Aus der Chemischen Abteilung des Pathologischen Instituts
der Universität in Berlin.

Ueber Atoxyl und seine Derivate. *)

Von Ferdinand Blumenthal.

Vor drei Jahren (1) habe ich mitgeteilt, daß die Ersetzung der Amidogruppe im Atoxyl**) durch Jod zu einem Körper führt, der dreimal so giftig ist wie Atoxyl. In gleicher Weise nahm die Giftigkeit erheblich zu, wenn an Stelle des Natriumsalzes das Quecksilbersalz geprüft wurde. Nehmen wir 0,3 g als die Dosis, für die das Natriumsalz (Atoxyl) bei einem Kaninchen von 2—3 kg keine erheblichen Krankheitsercheinungen hervorruft, so ist die gleiche Dosis für das Quecksilbersalz nur noch 0,1 g und ebenso für die Jodverbindung. Dabei ist es gleich, ob wir eine Jodverbindung nehmen, bei der die Amidogruppe erhalten ist, oder eine solche, in der sie entfernt ist, obwohl im ersten Falle der Jodgehalt 26 %, im zweiten Falle etwa 36,1 % ist, während der Arsengehalt bei der amidofreien Jodverbindung 15,4 %, bei der anderen etwa 21 % beträgt. Es lag nun nahe, die vermehrte Giftigkeit der Jod- und Quecksilberpräparate zu beziehen auf die gleichzeitige Einführung zweier giftiger Substanzen wie Jod oder Quecksilber neben dem Arsen. Die Giftigkeit der Quecksilberverbindung konnte auf diese Weise gewiß erklärt werden, da ja die hier vorhandenen Quecksilbermengen auch in anderen organischen Verbindungen sich als giftig erwiesen. Dabei überwiegt bei der Quecksilberarsenverbindung die Giftigkeit des Quecksilbers, wie die Veränderungen an den Nieren, die durchaus von denen bei der Atoxylvergiftung verschieden sind, zeigen. An Stelle der Hyperämie und kleinen Hämorrhagien, wodurch sich die Atoxylniere auszeichnet, finden wir bei dem Quecksilberatoxyl eine auffallend blasse Niere mit Kalkablagerungen. An Stelle einer hyperämischen Darmmucosahaut treten Darmgeschwüre***) auf.

Anders liegen die Dinge beim Jod- und Bromatoxyl. Daß so minimale Mengen Jod, wie sie mit der tödlichen Dosis Jodatoxyl gegeben werden, eine starke Erhöhung der Giftigkeit

zur Folge hatten, war auffällig, da wir ja mit dem Jodkali ein Vielfaches derjenigen Menge Jod ungestraft in den Organismus bringen können, welches hier zur Anwendung kommt. Dies könnte zu der Ansicht führen, daß Jod, welches im Benzolkern steht, an Giftigkeit gegenüber dem anorganischen Jod erheblich zunimmt. Es war dies allerdings nicht sehr wahrscheinlich, weil sich dann Jod gerade umgekehrt verhalten würde wie Arsen, das ja in seinen anorganischen Verbindungen als arsenige Säure und Arsensäure etwa 20—40 mal giftiger ist, als Atoxyl.

Die Anschauung, daß die Stellung des Jods im Benzolring nicht notwendigerweise zu giftigen Verbindungen führt, erhärten Versuche mit Jodphenol. Dosen von 0,3 g rufen keinerlei Krankheitserscheinungen beim Tier hervor. Uebrigens ist auch aus der Literatur der p.-Amidophenolderivate kein Anhaltspunkt dafür zu finden, daß die jodierten Produkte besonders giftig seien. Das gleiche ergab sich, als die entsprechende Bromverbindung geprüft wurde.

