ORDEN POUR LE MÉRITE
FÜR WISSENSCHAFTEN UND KÜNSTE

REDEN UND GEDENKWORTE

VIERTER BAND
1960/61

VERLAG LAMBERT SCHNEIDER · HEIDELBERG

REDE VON

GERHARD DOMAGK

GERHARD DOMAGK

DIE ENTWICKLUNG EINER KAUSALEN BEHANDLUNG DER BAKTERIELLEN INFEKTIONSKRANKHEITEN UND DIE AUSSICHTEN FÜR EINE CHEMOTHERAPIE DES KREBSES

Ich bin mir bewußt, gewissermaßen nur als »Lückenbüßer« hier zu stehen, denn Herr Heisenberg, der den Festvortrag halten sollte, ist verhindert. Ich kann Ihnen also nicht über neueste Ergebnisse der Atomforschung und ähnliches berichten, sondern nur viel bescheidenere Probleme erörtern. Ich werde sprechen über die Entwicklung einer Chemotherapie der akuten Infektionskrankheiten und der Tuberkulose in den letzten 30 Jahren und vielleicht auch noch etwas über die Zukunftsaussichten für eine Chemotherapie des Krebses sagen. – Wir armen Menschen kommen aus der Furcht und Bedrohung nicht heraus. Selbst wenn wir alle Infektionskrankheiten besiegt hätten – vielleicht sogar noch den Krebs –, blieben die viel größeren Gefahren der Atombomben und anderer Massenvernichtungswaffen als Damoklesschwert über uns

hängen, die, wenn sie in die Hand eines Geisteskranken geraten würden, unvorstellbare Verheerungen anrichten würden. »Wie aber sollte das möglich sein?« werden Sie entsetzt fragen. Wir haben es doch vor wenigen Jahrzehnten selbst erlebt; die Gefahr, daß es an irgendeiner Stelle wieder geschieht und daß Menschenleben in großer Zahl vernichtet werden, ist nicht beseitigt; sie ist verhundertfacht, ja vertausendfacht worden. So leben wir schon wieder in einer »großartigen« Zeit, die Mut, Bereitschaft sowie stete Besinnung und Rechenschaft von uns fordert. Leider sind die Geisteskrankheiten keine Infektionskrankheiten, die wir hoffen dürften, auch einmal chemotherapeutisch erfolgreich behandeln zu können. So werden wir, ob wir es wahrhaben wollen oder nicht, noch viele Jahre lang in einer unwahrscheinlichen Bedrohung leben – wir alle, ausnahmslos. Vielleicht hat aber auch eine solche Zeit ihr Gutes, nämlich sich zu besinnen, allerdings ehe es zu spät ist, sich den Problemen zu stellen und nachzudenken, ob es nicht doch noch einen Ausweg gibt aus der schier ausweglos erscheinenden Situation. Aber vielleicht gibt uns das, worüber ich Ihnen nun berichten will, doch ein wenig Mut und Hoffnung, auch mit diesen Problemen fertig zu werden; denn vor 30 Jahren und mehr erschien es uns allen auch noch ganz unmöglich, dieser vielen Krankheiten einmal Herr zu werden, über die ich nun kurz berichten will.

Die kausale Bekämpfung von Infektionskrankheiten fing in den Tropen an. Bei den Rassenkämpfen, die heute dort stattfinden, sollten sich vielleicht auch die Schwarzen einmal daran erinnern lassen, was ihnen der »weiße Mann« gebracht hat – doch nicht nur Bedrohung, Überheblichkeit und Ausbeutung! Und selbst in anderen Ländern, in denen man uns üblicherweise die Konzentrationslager und gewiß nicht zu verteidi-

gende Schandtaten und Grausamkeiten vorhält, wäre es gut, sich gelegentlich – wenigstens ganz leise – daran zu erinnern, daß die kausale chemotherapeutische Bekämpfung aller Infektionskrankheiten von dem heute gequälten und zerrissenen Deutschland ihren Ausgang nahm und in Europa und schließlich auch in den USA ihre Weiterentwicklung erlebte, daß aber andere große Länder bisher keinen Beitrag zur Verbesserung des bedrohten menschlichen Lebens leisteten, sondern nur für die Vernichtung anderer Länder rüsteten und rüsten! Wir freuen uns als Ärzte, daß allen Menschen in der Welt die Erkenntnisse der chemotherapeutischen Forschung zunutze gekommen sind, auch heute noch zunutze kommen und auch in Zukunft zunutze kommen werden, verstehen es aber nicht, daß die Ausrottung der Krankheiten und Bedrohungen des Menschen durch diese nun aber unbedingt durch andere Bedrohungen für die Menschheit, die wir selbst schaffen, einen Ersatz finden müssen. Nicht mehr die Parasiten und Bakterien sind heute – wie in vergangenen Zeiten – die furchtbarsten Feinde und Bedroher des Menschengeschlechts, sondern die Menschen selbst.

Seit den Entdeckungen von Louis *Pasteur* in Paris und Robert *Koch* in Berlin und ihren Schülern wissen wir, daß Seuchen und Infektionskrankheiten kleinsten Lebewesen zuzuschreiben sind, die als Protozoen dem Tierreich oder als Bakterien dem Pflanzenreich entstammen. Dazu kommen noch die Virusarten, von denen die kleinsten unsere feinsten Filter durchdringen; die größeren nennt man auch Rikettsien, zu denen u.a. die Erreger der Pocken, die Erreger des Trachoms – der ägyptischen Augenkrankheit – u.a. gehören. Zu den gefährlichsten Viruskrankheiten gehört der Flecktyphus, der allein ganze Kriege entschieden hat. Napoleons Heer war durch den

Flecktyphus schon vernichtet, ehe es Moskau erreichte, ehe Moskau brannte und ehe der kümmerliche Rest auf dem Rückmarsch erfror. Zu den kleinen Virusarten gehören die Erreger der Kinderkrankheiten, im Tierreich die Erreger der Maul- und Klauenseuche.

