

X.

Allgemeines über Chemotherapie.

Von

Geh. Rat Prof. Dr. P. Ehrlich (Frankfurt).

Hochgeehrte Herren! Herr Dr. Schreiber-Magdeburg hatte mir mitgeteilt, dass er in Ihrem Kreise über die Resultate sprechen würde, die er in Gemeinschaft mit Herrn Professor Alt und Oberarzt Hoppe bei der Behandlung der Lues mit dem neuen Arsenpräparat erhalten hat, und mich gebeten, an der Demonstration teilzunehmen. Bei der Bedeutung des Gegenstandes habe ich dieser Aufforderung mich nicht entziehen wollen und auch meinen bewährten Mitarbeiter Dr. Hata veranlasst, über seine grundlegenden Versuche hier kurz zu berichten.

Meine Herren! Es kann nicht meine Absicht sein, auf meine experimentellen Arbeiten über Chemotherapie hier ausführlicher einzugehen, deren Zweck es war, die wissenschaftlichen Prinzipien ausfindig zu machen, welche die zielbewusste Herstellung wirksamer Heilstoffe ermöglichten.

Es zeigte sich bald, dass der rein empirische Weg hier nicht zum Ziel führen konnte, sondern dass nur ein eingehendes biologisches Studium der bei der Heilung sich abspielenden Vorgänge einen Fortschritt ermöglichen könnten. Insbesondere war es hier das Studium der sogenannten „arzneifesten“ Trypanosomenstämme, welches auf die Wirkungsweise der Arzneistoffe ein helles Licht warf. Es ergab sich hierbei, dass für die bestimmten Typen von Heilstoffen, z. B. Arsenikalien, die auf die Trypanosomen abtötend wirken, in dem Parasitenplasma besondere Chemozeptoren vorhanden sind, die die Verankerung und somit die Wirkung bedingen. — Es ergab sich ferner, dass die

Verwandtschaft der Chemozeptoren zu den Arzneistoffen keine unwandelbare Grösse darstellt, sondern dass sie künstlich geändert werden kann. Eine Verringerung der Avidität der Chemozeptoren tritt dadurch zu Tage, dass zur Abtötung viel grössere Mengen des betreffenden Stoffes notwendig sind. Es sind also Parasiten mit verringerter Rezeptorenavidität arzneifest und daher therapeutisch schwer zu beeinflussen. Im Gegensatz hierzu sind Parasiten mit erhöhter Avidität der Rezeptoren arzneiüberempfindlich: eine derartige Infektion ist leicht heilbar.

Als ein weiteres wichtiges Resultat ergab sich, dass ein Arzneistoff nicht nur von einer, sondern von verschiedenen Gruppierungen der Parasiten gleichzeitig gefesselt werden kann, gleich wie ein Schmetterling mit verschiedenen Nadeln fixiert wird. So zeigte es sich, dass das Arsenophenylglyzin, welches einen Essigsäurerest enthält, von den Trypanosomen gleichzeitig sowohl durch den Arsenozceptor als auch einen Azetikozeptor festgelegt wird. Dieses Prinzip der vielfachen Verankerung ermöglicht die Herstellung spezifischer oder halbspezifischer Desinfizientien der lebenden Parasiten, indem man Nebengruppierungen ausfindig macht, die für einen bestimmten Parasiten charakteristisch sind und mit deren Hilfe es gelingt, dieser Art gewissermassen ihr spezifisches Heilmittel aufzuzwingen.

Für die Trypanosomen ist der schon erwähnte Azetikozeptor eine solche Gruppierung; für die Spirillen existieren andere, wie der Jodozeptor, der Amidooxyzeptor, welcher letzterer zur Konstruktion des zur Zeit wirksamsten Spirillenmittels, des Präparats 606 — Dioxydiamidoarsenobenzols — geführt hat.

Im Laufe der langen Jahre wurden unter Hunderten von Substanzen einige wenige ausfindig gemacht, die im Tierversuche sich als optimal erwiesen und die einer Erprobung am Krankenbette würdig zu sein schienen. Es ist dies insbesondere das Arsenophenylglyzin und das eben erwähnte Präparat 606 über dessen experimentelle Begründung Herr Dr. Hata berichten wird.

