

H. Schloßberger: Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von der therapeutischen Wirkung organischer Arsenverbindungen.

[Aus d. Serolog. Abteil. d. Instituts für Infektions-Krankheiten Robert Koch, Berlin].
(Vorgetragen in d. Sitzung vom 14. Oktober 1935; eingegangen am 17. Oktober 1935).

Meine Damen und Herren!

Zunächst möchte ich dem Vorstand der Deutschen Chemischen Gesellschaft für die ehrenvolle Einladung, heute an dieser Stelle vor Ihnen zu sprechen, meinen verbindlichsten Dank zum Ausdruck bringen. Ich habe diese Einladung mit großer Freude angenommen, da ich mir davon, daß ich als Mediziner Ihnen über chemotherapeutische Fragen vortragen, also gewisse Probleme von einem Ihnen vielleicht sonst weniger geläufigen Gesichtspunkt aus darstellen kann, ganz besonderen Nutzen für den Fortschritt der Wissenschaft auf diesem Grenzgebiete verspreche.

Es sind beinahe 27 Jahre her, daß Paul Ehrlich hier in diesem Kreise über den damaligen Stand der Chemotherapie gesprochen und dabei eingehend seine theoretischen Vorstellungen von der medikamentösen Beeinflußbarkeit infektiöser Erkrankungen dargelegt hat. Auf Grund seiner experimentellen Befunde hat Ehrlich in jener Sitzung zeigen können, daß bei derartigen, durch belebte Erreger hervorgerufenen Krankheiten, speziell bei den experimentellen Trypanosomen-Erkrankungen der Laboratoriums-Tiere, eine Heilung der sonst immer tödlich verlaufenden Infektion durch Abtötung der im Organismus vegetierenden Erreger mittels chemischer Substanzen möglich und praktisch durchführbar ist. In der Folgezeit hat sich dieses als Chemotherapie bezeichnete Behandlungs-Prinzip als außerordentlich fruchtbar und wertvoll erwiesen; es sei hier nur kurz auf die großen Heilerfolge hingewiesen, die mit dem genau vor 25 Jahren in die Praxis eingeführten Salvarsan und seinen Derivaten, mit Antimon- und Goldverbindungen, mit Farbstoff- und Chinolin-Präparaten, ferner mit dem Harnstoffderivat Germanin (Präparat „Bayer 205“) und anderen Substanzen bei der Behandlung verschiedenartiger Infektions-Krankheiten, die in therapeutischer Hinsicht vorher zum Teil als vollkommen refraktär galten, erzielt worden sind.

Allerdings handelt es sich bei den einer solchen chemotherapeutischen Beeinflussung bis jetzt zugänglichen Krankheiten großenteils um Infektionen, die durch sog. Protozoen, also kleinste tierische Lebewesen, hervorgerufen werden. Hierher gehören vor allem die als Erreger zahlreicher tropischer Erkrankungen, z. B. der afrikanischen Schlafkrankheit des Menschen und der Tsetse-Krankheit der Rinder, in Betracht kommenden Trypanosomen, ferner die verschiedenen Arten von Malaria-Plasmodien, von Leishmanien, Piroplasmaen, Amöben und vor allem Spirochäten, von denen der Erreger der Syphilis für uns die wichtigste Spezies darstellt. Im Gegensatz hierzu sind nach den bisherigen Erfahrungen die durch Bakterien, also kleinste pflanzliche Lebewesen, hervorgerufenen Infektions-Krankheiten, besonders soweit sie akut verlaufen, einer chemotherapeutischen Behandlung

weniger zugänglich, und die durch ultraviolette Erreger bedingten sog. Virus-Krankheiten sind nach den wenigen, auf diesem Gebiete bisher ausgeführten Untersuchungen durch chemische Substanzen anscheinend noch schwerer zu beeinflussen. Daher kommt es, daß die grundlegenden Untersuchungen über die Chemotherapie der Infektions-Krankheiten an Protozoen, vor allem an Trypanosomen und Spirochäten, ausgeführt wurden; daß aber die hierbei gemachten Feststellungen eine allgemeinere Gültigkeit haben, beweisen erfolgversprechende Versuche, die von einer Reihe von Autoren nach denselben Prinzipien bei bakteriellen Infektionen in Angriff genommen und durchgeführt worden sind.

Im Laufe der letzten 3 Jahrzehnte wurden auf chemotherapeutischem Gebiete ganz besonders ausgedehnte Untersuchungen mit Arsenikalien angestellt, über die ich Ihnen heute zusammenfassend berichten möchte. Es sind sicherlich mehrere tausend organische Arsenverbindungen auf ihren Heilwert, vor allem gegenüber Trypanosomen, im Tierversuch geprüft worden. Trotzdem lassen sich aber diejenigen Arsen-Präparate, die sich dabei wirklich bewährt haben, die also für die Behandlung von kranken Menschen und Tieren praktisch in Frage kommen, beinahe an den Fingern aufzählen. Man ersieht daraus, welche ungeheure Arbeit, die nur durch ein enges und verständnisvolles Zusammenwirken von Chemikern und Medizinern geleistet werden kann, notwendig ist, wenn auf diesem Grenzgebiet wirklich Erfolge erzielt werden sollen.

In meinen nachfolgenden Ausführungen möchte ich Ihnen keine chemischen Details bringen, da ich hierfür gar nicht zuständig bin; aber auch hinsichtlich der biologischen Zusammenhänge möchte ich mich nicht zu sehr in Einzelheiten verlieren, sondern Ihnen, soweit mir dies in kurzer Zeit möglich ist, in großen Zügen einen gedrängten Überblick über die chemotherapeutische Verwendung der Arsenverbindungen, vor allem über die bei deren Erforschung maßgebend gewesenen und noch heute gültigen Überlegungen, sowie über das bisher Erreichte geben.

Bevor ich hierauf des näheren eingehe, erscheint es mir jedoch notwendig, einige allgemeinere Punkte von prinzipieller Bedeutung kurz zu besprechen.

Einmal muß ich hier des besseren Verständnisses halber mit einigen Worten auf die Wirkungsweise der Chemotherapeutica eingehen. In früheren Zeiten, d. h. vor etwa 50 Jahren, als die Lehre von der Antisepsis in hoher Blüte stand, stellte man sich vielfach vor, daß in derselben Art, wie man beispielsweise beschmutzte Wunden durch desinfizierend wirkende Lösungen ganz oder wenigstens teilweise von den hineingelangten Infektions-Erregern befreien kann, auch eine sog. „innere Desinfektion“ des von einer Infektions-Krankheit befallenen Menschen möglich sei. Man prüfte dementsprechend chemische Substanzen auf ihre abtötende oder entwicklungs-hemmende Wirkung gegenüber bestimmten bakteriellen Krankheits-Erregern im Reagensglas und suchte dann mit erträglichen Dosen der in vitro hochwirksamen Substanzen Tiere, die mit den betreffenden Mikroorganismen experimentell infiziert waren, zu heilen. Es zeigte sich aber, daß die Hoffnung, auf diese Weise etwas zu erreichen, falsch war. So konnte z. B. Robert Koch feststellen, daß das Sublimat in einer Verdünnung 1:330 000 das Wachstum der Milzbrand-Bacillen zwar in vitro aufhebt und es noch in einer Verdünnung 1:1600 000 nachweisbar behindert, daß es aber bei milzbrand-infizierten Versuchs-Tieren in erträglichen Dosen keine Heilwirkung ent-

