

Fortschritte in der chemotherapeutischen Bekämpfung der Tuberkulose.

Von Dr. R. SCHNITZER, Frankfurt a. M.

(Eingeg. 27. Mai 1930.)

Bei einer kritischen Betrachtung der Entwicklung der Chemotherapie der Tuberkulose erhebt sich zuerst sowohl aus der Analyse experimenteller Untersuchungen wie der praktisch-therapeutischen Versuche die Frage, inwieweit die Ergebnisse und die unzweifelhaft vorhandenen Erfolge der Pharmakotherapie der Tuberkulose als Fortschritte einer Chemotherapie im Sinne Ehrlichs zu bewerten sind. Diese Frage führt gleich in das umstrittenste Gebiet der theoretischen Chemotherapie, führt zu den Fragen des Wirkungsmechanismus, welche für manche Teilgebiete der experimentellen Chemotherapie zwar durch experimentell gut gestützte Arbeitshypothesen der Beantwortung nahe gebracht, auf anderen, und gerade bei der Tuberkulose, einer befriedigenden Lösung kaum angenähert sind. Das leitende Prinzip der klassischen Chemotherapie, die direkte chemische Abtötung der Erreger als Voraussetzung der Heilung, spielt bei der tierexperimentellen, besonders aber praktischen Tuberkulosebehandlung nur eine verhältnismäßig kleine Rolle, und die spezifische oder unspezifische Anregung der Abwehrkräfte des erkrankten Organismus steht im Vordergrund der Betrachtung. Vielleicht gab sogar gerade die chemotherapeutische Tuberkuloseforschung den ersten Anstoß zu einer andersartigen Betrachtungsweise chemisch erzielter Heilungsvorgänge, die dann immer mehr auch auf andere Gebiete der Chemotherapie übergriff, um schließlich zu dem bekannten Gegensatz der theoretischen Anschauungen über „direkte Wirkung“ einerseits, „indirekte Wirkung“ andererseits zu führen.

Diese Gegensätzlichkeit, deren ausführliche Erörterung nicht in den Rahmen dieses Referates paßt, ist zu einem gewissen Teil in Fragen der Methodik begründet. Und hier kommt der Tuberkulose eine Sonderstellung zu, die für die Entwicklung der chemotherapeutischen Tuberkuloseforschung von nicht geringer Bedeutung gewesen ist. Die Möglichkeit nämlich, künstliche Infektionen mit Tuberkelbazillen an einem bequem zugänglichen Modell eines hochempfindlichen Versuchstieres, wie es das Meerschweinchen darstellt, so zu heilen, wie man eine Trypanosomeninfektion der Maus, einen syphilitischen Schanker des Kaninchens mit Salvarsan, eine Pneumokkeninfektion der Maus mit Optochin heilen kann, besteht nicht oder nur zum geringsten Teil. Es läßt sich natürlich der Einfluß eines Chemotherapeutikums, sofern es überhaupt eine Wirkung hat, auch beim Meerschweinchen zeigen und durch Feststellung der Lebensdauer, der Gewichts- und Fieberkurve und des anatomischen Befundes ermitteln, Feststellungen, die aber immer nur dann einen Wert haben, wenn sie an sehr großen Versuchsreihen und mit sehr zahlreichen Kontrollen gewonnen wurden. Das Bedürfnis, die sehr akut verlaufende Tuberkuloseinfektion des Meerschweinchens durch ein der chronischen Infektion des Menschen näherkommendes Modell zu ersetzen, brachte es mit sich, daß man eine ganze Reihe anderer Versuchstiere heranzog (Kaninchen, Hunde, Mäuse) und die Annäherung vor allem dadurch vollkommen zu gestalten suchte, daß man an großen, natürlich oder künstlich infizierten Versuchstieren, an Kälbern arbeitete. Einzelheiten über die Bedeutung dieser verschiedenen Versuchsanordnungen werden in dem speziellen Teil dieses Aufsatzes noch zur Sprache kommen. Das Gebiet der Methodik ist noch in ständiger Entwicklung begriffen und findet bei fast jedem Fortschritt, der durch die Auffindung neuer experimentell wirksamer Verbindungen verzeichnet wird, eine Ergänzung.

