

Die zweite, nicht unwesentliche Verbesserung des Dynamits war die Beseitigung der leichten Gefrierbarkeit, die die Anzahl der Schießunfälle wesentlich herabsetzte. Nach einer englischen Unfallstatistik von 1903 sind 87% aller Unfälle in der kalten Jahreszeit entstanden und hingen mit dem hohen Gefrierpunkt des Nitroglycerins von  $+ 13^{\circ}$  zusammen. Gefrorenes Dynamit ist eine steinharte Masse, die im teilweise aufgetauten Zustand besonders reibungs- und schlagempfindlich ist und deshalb vor der Verwendung vorsichtig in einem Wasserbad aufgetaut werden mußte. Dieses geschah oft nicht mit der nötigen Sorgfalt, und mancher Schießmeister mußte seinen Leichtsinn oder Unverstand mit dem Leben bezahlen. Wenn auch die Erniedrigung des Gefrierpunktes von Nitroglycerin durch Zusatz von anderen Stoffen, z. B. Dinitroglycerin, aromatischen Nitroverbindungen u. a., schon lange bekannt war, so scheiterte die Einführung schwergefrierbarer Dynamite an der Kostenfrage oder an der Verschlechterung der sprengtechnischen Eigenschaften. 1904 führte *Naoum* das an sich bekannte Dinitrochlorhydrin in die Praxis ein und konnte seine Herstellung so rationell und sicher gestalten, daß es bis etwa 1930 praktisch der einzige Stoff war, um Dynamit durch Ersatz von 25–30% des vorhandenen Nitroglycerins schwer gefrierbar zu machen, ohne daß seine Wirkung hierdurch nennenswert abgeschwächt worden wäre. Daneben ergab sich noch ein zweiter wesentlicher Vorteil bei Anwendung größerer Mengen Dinitrochlorhydrin in gelatinösen Sprengstoffen. Ihre Handhabungssicherheit wurde nämlich so groß, daß sie als Stückgut auf der Bahn versandt werden können,

während Dynamit nicht mit anderen Gütern in einen Waggon zusammengeladen werden darf.

Schon während des ersten Weltkrieges erwuchs dem Dinitrochlorhydrin, dank der Arbeiten *Naoums*, ein ernsthafter Konkurrent im Nitroglykol, das jedoch aus preislichen Gründen erst 1930 das Dinitrochlorhydrin endgültig verdrängen konnte und heute ein Bestandteil fast aller Sprengstoffe ist. Das Gelatine-Donarit oder Ammon-Gelit, das bis zu 30% Nitroglykol enthält, ist heute der gelatinöse Gesteinssprengstoff hoher Brisanz, der das Dynamit fast vollständig verdrängt hat.

Wenn man bedenkt, daß an der Gewinnung einer Tonne Kohle, Erz oder Gestein, die geballte Kraft von 50–200 g Sprengstoff mitwirken muß und nicht durch Maschinenkraft ersetzt werden kann, erkennt man die Bedeutung dieser scheinbar nur im Kriege wichtigen Industrie und kann verstehen, daß *Naoum* die Erforschung dieser konzentrierten Energie und ihre sichere Lenkung in bestimmte Bahnen als Lebensaufgabe reizvoll genug fand. Seine Erkenntnisse hat er in den beiden Büchern: Nitroglycerin und Nitroglycerinsprengstoffe (Verlag Julius Springer, 1924) und Schieß- und Sprengstoffe (Verlag Theodor Steinkopff, 1927) sowie zahlreichen Veröffentlichungen in Sammelwerken und Fachzeitschriften niedergelegt. Möge seine letzte Arbeit für die Chemische Technologie von *Weingärtner* und *Winnacker* das sein, als was er sie selbst bezeichnet hat, als ein Vermächtnis seiner wissenschaftlichen Erkenntnisse an die nachfolgende Generation!

A. Berthmann

[A 344]

## Die Chemotherapie der Tuberkulose

Von Direktor Dr. F. MIETZSCH, Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld

Es wird eine ausführliche Übersicht über die Erfolge bei der chemotherapeutischen Bekämpfung der Tuberkulose gegeben. Neben dem Streptomycin und dem Dihydrostreptomycin haben sich besonders Thiosemicarbazone (Conteben) und p-Aminosalicylsäure für verschiedene Arten der Tuberkulose als geeignet erwiesen. Ihre Kombination in den verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten ergibt zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten. Zahlreiche weitere Präparate wurden zur Klärung der Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkung untersucht.

Die Tuberkulose ist nach Beendigung des zweiten Weltkrieges bemerkenswert gestiegen. In erster Linie waren davon die Länder betroffen, die ungenügenden Ernährungsverhältnissen unterworfen waren. Aber auch in Ländern mit ausreichender Ernährung, wie in der Schweiz, ist eine solche Zunahme zu verzeichnen. Zu den älteren Methoden der Tuberkuloseverhütung (*Calmette*-Impfung) und Behandlung (durch chirurgische Eingriffe und allgemein-fürsorgereise Maßnahmen) ist in den letzten Jahren die Chemotherapie hinzugetreten, die sich nach ihren großen Erfolgen gegenüber anderen bakteriellen Infektionen und nach früheren im ganzen wenig befriedigenden Anläufen erneut des Tuberkuloseproblems angenommen hat und als zusätzliche Maßnahme zu den älteren bewährten Methoden nicht mehr wegzudenken ist.

### Nährböden und Testmethoden

Der späte Erfolg einer Chemotherapie der Tuberkulose ist nicht zuletzt durch die besonderen Schwierigkeiten zu erklären, die einer den klinischen Befunden entsprechenden Auswertung neuer chemischer Stoffe im Plattenversuch und am lebenden Tier gerade bei dieser Infektion entgegenstehen. Für die Züchtung der Tuberkelbazillen sind Spezialnährböden notwendig, da die meisten Tuberkulosestämme auf den üblichen Bakteriennährböden nicht wachsen. Hierbei können rein synthetische Nährböden, wie der nach *Lockemann*, in denen neben anorganischen Salzen nur Asparagin und Alanin als Aminosäuren zugesetzt sind, oder Eier-haltige Nährböden nach *Hohn* oder Caseinhydrolysat-haltige Nährböden nach *Dubos*, denen außerdem das amerikanische Netzmittel Tween 80 zugesetzt ist, verwendet werden. Die Nährböden können flüssig oder fest sein, sie können mit dem Typ *humanus*, dem Typ *bovinus* oder dem Typ *gallinaceus* beimpft werden. Die zu testenden chemischen Stoffe können entweder fest oder gelöst zugegeben werden. Hiernach und nach dem flüssigen oder festen Zustand des Nährbodens richtet sich die Gleichmäßigkeit der Verteilung des chemischen Stoffes; den natürlichen Verhältnissen bei der Tabletteneinnahme

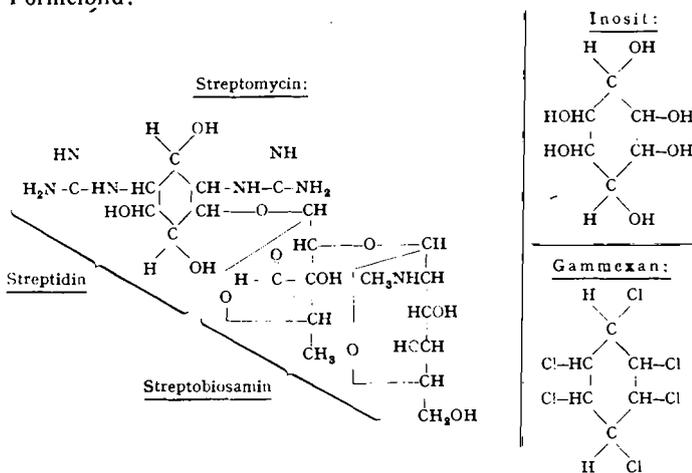
kommt am meisten die Zugabe in Pulverform nahe. Der tuberkulostatische Effekt der zu prüfenden Präparate ist naturgemäß um so geringer, je optimaler die Wachstumsbedingungen des Bazillus im Nährboden an sich sind. Durch Zusatz von Serum oder von bestimmten natürlich vorkommenden Stoffen wie zum Beispiel p-Aminobenzoensäure werden die Hemmungswerte der Präparate stärkstens beeinflusst. Aus all dem geht hervor, daß auf diese Weise für einen bestimmten chemischen Stoff nicht absolute Hemmwerte ermittelt werden können, sondern daß nur in der gleichen Versuchsanordnung gegen eine Standardsubstanz ausgewertet werden kann. Als solche wurde früher vielfach das salicylsäure Natrium verwendet. Eine gleiche Vielfältigkeit herrscht bei den Tierversuchen. Als Versuchstiere werden hauptsächlich Meerschweinchen (infiziert mit Typ *humanus*) und Kaninchen (infiziert mit Typ *bovinus*) verwendet. Neuerdings werden vor allem in den angelsächsischen Ländern auch Mäuse benutzt. Die Infektion der Maus verläuft viel stürmischer als die des Meerschweinchens und Kaninchens und ist deshalb auch für den Experimentator nicht ganz ungefährlich.

