

DIE CHEMIE

(Angew. Chemie, Neue Folge)

55. Jahrgang, Nr. 25/26, Seiten 195—210, 20. Juni 1942

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 Malariatherapie 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 Mittelmeeräinder entfallen. Die bedeutendsten Herde der Seuche befinden sich in Ostasien, vor allem in China und Indien, mit annähernd je 1 Mio. Leprösen, 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 Lepröse 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 wurde⁴⁾. Auch in den von den Japanern jetzt erobteten Gebieten wird zur Ausrottung des Aussatzes noch viel zu tun s. in.

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 Trocken gewichtes beträgt⁵⁾.

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

Es erscheint möglich, daß Ernährungsbedingungen für den Ausbruch der Krankheit bedeutsam sind. So wurde auf Grund von Versuchen an Ratten angenommen, daß die Inkubationszeit bei einer Nahrung, die arm an Vitamin B₁ ist, verkürzt sein dürfte⁶⁾; auch wurde ein ätiologischer Zusammenhang zwischen B₁-Mangel und Nerven-

* Vorgetragen zur Westdeutschen Vortragsveranstaltung am 2. Mai 1942 in Straßburg.
1) E. Gehr, Dtsch. med. Wschr. **68**, 691 [1940]; Dtsch. Tropenmed. Z. **45**, 353, 385, 673, 721 [1941].

2) P. Medzer u. P. Jordan, Dtsch. Tropenmed. Z. **45**, 237 [1941]; Münchener Med. Wschr. **89**, 241 [1942].

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

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

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

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 Arazeen, insbes. Colocasia antiquorum und Xanthosoma atrovirens sowie Alocasia-Arten in Frage. Z. B. werden in Ostindien die stärkeren Wurzelstücke 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 Nebennierenenschwäche 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. Oberdörffer¹⁰⁾ 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 Ein geborenen 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 Chaulmoograsäure (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 Chaulmoograsäure enthalten die für die Lepratherapie angewandten Pflanzenöle in geringerer Menge niedrigere Homologe, ferner die höher ungesättigte Gorlisäure 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 Chaulmoograsäure. Es wäre zu prüfen, ob etwa die Gorlisäure einen höheren therapeutischen Wert besitzt als die einfach ungesättigten Cycloalkylfettsäuren.

7) E. Keil, Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. **43**, 395 [1939]; E. Günther, Dtsch. med. Wschr. **65**, 1346 [1939].

8) Naturwiss. **28**, 379 [1940]; mit E. Gehr, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **122**, 472 [1940]; E. Gehr, Dtsch. med. Wschr. **68**, 715 [1940].

9) M. Oberdörfer, Dermatol. Wschr. **109**, 52, 1407 [1939].

10) Giede, Dtsch. med. Wschr. **68**, 437 [1940]; E. Gehr, Dtsch. Tropenmed. Z. **45**, 353, 385 [1941].

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

) Siehe dazu von neueren Arbeiten E. Günther, Münchener med. Wschr. **87, 959 [1940].

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

$\text{--}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$	Summenformel	Bezeichnung
n = 0	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$	Aleprolsäure
n = 1	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$	Δ^2 -Cyclopentenylessigsäure
n = 4	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$	Alepre-säure (Carpotrochinsäure)
n = 5	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$	Carpotroctinsäure
n = 6	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$	Aleprylsäure
n = 8	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$	Aleprasäure
n = 10	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$	Hydnohydronapussäure
n = 11	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$	Homohydronapussäure
n = 12	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$	Chaulmoogra-säure
n = 13	$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2$	Homochaulmoogra-säure
n = 14	$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$	Chaulmooglycinsäure
$\text{--}(\text{CH}_2)_6\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$		Gorlsäure (1^α -Hydroxybutyric acid)

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 -Cyclopentenylessigsäure¹²⁾ 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 Cyclopentenylessigsäure — als zentral wirksame Gifte, die an Warmblütern 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 Chaulmoogra 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 bestimmt Margarine hervorgerufen wurden. Zur Herstellung dieses Kunstfettes war das hydnoarpus- und chaulmoorasäurehaltige Öl aus den Samen von Hydnocarpus venenosus mit verwendet worden¹⁴⁾.

