

Uhlenhuths Forschungen über Arsenverbindungen

Ausgangspunkt von Uhlenhuths Forschung zum Problem der Arsenverbindungen waren Robert Kochs Beobachtungen bei seiner Expedition nach Afrika im Jahre 1906, wo Koch u. a. die Schlafkrankheit erforschte. Eines der Ergebnisse Robert Kochs war, dass das Medikament Atoxyl die Schlafkrankheit günstig beeinflusst [118]. Atoxyl wurde 1863 von Béchamp als Metaarsensäureanilid entdeckt und 1901 von Landsberger unabhängig von Béchamp dargestellt. Atoxyl entsteht beim Erhitzen von Arsensäure mit Anilin. Es ist eine p-Aminophenyl-arsinsäure. 1905 wurde es erstmals von Thomas von Breinell unsystematisch für die Behandlung der Schlafkrankheit empfohlen. Weitere einzelne Berichte stammen von Broden, Rotheim 1906 und van Kampenhuth. Robert Kochs Untersuchungen auf seiner Expedition in Afrika war die erste größere systematische Studie mit Atoxyl zur Behandlung der Schlafkrankheit.

Die Schlafkrankheit oder Trypanosomiasis ist eine Erkrankung, die durch das einzellige Geißeltierchen *Trypanosoma gambiense* in Westafrika oder *rhodesiense* in Ostafrika hervorgerufen wird. Sie wird durch den Stich der Tsetse-Fliege übertragen. Erregerreservoir sind Rinder und Antilopen. Nach einer Inkubationszeit von 2 bis 4 Wochen entwickelt sich an der Stichstelle ein Furunkel. Durch die Entwicklung der Parasiten kommt es zu schubartigem Fieber, Halslymphknotenschwellung, Kopfschmerzen und Herzmuskelentzündungen. Wenn der Erreger in die Spinalflüssigkeit eindringt, kommt es zu neurologischen Symptomen wie Apathie, Schlafstörungen und Psychosen. Je nach Erreger führt die Erkrankung in Westafrika in 2 bis 6 Jahren, die ostafrikanische Verlaufsform in 4 bis 6 Monaten nach der Infektion zum Tode [82].

Die Untersuchungen von Robert Koch mit Atoxyl bei der Schlafkrankheit haben leider trotz einer gewissen Beeinflussbarkeit nicht den Erfolg erzielt, den er sich erhofft hatte. Besiegt wurde die Schlafkrankheit schließlich durch das Germanin. Uhlenhuth, der als Mitarbeiter von Robert Koch aktuell über diese Ergebnisse informiert war, wurde dadurch angeregt, eigene Untersuchungen durchzuführen. Da ihm in Berlin die Erreger der Schlafkrankheit nicht zur Verfügung standen, wählte er eine andere Trypanosomen-Krankheit, nämlich die sog. Dourine bzw. die Beschälseuche der Pferde. Die Beschälseuche ist eine chronische Pferdeerkrankung, die sich durch Schwellungen der Genitalien und des Bauches sowie durch Haarausfall, nervöse Erregungen, Lähmungen und Abmagerung manifestiert und schließlich mit dem Tod der Tiere endet. Erreger ist *Trypanosoma equiperdum*. Die Erkrankung lässt sich auf erwachsene Kaninchen übertragen, die dann ähnliche Krankheitssymptome entwickeln wie die Pferde [92]. Zusammen mit PD Gross und Oberarzt Bickel konnte Uhlenhuth feststellen, dass eine frühzeitige Behandlung mit hohen Dosen Atoxyl die Tiere nicht nur von der Dourine heilen kann, sondern sie sogar im Sinne einer Präventivbehandlung bei Exposition mit dem Erreger vor dem Ausbruch der Krankheit bewahrt.



No. 4.

Donnerstag, den 24. Januar 1907.

33. Jahrgang.

Aus der bakteriologischen Abteilung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes.

Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten.

Von Prof. Dr. Uhlenhuth, Privatdozent Dr. Gross und Oberarzt Dr. Bickel.

Die Behandlung von Trypanosomen-Krankheiten mit Arsenpräparaten ist zuerst von Lingard und Bruce bei der Surra- und Tsese-Krankheit rein empirisch mit mehr oder weniger Erfolg versucht worden.

Systematische Untersuchungen über die Wirkung des Arsens auf Trypanosomen sind dann von Laveran und Mesnil¹⁾ an Ratten, Mäusen und Hunden, die mit dem Nagana-Trypanosoma infiziert waren, ausgeführt. Sie konnten mit großer Regelmäßigkeit eine abtötende Wirkung des Arsens auf diese Parasiten feststellen; die Trypanosomen verschwanden nach der Arsenbehandlung nach kurzer Zeit aus der Blutbahn, waren aber bald wieder im Blute nachweisbar, sodaß sie nur eine temporäre Heilung konstatieren konnten. Auch wurde das Arsen im allgemeinen schlecht von den Versuchstieren vertragen. Bessere Resultate wurden erzielt durch kombinierte Anwendung des Arsens mit dem von Ehrlich entdeckten Trypanrot (Laveran, Thomas etc.) sowie auch mit Malachitgrün (Wendelstadt und Fellmer), nachdem Ehrlich und Shiga²⁾ in schönen Untersuchungen die abtötende Wirkung des Trypanrots erwiesen hatten.