Eine Infektion beruht auf dem Eindringen der Erreger in den Wirtsorganismus unter Durchbrechung der den Körper schützenden Epitheldecke, also entweder des Epithels der Haut oder aber des Epithels des Magen-Darm-Kanals oder der Luftwege. Als Folge des Eindringens pathogener Erreger durch die den Körper schützenden Epitheldecken kommt es im darunterliegenden Gewebe zu einer Reaktion der Bindegewebs- und Gefäßwandzellen, die wir als Entzündung bezeichnen. Können sich die Erreger gegen die Abwehrfunktionen des Körpers behaupten und vermehren, so kommt es zu einer Infektionskrankheit. Manchmal genügt schon eine ganz geringgradige Verletzung der Epitheldecke, um genügend virulenten, lebenskräftigen Krankheitskeimen das Eindringen in den Körper zu ermöglichen. Ein Insektenstich kann der Ausgangspunkt einer schweren Infektion sein. Bei den meisten Infektionen werden die Krankheitserreger von Mensch zu Mensch übertragen. In anderen Fällen wiederum erfolgt die Infektion von der Außenwelt her, in der sich manche Krankheitserreger saprophytisch aufhalten können. – In noch anderen Fällen sind Zwischenwirte notwendig, um die Infektionskeime weiter zu übertragen, wie z. B. Läuse beim Flecktyphus oder bestimmte Mücken bei der Malaria. Manchmal beherbergt der Mensch sogar Krankheitserreger auf seiner Haut oder in der Mundhöhle, ohne zu erkranken; denn ob eine Infektionskrankheit auftritt, hängt nicht allein davon ab, ob die Erreger überhaupt vorhanden sind, sondern sehr wesentlich auch von der Zahl und Virulenz

der in den menschlichen Körper eindringenden Keime. In der Hochblüte der bakteriologischen Entwicklung hat man bisweilen die Bedeutung der Infektionskeime überschätzt, zu anderen Zeiten wiederum die Bedeutung der natürlichen Abwehrkräfte des Organismus. Es bestehen aber über die Abwehrkräfte ganz falsche Vorstellungen; denn die bessere Gesundheit oder bessere natürliche Resistenz ist kein unveränderlicher Faktor, sie nimmt ab bei Übermüdung, bei ungenügender Ernährung, unter unhygienischen Verhältnissen usw. – Daher die jahrhundertealte Erfahrung: Seuchen und Infektionskrankheiten sind die Begleiter jeden Krieges – und werden es immer bleiben.

Jede Infektionskrankheit, die man mittels Naturheilverfahren einfach durch Bettruhe, Fliedertee usw. heilen kann, braucht und sollte man auch heute nicht chemotherapeutisch behandeln. Aber wenn das Leben bedroht ist und Siechtum droht, sind wir m.E. verpflichtet, die kausal wirksamen chemotherapeutischen Mittel, die uns heute zur wirksamen Bekämpfung fast aller bakteriellen Infektionen zur Verfügung stehen, einzusetzen.

Die ersten großen, praktischen Erfolge einer kausalen Chemotherapie erzielte bekanntlich Paul *Ehrlich* gegen eine Spirochaetenerkrankung – die Syphilis oder Lues – mit der Arsen-Verbindung Salvarsan. Durch Einführung der Salvarsanbehandlung gingen die Syphilis-Erkrankungen in fast allen Ländern der Welt erheblich zurück, in Frankreich, England und in der Schweiz um etwa die Hälfte, in Holland, Belgien, Dänemark sogar um drei Viertel resp. vier Fünftel. Die durch Trypanosomen verursachte Schlafkrankheit hatte in Afrika ganze Volksstämme ausgetilgt. In einigen verseuchten Landstrichen Ugandas sank die Einwohnerzahl durch die Seuche in

wenigen Jahren von 300000 auf 100000! In Kamerun bestand der Stamm der Njems 1914 aus 12000, 1920 noch aus 609 Mitgliedern. – Das in Wuppertal durch *Röhl* entdeckte Germanin nahm dieser fürchterlichen Seuche ihren Schrecken.

Die jährliche Erkrankungsziffer an Malaria betrug vor Entdeckung der Chemotherapie etwa 700 Millionen Menschen, etwa ein Drittel der lebenden Menschheit war davon befallen. Im Plasmochin, Atebrin und Resochin entdeckten *Röhl* und *Kikuth* mit ihren chem. Mitarbeitern die Heilmittel gegen die Malaria. – Auch gegenüber vielen anderen durch Protozoen und Würmer verursachten Tropenkrankheiten wie Kala-Azar, Bilharzia u. a. wurden wirksame kausale Heilmittel entwickelt. Aber bis zum Jahre 1932 gab es kein kausales Heilmittel gegenüber bakteriellen Infektionen, gegenüber den uns in unseren Breiten am meisten bedrohenden Infektionskrankheiten, worüber ich nun kurz berichten will. Wir wollen uns aber vorher derer erinnern, die unserer Generation, die so stolz auf das Erreichte ist, erst die Grundlagen schufen, auf denen wir weiter bauen konnten, die Begründer der wissenschaftlichen Bakteriologie und Pathologie überhaupt: *Pasteur* in Paris, *Koch* in Berlin, *Lister* in London, *Virchow* und ungezählte andere mehr. Hätte es in Berlin kein Robert-Koch-Institut gegeben, gäbe es auch heute keine Chemotherapie der bakteriellen Infektionen; denn Robert *Koch* und seine Schüler haben überhaupt erst die Erreger der meisten Infektionskrankheiten erkannt und isoliert. Der Tuberkelbazillus, dessen Entdeckung Robert *Koch* am 24. März 1882 in der Berliner Medizinischen Gesellschaft bekanntgab, heißt deshalb nach dem Entdecker auch fast in der ganzen Welt »Koch-Bazillus«, nur in seinem Heimatlande nicht.

