

Aufgaben und Ergebnisse der experimentellen Chemotherapie der Lepra*)

Von Prof. Dr. TH. WAGNER-JAUREGG,

Chemische Abteilung des Forschungsinstituts für Chemotherapie, Frankfurt a. M.

I.

Eine der wichtigsten Aufgaben kolonialer Betätigung ist die Bekämpfung von Krankheiten. In vielen Fällen schafft dies erst die Voraussetzung für die Besiedlung weiter Landstriche. Die bahnbrechenden Leistungen der deutschen Wissenschaft und pharmazeutischen Industrie auf tropenmedizinischem Gebiet sind hinlänglich bekannt. Man braucht nur an das Salvarsan, an die großen Erfolge der Malariathepie mit den Präparaten Plasmochin und Atebrin oder die Sanierung von Gegenden, in denen die Schlafkrankheit heimisch ist, mit Germanin zu erinnern. Noch nicht befriedigend gelöst ist das Problem der Heilung der Lepra (Aussatz der Bibel).

Die Verbreitung der Lepra in den außereuropäischen Erdteilen ist auch heute noch sehr beträchtlich. Etwa 3–7 Mio. Menschen dürften von dieser Infektionskrankheit befallen sein; in Europa zählt man 6000–7000 Leprakranke¹⁾, die hauptsächlich auf die Mittelmeerländer entfallen. Die bedeutendsten Herde der Seuche befinden sich in Ostasien, vor allem in China und Indien, mit annähernd je 1 Mio. Lepräsen, in Japan (einschließlich Formosa und Korea ungefähr 127000 Fälle), auf den malaiischen Inseln, Philippinen, in Mittel- und Südamerika und in Nord- und Äquatorialafrika. Die Anzahl der Leprakranken für Französisch-Westafrika soll 40000, für Belgisch-Kongo 60000, für Nigeria 200000–400000 betragen²⁾. Auch in den ehemaligen deutschen Schutzgebieten Afrikas ist der Aussatz weit verbreitet. 1938 gab es in Togo unter $\frac{3}{4}$ Mio. Einwohnern etwa 16000 Aussätzige, ebenso viele in Deutsch-Ostafrika. In Kamerun mit $2\frac{1}{3}$ Mio. Bewohnern waren 1937 rd. 20000 Lepräse bekannt³⁾. Diese Zahlen lassen es berechtigt erscheinen, daß 1940 auf der 11. Tagung der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft in Hamburg der Kampf gegen die Lepra als vordringliche Aufgabe der kolonialen Gesundheitsführung in Afrika bezeichnet wurde²⁾. Auch in den von den Japanern jetzt eroberten Gebieten wird zur Ausrottung des Aussatzes noch viel zu tun sein.

Als Erreger der Lepra erkannte der norwegische Arzt A. Hansen im Jahre 1873 den Leprabacillus (Bac. Hansen), ein „säurefestes“ Stäbchen. Nach seiner Stellung im Bakteriensystem, dem Verhalten bei der Färbung und bezüglich der chemischen Natur seiner Zellbestandteile steht dieser Keim dem Tuberkelbacillus sehr nahe, so daß man die beiden gewissermaßen als Vettern bezeichnen kann. Ein besonderes Kennzeichen der säurefesten Bakterien ist ihr hoher Gehalt an fettigen Substanzen (Lipoiden), der bis zu $\frac{1}{3}$ des Trockengewichtes beträgt⁴⁾.

Die Zeit zwischen Infektion und erstem Auftreten von Krankheitserscheinungen, die Inkubationszeit, ist bei der Lepra wahrscheinlich besonders lang; sie beträgt vermutlich 3–5, zuweilen auch 10–15 Jahre. Die Ansteckungsgefahr wurde früher stark überschätzt; von einer gleichmäßig der Infektionsmöglichkeit angesetzten Gruppe von Personen erkrankten durchschnittlich nur 10–15%.

Es erscheint möglich, daß Ernährungsbedingungen für den Ausbruch der Krankheit bedeutungsvoll sind. So wurde auf Grund von Versuchen an Ratten angenommen, daß die Inkubationszeit bei einer Nahrung, die arm an Vitamin B₁ ist, verkürzt sein dürfte⁵⁾; auch wurde ein ätiologischer Zusammenhang zwischen B₁-Mangel und Nerven-

lepra vermutet⁶⁾. Nach neueren, beachtenswerten Untersuchungen von M. Oberdörffer⁷⁾ ist das Auftreten der Lepra an Gegenden gebunden, in denen mit der Nahrung ständig pflanzliche Sapotoxine aufgenommen werden.

Als Quellen der Sapotoxine kommen in den Tropen und in den subtropischen Lepragebieten Nahrungspflanzen aus der Familie der Araceen, insbes. Colocasia antiquorum und Xanthosoma atrovirens sowie Alocasia-Arten in Frage. Z. B. werden in Ostindien die stärkereichen Wurzelstöcke von Aronstabgewächsen als „Taro“ genossen. Weiter mißt die Theorie von Oberdörffer der Abwehrfunktion der Nebenniere eine entscheidende Rolle zu. Es wird angenommen, daß bei den für Lepra empfänglichen Personen primär eine konstitutionelle, möglicherweise erbliche Nebennierenschwäche vorhanden ist, die durch Sapotoxinschädigung so weit gesteigert wird, daß das Haften des Bac. Hansen und damit der Ausbruch der Erkrankung ermöglicht wird. Zur Stützung dieser Annahme wurden mit sapotoxinhaltiger Nahrung gefütterte Affen mit Leprabacillen geimpft; dabei soll klinische, progressive Lepra aufgetreten sein⁸⁾, was im Tierexperiment vorher nie beobachtet worden war.