Das wichtigste Problem der Chemotherapie überhaupt liegt im Augenblick in Fragen der Methodik. Das experimentelle Vorgehen ist so auszugestalten, daß die Ergebnisse sich bei der Übertragung auf die natürliche

Infektion des kranken Menschen oder Tieres bestätigen und die Prüfungsmethoden des Laboratoriums möglichst auch in ihren quantitativen Beziehungen sich auf die Verhältnisse der Praxis anwenden lassen.

Bei einem der wichtigsten chemotherapeutischen Heilmittel der Tuberkulose, dem Gold, hat sich schon früh gezeigt, daß ganz bestimmte Dosierungen nötig sind, wenn man beim kranken Menschen einen Erfolg erzielen will. Im Gegensatz zu Erfahrungen im Tierversuch bei den verschiedensten Infektionen, bei denen es darauf ankam, mit möglichst großen Dosen der wirksamen Substanz durch einmalige Einwirkung den Erfolg der Sterilisierung herbeizuführen, ist bei der Tuberkulosebehandlung mit Metallen, die zur Zeit die hauptsächliche praktische Chemotherapie der Tuberkulose darstellen, eine Therapie der geringen Dosen vorherrschend gewesen. Und zwar war es nicht nur ein allmähliches Sicheinschleichen, sondern ein bewußtes Stehenbleiben bei der Dosis der Reizschwelle, ein Behandlungsprinzip, das in der chemotherapeutischen Technik neu und in den besonderen Bedingungen der tuberkulösen Infektion begründet schien. Die einschneidende Umstimmung des ganzen Organismus, die mit der tuberkulösen Infektion einhergeht und die anatomische Besonderheit des tuberkulösen Krankheitsprodukts, des Tuberkels, seine verschiedenen Lokalisationen und deren Folgezustände schufen die besonderen Verhältnisse, welche zusammen mit der relativ hohen Giftigkeit der anfänglich benutzten Präparate das Behandlungsschema bestimmten. Mit der weiteren systematischen Entwicklung auf dem Gebiet der Metallbehandlung, besonders mit Gold, die zu wesentlich weniger giftigen Präparaten führte, war auch die Möglichkeit stärkerer Dosierung gegeben, deren therapeutischer Wert im allgemeinen hoch veranschlagt wird, ohne daß damit aber die Anerkennung einer direkten Wirkung bei der Mehrzahl der Untersucher verbunden ist.

Im folgenden sollen kurz die wichtigsten experimentellen Arbeiten der letzten Jahre behandelt, ihre theoretische Bedeutung und ihre Auswirkungen auf die Praxis der individuellen Tuberkulosebekämpfung, soweit dies heute schon möglich ist, besprochen werden.

Im Vordergrund des Interesses steht in der Praxis der Tuberkulosebehandlung die Goldtherapie, neben der andere Metalle, wie Mangan, Cadmium, Beryllium u. a. nur eine geringe Rolle spielen. Die Goldbehandlung der Tuberkulose, von Feldt mit dem Kryosolgan erfolgversprechend begonnen, empfing durch die Untersuchungen Moellgaard¹⁾ einen neuen Impuls, der zu einer intensiven chemischen, biologischen und klinischen Bearbeitung des Gebietes geführt hat. Das Sanocrysin, ein Natrium-aurithiosulfat, führte Moellgaard auf Grund ausgedehnter Tierversuche an Kälbern in die Therapie ein, und zwar unter Anwendung hoher Dosen, deren Erfolg ihm im Zusammenhang mit der zwar nicht sehr erheblichen aber immerhin vorhandenen direkten Wirkung auf Tuberkelbazillen im Reagensglas für eine direkte bakterizide Wirkung zu sprechen schien. Die Nebenerscheinungen, die als schwerer Schock eintraten, deutete er bekanntlich als eine tuberkulinartige Giftwirkung, die er durch ein

¹⁾ Chemistry of tuberculosis Copenhagen 1924.