Die Chaulmoogatherapie erstreckt sich häufig über Monate und Jahre. Als Erfolge werden bezeichnet¹⁵⁾: Vernarbung der Lepromatknoten, 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 Aufgaben¹⁵⁾.

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 Sapotoxine 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,

¹¹⁾ Nach H. Schloßberger in Hoffter: 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 A. Burschies, Arch. Pharmaz., Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **279**, 45 [1941].

¹³⁾ Hoppe-Seyler's. Z. physiol. Chem. **258**, 85 [1938].

¹⁴⁾ Zit. nach Hoffter: Handbuch d. exp. Pharmakologie, I, S. 870, 1923.

¹⁵⁾ Vgl. dazu M. Oberdörffer: Über Leprabekämpfung, 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 des Vogelmodells und der Hämoprotozooninfektion der Reitlinien die synthetischen Malariamittel Plasmochin, Atebrin und Certina 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.

die Rattenlepra, die auf weiße Ratten (und Mäuse) übertragen werden kann. Sie wird durch den Bacillus Stefansky hervorgerufen, der dem Hansen-Bacillus recht nah 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.

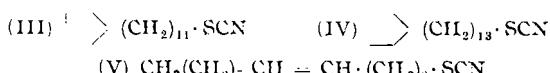
Manchmal gelingt es, durch Reagensglasversuche mit lebenden Bacillen eine Spur zu finden, welche die Darstellung eines brauchbaren Heilmittels erleichtert. Auch in dieser Richtung liegen die Verhältnisse bei der Lepra ungünstig. Man kann zwar auf Nährböden aus menschlichen Lepromen ein säurefestes Stäbchen 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 Alkalosalze der Hydnocarpus- und Chaulmoorasäure 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 Größeordnung wie die Chaulmoorasäure solche Säuren, welche 15 bis 18 Kohlenstoffatome enthalten.

Im Tierversuch (Rattenlepra) lassen die Ester der Chaulmoografettsäuren — auch die in der Humantherapie eingebrachten 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 Hydnoaryl- und Chaulmooglylkohol ableiten, nämlich deren Thiocyanwasserstoffäureester, das Hydnoarylthiokohol (III) und das Chaulmooglylkohol (IV)²²⁾. Diesen kommt in seiner therapeutischen Wirkung das Oleylrhodanid (V) gleich; das damit rauhisonere Elaidylrhodanid (V) wirkt etwas schwächer, während gesättigte Alkylrhodanide ((Dihydrochaulmooglylkohol, Cetylrhodanid, Undecylrhodanid) oder höher ungesättigte (Linolylrhodanid) weniger bzw. nicht wirksam sind.



Nach der Behandlung mit Hydnoaryl-, Chaulmooglyl- 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 Lepratieren mit partiell jodiertem Chaulmooglyl- oder Oleylrhodanid mit einem Gehalt von 1,5–5% Jod war deutliche Verzögerung des Kuotonwachstums sowie teilweise Einschmelzung der Lepraknoten erkennbar, und diese Produkte erwiesen sich in einer Olivenölverdünnung 1:10 auch subcutan recht gut verträglich.

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

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

²⁰⁾ Th. Wagner-Jauregg, diese Zeitschr. **51**, 18 [1938]; Arb. staatl. Inst. exp. Therap. Forschungsinst. Chemoth. 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 J. 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. Hippchen, J. prakt. Chem. (N. F.) **155**, 216, **156**, 260 [1940].

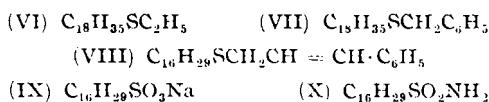
lich²³). Es wird Aufgabe der weiteren Forschung sein, von der erreichten Basis aus noch bessere Präparate zu entwickeln.

