}{2}$  Jahren — hindurchgegangen ist und der seine spezifische Festigkeit durchaus bewahrt hat.

Ein weiteres Charakteristikum der Festigkeit besteht darin, daß sie spezifischer Art ist. So ist der Fuchsin-Stamm nicht nur fest gegen das Fuchsin, sondern auch gegen eine Reihe der bekannten blauen, grünen und violetten Triphenylmethanfarbstoffe, nicht aber gegen Arsenikalien und nicht gegen Trypanrot. Der Trypanrot-Stamm ist ebenfalls fest gegen eine ganze Reihe anderer Azofarbstoffe, wie z. B. das Trypanblau und das Trypanviolett, nicht aber gegen die Farbstoffe der Triphenylmethanreihe und nicht gegen Arsenikalien; und dementsprechend besitzt auch der mit Arsanilat erzeugte feste Stamm keinerlei Festigkeit gegenüber den beiden erwähnten Farbstofftypen, wohl aber gegen eine ganze Reihe von Derivaten der Phenylarsinsäure.

Der spezifische Charakter der Festigkeit besteht also darin, daß jeder Stamm nicht nur gegen einen bestimmten Stoff, sondern gegen



eine ganze chemische Klasse gefestigt ist. Diese Funktionen sind von einander unabhängig. Beweis dafür ist, daß es — allerdings mit viel Mühe und Arbeit — gelingt, auch Trypano-Somenstämme zu erhalten, die gleichzeitig gegen alle drei Klassen gefestigt sind, also Stämme von dreifacher Festigkeit. Ein solcher gegen alle drei Gruppen maximal fester Stamm ist nun für die Erkennung neuer Heilstofftypen höchst wertvoll. Erhält man z. B. irgend einen Stoff, der die normalen Trypanosomen abtötet, so braucht man diesen Stoff nur auf den dreifachfesten Stamm einwirken zu lassen, um zu erkennen, ob ein neuer Heilstofftypus vorliegt. Verschwinden bei der Behandlung mit dem neuen Präparat auch die dreifach maximal gefestigten Parasiten, so liegt ein neuer Typ vor, vermehren sie sich aber, so gehört sicher das Heilmittel zu einer der oben erwähnten drei Klassen. Es stellt also ein solcher Stamm sozusagen ein therapeutisches Sieb (»Cribrum therapeuticum«) dar, mit Hilfe dessen es gelingt, Zusammengehöriges zusammen zu ordnen, Differentes zu trennen.

Wer diese Tatsache ganz unbefangen erwägt, der wird ohne weiteres zur Einsicht geführt werden, daß diese Spezifität nur auf rein chemischem Wege durch die Absättigung bestimmter Aviditäten, die als »Chemoceptoren« kurz definiert sein sollen, beruhen kann, und daß die allgemeinen physikalischen Bedingungen: Löslichkeit in Lipoiden, Eindringen in die Zelle, usw. gar keine Rolle dabei spielen.

Es war nun von großer Wichtigkeit festzustellen, welche Vorgänge denn in dem Receptorenapparat vor sich gehen, die die erhöhte Festigkeit gegen den Arzneikörper bedingen. Am einfachsten würde es ja sein anzunehmen, daß die Parasiten ihre bindenden Gruppen vollkommen verloren hätten, da dann natürlich die Ursache der Giftwirkung und damit deren Folgen, die Intoxikation, eliminiert werden würde. Davon kann aber keine Rede sein, da die Reagensglasversuche — bei denen das trypanosomenhaltige Blut mit wäßrigen Lösungen der betreffenden Agenzien gemischt wird —, eine Abtötung der betreffenden Varietäten ergibt. Es galt also, weiter zu suchen!

Ich habe nun zur Entscheidung der Frage folgenden Versuch angestellt: Zu einem gewissen Zeitpunkt habe ich den Arsanilstamm in zwei Gruppen gegabelt, indem ich ihn einerseits durch arsanilbehandelte, andererseits durch normale Mäuse passieren ließ. Nach 165 derartigen Passagen habe ich dann diese beiden Stämme, den Normalstamm und den Arsanilstamm, vergleichend gegen Arsenikalien geprüft. A priori hätte man erwarten sollen, daß der Arsanilstamm im Laufe der Weiterbehandlung vielleicht eine Stärkung seiner Festigkeit, der Normalstamm ein Herabgehen derselben hätte aufweisen müssen. Die quantitative Ausmittlung der Resistenz zeigte aber zu meiner großen

Überraschung, daß sich diese beiden Stämme absolut gleich verhielten; es hatte der eine Stamm nichts gewonnen, der andere nichts verloren.

Die Erklärung dieser Tatsache dürfte am besten in folgender Weise zu geben sein: Der Arsanilstamm wird im Mäuseorganismus nicht im mindesten von Arsanilat und Arsacetin in seinem Wachstum gehemmt, er **reißt** also kein Arsacetin mehr an sich, und man muß annehmen, daß die Avidität der Arsenoceptoren hochgradig verringert ist. Es bleibt daher ein solches Trypanosomen trotz des den Tieren in **größter** Menge zugeführten Arsacetins hiervon selbst vollkommen frei, und es ist für sein Schicksal vollkommen belanglos, ob es in einem normalen oder in einem mit Arsacetin überschwemmten Körper sich entwickelt. Daraus erklärt sich ohne weiteres, daß die beiden Stämme sich bei der langen divergenten Passage vollkommen gleich verhalten: nichts gewonnen, nichts verloren hatten. Allerdings gilt solches nur für einen arsanilfesten Stamm, der durch die lang fortgesetzte Behandlung zu der maximalen Höhe gebracht worden ist. Im Beginn der Arsanilfestigkeit handelt es sich nur um halb feste Stämme, die nur allmählich und künstlich zu der vollen Höhe gebracht werden können.