Ist es nun gelungen, mit Hilfe der Platten- oder Tierteste einen aussichtsreichen Stoff zu finden, so ist noch keineswegs sicher, daß er auch in der Klinik wirkt. Bei der Auffindung der heute praktisch wichtigsten Chemotherapeutika haben Glücksumstände eine große Rolle gespielt. So suchte der schwedische Forscher *Lehmann* nach Substanzen, die den spezifischen Effekt der Salicylsäure auf Tuberkelbazillen aufzuheben vermöchten, und hoffte, in der p-Aminosalicylsäure einen hierfür geeigneten Stoff zu finden. Statt aber die tuberkulostatische Wirkung der Salicylsäure aufzuheben, erwies sich die p-Aminosalicylsäure selbst als stärkstes Tuberkulostatikum. Das Streptomycin wurde in USA zuerst im Rahmen eines Chemotherapieprogramms gegen *Brucellosen* ausgetestet und dabei beiläufig die wachstums-

hemmende Wirkung auf Tbc.-Bazillen festgestellt. Auf die Erfindungsgeschichte der Thiosemicarbazone wird später noch einzugehen sein. Allen drei Fällen ist aber gemeinsam, daß die durch einen glücklichen Fingerzeig angedeuteten Möglichkeiten in ihrer Tragweite sogleich erkannt und zielbewußt weiter verfolgt wurden.

### Wirkung der Antibiotika

Ich möchte mich zunächst der Rolle der Antibiotika in der neuen Chemotherapie der Tuberkulose zuwenden. Nach der Aufdeckung des gegen Tuberkulose allerdings nicht verwendbaren Penicillins setzte eine intensive Forschungsarbeit auf dem Antibiotikagebiet ein, die zur Isolierung des Streptomycins und des Dihydrostreptomycins durch *Schatz* und *Waksman* und zur Entdeckung der Wirkung auf die Meerschweinchen-tuberkulose durch *Feldman*, *Hinshaw* und *Karlson* führte. Der aus den Kulturfiltraten von *streptomyces griseus* erhaltene Stoff ist in seiner chemischen Konstitution durch die Chemiker der amerikanischen Firma Merck aufgeklärt worden und hat folgendes Formelbild:



Durch Hydrolyse läßt sich die Streptomycinmolekel in einen basischen Anteil Streptidin und einen glycosidischen Anteil Streptobiosamin aufspalten. Das Streptidin hat verwandtschaftliche Beziehungen zum natürlich vorkommenden Inosit und zum Insekticid Gammexan. Ersetzt man im Inosit zwei Hydroxyl-Gruppen durch Guanido-Gruppen oder im Gammexan zwei Chloratome durch Guanido-Gruppen und die restlichen vier Chloratome durch Hydroxyl-Gruppen, so gelangt man in beiden Fällen zur Formel des Streptidins. Aus dem Streptobiosamin läßt sich durch weitere Hydrolyse N-Methylglucamin abspalten. Durch Hydrierung des Streptomycins läßt sich Dihydrostreptomycin erhalten. Die anfänglich sehr großen Hoffnungen, die auf das Dihydrostreptomycin insbes. in Bezug auf bessere Verträglichkeit gesetzt worden sind, scheinen sich nach den letzten Mitteilungen nicht zu bestätigen. Eine besonders charakteristische Eigenschaft des Streptomycins ist das Auftreten arzneifester Stämme nach längerer Anwendung, die in gewissem Ausmaß durch Kombination mit anderen Chemotherapeutika, wie Sulfonen, p-Aminosalicylsäure, Thiosemicarbazonen u. a. gemildert werden kann. Sein Hauptanwendungsgebiet ist die Tuberkulosemeningitis und die Miliar-tuberkulose.

Neben dem Streptomycin ist eine Reihe weiterer Antibiotika gegen Tuberkulose geprüft worden, die in Tabelle 1 zusammengestellt sind. Unter ihnen ist das von *Holland*<sup>1)</sup> untersuchte Clivocybine hervorzuheben, das in 34 h zur völligen Lyse der Tbc.-Bazillen führt, so daß nach vorheriger Gabe eine nachträgliche massive Infektion beim Meerschweinchen nicht mehr angeht. Das Licheniformin (*Callow* und *Mitarb.*)<sup>2)</sup> ist besonders aktiv, wenn es mit Sulphetrone kombiniert tuberkulösen Mäusen verabreicht wird. Über das Neomycin (*Waksman* und *Lechevalier*)<sup>3)</sup> und das in dieser Tabelle noch nicht aufgeführte Mycomycin (*Johnson* und *Burdon*)<sup>4)</sup> ist noch wenig bekannt. Beide zeigen eine hohe Aktivität gegen Tbc.-Bazillen, und zwar in vitro und in vivo. Das Mycomycin besitzt eine sehr geringe Toxizität, auch das Neomycin ist wenig toxisch.

<sup>1)</sup> C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 224, 1537 [1947].

<sup>2)</sup> Brit. J. exp. Pathol. 28, 418 [1947].

<sup>3)</sup> Science [New York] 109, 305 [1949]. <sup>4)</sup> J. Bacteriol. 54, 281 [1947].

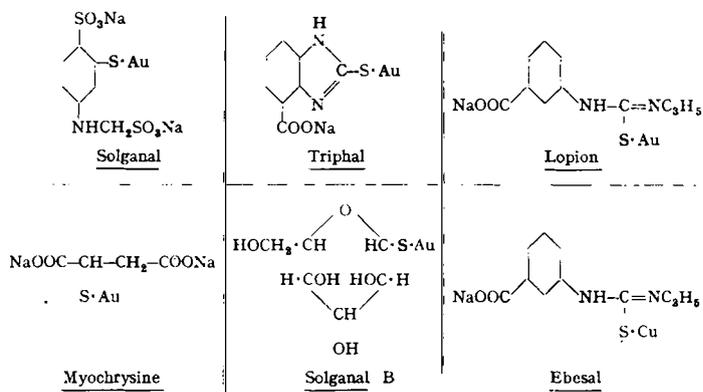
Name	Herkunft	Aktivität	
		in vitro	in vivo
Actinorubin	Actinomyces	++	—
Aureomycin	Streptom. aureofaciens	+++	Me 0 Ma 0
Cepharantin	Stephania cepharanta	—	Me +
Chloromycetin	Streptom. venezuelae	++	Ma 0
Clivocybine	C. candida	Lyse	Me + + + +
Dihydro-Streptomycin	aus Streptomycin	+++	Me + + + + Ma
Enniatin	Fusarium orthoceras	+++	—
Grisein	Streptom. griseus	++	—
Laterosporin	B. laterosporus	+++	—
Lavendulin	Actinomyces	+++	—
Licheniformin	B. licheniformis	+++	Ma + +
Lupulon	Humulus lupulus	++	Ma +
Neomycin	Streptom. gradiae Nocardia	+++ +	— Me + Ma + +
Penicillin	Penicillin notatum Pseudomonas aeruginosa	+++ +++	0 —
Subtenolin	B. subtilis	++	—
Subtilin	B. subtilis	+++	Me 0
Streptomycin II	Streptom. bikiniensis	+++	—
Streptothricin		0—+	Me 0
Streptothricin VI	Streptom. lavendulae	+++	—
Usninsäure	Cetraria islandica	+++	—

Tabelle 1 (nach Suter)

Alphabetische Zusammenstellung der Antibiotika, die in vitro und in vivo auf ihre Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen ausgetestet wurden. Bewertung der Aktivität mit + bis + + + +. Me bedeutet Versuche mit Meerschweinchen und Ma mit Mäusen.

### Synthetische Chemotherapeutika

Die ersten rein synthetischen bei Tuberkulose praktisch verwendeten Stoffe sind die Schwermetallverbindungen, insbes. des Goldes und später des Kupfers. In allen bekannt gewordenen Verbindungen ist man davon ausgegangen, das Gold bzw. das Kupfer in eine stark maskierte Form überzuführen und leicht und neutral wasserlösliche Stoffe herzustellen, die für Injektionszwecke geeignet sind.