faltet, trotzdem die Quecksilber-Konzentration der Gewebe des behandelten Organismus rechnerisch größer war, als die zur Verhinderung des Bacillen-Wachstums im Reagensglas erforderliche Verdünnung. Dieselben negativen Ergebnisse hatten in der Folgezeit ähnliche Versuche, die von Koch an tuberkulösen Meerschweinchen mit Goldcyanverbindungen und von Behring an milzbrand-infizierten Versuchstieren mit Silberpräparaten angestellt wurden. Dieser Unterschied zwischen der Wirkung der Desinfektionsmittel *in vitro* und *in vivo* ist offenbar dadurch bedingt, daß die Substanzen im Organismus mit Gewebsbestandteilen in Reaktion treten und deshalb die Infektions-Erreger überhaupt nicht erreichen.

Aus diesen Beobachtungen, sowie aus der Tatsache, daß das Quecksilber die Syphilis oder das Chinin die Malaria zu heilen vermag, schloß Ehrlich folgerichtig, daß eine Heilung infektiöser Erkrankungen durch chemische Mittel nur dann denkbar ist, wenn die Substanzen vorzugsweise auf die betreffenden Erreger einwirken, aber die Zellen und Säfte des Wirts-Organismus möglichst unbeeinflusst lassen. Daß sich diese Forderung erfüllen läßt, ist in der Zwischenzeit, wie gesagt, vielfältig bewiesen worden. Vor allem konnte speziell bei den Trypanosomen-Erkrankungen der Versuchstiere gezeigt werden, daß die hier wirksamen Chemotherapeutica größtenteils schon nach Einverleibung von Bruchteilen der erträglichen Höchstdose die Heilung des infizierten Körpers, in erster Linie durch direkte Beeinflussung der in ihm enthaltenen Erreger, innerhalb kurzer Zeit herbeiführen.

Den Beweis dafür, daß seitens der Parasiten-Zelle tatsächlich eine Verankerung der therapeutisch wirksamen Substanzen auf Grund spezifischer Affinitäten stattfindet, konnte Ehrlich durch das Phänomen der sog. Arznei-Festigkeit erbringen. Werden nämlich z. B. trypanosomen-infizierte Mäuse mehrfach mit subtherapeutischen Dosen eines bestimmten Präparats behandelt, so tritt eine Gewöhnung der Erreger an dieses Mittel ein, die so weit gehen kann, daß selbst die erträgliche Höchstmenge der Substanz keinen therapeutischen Einfluß mehr auszuüben vermag. Durch die Feststellung, daß ein solcher arznei-fester Stamm seine Festigkeit in Tier-Passagen durch lange Reihen beibehält, wurde in einwandfreier Weise erwiesen, daß das betreffende Mittel direkt am Parasiten-Protoplasma angreift. Die Richtigkeit des Befundes konnte neuerdings dann noch durch N. v. Jancsó in Szeged mit Hilfe trypanocider Farbstoffe bestätigt werden. Dieser Autor konnte nämlich auf optischem und auf chemischem Wege den Nachweis erbringen, daß normale, d. h. empfindliche, Trypanosomen die wirksamen Farbstoffe aufnehmen und dadurch abgetötet werden, während bei entsprechend gefestigten Erregern eine derartige Farbstoff-Aufnahme nicht stattfindet.

Von besonderer Wichtigkeit — und das ist auch der Grund, warum ich hier auf diese Dinge überhaupt zu sprechen komme — ist nun aber weiter die Feststellung, daß die Arznei-Festigkeit der Parasiten bis zu einem gewissen Grade spezifisch ist. Diese Spezifität beschränkt sich jedoch nicht auf das betreffende Mittel als solches, ist vielmehr auch gegenüber anderen Substanzen, die diesem in chemischer Hinsicht teils näher, teils ferner stehen, nachzuweisen. Aus dieser Beobachtung, daß gewisse Substanzen eine Arznei-Festigkeit der Mikroorganismen nicht nur gegen ihre eigene Körperklasse, sondern auch gegenüber Stoffen aus anderen chemischen Gruppen zu bewirken vermögen, kann auf eine Verwandtschaft dieser Mittel hinsichtlich ihrer

Wirkungsweise und ihres Angriffspunktes in der Parasiten-Zelle geschlossen werden. Wird umgekehrt ein gegen eine bestimmte Substanz maximal gefestigter Trypanosomen-Stamm durch ein auf normale Trypanosomen wirkendes Heilmittel noch beeinflußt, so ist anzunehmen, daß das Präparat an anderen Stellen der Parasiten-Zelle verankert wird, als die zur Festigung des Stammes benützte Substanz (vergl. auch Yorke und Murgatroyd, Schnitzer, Browning u. a.). Ich werde nachher an Hand eines praktischen Beispiels auf diese Zusammenhänge nochmals zurückkommen.

Auf Grund dieser Befunde, die ich naturgemäß hier nur streifen konnte, und zahlreicher weiterer Beobachtungen wird heutzutage von der Mehrzahl der Autoren angenommen, daß der Heileffekt nach Anwendung eines chemotherapeutisch wirksamen Mittels in ausreichender Dose in der Weise zustande kommt, daß das Chemical die Hauptmenge der im erkrankten Organismus vorhandenen Erreger durch direkte Einwirkung vernichtet. Man stellt sich dann aber weiter vor, daß diese abgetöteten Mikro-organismen ihrerseits wieder als Reiz auf die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus wirken und die vermehrte Bildung spezifischer Immunstoffe hervorrufen, die dann zur Abtötung der etwa noch übriggebliebenen Erreger führen. Der Bonner Pharmakologe Carl Binz war wohl der erste, der einen derartigen komplexen Wirkungs-Mechanismus zur Erklärung der Chinin-Wirkung bei Malaria schon im Jahre 1868 angenommen hat; erst später, zu Beginn dieses Jahrhunderts, wurde dann von den Engländern Greig und Gray, sowie besonders von Ehrlich u. a. diese Art der Wirkung auch auf andere chemotherapeutische Präparate, speziell auf Arsenverbindungen, übertragen.