Den Zeitraum, über den ich nun berichten will, habe ich als

Arzt voll und ganz erlebt. Viele Menschen, auch die jüngeren Ärzte, werden sich kaum noch vorstellen können, wie es damals noch vor ungefähr 30 Jahren in der Medizin um die Bekämpfung der Infektionskrankheiten bei uns aussah. Die großen durch Bakterien verursachten Seuchen – wie Pest, Cholera u.a. – schienen zwar nach Asien verbannt; aber im deutsch-russischen Krieg 1914/1918 erhoben sie ihr Haupt wieder. Plötzlich, ganz unerwartet, forderte die Cholera wieder ihre Opfer. Typhus abdominalis war plötzlich wieder eine weitverbreitete Krankheit. Aber die meisten Opfer forderte wohl doch wieder die bakterielle Ruhr, die gefürchtetste und verbreitetste Kriegsseuche, die in früheren Kriegen – bis zum türkisch-russischen Krieg – noch weit mehr Todesfälle im Gefolge hatte als die Waffeneinwirkung. Zu dem Hospitalbrand, der wohl in den meisten Fällen auf Streptokokken-Infektionen in den Lazaretten zurückzuführen war, kamen mit zunehmenden Artillerieverwundungen der noch viel gefährlichere Tetanus und der Gasbrand hinzu. Starrkrampfanfälle nach Verwundungen wurden später nach Einführung des Tetanusserums zwar selten, aber der Gasbrand, der ja durch ähnliche Erreger – die Gasödembazillen – hervorgerufen wird, forderte in den Jahren 1914/1918 schätzungsweise allein im deutschen Heer 200000 bis 300000 Tote. Er verlief oftmals – ähnlich wie die Cholera – in Stunden tödlich. Ihm stand man, wenn sporenhaltige Erde in die Wunden gelangt war, als Arzt machtlos gegenüber. Da nutzten keine Wundexzisionen. Selbst frühzeitige Amputationen im Schulter- oder Hüftgelenk waren meistens ohne Erfolg. – Nach dem Ende des Krieges, als sich das Leben allmählich normalisierte, hörte zwar das Massensterben auf; aber noch einmal streckte der Tod seine Hände erbarmungslos nach jungen Menschen aus, nach den jungen

Männern, die der Krieg übriggelassen hatte, und nach den jungen Mädchen. Zu Tausenden wurden sie von der sogenannten spanischen Grippe dahingerafft. Jeden Tag hatten wir zahlreiche Todesopfer zu sezieren. Immer dasselbe Bild: gerötete Rachenschleimhaut, gerötete Bronchien, bisweilen mit pseudomembranösen Belägen, eine hämorrhagische oder abszedierende Pneumonie. Ich habe solche Bilder in meinem späteren Leben aber bei Grippeepidemien der letzten Jahre nie mehr wieder gesehen! Warum? Ist die Grippe ausgestorben? Wir wollen auf diese Frage später noch zurückkommen. Aber auch das Sterben junger Frauen auf der Höhe ihres Lebens an Kindbettfieber griff uns nicht weniger ans Herz. Hilflos standen wir als junge Ärzte diesem Sterben der uns anflehenden Frauen gegenüber. Unsere Lehrer sagten uns: »Da können Sie nichts tun; diese Frauen sterben oder sie genesen.« Es waren in jeder Großstadt – wie z. B. Hamburg – jährlich einige Hunderte junger Frauen, die starben. Heute gibt es keinen Tod an Kindbettfieber mehr – sollte es wenigstens nicht geben. In den Statistiken ist das Kindbettfieber verschwunden, vorher forderte es in England und in Deutschland jährlich jeweils 2000 bis 3000 tote Frauen.

Was damals selbst ein großer Arzt in der Behandlung der Sepsis, der Endokarditis, der zahlreichen Pneumonien, der Meningitiden usw. tun konnte, war erschütternd wenig. Man gab bei Lungenentzündungen zusätzlich zu Prießnitz-Umschlägen Campher zur Stärkung des Herzens oder andere Herzmittel. Man trieb eine rein symptomatische Therapie. Man bekämpfte die begleitenden Übel, aber nicht die Ursache der Infektionskrankheiten.

Als Lehrer der Pathologie sahen wir jahraus, jahrein, woran die Menschen starben und wo die Medizin – auch im Frieden –

machtlos war. Die meisten Todesfälle, die wir sahen, wurden verursacht durch lobäre Pneumonien und Bronchopneumonien, Tuberkulose, Staphylokokken-Infektionen, Lippenfurunkel, Osteomyelitis, Streptokokken-Infektionen wie Erysipel, Meningitis, Puerperalsepsis, Karzinome und bei Säuglingen und Kindern durch Darminfektionen der verschiedensten Art. Gegen keine einzige dieser Krankheiten gab es eine kausale Therapie. Es wäre wohl besser gewesen, sein ganzes Leben und und Können dafür einzusetzen, einen einzigen kleinen Baustein für die Entdeckung einer solchen kausalen Therapie zu finden, anstatt sein Leben lang immer wieder dasselbe zu tun, was nun schon jahrzehntelang, praktisch erfolglos, der Fall gewesen war. Gewiß waren auch viele Patienten mit solchen Infektionen durch gute Pflege und symptomatische Behandlung zu heilen. Wieviele nicht, das zeigten ja die Statistiken. Es starben vor der Jahrhundertwende bis 1930 in Deutschland jährlich – außer 2000 bis 3000 Frauen an Kindbettfieber – ungefähr 40000 bis 50000 Menschen an Pneumonien und noch mehr an Tuberkulose. In anderen Ländern wie Frankreich und England war es ähnlich.

1924 begannen wir mit experimentellen Arbeiten über die kausalen Behandlungsmöglichkeiten der experimentellen Infektionen, zunächst an der Universität Greifswald, dann an der Universität Münster in Westfalen und anschließend seit 1927 in den Forschungslaboratorien für Pathologie und Bakteriologie der Farbenfabriken Bayer in Wuppertal, die ich mir selbst aufbauen und einrichten durfte. Ich hatte hier das große Glück, mit Prof. *Mietzsch*, Dr. *Klarer*, Prof. *Schmidt* und anderen Kollegen chemisch zusammen zu arbeiten. Die Zusammenarbeit mit *Mietzsch* und *Klarer* führte Weihnachten 1932 zur Auffindung der Heilwirkung der Sulfonamide an Strep-

