

227. Robert Schwarz und Harry Scholz: Beiträge zur Chemie des Germaniums, XVIII. Mittel.*): Therapeutische Versuche mit Germaniumdioxyd.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität u. d. Tuberkulose-Abteil.
d. Städtischen Krankenanstalt Königsberg/Pr.]
(Eingegangen am 25. August 1941.)

Die Stellung des Germaniums im periodischen System, seine Funktion als verbindendes Glied zwischen den Nichtmetallen und Metallen der vierten Gruppe und seine Nachbarstellung zum Arsen legen die Vermutung nahe, daß seine Verbindungen auch pharmakologisch in irgendeiner Weise wirksam sein könnten. In chemotherapeutischer Hinsicht sind allerdings alle Versuche bisher erfolglos geblieben. Eine ganze Anzahl organischer Verbindungen, die wir vor einigen Jahren dargestellt hatten¹⁾, wurden von W. Collier im Robert-Koch-Institut auf ihre Wirksamkeit auf Trypanosomen und Spirochäten geprüft, erwiesen sich jedoch als unwirksam. Ausgedehnte Versuchsreihen wurden am experimentell erzeugten Kaninchen-Carcinom durchgeführt. Nach anfänglich positiven ermutigenden Ergebnissen stellte sich aber schließlich doch auch hier Unwirksamkeit heraus. Nicht anders war das Ergebnis der Bemühungen anderer Forscher. K. Burschikies²⁾ berichtete über dahingehende Versuche mit organischen Germaniumverbindungen und erklärte abschließend, daß das Germanium chemotherapeutisch nicht ernstlich in Frage zu kommen scheine.

Ältere pharmakologische Untersuchungen.

Über die physiologische Wirkung des Germaniumdioxids liegen mehrere Arbeiten von pharmakologischer Seite vor³⁾. Aus ihnen geht übereinstimmend zunächst einmal die sehr geringe Toxizität hervor. Ferner wurde von einigen Autoren, und zwar erstmalig von F. S. Hammett, J. E. Nowrey und J. H. Müller⁴⁾, eine spezifische Wirkung in Form einer Vermehrung der Erythrocyten und einer Zunahme ihres Hämoglobingehaltes gefunden. Nicht bestätigt wurde diese Wirkung von W. Keil⁵⁾ und einigen amerikanischen Forschern³⁾. Dagegen hat J. Keeser³⁾ ebenfalls die vorübergehende Erhöhung der Erythrocytenzahl und die Steigerung des Hämoglobingehaltes beim Kaninchen feststellen können.

Eigene Versuche.

Die Versuche, über die wir hier berichten, befassen sich mit der Applikation des Germaniumdioxids beim tuberkulösen Menschen. Die

*) XVII. Mittel.: Ztschr. anorgan. allgem. Chem. **229**, 146 [1936].

¹⁾ R. Schwarz u. M. Lewinsohn, B. **64**, 2352 [1931]; R. Schwarz u. W. Reinhardt, B. **65**, 1743 [1932].

²⁾ B. **69**, 1143 [1936].

³⁾ Eine Zusammenstellung dieser Literatur findet sich bei J. Keeser, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **118**, 232 [1926].

⁴⁾ Journ. exp. med. **35**, 173 [1926].

⁵⁾ Klin. Wschr. **5**, 62 [1926].

Überlegungen, die hierzu führten, waren folgende: Es ist bekannt, daß in stark industrialisierten Gegenden, in denen viel Steinkohle verbrannt wird, trotz ungünstiger allgemeiner Lebensbedingungen die Tuberkulose nicht sonderlich häufig ist. Da bei der Verbrennung der Steinkohle ziemlich viel Germaniumdioxid entsteht und mit Rauch und Abgasen in die Luft entweicht, wird den Bewohnern solcher Gegenden ständig Germanium, wenn auch nur als Spurenelement, zugeführt und bedingt möglicherweise einen prophylaktischen oder auch therapeutischen Effekt. Ferner ist denkbar, daß das im Gegensatz zum Siliciumdioxid wasserlösliche Germaniumdioxid als dessen Homologes eher zu jenem therapeutischen Effekt befähigt ist, den man seit langen Zeiten für die Kieselsäure in Anspruch nimmt, ohne ihn allerdings jemals einwandfrei bestätigen zu können⁶⁾. Zu denken gibt immerhin der Befund von E. Thoma⁷⁾, daß im Tierversuch diejenigen Tiere, die vor der Infektion mit SiO_2 vorbehandelt wurden, gesund blieben. Es wäre zweifellos von Interesse, entsprechende Tierversuche auch mit GeO_2 durchzuführen. Schließlich lassen die Beziehungen, die das Germanium mit dem Arsen verknüpfen, den Gedanken an eine gewisse physiologische Wirksamkeit des GeO_2 aufkommen, obwohl selbstverständlich bei der geringen Giftigkeit eine rein chemotherapeutische Wirkung ausgeschlossen erscheint.

