

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

1. Jahrgang.

27. Juni 1913.

Heft 26.

Die experimentelle Chemotherapie und das Problem der inneren Desinfektion bei bakteriellen Infektionen.

Von Prof. Dr. J. Morgenroth, Berlin,
Abteilungsvorsteher am Pathologischen Institut.

Die erfolgreiche ätiologische Forschung der letzten Jahrzehnte hat uns für eine große Anzahl von Infektionskrankheiten, vor allem für die wichtigsten Volkskrankheiten, Tuberkulose, Malaria, Syphilis und die Wundinfektionskrankheiten, *parasitäre Mikroorganismen als Erreger* kennen gelehrt. Die Kenntnis und Klassifikation dieser Mikroorganismen, unter denen pflanzlichen und tierischen Lebewesen ein gleich wichtiger Anteil zukommt, ist durch rastlose Arbeit gefördert worden, ihre Biologie ist dank den Methoden der künstlichen Züchtung und des Tierexperiments erschlossen, die oft sehr komplizierten Bedingungen für das Zustandekommen der Infektion sind vielfach aufgeklärt. Die praktische Medizin benutzte diesen Fortschritt und verarbeitete das reichliche wissenschaftliche Material zu einer glänzend ausgebildeten, exakten *ätiologischen Diagnostik*. Es entwickelte sich weiter in engem Anschluß an die Errungenschaften dieser Mikrobiologie die *Immunitätslehre*, die Wissenschaft von den Antikörpern, und sie bereicherte wiederum die praktische Medizin durch Methoden der *Serumtherapie*, durch den Ausbau der *Schutz- und Heilimpfungen*. Eine *ätiologische Therapie*, die dem infizierten Organismus in seinem Kampf mit den Infektionserregern zu Hilfe kommt, die den genau erkannten Feind direkt zu treffen sucht, ist in lebhafter Entwicklung begriffen. Sie lehrt uns in den *Antitoxinen*, den *baktericiden* und *bakteriotropen Antikörpern* neuartige, vom tierischen Organismus selbst nach geheimnisvollen Gesetzen bereitete, in ihrer chemischen Beschaffenheit noch völlig dunkle Heilmittel kennen.

An diesem Aufblühen der *ätiologischen Therapie der Infektionskrankheiten* nahm zunächst die *arzneiliche Behandlung* einen auffallend geringen Anteil. Der nützliche „Arzneischatz“, der gerade in den letzten Jahrzehnten durch die glänzende Entwicklung der synthetischen Chemie wertvollsten Zuwachs erfahren hatte, war lange Zeit durch kein *ätiologisch wirksames Mittel* bereichert worden. Eine neue Wendung wird erst seit etwa einem Jahrzehnt angebahnt durch die Entwicklung der *experimentellen Chemotherapie der Infektionskrankheiten*.

Ziele und Methodik dieser Forschungsrichtung sind am besten zu erkennen, wenn man von den, zum Teil recht alten, empirischen Vorläufern der neuen Richtung in der Therapie ausgeht.

Lange bevor man etwas vom Wesen der Infektion wissen und die Existenz von Mikroorganismen als Infektionserreger ahnen konnte, hatte eine höchst unwissenschaftliche Erfahrung — deren

Vermittler indianische Zauberer und orientalische Alchymisten gewesen sind — für zwei Infektionskrankheiten, die heute noch zu den allerwichtigsten gehören, *chemische Heilmittel* kennen gelehrt, die *Chinarinde* für die *Malaria* und das *Quecksilber* für die *Syphilis*. Die Wirkung der Chinarinde gegenüber dem Sumpffieber war den Indianern der Provinz Loxa lange vor Eroberung Perus durch die Spanier bekannt; 1820 entdeckten *Pelletier* und *Caventou* das Chinin und Cinchonin, die ersten Repräsentanten der Chinaalkaloide, welche die Träger der spezifischen Wirkung der Chinarinde gegenüber der Malaria darstellen. Die Anwendung des Quecksilbers bei der Syphilis fand mit dem Eindringen dieser Krankheit in Europa um 1500 Eingang. Erst Jahrhunderte später gelang der rationalen Medizin eine weitere Entdeckung dieser Art, als *Stricker* (1876) bald nach *Kolbes* Synthese der Salicylsäure diese als Heilmittel beim akuten Gelenkrheumatismus erkannte.

Man bezeichnet die *Wirkung des Chinins bei Malaria, des Quecksilbers bei Syphilis, der Salicylsäure beim Gelenkrheumatismus als spezifische Wirkungen* in richtiger Erkenntnis des eigenartigen, engen Zusammenhanges einer bestimmten Krankheit und ihres Heilmittels. In diesen drei Beispielen einer spezifischen Therapie ist alles zusammengefaßt, was die Medizin auf dem Gebiet der ätiologischen Therapie der Infektionskrankheiten, soweit Arzneimittel, chemisch bekannte Stoffe, in Betracht kommen, geleistet hat. Es ist dabei bemerkenswert, daß gerade die Erreger der genannten, einer spezifischen arzneilichen Beeinflussung zugänglichen Infektionskrankheiten entweder, wie bei der Malaria (*Laveran* 1880) und Syphilis (*Schaudinn* und *Hoffmann* 1905), erst spät erkannt wurden oder, wie beim akuten Gelenkrheumatismus, heute noch unbekannt sind. Bekanntlich sind wir bei den beiden wirksamsten Schutzimpfungen, über die wir verfügen, bei der Jennerschen Schutzpockenimpfung und der Pasteurschen Impfung gegen die Tollwut, in der gleichen, etwas paradoxen Lage, daß der Erreger der Infektion und damit auch das immunisierende Agens unbekannt ist.

Was die *Wirkungsweise* dieser spezifischen Heilmittel betrifft, so dürfen wir annehmen, daß es sich um direkte *Abtötung* oder zum mindesten um eine *Schädigung oder Entwicklungshemmung der Parasiten innerhalb des menschlichen Organismus* handelt. Es ist anzunehmen, daß auch spezifische Antikörper hierbei mitwirken, wir können aber Umfang und Bedeutung dieses Anteils bis jetzt nicht abgrenzen; höchst wahrscheinlich ist ihre Rolle nur sekundär und schon durch ihr relativ spätes Auftreten eingeschränkt.