In Europa und den gemäßigten Breiten haben früher vielleicht Verunreinigungen des Brotes durch die sapotoxinhaltigen Samen der Kornrade (Agrostemma githago) infolge primitiver Ackerbau-, Mahl- und Backmethoden das Auftreten der Lepra begünstigt. Ihre Verdrängung aus Mitteleuropa, wo diese Seuche im Mittelalter ebenfalls stark verbreitet war, ließe sich demnach, außer durch sozialhygienische Maßnahmen (vor allem Asylierung), auch durch das allmähliche Verschwinden einer schädlichen Beimengung des Brotes erklären⁹⁾.

Die von M. Oberdörffer^{8a)} entwickelte interessante Arbeitshypothese eröffnet der Bekämpfung der Lepra durch Ausschaltung und Vermeidung sapotoxinhaltiger Nahrungsmittel als prophylaktischer Maßnahme neue Möglichkeiten. Der endgültige Beweis für die Richtigkeit dieser Theorie müßte durch ein in großem Maßstab angelegtes Ernährungsexperiment mit jahrzehntelanger Beobachtungsdauer erbracht werden. Für die experimentelle Chemotherapie wäre es von besonderer Bedeutung, wenn es gelänge, kleine Laboratoriumstiere durch Sapotoxin-Beifütterung für den Bac. Hansen empfänglich zu machen.

II.

Zur Behandlung der Lepra¹⁰⁾ verwenden die Eingeborenen Indiens, Chinas und anderer Länder seit uralten Zeiten verschiedene pflanzliche Öle, die alle den Früchten der botanischen Familie der Flacourtiaceen entstammen. Das bekannteste davon ist das Chaulmoograöl, dessen Hauptbestandteil und wirksames Prinzip zwei ungesättigte Cycloalkylfettsäuren, die Hydnocarpussäure (I) und die Chaulmoograensäure (II) sind. Heute werden zur Lepratherapie in großem Ausmaß die Ester der Fettsäuren des Chaulmoograöls angewandt, vor allem der Benzylester, das „Antileprol Bayer“ der I. G. Farbenindustrie A.-G., das relativ gut verträglich ist.



Neben der Hydnocarpussäure und der Chaulmoograensäure enthalten die für die Lepratherapie angewandten Pflanzenöle in geringerer Menge niedrigere Homologe, ferner die höher ungesättigte Gorgisäure neben etwas Palmitin-, Stearin- und Ölsäure. Im Schrifttum finden sich Angaben, daß die aus dem rohen Fettsäuregemisch hergestellten Präparate wirksamer sein sollen als Derivate der reinen Hydnocarpus- oder Chaulmoograensäure. Es wäre zu prüfen, ob etwa die Gorgisäure einen höheren therapeutischen Wert besitzt als die einfach ungesättigten Cycloalkylfettsäuren.

*) Vortragen zur Westdeutschen Vortragsveranstaltung am 2. Mai 1942 in Straßburg.

¹⁾ E. Gehr, Dtsch. med. Wschr. **66**, 691 [1940]; Dtsch. Tropenmed. Z. **45**, 353, 385, 673, 721 [1941].

²⁾ P. Mülzer u. P. Jorban, Dtsch. Tropenmed. Z. **45**, 237 [1941]; Münchner Med. Wschr. **89**, 241 [1942].

³⁾ Sorel, Dtsch. med. Wschr. **65**, 636 [1939].

⁴⁾ Über die Chemie der Lipide säurefester Bacillen siehe R. J. Anderson in Zechmeister: Fortschritte d. Chemie organ. Naturstoffe, Bd. III, S. 145; Verlag J. Springer, Wien 1939. Die elektronenmikroskop. Darstellung des Lepraerregers haben M. v. Ardenne u. H. Augustin beschrieben; Klin. Wschr. **20**, 753 [1941].

⁵⁾ Z. B. Badger, Masumaga u. Wolf, Publ. Health Rep. **55**, 1027 [1940]; Chem. Ztbl. **1940** II, 1893.

⁶⁾ E. Kril, Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. **43**, 395 [1939]; E. Gminder, Dtsch. med. Wschr. **65**, 1346 [1939].

⁷⁾ Naturwiss. **28**, 379 [1940]; mit E. Gehr, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **122**, 472 [1940]; E. Gehr, Dtsch. med. Wschr. **66**, 715 [1940].

⁸⁾ M. Oberdörffer, Dermatol. Wschr. **109**, 52, 1407 [1939].

^{8a)} Guede, Dtsch. med. Wschr. **66**, 437 [1940]; E. Gehr, Dtsch. Tropenmed. Z. **45**, 353, 385 [1941].

^{9a)} Dieser kam kürzlich auf einer Forschungsreise, die der weiteren Stützung seiner Theorie dienen sollte, ums Leben (vgl. diese Ztschr. **54**, 452 [1941]).

¹⁰⁾ Siehe dazu von neueren Arbeiten E. Gminder, Münchner med. Wschr. **87**, 959 [1940].

In folgender Übersicht sind die bisher aus Placourtiaceenölen isolierten Cyclopentenylfettsäuren (optisch aktiv) sowie einige synthetisch dargestellte Homologe angeführt¹¹⁾:

$\text{---} > (\text{CH}_2)_n \text{COOH}$	Summenformel	Bezeichnung
$n = 0$	$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$	Aleprolsäure
$n = 1$	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$	Δ^2 -Cyclopentenyllessigsäure
$n = 4$	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$	Aleprosäure (Carpotrochinsäure)
$n = 5$	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$	Carpotrochinsäure
$n = 6$	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$	Alepylsäure
$n = 8$	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$	Aleprasäure
$n = 10$	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$	Hydnocarpussäure
$n = 11$	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$	Homohydnocarpussäure
$n = 12$	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$	Chaulmoograsäure
$n = 13$	$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2$	Homochaulmoograsäure
$n = 14$	$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$	Chaulmoogrylessigsäure
$\text{---} > \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$	Gordisäure (Dihydrochaulmoograsäure)