Das Germaniumdioxid wurde in Form einer wäßrigen Lösung sowohl peroral als auch intravenös verabreicht. Eine eingehende Untersuchung von R. Schwarz und E. Huf⁸⁾ über das System Germaniumdioxid-Wasser hat die komplizierten Verhältnisse bei der Auflösung des Dioxids in Wasser aufgeklärt und insbesondere gezeigt, daß die Bildung der molekulardispersen Lösung über ein Sol geht, das eine geringe Beständigkeit besitzt. Die Anwendung eines Sols ist bei der intravenösen Injektion zu vermeiden, da sie, wie J. Keeser gefunden hat, zu sofortigem Kollaps führen kann. Doch läßt sich der Solzustand ohne weiteres vermeiden, wenn man gealterte Lösungen, die nicht mehr als 0.4 % GeO_2 enthalten, verwendet. Für unsere Versuche wurden 0.3-proz. Lösungen benutzt, die durch 24-stdg. Schütteln von 0.3 g reinstem arsenfreien GeO_2 mit 200 ccm dest. Wasser bei 20° entstanden waren. Eine Erhöhung der Löslichkeit des Dioxids, etwa durch Zusatz von Weinsäure oder anderen organischen Komplexbildnern, zu erzwingen, erscheint unangebracht. Sie läßt sich zwar in bedeutendem Ausmaße erreichen (wir haben festgestellt, daß bei 20° in 100 ccm $\frac{1}{10}$ -mol. Weinsäurelösung 1.576 g GeO_2 löslich sind), aber durch die Komplexbildung wird zweifellos die spezifische Wirkung des Dioxids verhindert.

Klinische Beobachtungen.

Die zu den therapeutischen Versuchen ausgewählten Kranken waren solche, bei denen man von einer allgemein-hygienisch-diätetischen Behandlung einen befriedigenden Ausgleich der Krankheitslage erwarten durfte.

⁶⁾ Vergl. hierzu R. Schwarz, Über die biologische und therapeutische Bedeutung der Kieselsäure, *Portsch. d. Therap.* **16**, 182 [1940].

⁷⁾ *Münch. med. Wschr.* **52**, 1603 [1926].

⁸⁾ *Ztschr. anorgan. allgem. Chem.* **208**, 188 [1931].

Gern verwendet man in solchen Fällen neben den allgemeinen Maßnahmen auch **Medikamente**, die ja auch in reicher Fülle zur Verfügung stehen und mehr oder weniger anerkannt werden. Zu dieser Gruppe von Heilmitteln gehören auch die sogen. spezifischen Abkömmlinge der Leibessubstanz der Erreger und alle sogen. chemotherapeutischen Stoffe. Eine lange ärztliche Erfahrung gestattet die allgemeine Bewertung aller der hierzu gehörenden Stoffe als „Reizmittel“. „Spezifische“ Wirkungen kann man von solchen Reizmitteln nicht erwarten. Infolgedessen hat auch die Neueinführung solcher Mittel eigentlich keine Berechtigung. Indes sind unsere Möglichkeiten, eine exakte Beurteilung eines Heilmittels im klinischen Versuch zu finden, vielen Unsicherheiten unterworfen; von den subjektiven Fehlern ganz zu schweigen. Somit kann immer wieder nur der praktische Versuch am Krankenbett entscheiden, ob und welche Bereicherung des Heilschatzes ein neues Mittel bedeutet.

Die ersten Versuche wurden mit oraler Zufuhr einer wasserklaren Lösung gemacht, die in 100 ccm Wasser 0.4 g GeO_2 echt gelöst enthielt. Hiervon wurde zunächst jeden zweiten Tag ein halber Teelöffel einmal täglich nach einer Mahlzeit verabreicht, worin 10 mg Germaniumdioxid enthalten waren. Die Kranken, denen über die Therapie keine aufklärenden oder vorbereitenden Mitteilungen gemacht waren, vertrugen im allgemeinen das Mittel gut. Nur bei zwei jüngeren Frauen verstärkten sich bestehende Magendarmerscheinungen, die sich einmal als spastische Colitis, bei der zweiten Kranken als funktionelle Magenstörung ohne nachweisbare Abweichung des Chemismus und ohne Kennzeichen von Schleimhautläsionen auffassen ließen und bei der ersten Kranken nach 7 Wochen, bei der zweiten nach 2 Wochen die Absetzung des Mittels erzwangen. Bei beiden Kranken war ein leichter Gewichtsverlust eingetreten, trotzdem war eine Verbesserung des Blutfarbstoffgehalts und Zunahme der roten Blutkörperchen erfolgt, die namentlich bei der ersterwähnten Frau auf kein anderes Medikament zu beziehen war, während die zweite vorher durch Eisenmedikation schon eine beträchtliche Verbesserung des Blutbefundes erfahren hatte, die nach den GeO_2 -Gaben noch weiter leicht anstieg und auch nach Absetzen des Mittels anhält. Alle übrigen Patienten zeigten keine Störungen des Magendarmkanals.