tokokken- und Pneumokokken-infizierten Versuchstieren. In einer drei Jahre dauernden gründlichen Prüfung in der Klinik wurden diese Ergebnisse beim Menschen bestätigt. Heute sind fast alle die erwähnten Todesursachen nicht mehr vorhanden. Das Kindbettfieber und andere Wundinfektionen waren vermeidbar und heilbar geworden, die Lungenentzündungen, die Osteomyelitis, die Ruhr usw. ebenfalls. Was allein mit den Sulfonamiden nicht erreichbar ist, kann man heute durch Antibiotika, die im Gefolge der Sulfonamide entwickelt wurden, auch erreichen oder durch Kombinationen von Sulfonamiden + Antibiotika, z. B. Debenal + Chloramphenicol āā oder Supronal + Leukomycin āā in Tabletten zu 0,25 g oder 0,5 g mehrmals täglich – eine so einfache und wirksame Behandlungsmethode, wie sie heute noch vielen Ärzten unerreichbar und unwahrscheinlich erscheint. – Die Sulfonamide sind in der weiteren Entwicklung von Penicillin und anderen Antibiotika zeitweilig weitgehend verdrängt worden. Aber wegen der geringen Nebenwirkungen und bei vielen Infektionen auch ausreichenden kleinen Dosierung werden sie ihren Platz im Arzneischatz behalten. Die bisher auch in allen anderen Ländern nicht übertroffenen Sulfonamide sind »Debenal« und »Debenal M« und die diese Stoffe in der Mischung mit anderen Sulfonamiden enthaltenden Präparate »Supronal« und »Pluriseptal«.

Die Behandlung der Pneumonien erfolgt auch heute noch am einfachsten und besten mit Sulfonamiden. Man gab früher oft zu hohe Dosen, namentlich in den USA, und bekam dann bei Dosen über 10 g auch Nebenwirkungen, obwohl Dosen bis zu 2 und 3 g in der Regel auch bei den schweren Pneumonien ausreichen. Ich glaube, daß man in den Anfangsstadien bei Pneumonien und erst recht bei allen anderen so häufigen Infek-

tionen der Luftwege mit noch kleineren Dosen auskommt. – Warum wir bis heute keine Grippeepidemien mit so erschrekkend vielen Todesfällen wie 1918/19 mehr gehabt haben, führe ich darauf zurück, daß die Grippevirusinfektion allein zwar lästig, aber nicht tödlich ist, weil die begleitenden bakteriellen Infektionen, die zur Todesursache wurden, heute durch Sulfonamide oder Penicillin beherrscht werden können.
Einige der altbewährten Sulfonamide wie »Debenal«, »Debenal M« und die diese enthaltenen Sulfonamide wie »Supronal« und »Pluriseptal« haben nun noch erstaunlich günstige Nebenwirkungen, und zwar m.E. noch in Bruchteilen der therapeutisch bei Infektionen notwendigen kleinsten Dosen, deren Wirkungen erst kürzlich von *Chr. Hackmann* beschrieben worden sind, so daß ich mehr und mehr an vitaminartige Wirkungen denke, die eben nur einige dieser pyrimidinhaltigen Sulfonamide wie »Debenal«, »Supronal« und »Pluriseptal« haben. Sachlich sind beim Menschen – beobachtet und beschrieben von *A. Becker* (Alten-Pflege- und Kinderheim der Stadt Frankfurt am Main – verjüngende Effekte wie Besserung des Allgemeinbefindens, Besserung des Hautturgors und Besserung des Haarwuchses festgestellt worden. Auch *H. Loebell* (Univ.-Hals-Nasen-Ohrenklinik Münster in Westfalen) und *M. Bürger* (Med. Univ.-Klinik Leipzig) haben ähnliche und noch weitere Beobachtungen gemacht. Ja, sogar Besserungen der Sehfähigkeit bei alten Leuten nach kleinen Dosen von 0,25 g »Debenal« oder »Debenal M« täglich sind – nach 10 bis 12 Wochen – mitgeteilt worden, bedürfen aber noch weiterer objektiver Bestätigungen. In Zeitschriften, z. B. der französischen Zeitschrift »La Constellation« Nr. 138, 1959, S. 156, sind diese Wirkungen dramatisiert und journalistisch übertrieben dargestellt worden, was wir im Interesse einer langdauernden,

gewissenhaften und gründlichen Prüfung dieser außerordentlich interessanten und wichtigen, bisher unbekannten günstigen Nebenwirkungen eines Medikamentes bedauern.

Die Chemotherapie der Tuberkulose ergab sich zwangsmäßig aus der Weiterentwicklung der Chemotherapie der akuten bakteriellen Infektionen mit den Sulfonamiden. Unter vielen Hunderten von uns geprüften Sulfonamiden fanden wir nur zwei mit tuberkulostatischer Wirkung, d. h. das Wachstum des Tuberkelbazillus hemmende Substanzen, die Thiazol- und Thiodiazol-haltigen Sulfonamide. Aus ihnen entwickelten die Chemiker Prof. *Mietzsch*, Prof. *Schmidt* und Dr. *Behnisch* die Thiosemicarbazone, die ersten Heilmittel, mit denen eine Heilung der Haut-Tuberkulosen gelang, und zwar zuerst unter *Moncorps* und *Kalkoff* an der Lupusheilstätte der Universität Münster in Westfalen und unter Prof. *Grütz* an der Univ.-Hautklinik in Bonn. Mit diesen Thiosemicarbazonen, z. B. dem »Conteben«, gelang die Heilung der Kehlkopftuberkulosen – oft schon nach wenigen Tagen konnten die Patienten wieder schlucken und sprechen –, wurden die schmerzhaften und unstillbaren Durchfälle bei Darmtuberkulosen beseitigt und Darmtuberkulosen ausgeheilt, wurden die so schmerzhaften Zustände bei Blasentuberkulosen beseitigt. Professor *K. Boshamer* sagte dazu: »Nur die Ärzte, welche Blasentuberkulosen und Endzustände der Uro-Tuberkulosen mit ihren qualvollen cystitischen Beschwerden noch kannten, vermögen den Fortschritt zu ermessen, den die Chemotherapie gerade bei dieser Erkrankung gebracht hat. Diesen Zuständen begegnen wir heute nicht mehr. Ihnen verfielen aber fast 30% aller Nierentuberkulösen trotz Operation, trotz Frühoperation! Die Aussichten auf Heilung beliefen sich auf 45,7% gegenüber einer Heilungsquote von 90 bis 95% heute. Die Chemotherapie hat