Man ist berechtigt, bei diesen Vorgängen von einer „inneren Desinfektion“ zu reden und damit die Wirksamkeit der spezifischen Heilmittel innerhalb der Blutbahn und der Gewebe des tierischen

Organismus in Analogie zu setzen mit der Wirkung der Desinfektionsmittel außerhalb des Tierkörpers.

Am besten sind wir in dieser Hinsicht über die Wirkung des Chinins bei der Malaria orientiert. Lange vor der Entdeckung der Malariaparasiten und der Erkenntnis, daß hier tierische Mikroorganismen aus der Klasse der Protozoen vorliegen, hatte der jüngst verstorbene Pharmakologe C. Binz erkannt, daß dem Chinin die besondere Eigenschaft zukommt, schon in sehr geringen Konzentrationen freilebende Protozoen, Amöben und Infusorien, abzutöten. Er hatte aus dieser Beobachtung den bewundernswert kühnen, später durch Laverans Entdeckung der Malariaplasmodien als richtig bewährten Schluß gezogen, daß die durch Chinin spezifisch beeinflussbare Malaria durch Protozoen erzeugt werde, und daß die Chininwirkung bei dieser Erkrankung auf einer Abtötung der Protozoen innerhalb des menschlichen Organismus beruhe.

Betrachten wir die spezifische Chinintherapie der Malaria, wie sie heute geübt wird, so treten uns Regelmäßigkeiten entgegen, die dem ärztlichen Eingreifen bei dieser häufigsten und wichtigsten Krankheit warmer Länder sehr oft den Charakter eines Experiments verleihen. Dies hängt vor allem damit zusammen, daß der Malariaanfall bei frisch Erkrankten einen ganz bestimmten Verlauf zeigt, und daß sein Auftreten und Abklingen mit großer Sicherheit vorauszusagen ist. Bekanntlich ist die Periodizität der Malaria abhängig von einem ganz bestimmten Entwicklungszyklus, den der Malariaparasit im Blute, bei der sogenannten Malaria tropica zum Teil in inneren Organen des Kranken, durchmacht. Systematische Blutuntersuchungen lassen das jeweilige Stadium der Entwicklung der Parasiten erkennen und zeigen, daß es mit dem Auftreten des Fiebers in gesetzmäßigem Zusammenhang steht. So wissen wir, daß bei der Malaria tertiana und quartana der Entwicklungsgang des Parasiten einen Zeitraum von zwei resp. drei Tagen umfaßt, und daß dementsprechend jeden dritten resp. vierten Tag ein Fieberanfall eintritt, welcher mit der Teilung der Parasiten, der sogenannten Sporulation, und deren erneutem Eindringen in die roten Blutkörperchen zusammenfällt. Die Untersuchung des Blutes erlaubt uns, in frischen, unkomplizierten Fällen den Eintritt der Sporulation beinahe auf die Stunde vorauszusagen und das Chinin im günstigsten Zeitpunkt anzuwenden, um den neuen Fieberanfall zu verhüten.

Tatsächlich hat die Tropenmedizin von diesem unzähligenmale wiederholten Experiment am Menschen, das durch klinische Beobachtung und mikroskopische Blutuntersuchung scharf kontrolliert werden kann, den besten und nützlichsten Gebrauch gemacht und die wirksame Dosierung sowie den zweckmäßigen Zeitpunkt für die Chinintherapie der Malaria festgestellt. Gewiß ein bedeutender Fortschritt — aber der entscheidende und neue Erfolge verheißende Schritt zur experimentellen Chemotherapie auf diesem Gebiet ist noch zu tun. Bekanntlich ist die Therapie und die Prophylaxe der Malaria, wie sie durch das Chinin geübt wird, noch mit schweren Mängeln behaftet, von denen hier nur

die unangenehmen Nebenwirkungen der zu ausreichendem Effekt nötigen Chinindosen, die Gefahr des Schwarzwasserfiebers, das schon durch kleine Chiningaben ausgelöst werden kann, die Schwierigkeit einer dauernden Heilung, d. h. der vollständigen Vernichtung der Parasiten, erwähnt seien. Nun ist die chemische Struktur des sehr komplizierten Chininmoleküls, an deren Erforschung seit Jahrzehnten ausgezeichnete Chemiker mit Erfolg gearbeitet haben, gerade in den letzten Jahren durch die Arbeiten von P. Rabe vollständig aufgeklärt worden und die Synthese des Alkaloids in den Bereich der Möglichkeit gerückt. Auf alle Fälle ist für die chemische Variation des Moleküls, die schon früher in mancher Richtung mit Erfolg ausgeführt wurde, jetzt eine breite und sichere wissenschaftliche Basis gegeben. Wenn auch die Synthese des Chininmoleküls selbst angesichts des niedrigen Preises des natürlichen Produkts nicht mehr im entferntesten das hohe praktische Interesse besitzt, wie in früheren Zeiten, so muß sie doch aus einem neuen praktischen Postulat heraus erstrebt werden, welches dringend von der experimentellen Chemotherapie aufgestellt wird, denn nur die Synthese gibt der Chemie die Freiheit, die zahlreichen Derivate des Chinins aufzubauen, wie sie die biologische Wissenschaft benötigt.

Es unterliegt für mich keinem Zweifel, daß binnen kürzester Zeit in engem Zusammenarbeiten der medizinischen und chemischen Forschung eine neue Ära der experimentellen Therapie der Malaria beginnen muß, deren Endziel dahin geht, den bisher gebrauchten Naturstoff, das Chinin, zu einem idealen Heilmittel zu „veredeln“, oder ein solches nach dem Prinzip der Chininsynthese neu aufzubauen.