Die niedrigsten Glieder dieser Reihe sind recht giftig und ohne therapeutische Wirkung. Ratten, welche mit der höchstverträglichen Dosis des Benzyl- und des Kresylesters der d,l- Δ^2 -Cyclopentenyllessigsäure¹²⁾ behandelt wurden, reagierten darauf mit eigenartigen nervösen Störungen: Putzbewegungen, Zähneklappern, Aufbäumen, Hintenüberfallen und Krämpfe. Auch K. Bernhard u. L. Müller¹³⁾ schildern die Δ^2 -Cyclopentenyl-... wie auch die gesättigte Cyclopentenyllessigsäure — als zentral wirksame Gifte, die an Wärmblütern Erregung und Krämpfe hervorrufen. Mit dem Anwachsen der Seitenkette der Cyclopentenylfettsäuren erhöht sich auch die Verträglichkeit, jedoch ohne die der natürlichen Nahrungsfettsäuren zu erreichen, so daß das Chaulmoograöl als Speisefett ungeeignet erscheint. Es sei hier nur an die 1910 in Hamburg-Altona aufgetretenen Massenvergiftungen mit Durchfall und Erbrechen erinnert, die durch den Genuß einer bestimmten Margarine hervorgerufen wurden. Zur Herstellung dieses Kunstfettes war das hydnocarpus- und chaulmoograsäurehaltige Öl aus den Samen von Hydnocarpus venenosus mitverwendet worden¹⁴⁾.

Die Chaulmoogratherapie erstreckt sich häufig über Monate und Jahre. Als Erfolge werden bezeichnet¹⁵⁾: Vernarbung der Lepromknoten, Verringerung der Nervenverdickungen, zuweilen Abheilen der Geschwüre und Verschwinden der Bacillen aus dem Nasenschleim. Von einer absoluten Heilung kann jedoch nicht gesprochen werden. Außerdem sind diese Kuren für die Patienten häufig recht unangenehm, weil die Präparate schlecht vertragen werden und das Gewebe an der Injektionsstelle schädigen. Es ist daher sicher nicht überflüssig, nach besseren Lepramitteln zu suchen, und die Chemotherapie steht hier noch vor der Lösung mancher Aufgaben¹⁶⁾.

Die nahe Verwandtschaft zwischen dem Erreger der Lepra und demjenigen der Tuberkulose erweckt die Hoffnung, daß chemotherapeutische Erfolge bei der einen Erkrankung auch der Bekämpfung der anderen zugute kommen werden. Es hat sich bisher in einigen Fällen gezeigt, daß Mikroorganismen derselben Klasse durch Substanzen der gleichen chemischen Gruppe zu treffen sind; so z. B. verschiedene Trypanosomen und Spirochäten durch Arsenpräparate und neuerdings eine ganze Reihe von Kokkenarten durch die Sulfonamide der Prontosilreihe. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet erscheint die chemotherapeutische Forschung auf dem Lepragebiet nicht nur als Aufgabe der Tropenhygiene, sondern sie stellt auch eine Zielsetzung dar für den Kampf gegen eine für die Menschheit so verderbliche Seuche, wie es die Tuberkulose ist.

III.

Voraussetzung für die Auffindung neuer Heilmittel ist in den meisten Fällen der Tierversuch. Der Erreger der menschlichen Lepra ist aber für Tiere nicht pathogen. Die wenigen Angaben über gelungene Übertragungsversuche auf Hamster, Hühner und Ratte bedürfen noch der Bestätigung¹⁶⁾. Vielleicht wird es möglich sein, auf Grund der Oberdörffer-Hypothese durch Beifütterung von Sapotoxinen weiterzukommen. Bis jetzt ist man hier, wie in manchen anderen Fällen der Chemotherapie, gezwungen, sich eines behelfsmäßigen Modells zu bedienen¹⁷⁾. Es gibt eine Spontanerkrankung wilder Ratten,

die Rattenlepra, die auf weiße Ratten (und Mäuse) übertragen werden kann. Sie wird durch den Bacillus Stefansky hervorgerufen, der dem Hansen-Bacillus recht nahe steht. Die Rattenlepra läßt sich mit einer Anzahl der später angeführten Präparate mit Erfolg im Sinne einer Verzögerung des Krankheitsablaufes behandeln; völlige Ausheilung konnte auch hier bisher nicht erreicht werden. Spätere Untersuchungen müssen zeigen, in welchem Maße die im Tierversuch gewonnenen therapeutischen Anhaltspunkte und Erfahrungen für die Humanmedizin verwertbar sind.

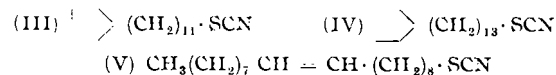
Manchmal gelingt es, durch Reagensglasversuche mit lebenden Bacillen eine Spur zu finden, welche die Darstellung eines brauchbaren Heilmittels erleichtert. Auch in dieser Richtung liegen die Verhältnisse bei der Lepra ungünstig. Man kann zwar auf Nährböden aus menschlichen Lepromen ein säurefestes Stäbchen herauszüchten; in welcher Beziehung aber dieses sog. Mycobacterium leprae zum eigentlichen Erreger der Lepra steht, ist noch unklar. Es wurden damit in vitro chemotherapeutische Versuche durchgeführt, jedoch ist zu bedenken, daß man in diesem Fall gewissermaßen mit dem Modell eines Modells arbeitet.

IV.

Die Alkalisalze der Hydnocarpus- und Chaulmoograsäure bewirken im Reagensglasversuch eine deutliche Hemmung der Entwicklung des Mycobac. leprae, während die gewöhnlichen natürlichen Nahrungsfettsäuren (Palmitin-, Stearin-, Ölsäure) dies nicht tun. Nach Untersuchungen von R. Adams, W. M. Stanley u. Mitarb.¹⁸⁾ in Amerika verzögert aber eine ganze Anzahl synthetischer Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette in vitro das Wachstum des Mycobac. leprae; am stärksten und von gleicher Größenordnung wie die Chaulmoograsäure solche Säuren, welche 15 bis 18 Kohlenstoffatome enthalten.