Durch Einführung von Brom in das Atoxyl erhält man ein Dibromatoxyl (2) (p.-amidodibromphenylarsinsaures Natrium), das fünf Moleküle Krystallwasser enthält und infolgedessen einen Gehalt von 31,4 % Brom und 14,7 % Arsen zeigt. Dieser Körper ist von einer geradezu enormen Giftigkeit, obwohl an der Konstitution gegenüber dem Atoxyl sich nichts geändert hat, nur daß zwei Atome H im Benzolring durch Brom ersetzt sind. Dabei ist sein Arsengehalt weit geringer als der des Atoxyls (24 %), ja selbst als der des jodierten Atoxyls (21 %). Auch der Bromgehalt ist kaum wesentlich erhöht gegenüber dem Jodgehalt (26 %) des amidierten Jodatoxyls und geringer als der Jodgehalt (36 %) des amidofreien Jodproduktes. Es genügen einige cg dieser Bromverbindung, um bei einem Kaninchen von 2—3 kg Krankheitsercheinungen hervorzurufen, und ein Kaninchen von 2—3 kg, das nur 0,1 g der Bromverbindung bekommen hat, ist nach einigen Tagen an schwerer Nephritis gestorben. Wir sind gewöhnt, die Bromverbindungen, die wir in der Therapie anwenden, als ganz ungiftig anzusehen, und wenn man bedenkt, daß ein Kaninchen mit 0,1 g der Substanz nur 3 ctg Brom bekommt, so ist die Giftigkeit des Bromprodukts ganz frappierend. Im Vergleich dazu zeigen aromatische Bromverbindungen wie das Bromphenol, ja sogar Tribromphenol sich verhältnismäßig ungiftig; 0,3 g ist keine schädigende Dosis für ein Kaninchen, sodaß wir auch vom Brom nicht sagen können, daß seine Stellung im Benzolkern eine besondere Giftigkeit zur Folge haben muß.

Es zeigt sich also ebenso wie beim Jod, daß das gleichzeitige Vorhandensein von Brom und Arsen im Benzolkern eine starke Erhöhung der Giftigkeit des Arsens bedingt. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die wir bei den Brom- und Jodarsenverbindungen sehen, sind dieselben wie bei der Atoxylvergiftung, nur verstärkt. Es kommt zu akuter Nephritis, Hämorrhagien in den Schleimhäuten des Darms und zu einer allgemeinen Hyperämie der Organe. Alle Blutgefäße sind stark injiziert.

Ueber den Grund der hohen Giftigkeit wurde ich erst aufgeklärt, als ich meist bei inoperablen Krebskranken die Jodverbindungen und bei einer schweren Epileptica die Bromverbindung verwendete. So lange ich von den Jodverbindungen 0,1 g gab, habe ich nicht die geringste Schädigung gesehen; als ich dann bei zwei Kranken auf 0,2 g stieg, bekam ich aber sofort einen ganz intensiven Ikterus. Es dauerte ungefähr 48 Stunden, bis sich der Ikterus in außerordentlicher Weise entwickelt hatte, der Stuhl wurde tonfarben, es traten heftige Schmerzen in der Gegend der Gallenblase auf, sodaß ich dachte, es handle sich um Gallensteinikolik. Dieser Ikterus dauerte 8—14 Tage. Die Bromverbindung habe ich nur ein einziges Mal bei Epilepsie angewandt, in einer Dosis von 0,075, und als die Frau*) nach drei Tagen schon bei dieser minimalen Dosis eine leichte gastrische Störung mit Ikterus bekam, habe ich das Präparat nie wieder gegeben.

Es verursachen also Jod- und Bromarsenverbindungen

*) Alle Kranken sind völlig genesen.

*) Vortrag, gehalten im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde in Berlin am 7. November 1910.

**) Ehrlich und Berthelm haben zuerst festgestellt, daß Atoxyl das Mononatriumsalz der p.-Amidophenylarsensäure ist.

***) Die Arsenverbindungen, welche ich zu diesen Untersuchungen gebrauchte, wurden mir in freundlichster Weise von den Vereinigten chemischen Werken in Charlottenburg hergestellt.