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 Empfindlichkeitschwelle 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% Lautyrlrhodanid 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 Chemiotherapie 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 Chaulmoogsäure und ihrem Dihydroderivat noch nicht einmal, ob sie im tierischen Organismus vollständig verbraunt oder in unveränderter Form abgelagert wird²⁶). Vielleicht wird der Chaulmoogrylalkohol zur Chaulmoogsäure 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 Hydno- carpyl- oder Chaulmoogrylrhodanid, zeigt, daß das Alkyl allein für die Wirksamkeit nicht ausschlaggebend ist, doch scheint ein Gehalt von 16—18 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung Voraussetzung 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. Baumann*²⁸), 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: $RSCN \rightarrow RSH + HCN$. Tatsächlich haben *W. F. von Oettingen, W. C. Hueper u. W. Deichmann-Gruebler*²⁹) gefunden, daß sich bei Verabreichung toxischer Mengen von Alkylrhodaniden Vergiftungsscheinungen 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 Hydnoacryl-thiocinnamyläther (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: $RSCN \rightarrow RSO_3H$. Hydnoacrylsulfosäures Natrium (IX) erwies sich als unwirksam; infolge seiner Wasserlöslichkeit wird es wahrscheinlich aus den Zellen und Geweben zu rasch ausgeschwemmt. Dagegen zeigt das Hydnoacryl-sulfonamid (X) eine, wenn auch geringe Wirkung.

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

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. **258**, 58 [1938].

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

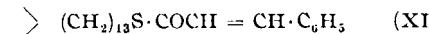
²⁸) *G. Lockemann, W. Ulrich u. K. Heicken*, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **111**, 387 [1930], **120**, 1 [1937]; *E. Baumann*, Klin. Wschr. **18**, 430 [1937], **17**, 382 [1938]; *E. Haider*, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **120**, 663 [1938].

²⁹) *Th. Wagner-Jauregg, Th. Lennartz u. H. Hippchen*, unveröffentlicht.

³⁰) Unveröffentlichte Befunde von C. Scholten.

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 Zintsäureester des Chaulmoogrylthiols (XI)³²) keine antileprösen Eigenschaften besitzen.

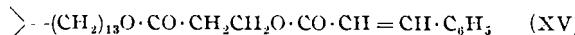
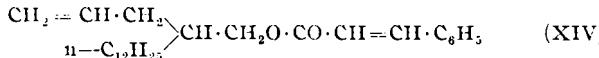
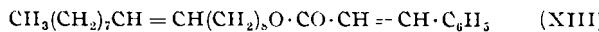
Von besonderem Interesse ist, daß das schwefelfreie Sauerstoffanalogon der letztgenannten Substanz, das Chaulmoogrylcinnamat (XII) (Zintsäureester des Chaulmoogrylalkohols)³³)



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

Außer den angeführten Derivaten höherer Mercaptane könnten wohl auch Abkömmlinge des Cholesterins für die Leprabehandlung 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 Zintsäureester des Cholesterins eine gewisse Hemmung der Lepromentwicklung, das Ergosterylcinnamat (Zintsäureester des Ergosterins) ist wirkungslos. Auch in diesem Fall macht sich die Einführung von Schwefel ungünstig bemerkbar: das Thiocholesterol, sein Zintsäure- und sein Chaulmoograsäureester³⁶) beeinflussen die Rattenlepra nur in sehr geringem Maße. Unwirksam ist auch das Cholesterylrhodanid.