Im Tierversuch (Rattenlepra) lassen die Ester der Chaulmoograsäuren — auch die in der Humantherapie eingeführten Äthyl- und Benzylester — nur einen sehr geringen therapeutischen Effekt erkennen. Das gleiche beobachteten wir bei Versuchen mit Estern einiger der von den erwähnten amerikanischen Autoren synthetisierten Säuren¹⁹⁾.

Als wirksam im Sinne einer deutlichen Verzögerung der Größenentwicklung der Leprome bei Rattenlepra erwiesen sich in Versuchen dieses Instituts^{20, 21)} unter einer großen Anzahl geprüfter Chaulmoogra-Präparate vor allem zwei Substanzen, die sich vom Hydnocarpyl- und Chaulmoogrylalkohol ableiten, nämlich deren Thiocyanwasserstoffsäureester, das Hydnocarpylrhodanid (III) und das Chaulmoogrylrhodanid (IV). Diesen kommt in seiner therapeutischen Wirkung das Oleylrhodanid (V) gleich; das damit raumisomere Elaidylrhodanid (V) wirkt etwas schwächer, während gesättigte Alkylrhodanide ((Dihydrochaulmoogrylrhodanid, Cetylrhodanid, Undecylrhodanid) oder höher ungesättigte (Linolylrhodanid) weniger bzw. nicht wirksam sind.



Nach der Behandlung mit Hydnocarpyl-, Chaulmoogryl- oder Oleylrhodanid findet man bei einem Teil der Tiere auch verhältnismäßig wenig Bacillen. Recht störend macht sich die schlechte örtliche Verträglichkeit der organischen Rhodanide bei subcutaner Verabreichung bemerkbar, was offenbar auf eine geringe Resorbierbarkeit zurückzuführen ist. An der Injektionsstelle treten Indurationen und starke Infiltrate auf. Vielleicht ließen sich beim Menschen durch intravenöse Injektion geeigneter Emulsionen lokale Gewebsschäden vermeiden.

Durch Anlagerung von Jod an die Doppelbindung von Chaulmoogra-Präparaten hat man deren Verträglichkeit zu steigern gesucht. Das ist auch hier in gewissem Grade möglich. Bei Behandlung von Lepraratten mit partiell jodiertem Chaulmoogryl- oder Oleylrhodanid mit einem Gehalt von 1,5–5% Jod war deutliche Verzögerung des Knotenwachstums sowie teilweise Einschmelzung der Lepraknoten erkennbar, und diese Produkte erwiesen sich in einer Olivenölverdünnung 1:10 auch subcutan recht gut verträglich.

¹¹⁾ Nach H. Schloßberger in H. J. Hoffer: Handb. d. exp. Pharmak., Ergänzungswerk Bd. V, S. 42, Verlag J. Springer 1937; Cole u. Cardoso, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2349 [1939].

¹²⁾ Dargestellt von K. Burschies, Arch. Pharmaz., Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **279**, 45 [1941].

¹³⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **256**, 85 [1938].

¹⁴⁾ Zit. nach H. J. Hoffer: Handb. d. exp. Pharmakologie, I, S. 870, 1923.

¹⁵⁾ Vgl. dazu M. Oberdörffer: Über Leprakämpfung, J. A. Barth, Leipzig 1941.

¹⁶⁾ Nach einer neueren Arbeit von A. Serra soll der Bacillus Hansen für Kaninchen bei Einimpfung in die vordere Augenkammer pathogen sein; Boll. Ist. sieroterap. milanese **20**, 103 [1941].

¹⁷⁾ Auch der Erreger der menschlichen Malaria läßt sich nicht auf Laboratoriumstiere übertragen, und doch sind mit Hilfe der Vogelmalaria und der Hämoproteusinfektion der Reistinken die synthetischen Malariamittel Plasmochin, Atebrin und Certana entdeckt worden. Bei der Vogelmalaria bewirkt die Arzneimittelbehandlung i. allg. keine völlige Abtötung der Plasmodien und nicht Heilung, sondern lediglich eine Verlängerung der Inkubationszeit um eine Reihe von Tagen. Trotzdem hat sich dieser Test zur Prüfung und Auffindung von Malariamitteln ausgezeichnet bewährt.

¹⁸⁾ J. of Pharmacol. **45**, 121 [1932].

¹⁹⁾ Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold, Arb. staatl. Inst. exp. Therap., Forschungsinst. Chemotherap., Frankfurt a. M., Heft **37**, 22 [1939].

²⁰⁾ Th. Wagner-Jauregg, diese Ztschr. **51**, 18 [1938]; Arb. staatl. Inst. exp. Therap., Forschungsinst. Chemotherap., Frankfurt a. M., Heft **39**, 1 [1940]; R. Kudicke, Med. Welt **14**, 30, 15, 143 [1940].

²¹⁾ Den Werken Elberfeld und Höchst a. M. der I. G. Farbenindustrie A.-G. sind wir für die Förderung dieser Untersuchungen durch Überlassung von Ausgangsmaterial und für die Durchführung von Tierversuchen zu großem Dank verbunden.

²²⁾ Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold u. H. Rippchen, J. prakt. Chem. (N. F.) **155**, 216, 156, 260 [1940].

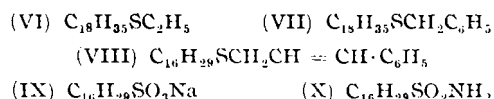
lich²³⁾. Es wird Aufgabe der weiteren Forschung sein, von der erreichten Basis aus noch bessere Präparate zu entwickeln.