beim Menschen schon in geringen Dosen einen typischen Ikterus, der sich durch den völlig acholischen Stuhl als durch Verschuß des Ductus choledochus herbeigeführt dokumentiert. Aber auch die Leber scheint affiziert zu werden, denn ich habe bei allen Kaninchen und Ratten, die mit der Jod- und Bromverbindung vergiftet waren, eine fettige Infiltration der Leber beobachtet. Ferner spricht für eine Beteiligung der Leber folgender Befund. Ich habe früher (3) bei dem Studium der Verteilung des Arsens beim Kaninchen nach Atoxyleinspritzungen in den Organen meist kein Arsen gefunden, nur bei Anwendung sehr großer Dosen Spuren in der Leber und im Gehirn. Ich habe nun diese Versuche mit ganz bestimmten kleinen Mengen bei Ratten wiederholt, bei denen schon Wedemann (4) die Verteilung des Atoxyls geprüft hat. Bei den von mir angewandten Dosen von 0,02 bis 0,05 g Atoxyl für eine Ratte von 200 g oder 0,01 g Atoxyl bei Ratten von 70–90 g enthält die Leber, wenn die Tiere nach etwa sechs Stunden getötet wurden, nur Spuren von Arsen, während bei einer gleichen Menge Bromatoxyl die Leber deutlich stark vermehrte Mengen Arsen aufweist. Bei den Atoxylkaninchen fand ich meist kein, manchmal nur Spuren von Arsen in der Leber, aber niemals waren die Mengen so groß wie bei den Bromatoxyltieren. Ein Kaninchen, das 0,1 g Bromatoxyl erhalten hatte und nach fünf Tagen tot war, hatte z. B. eine sehr deutliche Menge Arsen in der Leber, was beim Atoxyl bei gleichen Dosen nicht der Fall ist. Dabei ist der Arsengehalt der injizierten Menge Bromatoxyl (14,7 %) erheblich geringer als Atoxyl (etwa 24 %). Das gleiche ist der Fall bei der Anwendung der entsprechenden Jodverbindungen.

Während also das Atoxyl verhältnismäßig schwer in die Gewebe eindringt, sehen wir ein weit leichteres Eindringen bei dem Jod- und Bromprodukt. Ich möchte daher die große Giftigkeit der Jod- und Bromverbindungen darauf beziehen, daß durch die Bromierung und Jodierung das Molekül eine Affinität zu den Organen erlangt, die es vorher nicht besaß. Damit stimmt auch überein, daß die Brom- und Jodatoxyle langsamer ausgeschieden werden als das Atoxyl selbst, weil sie eben eine gewisse Zeit von den Geweben fixiert werden. So überdauert die intensive Arsenausscheidung bei gleichen Mengen 0,1 g trotz des geringeren Arsengehalts beim Jodatoxyl die des Atoxyls um etwa 48 Stunden, beim Bromatoxyl dauert sie bis zum eintretenden Tode (5–6 Tage).

Sollte sich bei weiterer Prüfung dieser Frage herausstellen, daß die Organotropie auch anderer differenter Körper außer Arsenverbindungen durch die Einführung von Jod und Brom erheblich zunimmt, so würde das von grundlegender Bedeutung für die Herstellung organotroper Produkte sein. Diese Erscheinung scheint für das Atoxylgebiet aber nur für die wasserlöslichen Verbindungen zu gelten, denn die Einführung von Jod in die entsprechenden unlöslichen Quecksilber- und Silberarsenverbindungen hatte nicht eine Veränderung der Giftigkeit dieser Präparate zur Folge, weil offenbar die Organotropie unverändert blieb.*)

Das Verhalten des Atoxyls im tierischen Organismus ist von Wichtigkeit, nicht nur für die Kenntnis seiner Wirkungen, sondern auch der Nebenwirkungen, insbesondere der Erblindungen. Wir können heute mit Sicherheit sagen, daß das Atoxyl eine reine Arsenwirkung entfaltet und daß eine Anilinwirkung nicht in Betracht kommt. Ich habe diese Tatsache schon im Jahre 1902 gezeigt, und gerade sie war für mich maßgebend, das Atoxyl in die Therapie einzuführen. Für die gegenteilige, aber meist vertretene Ansicht, daß z. B. die Erblindungen nach Atoxyl Anilinvergiftungen seien, ist, wie auch neuerdings Igersheimer und Rothmann (5) betonen, nicht der Schatten eines Beweises erbracht. Auch diese Forscher kommen zu dem Ergebnis, daß das Atoxyl nur Arsenwirkungen entfaltet. Ueber die Art dieser Wirkung selbst bestehen aber nicht einheitliche Vorstellungen. Ich habe zuerst angenommen,