besonderes Serum zu verhindern suchte. Diese theoretische Vorstellung hat bis auf einige Ausnahmen (Secher) wohl keinerlei Bestätigung gefunden. Aber auch die Großtierversuche ließen sich bei genauen Nachprüfungen durch Feldt und Lange²⁾, die gleichfalls an Kälbern und Schafen durchgeführt wurden, nicht bestätigen, d. h. die scheinbaren Erfolge, die neben Fällen völligen Versagens gefunden wurden, lagen noch im Bereich der Fehlerquellen. Sehr interessante Untersuchungen, die später Madsen und Moerch³⁾ mitgeteilt haben, und aus denen sich eine durch energische Sanocrysinbehandlung zu erzielende klinische und bakteriologische Heilung der experimentellen Kaninchentuberkulose ergab, wurden von den Autoren⁴⁾ später eingeschränkt und sind auch von anderer Seite nicht bestätigt worden. Schon Madsen und Moerch (l. c.) schlossen aus dem Vorhandensein bestimmter zeitlicher Versuchsbedingungen, deren Einhaltung für das Gelingen der Versuche notwendig war, daß keine direkte Wirkung auf die Tuberkelbazillen vorliegen könne. Es ist nur eine Bestätigung dieser Anschauungen, daß trotz der nicht sicheren oder zumindest doch sehr fraglichen Erfolge im Tierversuch eine Wirkung auf die Tuberkulose des Menschen in bestimmten Fällen unzweifelhaft zu verzeichnen ist. Die Urteile der Kliniker gehen noch sehr weit auseinander, und weitgehender Ablehnung der Sanocrysinbehandlung stehen Mitteilungen gegenüber, nach denen sie nicht unerhebliche, auch langfristige Besserungen herbeizuführen imstande ist (Secher, Clarke u. a.). Es besteht auch keine absolute Einigkeit darüber, welche Formen der Tuberkulose, besonders der Lungentuberkulose, für die Sanocrysinbehandlung die geeignetsten sind, aber im allgemeinen sind wohl vorwiegend die produktiven Formen der Tuberkulose der Behandlung am zugänglichsten. Immerhin gehört aber das Sanocrysin noch zu den stärker toxischen Goldverbindungen, deren Nebenwirkungen das Bedürfnis nach ungiftigen Goldverbindungen stärker hervortreten ließen, um die Vorteile der Goldbehandlung ohne deren Nachteile benutzen zu können. Während das relativ giftige Krystogalan (Feldt) mit der damit notwendigen sehr vorsichtigen Dosierung besonders bei der Kehlkopftuberkulose eine Sonderindikation gefunden zu haben scheint, ist das Triphal (auro-thiobenzimidazolcarbonsaures Na) auch bei der Lungentuberkulose vielfach und mit gutem Erfolg angewandt worden, nach Ansicht mancher Autoren sogar zweckmäßig mit nicht zu schwacher Dosierung. Einen therapeutisch erwünschten weiteren Spielraum in der Dosierung gewähren zwei neuere, durch geringe Giftigkeit gekennzeichnete Goldverbindungen, das von Feldt⁵⁾ aufgefundene Sologanal (Dinatriumsalz der 4-sulfomethylamino-2-auro-mercaptopbenzol-1-sulfosäure) bzw. Sologanal B und das Lopion (auro-allylthioharnstoff-benzoësaures Na). Es kommt ihnen innerhalb des Indikationsbereiches der Tuberkulose praktisch zur Zeit die größte Bedeutung zu.

Die therapeutische Wirksamkeit des Goldes erstreckt sich auch auf die tuberkulösen Hauterkrankungen, die verschiedenen Formen des Lupus und ebenso auf die in ihrer Pathogenese nicht ganz klaren, als Tuberkulide bezeichnete Dermatosen. Praktisch besonders bedeutungsvoll ist die Wirkung der verschiedenen Goldpräparate auf die der Tuberkulose biologisch nahestehende, experimentell aber kaum zugängliche Lepra, bei der das Gold entweder kombiniert mit Chaulmoogra-

ölderivaten (Antileprol) oder örtlichen Eingriffen (CO_2 -Schneevereisung) unter Umständen aber auch als alleiniges Therapeutikum zur Anwendung kommt. (Paddock u. a.) Auch hier werden zur Zeit Lopion und Sologanal vorzugsweise angewandt.

Es kann nicht auf die Zahl verschiedener Goldverbindungen, die mit mehr oder minder gutem Erfolg außer den bisher genannten noch angewandt werden, eingegangen werden. Wichtiger ist die Frage, welche Eigenschaften des Goldes es sind, die den günstigen therapeutischen Effekt zur Folge haben und ob und wie sie sich laboratoriumsmäßig ermitteln lassen.

