Die Grundlagen für eine Therapie der Schlafkrankheit.¹⁾

Von Dr. E. Reichenow, Schlafkrankenlager Ajoshöhe, Kamerun.

Die neueren Versuche, in der Therapie der Schlafkrankheit einen Fortschritt zu erzielen, bewegen sich im allgemeinen in der Richtung, Präparate zu finden, die den gebräuchlichen Mitteln in der Wirkung auf die Trypanosomen überlegen sind. Ich möchte in diesen Zeilen nachweisen, aus welchen Gründen diese Richtung nicht zum Ziele führen kann, und möchte auf die Wege hindeuten, die sich für die Therapie ergeben, wenn wir uns über die Beziehungen des Trypanosoma gambiense zum menschlichen Körper, sowie über die Art der Beeinflussung der Trypanosomen durch therapeutische Mittel Klarheit verschaffen.

Die Untersuchungsergebnisse werden zusammen mit anderen, nicht in diesen Zusammenhang gehörigen, in einigen späteren Arbeiten ausführlich dargestellt werden.

Die am Schlusse erwähnten therapeutischen Versuche wurden von Herrn Oberarzt Dr. Falb und mir gemeinsam ausgeführt. Auch bei den übrigen Arbeiten wurde ich von dem genannten Kollegen in wesentlicher Weise unterstützt.

Naturgemäß stellen einige der hier mitgeteilten Tatsachen lediglich Bestätigungen älterer Befunde dar; auf das gesamte Schrifttum kann jedoch in dieser Zusammenfassung nicht eingegangen werden, dies bleibt den ausführlichen Arbeiten vorbehalten. Nur dort, wo ich Angaben mache, die nicht auf eigenen Beobachtungen beruhen, werden Literaturhinweise gegeben.

Es ist bekannt, daß die Trypanosomen im Blute des Menschen ein periodisches Auftreten zeigen. Diese Schwankungen gehen jedoch nicht in der Weise vor sich, daß auf eine allmähliche Vermehrung der Trypanosomen eine ebenso allmähliche Verminderung bis zum völligen Verschwinden folgt, sondern die Trypanosomen nehmen zu an Zahl bis zu einem Höhepunkt, um dann ganz plötzlich aus dem Blute zu verschwinden. Wie die eingehende Blutuntersuchung im kritischen Zeitpunkte ergibt, beruht dieses Verschwinden darauf, daß die Trypanosomen an Ort und Stelle unbeweglich werden, absterben und zur Auflösung gelangen. Irrtümlich ist dagegen die Annahme, daß sie sich in die Drüsen oder in die inneren Organe zurückziehen. Die Ursache des Absterbens ist augenscheinlich in einer von Zeit zu Zeit im Blute stattfindenden Ausbildung wirksamer Abwehrstoffe zu suchen. Im Zusammenhange mit diesem Befunde zeigt die Fieberkurve des Kranken ihren Höhepunkt gewöhnlich nicht zu der Zeit, wenn die Trypanosomen am zahlreichsten sind, sondern kurz nach ihrer Auflösung. Die erhöhte Temperatur erklärt sich somit aus der Wirkung der bei der Zerstörung der Trypanosomen frei werdenden Gifte.

¹⁾ Das am 23. V. abgesandte Manuskript ist am 3. X. bei der Redaktion eingegangen.

Rein theoretisch betrachtet, erscheint es nicht ausgeschlossen, daß die Reaktion des Blutes in manchen Fällen zu einer völligen Vernichtung der Parasiten führen könnte. Für das Vorkommen einer Selbstheilung der menschlichen Trypanosomiasis fehlen aber vorläufig die Beweise. In allen fortlaufend untersuchten Fällen hat sich vielmehr gezeigt, daß nach einem gewissen Zeitraum die Trypanosomen, zunächst spärlich, im Blute wieder nachweisbar werden, um dann an Zahl weiter zuzunehmen. Ein Bruchteil der Trypanosomen entgeht also jedesmal der Vernichtung und breitet sich von neuem im Blute aus. Vielleicht handelt es sich hierbei um Trypanosomen, die bei dem Aufenthalt in Drüsen von der im Blute einsetzenden Reaktion weniger angegriffen werden; denn im Drüsen-saft sind die Trypanosomen bekanntlich vielfach auch zu einer Zeit nachweisbar, wo sie im Blute hierzu nicht zahlreich genug sind.