Diese Erscheinung erklärt sich nun leicht in folgender Weise: Der Mäuseorganismus besitzt durch seine Organe eine bestimmte Anziehung für das injizierte Arsenikale, der die von seiten der Trypanosomen ausgeübte Anziehung gegenübersteht. Die Trypanosomen können sich nun gegen die Arsenikalien nur in der Weise schützen, daß die Avidität ihrer Arsanilreceptoren eine progressive Verringerung erfährt, die bei der konsequenten Fortführung der Behandlung schließlich so weit geht, daß bei der Verteilung zwischen Parasit und Organismus praktisch der Verteilungskoeffizient unendlich groß wird für den Organismus, unendlich klein für das Trypanosomen. Ist aber dieser Punkt erreicht, so ist die Festigung eine absolute geworden und kann, wie oben erwähnt, auch durch jahrelang weiter fortgeführte Behandlung nicht mehr gesteigert werden, wie wir durch Reagensglasversuche messen können. Eliminiert man die ablenkende Kraft des Organismus, indem man die Chemikalien in wäßriger Lösung auf die Parasiten einwirken läßt, so unterliegen diese noch der Wirkung der geeigneten Stoffe, aber man kann dann auch im Reagensglasversuch feststellen, wie das auch Mesnil bei antimonfesten Stämmen getan hat, daß die gefestigten Parasiten zu ihrer Abtötung weit größerer Mengen des betreffenden Chemikale bedürfen, als die gewöhnlichen Parasiten. Dies erklärt sich in einfacher Weise durch die verringerte Avidität der Receptoren, die natürlich, um zu dem zur Abtötung nötigen Sättigungszustand zu führen, eine höhere Konzentration in Anspruch nimmt.

Arseno-phenylglycin. Wirkung auf die Trypanosomen-Infektion bei Mäusen bei Verwendung normaler und fester Stämme.

Tag nach der Infektion	Ausgangsstamm						Fester Stamm I			Fester Stamm II	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Kontrolle
1	inf. + 1/1300	inf. + 1/1000	inf. + 1/750	inf. + 1/650	inf. +	inf. +	inf. + 1/750	inf. + 1/500	inf. + 1/400	inf. + 1/150	inf. +
2	+	—	—	—	+++ 1/300	+++ 1/150	—	—	—	+++	+++
3	++	—	—	—	—	tot	—	—	—	tot	+++
4	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	tot
5	tot	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	+++	—	—	—	—	+	—	—	—	—
10	—	tot	—	—	—	—	+++	—	—	—	—
11	—	—	+	—	—	—	tot	—	—	—	—
12	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—
13	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—
14	—	—	tot	—	—	—	—	—	—	—	—
150	—	—	—	geheilt	geheilt	geheilt	—	geheilt	geheilt	—	geheilt

Erklärung: Trypanosomen im Blut: — keine; + wenige; ++ viele; +++ sehr viele. Dosierung: 1 cem der angegebenen Lösung pro 20 g Maus.

Nun ist das Problem, Stoffe zu finden, die noch einen arzneifesten Stamm zu beeinflussen imstande sind, theoretisch und praktisch ein außerordentlich wichtiges. Wir haben eine sehr große Zahl von Derivaten der Phenylarsinsäure hergestellt, aber gefunden, daß dieselben gegen den Arsanilstamm vollkommen versagen! Endlich gelang es, drei Substanzen ausfindig zu machen, die noch imstande sind, innerhalb des Organismus unseren hochgradig festen Arsanilstamm abzutöten. Es müssen daher diese Verbindungen gleich wie eine Beißzange den Aviditätsrest packen!

Eine dieser Substanzen ist das Arseno-phenylglycin, mit dem wir besonders viel gearbeitet haben. Mit Hilfe dieser Arsenoverbindungen kann nun der Arsanilstamm wieder von neuem unter die Einwirkung des Arsenrestes gebracht werden, und es gelingt nun, hiervon ausgehend, eine weitere Festigung dieses Stammes zu erzielen, die schließlich so groß wird, daß auch die allergrößten Gaben diesen Stamm nicht mehr zu beeinflussen vermögen. Den so erhaltenen Stamm bezeichnen wir als Arsanilstamm II; er stellt noch eine weitere Verriingerung der Avidität gegenüber dem Ausgangsstamm, dem Arsanilstamm I, dar.

Nun ist neuerdings von Plimmer nachgewiesen worden, daß auch die Antimonverbindungen, die ja chemisch den Arsenikalien so nahe stehen, Trypanosomen abtöten! Es war daher von Interesse festzustellen, ob unser Arsanilstamm II von Antimon noch angegriffen würde. Das war der Fall, da die Parasiten unter der Behandlung mit Brechweinstein verschwanden. Als wir nun aber den Stamm II weiter mit arseniger Säure behandelten, erhielten wir eine neue Rasse, den Arsanilstamm III, der vollkommen fest war gegen Brechweinstein und Wismut, aber noch empfindlich geblieben war gegen arsenige Säure.