daß die Arsenkomponente als arsenige Säure abgespalten würde. Levaditi und Yamanouchi (6) nehmen an, daß das Atoxyl mit dem Eiweiß der Gewebe eine Verbindung eingeht und auf diese Weise das wirksame Produkt gebildet wird, und Ehrlich (7) behauptet, daß das Atoxyl im Organismus reduziert wird. Seine Anschauung beruht darauf, daß Atoxyl, in dem das Arsen fünfwertig ist, im Reagenzglas die Trypanosomen und Spirochäten nicht beeinflusst, während seine Reduktionsprodukte, in denen das Arsen nur dreiwertig ist, eine direkte Abtötung der Trypanosomen verursachen. Ehrlich nahm daher an, daß im Organismus ein solches trypanozides Reduktionsprodukt aus dem Atoxyl entstände.

Ich habe mich nun bemüht, dieses Reduktionsprodukt im Harn mit Atoxyl behandelter Menschen und Tiere nachzuweisen, bin aber nicht zu einem bestimmten positiven Ergebnis gelangt. Ebenso ging es Igersheimer und Rothmann. Mouneyrat (8) hingegen meint, daß das Atoxyl oxydiert und dadurch wirksam würde. An Tatsächlichem läßt sich folgendes feststellen: Ein großer Teil des Atoxyls erscheint als Atoxyl selbst oder ein dem Atoxyl nahestehender Körper im Harn wieder, in welchem das Arsen ebenfalls im Benzolkern steht und die Amidogruppe erhalten ist. Ein kleiner Teil Arsen wird ferner im Organismus aus dem Atoxyl abgespalten und in anorganischer Form ausgeschieden. Letzteres wurde schon von mir vermutet, aber erst von Igersheimer und Rothmann nachgewiesen. Da nun die arsenige Säure nach Lingard und Laveran (9) die Trypanosomen und nach C. Rosenthal (10) die Syphilis-Spirochäten abtötet, so kann wohl ein gewisser Anteil der Wirkung des Atoxyls auf der Abspaltung von anorganischem Arsen bzw. von arseniger Säure in statu nascendi bezogen werden. Welche Form der organische Arsenkomplex, der sicherlich den größeren Teil der Wirkung des Atoxyls ausmacht, dabei annimmt, ist noch unbekannt.

Nach dem, was ich vorhin ausgeführt ist, Atoxyl nicht besonders organotrop. Das gilt aber nur für die erste, oder doch nur für die ersten Einspritzungen. Croner und Seligmann (11) haben beobachtet, daß das Arsen nach mehrmaligen Atoxylinjektionen um so langsamer ausgeschieden wird, je häufiger die Einspritzung gemacht wurde. Diese Tatsache ist unzweifelhaft richtig, nur tritt beim Menschen bei kleinen Dosen von 0,1 g bis 0,3 g diese Erscheinung oft erst nach der vierten bis fünften Einspritzung zutage, während sie bei höheren Dosen (0,5) meist schon von der zweiten Einspritzung an zu beobachten ist. Das ist für die Frage der Wirkung des Atoxyls im Tierkörper von größter Bedeutung, denn in den meisten Fällen sind bisher vielfache Einspritzungen gemacht worden.

Nun haben Igersheimer und Rothmann festgestellt, daß die Phenylarsinsäuren ebenso wie die p-Amidophenylarsinsäuren Affinitäten zum Nervensystem, insbesondere bei Katzen zum N. opticus besitzen. Sie haben stets Arsen im Bulbus gefunden. Diese Autoren haben ihre Befunde erhoben, nachdem sie wiederholte Einspritzungen gemacht hatten. Ich halte es aber gerade mit Rücksicht auf das oben Ausgeführte von Bedeutung, diese Frage nach einmaliger und mehrmaliger Atoxyleinspritzung zu untersuchen. Ich bin daher bei Kaninchen so verfahren und habe nach einer Injektion von 0,1 bis 0,3 g niemals Arsen im Bulbus nachweisen können, jedoch fand ich nicht geringe Mengen, wenn ich an drei Tagen hintereinander 0,1 g injizierte.*) Das scheint mir von großer Bedeutung für die Erblindungen zu sein. Denn studiert man die Erblindungsfälle in der Literatur, so ist die Größe der Dosis nicht allein von Einfluß, sondern noch mehr die Anzahl der Injektionen und namentlich die Kürze des Intervalls zwischen zwei Injektionen. Eine Anzahl von Erblindungsfällen verdankt der Unkenntnis dieser Dinge ihren Ursprung. Während also die Gefahr für das Auge größer ist, wenn ich z. B. drei Tage hintereinander 0,3 g Atoxyl gebe, als auf einmal 0,9 g, ist die therapeutische trypanocide Wirkung dieser verzettelten Dosen weit geringer als bei der