Die Virulenz der Trypanosomen schwächt sich in bezug auf den Körper des Wirtes im Verlaufe der Infektion etwas ab. Die einzelnen Vermehrungsperioden folgen bei frischeren Infektionen in der Regel schneller aufeinander als bei vorge-rückten.

Dieses typische Bild des Verlaufes der Trypanosomen-infektion im Blute kommt nicht in allen Fällen klar zum Ausdruck. Wenn die Abwehrwirkung im Blute eines Kranken nur schwach ist, führt die Zerstörung manchmal nicht zum Verschwinden aller Parasiten. Das Gleiche kann der Fall sein, wenn die Trypanosomen im Blute überhaupt sehr zahlreich sind, ein Umstand, der manchmal auch mit der mangelhaften Reaktion des Blutes im Zusammenhange steht. Umgekehrt können die Trypanosomen im Blute so spärlich sein, daß bei der Untersuchung des Blutes der allmähliche Anstieg bis zum plötzlichen Verschwinden nicht zum Ausdruck kommt.

Bekanntlich finden wir kurz vor dem Tode des Kranken meist keine Trypanosomen im Blute. Dieser Befund erklärt sich aus dem oben Gesagten. Denn wie sich daraus ergibt, werden die stärksten Anforderungen an den Körper immer in solchen Augenblicken gestellt, wo die Toxine der zerstörten Trypanosomen frei werden. Geht also die Widerstandskraft des Körpers zu Ende, so wird sie gerade in einem solchen Zeitpunkt völlig versagen. In den seltenen Fällen, in denen wir bei Sterbenden Trypanosomen finden, pflegen sie dagegen gerade außergewöhnlich zahlreich zu sein, so zahlreich, wie man sie sonst nur in Versuchstieren findet. In diesen Fällen ist dem erschöpften Körper bereits mehrere Tage vor dem Tode die Fähigkeit zur Reaktion gegen die Parasiten verloren gegangen, sodaß diese sich in einem Maße weiter vermehren können, wie es normalerweise der menschliche Körper nicht zuläßt.

Anscheinend zu sehr verschiedenen Zeiten, in der Regel aber wohl nicht vor Ablauf mehrerer Monate nach der Infektion, treten die ersten Trypanosomen aus dem Blute in die Zerebrospinalflüssigkeit des Menschen über. Mit dem Augenblicke dieses Uebertritts wird die Trypanosomiasis des Blutes zur Schlafkrankheit. Diese Tatsache hat nicht nur theoretische Wichtigkeit, sondern sie ist, wie wir sehen werden, von ausschlaggebender Bedeutung für Therapie und Prognose.

Die von mir angewandte Methode zur Untersuchung der Lumbalflüssigkeit (die sehr zahlreichen Punktionen wurden von Oberarzt Falb ausgeführt) ermöglicht eine ziemlich genaue Feststellung des zahlenmäßigen Auftretens der Trypanosomen im Liquor. Hier zeigen sich gewaltige Unterschiede. In einer Flüssigkeitsmenge von 12 ccm — dem Inhalte eines Zentrifugenröhrchens — können in einem Falle weit über tausend, in einem anderen nur ein oder zwei Trypanosomen vorhanden sein. Wenn auch ein so spärliches Auftreten von nur ein oder zwei Trypanosomen seltener ist, so beweist es doch, daß aus dem negativen Ergebnis einer Untersuchung des Lumbalpunktats noch nicht ohne weiteres auf ein Fehlen der Trypanosomen in dem Liquor geschlossen werden kann. Stets sind aber in der Flüssigkeit bei Anwesenheit von Trypanosomen, mögen diese noch so spärlich sein, die Lymphozyten stark vermehrt. Eine Zellvermehrung in der Zerebrospinalflüssigkeit findet sich zwar auch bei anderen Krankheiten (Syphilis), sie macht einen

negativen Trypanosomenbefund jedoch immer zweifelhaft. Bei normalem Zellbefund dagegen kann man mit Sicherheit auf das Nichtvorhandensein der Trypanosomen im Liquor schließen.