Die Maskierung des Schwermetalls wird durch Sulfhydryl- oder Thioharnstoff-Gruppierungen erreicht. Damit finden sich Anklänge an die Thiosemicarbazone, bei denen ähnlich gebaute schwefelhaltige Komplexbildner, aber ohne eingebautes Schwermetall, Verwendung finden. Die Wasserlöslichkeit wird durch Carbonsäure- oder Sulfonsäure-Gruppen oder durch zuckerhaltige Reste erzielt. Eine Reihe der bekanntesten derartigen Verbindungen sind Solganal, Solganal B, Myochrysin, sowie Lopion und Ebesal, von denen die eine die Au-Verbindung, die andere die Cu-Verbindung ist.

### Phenolische Verbindungen

Unter den phenolischen Verbindungen haben besonders solche mit höheren Alkyl-Resten wie Hexyl- und Heptylphenole, sowie Halogenphenole wie Chlorthymol, in vitro hohe Hemmungswerte gegen Tbc.-Bazillen gezeigt. Die Unwirksamkeit in vivo ist wahrscheinlich auf ihre rasche Umwandlung in die Schwefelsäureester und die damit verbundene Entgiftung im Organismus zurückzuführen. Die vom Phenol abgeleitete Salicylsäure und ihre Halogen-Derivate wie die 3,5-Dijodsalicylsäure und deren Ester und Amide sowie das 5,5'-Dibromsalicyl haben am lebenden

Tier versagt. Erst die von dem schwedischen Forscher *Lehmann*<sup>5)</sup> zu Versuchen herangezogene p-Aminosalicylsäure hat den großen Erfolg der Phenol-Derivate in der modernen Tuberkulosechemotherapie gebracht.

Zuerst herrschte in Deutschland, veranlaßt durch eine in der Farbstoffchemie weit verbreitete Ausdrucksweise, vielfach Unklarheit über die chemische Konstitution der wirksamen Verbindung. Die farbtechnisch wichtige 5-Amino-2-oxybenzoesäure, die durch Nitrierung bzw. Azokupplung und anschließende Reduktion aus Salicylsäure entsteht, und auch eine Zeitlang von einer westdeutschen Firma als p-Aminosalicylsäure verkauft wurde, ist wertlos, während die 4-Amino-2-oxybenzoesäure, die durch die *Kolbe-Schmittsche* Reaktion aus m-Aminophenol erhältlich ist, das wertvolle Präparat darstellt. Ihre Gewinnung durch Carboxylierung des m-Aminophenols ist bereits in einem alten, aus dem Jahre 1889 stammenden Patent<sup>6)</sup> beschrieben, ohne daß dort die genaue Stellung der Substituenten angegeben war. Damit ist die p-Aminosalicylsäure zu einem patentfreien Produkt geworden; in Deutschland ist sie u. a. als *Pasalon*-Bayer, *Aminox*-Höchst, *Aminacyl*-Wander usw. im Handel.

Ebenso leicht wie die Carbonsäure-Gruppe in die Aminophenolmolekel eingeführt werden kann, ist sie auch wieder daraus zu entfernen, wobei eine gewisse Giftigkeitszunahme durch auftretendes Aminophenol festzustellen ist, ein Vorgang, der in saurer und neutraler Lösung stattfindet. Andererseits ist die p-Aminosalicylsäure in alkalischer Lösung durch Luftsauerstoff leicht oxydierbar, wobei sich die Lösungen bräunen, ohne aber merklich an Giftigkeit zuzunehmen. Es ist der Ehrgeiz der pharmazeutischen Industrie, praktisch aminophenol-freie und farblose Präparate von p-aminosalicylsaurem Natrium bzw. -Calcium zu liefern, die zur oralen Behandlung in Form von Tabletten, Dragees oder Granula in täglichen Dosen von 10–20 g, meistens 12–15 g, verwendet werden. Lösungen für Cavernenspülungen, für Einläufe und für die äußerliche Anwendung stellt man sich zweckmäßig aus den vom Fabrikanten bereits in Flaschen abgewogenen Mengen durch Auflösung mit der notwendigen Menge destillierten Wassers her.

Die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und tuberkulostatischer Wirkung in der p-Aminosalicylsäure-Reihe wurden von den verschiedensten Seiten, am eingehendsten wohl von den beiden Chemikern der Wander A.-G.

*Hirt und Hurni*<sup>7)</sup> untersucht, die nicht weniger als 116 Präparate auf Dubos-Nährböden unter Zusatz von Tween 80 prüften. Aus den von ihnen aufgestellten Tabellen siehe zunächst die der isomeren Aminooxybenzoesäuren (Tab. 2).

Aus Tabelle II geht hervor, daß keine der isomeren Verbindungen 2–6 den für 1 geltenden Hemmungswert auch nur annähernd erreicht. Durch Substitution der Amino-Gruppe mit Hilfe saurer Reste (Tab. 3) ist nur bei den unter 29, 30 und 31

PAS und Isomere		
Nr.		-log
1.		5,4
	4-Amino-2-oxybenzoesäure	5,5
	„PAS“	5,4
		5,6
2.		2,3
	5-Amino-2-oxybenzoesäure	[3,1]
3.		2,5
	3-Amino-2-oxybenzoesäure	
4.		3,3
	4-Amino-3-oxybenzoesäure	3,8
5.		3,8
	3-Amino-4-oxybenzoesäure	
6.		2,6
	2-Amino-4-oxybenzoesäure	

Tabelle 2

<sup>5)</sup> Lancet 250, 15 [1946]; Nodisk Med. 33, 140 [1947].  
<sup>6)</sup> DRP. 50835 v. 28. V. 1889 (Friedländer 2, 139 [1891]).

N-Acyl-PAS		
Nr.		-log
23.	a) Aliphatische Acylgruppe. 	2,6
		3,3
		4,5
24.	-NH-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	4,2
25.	-NH-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,8
26.		2,7
27.		4,9
28.		4,3
29.	-NH-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>	5,6
30.	-NH-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -CH <sub>3</sub>	5,2
31.	-NH-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -CH <sub>3</sub>	5,1
32.		3,8

Tabelle 3

aufgeführten höheren aliphatischen Carbonsäureresten (aus Caprinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure) ein ähnlich guter Effekt wie mit PAS selbst zu erreichen.

Schließlich sind auch bestimmte Aldehydbisulfidverbindungen (Tab. 4) etwa wie die Stammverbindung wirksam. Die

PAS-N-methylensulfosäuren		
Nr.		-log
86.		5,1
87.		5,0
88.		3,9
89.		5,5
90.		5,6
91.		5,5
92.		5,5

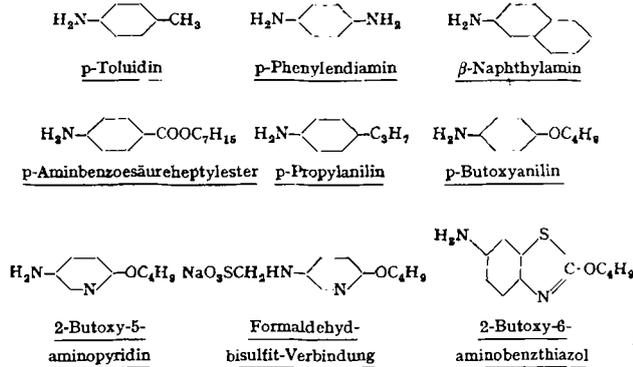
Tabelle 4

Autoren kommen zu dem Schluß, daß keine der untersuchten Verbindungen die p-Aminosalicylsäure in vitro übertrifft, daß aber die Möglichkeit besteht, daß einzelne Derivate, sei es durch verzögerte Ausscheidung oder durch selektive Adsorption an die Tuberkelbazillen, in vivo überlegen sind.

<sup>7)</sup> Helv. Chim. Acta 32, 378 [1948].

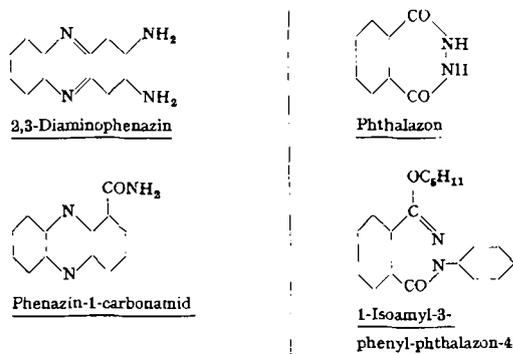
## Aromatische Amine

Die Versuche, aromatische Amine als Tbc.-Heilmittel zu verwenden, sind größtenteils nur noch von historischem Interesse.