Einen großen Fortschritt bedeutet die Einführung des Atoxyls in die Behandlung der Trypanosomen-Krankheiten durch den englischen Arzt W. Thomas³⁾ in Liverpool (1905). Das Atoxyl, d. h. Metaarsensäureanhydrid ($C_6H_3NHAsO_6$), das 37,69 % Arsen enthält, hat bereits vielfach bei Blut-, Nerven- und Hautkrankungen therapeutische Verwendung gefunden.⁴⁾ Thomas erzielte bei experimenteller Infektion mit den Trypanosomen der Surra, Nagana, der Schlafkrankheit u. a. bei Ratten, Mäusen und Kaninchen etc. ausgezeichnete Resultate mit der Atoxylbehandlung; weniger günstig sind die Ergebnisse der Versuche von Mesnil und Nicolle⁵⁾, die unabhängig von Thomas, solche bei mit Tsese, Surra und Mal de Oaderas infizierten Tieren angewandt hatten.

Immerhin geht aus allen diesen Versuchen hervor, daß dem Atoxyl bei seiner geringen Giftwirkung eine ausgesprochen Trypanosomen-abtötende Wirkung zukommt. Thomas hat dann das Atoxyl in richtiger Erkenntnis seiner Vorzüge und in dem er an sich selbst die Unschädlichkeit dieses Präparates in

bestimmten Dosen festgestellt hatte, für die Behandlung der Schlafkrankheit empfohlen.

Es sei noch erwähnt, daß bereits im Jahre 1904 die arsonige Säure und die Fowlerische Lösung allerdings mit zweifelhaftem Erfolge bei dieser Krankheit angewandt worden sind (Laveran, Brumpt und Wurtz und Bröden). Es waren dann weiterhin Kopke¹⁾, Bröden und Rodhain²⁾ u. a., welche das von Thomas empfohlene Atoxyl mit Vorteil bei der Behandlung einer Anzahl Schlafkranker in Anwendung gezogen haben; aber erst Robert Koch³⁾ verdanken wir die systematische, zielbewußte Durchführung der Atoxylbehandlung an einem großen Krankmaterial, nachdem er sich durch eingehende Untersuchungen am Menschen von der Wirksamkeit des Atoxyls überzeugt hatte. R. Koch konnte nachweisen, daß bereits acht Stunden nach der Atoxyleinspritzung die Trypanosomen aus den Lymphdrüsen verschwunden waren. Bei der Bedeutung, welche das Atoxyl in der Therapie menschlicher und tierischer Trypanosomen-Krankheiten zu gewinnen scheint, dürfte es von Interesse sein, kurz über einige Versuche zu berichten, welche wir mit dem Atoxyl angestellt haben. Die ausführliche Mitteilung unserer Versuchsergebnisse wird in den „Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte“ erfolgen.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich zunächst auf die Dourinekrankheit.

Die „Dourine“ oder Beschläuche ist eine früher in Europa sehr verbreitete, jetzt aber fast nur noch in Algier und Nordamerika vorkommende, äußerst chronische Krankheit der Pferde. Sie äußert sich in Schwellungen der Genitalien, Oedemen am Bauch, Ausschlägen und Drüsenanschwellungen. Unter almäßlicher Abmagerung, Anämie und Lähmungen, besonders der hinteren Extremitäten gehen die Tiere meist zugrunde. Der Erreger der Krankheit ist das von Rouget 1894 entdeckte Trypanosoma equiperdum. Die Uebertragung findet wohl ausschließlich durch Berührung der erkrankten Schleimhäute beim Coitus statt. Kleine Versuchstiere, wie Mäuse und Ratten, lassen sich durch Einimpfung trypanosomenhaltigen Materials leicht infizieren. Die Krankheit verläuft bei diesen als ein ausgesprochene Blutinfektion.