Ein weiterer Punkt, der kurzer Erörterung bedarf, betrifft die Beweiskraft der im Heilversuch an experimentell infizierten Laboratoriums-Tieren erhaltenen Resultate. Es ist zweifellos zuzugeben, daß ein bestimmtes Präparat, mit dem im Tier-Versuch ein ausgesprochener Heileffekt erzielt werden kann, sich unter Umständen für die Therapie der betreffenden Infektion des Menschen entgegen der Erwartung als weniger brauchbar erweist. Derartige Enttäuschungen, die z. T. auf einer andersartigen Verteilung der Präparate im menschlichen Organismus, auf einer verschiedenen raschen Aufspaltung und Ausscheidung der Substanzen, z. T. auch auf einem besonderen Verlauf gewisser Infektionen beim Menschen, vielleicht auch noch auf sonstigen Faktoren beruhen können, lassen sich aber fast stets dadurch vermeiden, daß man die Heilveruche, soweit dies möglich ist, an Individuen mehrerer Tierarten anstellt. Zeigt das in Frage stehende Mittel also beispielsweise bei einer bestimmten Infektion von Mäusen und Kaninchen eine deutliche Heilwirkung, so ist anzunehmen, daß die betreffenden Erreger auch im menschlichen Organismus durch die Substanz wirksam beeinflußt werden. Unzulässig ist es jedoch, die im Tierversuch erhaltenen Ergebnisse zu verallgemeinern, also z. B. anzunehmen, daß ein gegenüber einer bestimmten Trypanosomen-Art wirkendes Präparat nun *eo ipso* auch bei anderen Trypanosomen- oder gar bei Spirochäten-Krankheiten oder sonstigen Infektionen einen Heilwert besitzt. Ein derartiges Übergreifen kommt in der Chemotherapie zwar vor, ist sogar recht häufig, läßt sich aber keineswegs durch Analogie-Schlüsse voraussagen. Es ist also entgegen früheren Annahmen unmöglich, z. B. ein Malaria-Mittel durch Versuche an Trypanosomen aufzufinden oder ein Syphilis-Heilmittel an Tieren, die mit Rückfallfieber-Spirochäten oder Trypanosomen infiziert sind, auszuwerten.

Zur Erläuterung des eben Gesagten möchte ich Ihnen nur ein Beispiel anführen: Das Salvarsan wirkt vorzugsweise bei bestimmten Spirochäten-Erkrankungen, vor allem bei der Syphilis und auch beim Rückfallfieber, versagt aber vollkommen bei der durch eine andere Spirochäten-Art hervorgerufenen Weilschen Krankheit, während Wismutverbindungen bei dieser auch als infektiöse Gelbsucht bezeichneten Erkrankung (Sazerac, Uhlenhuth und Seiffert) und besonders bei der Syphilis (Levaditi), nicht aber beim Rückfallfieber, wirksam sind. Außerdem hat das Salvarsan einen gewissen Heileffekt bei Trypanosen und verschiedenen sonstigen Erkrankungen, bei denen das Wismut vollkommen versagt. Auf Grund dieser Tatsachen müßte man daher eigentlich jedes Präparat bei einer größeren Reihe verschiedener Infektionen auf seine therapeutischen Eigenschaften prüfen. Dies ist aber schon der hohen Kosten wegen leider nicht möglich, und daher kommt es, daß z. B. die meisten Arsenpräparate bisher nur bei bestimmten Trypanosomen-Infektionen der Maus auf ihren Heilwert untersucht wurden. Nach dem eben Gesagten ist es aber natürlich sehr wohl möglich, daß unter den auf Grund einer solchen Auslese als wirkungslos ausgeschiedenen Substanzen manche sind, die als Hilfsmittel für andere Erkrankungen in Betracht kämen.

Wie schon aus dem bisher Gesagten hervorgeht, muß es das eigentliche Ziel der Chemotherapie sein, den von einer Infektions-Krankheit befallenen Organismus möglichst restlos von seinen Erregern zu befreien. Voraussetzung für diesen Effekt ist natürlich, daß das wirksame Mittel in genügender Konzentration die Parasiten auch tatsächlich zu erreichen vermag. Um dies zu ermöglichen, geschieht die Einverleibung der Substanzen vielfach intravenös, weil auf diese Weise durch den Blutstrom eine rasche Verteilung des betreffenden Präparates im Körper erfolgt. Trotzdem wird aber die zur kompletten Ausheilung erforderliche vollständige Durchtränkung des Organismus mit dem Mittel vielfach nicht erreicht. Dies ist besonders dann der Fall, wenn sich die Krankheits-Erreger, wie z. B. in den vorgeschrittenen Stadien der Syphilis oder der afrikanischen Schlafkrankheit, im Zentralnervensystem lokalisieren, weil die für die Behandlung hier ganz besonders in Frage kommenden Präparate, das Salvarsan und das Germanin, infolge ihrer semi-kolloidalen Eigenschaften die sog. Blutliquor-Schranke überhaupt nicht oder wenigstens nicht in genügender Menge zu passieren und deshalb die Erreger nicht genügend intensiv zu treffen vermögen.

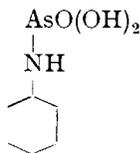
Diese Erscheinung kann man, wie ich hier nur nebenbei erwähnen möchte, auch im Tierversuch reproduzieren. Wenn man Kaninchen am Hoden mit Syphilis infiziert, bekommen die Tiere nach einigen Wochen spirochätenreiche Schanker, die nach Anwendung einer genügenden Salvarsan-Dose prompt wieder abheilen. Da bei Kaninchen im Gegensatz zum Menschen die Syphilis-Erreger nicht in das Gehirn eindringen, lassen sich die Tiere durch eine solche einmalige Behandlung mit einer ausreichenden Salvarsan-Dose in der Regel restlos von ihren Spirochäten befreien. Anders ist es dagegen bei Mäusen, bei denen die Syphilis-Infektion zwar nicht zu äußerlich sichtbaren Krankheits-Erscheinungen führt, aber mit großer Regelmäßigkeit frühestens nach 2—3 Wochen auch das Gehirn ergreift. Behandelt man eine solche Maus im Frühstadium, d. h. vor Eindringen der Erreger in das Zentralnervensystem, mit Salvarsan, so gelingt die Sterilisierung des gesamten

Organismus in 100%, während eine erst später, d. h. nach erfolgter Gehirn-Infektion, ausgeführte Injektion auch sehr hoher Salvarsan-Dosen häufig versagt.

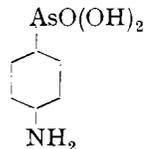
Ähnlich liegen nach den klinischen Erfahrungen die Verhältnisse auch bei der Syphilis und bei der Schlafkrankheit des Menschen. Während die Behandlung der beiden Erkrankungen im Frühstadium mit Salvarsan bzw. Germanin in der Mehrzahl der Fälle Erfolg hat, läßt sich mit diesen beiden hochmolekularen Präparaten in den späteren Perioden nicht mehr viel erreichen. Um in solchen Spätfällen von Syphilis oder Schlafkrankheit noch eine therapeutische Wirkung zu erzielen, verwendet man daher diffusiblere Präparate, vor allem gewisse Derivate der Phenyl-arsinsäure, deren Heilwirkung an sich zwar geringer ist als diejenige des Salvarsans bzw. des Germanins, die aber molekular löslich sind und deshalb ungehindert in das infizierte Zentralnervensystem hineingelangen können.