Dafür war die Feststellung Levaditis⁶⁾ bedeutsam, daß die Goldverbindungen (daneben Platin, Cadmium) eine Wirkung auf die Spirochaeten des Rückfallfiebers und der Syphilis besitzen. Feldt⁷⁾ sowie Steiner und Fischer⁸⁾, Krantz⁹⁾ haben diese Versuche dann in größerem Umfange durchgeführt und damit eine sehr brauchbare Prüfungsmethode für Goldverbindungen geschaffen. Ebenso wichtig ist die Beobachtung, daß eine ganze Reihe von Goldverbindungen einen heilenden Einfluß auf künstliche bakterielle Infektionen von Versuchstieren mit Streptokokken (Feldt und Schiemann), Pneumokokken (Mündel, Schneider), Milzbrand (Schneider) und auch auf die Spontaninfektion des Kaninchens mit Pasteurellabakterien haben (Feldt und Wegner). Die bisher veröffentlichten Untersuchungen auf diesem Gebiet sind teils mit Sologanal, teils mit Sanocrysin, gelegentlich auch mit Aurophos angestellt, jedoch kommen diese Eigenschaften auch einer nicht geringen Zahl anderer Goldverbindungen zu. Dabei spielt der Goldgehalt und die größere oder geringere Giftigkeit der geprüften Verbindungen nicht die allein entscheidende Rolle, die man früher diesen beiden Momenten vorwiegend zugeschrieben hatte. Vielmehr bildet auch bei den Goldverbindungen die Konstitution des Gesamt-moleküls den entscheidenden Faktor für die chemotherapeutische Wirkung¹⁰⁾. Bei den eben genannten Infektionen wirken übrigens die Goldpräparate, wie Feldt, Schoeller und ihre Mitarbeiter¹¹⁾ mit Recht betonen, wie echte Chemotherapeutika, nicht nur was die Schnelligkeit der Wirkung anlangt, sondern auch hinsichtlich der Dosierung, indem größere Dosen auch den stärkeren Effekt zeigen und unter schweren Infektionsbedingungen auch energischere (wiederholte) Behandlung notwendig ist.

Danach scheint es, als ob der Wirkungsmechanismus des Goldes bei der Tuberkulose des Menschen ein anderer ist als bei den experimentellen Infektionen und zwar handelt es sich bei der ersten nach der fast übereinstimmenden Ansicht der Ärzte um eine umstimmende Wirkung auf die Reaktivität der Gewebe. In diesem Falle spielt neben der rein chemotherapeutischen Wirkung auch das pharmakologische Verhalten des Goldes im gesunden und kranken Organismus eine wichtige Rolle. Auf die Untersuchungen Heubners¹²⁾ über den Charakter des Goldes als Capillargift und die daraus sich entwickelnde Kontroverse mit Feldt¹³⁾ kann hier nur verwiesen werden. Bezuglich der Speicherung und Ausscheidung des Goldes verhalten sich die Goldverbindungen im allgemeinen wie andere Schwermetallverbindungen (Hansborg), wobei insbesonders die Niere betroffen wird (Brown und Mitarbeiter¹⁴⁾). Die Ausscheidung beim Menschen ist nach Hansborg

²⁾ Ztschr. Hyg., Infekt.-Krankh. 106, 692 [1926].

³⁾ Ebenda 107, 169 [1927].

⁴⁾ Ebenda 109, 224 u. 243 [1928].

⁵⁾ Klin. Wchschr. 1926, Nr. 8; 1928, Nr. 2.

⁶⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 181, 163 [1925].

⁷⁾ l. c. Nr. 5.

⁸⁾ Klin. Wchschr. 1929, Nr. 13.

⁹⁾ Ebenda 1926, Nr. 39.

¹⁰⁾ Nach Xalabarder und Alegret („Sanocrysin ohne Gold“, Barcelona 1929) ist der eigentlich wirksame Anteil des Sanocrysins das Thiosulfat.

¹¹⁾ Med. Welt 1930, Nr. 12 u. 13.

¹²⁾ Münch. med. Wchschr. 1913, Nr. 7.

¹³⁾ Ebenda 1920, Nr. 52.

