

Aus den Forschungslaboratorien der I. G. Farbenindustrie A. G. Werk Elberfeld

Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen

Von Prof. GERHARD DOMAGK

Bisher war man im allgemeinen der Ansicht, daß nur Protozoeninfektionen chemotherapeutisch angreifbar wären. Auf dem Gebiet der Protozoeninfektionen besitzt man kausal wirksame Arzneistoffe, z. B. gegen die Trypanosomeninfektion das *Germanin*, gegen Kala-Azar das *Neostibosan*, gegen Malaria *Plasmochin* und *Atebrin*, gegen die Spirochäteninfektionen, besonders die Syphilis, *Salvarsan* und seine Modifikationen.

Gegen Infektionen mit *Kokken* waren bisher einigermaßen wirksame Chemotherapeutika unbekannt. Die Protozoen und Spirochäten stellen schon relativ weit ausdifferenzierte Lebewesen dar, und je weiter solch ein Krankheitserreger entwickelt ist, desto mehr Angriffspunkte scheint er dem chemotherapeutischen Zugriff zu bieten. Einen Ansatz zur Chemotherapie der *Pneumokokkeninfektionen* finden wir bei MORGENROTH, jedoch kommt das *Optochin* meist bei direkter lokaler Applikation auf den Krankheitsherd zur Wirkung, ebenso das *Vuzin* — ein anderes Hydrochininderivat — bei *Streptokokkeninfektionen*. Bei Allgemeininfektionen sahen wir mit diesen Präparaten bei unseren Versuchstieren keine deutlich erkennbare Wirkung. Auch die zur Sepsistherapie empfohlenen Silberverbindungen erwiesen sich in der Praxis als nicht ausreichend; nicht selten wurde nach ihrer Anwendung von kritischen Beobachtern sogar eine Verschlechterung des Krankheitszustandes gesehen.

Vorbedingung für eine systematische Untersuchung zur Auffindung chemotherapeutisch wirksamer Substanzen bei Infektionen ist immer ein geeigneter *Modellversuch*. Mit Streptokokken war es möglich, bei Mäusen mit größter Regelmäßigkeit tödlich verlaufende Infektionen zu erzeugen. Wir verwendeten für unsere Versuche einen hämolytischen Streptokokkenstamm, der von einem tödlich verlaufenen Streptokokkensepsisfall eines Menschen stammte.

Als erste der bei Streptokokkeninfektionen wirksamen chemischen Verbindungen fanden wir eine Reihe von *Goldverbindungen*, die beim Tier eine sichtbare Wirkung entfalteten und auch beim Menschen fraglos günstige Beeinflussungen von Streptokokkeninfektionen zeigten. Diese Goldverbindungen besaßen jedoch einen wesentlichen Nachteil. Sie konnten nicht in so hohen Dosen, die chemotherapeutisch bei Streptokokkeninfektionen ganz sicher wirksam waren, verwendet und auch nicht für längere Zeit verabreicht werden. Denn bei längerer Verabfolgung bestand die Gefahr einer Goldintoxikation; es traten bisweilen Hauterscheinungen sowie Nierenschädigungen auf, die allerdings beim Aussetzen des Präparates relativ rasch verschwanden, bei dem Neueinsetzen der Therapie jedoch sofort wieder in Erscheinung traten.

Über Erfolge mit Goldverbindungen in der Therapie der Streptokokkeninfektionen sowie der Syphilis ist auch von FELDT berichtet worden, der als wirksamstes Mittel ein *Goldthioglukosepräparat* empfahl.

Wegen der beschriebenen Nachteile wandten wir unsere besondere Aufmerksamkeit anderen chemischen Körperklassen auf rein organischer, *metallfreier* Basis zu, die im

Mäuseversuch eine Andeutung von Wirkung bei der Streptokokkensepsis erkennen ließen. Wir hatten unter den *Azo- und Akridinverbindungen* eine Reihe von Substanzen kennengelernt, die eine relativ gute Wirkung im in vitro-Desinfektionsversuch gegenüber Streptokokken zeigten. Diese zum Teil sogar ausgezeichnete Wirkung in vitro ging aber bei Injektionen dieser Substanzen in den Tierkörper fast stets vollkommen verloren.