Schwankungen in der Zahl der Trypanosomen, die den im Blute auftretenden entsprechen, beobachtet man in der Lumbalflüssigkeit nicht. Die im Blute einsetzende Reaktion übt also im Liquor keine Wirkung aus. Die Anzahl der Parasiten pflegt hier monatelang ziemlich gleich zu bleiben. Wenn sich die Krankheit dem letalen Ausgange nähert, kann man meist eine stärkere oder schwächere Zunahme verzeichnen. Keineswegs aber ist die Parasitenzahl ein Gradmesser für das Fortschreiten der Krankheit, sondern die Trypanosomen-infektion der Zerebrospinalflüssigkeit verläuft bei verschiedenen Kranken in verschiedener Stärke.

Von den klinischen Symptomen der Schlafkrankheit zeigt allein die Schlafsucht einen deutlichen Zusammenhang mit der Zahl der Trypanosomen in der Zerebrospinalflüssigkeit: Je größer die Zahl der Trypanosomen, um so stärker die Schlafsucht. Wenn die Trypanosomen spärlich sind, tritt dieses Symptom gewöhnlich gar nicht in die Erscheinung.

Man pflegt auf Grund des klinischen Befundes die Krankheit in verschiedene Stadien einzuteilen. Diese Einteilung wäre begründet, wenn sie mit der oben auf morphologischer Grundlage erfolgten Unterscheidung zwischen Trypanosomiasis des Blutes und Schlafkrankheit zusammenfielen. Das ist jedoch nicht der Fall. Daß die Schlafsucht für die Diagnose nicht ausreicht, weil sie gar nicht immer in die Erscheinung tritt, wurde soeben erwähnt. Andere Nervensymptome sind noch weniger brauchbar. Entweder können sie schon im ersten Stadium vorhanden sein (Tremor), oder sie treten manchmal erst bei weit vorgeschrittenem zweiten Stadium der Krankheit auf (Ataxie, Steigerung oder Erlöschen der Reflexe, psychische Störungen) und können trotz positiven Trypanosomenbefundes im Liquor völlig fehlen. Aufschluß über das Krankheitsstadium gibt daher allein die Lumbalpunktion.

Vielfach werden Fälle mit starker Schlafsucht, Ataxie und Abmagerung noch als drittes Stadium unterschieden. Diese Unterscheidung ist nicht berechtigt. Wie wir erfahren haben, ist starke Schlafsucht überhaupt kein Symptom vorgeschrittener Krankheit, sondern stellt lediglich einen schwereren Verlauf des zweiten Stadiums dar; starke Abmagerung aber ist nur in den seltensten Fällen als ein Schlafkrankheitssymptom zu betrachten. Kranke mit starker Schlafsucht magern unter natürlichen Verhältnissen deswegen ab, weil ihnen selbst die Willenskraft fehlt, sich ihre Nahrung heranzuholen und zuzubereiten, und weil andere sich nicht um sie kümmern. Wir haben zahlreiche, völlig abgemagerte Kranke lediglich durch ausreichende Nahrung, wozu vor allem regelmäßige Fleischkost gehört — denn der Neger ist kein Vegetarier —, in überraschend kurzer Zeit in guten Ernährungszustand versetzt. Nebenbei tragen auch die sehr verbreiteten Eingeweidewürmer (*Ankylostoma*, *Ascaris*) viel zu den Abmagerungen bei.