Nachdem so die Aufgaben des Experimentators erschöpft waren, fing nun die mindestens ebenso schwierige Aufgabe an, nämlich die Erprobung dieser Heilstoffe in der menschlichen Pathologie. Die Hauptschwierigkeit, die sich hier darbietet, beruht darin, dass im Gegensatz zu den Tieren, beim Menschen häufig Überempfindlichkeiten

vorkommen, die der Erprobung und Anwendung ausserordentlich hinderlich sind und sie ganz vereiteln können. Wenn man bedenkt, dass mehr als die Hälfte aller angewandten Arzneistoffe auch in kleinen Mengen Nebenerscheinungen hervorrufen kann, so wird man bei diesen neuen und so eigenartigen Mitteln mit dieser Möglichkeit in ernster Weise zu rechnen haben. Wer neue Arzneistoffe ausprobieren will, begibt sich — ich möchte sagen auf ein phlegmatisches Feld, auf dem jeder Schritt gefährlich sein kann und das daher nur mit allergrösster Vorsicht beschritten werden darf. Hier heisst es, im Gegensatz zum Tierversuche, mit den kleinsten Dosen — ich möchte sagen Nulldosen — anzufangen, Schritt für Schritt unter genauer Kontrolle allmählich zu höheren Dosen aufzusteigen. Dann — wenn diese erreicht sind — eine Behandlung en masse unter allen Umständen zu vermeiden und vielmehr bei jedem einzelnen Falle genau zu erwägen, ob etwa eine — und sei es die geringste — Kontraindikation bestehen könnte. Dann weiterhin sind die zur Behandlung gelangenden Fälle der allersorgfältigsten klinischen Beobachtung und Pflege zu unterziehen.

In dieser Beziehung muss ich es als ein ganz besonderes Glück betrachten, dass ich in Herrn Professor Alt und seinem Mitarbeiter, Oberarzt Hoppe, einen Helfer gefunden habe, der in unvergleichlich sorgfältiger Weise während der zwei letzten Jahre sich dieser schweren Aufgabe gewidmet hat und sich so die allergrössten Verdienste um die praktische Einführung der Therapie erworben hat. In dieser Beziehung darf ich wohl erwähnen, dass Prof. Alt bei der Einführung der neuen Mittel, vor der Anwendung am Krankenbett, zunächst Versuche an grösseren Tieren angestellt hat, um sich eine selbständige Vorstellung über die Wirkungsweise der Stoffe, ihr Verhalten im Organismus, die Ausscheidungsart zu verschaffen, und dass er die neue Substanz erst dann bei Patienten angewandt hat, nachdem zwei seiner Mitarbeiter das Mittel an sich selbst erprobt hatten.

Nun, meine Herren, möchte ich noch einmal kurz zum experimentellen Gebiete zurückkehren und die wichtige Frage, in welcher Weise die neuen Mittel am besten angewandt werden, hier kurz erörtern.

Bei den Tierversuchen hat es sich vielfach im Laufe der Jahre gezeigt, dass die wirkungsvollste Behandlung darin besteht, eine

einzigste Dose zu reichen, die so bemessen ist, dass sie das Tier vollkommen sterilisiert, also eine vollkommene Heilung auslöst. Es ist ja a priori überraschend, dass solches überhaupt möglich ist. Wenn man sich vorstellt, wie schwer es schon ist, ein Zimmer zu desinfizieren, wenn man annimmt, dass das Zimmer aufs engste vollgepfropft wäre mit den verschiedensten Materialien und wenn man schliesslich forderte, dass diese Materialien nicht aus toten Dingen, sondern aus lebendem Gewebe bestehen, so würde man diese Aufgabe für ganz unmöglich halten. Aber ungezählte Versuche zeigen und haben gezeigt, dass sie möglich ist, und möglich ist dank der spezifischen Verwandtschaft der Parasiten zu bestimmten Heilstoffen. Diesen Akt der Sterilisierung mit einem Schlage bezeichne ich als *Therapia sterilisans magna*. Dass sie bei den kleinen Versuchstieren, mit denen wir gearbeitet haben, leicht durchzuführen ist, habe ich schon erwähnt, aber auch bei den höherstehenden Tieren, bei Affen, gelingt sie in gleicher Weise. So hat Dr. Strong in Manila nach privater Mitteilung 45 infizierte Affen der Behandlung unterworfen, mit ganz verschiedenen Dosen Arsenophenylglyzin, und zwar solchen, die zu klein waren, ein Rezidiv zu verhindern, und solchen, die so gross waren, dass die Tiere an Vergiftung eingingen. Immerhin war das Resultat der Behandlung im allgemeinen ein gutes, indem von den 45 behandelten Tieren trotz der wechselnden Dosierung 30 Affen = 66% durch eine einzige Injektion der Heilung zugeführt wurden. Ich bin überzeugt, dass, wenn nur die richtigen Dosen, etwa 0,12 — 0,15 g pro kg Tier gegeben worden wären, wohl sicher 90% zur Heilung gekommen wären.