Nach der Beobachtung des Japaners *Kuroya*<sup>8)</sup>, der die tuberkulostatische Wirksamkeit des p-Toluidins in vitro feststellte, hat besonders *Erlenmeyer*<sup>9)</sup> in Basel mit seinen zahlreichen Schülern (*Becker, Binswanger, Bloch, Blume, Brubacher, Lehr, Meyer, Noll, Sorkin, Suter* und *Vogler*) sowie *Jouin* und *Buu-Hoi*<sup>15)</sup> in Paris systematisch zahlreiche aromatische Amine durchuntersucht. In serumfreien Nährböden zeigten vorzugsweise p-substituierte Amine wie p-Phenylendiamin und β-Naphthylamin beträchtliche Hemmungswerte, kamen aber wegen ihrer toxischen Eigenschaften für weitere Versuche nicht in Betracht. p-Aminobenzoesäureester zeigten besonders dann gute Hemmungswerte, wenn sie sich von höheren Alkoholen (Propyl- bis Heptylalkohol) ableiteten. Auch bei p-Alkyl-substituierten Anilinen und bei p-Aminophenolalkyläthern waren diejenigen besonders wirksam, die Alkyl-Gruppen mit 3-7 Kohlenstoffatomen trugen. Die gleiche Regel konnte auch in der Pyridin-Reihe durch *Feinstone* und Mitarb.<sup>10)</sup> aufgestellt werden und führte zum 2-Butoxy-5-aminopyridin sowie seinen Glykosiden und Formaldehydbisulfidverbindungen. In der Benzthiazol-Reihe konnten *Freedmann* und *French*<sup>11)</sup> das gleiche Prinzip am 2-Butoxy-6-aminobenzthiazol und seinen Abkömmlingen feststellen.

Besonderes Interesse haben auch Phenazin- und Phthalazin-Derivate als tuberkulostatische Stoffe gefunden.



Bereits *Barry*<sup>12)</sup> wies auf die gute – auch in Gegenwart von Serum beständige – Hemmwirkung des 2,3-Diaminophenazins hin. Phenazin-Derivate stellen natürliche Stoffwechselprodukte von *Pyocyanus*-Kulturen dar. Die tuberkulostatische Wirksamkeit der Kulturfiltrate dieses Bakteriums, festgestellt gegenüber *Typ gallinaceus* auf *Hohnschen* Eier-Nährböden, ist dem Gehalt an Phenazin-1-carbonsäureamid zuzuschreiben. *Birkofer* und *Birkofer*<sup>13)</sup> stellten fest, daß die freie Phenazin-1-carbonsäure das Carbonsäureamid an tuberkulostatischer Wirkung noch übertrifft, während 1-Oxyphenazin und 1-Oxybromphenazin geringe Hemmwerte zeigen. Den Phenazin-Derivaten verwandt sind die von *Jouin* und *Buu-Hoi*<sup>14)</sup> bearbeiteten Phthalazin-Derivate, unter denen das Phthalazon und besonders das von *Buu-Hoi* und Mitarb.<sup>15)</sup> synthetisch hergestellte 1-Isoamyl-3-phenyl-phthalazon-4 hervorgehoben wird. Letzteres soll an Mäusen, die intravenös infiziert und subkutan behandelt wurden, deutlich stärker als Streptomycin und Dihydrostreptomycin sein.

<sup>8)</sup> Jap. J. exp. Medicine 7, 255 [1929].

<sup>9)</sup> Helv. Chim. Acta 27, 414 [1944]; 28, 1406, 1410, 1413, 1415 [1945]; 30, 539, 2058, 2063 [1947]; 31, 1975 [1948]; 32, 605, 609, 1209 [1949].

<sup>10)</sup> Proc. Soc. exp. Biol. Med. 63, 153 [1946]; J. Pharmacol. 89, 153 [1947].

<sup>11)</sup> Proc. Soc. exp. Biol. Med. 66, 362 [1947].

<sup>12)</sup> Nature [London] 162, 622 [1948].

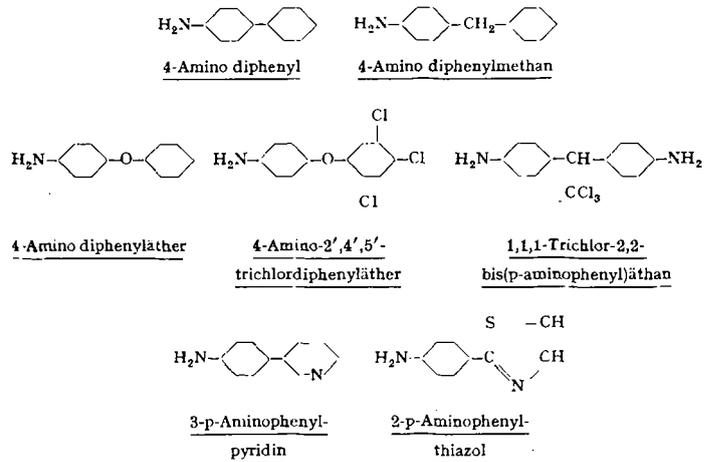
<sup>13)</sup> Naturwiss. 36, 92 [1948].

<sup>14)</sup> Ann. Inst. Pasteur 72, 530 [1946].

<sup>15)</sup> C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 228, 2037 [1949].

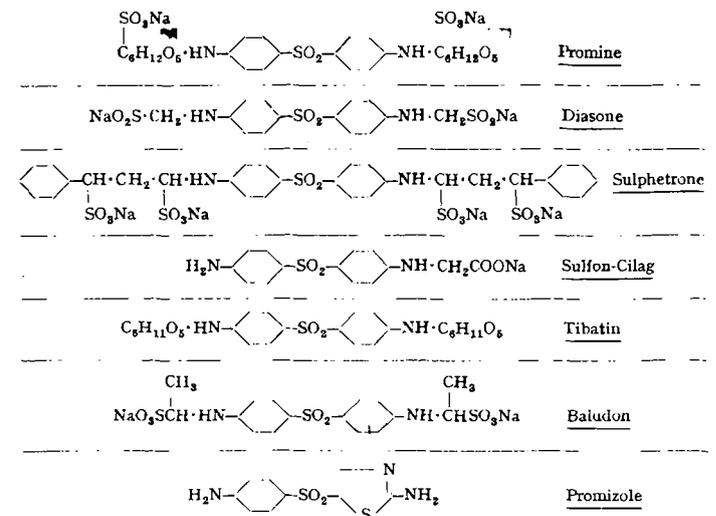
## Zweikernige Amine

Unter den zweikernigen Aminen wurde insbes. 4-Aminodiphenyl, 4-Aminodiphenylmethan und 4-Aminodiphenyläther durch *Erlenmeyer* und seine Schüler<sup>9)</sup> studiert.



Unter den 4-Aminodiphenyläthern zeichnete sich nach den Untersuchungen von *Barry, O'Rourke* und *Twomey*<sup>16)</sup> der 4-Amino-2',4',5'-trichlordiphenyläther durch besondere Wirkung aus. Das dem Insektizid DDT verwandte 1,1,1-Trichlor-2,2-bis(p-aminophenyl)-äthan wurde durch *Kirkwood, Phillip* und *McRoy*<sup>17)</sup> untersucht. Durch Ersatz eines Benzol-Kernes im 4-Aminodiphenyl durch einen heterocyclischen Ring gelangten *Erlenmeyer* und Mitarb.<sup>9)</sup> auch zum 3-p-Aminophenylpyridin und den verschiedenen p-Aminophenylthiazolen, die sich vom Sulfathiazol nur durch Auslassung der Sulfonamid-Gruppe unterscheiden. Die tuberkulostatische Wirkung aller dieser Verbindungen ging im allgemeinen bereits verloren, wenn den rein synthetischen Nährböden Serum zugesetzt wurde. Die sodann noch wirksam verbleibenden Stoffe verloren im vivo-Versuch mehr oder weniger an Wirkung.

Unter den zweikernigen Aminen wurden besonders eingehend Diaminodiphenylsulfon-Verbindungen als Tbc.-Mittel in Amerika geprüft.



Diese Tatsache wird verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß zum damaligen Zeitpunkt Sulfone als Chemotherapeutika gegenüber anderen Infektionen im Mittelpunkt des Interesses standen. Das erste Präparat dieser Art war das Promine. Ihm folgten später das Diasone und das Sulphetrone. Neuerdings ist noch das Sulfon-Cilag hinzugekommen. Allen bisher genannten Präparaten ist gemeinsam, daß in ihnen das schwer lösliche und in größeren Dosen nicht gut allgemein verträgliche Diaminodiphenylsulfon in eine besser verträgliche und gut wasserlösliche Form übergeführt wird, wie sie z. B. auch in den

<sup>16)</sup> Nature [London] 160, 800 [1947].

<sup>17)</sup> J. Amer. Chem. Soc. 68, 2405 [1946]; s. a. *Burger* u. a. ebenda 67, 1416 [1945]; 68, 1725, 2400 [1946].