aber nicht nur das Krankheitsbild und den Krankheitsablauf völlig gewandelt, sondern auch die Behandlungsform absolut umgestellt. Die operative Entfernung der erkrankten Niere, die früher im Mittelpunkt der Therapie stand, ist durch die Chemotherapie absolut in den Hintergrund gedrängt worden.« Mit den Thiosemicarbazonen gelangen *F. Kuhlmann* und *Ph. Klee* auch die ersten Heilungen von Lungentuberkulosen durch Chemotherapie. Heute werden die Thiosemicarbazone noch durch das von *H. A. Offe* in Leverkusen zur Behandlung der Tuberkulose entwickelte »Neoteben« (INH) übertroffen. Diese Chemotherapie ist heute nicht nur ein Bestandteil jeder Tuberkulosebehandlung, sondern der wichtigste. Vieles in der Behandlung ist nicht anders, sondern gerade umgekehrt als früher. Wir haben als Studenten noch gelernt: Ist eine Nierentuberkulose entdeckt, so nimmt man die erkrankte Niere heraus, damit die andere Niere nicht retrograd infiziert wird. Es sind aber immer beide Nieren hämatogen infiziert – eine nur oft stärker als die andere. Nimmt man die eine Niere nun heraus, so wird die andere funktionell überlastet, und die Tuberkulose schreitet erst recht fort. Heute behandelt man jede Nierentuberkulose zunächst ein Jahr lang chemotherapeutisch mit »Neoteben« bzw. »Nicoteben«, dann sind die meisten Patienten ausgeheilt; und bleibt noch ein nicht ausgeheilter Rest, so genügt meist eine Teilresektion. – Auch bei der Lungentuberkulose kommt man mehr und mehr zu einer ähnlichen Behandlung: Operation, z. B. Teilresektion bei nicht ausheilender Tuberkulose nur noch nach genügend langer, intensiver Chemotherapie. Das Ziel muß allerdings bleiben: überhaupt Verhütung der offenen Tuberkulose durch Frühbehandlung, wie ich sie unentwegt immer und immer wieder gefordert habe und noch fordere. Dann gibt es keine Neuinfek-

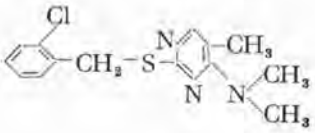
tionen mehr, und die Tuberkulose könnte meines Erachtens schon in etwa 10 bis 20 Jahren in einem friedlichen Europa genauso selten sein wie heute das Kindbettfieber, d. h. ausgestorben. Welche riesigen Mittel müssen z. Z. noch von der Allgemeinheit zur Tuberkulosebekämpfung aufgebracht werden, die dann für andere, soziale Zwecke frei würden. – Gegenüber der Tuberkulose gibt es keine Immunität, nur eine gewisse natürliche Resistenz, die aber durch jede massive Infektion durchbrochen werden kann. Wenn ein Athlet von einem Tuberkulösen, der Bazillen ausscheidet, angehustet wird und genügend Bazillen aufnimmt, fällt er der Tuberkulose zum Opfer. Ohne chemotherapeutische Hilfe ist auch er nicht in der Lage, die Tuberkulose zu überwinden, wenn die Infektion massiv war. Wieviel mehr aber sind unsere Kinder gefährdet, wenn sie im Straßenverkehr, in der Straßenbahn usw. mit Offentuberkulösen oder in der Schule z. B. mit einem offentuberkulösen Lehrer zusammentreffen. Es ist kaum glaublich, daß es erst wenige Jahre her sind, daß sogar ein Arzt wagte, rohe, ungekochte Milch mit bovinen Tbc-Bazillen als unschädlich zu empfehlen. Glücklicherweise sind die verantwortlichen Stellen nicht auf solche unverantwortliche Schwätzer und die dahinterstehenden Interessenten hereingefallen, sondern man hat die Ausmerzung Tbc-kranker Rinder radikal vorangetrieben, und zwar mit einem kaum zu erhoffenden, verblüffenden Erfolg. Bei Menschen kann man diese Methode der Ausrottung der Erkrankten und Offentuberkulösen natürlich nicht anwenden, aber man sollte lernen und alle Methoden darauf ausrichten, daß sie zur Verhütung der Ausbreitung des Tbc-Bazillus führen. Bald werden nicht mehr Menschen von Rindern und Tbc-haltiger Milch angesteckt werden, sondern umgekehrt Rinder von Tbc-kranken Melkern und Bauern. – Alle bisherigen Methoden der Heil-

stättenbehandlung, der chirurgischen Tbc-Behandlung beim Menschen, waren nicht genügend darauf ausgerichtet – daß die einzig erfolgreiche Therapie darauf hinzielen muß –, zu verhüten, daß der Kranke noch Bazillen ausscheidet. Was keiner bisherigen Tbc-Behandlungsmethode geglückt ist, wird in Zukunft vielleicht der Chemotherapie gelingen. Mit ihr wird es möglich sein, Frühfälle – selbst offene Tuberkulosen – auszuheilen, noch besser die Entstehung jeder offenen Tuberkulose zu verhüten. Daß man Patienten mit offener Tuberkulose auch in Zukunft noch aus Heilstätten und Krankenhäusern entläßt ohne genügend sicher verbürgte Isolierung zu Hause, sollte nicht mehr vorkommen, auch nicht die gemeinsame Unterbringung von Offentuberkulösen mit Gesunden, besonders nicht mit Kindern in einem gemeinsamen Wohn- oder Schlafraum. – Wir sollten das, was zu lernen war, von der raschen, erfolgreichen Bekämpfung der Rindertuberkulose lernen. Allein die Beseitigung der Bazillen – gleich mit welcher Methode – kann zum Erfolg führen! Jede Tuberkulose, die durch klimatische Kuren oder andere Heilmethoden zur Ausheilung gebracht werden kann, braucht keine chemotherapeutische Behandlung. Wenn man allerdings das Ziel nicht erreicht, die offene Tuberkulose der isolierten Patienten baldigst auszuheilen oder ihre Entstehung zu verhüten, muß die Chemotherapie eingeleitet werden, und zwar Langfristbehandlung über 15 Monate und länger mit ›Neoteben‹. – In diesen Tagen gedachten wir des 50. Todestages von Robert *Koch*. Bis heute haben wir nicht die notwendigen Konsequenzen aus seiner Entdeckung gezogen. Zögern wir nicht noch länger! Bringen wir alles Gefasel über eine unbewiesene Immunität bei der Tuberkulose und andere unbewiesene Spekulationen doch endlich zum Schweigen; sie verhindern doch nur, daß wir mit der Tuberkulose wirklich fertig werden. Wenn selbst ein Mensch,