¹⁴⁾ Journ. pathol. exp. Therapie 28, 141, [1926].

relativ langsam. Auch hier scheint ein Unterschied zwischen den einzelnen Goldverbindungen zu bestehen, da z. B. das Lopion nach Braun und Weiler¹⁴⁾ vorwiegend in der Leber gespeichert wird, und der anfängliche Goldgehalt der Nieren bald absinkt, während nach Heubner¹⁵⁾ das kolloidale Auroprotasin wohl infolge der Affinität zum Reticuloendothel in der Leber, besonders aber in der Milz wiedergefunden wird. Ein solches Verhalten kann auch eine therapeutisch andere Wirkung hervorrufen. Besonderes Interesse verdienen die Untersuchungen über das Verhalten in der Lunge, das für die Therapie der Lungentuberkulose entscheidend sein könnte. Madsen und Moerch (l. c.) erwähnen, daß nach Sanocrysinbehandlung der Goldgehalt im tuberkulösen Lungen größer ist als in normalen. Beim Menschen wurde in der Lunge wenig Gold gefunden. Kurosu¹⁶⁾ hat histochemisch gezeigt, daß im tuberkulösen Organismus von kleinen und großen Versuchstieren das Gold in den erkrankten Organen, aber in deren gesunden Abschnitten gefunden wird.

Eine befriedigende Deutung des Wirkungsmechanismus des Goldes bei Tuberkulose bieten diese Untersuchungen nicht. Dagegen scheinen gerade für diese Fragen die Untersuchungen Walbums¹⁷⁾ über die Therapie mit Metallsalzen wertvoll.

Walbum hat bei verschiedensten Infektionen (Tetanus, Mäusetyphus, Staphylokokken, neuerdings auch beim Teerkrebs der Mäuse) aber auch in großem Umfange bei der Tuberkulose die Behandlung mit Chloriden fast aller Schwermetalle systematisch durchgeführt und ist dabei zu folgenden Ergebnissen gekommen: Es läßt sich für fast alle bisher von ihm untersuchten experimentellen Infektionen ein spezifisch heilend wirkendes Metall ermitteln. Die Wirkung dieser Metalle kommt aber nur dann zustande, wenn die Dosierung richtig getroffen wird. Im Zusammenhang mit der oben erörterten Praxis der Dosierung beim kranken Menschen ist es nun überraschend, daß auch unter den von Walbum gewählten Versuchsbedingungen es stets besonders kleine Dosen der Metalle sind, die, meist bei langfristiger Anwendung, eine Heilung herbeiführen. In den Tuberkuloseversuchen hat Walbum Meerschweinchen, besonders aber Kaninchen benutzt, in kleinerem Umfange aber auch die von Kolle und Schlobberger eingeführte Methode des Mäuseversuchs gewählt. Methodisch bedeutungsvoll sind besonders die Kaninchenversuche sowie die prophylaktischen Versuche an der Spontaninfektion des Meerschweinchens mit Tuberkulose durch Kontakt mit kranken Tieren. Nebenden nur schwach wirksamen Chloriden von Cer, Barium, Lanthan, Molybdän, Platin, Nickel und Samarium wurden als besonders gut wirksam, d. h. eine Reihe von Tieren völlig heilend bzw. sicher schützend, gefunden die Chloride von Cadmium und Mangan. Die schwierigste Frage bei den Walbum-schen Versuchen ist die Bestimmung der optimalen molaren Konzentration, die einen Erfolg verspricht. Ihre Ermittlung erfordert ein Individualisieren der Dosis unter Berücksichtigung der ganzen Reaktionslage des Versuchstieres und nähert sich damit sehr der praktisch klinischen Seite der Metallbehandlung. Um so auffallender ist es, daß in den Walbum-schen Untersuchungen häufig diejenigen Metalle, deren klinische Wirkung erwiesen ist, unwirksam sind, wie z. B. das