Wenn ich mich nun nach diesen allgemeineren Ausführungen, durch die ich Ihnen einen kleinen Einblick in die chemotherapeutische Denkungsweise und Methodik zu geben versuchte, der spezielleren Frage nach der therapeutischen Wirkung der organischen Arsenverbindungen zuwende, so wäre hier zunächst das Atoxyl zu besprechen, da dieses den Ausgangspunkt für die chemotherapeutische Verwendung organischer Arsenverbindungen bildete. Diese von dem französischen Chemiker Béchamp im Jahre 1863 durch Erhitzen von Anilin und arsensaurem Natrium dargestellte Substanz, die von ihrem Entdecker fälschlicherweise für ein Metaarsensäure-anilid gehalten worden war, wurde im Jahre 1904 erstmals von dem Engländer H. W. Thomas in Liverpool mit Erfolg bei experimentellen Trypanosomen-Infektionen der Laboratoriums-Tiere verwendet; später, im Jahre 1908, konnte dann Uhlenhuth zeigen, daß diese Arsenverbindung auch bei manchen Spirochäten-Erkrankungen, nämlich bei der Hühner-Spirochätose und bei der Syphilis, eine gewisse Heilwirkung auszuüben vermag. Bis vor etwa 15 Jahren war das Atoxyl das souveräne Mittel zur Behandlung der Trypanosen, hauptsächlich der afrikanischen Schlafkrankheit des Menschen. Dagegen hat es bei der Syphilis sich weniger bewährt und das damals fast ausschließlich verwendete Quecksilber nicht zu verdrängen vermocht. Der Grund lag einmal in seiner geringeren Wirksamkeit und andererseits in gewissen unangenehmen Nebenwirkungen; vor allem zeigte es sich nämlich, daß das Präparat den Sehnerven zu schädigen und dadurch unter Umständen Erblindungen herbeizuführen vermag.

Die für den weiteren Ausbau der Arsen-Therapie ausschlaggebende Erkenntnis, daß man durch geeignete chemische Modellierung eine Verbesserung der therapeutischen Eigenschaften des Atoxyls versuchen müsse, und die Umsetzung dieser Annahme in die Wirklichkeit ist das Verdienst von Ehrlich. Die Grundlage hierfür wurde von ihm in Gemeinschaft mit Berthelm durch Aufklärung der Konstitution dieser Arsenverbindung im Jahre 1907 geschaffen. Diese beiden Autoren konnten nämlich zeigen, daß es sich beim Atoxyl nicht um ein in seine Komponenten leicht spaltbares, chemisch indifferentes Metaarsensäure-anilid, sondern um ein Anilin mit dem Arsenrest am Kern, nämlich um die *p*-Aminophenyl-arsinsäure oder *p*-Arsanilsäure, also um ein sehr beständiges und dabei äußerst reaktionsfähiges Arsenderivat, handelt.



Metaarsensäure-anilid
(Béchamp)



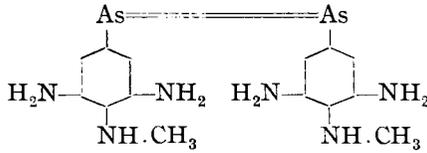
p-Aminophenyl-arsinsäure
(Ehrlich und Bertheim)

Atoxyl.

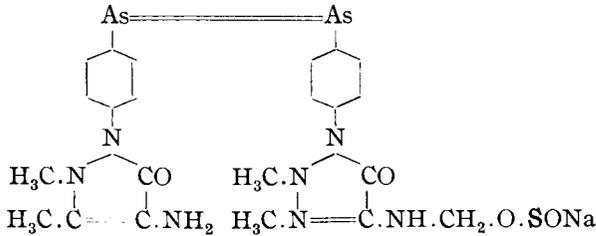
Von dieser Feststellung ausgehend, wurde nun in der Folgezeit durch zahlreiche Autoren, von denen ich außer Ehrlich und Bertheim nur Benda, Karrer, A. Binz, Fourneau, Raiziss, Giemsa, Jacobs und Heidelberger, sowie King nennen möchte, in 4-facher Richtung versucht, zu therapeutisch optimal wirksamen organischen Arsenverbindungen zu gelangen. Einmal suchte man eine Steigerung der Heilwirkung des Atoxyls bzw. eine Herabsetzung seiner Giftigkeit durch Substitutionen in der *p*-ständigen Aminogruppe und auch durch Einführung weiterer Substituenten an anderen Stellen des Moleküls zu erreichen. Der zweite Weg, auf dem man eine Steigerung der Heilwirkung anstrebte, war die Ausschaltung der *p*-ständigen Aminogruppe des Atoxyls und die Einführung anderer Substituenten in das Molekül der Phenyl-arsinsäure. Weiter wurde versucht, durch Einführung eines zweiten Arsensäure-Restes, d. h. durch die Darstellung von Phenyl-diarsinsäuren, zum Ziele zu gelangen und schließlich wurden arsenhaltige Derivate von Heterocyclen synthetisiert in der Annahme, daß sich vielleicht auf diese Weise eine Verbesserung des Heileffektes erzielen lasse. Bei den neu dargestellten und auf ihre therapeutische Wirksamkeit im Tierversuch geprüften Arsenverbindungen handelt es sich größtenteils um Arsen-säuren, z. T. jedoch auch um die daraus gewonnenen Arsinoxyde und vor allem die entsprechenden Arsenoverbindungen. Ich möchte Ihnen nun über die therapeutisch wichtigsten Substanzen dieser 4 Kategorien von organischen Arsenverbindungen kurz berichten.

Was zunächst die Gruppe der Atoxyl-Derivate anlangt, die also eine nicht substituierte oder substituierte *p*-ständige Aminogruppe und z. T. noch Substituenten an anderen Stellen des Moleküls aufweisen, so handelt es sich hierbei in der Hauptsache um Substanzen, die eine mehr oder weniger starke Wirkung gegenüber verschiedenen Trypanosomen-Arten und eine meist nur geringgradige Wirkung gegenüber Spirochäten besitzen. Dementsprechend finden wir hier in dieser Kategorie die bei manchen Trypanosen, besonders bei der afrikanischen Schlafkrankheit des Menschen, bewährten Arsenpräparate, wie das von Jacobs und Heidelberger in New York dargestellte und von Brown und Pearce experimentell und klinisch erprobte Tryparsamide, sowie das von Fourneau synthetisierte Orsanine (Präparat 270). Die Mehrzahl der hierher gehörigen Substanzen hat, wie gesagt, bei Spirochäten-Krankheiten, vor allem bei der Syphilis, keine ausgesprochene Wirksamkeit. Es gibt aber vom therapeutischen Standpunkt aus interessante Ausnahmen, nämlich besonders das als Arsalylt bezeichnete Bis-methylamino-tetramino-arsenobenzol von Giemsa und die von Kollé zur Syphilis-Behandlung empfohlene, als Sulfoxyl-salvarsan im Handel gewesene Pyrazolon-Verbindung des Arsenobenzols; diese beiden Präparate, die

als Abkömmlinge des Atoxyls aufzufassen sind, besitzen merkwürdigerweise keinerlei Heilwirkung bei den experimentellen Trypanosomen-Infektionen der Versuchs-Tiere, haben sich aber bei manchen Spirochäten-Infektionen, wie Syphilis und Rückfallfieber, als relativ gut wirksam erwiesen.