Für arzneiliche Zwecke hat man organische Rhodanide bisher kaum herangezogen, wohl aber zur Schädlingsbekämpfung, nachdem seit etwa 10 Jahren die besonderen pharmakologischen Wirkungen dieser Körperklasse bekannt wurden²⁴⁾. Von den in dieser Arbeit erwähnten Rhodaniden hat Thiem an der Biol. Reichsanstalt f. Land- und Forstwirtschaft, Berlin-Dahlem, das Chaulmoogryl-, Oleyl- und Undecylrhodanid bezüglich ihrer Wirkung gegenüber der Kirschfruchtfliege geprüft. Nur das Undecylrhodanid erwies sich in 1%iger und stärker konzentrierter Lösung als giftig für diese Tiere. Die Wirkungsgrenze liegt aber weit über der Empfindlichkeitsschwelle der Pflanzen (Blätter von Tradescantia). Mithin ist das Präparat zur Bekämpfung der Kirschfruchtfliege nicht geeignet. Unter dem Namen „Loro“ ist in Amerika eine Emulsion mit 50% Laurylrhodanid im Handel, die sich besonders gut für die Behandlung der Räude von Hunden, Meerschweinchen und anderen Laboratoriumstieren eignen soll²⁵⁾.

Im Hinblick auf die Bedeutung der Chaulmoogra-Verbindungen für die Chemotherapie wäre es, besonders um den Mechanismus ihrer Wirkung zu ergründen, von Wichtigkeit, die Zwischenstufen des physiologischen Abbaus dieser Körperklasse kennenzulernen. Leider wissen wir von der Chaulmoograsäure und ihrem Dihydroderivat noch nicht einmal, ob sie im tierischen Organismus vollständig verbraunt oder in unveränderter Form abgelagert wird²⁶⁾. Vielleicht wird der Chaulmoogrylalkohol zur Chaulmoograsäure oxydiert; vom gesättigten Cetyl- und Oktadecylalkohol ist bekannt, daß sie nach Verfütterung an normale Ratten sehr rasch in Palmitin- bzw. Stearinsäure übergehen²⁷⁾.

Die Tatsache, daß Oleylrhodanid die Rattenlepra in gleichem Maße günstig zu beeinflussen vermag wie Hydnocarpyl- oder Chaulmoogrylrhodanid, zeigt, daß das Alkyl allein für die Wirksamkeit nicht ausschlaggebend ist, doch scheint ein Gehalt von 16–18 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung Vorbedingung für die antileprösen Eigenschaften zu sein. Es wäre denkbar, den Rhodanrest als solchen dafür mitverantwortlich zu machen, besonders im Hinblick auf Befunde von Lockemann, Ulrich u. Heicken sowie E. Baumann²⁸⁾, wonach freie Rhodanwasserstoffsäure auf Tuberkelbacillen in hohem Maße sterilisierend wirkt. Falls es aber im tierischen Organismus überhaupt zu einer Abspaltung von freiem Rhodanwasserstoff aus den Alkylrhodaniden käme, so würde dieser wahrscheinlich rascher neutralisiert, als er sein Keimschädigungsvermögen entfalten könnte.

Eine Möglichkeit des Abbaus von Rhodaniden, die in Betracht gezogen werden muß, ist die reduktive Spaltung in Mercaptane (Thiole) und Blausäure, wobei letztere wahrscheinlich bald weiter umgewandelt wird: $RSCN^{21f} \rightarrow RSH \cdot HCN$. Tatsächlich haben W. F. von Oettingen, W. C. Hueper u. W. Deichmann-Gruebler²⁹⁾ gefunden, daß sich bei Verabreichung toxischer Mengen von Alkylrhodaniden Vergiftungserscheinungen bemerkbar machen, die auf das Auftreten von Blausäure im Organismus hindeuten. Unter einigen hier geprüften Mercaptan-Derivaten bewirkten der Oleyl-thio-äthyläther (VI), Oleyl-thio-benzyläther (VII) und Hydnocarpyl-thio-cinnamyläther (VIII)³⁰⁾ bei Rattenlepra eine Verzögerung des Lepromwachstums gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren³¹⁾, nicht dagegen die entsprechenden Sauerstoffäther:

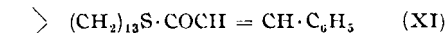


Auch mit der Oxydation der Rhodanide zu Sulfonsäuren ist zu rechnen: $RSCN \rightarrow RSO_3H$. Hydnocarpylsulfosaures Natrium (IX) erwies sich als unwirksam; infolge seiner Wasserlöslichkeit wird es wahrscheinlich aus den Zellen und Geweben zu rasch ausgeschwemmt. Dagegen zeigt das Hydnocarpylsulfonamid (X) eine, wenn auch geringe Wirkung.

Den besprochenen, als wirksam erkannten Verbindungen kommt die allgemeine Formel RSA zu, worin R Hydnocarpyl-, Chaulmoogryl- oder Oleyl-, S Schwefel und A verschiedene, z. T. stickstoffhaltige Reste bedeuten. Als

wirksames Prinzip kann wohl die Gruppierung RS betrachtet werden. Daß der Rest A nicht bedeutungslos ist, geht außer dem schon erwähnten Beispiel IX daraus hervor, daß Dioleylsulfid, Dichaulmoogrylsulfid, das Goldsalz, Mercuriacetatsalz und der Zimtsäureester des Chaulmoogrylthiols (XI)³²⁾ keine antileprösen Eigenschaften besitzen.