Gold und Kupfer bei der Tuberkulose, oder, um ein Beispiel aus einem andern Gebiet zu nehmen, beim Krebs Silber in Form des Silbernitrates wirksam ist und das klinisch doch für bestimmte Fälle empfohlene Blei nicht wirkt. Es kommt dazu, daß diese Versuche, deren schwere Reproduzierbarkeit Walbum selbst betont, noch von anderen Faktoren abhängen, die bisher in der chemotherapeutischen Forschung überhaupt nur wenig Berücksichtigung gefunden haben: der Ernährung. Noch nicht bei den Tuberkuloseversuchen, aber bei den in derselben Richtung sich bewegenden Untersuchungen über die Heilung der Infektion mit den Ratinbazillen der Paratyphusgruppe durch Caesiumchlorid hat sich gezeigt, daß jede Zufütterung von Milch oder Milchbeständen den Erfolg der Therapie aufhebt. Erst nach dieser Erkenntnis sind die Versuche reproduzierbar geworden. Das Aufdecken solcher komplexer Vorgänge bei der chemotherapeutischen Heilung ist von großem Wert, weil es erlauben wird, die noch fast völlig ungeklärte Divergenz zwischen dem Tierversuch und den praktischen Versuchen an natürlichen Infektionen zu analysieren. Klinische Versuche mit den von Walbum empfohlenen Metallen, besonders Mangan und unter Einhaltung der aus Walbums Versuchen zu entnehmenden Dosierungsvorschriften, scheinen aussichtsreich (Federiksen¹⁸⁾, Lund¹⁹⁾.

Von anderen Metallen, die bei der Chemotherapie der Tuberkulose eine Rolle spielen, muß das Kupfer erwähnt werden, das nach den ausgedehnten Versuchen der Gräfin von Linden²⁰⁾ vielfach angewandt worden ist. Auch neuerdings werden Kupferpräparate auf Grund experimenteller Untersuchungen gelegentlich wieder empfohlen, so eine kolloidale Gelatine-Kupferoxyhydratlösung (Schierge²¹⁾) und von Cherbilez²²⁾ das Cu-Salz des 3-5-Dijodsalicylaldehyds und das entsprechende Didymosalz. Klinische Erfahrungen auf diesem Gebiete liegen noch nicht in ausreichender Anzahl vor, doch wird gerade der Kombination mit seltenen Erden ein besonderer Wert zugeschrieben (Stephani). Auch das Kobalt ist in letzter Zeit wieder gerade in bezug auf Tuberkulosewirkung bearbeitet worden. Mascherpa²³⁾ hat metallisches Kobalt in feinster Suspension in konzentrierter Zuckerlösung bei Kaninchen injiziert und festgestellt, daß das Metall, das hauptsächlich in der Lunge abgefangen und von dort langsam wieder ausgeschieden wird, einen günstigen Einfluß auf die anatomische Entwicklung der Tuberkulose und den klinischen Verlauf beim Versuchstier hat. Ein Eindringen in die eigentlichen tuberkulösen Herde wurde nicht beobachtet, und so ergibt sich die Möglichkeit, daß die feine Kobaltsuspension lediglich denselben Effekt hatte, den Wedekind²⁴⁾ mit hochdispersen Kohlestaubuspensionen erzielte und als eine Beeinflussung des mit dem Heilungsvorgang in engem Zusammenhang stehenden reticuloendothelialen Zellsystem auffaßt. Da auch die Kobaltsuspension nur in den gesunden Lungenabschnitten zu finden ist, kommt wohl die von Mascherpa nachgewiesene Entwicklungshemmung eines Kobaltproteins auf Tuberkelbazillen im Reagensglase im tierischen Organismus nicht voll zur Geltung.

Zusammengefaßt ergibt sich aus den experimentellen und klinischen Erfahrungen mit der Metalltherapie der Tuberkulose, daß eine befriedigende und weiterer Forschung richtunggebende Deutung des Wirkungsmechanismus noch nicht vorhanden ist. Man faßt die Wirkung, ohne damit klar definierbare Begriffe heranziehen zu können, als indirekte, die Krankheit, nicht den Erreger beeinflussende auf. Eine Klärung dieses wich-

¹⁸⁾ Ebenda 51, 291 [1928].

¹⁹⁾ Seuchenbekämpf. 5, 24 [1928].

²⁰⁾ Chemotherapie d. Tuberkulose. Leipzig 1920.

²¹⁾ Ztschr. ges. exp. Medizin 67, 260 [1929].

²²⁾ Arch. Sciences physiques nat., Genève 11, 102 [1929].

²³⁾ Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 142, 189 [1929].

²⁴⁾ Klin. Wchschr. 1930, Nr. 18.

¹⁴⁾ Biochem. Ztschr. 197, 343 [1928].

¹⁵⁾ Klin. Wchschr. 1929, Nr. 9.

