

Monika Mölders, geb. Köning  
Dr. sc. hum.

## **Formeln gegen Flagellaten – Der pharmakologische Kampf gegen die afrikanische Trypanosomiasis, 1900 bis 1950**

Geboren am 30.5.1965 in Büttgen  
Diplom der Fachrichtung Biologie am 7.11.1991 an der Universität zu Köln

Promotionsfach: Geschichte der Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang U. Eckart

Parallel zur ätiologischen und epidemiologischen Erforschung der klinischen Erscheinungsformen der Schlafkrankheit wurden zu Beginn des 20. Jahrhunderts zahlreiche Medikamente zu ihrer Bekämpfung entwickelt. Sie gehörten unterschiedlichen Substanzklassen an. Hauptmotivation für die intensive Wirkstoffforschung dieser Zeit waren kolonialpolitische Interessen der in den betroffenen Gebieten engagierten Länder Portugal, England, Frankreich, Belgien und Deutschland, denn die Erhaltung und Sicherung des Kolonialbesitzes beruhte einerseits auf diplomatischen, militärischen und wirtschaftlichen Maßnahmen, andererseits auf einer effizienten Gesundheitspflege und Seuchenbekämpfung. Im Zuge der kolonialen Expansion entwickelte sich daher auch die Tropenmedizin in Europa blühend. Die Gründung einer Reihe von Tropeninstituten – in London, Liverpool, Hamburg im Jahr 1900 sowie in Antwerpen, Amsterdam und Lissabon – war die Folge. Diese waren sowohl Zentren tropenmedizinischer Forschung als auch Ausbildungsstätten für Kolonialärzte. Auch in den Tropen entstanden zunehmend mehr und besser ausgestattete Laboratorien und Institute, die von den verschiedenen Schlafkrankheitsexpeditionen als Basis genutzt wurden.

Die systematische Erforschung und Erprobung von trypanoziden Wirkstoffen begann um 1900. Vor dem Ersten Weltkrieg wurden insbesondere Farbstoffe und Arsenverbindungen erforscht, während und danach zunehmend Antimonpräparate sowie Harnstoff- und Diamidinverbindungen.

Durch seine guten Kontakte zur Farbstoffindustrie standen Paul Ehrlich zahlreiche Verbindungen zur Verfügung. Allerdings waren die meisten praktisch nicht verwertbar – zum Teil wegen ihrer unangenehmen und gefährlichen Nebenwirkungen, zum Teil wegen ihrer schwierigen Dosierung und schlechten Resorbierbarkeit im Organismus. Schon 1883 zeigte Ehrlich, daß Diazobenzolsulfosäure mit Bilirubin kuppelte. Diese „Azoreaktion“ bildete die Säule von Ehrlichs Farbstoffchemie; Methylenblau war die Schlüsselsubstanz. Seine Farbstoffstudien deckten verschiedene Gesetzmäßigkeiten zum Einfluß unterschiedlicher Substituenten auf die trypanozide Wirksamkeit einer Verbindung auf. So übten Methyl- und Nitrogruppen einen ungünstigen, Sulfo- und Carboxylgruppen einen abschwächenden und Chlor einen günstigen Einfluß auf den therapeutischen Wert einer Substanz aus. Dieser günstige Einfluß nahm zum Beispiel bei den Farbstoffen der Rosanilinreihe mit abnehmender Zahl der Methylgruppen und nach Einführung von Chlor zu. Die Einführung von Sulfogruppen bewirkte eine erhöhte Löslichkeit und Diffusionsfähigkeit im Gewebe und verbesserte so die Wirksamkeit.

Die therapeutische Verwendbarkeit einer Substanz war im allgemeinen proportional zu ihrer Parasitotropie und umgekehrt proportional zu ihrer Organotropie. Deswegen verstand Ehrlich die Aufgabe des Chemotherapeuten darin, chemisch zielen zu lernen, das heißt chemische Stoffe ausfindig zu machen beziehungsweise herzustellen, die nur den Parasiten „treffen“, ohne den Wirt, den kranken Organismus, zu schädigen. Ehrlich beschäftigte sich insbesondere

mit den anionischen Benzidinfarbstoffen wie dem Trypanrot und den kationischen Triphenylmethanfarbstoffen, darunter Fuchsin und Parafuchsin, sowie den Akridinfarbstoffen (Trypaflavin). Diese Substanzen hatten zwar eine trypanozide Wirkung – allerdings meist nur geringfügig und temporär –, färbten aber das Gewebe und waren aus diesen Gründen für die Humantherapie nicht geeignet. Das ehrgeizige Ziel der Farbstoffchemiker war es daher, Farbstoffe zu entwickeln, die „farblos“ auf die Faser aufziehen. Eine Reihe von Verbindungen erfüllten dieses Kriterium. Unter den Farbstoffen war aber keine Substanz, deren trypanozide Wirksamkeit ausreichend für eine effektive Humantherapie war.