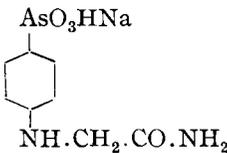


Arsalyltbase (4,4'-Bis-methylamino-3,5,3',5'-tetramino-arsenobenzol).

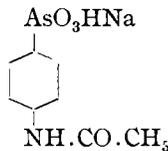


Sulfoxy-salvarsan [4-Arseno-di-(1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon)-N-mono-methan-sulfinsäure].

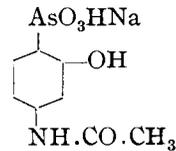
Das als Tryparsamide bezeichnete Mononatriumsalz des *p*-Arsinsäure-phenyl-glycinamids und das mit dem Namen Orsanine belegte Mononatriumsalz der 2-Oxy-4-acetamino-phenyl-1-arsinsäure haben für die Behandlung der Schlafkrankheit deshalb große Bedeutung erlangt, weil sie infolge ihrer Diffusibilität von der Blutbahn aus in das Zentralnervensystem hineingelangen und darum auch noch im vorgeschrittenen Stadium der genannten Trypanose bei einem beträchtlichen Prozentsatz der Erkrankten Heilung herbeizuführen vermögen. Da die beiden Arsenverbindungen in der ersten Periode der Schlafkrankheit dem Harnstoff-Derivat Germanin unterlegen sind, empfiehlt es sich, sie nur für die Behandlung der Spätfälle zu benützen, zur Therapie der Früh-erkrankungen aber das Germanin zu verwenden. Dieses Vorgehen ist vor allem auch deshalb angezeigt, weil in denjenigen Fällen, die schon zu Beginn der Erkrankung mit einem der beiden Arsenpräparate behandelt, aber aus irgendwelchen Gründen nicht geheilt werden, die Trypanosomen eine Arsen-Festigkeit erwerben und daher mangels sonstiger Heilmittel überhaupt nicht mehr beeinflußt werden können. Die Ausbildung einer solchen Arsen-Resistenz läßt sich aber dadurch vermeiden, daß man die frischen Patienten zunächst mit dem arsen-freien Germanin behandelt und nur für diejenigen Kranken, die dadurch nicht geheilt werden, Tryparsamide und Orsanine reserviert.



Tryparsamide (Mononatriumsalz des *p*-Arsinsäure-phenyl-glycin-amids).



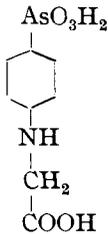
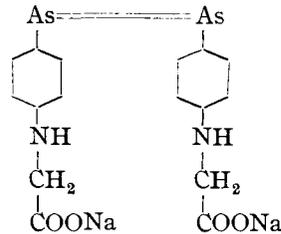
Arsacetin (Mononatriumsalz der 4-Acetamino-phenyl-1-arsinsäure).



Orsanine (Mononatriumsalz der 2-Oxy-4-acetamino-phenyl-1-arsinsäure).

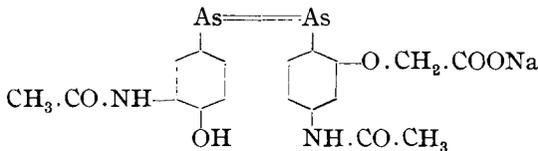
Da das von Ehrlich dargestellte Acetyl-atoxyl, das sog. Arsacetin, gegenüber Trypanosomen erheblich weniger wirksam ist als Orsanine, wird also hier durch Einführung der Hydroxylgruppe in *o*-Stellung zum Arsenrest eine ausgesprochene Steigerung des Heilwerts hervorgerufen. Interessanterweise hat beim Tryparsamide die Einführung einer Hydroxylgruppe an derselben Stelle die entgegengesetzte Wirkung, nämlich eine Herabsetzung der trypanociden Eigenschaften zur Folge. Zu erwähnen wäre noch, daß die *o*- und *m*-Isomeren des Tryparsamides, also das *o*- und *m*-Arsinsäure-phenyl-glycinamid, nur eine geringe oder gar keine Heilwirkung bei Trypanosomen haben.

Von den übrigen Arsenverbindungen dieser Gruppe möchte ich dann noch das von Ehrlich erprobte Arseno-phenyl-glycin nennen, das sich ebenso wie das Tryparsamide von der Phenyl-glycin-*p*-arsinsäure ableitet.

Phenyl-glycin-*p*-arsinsäure.

Arseno-phenyl-glycin [Dinatriumsalz des 4,4'-Bis-(carboxymethyl-amino)-arsenobenzols].

Dieses Arseno-phenyl-glycin, das früher vorübergehend bei der Schlafkrankheit klinisch verwendet wurde, sich aber anscheinend nicht bewährt hat, ist vom theoretischen Standpunkt aus in doppelter Hinsicht interessant. Es zeigte sich nämlich, daß Trypanosomen-Stämme, die gegen Atoxyl gefestigt waren, zwar auch nicht mehr durch die Phenyl-glycin-*p*-arsinsäure und durch Tryparsamide, sowie durch Salvarsan beeinflusst werden, daß aber das Arseno-phenyl-glycin hier noch wirksam ist, d. h. daß es am Trypanosomen-Protoplasma offenbar an einer anderen Stelle als die übrigen Arsenikalien angreift. Ehrlich hat hierfür die Essigsäure-Gruppe des Arseno-phenyl-glycins verantwortlich gemacht; dies kann aber wohl kaum der Grund sein, da ja diese Gruppierung auch in der Phenyl-glycin-*p*-arsinsäure und, wenn auch vielleicht in maskierter Form, im Tryparsamide enthalten ist. Eine befriedigende Erklärung ist für dieses merkwürdige Verhalten des Arseno-phenyl-glycins noch nicht gefunden; bedauerlich ist nur, daß das Präparat eine sehr geringe Diffusibilität besitzt und infolgedessen für die Behandlung arsen-resistenter Fälle von vorgeschrittener Schlafkrankheit nicht brauchbar ist. Nach neueren Versuchen von Schnitzer zeigt die seit kurzem als Solu-salvarsan im Handel befindliche asymmetrische Arsenobenzolverbindung (3,4'-Bis-acetamino-4-oxy-arsenobenzol-2'-natriumglykolat), deren eine Hälfte sich auch vom Atoxyl ableitet, gegenüber Trypanosomen, deren



Solu-salvarsan.

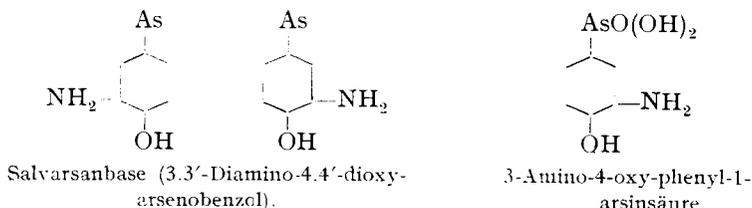
Empfindlichkeit für andere Arsenikalien herabgesetzt oder aufgehoben ist, ein dem Arseno-phenyl-glycin ähnliches Verhalten. Ein gegen Solu-salvarsan gefestigter Trypanosomen-Stamm wurde auch durch Arseno-phenyl-glycin nicht mehr beeinflußt.