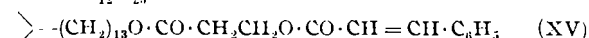
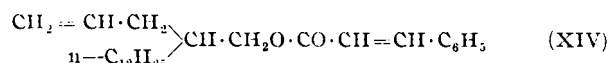
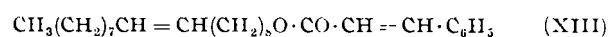
Von besonderem Interesse ist, daß das schwefelfreie Sauerstoffanalogon der letztgenannten Substanz, das Chaulmoogrylcinnamat (XII) (Zimtsäureester des Chaulmoogrylalkohols)³³⁾



wie R. Kudicke (l. c.) gezeigt hat, die Entwicklung der Rattenlepra verzögert. Der Ersatz des Sauerstoffs durch Schwefel kann sich demnach u. U. auch distherapeutisch auswirken.

Außer den angeführten Derivaten höherer Mercaptane könnten wohl auch Abkömmlinge des Cholesterins für die Lepra-Behandlung einmal eine Bedeutung erlangen. Von französischer Seite wurde eine Emulsion von Cholesterin in einer Chaulmoogra-Invertseifenlösung empfohlen³⁴⁾; in einem Patent der I. G. Farbenindustrie A.-G.³⁵⁾ werden dem Cholesterinester der Chaulmoograsäure günstige therapeutische Eigenschaften zugeschrieben. Bei Rattenlepra bewirkt, wie wir gefunden haben, der Zimtsäureester des Cholesterins eine gewisse Hemmung der Lepromentwicklung, das Ergosterylcinnamat (Zimtsäureester des Ergosterins) ist wirkungslos. Auch in diesem Fall macht sich die Föhrführung von Schwefel ungünstig bemerkbar: das Thiocholesterin, sein Zimtsäure- und sein Chaulmoograsäureester³⁶⁾ beeinflussen die Rattenlepra nur in sehr geringem Maße. Unwirksam ist auch das Cholesterylrhodanid.

Die Zimtsäure spielte früher auch in der Therapie der Tuberkulose eine Rolle; die Entwicklung der Leprone bei Rattenlepra wird außer durch die bereits erwähnten Zimtsäureester des Cholesterins und Chaulmoogrylalkohols noch durch andere Cinnamoylderivate höherer Alkohole, z. B. die Zimtsäureester des Oleylalkohols³⁷⁾ (XIII) und des β -Allyl- β -lauryl-äthanol³⁸⁾ (XIV) sowie den Cinnamoylglykolsäure-chaulmoogrylester (XV)³⁷⁾ gehemmt:



Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich zur Behandlung der Rattenlepra die den Chaulmoogra-Alkyl-Rest tragenden Chaulmoogryl- (bzw. Hydnocarpyl-) Derivate besser bewährt haben als die früher angewandten Chaulmoograsäure-(Chaulmoogryl- bzw. Hydnocarpyl-) Abkömmlinge. Ein weiterer neuer Befund ist die Feststellung der Wirksamkeit anderer, höhere ungesättigte Alkylreste enthaltender Substanzen, vor allem von Oleyl-Verbindungen. Diese Erkenntnis ermuntert dazu, eine Revision der bisherigen Monopolstellung der aus ausländischen Rohstoffquellen hergestellten Chaulmoogra-Präparate vorzunehmen. Gemeinsam ist all den bisher behandelten Verbindungen der Gehalt einer lipophilen Gruppe. Man wird wohl in der Annahme nicht fehlgehen, daß der lipophile Rest das Eindringen des Chemotherapeutikums in die fett-haltigen Lepra-Erreger vermittelt.

Es ist zu erwarten, daß die systematische Weiterverfolgung des eingeschlagenen Weges zu einem auch für die Humantherapie brauchbaren Lepramittel führen wird. Aber man darf sich der Einsicht nicht verschließen, daß dieses Gebiet auch von einer ganz anderen Seite angepackt eine Förderung erfahren könnte. Im Hinblick darauf verdient eine neue Arbeit von E. Bergmann, L. Haskelberg u. F. Bergmann³⁹⁾ Beachtung. Diese Autoren gaben an, daß Azofarbstoffe, die sich von Benzolazonaphthylaminen ableiten, an leprainfizierten syrischen Hamstern wie auch an Tuberkulose-Meerschweinchen eine gewisse Heilwirkung entfalten. Besonders hervorgehoben

²³⁾ Höhere Jodierung scheint die Wirksamkeit der Präparate zu vermindern.

²⁴⁾ Siehe dazu H. P. Kaufmann, diese Ztschr. **54**, 168 [1941].

²⁵⁾ E. B. Carmichael, J. Lab. clin. Med. **24**, 656 [1939]; Chem. Ztbl. **1940** I, 910.

²⁶⁾ K. Bernhard u. L. Müller, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **256**, 58 [1938].

²⁷⁾ D. Stetten u. R. Schöndelmer, J. Biol. Chemistry **133**, 347 [1940].

²⁸⁾ G. Lockemann, W. Ulrich u. K. Heicken, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **111**, 387 [1939], **120**, 1 [1937]; E. Baumann, Klin. Wschr. **16**, 430 [1937], **17**, 382 [1938]; E. Hailer, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **120**, 663 [1938].

²⁹⁾ J. ind. Hyg. Toxicol. **18**, 310 [1935].

³⁰⁾ Th. Wagner-Jauregg, Th. Lewnart u. H. Hippchen, unveröffentlicht.

³¹⁾ Unveröffentlichte Befunde von C. Scholten.

³²⁾ R. Voigt, unveröffentlicht.

³³⁾ Brit. Pat. 369062 A. Welcome Foundation v. 13. 5. 1931. K. Burschkes, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1855 [1936].

³⁴⁾ C. Flaudin, P. Baranger u. J. Ragny, C. R. heb. Séances Acad. Sci. **203**, 502 [1936].

³⁵⁾ D. R. P. 596594 v. 7. 5. 1934 (M. Bockmühl u. Knoll).