Die Prüfung neuer Mittel dieser Art kann zweifellos durch das Experiment am Menschen, wie es die Natur durch den infizierenden Mosquito unzähligmal vorbereitet, unter gewissenhaftester Beobachtung des „nil nocere“ geschehen. Zugrunde liegt dann diesem Vorgehen die Methodik der experimentellen Chemotherapie, deren Bedingungen in ziemlich vollkommener Weise erfüllt werden können. Aus den eben geschilderten Verhältnissen bei der Malaria können wir diese Prinzipien der experimentellen Chemotherapie leicht ableiten:

1. Möglichst vollständige experimentelle Beherrschung und sichere Voraussage des spontanen Krankheitsverlaufs;

2. günstige Beeinflussung dieses Verlaufs durch ein Arzneimittel von bekannter chemischer Konstitution;

3. Aufsuchen optimal wirkender Verbindungen aus derselben oder einer verwandten chemischen Gruppe durch inniges Zusammenarbeiten der synthetischen Chemie und experimentellen Biologie.

Wir werden im folgenden sehen, daß gerade auf dem hier als Beispiel herangezogenen Gebiet der Chinaalkaloide nicht nur von seiten der Chemie, sondern auch von seiten der Biologie die Bedingungen für ein zielbewußtes Fortschreiten der experimentellen Chemotherapie erfüllt sind, und zwar durch die ausgiebige Verwendung des Tierversuchs, dessen

Entwicklung als der eigentlichen Domäne der experimentell-chemotherapeutischen Forschung wir jetzt kurz zu betrachten haben.

Es muß hier mit allem Nachdruck betont werden, daß die oben geforderte Reform der Malariatherapie zunächst auf das gründlichste durch den Tierversuch vorbereitet werden muß, wobei allerdings die Malariainfektion als solche ausscheidet, da die Malariaparasiten bekanntlich nicht auf Tiere übertragbar sind. Die hier maßgebenden Momente können im Zusammenhang mit unserem Thema nicht ausführlich behandelt werden; sie sind hauptsächlich in der weiter zu besprechenden *systematischen Einführung der Chinaalkaloide in den chemotherapeutischen Tierversuch* enthalten.

Haben wir im vorausgehenden an einem ungewöhnlich günstigen gelegenen Fall aus der menschlichen Pathologie, wie ihn die Malaria darstellt, die *Grundprinzipien der experimentellen Chemotherapie* demonstrieren können, so müssen wir uns weiterhin etwas eingehender mit dem *chemotherapeutischen Tierversuch* beschäftigen. Tatsächlich hat sich fast ausschließlich auf diesem Gebiet die entscheidende Entwicklung der experimentellen Chemotherapie abgespielt, und im wesentlichen dürfte allgemein auch in Zukunft das Tierexperiment der Vorläufer chemotherapeutischer Versuche am Menschen bleiben. Die beiden Hauptvorteile, welche den Tierversuch unentbehrlich machen, sind leicht zu erkennen. Zunächst fällt die weitgehende Rücksicht weg, welche gebietet, jede Schädigung durch das Heilmittel zu vermeiden; gerade die ausschlaggebende Erkenntnis der chemotherapeutischen Brauchbarkeit des ersten Repräsentanten einer wichtigen chemischen Gruppe wird oft erreicht durch Anwendung von Dosen, die durch ihre toxische Wirkung das Versuchstier schädigen oder töten (Atoxyl, Chinin). Weiterhin erlaubt in den meisten Fällen nur der Tierversuch die völlige experimentelle Beherrschung des Infektionsverlaufs, welche die Beurteilung therapeutischer Wirkung von Anfang an auf eine sichere Basis stellt. Wenn wir unsere Versuchstiere mit Streptococcen, Pneumococcen, Rotlaufbazillen, Trypanosomen infiziert haben, sind wir in der Lage, den tödlichen Ausgang der Krankheit mit absoluter Sicherheit vorauszusagen, den Verlauf durch Wahl des Infektionsmaterials und der Impfmethode bis auf Stunden zu beherrschen, die Entwicklung der Mikroorganismen innerhalb des Tierkörpers in jedem Moment zu untersuchen und so jede Beeinflussung der Infektion durch chemotherapeutische Agentien, mag sie nun geringfügig oder bedeutend, vorübergehend oder dauernd sein, festzustellen. Täuschungen werden vermieden durch große Versuchsreihen mit zahlreichen Kontrollversuchen.

Den Ausgangspunkt für diese rationelle experimentelle Chemotherapie bildeten Infektionen mit *Trypanosomen*, tierischen Parasiten aus der Klasse der Flagellaten, die sich auf kleine Versuchstiere leicht übertragen ließen; bei diesen nimmt dann die Krankheit einen schnellen und regelmäßigen Verlauf, der um so leichter mikroskopisch zu verfolgen ist, als sich die Vermehrung der relativ

großen, bei schwacher Vergrößerung schon durch ihre Beweglichkeit leicht wahrnehmbaren Parasiten im strömenden Blute vollzieht.

Die Trypanosomen wurden besonders in das Interesse weitester Kreise gerückt, als man in einer Trypanosomenart (*Trypanosoma Gambiense*) die Erreger der menschlichen Schlafkrankheit erkannte. Zunächst zeigten Erfahrungen am Krankenbett, daß dem Atoxyl, einer relativ ungiftigen organischen Arsenverbindung, wenigstens im ersten Stadium der furchtbaren Krankheit, eine ausgesprochene, wenn auch unsichere Heilwirkung zukommt.

Besonders gewisse Trypanosomenarten, wie z. B. die Erreger der bekannten Tsetsekrankheit der Haustiere des tropischen Afrika (*Trypanosoma Brucei*) lassen sich auf kleine Versuchstiere, speziell weiße Mäuse übertragen. Sie entwickeln sich bei diesen Tieren im Blut, vermehren sich außerordentlich rasch durch Längsteilung, und ihrer unaufhaltsam fortschreitenden Vermehrung erliegen die Versuchstiere in 3—4 Tagen. Untersucht man einen Blutstropfen der Tiere vor dem Tod, so sieht man das Gesichtsfeld von Trypanosomen wimmeln. Es genügt, einen Tropfen dieses parasitenhaltigen Blutes einer gesunden Maus unter die Haut zu spritzen, um mit Sicherheit die Krankheit auch auf diese zu übertragen. Man züchtet so, indem man immer wieder von Maus auf Maus impft, die Trypanosomen viele Jahre lang im Laboratorium fort und erzeugt mit ihnen sicher tödliche Infektionen der Versuchstiere.