Azoverbindungen haben schon öfters ein therapeutisches Interesse erregt. Unter den *sauren* Azoverbindungen ist das *Trypanblau* als wirksam gegen Trypanosomen befunden worden, auch gegen Lepra soll es eine gewisse Wirkung zeigen. Von den *neutralen* Azoverbindungen fand das Diazetylaminoazotoluol als ein die Epithelisierung nach Verletzungen förderndes Mittel Verwendung. Als älteste der bakterizid wirkenden *basischen* Azoverbindungen ist das 2,4-Diaminoazobenzol beschrieben worden, dessen Hydrochlorid seit langem unter dem Namen *Chrysoidin* bekannt ist und auch für Bakterienfärbungen angewendet wird. EISENBERG gab 1913 an, daß das Chrysoidin Gram-negative Keime in einer Verdünnung 1 : 1000, Gram-positive in einer Verdünnung 1 : 10 000 in der Entwicklung hemmt. Schon EISENBERG drängte sich der Gedanke auf, ob die bakterizid zum Teil recht wirksamen Farbstoffe, die er geprüft hatte, auch zu chemotherapeutischen Beeinflussungen von Infektionen sich eignen könnten. Er betonte aber gleichzeitig, wie weit der Weg von den großartigsten Erfolgen in vitro bis zum bescheidensten Erfolg in vivo ist. Auf die in vitro nachweisbare, beachtliche bakterizide Kraft solcher basischen Azoverbindungen wurde 1934 erneut von LOCKEMANN und ULRICH hingewiesen. Sie prüften Präparate, die als wesentlichen Bestandteil ebenfalls das 2,4-Diaminoazobenzol enthielten. Eine Weiterentwicklung der basischen Azoverbindungen über das Chrysoidin hinaus erfolgte durch Anwendung der Pyridin-komponente im Phenylazo-2,6-diaminopyridin (TSCHITSCHIBABIN und SEIDE 1914, OSTROMISLENSKY 1923) und im 2'-Butoxypyridyl-5,5'-azo-2,6-diaminopyridin (DOHRN und DIEDRICH 1928). Noch enger an das Chrysoidin lehnt sich das 4'-Äthoxyphenyl-azo-2,4-diaminobenzol (OSTROMISLENSKY 1930) an. Diese Verbindungen dienen in der Praxis als Harnantiseptika und werden von den Herstellern zum Teil auch bei Gonorrhoe empfohlen. Heilwirkungen an Tieren, die mit Streptokokken oder Staphylokokken infiziert waren, konnten wir mit diesen Verbindungen nicht feststellen.

Im Laufe unserer Untersuchungen stießen wir jedoch später auf eine Gruppe sehr ungiftiger Azoverbindungen, die zwar in vitro keinen wesentlichen Desinfektionswert mehr gegenüber Streptokokken zeigten, nun aber im Mäuseversuch einen deutlichen Effekt erkennen ließen. Zu dieser Gruppe gehört das *Prontosil*, das von MIETZSCH und KLARER 1932 synthetisiert wurde. Mit *Prontosil* konnten wir die besten jemals beobachteten, chemotherapeutischen Effekte bei *Streptokokkeninfektion im Tierversuch* feststellen. Es ist das salzsaure Salz des 4'-Sulfonamid-2,4-diaminoazobenzols, ein in kaltem Wasser bis zu 0,25 % lösliches rotes Kristallpulver vom Schmelzpunkt 247—251°; in angewärmtem Wasser ist Prontosil leichter löslich.