Wie Sie sehen, ist die Erwerbung der Arsanilfestigkeit ein außerordentlich instruktiver Vorgang, der nur so erklärt werden kann, daß die Avidität sukzessive eine Einziehung erfährt. Arsanilat, Arsacetin und hunderte verwandter Stoffe führen nicht über eine bestimmte Stufe hinaus. Soll diese noch überschritten werden, so müssen stärker wirkende Chemikalien sukzessive in Anwendung gezogen werden, also Arseno-phenylglycin, Brechweinstein, arsenige Säure. Für die Einseitlichkeit des Vorganges spricht besonders der Umstand, daß es uns unter besonderen Umständen in einem Falle gelungen ist, mit dem Arseno-phenylglycin allein eine Festigung gegenüber Tartarus stibiatus zu erzielen. Ebenso interessant ist die Tatsache, daß wir den Arsanilstamm II durch Behandlung mit arseniger Säure zu einem antimon- und wismutfesten Stamm gestalten konnten, der aber dabei doch nicht fest war gegen arsenige Säure. Erwähnen möchte ich noch,

daß es bereits früher Mesnil gelungen ist, einen arsanilfesten Stamm durch Weiterbehandlung mit Brechweinstein in einen antimonfesten Stamm überzuführen. Nach unseren Beobachtungen scheint es, daß man die allerhöchsten Grade der Festigkeit speziell gegen Antimon und arsenige Säure, wenigstens an kleinen Versuchstieren, nur erreichen kann auf einem Umwege, indem man von verschiedenen Arsanilstämmen ausgeht.

Behandlung von Mäusen mit *Tartarus stibiatus*.

Tag nach der Infektion	Fester Stamm II		Fester Stamm III	Kontrolle
1	inf.	inf.	inf. gleichz. $\frac{1}{2500}$	inf.
2	+ $\frac{1}{5000}$	+ $\frac{1}{4000}$	+ $\frac{1}{2500}$	+
3	—	—	+++	+++
4	—	—	tot	tot
5	—	—		
6	—	—		
7	—	—		
8	—	—		
9	+	+		
10	+++	+		
11	tot	+++		
12		+++		
13		tot		

1 ccm der angegebenen Verdünnung subcutan pro 20 g Maus. + wenige, +++ sehr viele, — keine Trypanosomen im Blut.

Dieses Resultat ist anscheinend ein ganz paradoxes insofern, als man erwarten sollte, daß arsenige Säure zunächst den mit ihr behandelten Stamm gegen sich selbst festigt, wird aber sofort verständlich durch die Annahme eines einzigen Receptors, der sukzessive eingezogen wird. Der erste Grad der Aviditätseinziehung tritt dadurch zutage, daß der Receptor innerhalb der Maus nicht mehr von einer großen Reihe von Derivaten der Phenylarsinsäure (wie Arsanilat, Acetylarsanilat, *p*-Oxyverbindung usw.) erreicht wird; der zweite, daß er auch nicht mehr das viel stärker wirkende Arsenophenyglycin binden kann. Noch geringere Aviditätsreste greift drittens der Brechweinstein an, während die arsenige Säure offenbar die größte Avidität hat und auf die kleinsten Residuen der Affinität noch reagiert. So kann man ohne weiteres verstehen, daß durch die Behandlung mit arseniger Säure eine weitere Einziehung des Arsenoreceptors bedingt wurde, die ihn zwar außerhalb der Aktionssphäre des Brechweinsteins und Wismuts ge-

bracht hat, die aber doch nicht ausreichte, um die Wirkung der arsenigen Säure selbst zu eliminieren.

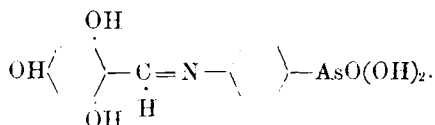
Sie werden daraus ersehen, daß offenbar von allen Agenzien die arsenige Säure diejenige ist, gegen die es am allerschwersten sein muß, feste Stämme zu erzielen. Schou Löffler hat erwähnt, daß im Gegensatz zum Arsauilat Trypanosomen bei Verwendung von arseniger Säure nicht fest werden, und wir haben uns bis jetzt noch vergeblich bemüht, bei der Maus Festigung gegen arsenige Säure zu erzielen. Verständlich werden aber alle diese Tatsachen nur unter der Annahme, daß in dem Trypanosomen ein bestimmter Receptor existiert, der dreiwertiges Arsen einerseits, die ihm nahe stehenden Metalloide, Antimon, Wismut usw., andererseits zu binden vermag.

Weiterhin ist es mir und Röhl gelungen, auch für ein zweites Heilmittel, das Fuchsin, den strengen Nachweis zu erbringen, daß hier ebenfalls spezifische Chemoceptoren in Aktion treten, und ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß auch die anderen Heilstoffe in ähnlicher Weise durch bestimmte chemische Gruppierungen, Chemoceptoren, an die Trypanosomen verankert werden. Es ist mithin die Ursache des distributiven Momentes für die Trypanosomen-Heilstoffe festgelegt, aber das Rätsel der Gesamtwirkung ist mit dieser Aufstellung noch nicht erschöpft.

Wenn ausschließlich die Verankerung des an einen Phenylrest gebundenen dreiwertigen Arsens das Ausschlaggebende der Heilwirkung dieser Klasse darstellte, so könnte man erwarten, daß vielleicht die Phenylarsinsäure als solche, resp. deren Reduktionsprodukte — Phenylarsenoxyd und Arsenobenzol — die einfachsten und daher die besten Behandlungsstoffe darstellen müßten. *Re vera* ist dies nicht der Fall. Es hat sich vielmehr gezeigt, daß die verschiedenartigen, an den Rest der Phenylarsinsäure in *p*-Stellung gebrachten chemischen Gruppierungen einen bestimmenden Einfluß sowohl auf die Giftigkeit, als auch auf die therapeutische Wirkung ausüben. So sind Reste, welche die Heilwirkung begünstigen, die Amino- und die Oxygruppe, während die Substituierung der Aminogruppe durch Alkyle in entgegengesetzter Richtung wirkt. Manche Tatsachen sprechen dafür, daß diese begünstigende Wirkung der zweiten Gruppierung ebenfalls auf ein chemisches Verankerungsprinzip der betreffenden Gruppe zurückzuführen ist.