Dieses vortreffliche Versuchsobjekt, wie es die mit Trypanosomen infizierte Maus darstellt, wurde zuerst von *Laveran* und *Mesnil* zu chemotherapeutischen Versuchen benutzt; man darf diesen Fortschritt in der Versuchstechnik als eine entscheidende Wendung für die Entwicklung der experimentellen Chemotherapie ansehen.

Laveran und *Mesnil* fanden zunächst, daß auch im Tierversuch dem Atoxyl eine deutliche Wirkung auf die Trypanosomeninfektion zukomme. *Ehrlich* entdeckte dann mit seinem Mitarbeiter *Shiga* die Wirkung gewisser Azofarbstoffe, *Plimmer* und seine Mitarbeiter die starken Heileffekte, wie sie durch Antimonverbindungen, vor allem den bekannten Brechweinstein, hervorgebracht werden. Wenige Beispiele dürften so geeignet sein, die wunderbaren und neuartigen Wirkungen, die der chemotherapeutische Versuch bietet, zu veranschaulichen, als die Heilung einer mit Trypanosomen infizierten Maus durch Brechweinstein. Einige Stunden vor dem Tode des Tieres, zu einer Zeit, wo ein aus der Schwanzvene entnommener Blutstropfen mehrere Hunderttausende von Trypanosomen im Kubikmillimeter enthält, injiziert man subkutan eine für das Tier selbst unschädliche Brechweinsteinlösung. Entnimmt man dann in kurzen Intervallen durch Abschneiden der Schwanzspitze einen Blutstropfen, so sieht man schon nach wenigen Minuten eine deutliche Verminderung der Trypanosomen, es treten Degenerationsformen der Parasiten auf, und nach mehreren Stunden ist kein *Trypanosoma* mehr zu sehen, das Blut ist parasitenfrei und bleibt es bei geeigneter Versuchsanordnung für immer. Diese

verblüffende Raschheit der Wirkung ist allerdings nur löslichen Antimonverbindungen eigen.

Den bedeutendsten Fortschritt hatte die aufblühende Chemotherapie zweifellos dem Eingreifen *Ehrlichs* und seiner Mitarbeiter zu verdanken. Gleichzeitig von der chemischen und biologischen Seite her wurde das *systematische Studium der Arsenverbindungen* begonnen und in jahrelanger Arbeit mit glänzendem Erfolge durchgeführt. Den entscheidenden Wendepunkt zu rapidem Fortschritt bildete die Auffindung der wahren Konstitution des Atoxyls (p-Amidophenylarsinsäure) durch *Ehrlich* und *Berthelm*. Die prinzipielle chemotherapeutische Bedeutung der Reduktionsprodukte der Phenylarsinsäuren, der Derivate des Phenylarsenoxyds und Arsenobenzols, wurde aufgeklärt, eine Reihe äußerst wirksamer Derivate des Arsenobenzols wurde dargestellt. Ohne die günstigen Bedingungen des Versuches an trypanosomenkranken Tieren wäre ein derartig rascher Fortschritt kaum denkbar gewesen.

Auf biologischem Gebiet wurden an demselben günstigen Objekt von *Ehrlich* und seiner Schule zwei Erscheinungen entdeckt, deren Kenntnis für die Weiterentwicklung der Chemotherapie Voraussetzung war, die *Arzneifestigkeit der Trypanosomen* und die *Entstehung der serumfesten Trypanosomenrassen*, der sogenannten *Recidivstämme*. Das Auftreten der arzneifesten Parasiten im Gefolge ungenügender chemotherapeutischer Behandlung des Wirtstieres beruht darauf, daß die überlebenden Mikroorganismen rasch unempfindlich gegen das Heilmittel werden. Man kann es durch systematische Versuche dahin bringen, daß selbst die größten Mengen der wirksamsten Heilmittel ohne jeden Einfluß auf die Trypanosomen bleiben. Das Bemerkenswerteste ist, daß diese, jedesmal nur gegen eine bestimmte chemische Gruppe von Heilmitteln gerichtete *spezifische Resistenz der Parasiten*, einmal erworben, sich durch zahlreiche Generationen unvermindert erhält. Der Wirtswechsel der Protozoen scheint einen Bruch dieser Arzneifestigkeit herbeizuführen. Auf das Entstehen der Recidivstämme, welche eine kaum geahnte Raschheit und Mannigfaltigkeit der biologischen Wandlungsfähigkeit der Trypanosomen erkennen lassen, kann hier nur hingewiesen werden. Bemerkte sei noch, daß das Auftreten der spezifischen Arzneifestigkeit nicht auf die Trypanosomen beschränkt ist, sondern neuerdings auch bei der Chemotherapie bakterieller Infektionen (*Pneumococcen*) beobachtet und eingehend untersucht wurde.

Inzwischen war noch ein weiteres großes Gebiet von Infektionskrankheiten für die experimentelle chemotherapeutische Bearbeitung gereift, das Gebiet der *Spirilloosen*. Hierher rechnet man das Rückfallfieber, die Framboesie und Syphilis des Menschen und die brasilianische Hühnerspirillose, alles Erkrankungen, als deren Erreger Spirillen resp. Spirochäten anzusehen sind, Mikroorganismen, denen man entweder ihre Stellung unter den Protozoen anweist oder eine Mittelstellung zwischen diesen und den Bakterien zuschreibt.