Sehr wichtig und interessant sind in dieser Beziehung auch die Beobachtungen von Mesnil im Institut Pasteur, der bei 6 schon in erheblich krankem Zustande befindlichen Affen, die mit den Erregern der menschlichen Schlafkrankheit infiziert waren, durch eine einmalige Injektion bei 5 Tieren sofortige, bei dem 6. Tier nach der zweiten durch ein Rezidiv notwendig werdenden Injektion Heilung erzielte. Ganz entsprechende Resultate sind auch von Breinl im Liverpooler Tropeninstitut erzielt worden.

Was die Bekämpfung der Schlafkrankheit betrifft, so hat es sich hier gezeigt, dass das Problem hier ein ausserordentlich schwieriges ist. Aus den Erfahrungen, die über Trypanosomenkrankheiten bis jetzt

gewonnen sind, geht hervor, dass die Verhältnisse viel komplizierter sind als man a priori annehmen konnte. Ich sagte schon, dass es künstlich gelingt, von einem bestimmten Trypanosomenstamm ausgehend, arsenfeste Stämme von immer grösserer Widerstandsfähigkeit zu gewinnen. Je höher diese Arsenfestigkeit ist, desto grösseren Widerstand setzen die Trypanosomen der Therapie entgegen. Das was wir im Tierversuche künstlich herbeiführen, hat aber die Natur bei den verschiedenen Trypanosomenrassen ex proprio geschaffen, insofern, als die Trypanosomen von Natur aus eine ganz verschiedene Arsenfestigkeit besitzen. So sind z. B. die Rattentrypanosomen an und für sich viel arsenfester als andere Rassen, das gleiche gilt vom Trypanosoma Cazalboni und noch anderen Varietäten. Genau dieselben Differenzen finden wir auch bei den Erregern der Schlafkrankheit, dem Trypanosoma gambiense. Es gibt Rassen — z. B. die in Togo vorkommende Form — die gegen Arsenikalien ausserordentlich empfindlich (Arseno-debilis) sind, während andere — und leider gilt das auch für die ostafrikanische Form — eine weit höhere Widerstandsfähigkeit besitzen.

Dementsprechend sind auch die Behandlungsergebnisse in Togo mit Arsenophenylglyzin nach den Berichten von Dr. v. Raven sehr befriedigend, indem Doppelinjektionen von 0,6—0,7 — eine ganz ungeschädliche und ungefährliche Dose — ausreichen, ein 10 Monate langes und daher hoffentlich definitives Verschwinden der Parasiten bei etwa 70% der Fälle auszulösen. Es ist also hier der Beweis erbracht, dass auch bei der Schlafkrankheit die Sterilisatio magna durchführbar ist. Allerdings gilt das zunächst nur für diese besonders empfindliche Trypanosomenrasse, aber es lässt uns hoffen, dass es durch geeignete Massnahmen: Steigerung der Dosen, Anwendung geeigneter Kombinationen, möglich sein wird, auch in Ostafrika und am Kongo dieses Ziel zu erreichen.