Die *Unschädlichkeit* des Präparates ergibt sich aus den *toxikologischen* Daten: Per os verabreicht vertragen symptomlos:

Mäuse . . .	pro Kilogramm Körpergewicht mindestens	500 mg
Kaninchen . . .	„	500 „
Katzen . . .	„	200 „

(Höhere Dosen werden erbrochen)

Subkutan kann man Mäusen pro 20 g Körpergewicht 1 und 2 ccm der 0,25%igen Lösung verabreichen. Als Suspension kann man den Farbstoff 4%ig in 1 bzw. 2 ccm unter die Haut von Mäusen spritzen, ohne daß eine Hautnekrose entsteht, und ohne daß die Tiere eine merkliche Allgemeinschädigung erkennen lassen.

Kaninchen vertragen subkutan und intravenös pro Kilogramm Körpergewicht mindestens 10 ccm der 0,25%igen Lösung. Auch für längere Zeit, mindestens 14 Tage, konnte man Kaninchen 0,1—0,2 g per os täglich verabreichen, ohne daß Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes oder krankhafte Veränderungen des Harnes auftraten. Der Farbstoff wird zum Teil durch den Harn ausgeschieden und verleiht diesem schon bald, etwa 1/2 Stunde nach der peroralen Verabreichung, eine rote bis rotgelbe Farbe. Weder Eiweißzylinder noch rote oder weiße Blutkörperchen konnten jemals nach Prontosilgaben beobachtet werden. Das Gewicht der Tiere blieb unverändert, das Allgemeinbefinden gut.

Prontosil ist nach den Untersuchungen von WEESE und HECHT eine pharmakologisch außerordentlich indifferente Verbindung. Selbst bei rascher intravenöser Injektion von 10 mg Prontosil pro Kilogramm war keine Änderung des Blutdruckes und der Herzfunktion bei Katzen und Kaninchen festzustellen. Auch die glatte Muskulatur von Uterus, Dickdarm und Dünndarm sprach, sowohl isoliert als in situ untersucht, auf Prontosil nicht an. Die physiologische Funktion dieser Organe wurde durch Prontosil nicht beeinflusst. Bei subkutanen Injektionen des Prontosil in Dosen bis zu 1 g pro Kilogramm ist nie eine Schädigung bei Tieren beobachtet worden, bei intravenöser Injektion hat sich keine Thrombosenbildung als Folge einer Gefäßwandschädigung gezeigt.

Chemotherapeutisch zeigt Prontosil eine elektive Wirkung bei der Streptokokkensepsis der Maus.

In unseren Versuchen verwendeten wir einen hochpathogenen, von einer menschlichen Streptokokkensepsis stammenden Streptococcus hämolyticus. Die Streptokokken züchteten wir in Eibouillon. Von einer 24stündigen Kultur wurden Verdünnungen 1 : 1000, 1 : 5000, 1 : 10 000 und 1 : 100 000 verwendet. Bei intraperitonealer Verabreichung genügten im allgemeinen 0,3 ccm der Verdünnung 1 : 10 000, um Mäuse innerhalb von 24 Stunden zu töten. Für den Versuch infizierten wir die Tiere gewöhnlich mit der 10fach tödlichen Dosis, sodaß alle infizierten, nichtbehandelten Kontrollen mit Sicherheit innerhalb von 24 Stunden, spätestens nach 48 Stunden, an der sich entwickelnden Sepsis eingingen. Bei den erkrankten Tieren ließen sich in Herzblut und fast allen Organen hämolytische Streptokokken nachweisen, meist schon 1 bis 2 Stunden nach der Infektion.

Zur subkutanen und peroralen Behandlung infizierter Mäuse verwendeten wir den Farbstoff gelöst bis zu 0,5%, in höheren Konzentrationen 1—4% in Wasser suspendiert. Für eine einmalige Behandlung genügt in der Regel der 10.—50. Teil der vertragenen Dosis, um eine deutliche Wirkung zu zeigen. Wurden die infizierten Tiere 3—5 Tage lang nach der Infektion mit Dosen von 1/10—1/50 der Dosis tolerata weiterbehandelt, so trat bei den meisten Tieren eine Heilung der sonst tödlich verlaufenden Infektion ein. Bisweilen sahen wir eine deutliche Wirkung noch bei 1/100—1/500 der Dosis tolerata, besonders dann, wenn die Infektion einmal nicht so akut verlief und alle Kontrollen zwar starben, aber erst später als nach 24—48 Stunden.