Bayer-Präparaten Tibatin und Baludon vorliegt. Außerhalb dieses Komplexes steht das in Wasser unlösliche Promizole, ein dem 4,4'-Diaminodiphenylsulfon verwandtes Produkt, in dem ein Benzol-Ring durch einen Thiazol-Ring ersetzt ist. Nach amerikanischen Untersuchungen sollen alle diese Verbindungen gegen Meerschweinchen-Tuberkulose gut wirksam sein, ein Befund, der aber in der Versuchsanordnung von *Domagk* nicht bestätigt werden konnte. Die Bedeutung der Sulfon-Derivate liegt heute in der kombinierten Anwendung zusammen mit Streptomycin und in der Therapie der Lepra, deren Erreger bekanntlich dem Tuberkelbazillus morphologisch nahesteht. Die klinischen Untersuchungen von *Cochrane*<sup>17a)</sup> und *Lowe*<sup>18)</sup> in Südamerika haben aber gezeigt, daß eine erfolgreiche Leprabehandlung auch bereits mit dem billigen Stammkörper der Reihe, dem 4,4'-Diaminodiphenylsulfon selbst durchgeführt werden kann, wenn man nur genügend kleine und damit unschädliche Dosen (3×0,1 g täglich über viele Monate) verabreicht.

### Thiosemicarbazone

Unsere Untersuchungen in Elberfeld, die zur Auffindung der Thiosemicarbazone führten, nahmen ihren Ausgang von den Sulfonamiden. Unter den vielen Sulfonamiden, die die Elberfelder Chemiker im Laufe der Zeit Prof. *Domagk* zur Verfügung gestellt hatten, ließen allein die Sulfathiazole und Sulfathiodiazole nicht nur eine gute in vitro-, sondern auch in vivo-Wirkung gegen Tuberkulose erkennen (Tab. 5). Die Herstellung

Versuch vom 17. 2. 1945

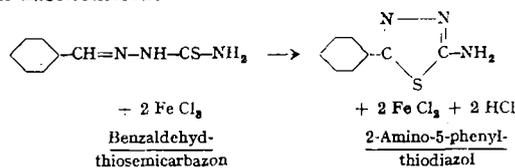
Typus humanus		
Tibatin	1:5000	keine Hemmung
Debenal	1:5000	Spur-Hemmung
Eleudron	1:5000	vollkommene Hemmung
Globucid	1:5000	vollkommene Hemmung
Typus bovinus		
Tibatin	1:5000	keine Hemmung
Debenal	1:5000	Spur-Hemmung
Eleudron	1:5000	vollkommene Hemmung
Globucid	1:5000	vollkommene Hemmung

	1:3000 Ablesung				1:10000 Ablesung			
	6. 9.	13. 9.	20. 9.	27. 9.	6. 9.	13. 9.	20. 9.	27. 9.
Prontalbin	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Sulfa- pyridin	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Badional	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Marbadal	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Eleudron	0	0	0	0	0	0	0	+

Tabelle 5 (nach *Domagk*)

Zeichenerklärung: +++ üppiges Wachstum; ++ mäßiges Wachstum; 0 - kein Wachstum

der Sulfathiodiazole, die 1941 von uns im Hinblick auf eine mögliche technische Ausführung bearbeitet wurde, geht von Amino-thiodiazolen aus, die ihrerseits auf zwei Wegen, entweder durch Umsetzung von Säurechloriden mit Thiosemicarbazid nach *Freund* und *Meinecke*<sup>19)</sup>, oder durch Dehydrierung von Thiosemicarbazonen nach *Young* und *Eyre*<sup>20)</sup> geschieht. Die letztgenannten Autoren beschrieben die Umwandlung des Benzaldehyd-thiosemicarbazons in das 2-Amino-5-phenylthiodiazol mit Hilfe von Eisenchlorid:

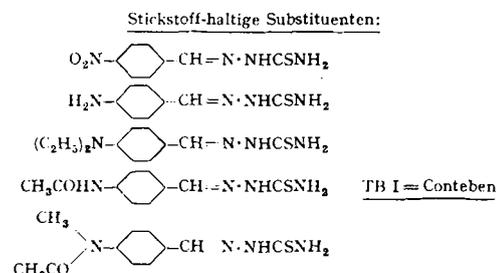


Es ist das besondere Verdienst von Dr. *Behnisch*, nicht nur die Endprodukte, die Sulfathiodiazole selbst, sondern auch alle Zwischenprodukte dieser Synthesen Prof. *Domagk* zur chemotherapeutischen Untersuchung gegeben zu haben, denn auf diese Weise ist es möglich geworden, die hohe tuberkulostatische Wirkung des Benzaldehyd-thiosemicarbazons, zunächst in vitro, zu erkennen. Diese Erkenntnis hat sodann zu einer systematischen

Durcharbeitung der Thiosemicarbazone geführt, zu der sich *Behnisch*, *Mietzsch* und *Schmidt*, von verschiedenen Seiten her kommend, gemeinsam vereinigten. Leider konnten infolge der zeitbedingten Verhältnisse in den letzten Kriegsjahren die Tierversuche nicht im gewünschten Maße gefördert werden. Sie wurden hauptsächlich bei Wiederaufnahme der Forschungsarbeit nach Kriegsende durchgeführt.

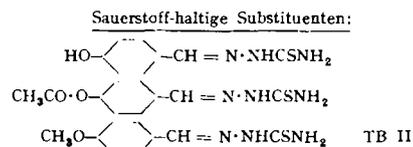
Ausgehend vom Benzaldehyd-thiosemicarbazon versuchten wir durch systematische Einführung von Substituenten in den Benzolkern Einblick in Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung zu erlangen. Unter den vorzugsweise in p-Stellung eingeführten Substituenten haben sich besonders vier Gruppen, nämlich die stickstoff-, sauerstoff-, schwefel- und carboxylhaltigen Gruppen als wertvoll erwiesen. Von jeder dieser vier Gruppen wurde ein typischer, gut wirksamer Vertreter ausgewählt und in die klinische Prüfung gegeben. Außerdem wurde auch ein Vertreter eines Reduktionsproduktes der Thiosemicarbazone klinisch untersucht.

Unter den stickstoffhaltigen Substituenten



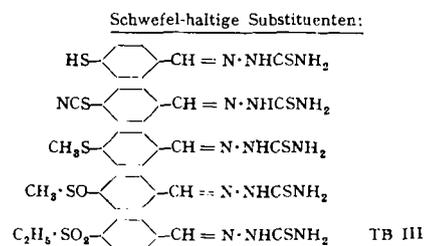
wurden Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Acylamino- und Alkylacylamino-Verbindungen geprüft. Unter ihnen haben sich besonders die Nitro- und Acylamino-Verbindungen als wertvoll erwiesen; das von *Schmidt* hergestellte p-Acetylamino-benzaldehyd-thiosemicarbazon ist als TB I, später Conteben, der bisher hervorragendste Vertreter der gesamten Thiosemicarbazon-Reihe geworden. Die freie Amino-Verbindung ist bemerkenswert schwächer wirksam und auch verhältnismäßig leicht zersetzlich, die Diäthylamino-Verbindung ist gut wirksam, führt aber, ähnlich wie das von bestimmten Sulfonamiden her bekannt ist, zu Auskristallisationen in den Nierenkanälchen.

Unter den sauerstoffhaltigen Substituenten



sind vor allem Oxy-, Acyloxy- und Alkoxy-Verbindungen geprüft worden. Auch hier hat die freie Oxy-Verbindung die verhältnismäßig geringste Wirkung gezeigt und wird durch die Acyloxy- und Alkoxy-Verbindungen wesentlich übertroffen. Der im klinischen Versuch geprüfte Vertreter dieser Reihe ist das p-Methoxy-benzaldehyd-thiosemicarbazon oder TB II, das sich am Menschen als schwächer im Vergleich zu Conteben erwiesen hat.

Die schwefelhaltigen Substituenten wurden in der Hauptsache durch Mercapto-, Rhodan-, Alkylmercapto-, Alkylsulfoxyd- und Alkylsulfon-Gruppen vertreten.



Aus dieser Reihe haben sich besonders die Alkylmercapto- und Alkylsulfon-Gruppen günstig hervorgehoben. Der für die Klinik ausgewählte Repräsentant ist das p-Äthylsulfon-benzaldehyd-thiosemicarbazon oder TB III, das sich – ohne daß bisher abschließende Urteile vorliegen – am Menschen ähnlich wirksam wie Conteben erwiesen hat.

<sup>17a)</sup> Brit. Med. J. 1947, II, 110.

<sup>18)</sup> Lancet 268, 145 [1950].