Was berechtigt uns nun, den Beginn des zweiten Krankheitsstadiums in dem Eindringen der Trypanosomen in die Zerebrospinalflüssigkeit und nicht in dem Auftreten der nervösen Störungen zu sehen? Die Berechtigung liegt darin, daß die Trypanosomen im Blute therapeutischer Beeinflussung zugänglich sind, in der Lumbalflüssigkeit dagegen nicht, daß wir also vor ihrem Eindringen eine heilbare, nach ihrem Eindringen eine unheilbare Krankheit vor uns haben. Die gebräuchlichste Therapie ist noch immer die Atoxylkur. (In Ajoshöhe erhält der Erwachsene 8 mal 1 g, und zwar alle zwei Wochen je 0,5 g an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.) Die Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit vor und nach der Kur in zahlreichen Fällen hat ergeben, daß die Trypanosomen während der Atoxylkur nicht nur niemals verschwinden, sondern daß sie auch keine Abnahme erfahren. Das Ergebnis ist das gleiche, ob die Trypanosomen in großen Mengen oder nur ganz vereinzelt im Liquor auftreten. Sogar eine gelegentliche Zunahme wird durch die Kur nicht verhindert. Die gleiche Beobachtung machen wir beim Salvarsan und

Neosalvarsan, sowie bei verschiedenen anderen für die Schlafkrankheit empfohlenen Mitteln, auf die hier nicht eingegangen wird, da sie auch sonst den Arsenpräparaten unterlegen sind.

Vier amerikanische Autoren (Engmann, Buhmann, Gorham und Daris) haben in vier Fällen von Lues 48 und 98 Stunden nach einer intravenösen Neosalvarsaninjektion die Zerebrospinalflüssigkeit auf Arsen untersucht; das Ergebnis war in allen vier Fällen negativ.¹⁾ Hier ist also auf chemischem Wege das Gleiche bewiesen, was auch das oben erörterte Verhalten der Trypanosomen gezeigt hat, nämlich daß das Arsen nicht in die Lumbalflüssigkeit gelangt.

Die Wirkung einer Atoxylkur auf die Trypanosomen im Blute ist in den meisten Fällen eine derartige, daß die Trypanosomen völlig verschwinden. In selteneren Fällen beobachtet man allerdings, wie bekannt, eine Atoxylresistenz der Parasiten. Diese zeigt sich in der Weise, daß die Trypanosomen schon während der Kur oder wenige Tage nach ihrem Abschluß im Blute wieder nachweisbar werden. Auch im zweiten Krankheitsstadium wirkt die Atoxylkur in der Regel reinigend auf das Blut. Wenn dann gewöhnlich nach Verlauf mehrerer Monate die Flagellaten wieder auftreten, so liegt dies nicht daran, daß doch einige der Wirkung des Atoxyls widerstanden haben — denn, wie gesagt, in diesem Falle erfolgt ihr Wiedererscheinen schneller —, sondern die Ursache ist eine Rückinfektion des Blutes durch Trypanosomen aus der Zerebrospinalflüssigkeit. Daß eine solche Rückinfektion tatsächlich erfolgt, läßt sich durch Experimente am Affen beweisen. Bei einem mit trypanosomenhaltigem menschlichen Liquor intraspinal infizierten Affen traten die ersten Trypanosomen nach 21 Tagen auf. Bei einem von Laveran und Mesnil in ihrem Werke „Trypanosomes et Trypanosomiasis“ aus der Literatur erwähnten Versuche (von Bruce, Nabarro und Greig) betrug die Inkubationszeit sogar einen Monat. Sie ist also länger als bei intraperitonealer Blutverimpfung.

Dem Atoxyl in der Wirkung auf die Trypanosomen im Blute anscheinend überlegen ist das Salvarsan bzw. Neosalvarsan bei intravenöser Verabfolgung. Ein oder zwei Injektionen der gebräuchlichen Maximaldosis (0,6 Salvarsan, 0,9 Neosalvarsan für den Erwachsenen) leisten mindestens das Gleiche wie eine durchgeführte Atoxylkur. Ob durch diese Präparate die Krankheit im ersten Stadium in allen Fällen heilbar ist, d. h. ob die bei der Atoxylkur sich öfter zeigende Resistenz der Trypanosomen hier nicht besteht, läßt sich gegenwärtig noch nicht entscheiden. In Ajoshöhe kamen bisher zu wenig Kranke im ersten Stadium zur Beobachtung, als daß sich darüber ein Urteil fällen ließe. Bei Untersuchungen von anderer Seite ist aber meines Wissens niemals darauf Rücksicht genommen worden, ob schon Trypanosomen in die Zerebrospinalflüssigkeit eingedrungen waren.