Es ergibt sich hieraus, dass es nicht möglich ist, ein bestimmtes Schema für die Behandlung der Schlafkrankheit aufzustellen, sondern dass man vielmehr für die verschiedenen Bezirke ganz verschiedene Massnahmen, die von der Resistenz der Parasiten abhängig sind, treffen muss. Damit ist natürlich eine ganz kolossale Erschwerung der Aufgabe gegeben.

Was nun das neue Spirillenmittel betrifft, so scheinen hier die Verhältnisse weit günstiger zu liegen. Mein treuer Mitarbeiter Dr. Hata, der in unermüdlicher Geduld und Sorgfalt hunderte von Substanzen durchprobiert und im Tierversuche als das wirksamste das Präparat 606 — Dioxydiamidoarsenobenzol — erkannt hat, wird über seine Versuche hier sprechen und wir werden ja auch Gelegenheit haben, Herrn Oberarzt Dr. Schreiber über seine in Gemeinschaft mit Herrn Prof. Alt und Oberarzt Dr. Hoppe am Krankenbette erzielten Resultate in der Behandlung der Paralyse und Syphilis zu hören.

Ich wollte mir daher nur noch gestatten, auf die Arbeit von Dr. Iversen hinzuweisen, der an einer grösseren Zahl von Rekurrenzfällen die neue Substanz erprobt hat. Lassen wir ihn selber sprechen:

„Nun liegen aber gerade beim Rekurrenz die Verhältnisse besonders günstig, um die direkte Wirkung eines Mittels auf die Spirochäten zu studieren. Bei dieser Infektion gibt es, wenn man sich so ausdrücken darf, keine Geheimnisse, alles liegt klar vor Augen, jeden beliebigen Augenblick kann man sich vom Vorhandensein der Spirochäten im Blut überzeugen, man kann den Moment ihres Verschwindens feststellen, und endlich haben wir ein unfehlbares Zeichen für den jeweiligen Stand der Infektion in der Temperaturkurve, welche in ihrer stereotypen Form uns zu jeder Zeit von der Reaktion des Organismus auf die Infektion aufklärt. Zudem haben wir es beim Rekurrenz mit einer akuten, schnell ablaufenden Infektionskrankheit zu tun, so dass der Wert einer zu prüfenden Therapie in kurzer Zeit ganz unzweifelhaft festgestellt werden kann.“

Und er kommt zu folgenden Schlüssen:

„1. Das Natriumsalz des Dioxydiamidoarsenobenzols, einem Rekurrenzkranken eingeführt, ist imstande, an beliebigem Tage eines beliebigen Anfalles, innerhalb 7—14, aber spätestens in 20 Stunden den Anfall zu koupieren und in 92 Prozent aller Fälle einen weiteren Anfall zu verhüten, d. h. eine einzige Injektion dieser Substanz sterilisiert das Blut eines mit Rekurrenzspirochäten infizierten Menschen.“

2. Die therapeutische Dosis für Rekurrens beträgt 0,2 bis 0,3 dieser Substanz.

3. Nach Injektion einer solchen Quantität des Mittels verschwinden die Spirochäten innerhalb 4—10 Stunden aus dem Blute vollständig und können nicht mehr nachgewiesen werden.

4. Die Temperatur fällt nach der Injektion sukzessive im Verlauf von 7—14 Stunden, spätestens aber nach 20 Stunden meist unter profusem Schweiss ohne Kollaps bis unter die Norm. Gleichzeitig schwinden alle subjektiven Beschwerden.

5. Das Dioxydiamidoarsenobenzol übt in den meisten Fällen an den Injektionsstellen einen lokalen Reiz aus, der sich in Schmerzhaftigkeit und Infiltraten äussert, welche individuell sehr variabel sind und in manchen Fällen längere Zeit bestehen.

6. Die intravenöse Injektion dieser Substanz ist vollständig schmerzlos, wird von keinen unangenehmen Nebenerscheinungen begleitet, und die Wirkung tritt 3—4 Stunden schneller als bei intramuskulärer Injektion ein.