Die folgende Tabelle zeigt einen Versuch, bei dem die Infektion zwar mit 1 : 1000 Verdünnung der 24stündigen Kultur erfolgt war, die Infektion aber etwas weniger rasch als gewöhnlich verlief.

Am überzeugendsten erkennt man die Wirkung des Prontosil an Ausstrichpräparaten der Bauchhöhle infizierter Tiere. Abb. 1 zeigt den enormen Kokkengehalt des nicht behandelten Kontrolltieres 24 Stunden nach der Infektion, außerdem zahlreiche, stark geschädigte Leukozyten und Monozyten. Abb. 2 und 3 zeigen die Abstriche vom Bauch-

Streptokokkenversuch vom 20. XII. 1932

infiziert mit 1 : 1000 verdünnter Eibouillonkultur, 0,3 ccm i. p.; behandelt 1 1/2 Stunde nach der Infektion

Nr.	Gewicht	Präparat			Art der Behdlg.	21. XII.	22. XII.	23. XII.	24. XII.	25. XII.	26. XII.	27. XII.	28. XII.
		Nr.	%	Dosis									
201	14 g				m	kr.	kr.	†					
202	14 g				m	†							
203	14 g				m	†							
204	17 g				m	†							
205	19 g				m	†							
206	14 g				m	†							
303	18 g	Prontosil	0,01%	0,2	per os	m	m	m	m	m	m	m	m
304	19 g			0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
305	18 g			1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
306	14 g			1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
307	16 g		0,1 %	0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
308	15 g			0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
309	17 g			1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
310	17 g			1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
311	14 g		1,0 %	0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
312	17 g			0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
313	18 g			1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
314	14 g			1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
315	18 g					m	kr.	†					
316	16 g					m	†						
317	15 g					m	†						
318	14 g					m	†						
319	15 g					m	†						
320	14 g					m	†						
321	15 g					m	†						
322	17 g					m	†						

m = munter, kr. = krank, † = tot

fell mit Prontosil behandelte Tiere 24 bzw. 48 Stunden nach der Infektion. Bei den behandelten Tieren findet man 24 Stunden nach der intraperitonealen Infektion noch einige Leukozyten, daneben vergrößerte Monozyten, einzelne Lymphozyten, aber keine Kokken, auch intrazellulär gelagerte waren nicht mehr nachweisbar. 48 Stunden nach der Infektion finden sich bei den behandelten Tieren vorwiegend Lymphozyten, nur vereinzelt große Monozyten mit Vakuolen, die auf stattgefundene phagozytäre Prozesse hindeuten.

Alle Tiere waren gleichmäßig mit 0,3 ccm einer 24stündigen Streptokokkeneibouillonkultur infiziert worden. Von den nichtbehandelten Kontrolltieren lebte nach 48 Stunden kein Tier mehr, sodaß von den Kontrolltieren 48 Stunden nach der Infektion kein Vergleichsausstrich gemacht werden konnte. Die Abstriche des Bauchfells, von denen die Abbildungen Originalphotographien darstellen, waren mit May-Grünwald-Giemsa-Lösung gefärbt. Entsprechende Resultate ergab die Gram-Färbung, nur sind bei der ersten Methode die Einzelheiten der auftretenden Zellformen besser erkennbar. Untersucht man die Organe von nicht behandelten Kontrolltieren, so findet man in Leber, Milz, Niere, Herz und zahlreichen anderen Organen typische Zeichen der schweren Allgemeininfektion: Ansiedlung von Bakterien in den vergrößerten Endothelien der Leber und Milz, in den Nierenglomeruli, im Herzmuskel, leukozytäre Infiltrate in den verschiedensten Organen sowie zahlreiche zerfallene Leukozyten in der Milzpulpa.