Die therapeutische Wirkung des Salvarsans und Neosalvarsans läßt sich vielleicht steigern, wenn man zur Injektion die Zeit nach dem Verschwinden der Trypanosomen aus dem Blute wählt. Die wenigen Trypanosomen, die bei der Selbsthilfe des Organismus übriggeblieben sind, sind dann vielleicht weniger widerstandsfähig, und vor allem ist das Blut zu dieser Zeit schon besonders reich an Abwehrstoffen. Bei einigen Versuchen, die ich in dieser Richtung (zusammen mit Assistenzarzt Dr. Voth) vorgenommen habe, handelte es sich um Kranke im zweiten Stadium. Nach dem Vorhergesagten war hier eine Heilung natürlich nicht möglich. Zu Versuchen im ersten Stadium fehlte bisher das Material.

Bekanntlich werden im Anschluß an eine Atoxylkur häufige „Besserungen“ im Befinden auch bei solchen Kranken beobachtet, die sich sicher im zweiten Stadium befinden. Der Ernährungszustand hebt sich wesentlich, und der Kranke schläft weniger. Soweit die Besserung des Körperzustandes tatsächlich mit der Atoxylkur zusammenhängt, beruht sie lediglich auf der bekannten roborierenden Wirkung des Arsens. In der Hauptsache dürfte sie aber auf die regelmäßige Ernährung zurückzuführen sein, die der Kranke im Lager erhält und die ihm vorher gefehlt hat. Diesen Punkt haben wir bereits

besprochen. Daß der besser genährte Kranke fähig ist, seinem Schlafbedürfnis etwas mehr Widerstand entgegenzusetzen, leuchtet ein.

Aus den Feststellungen, die wir hier gemacht haben, ergeben sich von selbst zwei Wege, die zur Heilung der menschlichen Trypanosomenkrankheit im zweiten Stadium, der Schlafkrankheit, führen könnten. Einerseits wäre zu versuchen, die als wirksam erkannten Präparate durch intralumbale Verabfolgung auch für die in der Zerebrospinalflüssigkeit lebenden Trypanosomen wirksam zu machen. Andererseits hätten wir uns nach anderen wirksamen Stoffen umzusehen, von denen als wichtigste Eigenschaft zu fordern wäre, daß sie auch vom Nervensystem aufgenommen werden.

Versuche einer intraspinalen Schlafkrankheitstherapie wurden von Falb und mir mit Neosalvarsan begonnen. Nach einer Reihe von Vorversuchen wurden wir zu folgender Methode geführt, die hier kurz wiedergegeben sei: Da natürlich gleichzeitig mit dem Versuche einer intralumbalen Therapie auch eine Abtötung der Trypanosomen im Blute erfolgen muß, so erhält der Kranke zunächst die seiner Körpergröße entsprechende Dosis Neosalvarsan intravenös. 2 bis 3 Stunden nach der Injektion wird ihm steril eine Blutmenge entnommen, die genügt, um 10 ccm Serum zur Abscheidung zu bringen. Wenn sich nach einigen Stunden das Serum abgeschieden hat, so werden 10 ccm davon abgehoben, und das in einer geringen Menge physiologischer Kochsalzlösung oder destillierten Wassers gelöste Neosalvarsan wird mittels einer Meßpipette zugesetzt. Bei der intralumbalen Verabfolgung gehen wir in der Weise vor, daß wir zunächst eine Menge von wenigstens 10 ccm Zerebrospinalflüssigkeit aus der Punktionsnadel ablaufen lassen und unmittelbar daran anschließend das Serum mit dem Neosalvarsan injizieren.