Die Hühnerspirillose, für die schon durch ihr

natürliches Vorkommen das Versuchstier gegeben war, und die Recurrenzinfektion, die auf Mäuse übertragbar ist, führen, ähnlich wie die Trypanosomeninfektion der Maus, zu einer Vermehrung der Parasiten im Blut. Die Syphilisspirochäte dagegen ist vorwiegend ein Gewebeparasit und zeigte sich auch als solcher im Tierversuch, als es den Bemühungen ausgezeichneter Forscher gelungen war, auch diese Infektion auf Versuchstiere zu übertragen. Nachdem schon Uhlenhuth auf dem Gebiete der experimentellen Chemotherapie der Spirilloosen methodisch wichtige Resultate erzielt hatte, zog *Ehrlich* und *Hata* dieselben in den Bereich ihrer systematischen Versuche, die zu dem Salvarsan (Dioxydiamidoarsenobenzol) führten, dessen Anwendung dann mit dem bekannten Erfolg auf die Spirochätenerkrankungen beim Menschen, Syphilis, Rückfallfieber und Framboesie, übertragen wurde. Bei der Framboesie, der in den Tropen eine große Bedeutung zukommt, scheint die Wirkung des Mittels mit einer Schnelligkeit und Sicherheit einzutreten, die es mit den günstigsten Erfahrungen beim Tierexperiment aufnimmt.

Mit dieser Entwicklung, wie sie hier nur kurz skizziert werden konnte, hatte sich die experimentelle Chemotherapie in geradezu glänzender Weise der Infektionen mit *Protozoen* und der zu diesen gehörigen oder ihnen äußerst nahestehenden *Spirochäten* bemächtigt und war in einem außerordentlichen, verheißungsvollen Fortschritt weit über das hinaus gegangen, was die erfolgreiche Empirie auf diesen Gebieten geleistet hatte.

Unberührt von diesem Fortschritt blieb zunächst ein großes und wichtiges Gebiet, das der *bakteriellen Infektionen*. Hier hatte seit *Behrings* Entdeckung der Antitoxine die experimentelle Therapie große Erfolge zu verzeichnen. Es war nicht nur gelungen, die Gifte der Bakterien durch spezifische Antikörper unschädlich zu machen, sondern es gelang auch, mit Hilfe der baktericiden Antikörper die im Organismus vegetierenden Bakterien selbst abzutöten oder mit Hilfe der bakteriotropen Antikörper ihre Aufnahme und Vernichtung durch die Phagocyten zu veranlassen.

Vollständig dagegen versagten Versuche der sogenannten inneren Desinfektion bei Bakterieninfektionen. Es sei daran erinnert, daß *Robert Koch*, nachdem er die starke desinfizierende Wirkung, welche das Quecksilbersublimat in vitro auf Milzbrandbazillen ausübt, studiert hatte, in kühnen Versuchen daran ging, auch die im Blute des infizierten Kaninchens rasch sich vermehrenden Milzbrandkeime durch Sublimatinjektionen abzutöten und so durch einen chemotherapeutischen Eingriff die Tiere vor dem sicher tödlichen Ausgang der Infektion zu retten. Die Versuche mißlangen. Später nahm *Behring* in ausgedehnten systematischen Arbeiten, bei welchen er eine große Anzahl von Desinfektionsmitteln prüfte, diese Bestrebungen wieder auf, welche er mit folgenden resignierten Worten abschließen mußte: „Als ich vor nunmehr zehn Jahren im pharmakologischen Institut des Professors *Binz*, des eifrigsten Vorkämpfers der ätiologischen Therapie, meine experimentellen Studien über die

Heilbarkeit von bakteriellen Infektionskrankheiten begann, da war die Hoffnung noch nicht ausgeschlossen, daß unter der großen Zahl von bakterienfeindlichen Mitteln sich auch eines oder das andere finden werde, welches bei der Tuberkulose, bei der Diphtherie, bei Milzbrand und bei anderen gut bekannten Bakterienkrankheiten dieselbe Rolle spielen könnte, wie das Chinin bei der Malaria. Diese Hoffnung hat mich und viele andere Untersucher getäuscht. Es darf fast als ein Gesetz betrachtet werden, daß die lebenden tierischen und menschlichen Körperzellen um ein Mehrfaches empfindlicher sind gegenüber den Desinfektionsmitteln als die bis jetzt bekannten Bakterien, so daß, ehe die Bakterien durch ein Desinfektionsmittel abgetötet oder am Wachstum im Blute und in den Organen verhindert werden, der infizierte Tierkörper schon vorher von diesem Mittel getötet wird. Der Pessimismus derjenigen, die voraussagten, „eine Desinfektion am lebenden Organismus ist für alle Zeiten unmöglich“ schien danach nur zu sehr gerechtfertigt zu sein, und wie wenig der Hinweis auf die Chininwirkung als Gegenargument Eindruck machte, das kann man sich leicht vorstellen. Einerseits handelt es sich bei der Malaria um Parasiten, die mit den Bakterien nichts zu tun haben, andererseits fehlt ja auch jetzt noch immer ein zwingender Beweis für die Zurückführung der Chininwirkung auf seine Eigenschaften als ätiologisches Antidot.“

Einen der Gründe für die Unmöglichkeit der inneren Desinfektion durch die außerhalb des Organismus wirksamen bakterientötenden Desinfektionsmittel erkannte *Behring* selbst in der *Behinderung, welche die Wirkung der allgemeinen Desinfektionsmittel in eiweißhaltigen Flüssigkeiten und so auch in der Blut- und Gewebsflüssigkeit der Versuchstiere erleidet*. Dieser Faktor trat in neuerer Zeit bei Versuchen von *Ehrlich* und *Beckhold* mit Desinfektionsmitteln hervor, welche außerhalb des Organismus in besonders kräftiger Weise auf Diphtheriebazillen wirkten; es war dies eine Reihe von halogenierten Phenolen. In serumhaltigen Medien jedoch versagte diese Wirkung vollständig und so kam es, daß beim infizierten Tier nicht der geringste Erfolg erzielt werden konnte, obwohl die unbedeutende Giftigkeit dieser Mittel die Behandlung mit sehr hohen Dosen erlaubte.