Bei den erfolgreich mit Prontosil behandelten Tieren fehlen alle diese pathologischen Gewebsveränderungen, wenn man die Behandlung mit genügenden Dosen rechtzeitig beginnt.

Im anderen Falle verhindert man die Weiterausbreitung schon vorhandener Gewebsschädigungen. In gleicher Weise reagierten Mäuse, die mit anderen, z. B. aus Erysipel isolierten, Streptokokkenstämmen infiziert worden waren.

Auch bei den *chronischen Streptokokkeninfektionen der Kaninchen*, die mit Gelenkschwellungen und bisweilen auch einer Endokarditis einhergehen, ließ sich eine bemerkenswerte Wirkung erzielen, besonders mit großen peroralen Gaben von 100–500 mg pro Kilogramm. Stark abgemagerte, kranke Tiere mit großen eitrigen Gelenkschwellungen wurden meist schon nach wenigen Injektionen munter, die Gelenkschwel-

Auch bei den bakteriellen Infektionen wird der Arzt also in Zukunft immer mehr Wert darauf legen müssen, den *spezifischen Charakter der Infektion rechtzeitig zu erkennen*. Aus der Chemotherapie der Protozoeninfektionen wissen wir seit langem, daß unsere bestwirksamsten, chemotherapeutischen Präparate nur bei bestimmten Protozoen wirken, bei anderen dagegen, die morphologisch bisweilen von den gut beeinflussbaren kaum zu unterscheiden sind, keine Wirkung zeigen.

Um den spezifischen Charakter der vorliegenden bakteriellen Infektion rechtzeitig zu erkennen, bedarf es einer engeren

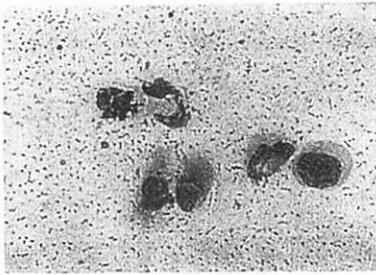


Abb. 1

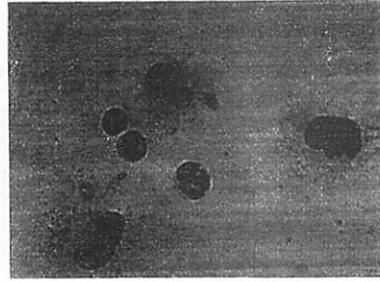


Abb. 2

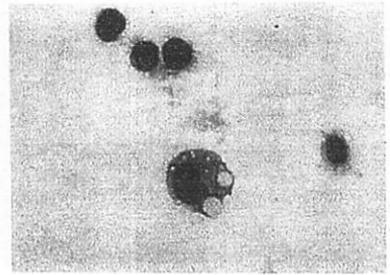


Abb. 3

Abb. 1. Mit Streptokokken intraperitoneal infizierte, unbehandelte Maus. Bauchfellabstrich 24 Std. nach der Infektion. Massenhaft Kokken und reichlich zerfallende Exsudatzellen neben spärlich noch erhaltenen Monozyten. — Abb. 2. Mit Streptokokken intraperitoneal gleich infizierte und mit *Prontosil* subkutan behandelte Maus, 24 Std. nach der Infektion. Vergrößerte Monozyten, gut erhaltene Leukozyten und Lymphozyten. Weder freie noch intrazellulär gelagerte Kokken. — Abb. 3. Mit Streptokokken intraperitoneal infizierte, mit *Prontosil* subkutan behandelte Maus, 48 Std. nach der Infektion. Lymphozyten und einige Monozyten mit Vakuolen im Protoplasma, die auf abgelaufene phagozytäre Prozesse hinweisen. Keine Kokken!

lungen bildeten sich zurück, und die Tiere zeigten erhebliche Gewichtszunahmen.