Auch von den rund 6000 für chemotherapeutische Zwecke dargestellten Arsenverbindungen fanden eine Reihe von Arsenverbindungen Eingang in die Therapie der Schlafkrankheit. Die wichtigsten Präparate waren Atoxyl, Arsenophenylglyzin, Tryparsamid sowie das heute noch verwendete Melarsoprol (Mel B); letztere beiden eigneten sich insbesondere zur Behandlung des meningo-encephalitischen Infektionsstadiums der Schlafkrankheit.

Antimonpräparate bewährten sich vor allem in der Kombinationstherapie, zum Beispiel beim Auftreten von Resistenzen.

Aus der Klasse der Harnstoffverbindungen – rund 2000 Substanzen wurden bei den Farnefabriken vorm. Friedrich Bayer & Co. chemotherapeutisch geprüft – ist das 1916 entwickelte Bayer 205 unter der Bezeichnung „Germanin“ immer noch im Handel. Bayer 205 ermöglichte mit seiner Einführung auf dem Weltmarkt erstmals eine systematische Bekämpfung der Schlafkrankheit, da es nicht nur im Frühstadium der Krankheit wirksam war, sondern sich auch zur Prophylaxe eignete. Damit leitete Bayer 205 eine neue Epoche in der Behandlung von Trypanosomenerkrankungen ein. Chemisch war die Substanz ein Novum, enthielt sie doch im Gegensatz zu allen anderen bis dahin in größerem Umfang verwendeten Medikamenten gegen die Schlafkrankheit kein „giftig wirkendes Metall“ wie Arsen, Antimon oder Wismut als wirksamen Bestandteil. Bayer 205 wurde auch eine große wirtschaftliche Bedeutung zugeschrieben, da es nicht nur in der Humantherapie, sondern auch zur Behandlung der Trypanosomenerkrankung der Tiere eingesetzt werden sollte. Diese Erwartung erfüllte sich aber nicht in dem erhofften Umfang. Im Reichsgesundheitsamt in Berlin und im Hamburger Institut für Schiffs- und Tropenhygiene begann man 1918 mit den ersten tierexperimentellen Versuchen. 1921 wurde das Präparat erstmalig beim Menschen angewandt. 1922 folgten die ersten Berichte über die praktischen Erfahrungen, die man mit Bayer 205 bei der Behandlung der Schlafkrankheit in Nord-Rhodesien, im Kongo und auf Fernando Póo gesammelt hatte. 1924 wurde Bayer 205 unter der Bezeichnung „Germanin“ offiziell auf dem Weltmarkt eingeführt zur Behandlung der Schlafkrankheit des Menschen und als „Naganol“ zur Therapie der Trypanosomenerkrankungen der Tiere. Naganol unterschied sich von Bayer 205 nur durch einen für Veterinärzwecke gestatteten niedrigeren Reinheitsgrad.

Bayer 205 wurde insbesondere als Heilmittel im Anfangsstadium der Krankheit, in den sogenannten liquornegativen Fällen, vor allem bei Infektionen mit *Trypanosoma rhodesiense*, angewendet. Es eignete sich wegen seiner synergistischen Wirkung auch zur Kombinationstherapie. Vor allem in der Kombination mit Tryparsamid, später mit Melarsoprol konnten auch Patienten im Spätstadium der Krankheit, sogenannte liquorpositive Fälle, erfolgreich behandelt werden.

In den 1930er Jahren wurde mit den aromatischen Diamidinverbindungen wie dem Pentamidin eine neue Substanzklasse entwickelt, die trypanozid wirksam waren. Pentamidin gehört zu den heute noch zur Behandlung der Schlafkrankheit verwendeten Medikamenten.

Die Schlafkrankheitsforschung markiert den Beginn einer Wirkstoffforschung, bei der das Tierexperiment eine wesentliche Säule der Erkenntnis bildete – und zwar nicht nur zur Prüfung der Wirksamkeit von Verbindungen, sondern auch für die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Zellbiologie. Dies dokumentiert unter anderem Paul Ehrlichs Nobel-Vortrag „Über Partialfunktionen der Zelle“. Damit war die Erforschung der Schlafkrankheit in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die Entwicklung des neuen Forschungsgebietes der Chemotherapie von elementarer Bedeutung. Für die Therapie der Schlafkrankheit sind die Ergebnisse dieser Zeit relevant bis heute.