der eine Tuberkulose überstanden hat, sich wieder neu anstekken kann, wie will man dann durch künstliche Immunisierung einen Fortschritt erzielen? Es ist bisweilen notwendig, ein hartes, klares Wort zu sagen und eine Kehrtwendung um 180 Grad zu früheren Anschauungen durchzuführen – vielleicht auch noch in der Behandlung anderer Erkrankungen! In der Bekämpfung der Tuberkulose in der Veterinärmedizin hat man es gewagt! Der großartige Erfolg hat den Befürwortern recht gegeben. Lernen wir; wir dienen dann auch den Erkrankten und allen unseren immer noch durch Offentuberkulöse gefährdeten Kindern. Auch die offene Tuberkulose ist heute ausheilbar, wenn sie richtig und energisch und nicht erst allzu spät erkannt wird. Solange, bis sie ausgeheilt ist, muß der Offentuberkulöse isoliert werden oder sich selbst isolieren und sich diszipliniert verhalten. Die Chemotherapie der Tuberkulose hat bisher dazu geführt, daß in Deutschland und anderen Ländern statt 100000 Menschen pro Jahr nur noch weniger als 10000 sterben. Auch das könnte noch besser werden durch Früherfassung und Frühbehandlung. Bei der Chemotherapie der Tuberkulose zeigt sich modellmäßig einfach, wie man an verschiedenen Fermentsystemen des Tuberkelbazillus angreifen kann. PAS-resistente Tuberkelbazillen sind hochempfindlich gegen Thiosemicarbazone; Streptomycin-resistente Tuberkelbazillen sind hochempfindlich gegen INH und Thiosemicarbazon; INH-resistente Tuberkelbazillen sind hochempfindlich gegen Thiosemicarbazon usw. – Es gibt nur selten einen Tuberkelbazillenstamm, der gegenüber ›Nicoteben‹, also INH + Thiosemicarbazon, resistent ist. Ich kenne aber überhaupt keinen einzigen Stamm, der gegenüber einer Dreierkombination wie ›Nicoteben‹ + ›Streptomycin‹ oder ›Nicoteben‹ + ›Thioamid oder Sulfathiazol‹ bzw. wirksamen Chinolinchinonen nicht empfindlich wäre.

So wie wir bei Hemmung dreier Fermentsysteme jeden Tuberkelbazillus an der Vermehrung hindern und zum Untergang bringen konnten, könnte es möglicherweise auch bei malignen Tumoren sein. Wenn Sie mich nach der Wirkungsweise der bisher bekannten, auch beim Menschen, wenn auch noch sehr beschränkten und begrenzten Wirkung cytostatischer Stoffe fragen, die Krebszellen vernichten, so kann man sie m. E. vielleicht auf einen Nenner bringen: Es wird der Aufbau der von der Tumorzelle in starkem Umfange benötigten Nukleinsäuren gestört. Mit den Antimetaboliten, z. B. dem

Thyminderivat DG 428



bieten wir dem Organismus einen physiologisch ähnlichen Stoff an, den der Organismus einbaut. So können sich die Krebszellen nicht mehr vermehren; die geschädigten und älteren sterben dann allmählich ab. Mit den Aethyleniminen, die am wirksamsten sind, zerstören wir den Aufbauort der Vorstufen der Nukleinsäuren, namentlich der Ribonukleinsäure-Bildungsstätten in den Nukleolen.

Mit den Anti-Metaboliten DG 428 gelang eine erfolgreiche Behandlung von Blasenpapillomen, z. T. auch schon von fortgeschrittenen Blasenkarzinomen, vielleicht auch bei inoperablen Darmtumoren und der akuten Leukämie, bei der bisher alle Medikamente versagten. Aber diese Erfahrungen müssen weiter ausgebaut werden. Vorteilhaft ist das Medikament in einer Dosis von zweimal täglich 20 mg, ja oft auch dreimal 20 mg

täglich per os zu nehmen. Dabei treten keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen auf wie zuweilen bei den viel wirksameren alkylierenden Substanzen, Lostderivaten und Aethylenimino-benzochinonen.

Die wirksamste Substanz der zweiten Reihe scheint nach bisherigen und vorliegenden Erfahrungen das Trisaethylenimino-benzochinon, auch ›Trenimon‹ genannt, zu sein. Nach Erfahrungen von Prof. *A. Linke*, Medizin.-Univ.-Klinik in Heidelberg, erzielt man mit dieser Substanz z. B. bei chronischen Leukämien und anderen Tumoren wie Lymphosarkomen und Lymphogranulomatose schon mit einem Tausendstel der Dosis Erfolge wie mit anderen bis heute verwendeten Substanzen, die zwar Besserungen brachten, aber keine wesentlichen Lebensverlängerungen, was nunmehr möglich sein soll, und zwar sowohl bei alleiniger Verabreichung von ›Trenimon‹ als auch in Kombination mit Röntgenbestrahlungen. Die tägliche Dosis bewegt sich zwischen 200 Gamma i. v., also Bruchteilen eines mg bis zu einem mg per os täglich, jeden zweiten oder dritten Tag, u. U. sogar nur einmal wöchentlich 1 mg – je nach Blutbild, das dabei sorgfältig zu überwachen ist. Neulich sagte ein Gynäkologe, es sei gleich, ob man als zusätzliche Behandlung Öl oder Petroleum nähme. Bei solcher Einstellung gibt es keinen Fortschritt der Wissenschaft! Die Erfolge der Chemotherapie sind experimentell schon heute besser untermauert als die Chirurgie und Strahlentherapie. Es muß nun ganz sachlich und unvoreingenommen geprüft werden, welche Methode dem Patienten am meisten dient, wenn man mit allen Methoden unter den gleichen Voraussetzungen an die Überprüfung der Wahrheit herangeht, um festzustellen, welche man allein am besten anwendet resp. welche Kombination. Wir nehmen nicht an, ein Allheilmittel bereits in Händen zu haben, aber die zu-

künftige Forschung könnte es vielleicht doch bringen, und wir sollten nicht durch Kurzsichtigkeit und Dünkel auf jeden Fall eine sachliche Vergleichsanwendung verschiedener Methoden immer schon von vornherein verhindern.