Auch bei *Staphylokokkeninfektionen der Kaninchen* ließ sich eine günstige Wirkung der *Prontosil*-Behandlung nachweisen; die Wirkung zeigte sich bei akut verlaufenden Infektionen mit Nieren- und Herzmuskelabszessen, indem dieselben kleiner blieben und zu narbiger Abheilung neigten. Bei den chronischen, mit Gelenkschwellungen einhergehenden Staphylokokkenaffektionen kam es ebenfalls zu günstigen Beeinflussungen der Gelenksabszesse. Sowohl durch tägliche intravenöse Verabreichung als auch durch subkutane und orale Gaben wurden bei den Staphylokokkeninfektionen Heilerfolge erzielt, wenn auch nicht mit der Regelmäßigkeit und Sicherheit wie bei Streptokokkeninfektionen.

Das Ergebnis unserer tierexperimentellen Forschungen ist inzwischen auch von der Klinik bestätigt worden. *Prontosil* wurde unter der Bezeichnung „*Streptozon*“ klinisch geprüft.

Ob das *Prontosil* in den Geweben direkt oder indirekt auf die Erreger wirkt, ist heute noch nicht zu entscheiden. Bemerkenswert ist jedoch, daß es im *in vitro*-Versuch sowohl gegenüber Streptokokken als auch Staphylokokken keine besondere Wirkung zeigt. *Es wirkt wie ein echtes Chemotherapeutikum nur im lebenden Organismus*. Bei den Pneumokokken- und anderen Infektionen zeigte das *Prontosil* keine nennenswerte Wirkung, spezifisch ist die Wirkung bei Streptokokkeninfektionen, übergreifend auch auf Staphylokokkeninfektionen. Diese Beobachtung spricht gegen eine unspezifische, allgemeine und indirekte Wirkung des *Prontosil* auf den Organismus, etwa eine unspezifische Aktivierung des Retikuloendothels.

Zusammenarbeit zwischen Kliniker bzw. praktischem Arzt einerseits und dem Bakteriologen andererseits. Aber nicht in allen Fällen wird selbst die ideale Zusammenarbeit immer zum Ziele führen, wissen wir doch, daß bei manchen Infektionen der Nachweis der Erreger im Blut, namentlich im Frühstadium, nicht gelingt. Als Beispiel sei nur erwähnt, daß bei *Endokarditisfällen* der Nachweis der Streptokokken im Blut oft erst im fortgeschrittenen Stadium, oft erst ante exitum möglich ist.

Von Sektionen zahlreicher Endokarditisfälle ist bekannt, daß der bakteriologische Nachweis der Streptokokken im Leichenblut auch in solchen Fällen fast stets noch gelang, bei denen zahlreiche Untersuchungen am Krankenbett negativ ausgefallen waren. Deshalb ist es ein notwendiges Erfordernis, daß die Klinik und Pathologie der bakteriellen Infektionen im Frühstadium noch eingehender erforscht wird, damit dem Arzt die Diagnose der Streptokokken- und Staphylokokkeninfektionen im Frühstadium erleichtert wird und er rechtzeitig eine wirksame Chemotherapie ausüben kann. Denn bei so fortgeschrittenen, chronischen Fällen, wie z. B. einer Endocarditis ulcerosa, besonders auch der Endocarditis lenta, wird auch die Chemotherapie zum Teil versagen. Ebenso wird die chemotherapeutische Behandlung anderer bakterieller Infektionen voraussichtlich eine frühzeitige Bestimmung der Spezifität notwendig machen, falls es gelingen würde, auch für diese chemotherapeutisch wirksame Substanzen zu finden.

Da diese Probleme voraussichtlich nicht schnell zu lösen sein werden, sollte man ihnen unseres Erachtens schon heute die gebührende Aufmerksamkeit schenken.