Ich darf vielleicht hier einige Beobachtungen anführen. — Behandelt man saure Arsanil-Lösungen mit Phloroglucin-aldehyd, so erhält man einen intensiv gefärbten, braun-orangelgelben Farbstoff, der, im Gegensatz zu den meisten Aldehydverbindungen, offenbar durch den

Einfluß der beiden orthoständigen Hydroxylgruppen spaltenden Eingriffen gegenüber sehr stabil ist:



Diese Verbindung ist imstande, Mäuse, die mit Trypanosomen infiziert sind, von ihnen zu befreien. — Da sich nun ergeben hatte, daß Mäuse, die mit diesem Farbstoff injiziert waren, viele Wochen lang ihre Färbung behielten, also das therapeutische Agens nicht unterschieden, schien es leicht möglich, daß man durch eine einzige Injektion den Tieren eine länger währende Immunität gegen spätere Infektion verleihen könnte. Diese Erwartung war um so naheliegender, als eine vorhergehende Injektion von gewissen Produkten, z. B. des Arsenophenylglycins zwei, drei, ja noch mehr Tage gegen spätere Infektion Schutz verlieh. — Das Resultat fiel aber wider Erwarten ganz anders aus, indem schon 24 Stunden nach der Injektion eine Infektion mit Trypanosomen sofort anging und in der üblichen Weise ohne jede Verzögerung verlief. Wir müssen daher annehmen, daß in diesem Falle die definitive Verteilung des arsenhaltigen Stoffes im Organismus der Maus in ganz anderer Weise vor sich ging, und zwar, daß sie nicht vermittels des Arsenrestes, sondern durch seine chromophore Gruppierung veranlaßt sei. Dafür sprach auch der Umstand, daß auch die Kondensation des Phloroglucinaldehyds mit *p*-Aminobenzoessäure zu einer ähnlich gefärbten Verbindung führte, die genau dasselbe Verhalten im Tierkörper zeigte, wie die arsenhaltige Substanz.

Es ist fernerhin Hrn. Dr. Benda gelungen, aus Kombination von Tetramethyldiamino-benzhydrol mit *p*-Oxy-phenylarsinsäure und durch Oxydation der entstandenen Leukobase einen arsenhaltigen Triphenylmethanfarbstoff herzustellen. Derselbe entsprach vollkommen einem sulfonierten Farbstoff, und es ergab sich hier das sehr eigentümliche Resultat, daß die Anwesenheit des Arsensäurerestes genau wie die eines banalen Säurerestes eine deutlich entgiftende Funktion ausgeübt hatte. Eine therapeutische Beeinflussung von Trypanosomen war durch diesen Farbstoff überhaupt nicht zu erreichen. Wir werden daher nicht fehl gehen, wenn wir auch in diesem Falle annehmen, daß der haptophore Farbkomplex, nicht derjenige des Arsenmoleküls, die Distribution bedingt habe.

Ich hatte mir weiterhin aus bald ersichtlichen Gründen durch Kombination von Acetylaceton mit Arsanilsäure die entsprechende Dimethylpyrrol-Verbindung herstellen lassen. Diese von

Hrn. Dr. Schmitz hergestellte Verbindung erwies sich im Tierversuch 20—30-mal giftiger bei fehlender therapeutischer Wirkung. Dagegen trat ein neues Akzidens ein, darin bestehend, daß durch Behandlung mit diesem Stoff in kleinen Dosen, sowohl bei der Maus als auch bei Ratten und Meerschweinchen ein schwerer, tödlich verlaufender Ikterus (Gelbsucht) auftrat. Am einfachsten erklärt sich dieses dadurch, daß in der Leber, welche an erster Stelle die Verarbeitung von Stoffwechselprodukten, wie Urobilin, Bilirubin, Hydrobilirubin usw., zu besorgen hat, Gruppierungen vorhanden sind, die eine besondere Verwandtschaft zu Pyrrolresten haben und diese daher an sich reißen. So würde also das eingeführte Pyrrolarsanilat mit Hilfe seines Pyrrolrestes *primo loco* in der Leber verankert werden und dabei in diesem Organ vorwiegend sich konzentrieren, um dann durch eine nachträgliche Vereinigung mit den in der Leber vorhandenen Arsenreceptoren seine definitive schädliche Wirkung in Aktion treten zu lassen. Es würde also in diesen und anderen Fällen sich um eine zweifache Verankerung handeln, die an den beiden funktionierenden Gruppen des Komplexes stattfindet<sup>1)</sup>. Solche Doppelverankerungen wären ja, wenn man eine starre Beschaffenheit des Leber-Protoplasmas annehmen wollte, außerordentlich schwer verständlich, sind aber leicht erklärlich, wenn man das Leber-Protoplasma als ein Aggregat kleinster gegeneinander verschiebbarer Partikelchen auffaßt.