Die Beeinflussung des Blutfarbstoffs und der Erythrozytenzahl ist als die auffallendste Wirkung des Germaniums anzusehen. Sie war nicht, wie in den Experimenten von Keeser³⁾, nur vorübergehend, sondern hielt an. Manche Patienten gaben nach Absetzen des Mittels und längerer Pause ohne Befragung ihrem Wunsche Ausdruck, die Behandlung mit Germanium fortgesetzt zu sehen, weil es ihnen gut tue. Die Steigerung der roten Blutwerte war besonders dann auffallend, wenn das Blut blaß war. Aber auch bei nur geringem Mangel blieb die Steigerung — vor allem des Farbstoffes — so gut wie niemals aus, so daß diese Tatsache weniger ihres therapeutischen Wertes als ihrer Regelmäßigkeit wegen hervorgehoben wird.

Nach genügenden Vorversuchen wurde neben der oralen Beibringung, für die bald eine 0.3-proz. Lösung genommen wurde, auch eine parenterale Behandlung mit intravenösen Injektionen durchgeführt. Während die oralen Gaben nunmehr täglich weitergegeben wurden, gab man in der Woche zwei

Spritzen mit einem halben Kubikzentimeter der durch Kochen sterilisierten Lösung. Diese Behandlung wurde von allen Kranken gut vertragen und zeigte keinen Unterschied in der schon beschriebenen Besserung des roten Blutbildes. Der Vollständigkeit wegen muß angeführt werden, daß die Zahl der weißen Blutkörperchen und ihre prozentuale Zusammensetzung nicht verändert waren. Allerdings wurden zwei männliche Kranke von 37 und 47 Jahren beobachtet, die etwa 14 Tage nach Beginn dieser kombinierten GeO_2 -Behandlung neben der gewohnten Besserung in den Hämoglobinwerten eine recht bemerkenswerte qualitative Abweichung im weißen Blutbild zeigten. Bei beiden kam es zu einer ausgesprochenen Linksverschiebung, die durch 20% und 22% Stabkernige charakterisiert war, während die Lymphozyten einen stärkeren Abfall erkennen ließen und namentlich die Monozyten sehr abnahmen. Beim 47-jährigen Kranken wurde, da er sich sonst wohl fühlte, die Behandlung fortgesetzt, bis 10 ccm eingespritzt waren. Die orale Zufuhr hielt noch über einen Monat an. 12 Tage nach der Beendigung der Spritzen war die Linksverschiebung verschwunden: Stabkernige 6%, Lymphozyten ansteigend, Monozyten aber 0—1%. Ähnlich verlief der andere Fall, der durch eine vor der Behandlung festgestellte sehr hohe Lymphozytenzahl gekennzeichnet war, die beim Auftreten der Stabkernigenflut erheblich abfiel. Auch hier konnten die Einspritzungen ohne Beschwerden des Mannes fortgesetzt werden. Die Zahl der Stabkernigen war hier interkurrent abgefallen, um später wieder anzusteigen und nach Absetzen des Mittels endgültig normal zu werden. Es ist hiernach wohl die gewählte Dosis zu hoch gewesen.

Daß sich nicht nur die im Abwehrkampf gegen die Tuberkulose nicht gleichgültige Linksverschiebung als Antwort auf den überwertigen Reiz einstellen kann, lehrte der Fall des 47-jährigen Mannes. Bei ihm kam es 19 Tage nach Aufhören auch der oralen Behandlung zu einem leichten Fieberschub, als dessen Ursache ein neuer Herd in einem bisher freien Lungenteil erkannt wurde. Diesem Ereignis, das in etwa 4 Wochen ohne bleibenden Schaden abklang, folgte eine geringe Abnahme der roten Blutwerte. Das weiße Blutbild blieb qualitativ unverändert. Eine vorübergehende Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl ist durch den Schub erklärt. Man wird hiernach zu der Auffassung kommen, daß die Verwendung des Germaniumdioxids in Tropfenform per os unschädlich und für die möglichen Effekte ausreichend ist, die intravenöse Zufuhr schädlich sein kann. Deshalb wird dieser Weg der Einfuhr zu verwerfen sein.

Weitere Einzelheiten zu bringen, ist an dieser Stelle nicht angezeigt. Es mag genügen, zu erwähnen, daß im klinischen Verlauf sich keine aus dem üblichen Geschehen unter sonst gleichen Heilbedingungen hervortretenden Änderungen einstellten. Die Fieberkurve blieb unbeeinflusst. Die Gewichtsverhältnisse wurden durch die Behandlung nicht berührt.

Zusammenfassend kann man das Germaniumdioxid in seiner Verwendung per os als völlig unschädlich und wegen seiner Einwirkung auf das rote Blutbild als unter Umständen erwünschte milde Form einer unspezifischen Reizbehandlung bezeichnen.