Auch die Wirkung der Röntgenstrahlen wird heute zunehmend in einer Beeinflussung der Nukleinsäuren gesehen. *G. Bettendorf* und *H. Maas* (Hamburg) berichteten auf der Tagung der Gesellschaft für physiologische Chemie darüber. So schließt sich der Ring allmählich.

Die praktischen Erfolge der Chemotherapie der Tumoren sind bisher noch sehr bescheiden. Sehr schöne Erfolge durch lokale Anwendung des Aethylenimins ›Bayer E 39‹ hat Prof. *A. Pillat* (Univ.-Augen-Klinik Wien) bei Augenlid- und Konjunktival-Tumoren erreichen können. – So ist eine neue Therapie auch der Tumoren im Anmarsch. In einzelnen Fällen leistet sie schon soviel wie andere Methoden. Aber welche Methode von Fall zu Fall Anwendung findet, kann nur der verantwortungsbewußte Arzt entscheiden. Auch die chirurgische Behandlung kommt nur für Frühfälle in Frage, wenn weit im Gesunden operiert werden kann. Bei fortgeschrittenem Krebs kommt eine chirurgische Behandlung allein nicht mehr in Frage, weil dann die Krebszellen schon weit im Organismus verbreitet sind. Um den Krebs früher behandeln zu können, müssen wir eine Frühdiagnose haben. Bisher gab es eine solche nicht, aber wir hoffen, vielleicht eine solche entwickeln zu können, nachdem es in Zusammenarbeit mit der Univ.-Hals-Nasen-Ohrenklinik (Direktor Prof. *Dr. Herrmann*) in München gelang, auch schon bei kleinsten Tumoren Krebszellen im strömenden Blut nachzuweisen. Sollte das durch weiteren Ausbau der Methode in allen Frühfällen von Krebs der Fall sein, so würde man in Zukunft früher und erfolgreicher behandeln können, sich aber zugleich

bewußt werden müssen, daß die lokale chirurgische Entfernung eines Tumors allein nur in einem Teil der Fälle zum Erfolg führen kann, vielleicht deshalb sogar immer durch eine Chemotherapie unterstützt werden muß. Denn wenn auch in Frühfällen stets oder häufig Krebszellen schon im Blut verschleppt sind, müssen wir diese verschleppten Krebszellen auch überall dort, wohin sie verschleppt werden, vernichten, sonst entwikkeln sich in der Lunge, Leber und in anderen Organen Tochtergeschwülste, die einer weiteren chirurgischen Behandlung nicht mehr zugängig sind. Ob wir heute solche Mittel schon besitzen, die in der Lage sind, Tumorzellen überall im Organismus verstreut zu erfassen, wissen wir noch nicht. Wir müssen aber dieses Ziel allein und klar im Auge behalten!

Hoffen wir, daß es den Forschern, die nach uns kommen werden, gelingen möge, mehr zu erreichen als das, was sich bisher auf dem Gebiete der Chemotherapie des Krebses und anderer bösartiger Geschwülste in bescheidenstem Rahmen abzuzeichnen beginnt.

Ich habe in einem Vortrag über Krebs in Wien einmal gesagt, daß ich davon überzeugt bin, auch mehr Freude an einem friedvollen, natürlichen, frohen und schönen Leben überhaupt eine der wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen gegen den Krebs sein dürfte. Denn daß der Krebs eine Stoffwechselstörung der Zellen ist, dürfte Ihnen auch schon aus meinen heutigen, nur kurzen Ausführungen zu diesem Punkt klargeworden sein. Diese Tatsache ist m. E. von *Otto Warburg* unwiderleglich bewiesen. Krebszellen besitzen durch eine so hohe Gärung wie wilde Hefezellen eine zusätzliche Energiequelle gegenüber normalen Zellen. – Vielleicht führt auch Hemmung dieses Gärungsstoffwechsels schon zu gewissen therapeutischen Erfolgen. Wir verfolgen auch diesen Weg. Der Stoffwechsel ist aber nicht

nur von der Zufuhr der Nahrungsstoffe, der Vitamine und der Hormone abhängig, sondern eben auch von den psychischen Einflüssen. Freude am Leben und Zufriedenheit werden sich günstig auswirken, vorausgesetzt, daß wir auch die Schädigungen durch Überernährung und andere unnatürliche Lebensgewohnheiten vermindern oder wenigstens einschränken. Gram, Traurigkeit und Angst werden sich ungünstig auswirken, auch in bezug auf Prophylaxe und Behandlung des Krebses – ein Kampf, den wir bis heute noch nicht gewonnen haben. Wir Menschen sollten uns wirklich noch andere Aufgaben stellen als Bedrohung und Vernichtung. Wir Ärzte haben die Verpflichtung, unser Leben lang um die Erhaltung der Gesundheit und des Lebens zu kämpfen. Würden wir nicht alles, was wir erreicht haben, was wir gewollt haben, verleugnen – die Ärzte der Praxis, die Ärzte in Ämtern und Ministerien, die Forscher –, wenn wir nur schweigend und tatenlos zusehen, wie das Verderben, die Vernichtung alles gesunden, lebenswerten Lebens heraufzuziehen droht? Wozu noch Kampf gegen Krebs und andere Krankheiten? Wozu noch Opferbereitschaft junger Forscher und Ärzte, wenn schließlich nichts mehr dahintersteht als die Vernichtung? Wozu noch kämpfen für das Leben kranker Menschen, wo das Leben aller Gesunden auf dem Spiele steht? – Und doch! Wir Ärzte werden auch weiterhin um das Leben unserer Patienten kämpfen, und seien es nur Monate, Wochen oder Tage. Auch die Politiker sollten das ebenfalls tun! Aber das Leben müßte wieder schöner und natürlicher werden. Dieses Das-Leben-schöner-Gestalten hat man einmal in Wien gewußt und gekonnt – allein in der Musik: Mozart, Beethoven, Schubert, Strauß u. a. – Lernen wir es doch wieder!