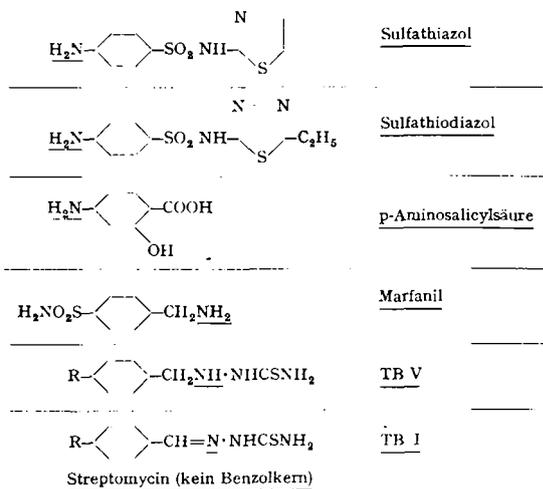
<sup>19)</sup> Ber. dtsh. Chem. Ges. 29, 2514 [1896].

<sup>20)</sup> J. Chem. Soc. [London] 79, 58 [1901].



## Wirkung der neuen Chemotherapeutika

Bezüglich der Wirkungsweise lassen sich die neuen Chemotherapeutika auf Grund ihres Verhaltens gegenüber der als Stoffwechselprodukt der Bakterien auftretenden p-Aminobenzoesäure in zwei große Gruppen einteilen.



Ebenso wie die gegen Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken usw. angewandten Heilmittel lassen sich auch die Tuberkulose-Heilmittel, sofern ihre Wirkung grundsätzlich auf der Anwesenheit einer freien, unmittelbar mit dem Benzolkern verbundenen Amino-Gruppe beruht, also die Sulfathiazole, Sulfathiodiazole und die p-Aminosalicylsäure durch p-Aminobenzoesäure in ihrer Hemmwirkung stark beeinträchtigen. Andere Stoffe, die die Amino-Gruppe durch aliphatische Reste vom Benzolkern entfernt enthalten oder die gar keinen Benzolkern besitzen, werden durch p-Aminobenzoesäure in ihrer Wirkung nicht beeinflusst. Ein Beispiel für die gegen Anaerobier wirksamen Stoffe ist das Marfanil. Beim Vergleich desselben mit den gegen Tuberkulose wirksamen Benzyl-thiosemicarbaziden und deren Stammkörpern, den Benzaldehyd-thiosemicarbazonen, erkennt man die konstitutionelle Ähnlichkeit dieser Verbindungsklassen untereinander, bei denen das Stickstoffatom durch ein C-Atom vom Benzol-Ring getrennt ist. In Tabelle 7, in der linken Spalte unten, erkennt man die starke Beeinträchtigung, die das Sulfathiodiazol-haltige TB IV und die p-Aminosalicylsäure durch Zusatz von p-Aminobenzoesäure im vitro-Versuch erleiden, während die Thiosemicarbazone Conteben und Solvoteben sowie das Streptomycin dadurch unbeeinflusst bleiben. In der rechten Spalte dieser Tabelle ist gleichzeitig ersichtlich, daß durch Zugabe von Milzextrakten die Wirkung der p-Aminobenzoesäure wieder aufgehoben werden kann.

Die ins Auge fallendste Frühwirkung bei der Thiosemicarbazone-Behandlung ist die Normalisierung der Blutkörperchensenkung. Diese Beobachtung gab den Anlaß, den Einfluß der Thiosemicarbazone auf die Plasmakolloide näher zu studieren und die Verschiebungen in der Albumin-Globulin-Zusammensetzung festzustellen. Die Verschiebung, die sich bei Elektrophoreseaufnahmen in der Apparatur von *Tiselius* zwischen dem Serum unbehandelter und mit Conteben behandelte Tuberkulöser beobachten läßt, besteht in einer Vermehrung der Albumine bei gleichzeitiger Verminderung der  $\alpha$ -Globuline. Die weitere Untersuchung der Plasmakolloide führte *Heilmeyer*<sup>30)</sup> auch zur Überprüfung des Blutkupferspiegels. Während der Conteben-Behandlung sinkt der krankhaft überhöhte Kupfer-Spiegel beträchtlich, was durch das Schwermetallkomplexbildungsvermögen und die dadurch verursachte Schwermetallmaskierung, d. h. Unmöglichkeit eines Nachweises mit gewöhnlichen analytischen Mitteln, erklärlich ist. Damit war man praktisch wieder an dem Punkt angelangt, von dem die Bemühungen zur Schaffung eines wirksamen Tbc.-Mittels auf Schwermetall-, d. h. Gold- oder Kupferbasis, ihren Ausgang genommen hatten. Über den Zusammenhang der tuberkulostatischen Wirkung und des Schwermetallkomplexbildungsvermögens haben später besonders *Carl* und *Marquardt* sowie *Liebermeister* gearbeitet. *Carl* und *Marquardt*<sup>31)</sup> wiesen darauf hin, daß außer bei Conteben auch bei p-Aminosalicylsäure, bei 8-Oxychinolin und bei einer Reihe von tuberkulostatisch wirksamen Diphenyläthern, deren Komplexbildungsvermögen dem Chemiker bereits geläufig war, auffällige Übereinstimmungen zwischen der Fähigkeit zur Kupfer-Bindung und der tuberkulostatischen Aktivität bestehen. Wir glauben, daß zweifellos Verbindungen, die ein Komplexbildungsvermögen besitzen, im besonderen Maße der Untersuchung auf ihre tuberkulostatischen Eigenschaften würdig sind. Andererseits bietet aber die Stärke des Komplexbildungsvermögens, die letzten Endes durch den Grad der Schwerlöslichkeit des Metallkomplexes in Wasser ausgedrückt wird, keine quantitative Parallele zur Größe der bakterienhemmenden Wirkung. Es spielen eben außerdem noch zahlreiche durch den Kupferkomplexbildungsversuch nicht erfaßbare Gesichtspunkte, wie Unschädlichkeit gegenüber Leukocyten und Histocyten, gute Allgemeinverträglichkeit, gute Resorption und eine gewisse Stabilität im menschlichen Organismus eine ausschlaggebende Rolle. Solange die von *Liebermeister*<sup>32)</sup> geäußerten Vorstellungen über die Beeinflussung der Kupferoxydasen bei der Conteben-Behandlung noch nicht abgeklärt worden sind, wird man sich an die im vitro-Versuch mikroskopisch sichtbaren unmittelbaren Einwirkungen der Thiosemicarbazone auf die Tuberkelbazillen

<sup>30)</sup> Klin. Wschr. 26, 649 [1948].

<sup>31)</sup> Z. Naturforsch. 4b, 280 [1949].

<sup>32)</sup> Dtsch. Med. Wschr. 1949, 1011; 1950, 621.

Versuch vom 5. Mai 1949

Typ humanus	Mit NaCl						Mit Milzextrakt (normal)					
	1:5000		1:10000		1:25000		1:5000		1:10000		1:25000	
	2 W	3 W	2 W	3 W	2 W	3 W	2 W	3 W	2 W	3 W	2 W	3 W
Conteben	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tb IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Solvoteben	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p-Aminosalicylsäure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Conteben-Lösung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Streptomycin	+++	+++					+++	+++				
Kontrollen	++	+++					++	+++				
Kontrolle	++	+++					++	+++				
Kontrolle												
<i>Mit p-Aminobenzoesäure 1:10 000</i>												
Conteben	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tb IV	0	+	++	++	++	+++	0	0	0	0	0	0
Solvoteben	0	0	0	0	0	(+)	0	0	0	0	0	0
p-Aminosalicylsäure	0	0	+	++	++	+++	0	0	0	0	0	0
Conteben-Lösung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Streptomycin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrolle	++						++	+++				
Kontrolle	++						++	+++				
Kontrolle	++						++	+++				

Tabelle 7 (nach Domagk)

Die Organextrakte wurden hergestellt aus Organen von gesunden und Tb.-kranken Tieren 1:10  
Milzextrakt von Tb.-Tieren ergab dieselben Resultate

halten müssen. Diese bestehen nach *Domagk*<sup>33)</sup> 1) in morphologischen Veränderungen, abnormer Größe und körnigem Zerfall sowie Fadenbildung in den Bazillen, ferner in einem Zerfall in kokkenförmige Gebilde und 2) in der Veränderung ihrer Anfärbbarkeit. Die Tbc.-Bazillen verlieren zunächst ihre Färbbarkeit nach *Ziehl*, dann auch nach *Gram* und ihr Nachweis gelingt schließlich nur noch im Fluoreszenzmikroskop, ehe sie ganz verschwinden. Inwieweit neben dieser spezifischen Einwirkung auf die Bazillen noch eine unspezifische über den menschlichen Organismus gehende Allgemeinwirkung durch die Thiosemicarbazone ausgeübt wird, bedarf weiteren Studiums. Auf Grund einer Anzahl therapeutischer Erfolge bei Arthritiden schreibt *Heilmeyer*<sup>34)</sup> neuerdings den Thiosemicarbazonen eine dem Nebennierenrindenhormon analoge Wirksamkeit zu. Ähnlich den in amerikanischen und englischen Kliniken verwandten Steroid-Präparaten, dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH), dem Cortison und der Kombination von Desoxycorticosteronacetat + Ascorbinsäure üben zweifellos auch die Thiosemicarbazone eine allgemein entzündungswidrige Wirkung aus, die mit der typisch chemotherapeutischen nicht immer parallel geht und eine erneute Durchmusterung der Thiosemicarbazone auf ihre Brauchbarkeit bei Arthritis usw. notwendig gemacht hat. Für ihre Anwendung als Tuberkulose-Heilmittel wird aber immer die direkte tuberkulostatische Wirkung im Vordergrund stehen.