Die ersten Denker der Biologie, wie Darwin, Spencer, de Vries, Wiesner, Roux, nehmen an, daß in der Zelle isolierte, elementare Lebenseinheiten vorhanden sind, die von Darwin als »Keimchen« oder »Gemmulae«, von Spencer als »biologische Einheiten«, von de Vries als »Pangene«, von Weißmann als »Biophoren« und neuerdings von Hertwig als »Bioblasten« bezeichnet sind. In seinem Handbuch äußert Hertwig:

»Wie Pflanze und Tier sich in Milliarden und aber Milliarden von Zellen zerlegen lassen, so ist die Zelle selbst wieder aus sehr zahlreichen elementaren Lebenseinheiten aufgebaut, die unter dem mikroskopisch Sichtbaren liegen, von einander chemisch verschieden sind . . . . .«

<sup>1)</sup> Die Annahme, daß bestimmte Substanzen von zwei und mehr differenten Chemoceptoren verankert werden, ist natürlich auch für die Deutung der bei der Gewinnung arzneifester Stämme auftretenden Erscheinungen von Wichtigkeit. Es ist wahrscheinlich, daß hierbei die Aviditätsverminderung sich an beiden Receptorenarten abspielen kann. So würde es sich erklären, daß *ceteris paribus* eine gegen eine bestimmte Substanz, z. B. das Arsenophenylglycin, gefestigte Rasse gegenüber dem Festigungsstoff das Optimum der Resistenz aufweist.



Wie Sie sehen, ist das Wesentliche der Bioblasten darin zu sehen, daß sie chemisch unter einander verschieden sind, und es ist deshalb außerordentlich leicht möglich, daß verschiedene Bioblasten Träger verschiedener Receptoren sein können. Wenn also, um bei dem Beispiel des Pyrrolarsanilats zu bleiben, in der Leberzelle zahlreiche Bioblasten den Pyrrolreceptor, andere, weniger zahlreiche den Arsenreceptor an sich tragen, so würde zunächst die primäre Verankerung der Substanz in der Leberzelle mit Hilfe der Pyrrolreceptoren erfolgen und dann secundo loco der frei gebliebene Arsenrest sich nach der Reduktion mit den Arsenreceptoren verbinden. Die Voraussetzung dieser nachträglichen Bindung ist aber darin zu sehen, daß die Bioblasten innerhalb der Zelle nicht festliegen, sondern in steter Bewegung sich befinden. Eine solche Bewegung ist aber das Charakteristikum kleinster Einzelteile, das seinen sichtbaren Ausdruck in der sogenannten »Brownschen Molekularbewegung« findet. Es würde also ein wesentlicher Teil der Fixierung und der damit zusammenhängenden Giftwirkung darin zu sehen sein, daß durch einen Stoff mit zwei verankerungsfähigen Gruppen verschiedenartige Bioblasten mit einander verankert und durch die chemische Kette an einander gekoppelt werden. Selbstverständlich können verschiedene Substanzen drei und mehr, ja eine ganze Anzahl haftfähiger Gruppen besitzen, und dementsprechend können dann größere Bioblastenkomplexe sich bilden. Dies dürfte besonders bei komplizierteren Verbindungen, Alkaloiden, Farbstoffen eintreten, die eine größere Zahl reaktionsfähiger Gruppierungen besitzen.

Es ist wohl selbstverständlich, daß abgesehen hiervon auch eine Schädigung des Bioblasten, der Träger der betreffenden Gruppe ist, durch den verankerten Rest selbst erfolgen kann. Hierfür kann wohl der Umstand angeführt werden, daß auch die arsenige Säure an und für sich stark schädigende Wirkungen auslöst, die dafür sprechen, daß der gebundene Arsenrest auf das betreffende Substrat deletär einwirkt.

Über die Art und Weise, in welcher die Chemoceptoren mit den entsprechenden Stoffen sich verbinden, ist es natürlich sehr schwer, präzise Ansichten zu äußern. Eine der wichtigsten Funktionen der Chemoceptoren ist die Regelung des Sauerstoffhaushaltes der Zelle. Vor 20 Jahren hatte ich in meinem »Sauerstoffbedürfnis« schon angenommen, daß zu diesem Zweck in der Zelle besondere Gruppierungen vorhanden sind. Ich hatte auch angenommen, daß diese nicht wie das Hämoglobinmolekül den freien Sauerstoff als solchen aufnehmen, sondern daß es sich um eine indirekte Aktion handle: ich hatte damals angenommen, daß im Protoplasma zwei konjugierte

Gruppen, die sich bei der Oxydation durch Wasserstoffentziehung unter einander binden, bei der Reduktion durch Hydrierung wieder offen in Aktion treten, und hatte als Analogie für diese Vorstellung das Beispiel Hydrochinon und Indigweiß angeführt. Über die Natur dieser Gruppen wußte ich nichts Spezielles, und es ist erst neuerdings Heffter gelungen, es wahrscheinlicher zu machen, daß es sich hierbei nicht um Hydroxyle, sondern um »Sulphydrylgruppen« handle.

Über die Natur der anderen Chemoreceptoren sich Vorstellungen zu bilden, ist natürlich nicht leicht; wenn wir aber bedenken, wie leicht bestimmte Gruppierungen der Metalle imstande sind, komplexe Verbindungen zu bilden, wenn wir sehen, daß die Oxyde des Arsens und Antimons mit Weinsäure, Gallussäure und einer großen Reihe von orthoständigen Hydroxylgruppen Verbindungen eingehen, so wird man annehmen können, daß vielleicht solche orthoständigen Hydroxyl- oder Sulphydrylgruppen durch geeignete Bedingungen befähigt sein können, als Metallreceptoren zu fungieren. Für die basischen Produkte würde es vielfach genügen, die Fixation mit der Analogie eines schwer löslichen Salzes in Verbindung zu bringen, zumal da wir eine ganze Reihe von Säuren kennen, z. B. die Überschwefelsäure, Pikrinsäure, dann auch die Gerbsäure, Lanuginsäure, Gallensäure, die unter geeigneten Reaktionsbedingungen basische Farbstoffe schon in großen Verdünnungen auszufällen imstande sind. Würde also im Zellverbaude ein solcher basenfällender Komplex vorhanden sein, so würde er vollkommen ausreichen, um eine Lokalisation basischer Substanzen auf chemischem Wege zu vermitteln. Speziell beim Methylenblau, welches durch seine vitale Nervenfärbung gekennzeichnet ist, möchte ich darauf aufmerksam machen, daß es Bethe gelungen ist, in der Fibrillensäure ein solches Substrat für die Fixation des Methylenblaus aufzufinden.