Auch die andere Besonderheit des Arseno-phenyl-glycins ist noch in ziemlichem Dunkel gehüllt. Es zeigte sich nämlich, daß das Arseno-phenyl-glycin bis vor kurzem als einzige bekannte Substanz eine Heilwirkung auf die sog. Ratten-Trypanosomen (*Trypanosoma lewisi*) auszuüben vermag; es handelt sich hierbei um eine bei wildlebenden Ratten nicht selten anzutreffende, mehr als Symbiont und nicht als Krankheits-Erreger aufzufassende Trypanosomen-Art, mit der sich wegen ihrer natürlichen Resistenz gegenüber Heilmitteln schon zahlreiche Autoren beschäftigt haben. Man könnte hier hinsichtlich der Verankerung des Arseno-phenyl-glycins ebenfalls an die Essigsäure-Gruppe denken, doch hat es sich auch hier gezeigt, daß die Phenyl-glycin-*p*-arsinsäure und das Tryparsamide, sowie entsprechende Arsen-derivate der Pyridin-Reihe [BR 120 (*N, N'*-Essigsäure-5.5'-arseno-2.2'-pyridon), BR 121 (2-Pyridon-*N*-essigsäure-5-arsinsäure)] gegenüber Ratten-Trypanosomen vollkommen wirkungslos sind. Dagegen habe ich vor einiger Zeit von Prof. H. Schmidt in Elberfeld eine als Sdt. 355 bezeichnete, den Arseno-phenyl-glycin-Rest enthaltende Arseno-stibio-Verbindung erhalten, die nach den Ergebnissen der von Miß Christison in meinem Laboratorium ausgeführten Untersuchungen noch eine stärkere Heilwirkung bei der Ratten-Trypanose entfaltet als das Arseno-phenyl-glycin.

Nur nebenbei möchte ich an dieser Stelle darauf hinweisen, daß die dem Atoxyl entsprechende Antimonverbindung, die *p*-Aminophenyl-stibinsäure und deren Derivate, die insbesondere von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern einem eingehenden experimentellen Studium unterzogen worden sind, bei Trypanosomen- und Spirochäten-Erkrankungen eine geringere Heilwirkung als die entsprechenden Arsenverbindungen erkennen ließen. Dafür besitzen aber die genannten Antimonpräparate eine ganz hervorragende Wirkung gegenüber einer anderen Klasse von Krankheits-Erregern, den sog. Leishmanien. Während z. B. der durch solche Mikroorganismen hervorgerufene indische Kala-Azar vor Einführung der Antimon-Behandlung in nahezu 100% der Fälle tödlich verlief, gelingt es heute, vor allem mit Derivaten der *p*-Aminophenyl-stibinsäure, annähernd 100% der Kranken zu heilen.

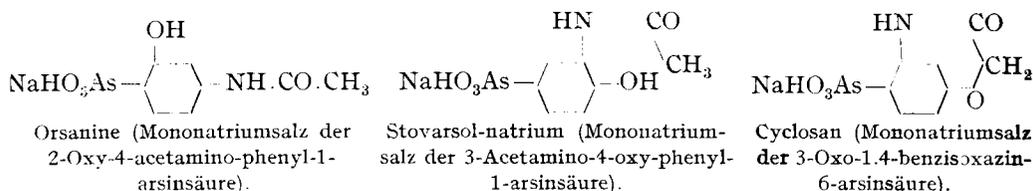
Die zweite Gruppe organischer Arsenverbindungen umfaßt Phenylarsinsäuren, Phenyl-arsinoxyde und Arsenobenzol-Derivate, bei denen die *p*-ständige Aminogruppe des Atoxyls fehlt oder durch andere Substituenten ersetzt ist. Richtungsgebend war hier die Feststellung von Ehrlich, daß bei der Phenyl-arsinsäure durch die Einführung von Halogenen, besonders aber durch eine *p*-ständige Hydroxyl- und eine *m*-ständige Aminogruppe, zwar die trypanocide Wirksamkeit vermindert wird, daß jedoch dafür die spirochäticiden Eigenschaften eine Steigerung erfahren. In dieser Kategorie finden wir daher die heute als Syphilis-Mittel allgemein mit gutem Erfolg verwendeten Präparate, nämlich das unter dem Namen Salvarsan bekannte Diamino-dioxy-arsenobenzol und seine zahlreichen Derivate, wie Neo-salvarsan, Myo-salvarsan u. a., sowie die als Stovarsol oder Spirocid bezeichnete 3-Acetamino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure und eine Reihe weiterer Abkömmlinge der 3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure, wie Tréparsol (3-Formylamino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure), Acetyl-arsan (Diäthyl-

amirnsalz des Stovarsols) u. a., auf die ich hier im einzelnen nicht einzugehen brauche.



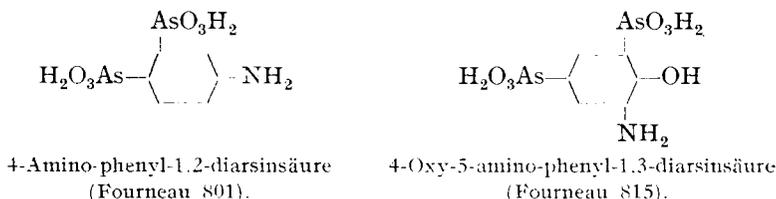
Erwähnen möchte ich aber, daß Ehrlich und Karrer, sowie Danysz unabhängig voneinander versucht haben, die Heilwirkung des Salvarsans durch Anlagerung von Schwermetallen zu verstärken. Es entstanden so verschiedene Metall-salvarsane, von denen besonders das Kupfer- und das Silber-salvarsan, sowie das durch Mischen von Silber-salvarsan und Neo-salvarsan erhaltene Neo-silber-salvarsan längere Zeit hindurch auch klinische Anwendung fanden.

Ferner wurden schon mehrfach, besonders in Frankreich und in Nordamerika, Wismutverbindungen des Salvarsans und auch des Stovarsols zur Syphilis-Behandlung empfohlen. Man hoffte, durch die kombinierte Wirkung zweier Agenzien, also des Arsenikals und des Metalls, einen gesteigerten Heileffekt zu erzielen; auf die Dauer haben aber alle diese und ähnliche Präparate eine wirkliche Überlegenheit über das Salvarsan oder Neo-salvarsan anscheinend nicht erkennen lassen.