Es leuchtet ein, daß die Verabfolgung des Medikamentes im eigenen Serum des Kranken die denkbar mildeste Form der Darreichung ist. Abgesehen davon ist aber das Serum noch Träger von Antikörpern, die jedenfalls in dem Maße in der Zerebrospinalflüssigkeit nicht enthalten sind, wie das Fehlen des periodischen Verschwindens der Trypanosomen im Liquor beweist. Daneben enthält das Serum ja auch bereits Spuren von Neosalvarsan. Wir haben deshalb versucht, das Serum ohne besonderen Neosalvarsanzusatz intralumbal zu verabfolgen. Ein wesentlicher Einfluß auf die Trypanosomen konnte dabei jedoch nicht festgestellt werden; dazu sind die im Serum enthaltenen Neosalvarsanspuren zu gering.

In der geschilderten Weise ist es uns bisher gelungen, bis zu 0,04 g Neosalvarsan mit einer Injektion in die Zerebrospinalflüssigkeit einzuführen, ohne daß sich bei dem Kranken eine schädliche Wirkung einstellte. Dagegen ist einmal bei Wiederholung der intravenösen und intralumbalen Injektion, die in diesem Falle allerdings bereits nach einer Woche erfolgte, Erblindung eingetreten.

Ueber den therapeutischen Wert der bisherigen Versuche läßt sich ein abschließendes Urteil noch nicht fällen. Da vor allem festzustellen war, ob die intralumbale Anwendung von Neosalvarsan vom menschlichen Körper überhaupt vertragen wird und in welcher Dosis man es verabfolgen kann, so wurden die ersten Versuche an Kranken in hoffnungslosem Zustande ausgeführt. Bei den später behandelten, weniger weit vorgeschrittenen Fällen reicht die Beobachtungszeit zur Beurteilung des Erfolges noch nicht aus.

Ogleich wir gegenwärtig nicht in der Lage sind, festzustellen, wie hoch sich die Gesamtmenge des Liquor beläuft, glauben wir nicht, daß die Dosis von 0,04 g Neosalvarsan für den therapeutischen Zweck noch nicht ausreichend wäre. Die Hauptschwierigkeit liegt vielmehr in der Frage, ob sich das Präparat in der ganzen Liquormenge verteilt, sodaß es tatsächlich überall zur Wirkung gelangt.

Dieser Schwierigkeit würden wir auf dem zweiten der oben bezeichneten Wege nicht begegnen. Ein Medikament, das, dem Körper irgendwie einverleibt, vom Nervensystem aufgenommen wird, würde sich von vornherein in — praktisch — gleichmäßiger Verteilung im Liquor vorfinden.

In erster Linie müssen wir hier an den Alkohol denken. In einem Bericht über eine Untersuchung von Schumm

¹⁾ Nach einer Mitteilung im Literaturbericht in Nr. 40, Jahrg. 1913, dieser Wochenschrift.

und Fleischmann¹⁾ fand ich die Angabe, daß die Genannten in der Rückenmarksflüssigkeit von Betrunkenen einen Gehalt von 0,15—0,4 % Alkohol nachgewiesen haben. Dieser Befund regte mich an, den therapeutischen Wert des Alkohols für die Schlafkrankheit zu untersuchen. Zunächst zeigten Versuche in vitro, daß der Aethylalkohol auch in einer derartigen Verdünnung bei längerer Einwirkung die Trypanosomen schädigt. Es wurde daher mehreren Schlafkranken, deren Parasitenzahl in der Lumbalflüssigkeit vorher genau ermittelt wurde, Alkohol in geeigneter Mixtur per os verabfolgt. Die Kranken erhielten in der Regel etwa 200 g Alkohol in dreimaliger Wiederholung, entweder an aufeinanderfolgenden Tagen oder mit je einem Tage Unterbrechung. Durch Kontrollpunktionen wurde eine starke Abnahme der Trypanosomen im Liquor festgestellt; es gelang jedoch nicht, die Trypanosomen völlig zum Verschwinden zu bringen. Die Wirkung des Alkohols war auch insofern nur vorübergehend, als die Trypanosomen sehr bald an Zahl wieder zunahmen. Immerhin ermutigt das Ergebnis dieser Versuche, die gleichfalls später ausführlich mitgeteilt werden, dazu, vielleicht andere Alkohole (Methylalkohol) oder überhaupt andere Nervengifte nach dieser Richtung zu prüfen.