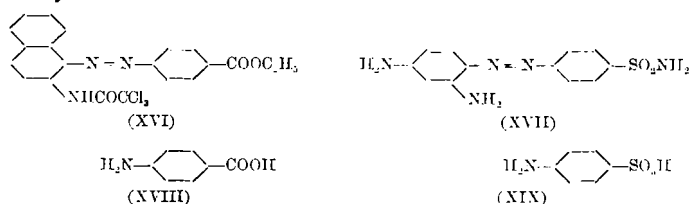
³⁶⁾ Th. Wagner-Jauregg u. Th. Lewnart, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 27 [1941].

³⁷⁾ Präparat von K. Burschkes.

³⁸⁾ R. Voigt, Diss. Universität Frankfurt a. M., 1939.

³⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **63**, 2245 [1941].

wurde die Substanz XVI, das Trichloracetyl-Derivat des 2-Amino-naphthalin-(1-azo-1')-benzoesäure-(4')-äthylesters:



Die chemische Formel dieser Verbindung erinnert an diejenige des Protosil rubrum (XVII). Während aber die chemotherapeutisch wirksame Grundsubstanz der Protosile die p-Amino-benzolsulfosäure (XIX) ist, enthält die Substanz von Bergmann erstaunlicherweise p-Amino-benzoe-

säure (XVIII), die nach neueren Untersuchungen⁴⁰⁾ in manchen Fällen geradezu das Gegenteil eines Chemotherapeutikums, nämlich ein Bakterienwuchsstoff, ist.

Die experimentelle Chemotherapie der Lepra ist ein noch in der Entwicklung stehendes Forschungsgebiet. Aber schon jetzt dürfte es sich empfehlen, einzelne Vertreter derjenigen Substanzgruppen, die in Tierversuch eine Wirkung erkennen lassen, an Leprösen auszuprobieren. Nur so wird es möglich sein, festzustellen, ob das Tierexperiment in seiner bisherigen Ausführungsform zur Weiterentwicklung der Lepratherapie überhaupt geeignet ist. Unsere ersten Bemühungen in dieser Richtung sind durch den Krieg zunichte geworden. Aber in jüngster Zeit haben sich wieder Möglichkeiten eröffnet, die hoffentlich zur Klärung dieser Frage beitragen werden.

Eingeg. 9. Oktober 1941. [A. 87.]

⁴⁰⁾ Vgl. R. Kuhn, diese Ztschr. 55, 1 [1942].

Lichtmikroskopische und übermikroskopische Untersuchungen an natürlichen und künstlichen Cellulosefasern¹⁾

Von Dr. O. EISENHUT und Dr. E. KUHN, Reichsamt für Wirtschaftsausbau, Berlin

Nachdem bisher die optischen Untersuchungen der Cellulosefasern noch Fragen über den morphologischen Aufbau der Natur- und Kunstfasern offen ließen, war es naheliegend, mit Hilfe des Übermikroskops zu versuchen, weitere Einzelheiten zu erfahren. Derartige Untersuchungen berechtigten gleichzeitig zu der Hoffnung, daß der bisher unerforschbare Bereich zwischen den lichtmikroskopischen und den röntgenographischen Untersuchungen überbrückt und damit unsere Kenntnis über den Aufbau der Cellulosefasern vertieft werden würde.

Der Feinbau natürlicher Cellulosefasern wurde bisher hauptsächlich an Baumwollhaaren und Ramiefasern mittels lichtmikroskopischer und röntgenographischer Methoden untersucht. Die Untersuchungen mit dem Lichtmikroskop (im folgenden kurz mit L.M. bezeichnet; entsprechend Ü.M. für Übermikroskop) ergaben den Aufbau der Fasern aus Fibrillen, deren Dicken sich mit Hilfe des Ultraviolettmikroskops zu etwa 0,2 μ^2 bestimmen ließen. Aus den röntgenographischen Untersuchungen wurde geschlossen, daß die Cellulosemoleküle kristallgittermäßig geordnet sind. Die Größe des Elementarkörpers wurde zu 8,35·10,3·7,9 Å berechnet, und für den kristallisierten Bereich, das sog. Micell, wurden Ausmaße von etwa 60 Å Breite und mindestens 600 Å Länge angegeben.

Die Kunstfasern, die in ähnlicher Weise mit dem L.M. untersucht wurden, ließen bisher keine Fibrillenstruktur erkennen, sie zeigten im Gegenteil einen regellosen Aufbau. Ihr Röntgendiagramm ergab ein von der natürlichen Cellulose etwas abweichendes Strukturbild, das der sog. Hydratcellulose, jedoch sind, ebenso wie bei den Naturfasern, Molekülgitter und Micelle vorhanden.

Einige bisher erschienene Arbeiten befassen sich bereits ausführlich mit der Ü.M.-Untersuchung von Cellulosefasern. Die ersten Ü.M.-Bilder von H. Ruska²⁾ und H. Ruska u. M. Kretschmer³⁾ zeigen z. T. gewisse Gegensätze zu den bisherigen Ergebnissen aus L.M.-Untersuchungen, die auf die Anwendung zu dicker Präparate zurückzuführen sind. In einigen Bildern von abgebauten Baumwollhaaren sind jedoch auch langfädige Strukturelemente mit Dicken bis herab zu 0,005 μ zu erkennen.

In einem Bericht von H. Jentgen⁴⁾ werden einige Ü.M.-Aufnahmen besprochen, die H. Mahl von Papierzellstoff und verschiedenen Zellwollen gewonnen hat, die zur Erzielung dünnster Schichten in der Kugelmühle bzw. im Porzellanmörser gemahlen waren. Bei den Aufnahmen von Zellstoff sieht man ein Netzwerk von verschiedenen breiten Bändern, die selbst wieder aus einzelnen feinen Fäden zu bestehen scheinen, also eine deutliche Fibrillenstruktur aufweisen. Die Aufnahmen der Zellwollen zeigen i. allg. nur unregelmäßig begrenzte, formlose, zerquetschte Gebilde. Erwähnt werden in dieser Arbeit und besonders in einer neueren Arbeit von H. Mahl⁵⁾ Beobachtungen über Aufblähungen in Kunstfasern während der Elektronenbestrahlung im Ü.M. und eine mit der Aufblähung verbundene allmähliche Durchstrahlbarkeit von anfänglich undurchstrahlbaren Teilen. Über solche Veränderungen durch Elektronenbestrahlung berichten auch E. Franz, L. Wallner u. E. Schiebold⁶⁾.