*) Die Veröffentlichung der Protokolle dieser Versuche, die ich gemeinschaftlich mit Herrn Emanuel Navassart ausgeführt habe, erfolgt in der Biochemischen Zeitschrift.

*) Bei Ratten muß anscheinend noch häufiger injiziert werden; bei zwei Ratten wenigstens, denen ich drei Tage lang je 0,01 g Atoxyl injiziert hatte, war im Bulbus nicht die geringste Spur Arsen, ebenso wenig im Gehirn nachzuweisen.

entsprechenden Einzeldosis. Die Gründe für beide Erscheinungen sind folgende: Der Abbau des Atoxyls ist anscheinend ein anderer nach späteren Einspritzungen als nach den ersten. Es wird z. B. mehr anorganisches Arsen in den späteren Einspritzungen aus Atoxyl abgespalten als nach der ersten Einspritzung (Lockemann und Pauke (12), Igersheimer und Rothmann). Nach der ersten Atoxyleinspritzung erscheint fast alles Arsen im Harn in Atoxyl ähnlicher Form wieder; je mehr Atoxyleinspritzungen aber gemacht werden, um so weniger Arsen ist in aromatischer Bindung im Harn nachzuweisen, es muß also der Abbau des Atoxylmoleküls nunmehr verändert sein. Diese veränderte Reaktion der tierischen Zellen gegenüber dem Atoxyl findet ihr Gegenstück in dem bekannten Verhalten der Trypanosomen. Ehrlich (13) zeigte, daß die Trypanosomen, welche auf die ersten Einspritzungen von Atoxyl nicht abgetötet werden, häufig atoxylfest geworden waren, d. h. also, daß ihr Verhalten gegenüber dem Atoxyl bzw. dem aus ihm gebildeten Trypanosomen feindlichen Produkte ein anderes war als vorher. Bei den Organzellen ist es umgekehrt; sie werden im Gegensatz zu den Trypanosomen nicht arsenfest, sondern durch den veränderten Abbau des Atoxyls immer mehr geschädigt.

So laufen wir also Gefahr, einerseits durch vorsichtig tastende erste Einspritzungen die Trypanosomen und Spirochäten, die wir abtöten wollen, gegen unser Mittel immun zu machen; andererseits machen wir umgekehrt die Organzellen, noch ehe wir unsere eigentliche Therapie begonnen haben, besonders empfindlich für die Arsenaufnahme und -Wirkung. Diese Gründe sind sicherlich maßgebend dafür, warum die Autoren, welche mit einer gewissen Vorsicht bei der Atoxylbehandlung vorzugehen versuchten, sei es, daß sie öfters mittlere Dosen nahmen, sei es, daß sie gar von kleinen Dosen langsam auf große stiegen, nicht nur die Wirksamkeit ihrer Therapie verschlechterten, sondern ihre Therapie nun erst recht zu einer gefährlichen für den Kranken gestaltet haben. *)