Die Sorgen, die der Menschheit einst durch Infektionskrankheiten drohten, sind uns weitgehend genommen. Können wir nicht

ohne Bedrohung leben? Müssen wir uns nicht besinnen, ob nicht auch die Bedrohungen, die wir uns selber schaffen, vermeidbar wären? Längst ist die Zahl der Todesfälle an Tuberkulose durch die Zahl der Todesfälle durch Verkehr, ja durch die Zahl der Selbstmorde überholt. In den Pfingsttagen 1960 waren es täglich bei uns mehr als 35 Menschen, die am Morgen gesund aufstanden und am Abend durch einen Verkehrsunfall getötet wurden. Viele, viele Tausende sind es im Jahr! Und bleiben wir nicht relativ gleichgültig und teilnahmslos gegenüber diesen Toten – ganz abgesehen von der viel, viel größeren Zahl der Schwerverletzten und Krüppel, die diese Unfälle im Gefolge haben? Könnte uns die Gleichgültigkeit weiter Kreise – diese Unmenschlichkeit – nicht eines Tages wieder in ein viel größeres Unglück stürzen? Sollten, ja müssen wir nicht alle das menschliche Leben wieder höher einschätzen lernen, wieder lernen, versuchen, es für alle nicht nur erträglicher, sondern auch lebenswerter, auch schöner zu machen? Hätten nicht alle Forscher, Ärzte und Chemiker, die an den berichteten Problemen arbeiteten – es waren Tausende –, alles, was sie zu leisten vermögen, eingesetzt, um das Leben anderer bedrohter Menschen zu retten, ihnen Schmerzen, Qualen und Sorgen zu nehmen, hätte ich heute auch nichts Erfreuliches zu berichten gehabt!

LITERATURVERZEICHNIS

Adelberger, L. Erfahrungen über Diagnose und Behandlung maligner Bronchialtumoren. Vortrag 6. Bayer. Internisten-Kongreß, 15. März 1958.

Becker, A. Beobachtungen über Debenal in der Geriatrie. MMW *26* (1959), S. 1125–1127.

Boshamer, K. Über die Behandlung inoperabler Blasenkarzinome. (Vortrag, gehalten auf dem Kongreß des I.C.S. in Wien am 19. 10. 1957.)

Boshamer, K. Die Tuberkulostatica in der Behandlung der Uro-Tuberkulose. Therap. Ber., 32. Jg., 2/1960.

Domagk, G. Experimentelle Untersuchungen zu einer wirksamen Operationsprophylaxe. Krebsarzt, Heft 10/11, 14, 1959.

Domagk, G. Dtsch. Med. Wschr. *61* (1955): 250.

Domagk, G. Patholog. Anatomie und Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Verlag G. Thieme, Stuttgart 1947.

Domagk, G. Les Prix Nobel en 1947. Die weitere Entwicklung der Chemotherapie bakterieller Infektionen. Stockholm 1949.

Domagk, G. Entwicklung der Chemotherapie in den letzten 25 Jahren und Ausblick in die Zukunft. Münch. Med. Wschr. *100* (1958) 1, S. 16–23.

Domagk, G. Heutiger Stand der Chemotherapie der Tuberkulose. (Vortrag auf der Van-Swieten-Tagung am 27. 9. 1958 in Wien.) Wien. Med. Wschr. *109*, 1 (1959), S. 4, u. Ztschr. f. Tuberkulose 1960, Heft 2, S. 12–17.

Domagk, G. — Neue Erkenntnisse auf dem Gebiete der Zytostatika. Ärztl. Praxis, XII. Jg., Nr. 6, 1960, S. 241 u. 273–277.

Hackmann, Chr. — Beobachtungen über die Beeinflußbarkeit von Alterserscheinungen bei Versuchstieren durch perorale Verabreichung von Verbindungen des 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-pyrimidins. MMW *100* (1958) 47 (S. 1814 bis 1817).

Hackmann, H. u. Hackmann, Chr. — Über die Beeinflussung des Sehvermögens bei Cataracta senilis. MMW *100* (158) 47, S. 1817–1819.

Hörlein, U. u. Jahnke — Ein Jahr Behandlung der Lungentuberkulose mit Isonicotinsäurehydrazid (INH, Neoteben). Zschr. f. Tuberkulose *102*, S. 135–155.

Kirchner, M. — Robert Koch. Ztschr. f. Tuberkulose, Bd. 115, Heft 2, 1960.

Klee, Ph. — Die sieben entscheidenden Jahre in der Chemotherapie der Tuberkulose (1946–1952). Therap. Ber., 32. Jg., 2/1960.

Knipping, H.W. u. Bolt, W. — Bedeutung Robert Kochs für die Medizin. Ztschr. f. Tuberkulose, Bd. 115, Heft 2, 1960.

Linke, A. — Vortrag 10. Wiss. Ärztetagung, Nürnberg, 14. 11. 1959.

Pillat, A. — Cytostaticum ›Bayer E 39‹ bei malignen Lidgeschwülsten. Therap. Ber. *29*, 264 (1957).

Pillat, A. — Vortrag Ärztefortbildungskurs Augsburg, 25. bis 27. 3. 1960.

Stoetter, G. — Symposium aktueller therapeutischer Probleme, Heft 1, 1959 (Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart).

Walter, A.-M. — Vortrag Genf, 12./13. 9. 1959 (I. Intern. Symposium f. Chemoth. d. Inf. u. Krebskrankht.).

Wolf, H.-J. u. Gerlich, N. — Die klinische Anwendung von Aethyleniminochinonen bei Tumorkranken. Dtsch. Med. Wschr. *81*, 801 (1956).