Zusammenfassung. *Prontosil* zeigt eine bisher am infizierten Tier nichtbeobachtete *Streptokokkenwirkung*. Es gelingt, streptokokkeninfizierte Mäuse, die unbehandelt innerhalb von 24 Stunden nach der Infektion eingehen, durch subkutane und perorale *Prontosilgaben* am Leben zu erhalten. Auch bei *chronischen Streptokokkeninfektionen* der Kaninchen, die mit Gelenkschwellungen einhergehen, läßt sich eine günstige Wirkung nachweisen. Chemotherapeutisch zeigt *Prontosil* eine elektive Wirkung bei der Streptokokkensepsis

der Maus, übergreifend ist die Wirkung auf Staphylokokkeninfektionen. Bei Pneumokokkeninfektionen konnte im Tierversuch keine Wirkung festgestellt werden, ebenso bisher nicht bei anderen bakteriellen Infektionen.

EISENBERG, Z. Bakter. 1913 Bd. 71. — FELDT, Kl. W. 1926 Bd. 5 S. 299; 1932 Bd. 11 S. 1378. — LOCKEMANN u. ULRICH, D. m. W. 1934 S. 395. — OSTROMISLENSKY, J. amer. chem. Soc. 1934 Bd. 56 S. 1713. — SCHIEMANN u. FELDT, Z. Hyg. 1926 Bd. 106 S. 83. — TSCHITSCHIBABIN u. SEIDE, J. russ. Physiol. Chem. Ges. 1916, 46, referiert im Chem. Zbl. 1915, 1 S. 1064. — WARNER, Med. Welt 1930 Bd. 39 S. 1398.

(Anschr. des Verf.: Wuppertal-Elberfeld, Siegesallee 11)

Aus der Inneren Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Wuppertal-Elberfeld. Chefarzt: Prof. Klee

Prontosil bei Streptokokkenkrankungen

Von PH. KLEE und H. RÖMER

Die chemotherapeutische Forschung hat es nicht an Bemühungen fehlen lassen, der Klinik Mittel gegen Streptokokkeninfektionen in die Hand zu geben. Aber meist wurde mit Enttäuschung festgestellt, daß der erhoffte Erfolg nicht eintrat. Entweder waren die zur Verfügung gestellten Mittel nicht wirksam genug, oder wenn sie wirksam schienen, waren sie allzu schlecht verträglich. Hierzu müssen wir eine Reihe von Metallverbindungen rechnen. Zwar hatten wir in den letzten Jahren den Eindruck, daß eine neue Goldverbindung vielleicht geeignet sei, beide Forderungen zu erfüllen. Aber wir stellten die Versuche mit diesem Präparat völlig zurück, als wir die Erfahrung machten, daß der uns zur Prüfung übergebene Azo-Farbstoff *Prontosil* an Verträglichkeit alle anderen Präparate weit übertraf und dazu so gute therapeutische Ergebnisse aufwies, daß wir schon nach den ersten tastenden Versuchen vor mehr als 2 Jahren in der Behandlung bestimmter Streptokokkenkrankungen das *Prontosil* an erster Stelle verwandten.

In zahlreichen Vorversuchen haben wir uns überzeugt, daß *Prontosil* *unschädlich und sehr gut verträglich* ist. Auch Dosierungen, die beträchtlich über die vorgeschlagene Menge hinausgingen, wurden ohne Nebenwirkung und ohne unangenehme Folgen vertragen. Wenn in seltenen Fällen bei hohen peroralen Gaben Magendrücken oder etwas Brechreiz auftreten, genügt eine geringe Zugabe von *Magnesia usta* und *Bismutum subnitricum*, um die unerwünschten Symptome schnell zu beseitigen. Bei intravenöser Anwendung sahen wir überhaupt keine unangenehmen Erscheinungen auftreten. Kreislauf und Atmung wurden nicht beeinflußt, Blutdruck und Pulsfrequenz änderten sich nicht, Darmerscheinungen wurden auch bei hohen peroralen Dosen nicht beobachtet, der Urin blieb immer frei von Eiweiß. Auch bei schwerer postanginöser akuter Glomerulonephritis sahen wir nichts, was auf eine ungünstige Einwirkung des gleichzeitig gegebenen Mittels hätte hinweisen können, fast schien es, als ob die Ausheilung der Nephritis beschleunigt wurde. Bei peroraler Darreichung des gelbrötlichen Farbstoffes nimmt der Harn eine entsprechende Farbe an, bei längerem Gebrauch kann auch die Haut sich leicht gelblich verfärben. Aber diese Erscheinungen schwinden rasch, wenn mit dem Mittel ausgesetzt wird.