Auf weitere Beispiele glaube ich Verzicht leisten zu können, da dieselben doch nicht aus Mangel einer Analyse das Wesen der Sache aufklären können und die angegebenen Tatsachen wohl genügen, um die chemische Funktion der Chemoceptoren wenigstens verständlich zu machen.

Im Gegensatz zu den Vorgängen an den viel komplizierter gebauten Receptoren, die bei den Toxinen in Aktion treten und die in einer übermäßigen Neubildung dieser Elemente und Abstoßung in das Blut bestehen, scheint bei den viel einfacher gebauten Chemoceptoren nur eine Aviditätsverschiebung der betreffenden Receptoren einzutreten, deren Beweis im Vorhergehenden wohl erbracht ist. Diese Verringerung der Avidität ist kein plötzlicher Vorgang, sondern sie erfolgt nur ganz allmählich, Schritt für Schritt. Sie ist abhängig von

der Dauer der Einwirkung und insbesondere von der chemischen Art der verwandten Substanzen. Eine vollkommene Vernichtung des Receptors scheint aber bei den Chemoceptoren nicht möglich zu sein und ist auch nach biologischen Gesetzen nicht zu erwarten. Selbstverständlich stehen die Chemoceptoren in harmonischer Abhängigkeit von der Konstitution des Protoplasmas; so lange dieses sich nicht ändert, bleibt der chemoreceptorische Apparat ebenfalls unverändert. So haben wir z. B. zwei Trypanosomenstämme im Laboratorium: der eine von ihnen wird durch Trypanrot leicht abgetötet, während der andere ihm gegenüber einen erheblichen Widerstand leistet. Diese Eigenschaft haben diese Stämme, die in der Zeit wohl über tausendmal durch Mäuse passiert worden sind, bis heute noch vollkommen unverändert bewahrt. In gleicher Weise darf ich hier auch wohl unseren Arsanilstamm anführen, der jetzt nach über 350 Normalpassagen noch seine einmal erworbene Eigenschaft unverändert besitzt.

Daß man mit dem spezifischen Heilstoff die Chemoceptoren ändern kann, das ist ja selbstverständlich und nicht wunderbar; aber es scheint auch, daß der chemoceptorische Apparat eine Änderung erfahren kann, wenn man die Konstitution des Protoplasmas modifiziert. So gelingt es z. B. dadurch, daß man die Trypanosomenstämme zwingt, unter anderen Lebensbedingungen sich zu vermehren, in kurzer Zeit eine Änderung der Trypanrot-Empfindlichkeit, die sonst durch Jahre hindurch konstant ist, herbeizuführen.

Der Nachweis derartig isolierter und verschiedenartiger Receptoren ist nun biologisch und therapeutisch nach manchen Seiten hin von Interesse. So möchte ich an erster Stelle erwähnen, daß in dieser Verschiedenheit die Möglichkeit gelegen ist, gleichzeitig Parasiten an verschiedenen Stellen anzugreifen. Und diese Verschiedenheit der Angriffspunkte scheint eine wertvolle Grundlage der Kombinations-therapie, die in der alten Medizin eine zu große Rolle spielte, die aber in der neueren Therapie nach meiner Ansicht zu sehr in den Hintergrund gedrängt ist, darzubieten.

Ein Teil der trypanosomenfeindlichen Mittel, um bei diesem Beispiel zu bleiben, entfaltet — wie das Trypanrot, das Arsanil, — im Tierexperiment seine Wirkung häufig erst in Dosen, die an der Grenze der Erträglichkeit stehen. Es ist nun die Möglichkeit gegeben, durch Wahl geeigneter Mittel — z. B. Trypanrot und ein Arsenikale —, die derart beschaffen sind, daß sie auf das Trypanosomen konvergieren, aber in der Lokalisation und in der Wirkung auf die verschiedenen Systeme des Organismus divergieren, den Heilerfolg günstiger zu gestalten, indem man von jeder der beiden Komponenten nur eine nicht mehr gefährliche Dosis zu geben braucht. Für solche Kombinations-

wirkung wird man im allgemeinen Vertreter verschiedener therapeutischer Klassen auszusuchen haben. Man wird nicht Fuchsin, Methylgrün, Methylviolett mit einander kombinieren, sondern man wird aus der Farbstoffreihe des Triphenylmethans das Optimum auszusuchen haben und mit diesem optimalen Farbstoff einen ebenfalls optimalen Vertreter einer anderen Gruppe zu kombinieren versuchen. Allerdings soll hiermit die Möglichkeit, Vertreter der gleichen Gruppe mit einander zu kombinieren, durchaus nicht ausgeschlossen sein, sondern es scheint eine solche Kombination nach den Erfahrungen von Löffler über die Kombination von Arsanilat und arseniger Säure bei der Behandlung von Meerschweinchen-Infektionen, und nach den entsprechenden Versuchen von Laveran und Uhlenhuth an Meerschweinchen und Pferden, sich in der Praxis zu bewähren.