Die Tatsachen, welche ich bisher für die mehr oder minder große Organotropie der Atoxylkörper beigebracht habe, beziehen sich nur auf das gesunde Tier. Nun hat aber Martin Jacoby (14) gezeigt, daß ein Arzneimittel im normalen und erkrankten Organismus verschiedenen Verteilungsgesetzen folgen kann. In einer Arbeit mit Bondi (15) über die Salizylsäure hat er die grundlegende Beobachtung gemacht, daß die Affinität der Gelenke der mit Staphylokokken infizierten Tiere zur Salizylsäure weit größer war als bei gesunden Tieren. Wenn also auch Atoxyl nur schwer in die gesunden Gewebe eindringt, so braucht dies nicht zu gelten für krankhaft veränderte. Experimentell ließ sich diese Frage für die malignen Tumoren erforschen. Bereits früher habe ich mitgeteilt, daß ein mit Atoxyl gespritzter, an Sarkomatose leidender Hund reichlich Arsen in seinem Tumor hatte; das gleiche war der Fall bei einem Rattensarkom. Nun wissen wir ja seit alters her, daß das Arsen beim Sarkom von therapeutischer Wirksamkeit sein kann. Ich habe nun aber die Jodarsenverbindungen bei der Behandlung von Tumoren den jodfreien Verbindungen gegenüber überlegen gefunden. Ich finde eine Stütze für meine therapeutischen Erfahrungen in einer Arbeit von der Veldens (16), welcher festgestellt hat, daß nach subkutaner Einspritzung von Jodsalzen bei einem Karzinomatösen Jod in dem Tumor selbst sich vorfand, nicht aber in dem den Tumor umgebenden gesunden Gewebe. Es zeigt dies Ergebnis, daß außer dem Arsen auch das Jod eine besondere Affinität zu dem malignen Gewebe aufweist. Ich halte diese Karzinom- und Sarkomatropie des Jods bzw. Arsens für wichtig, denn ich bin der Ansicht und glaube mich da im Prinzip in Uebereinstimmung mit Ehrlich und Martin Jacoby (17) zu befinden, daß vorzugsweise solche Körper zur therapeutischen

Verwendung herangezogen werden müssen, welche Affinitäten zu den Zellen besitzen, die wir beeinflussen wollen, in diesem Falle zu dem malignen Gewebe. Ich will damit keineswegs sagen, daß ein chemischer Stoff schon deshalb, weil er fixiert wird, eine Wirkung entfaltet, aber wenn er garnicht in die Gewebe hinein oder wenigstens herankommt, wird er kaum einen direkten Einfluß ausüben. Die Affinität maligner Gewebe gleichzeitig für Jod und Arsen dürfte daher eine Kombination beider Stoffe zu therapeutischen Versuchen rationell erscheinen lassen, und es wird, da schon nach den bisherigen Erfahrungen für das Arsen wenigstens eine therapeutische Beeinflussung maligner Tumoren, insbesondere der Sarkome anerkannt ist, darauf ankommen, Körper zu finden, die mit einer möglichst hohen Tumortropie eine möglichst geringe Tropic für die übrigen Gewebe zeigen.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit noch die Kombination des Jodatoxyls und Atoxyls mit arseniger Säure erwähnen. Es ist für mich unzweifelhaft, daß auch bei der Behandlung der bösartigen Geschwülste, ebenso wie das Loeffler und Rühfs (18) für die Nagana und Babes (19) für die Pellagra festgestellt haben, die Wirkung der Atoxylkörper durch Zusatz von arseniger Säure erhöht wird. Ich spritze einmal wöchentlich 0,1 g Jodatoxyl mit 0,004 g arseniger Säure, oder 0,2 g Atoxyl mit 0,004 g arseniger Säure subkutan ein. Gegen die Atoxyltherapie des Krebses überhaupt läßt sich der Einwand machen, daß zuerst von Uhlenhuth bei Mäusekrebs nach kleinen Dosen Atoxyl ein stärkeres Wachstum der Tumoren beobachtet wurde. Ich kann diese Erfahrungen für ein Rattensarkom bestätigen. Ich fand in der Tat, daß nach zweimaliger Injektion von 1 ctg Atoxyl nach einer Pause von drei Tagen bei zwei Ratten die Tumoren sich in den nächsten acht Tagen in auffälliger Weise rapide entwickelten, weit über das Maß der unbehandelten Tiere hinaus. Es ist demnach für Mäuse und Ratten kaum zu bezweifeln, daß kleine Dosen Atoxyl das Wachstum der malignen Tumoren beschleunigen; andererseits hat Sticker beim Hundesarkom Heilungen mit größeren Dosen Atoxyl erzielt. Sick, Biringer, Holländer und Pesci, Knopf und Fabian und ich selbst können über deutliche Rückgänge, ja Heilungen bei den menschlichen bösartigen Geschwülsten (meist Sarkome) mit Atoxyl berichten. Jedoch führte mich die unkombinierte Atoxylbehandlung nur zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums, zu einem vorübergehenden Stillstand, dagegen nicht zu einer definitiven Heilung, während ich mit der oben erwähnten Behandlung von Atoxyl und Jodatoxyl kombiniert mit arseniger Säure so zweifelloso Besserungen in drei Fällen gesehen habe, daß man fast von Heilung sprechen kann, wenigstens ist von dem vorher festgestellten malignen Tumor, ob Karzinom oder Sarkom bleibe dahingestellt, kaum noch etwas nachzuweisen. Daneben gehen Fälle von auffallender Besserung. Ueber diese Fälle habe ich bereits am 26. Mai 1910 im Deutschen Zentral-Komitee für Krebsforschung berichtet, und wenn ich natürlich auch nicht verschweigen will, daß ich zahlreichere Mißerfolge gehabt habe, so liegt dies einerseits an der Art der Fälle, es handelte sich stets um inoperable, vorgeschrittene Fälle, andererseits auch darin, daß diese Therapie noch fortwährend Modifikationen erfährt, die sich eben erst bei ihrer Anwendung ergeben.