Aus dieser kurzen Übersicht des behandelten Materials geht mit unzweifelhafter Deutlichkeit hervor, dass wir hier zum ersten Mal in der Therapie akuter Infektionskrankheiten einem so klaren und schlagenden Beweise der spezifischen parasitiziden Wirkung eines Medikamentes gegenüberstehen, welche gerade an diesem Beispiel der menschlichen Pathologie so überzeugend ad oculos demonstriert werden kann.“

Meine Herren! Wenn es somit auch beim Rekurrens möglich ist, die *Therapia magna sterilisans* durchzuführen, so erklärt sich diese Erscheinung zum Teil darin, dass die Rekurrensspirillen im Körper nur in wenigen, 3—4 Varietäten (sogenannten Rezidivformen) existieren können. Sind die vierfachen Antikörper im Organismus gebildet, so ist er vollkommen immun. Bei der Syphilis liegen die Verhältnisse — ebenso wie bei der Schlafkrankheit — viel komplizierter, indem die zahlreichen bei dieser Erkrankung auftretenden Rezidive beweisen, dass auch die Zahl der Rezidivformen eine viel grössere sein muss.

Meine Herren! Es sind ja die Resultate, über die Herr Oberarzt Dr. Schreiber heute berichten wird, zu meiner grossen Freude über-

raschend günstige, aber ob hier schon eine definitive und vollkommene Sterilisation eingetreten ist, das festzustellen wird jahrelanger Beobachtung bedürfen. Aber andererseits dürfen wir auch nicht verkennen, dass wir ja noch im allerersten Beginn der Therapie stehen. Die angewandte Dosis von 0,3 g entspricht 5 mgr pro Kilogramm Körpergewicht. Bei den Versuchstieren, selbst bei Affen, kann man aber pro Kilogramm 20—30mal mehr reichen, und es erscheint deshalb möglich, dass man im allgemeinen auch dem Menschen weit höhere Dosen wird reichen können. Es hängt das natürlich davon ab, ob es möglich sein wird, etwaige Ausnahmen in Form von Überempfindlichkeiten von vornherein zu erkennen und so von der Therapie auszuschalten.

Meine Herren! Das Prinzip der *Therapia magna sterilisans* stellt eine Neuerung gegenüber der üblichen Behandlungsweise, die ich als Etappenbehandlung bezeichne, und die in der Behandlung der Syphilis, der Schlafkrankheit, der Malaria vielfach angewandt wird, dar. Aber trotz all ihrer Vorzüge kann diese Methode der Etappenbehandlung doch nicht als die ideale bezeichnet werden, denn einerseits erfordert sie sehr lange Zeit und es ist eine ganze Reihe von Behandlungssuiten notwendig, um eine Heilung zu erzielen, und andererseits — es gilt dies besonders für die Schlafkrankheit — ist das Endresultat statistisch ein sehr wenig befriedigendes. Bei der Syphilis liegen die Verhältnisse insofern günstiger, als wir bei intensivsten Kuren instande sind, in etwa 60—70% der Fälle durch 6 oder 7malige längere Behandlung eine wirkliche Heilung herbeizuführen. Es liegt daher dringendste Veranlassung vor, dass wir uns bemühen, durch einen Schlag die Erkrankung brüsk abzubauen. Und diese Möglichkeit ist jetzt in eine greifbare Nähe gerückt, indem es gelungen ist, Substanzen von allergrösster Sterilisationskraft zu gewinnen. Die Etappenbehandlung erscheint zwar a priori wegen der kleineren Dosen als die bessere und ungefährlichere, re vera ist aber das umgekehrte der Fall. Sie führt nachträglich zu grossen Schädigungen und hat besonders den Nachteil, dass sie die Heilchancen verringert und den rezidivierenden Patienten in ein stürmisches Meer vielfacher Möglichkeiten, insbesondere solche ungünstiger Art treibt, aus welchem er nur selten den Hafen der Genesung erreicht.

Wenn wir also jetzt chemische Waffen haben, mit denen wir die Parasiten aus dem Körper abscheiden können, genau wie der Chirurg das Kranke vom Gesunden, so wollen wir auch die Prinzipien verfolgen, die der Chirurgie zu ihrer Grösse verhalfen — wir wollen nicht mit kleinen, ungenügenden Heiloperationen vorgehen, sondern uns bemühen, gleich vom Anfange das Übel radikal zu beseitigen — und das durch die *Therapia magna sterilisans*.