K. Heß, H. Kießig u. J. Gundermann⁷⁾ bringen im Zusammenhang mit ihren Untersuchungen über Vermahlungsvorgänge bei

Cellulose ebenfalls Bilder von vermahlendem Zellstoff. Sie finden u. a. Fibrillenbündel mit z. T. sehr feinen Fibrillen mit Dicken bis herab zu 0,01 μ , die als Grundfibrillen bezeichnet werden.

In allen Arbeiten wird auf die Schwierigkeit hingewiesen, genügend dünne Faserpräparate herzustellen; auch in der vorliegenden Arbeit lag anfänglich die Hauptschwierigkeit in der Herstellung geeigneter Faserschichten, die aber nach Ausbildung eines besonderen Herstellungsverfahrens weitgehend beseitigt werden konnte.

Herstellung der Präparate für die Ü.M.-Untersuchungen.

Aus den bekannten Absorptionskurven von 70-kV-Elektronen in Materie⁸⁾ konnte entnommen werden, daß für die Ü.M.-Untersuchung von Cellulose Schichten von höchstens einigen Zehntel μ Dicke in Betracht kommen. Da Mikrotomschnitte solcher Dicke sich mit den heutigen Hilfsmitteln nicht herstellen lassen (bestenfalls erzielt man Schnitte von 1 μ Dicke oder etwas weniger), wurde zunächst versucht, von den Fasern mit Hilfe des Mikrotoms sehr schräge Längsschnitte zu erzeugen in der Hoffnung, daß das sehr dünn auslaufende Schnittende zur Untersuchung geeignet ist. Diese Versuche brachten jedoch keine zufriedenstellenden Erfolge. Erst durch Breitquetschen solcher Faserlängsschnitte zwischen zwei Deckgläschen gelang es, genügend dünne Schichten zu bekommen (Methode I). Es ist dabei aber unvermeidbar, daß der Zustand der inneren Struktur der Faser teilweise zerstört wird; gelegentlich splintern beim Quetschen jedoch sehr dünne Stücke ab, die dem Druck nicht unmittelbar ausgesetzt sind und daher, falls sie im Ü.M. durchstrahlbar sind, den ursprünglichen Zustand der Faser bildgetreu erkennen lassen.

Nach einer anderen Methode (Methode II), nach der die Mehrzahl der vorliegenden Präparate hergestellt wurde, wird die leichte Quellbarkeit der Fasern, z. B. in verd. Kupferoxydammoniak-Lösung (Kuoxam) benutzt, um die für die Ü.M.-Aufnahmen erforderlichen dünnsten Schichten zu gewinnen. Zu diesem Zweck werden ganze Fasern oder auch Faserlängsschnitte zwischen zwei Deckgläschen langsam auf ein Mehrfaches ihres Durchmessers gequollen und durch wiederholtes leichtes Aufdrücken des oberen Deckgläschens, z. B. mit Hilfe eines Glasstabes, breitgepreßt. Dabei lösen sich von der Faser mehr oder weniger feinste Schichten oder Fäserchen ab, von denen sich ein Teil für die Ü.M.-Untersuchung als geeignet erweist. Die auf diese Weise erhaltenen dünnsten Objekte werden durch Nachwaschen mit Wasser vom Kuoxam befreit und nach Abheben des Deckgläschens, an dem sie gewöhnlich anhaften, vorsichtig mit einer feinen Glasspitze davon abgelöst, u. U. unter Verwendung stark verdünnter Natronlauge, worauf sie nach weiterem Auswaschen und Verdunsten des Wassers sehr schnell austrocknen. Man kann auch das Wasser durch Alkohol verdrängen und dann die Objekte trocknen lassen, wodurch ein zu starkes Anhaften der Schichten an der Glasoberfläche vermieden wird. Die getrockneten Präparate werden mit einer feinen Glasspitze auf die Objektträgerblende so gebracht, daß die Stelle, die man untersuchen möchte, über die Blendenöffnung (0,1 mm Dmr.) zu liegen kommt, darauf wird das Präparat an einzelnen Stellen mit etwas Zaponlack auf der Blende festgekittet, um ein Abfallen oder Abfliegen infolge elektrischer Aufladung zu verhindern. Bei sehr feinen Schichten ist es oft von Vorteil, die Präparate in nassem Zustand auf die Blende zu bringen und in einem Tropfen Wasser aufzutrocknen zu lassen.

Alle diese Handhabungen, die Geduld und Fingerfertigkeit erfordern, sich aber bei einiger Übung gut durchführen lassen, erfolgen unter ständiger Lupen- oder Mikroskopbeobachtung. Man

¹⁾ Kurze Vorveröffentlichung; E. Kuhn, Melland Textilber. 22, 249 [1941].

²⁾ W. Jergin, Protoplasma 32, 116 [1939].

³⁾ Kolloid-Z. 92, 276 [1940].

⁴⁾ Ebenda 93, 163 [1940].

⁵⁾ Jontgens Kunstseide u. Zellwolle 23, 76 [1941].

⁶⁾ Kolloid-Z. 98, 7 [1941].

⁷⁾ Ebenda 97, 36 [1941].

⁸⁾ Z. physik. Chem., Abt. B 49, 64 [1941].

⁹⁾ P. Lenard u. A. Becker, Hdb. d. Exp. Phys., Bd. 14.