Die Erklärung dieser Tatsache ist nach dem Vorausgesagten nicht schwer. Die arsenige Säure wäre ja wegen ihrer großen maximalen Verwandtschaft zum Arsenreceptor wohl diejenige, die an erster Stelle imstande wäre, die Trypanosomen abzutöten. Leider ist aber im allgemeinen die arsenige Säure viel zu giftig, um in den für die Sterilisation des Tieres notwendigen Dosen verwendet zu werden. Man kann annehmen, daß der ungenügende Effekt des Arsanilats, Arsacetins und verwandter Stoffe darin besteht, daß vielleicht nicht alle Parasiten des Blutes die gleiche Avidität besitzen, sondern daß einzelne Exemplare vielleicht nur durch einen Zufall ausnahmsweise eine geringere Verwandtschaft haben, die dieselben der Wirkung des Arsanilats entzieht und daher die Heilung, i. e. eine vollkommene Sterilisation des Tieres, vereiteln kann. Gibt man nun gleichzeitig die viel tiefer packende arsenige Säure, so kann diese sich an den letzten Rest der von dem Arsanilat nicht beeinflussbaren Parasiten heranbegeben und diese zur Abtötung bringen.

Eine weitere Rolle scheinen die Receptoren bei dem Antagonismus der Gifte zu spielen, Verhältnisse, die ja Hans Meyer besonders eingehend beleuchtet hat. Er geht hier von der ganz meinen Darstellungen entsprechenden Annahme aus, daß diese sogenannten Antagonisten einen »gemeinsamen, das heißt den genau gleichen Angriffspunkt« haben, daß sie aber je nach der vorgenommenen Verbindung in verschiedener Weise, lähmend oder erregend, wirken. Im Sinne meiner Anschauung würden wir also sagen, daß diese Antagonisten eine identische verankerungsfähige Gruppe besitzen, die an dem gleichen Chemoceptor angreift, daß aber die sekundären toxophoren Gruppierungen entgegengesetzte Funktionen ausüben. Hans Meyer folgert daraus, daß für die betreffenden Antagonisten eine gleichartige, reversible Reaktion, das heißt eine labile Verbindung irgend welcher Art mit dem gemeinsamen Substrat der lebenden Zelle, anzunehmen ist,

wobei je nach dem Vorwiegen des einen oder des anderen Antagonisten in der Zellfunktion mehr die Lähmung oder die Erregung vorwiegen kann.

Um in den Antagonismus von Alkaloiden, so z. B. zwischen dem ähmenden Atropin und dem erregenden Pilocarpin, zwischen dem ähmenden Curare und dem erregbarkeitsteigernden Physostigmin, einzudringen, braucht man nur anzunehmen, daß die Verbindung zwischen dem Chemoceptor und dem Alkaloid nicht von fester, synthetischer Art ist, sondern locker und reversibel ist. Ist doch »in fast allen akuten Vergiftungen die Giftbindung lösbar, so daß schon durch die Umspülung mit giftfrei gewordenem Blute die Zelle allmählich wieder entgiftet, das Gift aus ihr gleichsam ausgewaschen wird und der normale Zustand ohne weiteres einsetzt. Tritt dann an Stelle des indifferenten reinen Blutes aber ein mit Gegengift beladenes, d. h. mit einem Stoffe, der zu den ergriffenen Organbestandteilen die gleichartige Affinität hat, wie das erste Gift, so muß das Gift direkt verdrängt, die Entgiftung natürlich noch beschleunigt werden und die erregende antagonistische Wirkung des nun an die Stelle des lähmenden Stoffes getretenen Gegengiftes zur Geltung kommen.«

Auch in viele andere dunkle Probleme der Biologie dürfte die Auffassung von bestimmten Chemoceptoren, und insbesondere der Nachweis, daß dieselben Schwankungen der Verwandtschaft zeigen können, Aufhellung bringen. Insbesondere wäre es nicht ausgeschlossen, daß das Gebiet der Überempfindlichkeit gegenüber chemischen Stoffen, z. B. gegen Antipyrin, darin zu suchen wäre, daß bei den betreffenden Individuen die spezifischen chemischen Receptoren gegenüber anderen Gebieten des Körpers eine maximale Erhöhung der Avidität erfahren hätten. Wenn wir z. B. sehen, daß in bestimmten Fällen von Antipyrin-Idiosynkrasien nur eine kleine bestimmte Stelle der Hautoberfläche in krankhaften Zustand gerät, so würde eine Häufung und höhere Avidität der spezifischen Antipyrin-Receptoren gerade an dieser Stelle die Erscheinung leicht erklären, indem natürlich mit Hilfe dieser Funktion eine Konzentration des Antipyrins gerade an diesem Fleck erfolgen mußte.

Nun, meine Herren, ich will Sie nicht länger mit weiteren Details dieser komplizierten Frage aufhalten. Es war nur mein Bestreben, Ihnen zu zeigen, auf welche Grundlagen die Chemotherapie zurückzuführen ist. Nach meiner Ansicht muß jede wahre Therapie, wie immer betont, distributiven Charakter haben. Aber mit Organotropie ist eben doch nur ein Teil unserer Aufgabe gelöst. Wir müssen uns bemühen, näher in das Wesen des Prozesses einzudringen, und de sedibus et causis pharmacorum Einsicht zu gewinnen. Zu diesem

Zweck müssen wir aber die Zelle selbst noch weiter in eine Zahl isolierter Partialfunktionen, für die ich die Bezeichnung »Chemoceptoren« wäble, differenzieren, die die Wirkung der Pharmaka auf den Zelleib vermitteln. Daß es sich hier um unabhängige und selbstständige Funktionen handelt, das zu beweisen war der Hauptzweck meiner Mitteilung.