Ferner möchte ich Sie bei dieser Gelegenheit noch auf die Bedeutung der Stellung der Substituenten in therapeutischer Hinsicht aufmerksam machen. Das Stovarsol, das sich als wirksames Mittel bei der Syphilis erwiesen hat, ist isomer mit dem vorhin von mir erwähnten Orsanine, das als brauchbares Trypanosomen-Heilmittel anscheinend viel verwendet wird. Die Einführung einer Hydroxyl- und einer Acetylaminogruppe in das Molekül der Phenyl-arsinsäure hat also im einen Fall, d. h. bei 4.3-Stellung der beiden Substituenten, eine ausgesprochene Wirksamkeit gegenüber Syphilis-Spirochäten, im anderen Fall, d. h. bei 2.4-Stellung, gegenüber Trypanosomen zur Folge. Die übrigen 8 Isomeren haben dagegen nur eine geringe oder gar keine Heilwirkung bei Trypanosen und Spirochätosen erkennen lassen. Auch beim Salvarsan hat eine Umstellung der Substituenten zu einer erheblichen Reduktion seines Heilwerts geführt. Interessant ist indessen, daß eine dem Stovarsol formal ähnliche Arsinsäure des Benzisoxazins, das Cyclosan (3-Oxo-1.4-benzisoxazin-6-arsinsäure), das nur 2 H-Atome weniger enthält als das Stovarsol, bei Trypanosomen-Infektionen wieder eine erhebliche Heilwirkung besitzt.

Was weiterhin die dritte Gruppe von organischen Arsenverbindungen, nämlich die Phenyl-diarsinsäuren, anbetrifft, so wurden derartige Substanzen zwar schon früher dargestellt, aber damals anscheinend nicht auf ihre therapeutischen Eigenschaften erprobt. Erst im Jahre 1933 wurde durch Fourneau und seine Mitarbeiter nachgewiesen, daß manche dieser Verbindungen, insbesondere die 4-Amino-phenyl-1.2-diarsinsäure (Fourneau 801) und die 4-Oxy-5-amino-phenyl-1.3-diarsinsäure (Fourneau 815), zwar gegenüber den in den Laboratorien gewöhnlich verwendeten Nagana-Trypa-

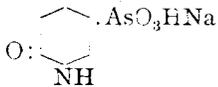


nosomen, den Erregern der Tsetse-Krankheit der Rinder, keine Heilwirkung besitzen, daß sie aber die durch die Monoarsinsäuren nicht beeinflussbare Infektion der Mäuse mit einer anderen afrikanischen Trypanosomen-Art, dem *Trypanosoma congolense*, zu heilen vermögen. Wenn auch diese Feststellung vielleicht noch keine praktische Bedeutung besitzt, so ist sie doch in theoretischer Hinsicht um so wertvoller, weil sie so recht deutlich demonstriert, wie sehr die therapeutische Wirkung von einer ganz bestimmten Konfiguration des verwendeten Heilmittels abhängig ist. Befunde, wie dieser, sind Beweise für die Richtigkeit der Ehrlichschen Konzeption, daß die chemotherapeutische Wirkung auf einer Verankerung der wirksamen Substanz am Parasiten-Protoplasma beruht.

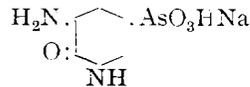
Wenn wir uns dann schließlich noch den arsenhaltigen Derivaten von Heterocyclen zuwenden, so möchte ich hier nur auf die Arsinsäuren und Arsenverbindungen der Pyridin-Reihe näher eingehen; erwähnt sei indessen, daß von einer Reihe von Autoren auch zahlreiche Arsenverbindungen des Benzoxazolons und des Benzimidazolons, des Benzisoxazins, des Anthrachinons und anderer Ringsysteme dargestellt und z. T. auch auf ihre therapeutische Wirksamkeit im Tierversuch, meist gegenüber Trypanosomen, geprüft wurden, ohne daß indessen bisher nennenswerte Resultate dabei erzielt worden wären. Dagegen bin ich der Überzeugung, daß die Ergebnisse, welche bei der experimentellen Erprobung der von A. Binz und seinen Mitarbeitern dargestellten Arsenverbindungen des Pyridins bisher erhalten wurden, zu gewissen Hoffnungen berechtigen.

Einerseits hat es sich nämlich gezeigt, daß verschiedene dieser Substanzen, wie insbesondere die 3-Amino-2-pyridon-5-arsinsäure (BR 23), eine erhebliche Heilwirkung gegenüber verschiedenen Trypanosomen-Arten entfalten. Nach Versuchen von Miß Christison in meinem Laboratorium hat diese Arsinsäure sogar eine gewisse Wirksamkeit bei der vorhin erwähnten Ratten-Trypanose (*Trypanosoma lewisi*), die sonst nur durch Verbindungen vom Typus des Arseno-phenyl-glycins beeinflußt wird, erkennen lassen. Gegenüber den Trypanosomen der Tsetse-Krankheit, der Schlafkrankheit und der Beschälseuche erwiesen sich nach den Befunden von Collier und Krause, Giemsa und Mayeda, sowie Dahmen einige gemischte Arsenverbindungen, nämlich BR 34 [2-Pyridon-5-arseno-1'-(3'-amino-4'-oxy-ben-

zol]} und BR 68 [2-Pyridon-5-arseno-5'-(2'-oxy-phenyl-glycin)], bei denen sich die eine Hälfte des Moleküls von einer Pyridin-arsinsäure, die andere von einer Phenyl-arsinsäure ableitet, als besonders wirksam. Im vorgeschrittenen Stadium der menschlichen Schlafkrankheit sind diese Präparate ebenso wie andere Arsenverbindungen wegen ihrer geringen Diffusibilität allerdings ohne stärkere Heilwirkung. Auffallend ist indessen die Beobachtung, daß Nagana-Trypanosomen, welche gegenüber der 2-Pyridon-5-arsinsäure (BR 1) gefestigt waren, auch durch das vorhin besprochene Tryparsamide



Mononatriumsalz der
2-Pyridon-5-arsinsäure
(BR 1).

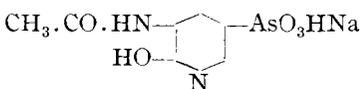


Mononatriumsalz der
2-Pyridon-3-amino-5-arsinsäure
(BR 23).

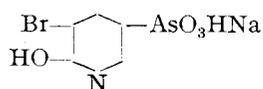
nicht mehr beeinflußt wurden, daß aber umgekehrt bei den gegen Tryparsamide gefestigten Trypanosomen noch verschiedene Pyridin-arsinsäuren (BR 1 und BR 23) eine Heilwirkung entfalten (Schloßberger und Schüffner). Man kann daraus schließen, daß diese Pyridin-Derivate, ähnlich wie z. B. das Arseno-phenyl-glycin, Affinitäten zum Trypanosomen-Protoplasma besitzen, die dem Tryparsamide und anderen Abkömmlingen der Phenyl-arsinsäure fehlen. Es müßte demgemäß weiter versucht werden, zu Arsenverbindungen der Pyridin-Reihe zu gelangen, die einen noch höheren Heilwert bei Trypanosen besitzen, da dadurch dann die Möglichkeit gegeben wäre, vorgeschrittene Fälle von menschlicher Schlafkrankheit, die infolge einer Arznei-Resistenz nicht mehr auf Tryparsamide reagieren, noch wirksam zu beeinflussen.