Werden z. B. zahme Ratten mit dourinetrypanosomenhaltigen Blut subcutan infiziert, so erkranken sie nach unseren Erfahrungen ausnahmslos nach zwei bis sechs Tagen. Es lassen sich dann in mikroskopischen Präparat eines Bluttröpfchens anfangs in geringe Zahl, dann in von Tag zu Tag steigender Menge die Trypanosomen nachweisen, und zwar bei fortgeschrittener Infektion so massenhaft, daß sie der Zahl der roten Blutkörperchen gleichzukommen ode

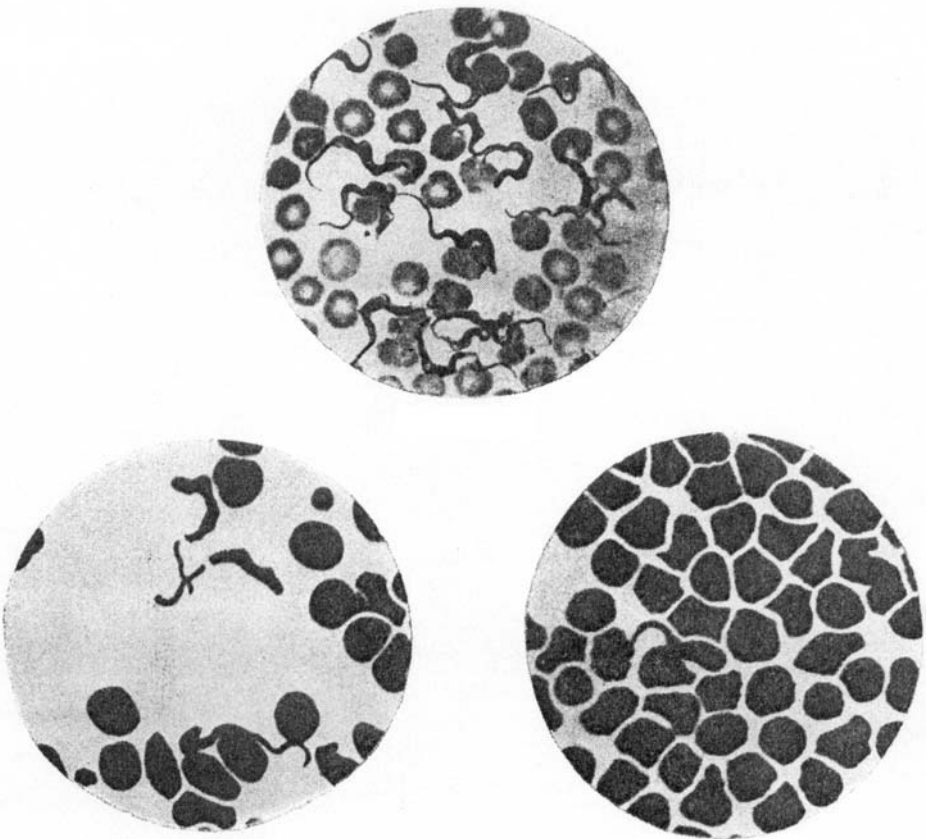
1) Annales de l'Institut Pasteur 1902, Tome 16. — 2) Berliner klinische Wochenschrift 1904. — 3) British med. Journal 1905, 27. Mai. — 4) Schild, Berliner klinische Wochenschrift 1902. — 5) Mesnil et Nicolle, Annales de l'Institut Pasteur 1906, No. 7.

1) Ayres Kopke, XVe Congrès international de médecine, Liabonne, avril 1904. Ref. Bull. Pasteur 1906, No. 16. — 2) Bröden und Rodhain, Archiv für Schiff- und Tropenhygiene 1906, No. 22. — 3) Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 5 und 1907, No. 2.

17

Die erste Publikation über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochaeten aus dem Jahre 1907

Die Erfolge ließen sich am besten bei Mäusen, Ratten und Kaninchen, weniger gut bei Pferden und Hunden darstellen, da diese das Atoxyl nicht so gut vertrugen [308]. Diese ersten Beobachtungen veranlassten Uhlenhuth im Winter 1906/07, das Atoxyl auch bei anderen Protozoen-Erkrankungen anzuwenden. Die günstigen Beobachtungen bei der Dourine veranlassten Uhlenhuth, das Atoxyl für die Behandlung der Spirillose der Hühner zu untersuchen. Uhlenhuth schreibt: „Die von Schaudinn vertretene Ansicht, dass gewisse Spirochaeten besondere Entwicklungsstadien der Trypanosomen darstellen, veranlasste uns zunächst, das Atoxol bei der Spirillose der Hühner anzuwenden.“ Uhlenhuth bezog sich dabei auf die 1905 von Schaudinn und Hoffmann als Erreger der Syphilis entdeckten Spirochaeten. Inzwischen wissen wir, dass die Spirochaeten keine Einzeller sind, sondern Bakterien, die einen typischen helikalen Aufbau haben und sich durch Zellaufbau und Beweglichkeit von anderen Bakterien unterscheiden. Sie lassen sich im Phasenkontrast-Mikroskop oder im Dunkelfeld-Mikroskop gut darstellen. Durch sog. Axialfibrillen können sie sich



Direkter mikroskopischer Nachweis über das Verschwinden von Trypanosomen aus dem Blut von mit Beschälseuche infizierten Ratten durch das Atoxyl