### Klinische Erfahrungen

Die klinischen Erfahrungen mit den z. Z. gebräuchlichen Tuberkulostatika Conteben, Streptomycin und p-Aminosalicylsäure sind bereits so weit vorgeschritten, daß heute eine relativ weitgehende Abgrenzung des Indikationsbereiches für diese Präparate möglich ist. Bereits in den von *Domagk* durchgeführten Tierversuchen hatten sich gewisse prinzipielle Unterschiede in der Wirksamkeit der drei Produkte ergeben. Aus der beigefügten Tabelle 8 erkennt man, daß schon sehr kleine Dosen von Conteben einen ausgesprochenen Einfluß auf den Milzbefund ausüben, während in den kleinsten Dosen der Lungenbefund noch positiv ist. Umgekehrt gelingt es beim Streptomycin auch mit höheren Dosen nur gelegentlich, einen negativen Milzbefund zu erreichen, während die Lunge bereits bei geringen Dosen bakterienfrei ist. Gegenüber dem Conteben und Streptomycin zeigt die p-Aminosalicylsäure bei gleicher Dosierung im ganzen genommen eine wesentlich viel schwächere Wirksamkeit. Die Beurteilung der drei Tuberkulostatika hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei den verschiedenen Formen und Stadien der Tuberkulose des Menschen, wie sie in der Tabelle 9 – die mir Herr Dr. *Bunge*, Leverkusen, freundlicherweise zur Verfügung stellte – aufgeführt sind, stützt sich auf die Weltliteratur über die bisherigen klinischen Leistungen dieser Präparate. Die Unterschiede der Wirksamkeit der Präparate bei den einzelnen Tuberkuloseformen ist nicht nur auf die absoluten Hemmungswerte dieser Präparate zu beziehen, sondern steht auch in engem Zusammenhang mit der Wirkungsweise und den Ausscheidungsverhältnissen. Die Überlegenheit des Streptomycins bei den miliaren Formen der Tuberkulose, vor allem der Meningitis-Tuberkulose, hängt zweifellos z. T. mit der besonderen Wirkungsweise des Präparates zusammen,

<sup>33)</sup> Schwz. Z. Pathol. Bakteriol. 12, 575 [1949].

<sup>34)</sup> Klin. Wschr. 28, 254 [1950].

Meerschweinchen-Tb.-Versuch vom 9. 3. 1949. Meerschweinchen infiziert mit 1 mg Typ humanus in Leistenbeuge li. Täglich subkutan behandelt in der Zeit vom 9. 3. bis 19. 5., insgesamt 50mal, Sektion am 31. 5. 1949.

			Milz	Leber	Lunge	
Anfangs-Kontrolle	4401	300 g	+++	+	+++	
Anfangs-Kontrolle	4402	300 g	+++	+	+++	
Anfangs-Kontrolle	4403	380 g	+++	+	+	
Anfangs-Kontrolle	4404	380 g	+++	+	+++	
Conteben 50 mg	4405	300 g	++	0	+	
60 mg	4406	300 g	+	+	(+)	
70 mg	4407	300 g	+	0	+	
80 mg	4408	300 g	(+)	0	0	
90 mg	4409	300 g	?	+	(+)	vorz. † 30. 5.
100 mg	4410	300 g	0	0	0	
110 mg	4411	300 g	0	0	0	
120 mg	4412	300 g	0	0	0	
130 mg	4413	300 g	0	0	0	vorz. † 17. 4.
140 mg	4414	300 g	0	0	0	vorz. † 27. 3.
150 mg	4415	320 g	0	0	0	
Streptomycin						
50 mg	4416	320 g	++	?	0	
60 mg	4417	320 g	++	+	0	
70 mg	4418	320 g	++	0	0	
80 mg	4419	320 g	+++	0	0	
90 mg	4420	320 g	++	0	0	
100 mg	4421	320 g	0	0	0	
110 mg	4422	320 g	+	0	0	
120 mg	4423	320 g	0	0	0	
130 mg	4424	320 g	?	?	?	vorz. † 3. 5.
140 mg	4425	320 g	+	?	0	
150 mg	4426	320 g	+	0	0	
p-Aminosalicylsäure						
50 mg	4427	320 g	+++	+++	+++	
60 mg	4428	320 g	++	?	0	
70 mg	4429	320 g	++	?	++	vorz. † 28. 3.
80 mg	4430	320 g	++	?	++	
90 mg	4431	320 g	++	+	++	
100 mg	4432	320 g	+++	++	++	vorz. † 26. 5.
110 mg	4433	320 g	++	0	+	
120 mg	4434	320 g	+	+	+	vorz. † 8. 5.
130 mg	4435	320 g	?	?	?	vorz. † 4. 4.
140 mg	4436	330 g	?	?	?	vorz. † 21. 4.
150 mg	4437	330 g	+++	?	++	

Tabelle 8 (nach *Domagk*)

Zeichenerklärung: +++ = starke tuberkulöse Organveränderungen, ++ = mäßige tuberkulöse Organveränderungen, + = geringe tuberkulöse Organveränderungen, 0 = keine tuberkulösen Organveränderungen.

men, d. h. mit seiner unmittelbaren Wirkung bei klinischer Anwendung. Conteben zeigt dagegen sehr viel langsamer einsetzende Wirkung, die nicht nur durch die erforderliche einschleichende Dosierung bedingt ist. Die Unterlegenheit der p-Aminosalicylsäure bei den aufgeführten Indikationen ist zweifellos zum Teil die Folge der enorm raschen Ausscheidung des Präparates, die Tagesdosen erfordert, die das 12 bis 15-fache der durchschnittlichen Streptomycin-Tagesdosen und das 120 bis 150-fache der üblichen Conteben-Tagesdosen betragen, und seiner chemischen Veränderlichkeit. Die alleinige p-Aminosalicylsäure-Therapie kommt daher im Gegensatz zu Streptomycin und Conteben in erster Linie als lokale Anwendung in Betracht, d. h. unter Bedingungen, die die volle Auswertung der Hemmungswirkung dieses Präparates gestatten. Der auffallende Unterschied zwischen Streptomycin und Conteben hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit besteht einerseits in der eindeutigen Überlegenheit des

Wirkungsbreite der gegen Tuberkulose wirksamen Chemotherapeutika Conteben, Streptomycin und Pasalon (PAS)

	Lungen-Tuberkulose							Schleimhaut-Tuberkulosen							
	Meningitis Tbc.	akute allgem. Miliar-Tbc.	frisch entzündl. Formen	hämato-gen. dissem. Formen (exsudat.)	Stabilisierungsphase (prod. cirrh.)	Serosa-Tbc.	Tbc. Pleura-Empyem	Nieren- und Genital-Tbc.	Lymphknoten-Tbc.	Knochen- und Gelenk-Tbc.	Tuberkul. Fisteln und Abszesse	Haut-Tbc.	Mundhöhle, Kehlkopf, Trachea	Blasen-Tbc.	Darm-Tbc.
Conteben	0	(+)	+/+++	+/++	(+)	++	+/++	+	+	+/++	+/+++	+/+++	+++	+/+++	+++
Streptomycin	++	+++	+/+++	++	(+)	+	0	(+)	+	++	+	-	+	++	++
Pasalon (PAS)	0	(+)	++	+	(+)	+	+/++	(-)	(+)	?	++	?	+	+/++	++

Tabelle 9 (nach *Bunge*)

Durch Kombinationsbehandlung Wirkungssteigerung möglich

0 = keine Wirkung  
 (+) = gelegentlich wirksam  
 + = individuell unterschiedliche Wirksamkeit  
 ++ = gut wirksam  
 +++ = sehr gute Wirksamkeit