Auch nach der Richtung der Bekämpfung der Parasiten hat sich gezeigt, daß für die verschiedenen Parasiten z. B. Trypanosomen und Spirillen nicht dieselben Produkte in gleicher Weise wirksam und brauchbar sind. So geht aus den Versuchen von Uhlenhuth hervor, daß z. B. die Jodatoxyle sehr viel weniger wirksam sind gegen die Trypanosomen als das Atoxyl selbst, ja sogar Substanzen, welche bei kleineren Tieren dem Atoxyl überlegen zu sein schienen, wie Arsazetin und Arsenophenylglyzin, versagten bei der Schlafkrankheit des Menschen. In einem Referat, welches Uhlenhuth auf der letzten Deutschen Kolonialgesellschaft erstattet hat, gab er eine Uebersicht der neueren aus Afrika stammenden Berichte des letzten Jahres. Nach diesen haben sich die großen Hoffnungen, welche man auf das Arsazetin und das Arsenophenylglyzin gesetzt hat, beim Menschen nicht erfüllt. Man ist vielmehr wieder allgemein bei der Behandlung der Schlafkrankheit zum

*) Diese Auseinandersetzung gilt nur für große Dosen Atoxyl (0,7 bis 1,5 g) bzw. mittlere (0,5 g); bei kleinen Dosen (0,1 bis 0,2 g) sind bei Kranken, die nicht schon bei Beginn der Behandlung an Sehstörungen litten niemals solche beobachtet worden. Ich machte bei Anämischen etc. entweder dreimal wöchentlich eine Injektion von 0,1 g oder zweimal von 0,2 g, ohne bei vielen Hunderten so Behandelten auch nur die geringste Störung, insbesondere auf die Augen beobachtet zu haben. Im ganzen spritze ich nur 1—2 g ein.

Atoxyl, das man schon überholt glaubte, zurückgekehrt. Dieses ist in Verbindung mit Antimonsalzen oder anderen Arsenverbindungen (Arsentrisulfid, arsenige Säure) allen bisher dargestellten Derivaten des Atoxyls bei weitem an Wirkung und geringerer Giftigkeit bei der Schlafkrankheit des Menschen überlegen. Auch das Dioxydiamidoarsenobenzol (Ehrlich-Hata 606) scheint nach Versuchen von Laveran (20) bei Ratten dem Atoxyl in seiner Wirkung den Trypanosomen gegenüber nicht überlegen zu sein. Während also das Atoxyl von allen bisher dargestellten Arsenikalien für die Schlafkrankheit das beste Mittel ist, ist es für die Spirillosen längst überholt. Zuerst hat Uhlenhuth gefunden, daß das Quecksilberatoxyl mit einer einzigen Einspritzung sowohl Hühnerspirillose als auch Syphilis beim Kaninchen heilt. Das Präparat ist dann mit gutem Erfolge von E. Lesser (21) und anderen angewandt worden und hat sich insbesondere bei der galoppierenden Syphilis in ausgezeichneter Weise bewährt. Ebenfalls weit überlegen dem Atoxyl ist nach den Ergebnissen von Balzer, Hallopeau, Gaucher, Milian und anderen das Benzosulfoatoxyl (Hectin), das von Mouneyrat dargestellt worden ist, und in dem Dioxydiamidoarsenobenzol hat Ehrlich ein Mittel gefunden, das mit einer einzigen Einspritzung in den meisten Fällen die syphilitischen Symptome zum Verschwinden bringt.