Eine irrige Voraussetzung der früheren Versuche zur inneren Desinfektion lag zweifellos in der außerordentlichen *Überschätzung der Wirkung der Desinfektionsmittel in vitro*. Dieselbe hing damit zusammen, daß man die Bedeutung minimaler Mengen des Desinfektionsmittels verkannte, welche den Bakterien anhaften, ihre Entwicklung hemmen und so eine Abtötung vortäuschen, wo nur eine Art Lähmung oder Scheintod im Spiele ist. Entfernt man, bevor man durch Übertragung in geeignete Kulturmedien prüft, ob die Bakterien durch das Desinfektionsmittel abgetötet sind, durch besondere Maßnahmen die letzten Spuren desselben, so kann man feststellen, daß lange Einwirkung relativ hoher Konzentrationen von Sublimat oder Karbolsäure die Bakterien noch nicht abgetötet hat.

Es ist nach dem Gesagten klar, daß alle die be-

kannten Desinfektionsmittel, deren Wirkung durch den Eiweißgehalt der tierischen Körperflüssigkeiten aufgehoben wird, für chemotherapeutische Verwendung ausgeschlossen sind.

Daß die Resignation, mit welcher man von der Aufgabe einer inneren Desinfektion bei bakteriellen Infektionen abließ, doch nicht berechtigt war, und daß auf diesem so schwierigen Gebiet von der chemotherapeutischen Forschung nützliche Arbeit geleistet werden kann, das haben erst die letzten Jahre gelehrt.

Die ersten Erfolge auf diesem Gebiet, die mir und meinem Mitarbeiter *R. Levy* gelangen, knüpften an die systematische chemotherapeutische Erforschung derjenigen Alkaloide an, die wegen ihrer nahen chemischen Verwandtschaft mit dem Chinin, und weil sie zum Teil auch in den Chinarinden vorkommen, als *Chinaalkaloide* bezeichnet werden. Hier ergab sich als Grundlage rationeller Forschung gerade in letzter Zeit die Möglichkeit eines engen Zusammenwirkens 'biologischer' und 'chemischer' Methodik, da, wie erwähnt, gerade die Konstitutionsermittlung dieser kompliziert gebauten Verbindungen ihren Abschluß gefunden hatte.

Es ist leider nicht möglich, hier auf die Untersuchungen einzugehen, die zunächst an Tieren ausgeführt wurden, die mit *Trypanosomen* infiziert waren. Hier zeigte sich, daß unter den zahlreichen untersuchten Derivaten des Chinins zweien eine bevorzugte Stellung zukomme, dem *Hydrochinin* und dem *Äthylhydrocuprein* (*Morgenroth* und *Halberstaedter*).

Das Hydrochinin entsteht aus dem Chinin durch katalytische Reduktion, indem zwei Wasserstoffatome addiert werden; die für das Chinin charakteristische und für seine antiparasitäre Wirkung wichtige Methoxygruppe bleibt erhalten. Wird diese Methoxygruppe weiterhin durch die Äthoxygruppe ersetzt, so gelangt man zum *Äthylhydrocuprein*¹⁾.

Das *Äthylhydrocuprein* ist nun das erste Präparat, welches im chemotherapeutischen Tierversuch eine ausgesprochene spezifische Wirkung gegenüber einer fortschreitenden, mit Sicherheit zum Tode führenden Infektion mit hochpathogenen Bakterien, und zwar mit *Pneumococcen*, entfaltete. Der neue Zweig der Chemotherapie besitzt nicht nur hohes theoretisches Interesse, sondern verlangt auch vom ärztlichen Gesichtspunkt aus volle Aufmerksamkeit, da der *Pneumococcus* zu den wichtigen Erregern schwerer Infektionskrankheiten des Menschen gehört. Es sei hier vor allem an die Lungenentzündung (*Pneumonia fibrinosa*) und an das fortschreitende Geschwür der Hornhaut des Auges (*Ulcus serpens*) erinnert.

Für die Durchführung systematischer Tierversuche bietet der *Pneumococcus* verhältnismäßig günstige Bedingungen, da eine Reihe der im Laboratorium gebrauchten Tiere für die Infektion mit diesem Mikroorganismus empfänglich sind. Infiziert man eine Maus, indem man ihr eine kleine

¹⁾ Die Bezeichnung deutet die Verwandtschaft mit einem Chinaalkaloid, dem Cuprein, an, das früher aus der Rinde von *Remijia cuprea* gewonnen wurde.

Menge einer Reinkultur des Pneumococcus unter die Haut oder in die Bauchhöhle einführt, so entwickelt sich in kurzer Zeit eine schwere Infektion. Die Pneumococcen dringen bald in die Blutbahn ein, vermehren sich dort in kurzer Zeit schrankenlos, und die Mäuse erliegen binnen wenigen Tagen der Infektion.

Man ist nun in der Lage — um kurz den Haupterfolg der neuen Behandlung zu präzisieren —, indem man zu gleicher Zeit mit der Infektion die Behandlung der Versuchstiere durch subcutane Injektion des Äthylhydrocuprein beginnt, den Ausbruch der Erkrankung ein für allemal zu verhindern, die in den Organismus eingeführten Bakterien, bevor sie überhaupt zur Entwicklung kommen, abzutöten.

Bringt man bei einer Anzahl von weißen Mäusen eine geringe Menge einer hochvirulenten Pneumococcenkultur (es genügen hier oft Verdünnungen einer Bouillonkultur im Verhältnis eins zu einer Million) in die Bauchhöhle, so tritt nach einer anfänglichen geringen Verminderung der Bakterienzahl bald eine ungehemmte Vermehrung der Mikroorganismen ein. Ihre Zahl in der Bauchhöhle wird immer größer, nach einigen Stunden bereits dringen sie in das Blut ein und vermehren sich dort; und unter dem Bild dieser Bakteriämie erliegen die Versuchstiere oft schon innerhalb 24 Stunden der Infektion. Gewöhnlich regelt man im Experiment die Stärke der Infektion so, daß die unbehandelten Mäuse nach Ablauf von 40—48 Stunden tot sind.