Die gute Verträglichkeit erlaubte eine weite Spannung in der *Dosierung*. Durchschnittlich gaben wir 3 mal 0,3 g, das sind 3 mal 1 Tablette täglich peroral und (bzw. oder) 1—2 mal 10—20 ccm

der 0,25%igen Lösung intravenös. Doch konnte die Dosis ohne Schwierigkeiten auf 3 mal 0,6 peroral und 3 mal 20 ccm intravenös gesteigert werden. Insgesamt erhielt z. B. ein Kranker mit akuter Polyarthrit und Endokarditis 52 g peroral sowie 580 ccm der 0,25%igen Lösung intravenös innerhalb 6 Wochen (hier bestand anfangs Verdacht auf beginnende Endocarditis lenta, Milztumor, Anämie, keine Reaktion auf Salizyl, aber Blutkultur negativ. Nach 8 Wochen geheilt entlassen).

Wir verwandten das *Prontosil* bei *schweren Anginen, peritonisillären Abszessen, peritonisillärer Thrombophlebitis und Lymphadenitis, Jugularvenenthrombose, bei septischem Abort, septischer Perimetritis, bei Erysipel, bei Endocarditis acuta und ulcerosa, Sepsis lenta, bei akuter und chronischer Polyarthrit*.

Es sei vorweggenommen, daß bei den schwersten Formen ausgesprochener Sepsis, bei denen bereits beträchtliche Kreislaufschwäche, Infiltration der Lunge oder pyämische Metastasierung eingetreten sind, auch sehr große Dosen *Prontosil* nichts mehr erhoffen lassen. Uns ist kein anderes chemotherapeutisches Mittel bekannt, das bei solchen Kranken mehr Erfolg verspricht. Leider wurden aber auch bei der klinisch sicher gestellten Diagnose *Endocarditis lenta* alle therapeutischen Erwartungen enttäuscht. Schon die ersten 5 fortgeschrittenen Fälle, von denen 3 den Streptococcus viridans, 1 einen nichthämolytischen Streptokokkus und 1 negativen Befund in der Blutkultur aufwiesen, kamen trotz sehr hoher Mengen *Prontosil* zum Exitus, ohne in klinisch sichtbarer Weise auf das Mittel reagiert zu haben. Ob wir den oben erwähnten geheilten Fall wirklich als beginnende *Endocarditis lenta* auffassen dürfen, muß zweifelhaft bleiben. Immerhin bleibt die Möglichkeit bestehen, daß im Anfangsstadium dieser trostlosen Krankheit bessere Ergebnisse zu erzielen sind, und wir möchten in solchen Fällen vorerst sehr dazu raten, das Präparat in ausreichender Dosierung anzuwenden. Der Hinweis von DOMAGK auf die möglichst frühzeitige klinische Erfassung dieser Infektion ist sicher sehr berechtigt.

Ausgezeichnete Wirkungen sahen wir dagegen bei den hier sehr gefürchteten schweren, sog. *septischen Formen der Angina*, mit Lymphadenitis und Thrombophlebitis bis zur Jugularvenenthrombose, mit und ohne Schüttelfrost. Vielleicht hängt es mit der systematischen und frühzeitigen Anwendung des *Prontosils* zusammen, daß wir seit 2 Jahren, im Gegensatz zu früher, bei keinem Fall zur Jugularvenenunterbindung schreiten mußten, auch keinen Todesfall mehr