Durch Versuche von Hasskó ergab sich dann weiterhin, daß einige Pyridin-arsinsäuren, vor allem die 2-Pyridon-3-acetamino-5-arsinsäure (BR 25), sowie die *N*-Acetamino-4-pyridon-5-arsinsäure (1084) auch gegenüber den im allgemeinen nur schwer beeinflufßbaren Spirochäten des Rückfallfiebers eine erhebliche Wirksamkeit entfalten. Eine der von mir schon vorhin erwähnten gemischten Arsenverbindungen (BR 34) ließ hier einen dem Neosalvarsan überlegenen Heilwert erkennen. Dieses letztgenannte Präparat erwies sich nach den Befunden von Hasskó auch bei der Hühner-Spirochätose, einer in manchen Ländern recht häufigen Geflügel-Krankheit, als ganz besonders wirksam.

Vor allem besitzen einige Arsenderivate des Pyridins aber auch einen erheblichen Heilwert bei der Syphilis, worüber ich an anderer Stelle demnächst berichten werde. Es zeigte sich nämlich, daß manche Pyridin-arsinsäuren, nämlich die 2-Pyridon-5-arsinsäure (BR 1), die 2-Pyridon-3-amino-5-arsinsäure (BR 23), die 2-Pyridon-3-acetamino-5-arsinsäure (BR 25) und die 2-Pyridon-3-brom-5-arsinsäure (BR 45) bei der von mir vorhin erwähnten



Mononatriumsalz der 2-Oxy-3-acetamino-pyridin-5-arsinsäure (BR 25).

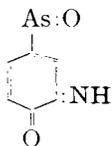


Mononatriumsalz der 3-Brom-2-oxy-pyridin-5-arsinsäure (BR 45).

experimentellen Syphilis-Infektion der Maus eine Sterilisierung des Organismus einschließlich des Gehirns herbeizuführen vermögen. Ebenso wie die in der Syphilis-Therapie verwendeten Phenyl-arsinsäuren sind die aufgeführten arsenierten Pyridone zwar bei der manifesten Hoden-Syphilis des Kaninchens dem Neo-salvarsan unterlegen; sie haben aber im Gegensatz zu diesem und zu anderen Arsenverbindungen infolge ihrer gesteigerten Diffusibilität eine erhöhte Wirkung auf die im Zentralnervensystem lokalisierten Erreger. Infolge dieser Eigenschaft und in Anbetracht der guten Verträglichkeit, die sie vor den Phenyl-arsinsäuren voraus haben, erscheinen mir die genannten Pyridin-arsinsäuren für eine therapeutische Beeinflussung der sog. neurosyphilitischen Erkrankungen, nämlich der Tabes und der progressiven Paralyse, außerordentlich geeignet. Jedenfalls läßt sich wohl mit Recht sagen, daß es sich bei den arsenierten Pyridin-Derivaten um eine in chemotherapeutischer Hinsicht sehr interessante und aussichtsreiche Gruppe von Substanzen handelt; für mich war es deshalb eine ganz besondere Freude, auf diesem Gebiete mit Herrn Prof. A. Binz zusammenarbeiten zu können.

Zum Schluß meiner Darlegungen möchte ich nur noch auf die Wirkungsweise der organischen Arsenverbindungen mit einigen Worten eingehen. Nach dem Vorgang von Ehrlich, sowie von Voegtlin wird meist angenommen, daß sowohl bei den Arsinsäuren wie bei den Arsenverbindungen die Abtötung der Parasiten und die toxischen Wirkungen im infizierten Körper auf dem Umweg über die entsprechenden Arsinoxyde erfolgen. Diese würden im Körper aus den Arsinsäuren durch Reduktion, aus den Arsenverbindungen durch Oxydation gebildet werden. Die in manchen Fällen, z. B. bei der manifesten Syphilis, feststellbare therapeutische Überlegenheit der Arsenverbindungen würde nach dieser Interpretation darauf beruhen, daß der menschliche und tierische Organismus viel mehr auf Oxydations- als auf Reduktionsvorgänge eingestellt ist, und daß deshalb die Bildung des wirksamen Arsinoxyds hier rascher erfolgt als nach Einverleibung der entsprechenden Arsinsäure.

So einfach liegen die Verhältnisse nun aber anscheinend doch nicht. Insbesondere ist, worauf Maschmann hinweist, der Beweis dafür, daß bei Arsenverbindungen, speziell bei den Salvarsan-Präparaten, die oxydativen Veränderungen in erster Linie an der Arsenogruppe stattfinden, nicht erbracht, vielmehr ist nach seinen Feststellungen und den Befunden von R. L. Mayer anzunehmen, daß wenigstens beim Salvarsan die sehr oxydationsbegierige *o*-Oxy-amino-gruppierung es ist, die als primärer Angriffspunkt



4-Chinon-3-imid-
1-arsinoxyd

des Sauerstoffs betrachtet werden muß. Die genannten Autoren, sowie Reiner und Leonard nehmen daher an, daß ein *o*-Chinon-imid, vielleicht das 4-Chinon-3-imid-1-arsinoxyd, als das toxische und therapeutisch wirksame Umwandlungsprodukt der Salvarsan-Präparate anzusehen ist. Dafür, daß die Wirkung der Arsinsäuren und der zugehörigen Arsenverbindungen nicht identisch ist, spricht z. B. die vorhin von mir erwähnte Tatsache, daß das Arseno-phenyl-glycin bei der Ratten-Trypanose eine sehr starke Heilwirkung entfaltet, daß aber die Phenyl-glycin-*p*-arsinsäure hier vollkommen wirkungslos ist.

Meine Damen und Herren! Ich bin nunmehr am Ende meiner Ausführungen angelangt und hoffe, daß es mir, entsprechend meiner Absicht, einigermaßen gelungen ist, Ihnen einen Überblick über den heutigen Stand der chemotherapeutischen Forschung auf dem Gebiete der organischen Arsenverbindungen zu vermitteln. Bei der Fülle des vorliegenden Tatsachenmaterials konnte ich in meinem Vortrag natürlich nur einen kleinen Ausschnitt bringen; es kam mir aber auch weniger auf Vollständigkeit, als vielmehr darauf an, Ihnen zu zeigen, daß auf dem in Rede stehenden Gebiet zwar schon vieles erreicht ist, daß jedoch noch zahlreiche Fragen der Bearbeitung harren, vor allem aber, daß die Aussichten, erfolgreich weiterzuschreiten, hier zweifellos gute sind. Wie ich bereits betont habe, ist die Vorbedingung hierfür, wie bei allen Grenzgebieten, ein vertrauensvolles Zusammenarbeiten der in Betracht kommenden Fachleute, d. h. des Chemikers und des Mediziners. Die Resultate, welche die Chemotherapie in den 3 Jahrzehnten ihres Bestehens gezeitigt hat, beweisen, daß unter diesen Voraussetzungen der Erfolg nicht ausbleibt.