Aehnliches gilt für die Silbersalze des Atoxyls. Während Atoxyl selbst auf den gonorrhoeischen Prozeß nicht den geringsten Einfluß ausübt, habe ich das Silbersalz (Monosalz) in einigen Fällen von einer ganz auffallenden Wirksamkeit gefunden. Dieses Silbersalz scheint mir noch durch den Umstand besonders für die Behandlung der gonorrhoeischen Gelenkerkrankungen geeignet zu sein, weil es sich ohne jede Nebenwirkungen einspritzen läßt. Frühere Versuche, Silbersalze subkutan einzuspritzen, sind daran gescheitert, daß sich an der Injektionsstelle Abszesse bildeten. Die aus dem Atoxyl herstellbaren unlöslichen Silbersalze sind in hohem Maße ungiftig, und zwar ist die Ungiftigkeit noch etwas größer als die des Atoxyls, obwohl bei dem Monosilbersalz der Arsengehalt fast ebenso groß ist, nämlich 23 %; der Silbergehalt beträgt 33 %. Das liegt wohl an der Schwerlöslichkeit der Präparate, wodurch es zur Deponierung und langsameren Resorption kommt als beim leichtlöslichen Atoxyl.

Die hier gemachten Mitteilungen mögen einen Beitrag dazu liefern, in welcher Weise es möglich ist, bei dieser wichtigen Gruppe der Arsenikalien, wie sie uns im Atoxyl vorliegen, durch Substituierung anderer wirksamer Komponenten, Körper zu schaffen, die für die Therapie neue wertvolle Eigenschaften zeigen. Aber dieses Ergebnis war vorausszusehen, da uns ja die Chemie schon zahlreiche Beispiele für die Veränderungen der Wirkung durch Veränderung der Konstitution und Substituierung neuer Elemente und Gruppen geliefert hat. Von allgemeiner Bedeutung scheint mir der Nachweis zu sein, daß die Substituierung von Jod und Brom eine Erhöhung der Organotropie des Atoxyls bewirkt hat. Ferner glaube ich, worauf Martin Jacoby bereits hingewiesen hat, daß der hier eingeschlagene Weg des Nachweises der Bindung chemischer Körper durch die bösartigen Geschwülste von Bedeutung sein wird bei dem Bestreben, eine Chemotherapie des Krebses zu finden.

Literatur: 1. Biochemische Zeitschrift, Bd. 16, H. 1, S. 20, und Medizinische Klinik 1908, No. 44. — 2. Biochemische Zeitschrift 1910, Bd. 28, H. 1. — 3. Medizinische Klinik 1907, No. 45. — 4. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt 1908, Bd. 28, H. 3. — 5. Archiv für Ophthalmologie 1909, Bd. 71, H. 2. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1909, Bd. 61, und Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 59. — 6. Comptes rendus soc. biol. 1908 und Broschüre bei A. Reiff, Paris 3, Rue du Four 1910. — 7. Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemother. Leipzig, Akademische Verlagsgesellschaft 1909 u. a. — 8. Journal de Médecine interne 1910, No. 26 u. 28. — 9. Annales de l'Institut Pasteur 1902, S. 785. — 10. Verhandlungen der Berliner medizinischen Gesellschaft 1907. — 11. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 25. — 12. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, — 13. i. c. — 14. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1908, Bd. 95. — 15. Hofmeisters Beiträge 1905, Bd. 7. — 16. Biochemische Zeitschrift 1908, Bd. 9. — 17. Einführung in die experimentelle Therapie, Berlin, Julius Springer 1910. — 18. Berliner klinische Wochenschrift 1908. — 19. Ebenda 1909. — 20. Presse médicale, Oktober 1910. — 21. Dermatologische Zeitschrift 1909.