Die Zintsäure spielte früher auch in der Therapie der Tuberkulose eine Rolle; die Entwicklung der Leprone bei Rattenlepra wird außer durch die bereits erwähnten Zintsäureester des Cholesterins und Chaulmoogrylalkohols noch durch andere Cinnamoylderivate höherer Alkohole, z. B. die Zintsäureester des Oleylalkohols³⁷) (XIII) und des β -Allyl- β -lauryl-äthanols³⁸) (XIV) sowie den Cinnamoylglykolsäure-chaulmoogylester (XV)³⁷) gehemmt:



Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich zur Behandlung der Rattenlepra die den Chaulmoogra-Alkyl-Rest tragenden Chaulmoogryl- (bzw. Hydnoacryl-) Derivate besser bewährt haben als die früher angewandten Chaulmoograsäure- (Chaulmoogryl- bzw. Hydnoacryloyl-) 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 lipoide 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. Bergmann*³⁹) Beachtung. Diese Autoren geben an, daß Azofarbstoffe, die sich von Benzolazonaphthaliminen ableiten, an leprainfizierten syrischen Hamstern wie auch an Tuberkulose-Meerschweinchen eine gewisse Heilwirkung entfalten. Besonders hervorgehoben

³²) *R. Voigt*, unveröffentlicht.

³³) Brit. Pat. 369062 d, Welcome Foundation v. 13, 5, 1931; *K. Burschikis*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1855 [1938].

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

³⁵) *D. R. P. 590594 v. 7, 5, 1934 (M. Bockmühl u. Knoll).*

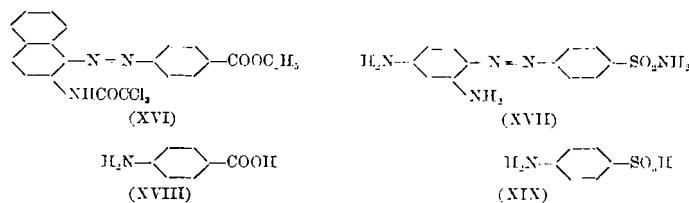
³⁶) *Th. Wagner-Jauregg u. Th. Lennartz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 27 [1941].

³⁷) Präparat von *K. Burschikis*.

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')-benzoësäure-(4')-äthylesters:



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

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 im Tierversuch eine Wirkung erkennen lassen, an Leprösen auszuprobieren. Nur so wird es möglich sein, festzustellen, ob das Tiereperiment 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, Reichsam 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 Ultraviolett-Mikroskops 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 $8,35 \cdot 10,3 \cdot 7,9$ 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. Ruska³⁾ und H. Ruska u. M. Kretschmer⁴⁾ 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. Jentzen⁵⁾ werden einige Ü.M.-Aufnahmen besprochen, die H. Mahl von Papierzellstoff und verschiedenen Zellwollen gewonnen hat, die zur Erzielung dünner Schichten in der Kugelmühle bzw. im Porzellannörser 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. Mahl⁶⁾ 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. Schiebold⁷⁾.

K. Heß, H. Kießig u. J. Gundermann⁸⁾ bringen im Zusammenhang mit ihren Untersuchungen über Vermahlungsvorgänge bei

Cellulose ebenfalls Bilder von vermahlemem 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 aufänglich 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 Materie⁹⁾ 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 Deckgläschern 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 splittern 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 (Kuoxan) benutzt, um die für die Ü.M.-Aufnahmen erforderlichen dünnen Schichten zu gewinnen. Zu diesem Zweck werden ganze Fasern oder auch Faserlängsschnitte zwischen zwei Deckgläschern 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 Faserchen ab, von denen sich ein Teil für die Ü.M.-Untersuchung als geeignet erweist. Die auf diese Weise erhaltenen dünnen Objekte werden durch Nachwaschen mit Wasser vom Kuoxan 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 Durch.) 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⁾ P. Lenard u. A. Becker, Jb. d. Exp. Phys., Bd. 14.

²⁾ Kurze Vorveröffentlichung; E. Kuhn, Metall und Textilber. 22, 249 [1941].
³⁾ W. Wergin, Protoplasma 32, 116 [1939].
⁴⁾ Kolloid-Z. 92, 276 [1940].
⁵⁾ J. Jentzen, Z. physik. Chem., Abt. B 49, 64 [1941].
⁶⁾ Kolloid-Z. 96, 7 [1941].
⁷⁾ Ebenda 97, 30 [1941].
⁸⁾ Z. physik. Chem., Abt. B 49, 64 [1941].