Auf Grund jahrelanger Erfahrung im Laboratorium glaube ich wohl die Hoffnung aussprechen zu dürfen, daß bei ruhiger Verfolgung des von mir skizzierten Weges ein sicherer Fortschritt möglich sein wird. — Der zuerst beim Trypanrot erbrachte Nachweis, daß es überhaupt möglich ist, einen von Trypanosomen infizierten Organismus zu sterilisieren; der weitere Nachweis anderer Stoffe von differenter Wirksamkeit; die Aufklärung der Konstitution des Atoxyls und die hierdurch bewiesene Möglichkeit, das Arsengebiet in ausgedehnter Weise synthetisch zu bearbeiten; die Erkenntnis, daß nur der dreiwertige Arsenrest die Zelle beeinflussen kann; die Existenz der arzneifesten Stämme — — — — das alles sind Tatsachen, die von jeder Theorie unabhängig sind. Ebenso glaube ich, die Anwesenheit von bestimmten Chemoceptoren und ihre biologische Variation wahrscheinlich gemacht zu haben!

Auch nach der mehr praktischen Seite hin haben wir auf Grund der theoretischen Arbeiten ganz erhebliche Fortschritte zu verzeichnen gehabt, indem wir in dem Arsenophenylglycin einen Stoff ausfindig gemacht haben, der im Tierversuch geradezu Ideales leistet, da es, genau genommen, gelingt, bei jedem Versuchstier und bei jeder verwandten Trypanosomenart mit einer einzigen Injektion Heilung herbeizuführen. Ich habe Hunderte und Tausende solcher Versuche angestellt und zeige Ihnen hier die Photographie eines Kaninchens, das in schwer krankem Zustande behandelt und durch eine einzige Injektion der Heilung zugeführt worden ist. Zu genau denselben Resultaten gelangte Prof. Wendelstadt bei Ratten und Stabsarzt Dr. Schilling bei Pferden und Hunden. Wenn man bedenkt, wie schwer es schon ist, ein Zimmer zu sterilisieren, wieviel schwieriger die Aufgabe noch wäre, wenn das Zimmer nicht leer, sondern mit allerhand Materialien vollgepropft wäre, und wenn außerdem noch die Kondition gegeben wäre, daß die Wände und die Materialien lebender Art sind, wird Ihnen die Schwierigkeit dieser Aufgabe klar sein. Die Natur löst diese Aufgabe in einfachster Weise durch die Bildung von Antikörpern, aber für die Chemotherapie ist die Aufgabe sehr schwierig. Im allgemeinen ist dieser Zweck nur erreicht worden — und ich erinnere hier an die Chinin-Bekämpfung der Malaria, die Behandlung der Schlafkrankheit durch Robert Koch, und die vielen Tierversuche — durch einen längeren Behandlungsturnus, der der Tyndallschen

fraktionierten Sterilisation entspricht. Aber das, was ich als »Therapia sterilisans magna« bezeichne, eine vollkommene Sterilierung des Organismus mit einem Schlage, das ist bisher nur den wenigsten und nur in vereinzelt Fällen gelungen.

Durch das Arsenophenylglycin ist, wenigstens bei Trypanosomen, diese Aufgabe im Tierversuch in genereller Weise gelöst. Selbstverständlich lassen diese Versuche keinen Schluß zu auf die Verwendung am Menschen, da hier so viel störende Momente: spezifische Überempfindlichkeit und die degenerativen Charaktere bei einzelnen Individuen, insbesondere bei solchen, die eine latente Schädigung bestimmter lebenswichtiger Organe aufweisen, die Aufgabe so außerordentlich erschweren. Aber nach den Fortschritten, die im Tierexperiment sukzessive gemacht worden sind, darf man doch hoffen, daß das im Tierversuch Erreichte auch schließlich beim Menschen glücken muß! Und wenn selbst diese eine Substanz, das Arsenophenylglycin, das sich bis jetzt bei den Tierversuchen am meisten bewährt hat, in der menschlichen Therapie nicht die Erwartung erfüllen sollte, so ist doch der Weg klar gezeigt. Wir dürfen dem Organismus nicht mehr die Mühe der Reduktion überlassen, sondern müssen diese Arbeit schon in der Retorte zuwege bringen! Wir müssen durch Einführung geeigneter Gruppierungen die Giftigkeit solcher Verbindungen verringern und aus der Zahl der Substanzen diejenigen aussuchen, die durch eine maximale Verwandtschaft zu den Arsenreceptoren ausgezeichnet sind. Das ist der uns vorgezeichnete Weg! Hierbei werden wir aber auf die Beihilfe der chemischen Forschung immer mehr angewiesen sein, und ich hoffe, daß diese Union von Chemie und Therapie die wertvollsten Resultate zeitigen wird. In diesem Sinne möchte ich noch einmal für die ehrenvolle Aufforderung, an dieser Stelle zu sprechen, meinen Dank aussprechen.

### 3. Hans Th. Bucherer:

#### Über den Mechanismus der Kupplungsreaktion.

(Eingegangen am 1. Dezember 1908.)

Unter obigem Titel veröffentlichten die HHrn. Otto Dimroth und Max Hartmann im letzten Heft (Nr. 16) der »Berichte«, S. 4012 ff., eine sehr bemerkenswerte Abhandlung, aus der hervorgeht, daß bei der Einwirkung von Diazoverbindungen auf gewisse aliphatische bzw. fettaromatische Ketoverbindungen, die die Fähigkeit besitzen, nach der Enolformel zu reagieren, *O*-Azoverbindungen entstehen, die unter