Die Behandlung besteht nun darin, daß man gleichzeitig mit der Injektion der infizierenden Bakterien in die Bauchhöhle der Tiere subcutan Lösungen des Heilmittels einspritzt. Man kann wässrige Lösungen leicht löslicher Salze des Äthylhydrocuprein benutzen oder — was sich als wirksamer erwiesen hat — Lösungen der Alkaloidbase selbst in Olivenöl. Die letzteren geben langsam das Alkaloid an die Blutbahn ab und bringen es in stetige Berührung mit den zu beeinflussenden Mikroorganismen.

Auf diese Weise gelingt es, oft erst durch mehrmalige Behandlung, alle oder fast alle Tiere einer großen Versuchsreihe zu retten, die Pneumococcen in der Bauchhöhle abzutöten und damit die Entstehung der tödlichen Bakteriämie zu verhindern. Bemerkenswert ist, daß diese Vernichtung der Bakterien nicht, wie dies bei der Wirkung baktericider Antikörper häufig der Fall ist, unter Mitwirkung der weißen Blutkörperchen, der sogenannten Freßzellen oder Phagocyten, vor sich geht, sondern daß die Pneumococcen einfach in der Bauchhöhle einem Auflösungsprozeß unterliegen.

Auch bei fortgeschrittener Infektion gelingt die Heilung noch, und es ist — wenn auch nicht mit derselben Sicherheit — möglich, die in das Blut eingedrungenen und dort reichlich vermehrten Mikroorganismen durch das Mittel abzutöten. *Es liegt also in dem Äthylhydrocuprein ein spezifisches Heilmittel gegenüber der Pneumococceninfektion der Maus vor.*

Der Verlauf der Pneumococceninfektion bei der

Maus unter dem Bilde der foudroyant entstehenden Bakteriämie weicht ganz wesentlich von dem Bilde der wichtigsten Pneumococceninfektion beim Menschen, der fibrinösen Pneumonie, ab. Hier ist der krankhafte Prozeß zunächst auf die Lungen beschränkt, in deren Alveolen die Pneumococcen sich vermehren, und der Ausgang ist glücklicherweise in der Mehrzahl der Fälle ein günstiger durch den Eintritt der Krise. Auch hier dringen übrigens meistens die Pneumococcen in das Blut ein, und der ungünstige Verlauf der Krankheit wird gerade durch die fortschreitende Vermehrung derselben im Blut gekennzeichnet. Es wäre also auch hier von entschiedenem Wert, wie im Versuch bei der Maus, das Eindringen der Pneumococcen ins Blut und ihre Vermehrung in der Blutbahn zu verhindern; aber es taucht vor allem die Frage auf, ob man die in der Lunge sich entwickelnden Pneumococcen beeinflussen könne.

Die experimentelle Erzeugung von Pneumonien ist nicht leicht, doch gelingt es bei Meerschweinchen, indem man besonders geeignete Pneumococcenkulturen direkt in das Lungengewebe einführt, eine Pneumonie hervorzubringen, die in ihrem anatomischen Bilde der sogenannten katarthalschen Pneumonie des Menschen gleicht und, wenn man ihren Verlauf nicht beeinflusst, unter Entstehung einer Bakteriämie zum Tode der Versuchstiere führt. Daß es *Neufeld* und *Engwer* gelang, auch diese *experimentelle Pneumonie* durch Anwendung des Äthylhydrocuprein zu coupieren, gibt uns die Berechtigung, auch eine günstige Beeinflussung des lokalen Prozesses in der Lunge des Menschen zu erwarten.

Von Wichtigkeit ist es, daß *Neufeld* und *Engwer* bei dieser Meerschweinchenpneumonie durch Kombination des Äthylhydrocuprein mit einem spezifischen, durch Immunisierung von Pferden mit Pneumococcen erhaltenen Heilserum bessere Resultate erhielten als mit jedem dieser Agentien allein, eine Beobachtung, die auch von *Boehncke* bei der Pneumococceninfektion der Maus bestätigt wurde.

Die Wirkung des Äthylhydrocuprein ist offenbar eine spezifische und dabei allgemeine, d. h. sie erstreckt sich auf alle Bakterienkulturen verschiedener Herkunft, die durch die Gesamtheit ihrer Merkmale als echte Pneumococcen charakterisiert sind.

Schon oben wurde kurz bemerkt, daß bei der *Chemotherapie der Pneumococceninfektion*, ebenso wie bei der Behandlung der Trypanosomeninfektion das Phänomen der sogenannten *Arzneifestigkeit* in die Erscheinung tritt. Führt man die Behandlung einer Maus mit Dosen des Mittels aus, die zur Heilung nicht ausreichen, so erliegt das Versuchstier, wenn auch mit einer größeren oder geringeren Verzögerung, schließlich der Infektion. Überträgt man die Pneumococcen nun auf eine neue Maus, so findet man, daß dieselben bereits schwerer durch das Mittel zu beeinflussen sind, und nach einigen Generationen erhält man einen Pneumococcenstamm, der vollkommen unempfindlich gegenüber dem chemotherapeutischen Agens ist und dies auch

durch viele Generationen hindurch bleibt. Dasselbe Resultat kann man durch entsprechende Einwirkung des Mittels auf die Pneumococcen außerhalb des Tierkörpers, im Reagenzglas, erreichen.