¹⁶⁾ Ztschr. ges. exp. Medizin 57, 77 [1927].

¹⁷⁾ Dtsch. med. Wchschr. 1926, Nr. 25; Ztschr. f. Tuberkulose 48, 193 [1927] u. 53, 292 [1929].

tigen Problems setzt noch eine Fülle empirischer Arbeit voraus, aus der sich in hoffentlich nicht allzulanger Zeit zumindest eine Arbeitshypothese von gleicher Fruchtbarkeit ergeben wird, wie sie die Ehrlich'sche Chemozzeptorentheorie darstellte.

Ansätze dazu sind bereits vorhanden, und der Ausbau neuer Methoden und die Erforschung neuer chemischer Gebiete zeigt an, daß auch bei der experimentellen Tuberkuloseforschung alles noch in ständigem Flusse ist. Interessanterweise mehren sich hier die experimentellen Ergebnisse, die der Beteiligung einer direkt bakteriziden Wirkung auf den Tuberkelbazillus eine größere Bedeutung zuerkennen:

Meißner und Hesse²⁵⁾ haben in einer Reihe von Untersuchungen Methoden entwickelt, um unter der großen Anzahl der von ihnen zu prüfenden Verbindungen (meist Farbstoffe) diejenigen zu ermitteln, die eine Heilwirkung bei Tuberkulose versprechen. Ihr Ziel war die Auffindung von Verbindungen mit einer starken Affinität zum Tuberkelbazillus, und daher haben sie zunächst versucht, eine Anfärbung der Tuberkelbazillen sowohl im Reagensglase wie im Tier (und zwar in der Bauchhöhle der Maus) zu erreichen. Kataphoreseversuche zeigten, daß in geeignetem Milieu der negativ geladene Bazillus nur von positiv geladenen Farben angefärbt wird, aber daß nicht nur das physikalische Moment ausschlaggebend ist, sondern die chemische Konstitution des Farbstoffs eine wichtige Rolle spielt. Eine weitere Auslese bedeutet die Anwendung einer speziellen, verfeinerten Prüfung der Entwicklungshemmung *in vitro* nach dem Verfahren von Wright, das in Gegenwart von Blut oder Serum vorgenommen wird. Die bei diesen Prüfungsmethoden als wirksam gefundenen Körper wurden dann auch im Tierversuch geprüft, und es ergab sich, daß bei milder Infektion, bei der auch nicht alle Kontrollen erkrankten, eine Wirkung zu erzielen war. Besonders bewährten sich Azinfarbstoffe, z. B. Indaminblau. Martenstein²⁶⁾ berichtete, daß er auch über Tierversuche mit auffallend gutem Erfolg durch Azinfarbstoffe verfügt. Aus Japan erschienen kürzlich Mitteilungen über den Einfluß von Phenylhydrazin auf die experimentelle Tuberkulose. Aoki²⁷⁾ berichtet, daß bei den Versuchstieren die durch Phenylhydrazinbehandlung anämisch gemacht waren, die Tuberkulose milder verlief; Untersuchungen von Kuroya²⁸⁾ ergaben, daß Methylierung von Anilin und Phenylhydrazin besonders in p-Stellung

²⁵⁾ Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 195, 82 [1928], u. 147, 339 [1930]; Fortschr. d. Therapie 1929, S. 309.

²⁶⁾ Ztschr. f. Tuberkulose 53, 467 [1929].

²⁷⁾ Japan. Journ. exp. Medizin 7, Nr. 3 [1929].

²⁸⁾ Ebenda.

die Wirkung auf Tuberkelbazillen im Reagensglasversuche steigert, während Substituierung in der Aminogruppe unwirksam ist. Eine abtötende Wirkung hatte besonders *p-Tolyhydrizin* und *Xylinдин*, das erstere war auch im Tierversuch wirksam, wenn es auch nur zu einem abgeschwächten Infektionsverlauf und nicht zur Heilung führte. Auf die Versuche von Cormont und seinen Mitarbeitern²⁹⁾, welche die Wirksamkeit von Menthol, Citronellal und verwandter Körper auf Tuberkelbazillen feststellten, auf ähnliche Untersuchungen von Fabry³⁰⁾ mit Eucalyptol, kann hier nur verwiesen werden, zumal Tierversuche mit diesen Verbindungen nicht vorliegen. Haile³¹⁾ hält es nicht für ausgeschlossen, daß die von ihm im Desinfektionsversuch besonders wirksam gefundenen Verbindungen, aromatische Carbonsäuren (Salicylsäure, Phenylpropionsäure) aber auch Thymole, z. B. Chlorthymol, auch im lebenden Organismus sich bewähren.