Streptomycin bei der akuten allgemeinen Miliartuberkulose und Meningitistuberkulose und andererseits in der überlegenen Wirksamkeit des Conteben gegenüber Hauttuberkulose und vor allem den verschiedenen Formen der Schleimhauttuberkulose (Kehlkopf, Blase, Darm). Von der Lungentuberkulose kommen für die Conteben-Behandlung alle Formen und Stadien in Betracht. Jedoch sind die Erfolgsaussichten ungleich. Gute Aussichten bieten, wie *Klee* als einer der erfahrensten Kenner des Präparates in Übereinstimmung mit zahlreichen Klinikern feststellte, die exsudativen Frühformen, frische lokalisierte hämatogene und bronchogene Streuungen, Formen mit kleinen und großen, jungen, noch wenig starrwandigen Cavernen, die Bronchus-Tuberkulose, sowie die proliferativ cirrhotisierenden Formen mit langsamem Fortschreiten. Günstig ist auch die Wirkung bei beginnender Pleuritis exsudativa. In dieser Hinsicht besteht eine weitgehende Parallelität zum Streptomycin. Die p-Aminosalicylsäure entfaltet gegenüber diesen Formen und Stadien der Tuberkulose gleichfalls ihre beste Wirksamkeit, wengleich sie wirkungsmäßig aus den bereits erwähnten Gründen hinter dem Streptomycin und dem Conteben zurückbleibt.

Unbefriedigend oder schlecht sind die Aussichten für die orale Anwendung aller drei Tuberkulosemittel bei ausgedehnten exsudativ-käsigen-cavernösen Formen, bei cirrhotisch großcavernösen Formen mit frischen bronchogenen käsigen Infiltrationen sowie bei Komplikationen, die die Abwehrlage des Körpers schwächen, wie dem Diabetes, der Lues latens, bei Mischinfektionen oder kachektischer Altersphthise, bei Virusgrippe und dem Puerperium. Bei den cavernösen Formen besteht Aussicht auf bleibende Bazillenfreiheit des Sputums auch nach langdauernder Chemotherapie nur dort, wo die Cavernen beseitigt werden können.

### Kombinationen

Es liegt auf der Hand, daß eine sinnvolle Kombination dieser drei Tuberkulostatika eine Erweiterung des Indikationsbereiches für die Chemotherapie der Tuberkulose ergeben muß und daher anzustreben ist. Diese Kombinationstherapie erstreckt sich nicht nur auf die gleichzeitige Anwendung zweier oder auch aller drei Tuberkulostatika, so wie sich z. B. die kombinierte Streptomycin-Conteben-Therapie bei der Meningitis-Tbc. bewährt oder auch die kombinierte Conteben – p-Aminosalicylsäure – bzw. Streptomycin – p-Aminosalicylsäure-Medikation bei der Lungentuberkulose besondere Leistungen gezeigt hat. Die Kombination muß sich vielmehr auch auf die verschiedensten Anwendungsmöglichkeiten der Präparate ausdehnen, so z. B. im Sinne einer oralen neben einer lokalen Therapie. Besondere Beachtung verdient diese Kombinationstherapie bei der Behandlung der Caverne, die nur im Frühstadium, d. h. im Stadium guter Durch-

blutung der Cavernen-Wand auf oralem oder parenteralem Wege chemotherapeutisch erreichbar und beeinflussbar ist. Hier hat sich die lokale Chemotherapie in Kombination mit der oralen und parenteralen als neuer Weg zur Indikationserweiterung der Chemotherapie der Tuberkulose bewährt. Es würde zu weit führen, nähere Einzelheiten über die bisher erprobten Methoden der lokalen Cavernenbehandlung aufzuführen. Es sei lediglich erwähnt, daß zur Zeit drei Verfahren besonderes Interesse beanspruchen, und zwar die Instillation von Conteben-Suspensionen in Glycerin im Anschluß an die *Monaldi-Drainage* nach *Malluche*, die Einblasung von Conteben in feinst verteilter Form nach der Methode von *Lemberger* oder von *Wackerbauer* und nicht zuletzt die Cavernostomie nach *Maurer* unter Verwendung von p-Aminosalicylsäure-Lösung. Vermehrtes Interesse beansprucht in jüngster Zeit auch die Inhalation insbes. von Conteben als feinst vermahlene Pulver im Frühstadium, zumal die Erfahrung gezeigt hat, daß es auch bei der Chemotherapie der Tuberkulose anzustreben ist, möglichst hohe Medikamentkonzentrationen an den Ort der Einwirkung zu bringen, ohne hierbei den Organismus durch zu hohe orale bzw. parenterale Dosen über Gebühr zu belasten. Es ist daher zu erwarten, daß die lokale Chemotherapie des tuberkulösen Herdes zumindest dieselbe Bedeutung erlangen wird, wie dies bei der lokalen Chemotherapie bakterieller Infektionen mit Sulfonamiden und Penicillin bereits jetzt der Fall ist.

Es kann als besonderer Vorteil gewertet werden, daß dem Kliniker heute bereits drei klinisch wirksame Tuberkulostatika zur Verfügung stehen und ihm somit die Möglichkeit gegeben ist, jedes im Rahmen seiner optimalen Wirkungsmöglichkeiten einzusetzen. So wird zum Beispiel heute schon von namhaften Klinikern wie *Westergren* und vielen anderen gefordert, Streptomycin für die Behandlung der miliaren Formen der Tuberkulose aufzuheben bzw. nur dann bei anderen Formen der Tuberkulose anzuwenden, wenn mit Conteben oder p-Aminosalicylsäure bzw. der kombinierten Anwendung beider Präparate kein Erfolg zu erzielen ist. Mit Rücksicht auf die relativ leicht zu erzeugende Resistenz von Tuberkelbazillen gegenüber Streptomycin, bringt eine vorzeitige Verwendung des Präparates die Gefahr mit sich, beim Eintritt miliarer Streuungen, insbes. einer Meningitistuberkulose gegen diese lebensbedrohlichen Komplikationen keine Waffe mehr in der Hand zu haben.

Die klinischen Erfahrungen mit Conteben, Streptomycin und p-Aminosalicylsäure haben nicht nur erfreuliche und z. T. überraschende Erfolge im Kampf gegen die Tuberkulose ermöglicht, sie haben auch gezeigt, welche Lücken in der Therapie noch bestehen und zu schließen sind – und diesem Ziel dient die weitere Forschung.

Eingeg. am 9. März 1951

[A 341]

## Papierchromatographie und Ionophorese von Oxycarbonsäuren und ihre quantitative Bestimmung Über Retentionsanalyse V\*)

Von Prof. Dr. TH. WIELAND und URSULA FELD

Organisch-chemisches Institut der Universität Mainz

Die retentiometrische Analysetechnik mit einem Reagens aus Kupferacetat in einer 5% wasserenthaltenden Tetrahydrofuran-Lösung läßt sich auf alle Stoffe anwenden, die eine darin unlösliche Kupfer-Verbindung eingehen. So die Aminosäuren und auf dem Papier geeignet vorbehandelte Proteine, bes. bei streifenförmigem Auftragen der Substanzen<sup>1, 2)</sup>. Wie nun gefunden wurde, sind auch die Kupferkomplex-bildenden Oxycarbonsäuren nach dieser Methode quantitativ zu bestimmen.

Um die durch die Kupfer-Retention entstandenen Kurven auswerten zu können, muß die Kupfer-Menge bekannt sein, welche pro Mol der verschiedenen Säuren unter den Bedingungen der Analyse verbraucht wird. Wir haben uns vorerst mit der Trennung der Oxydicarbonsäuren Äpfelsäure, Citronensäure, Citramalsäure und Weinsäure beschäftigt und retentiometrisch<sup>3)</sup>

deren Kupfer-Bindungsvermögen am kreisförmigen Tropfen ermittelt. Dabei ergab sich, daß von Äpfel-, Citronen- und Citramalsäure gleichviele Äquivalente an  $\text{Cu}^{2+}$  (wahrscheinlich 1  $\text{Cu}^{2+}$  pro Mol) gebunden werden, von Weinsäure hingegen die doppelte Menge. Die zum Vergleich herangezogene Phosphorsäure verbraucht ebenfalls 1  $\text{Cu}^{2+}$  pro Mol.

Für die papierchromatographische Trennung der genannten Säuren wurden mehrere Lösungsmittelgemische herangezogen. In Tabelle 1 sind die ermittelten  $R_F$ -Werte zusammengestellt.

\*) IV. Mitteilung s. 2).

1) Th. Wieland u. L. Wirth, diese Ztschr. 62, 473 [1950].

2) Th. Wieland u. L. Wirth, ebenda 63, 171 [1951].

3) Th. Wieland u. E. Fischer, Naturwiss. 35, 29 [1948].