Was nun den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution der Chinaalkaloide und ihrer chemotherapeutischen Wirkung gegenüber der Pneumococceninfektion betrifft, so wird die einigermaßen vollständige experimentelle Behandlung dieser Frage gewiß noch Jahre erfordern. Ein wichtiges Prinzip läßt sich wohl jetzt schon aussprechen, daß nämlich die spezifische Wirkung in engem Zusammenhang mit dem Ersatz der schon oben erwähnten Methoxygruppe des Chinin- resp. Hydrochininmoleküls durch die Äthoxygruppe steht, und zwar scheint diese letztere Seitenkette das Optimum der Wirkung zu ergeben. Am genauesten ist dieses Verhalten beim Übergang vom Hydrochinin zu der homologen Äthoxyverbindung, dem Äthylhydrocuprein, untersucht. Es zeigt sich hier eine *sprunghafte Änderung* in dem Verhalten: dem Hydrochinin kommt, auch in größten Dosen, höchstens eine geringe, ganz unregelmäßige verzögernde Wirkung gegenüber der Pneumococceninfektion der Maus zu. Geht man von der optimalen Äthoxyverbindung zu höheren Homologen über, so tritt bei der Isopropyl- und Propylverbindung eine Verringerung der Wirkung ein, die bereits bei dem nächst höheren Homologen, der Isobutylverbindung, wieder auf Null sinkt. *Diese besondere Bedeutung der Äthoxygruppe für das Zustandekommen der Pneumococcenwirkung bei den Chinaalkaloiden* tritt auch in anderen homologen Reihen hervor durch die mehr oder weniger sprunghafte Steigerung der Wirkung gegenüber der Methoxygruppe.

Der chemotherapeutischen Wirkung des Äthylhydrocuprein im Tierversuch liegt nun *eine ungemain starke antiseptische Wirkung* zugrunde, die nach den bisherigen Erfahrungen spezifisch, d. h. nur gegen Pneumococcen, nicht gegen andersartige Bakterien, gerichtet ist. A. E. Wright machte im Anschluß an die erfolgreichen chemotherapeutischen Versuche zuerst die wichtige Beobachtung, daß das lösliche Salz des Äthylhydrocuprein auch außerhalb des Tierkörpers noch in sehr starken Verdünnungen die Pneumococcen abtötet; bei längerer Einwirkung genügen nach Wright noch Verdünnungen von 1 : 800 000.

Vor allem aber zeigte es sich in Wrights Untersuchungen, daß die Wirkung des Äthylhydrocuprein auf die Pneumococcen im Reagenzglas durch die Anwesenheit des Blutserums nicht gestört wird. *So führt der Weg über den Tierversuch zur Kenntnis eines hochwertigen, spezifischen, in eiweißhaltigen Lösungen wirksamen Antiseptikums.* Das Blutserum von Menschen, welche das Mittel eingenommen haben, von Tieren, denen man es injiziert hat, zeigt demgemäß antiseptische Eigenschaften gegenüber den Pneumococcen; die Pneumococcen bilden ihrerseits das feinste, empfindlichste Reagens auf Äthylhydrocuprein.

Bei der Milzbrandinfektion des Menschen und der Versuchstiere hat sich neuerdings das Salvarsan

als wirksam gezeigt, so daß man erwarten darf, daß ebenso wie bei den Protozoen- und Spirilleninfektionen auch auf dem Gebiete bakterieller Infektionen die Arsenverbindungen Bedeutung gewinnen werden.

Durch die Auffindung einer *Chemotherapie der Pneumococceninfektion* ist der Bann gebrochen, der bisher das Vordringen chemotherapeutischer Methoden in das Gebiet bakterieller Infektionen aufgehalten hat. Damit ist der Weg zu einer erfolgreichen inneren Desinfektion gewiesen, der wohl auch bei den Pneumococceninfektionen des Menschen bald zu den erwünschten praktischen Ergebnissen führen wird.

Der Segelflug der Vögel.

Von Dr. C. Wieselsberger, Göttingen.

Zu einer der interessantesten Arten des freien Fluges gehört sicherlich der Segelflug, der von manchen Vögeln sehr häufig angewendet wird. Das Charakteristische desselben besteht im wesentlichen darin, daß der Vogel, ohne Flügelschläge auszuführen, sich durch die Luft bewegt und dabei nicht an Höhe verliert; im Gegenteil ist es ihm möglich, sich auf diese Weise in größere Höhen zu erheben. In letzterem unterscheidet er sich von dem Gleitfluge, der stets eine nach abwärts gerichtete Flugbahn aufweist. Aus dieser Erklärung des Segelfluges ergibt sich nun, daß er ohne Kraftaufwand von seiten des Vogels, also ohne Energieverbrauch vor sich geht. Wir wissen jedoch, daß jeder durch die Luft bewegte Körper entgegen seiner Bewegungsrichtung einen Widerstand erfährt, zu dessen Überwindung eine Kraft nötig ist. Ein dauernder Flug ohne Kraftaufwand würde daher im Widerspruch mit dem Energieprinzip stehen und deshalb unmöglich sein. Es muß indessen auf die Tatsache hingewiesen werden, daß der Segelflug nie bei ruhiger Luft, sondern nur bei Wind zustande kommen kann, und wie wir sehen werden, ist es gerade die Energie des Windes, welche dem Bewegungswiderstand als Äquivalent gegenübersteht.

Nicht alle Vögel verstehen sich auf den Segelflug. Hauptsächlich sind es Mövenarten (Albatroß, Silbermöve, Schwarzmantel), die ihn mit Eleganz ausführen; ferner beherrschen ihn der Kondor, Adler, Falke, Storch und andere mit großer Geschicklichkeit. Die Flugorgane der „Segler“ sind in aerodynamischer Hinsicht äußerst günstig geformt. Die Flügel besitzen im Verhältnis zu ihrer Breite eine sehr große Spannweite und weisen eine nach unten konkave Wölbung auf. Wie die experimentelle Forschung in Übereinstimmung mit der Theorie gezeigt hat, sind Tragflächen von dieser Form sehr wirksam, wenn sie sich quer zur Windrichtung erstrecken, denn sie besitzen für kleine Anstellwinkel (Winkel der Sehne des Flügelprofils mit der Windrichtung) bei verhältnismäßig großem Auftrieb einen sehr geringen Widerstand. Auftrieb und Widerstand sind als Komponenten des gesamten Luftwiderstandes aufzufassen und ergeben sich dadurch, daß man den Gesamtwiderstand R