Andere Versuche, z. B. diejenigen von Funakawa³²⁾, der mit dem Ca-Salz der Glucose- oder Fructosephosphorsäure arbeitete, und ferner die Versuche mit Lipoiden (Helpin), wie sie Freund und Magat³³⁾ und kürzlich erst Jötten und Sartorius³⁴⁾ wieder durchgeführt haben, werden von den Autoren selbst als unspezifische Wirkungen aufgefaßt, die durch Veränderung der Immunitätslage zwar keine Heilung der Tuberkulose, aber einen mildernden Verlauf verursachen. Die Begünstigung der Heilung durch Überführung des akuten Prozesses in einen chronischen, in fibröse Heilung übergehenden erstrebt auch die Photosensibilisierung mit Eosin (Löwenstädte³⁵⁾), deren Ergebnisse allerdings noch umstritten sind.

Wie aber auch immer der Mechanismus der Heilung sein möge, für die direkte nicht minder wie für die indirekte Wirkung kommt es in Betracht, daß es überhaupt gelingt, wirksame Stoffe an die tuberkulösen Krankheitsherde und — bei bakteriziden Verbindungen — an die Erreger heranzubringen. Dies scheint nach den wertvollen Untersuchungen von Jessen³⁶⁾ nicht mehr ausgeschlossen. Er zeigt, daß bei Anwendung großer Dosen wäßriger Fuchsinlösung mit einem Zusatz von 3% Salicylsäure (als Beize) eine Anfärbung tuberkulöser Nekroseherde im tierischen Organismus gelingt und damit die Möglichkeit einer Reaktion von Erreger und Medikament aufeinander gegeben ist. [A. 83.]

²⁹⁾ Compt. rend. Soc. Biologie 99, 1742 [1928].

³⁰⁾ Ann. Inst. Pasteur 40, 521 [1926].

³¹⁾ Dtsch. med. Wochschr. 1928, Nr. 46.

³²⁾ Jap. med. World 9, 312 [1929].

³³⁾ Ztschr. Hyg., Infekt.-Krankh. 106, 720 [1926].

³⁴⁾ Arch. Hygiene 103, 66 [1930].

³⁵⁾ Virchows Arch. 266, 99, 1927.

³⁶⁾ Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose 72, 108 [1929].

Elektrostatische Behinderung der freien Drehbarkeit.

Von Dr. L. MEYER, Göttingen, Physikalisch-chemisches Inst. der Universität.

Vorgetragen in der Fachgruppe für organische Chemie auf der Hauptversammlung des V. d. Ch. zu Frankfurt a. M. am 14. Juni 1930.

(Eingeg. 23. Juni 1930.)

Das Problem der freien Drehbarkeit ist auf Grund von Dipolmomentmessungen in letzter Zeit wieder in den Vordergrund gerückt worden (vgl. Vortrag Wolf). Bekanntlich setzt sich das Gesamtmoment eines Moleküls vektoriell aus Einzelmomenten zusammen, deren Träger die Bindungen zwischen je zwei Atomen sind. Auf dieser Additivitätsregel beruhen eigentlich sämtliche Schlüsse, die man vom Dipolmoment aus auf die Konstitution des Moleküls ziehen kann. Bilden nun die von einem Atom ausgehenden einwertigen Valenzen einen Winkel mitein-

ander, wie z. B. am Sauerstoff oder Kohlenstoff, so ist infolge der freien Drehbarkeit die Vektoraddition der einzelnen Bindungsmomente zu einem Gesamtmoment des Moleküls nicht mehr eindeutig. Beispielsweise kann das 1,2-Dichloräthan zwei Extremlagen einnehmen, die der Cis- und der Trans-Stellung des analogen Äthylen-derivats entsprechen würden.

In der Trans-Stellung würde das Molekül, da es vollkommen symmetrisch gebaut ist, das Gesamtmoment Null haben, während in der Cis-Stellung die beiden ausschlag-