

der Gelenke ist die normalerweise vorhandene Hyaluronsäure vermehrt und vielleicht in ihrem Polymerisationsgrad verändert¹⁴⁶⁾.

Die günstige therapeutische Wirkung von Cortison und Hydrocortison bei rheumatischen Erkrankungen erklärt sich (zum Teil) aus deren Wirkungen auf die Mucopolysaccharid-Synthese. Eine Herabsetzung der Synthese von Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat¹⁴⁷⁾ sowie eine Hemmung der in den Fibroblasten ablaufenden biosynthetischen Vorgänge führen zu einer verzögerten Reaktion des Bindegewebes auf die Gewebsschädigung und mithin zu einer Unterdrückung des Entzündungsvorganges. Neben den zellulären sind extrazelluläre Angriffspunkte des Cortisons (polymerisierende Enzyme) wahrscheinlich.

Als Kollagenkrankheiten (Kollagenosen) faßt man eine Reihe von Krankheiten zusammen**), deren gemeinsames morphologisches Merkmal eine systemartige, als „fibrinoide Degeneration“ bezeichnete Schädigung des Bindegewebes darstellt. Die hierzu vorliegenden chemischen oder histochemischen Untersuchungen reichen für eine Systematik oder pathogenetische Deutung aus biochemischer Sicht bei weitem nicht aus. Sie weisen aber nachdrücklich darauf hin, daß alle Störungen, ob sie zunächst Bindegewebszellen, Grundsubstanz oder Fasern betreffen, letztlich das gesamte System des Bindegewebes in Mitleidenschaft ziehen, das man unbeschadet seines komplizierten und heterogenen chemischen Aufbaues als funktionelle Einheit ansehen muß.

d) Tumoren des Bindegewebes

Jedes Bindegewebe besitzt ein charakteristisches Mucopolysaccharid-Spektrum, zu dem mindestens zwei — meistens jedoch mehr — der bekannten sauren Mucopolysaccharide gehören. Es wird allgemein angenommen, daß jeder Mucopolysaccharid-Typ nur von ganz bestimmten,

¹⁴⁶⁾ J. P. Johnston, *Biochem. J.* 59, 626 [1955].

¹⁴⁷⁾ S. Schiller u. A. Dorfman, *Endocrinology* 60, 376 [1957].

**) Lupus erythematosus disseminatus, generalisiertes Skleroderma, Dermatomyositis, Serumkrankheit, Periarteritis nodosa u. a. (s. hierzu ⁴⁾).

für dessen Synthese eingerichteten Bindegewebszellen produziert wird. Eine wichtige Stütze für diese Annahme ist darin zu sehen, daß aus Bindegewebstumoren nur ein einziges Mucopolysaccharid isoliert werden kann. In einem von K. Meyer analysierten Chondrosarkom wurden große Mengen Chondroitinsulfat C isoliert. Diese Beobachtung bildete die Grundlage für den Versuch, Patienten, die an Chondrosarkom leiden, mit großen Dosen ³⁵S markierten Sulfats zu behandeln¹⁴⁸⁾. Natürlich lassen die ersten Erfolge endgültige Schlußfolgerungen über diese Form der Strahlentherapie noch nicht zu, doch tritt auch beim Versuchstier nach großen Dosen ³⁵S-Sulfat eine deutliche Retardierung des Knorpelwachstums ein¹⁴⁹⁾. Auch die höhere Sulfat-Aufnahme von chondrosarkomatösem Gewebe konnte bewiesen werden¹⁵⁰⁾.

e) Genetische Defekte

Es ist zu erwarten, daß genetische Defekte im Bereich des Bindegewebes sich durch Fehler in der Biosynthese der Mucopolysaccharide ausweisen müssen. Das einzige bisher bekannte Beispiel für eine solche angeborene und ererbte Mißbildung ist das *Hurlersche Syndrom* (Gargoylismus, Dysostosis multiplex). Bei diesem Krankheitsbild werden in fast allen Organen intrazellulär Mucopolysaccharid-sulfate gespeichert, die sich in den bisher untersuchten Fällen^{151, 152)} als Chondroitinsulfat B und Heparitinsulfat erwiesen, und die auch in großen Mengen im Urin ausgeschieden werden. Bemerkenswerterweise findet man das Chondroitinsulfat B auch in Organen, in denen es normalerweise nicht vorhanden ist (Gehirn).

Eingegangen am 19. Juli 1960 [A 63]

¹⁴⁸⁾ R. G. Gottschalk, L. K. Alpert u. P. O. Miller, *Proc. Amer. Cancer Res.* 23, 1 [1959].

¹⁴⁹⁾ R. G. Gottschalk u. H. N. Beers, *A. M. A. Arch. Pathol.* 65, 298 [1958].

¹⁵⁰⁾ R. G. Gottschalk u. H. G. Allen, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 80, 334 [1952].

¹⁵¹⁾ A. Dorfman u. A. E. Lorincz, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 43, 443 [1957].

¹⁵²⁾ K. Meyer, M. Grumbach, A. Linker u. Ph. Hoffman, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 91, 275 [1958].

Amoebizide

Von Dr. J. DRUEY*)

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, Pharmazeutische Abteilung

Nach einem Rückblick auf die geschichtliche Entwicklung von Diagnostik und Therapie der Amoebenruhr (Amoebiasis) werden folgende zur Bekämpfung dieser Krankheit verwendete Substanzen besprochen: A. Naturprodukte: Pflanzeninhaltsstoffe aus *Ipecacuanha* (Emetin), *Holarrhena* (Conessin), *Simaruba glauca*, *Brucea* u. a.; Antibiotica. B. Synthetica: Emetin-Analoga und verschiedene Diamine, Chinoline, Acridine, Arsen-Verbindungen, Haloacetamide und andere Strukturen; Phenanthroline. Die zuletzt genannten Stoffe aus der Phenanthrolin-Gruppe werden ausführlicher dargestellt und die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei diesem neuen Typ von Amoebiziden erläutert.

Die Amoebenruhr (Amoebiasis) ist eine Infektionskrankheit, die durch die Ruhramoeba *Entamoeba histolytica* hervorgerufen wird. Diese ist ein besonders in tropischen Gebieten häufiger Dickdarmparasit des Menschen, der auch ohne äußere Krankheitszeichen im Lumen des Darmes leben kann. Unter bestimmten Bedingungen, z. B. nach Schädigungen des Darmes, kann es zum Ausbruch der Ruhrkrankheit kommen. Die pathogene Form der *Entamoeba histolytica* dringt in die Darmwand ein und löst die Darmzellen unter Bildung von Geschwüren auf. Diese intestinale

Amoebiasis ist durch verschieden starken Befall der Darmschleimhaut charakterisiert; er reicht von tiefen definierten Einzelgeschwüren bis zur flächigen Zerstörung der Mucosa mit schweren Anfällen von Dysenterie als Folgeerscheinung. Vom Darm aus können die Erreger in verschiedene Organe des Körpers gelangen, besonders die Leber wird befallen (Leberabszesse, Amoeben-Hepatitis).

Die Verbreitung der Amoebiasis ist sehr groß. Sie ist in gemäßigten Zonen nicht selten, in tropischen Gebieten dagegen endemisch mit sehr hohen Befallsraten der Bevölkerung; sie gehört daher mit der Malaria und der Schistosomiasis (Bilharziose) zu den häufigsten Tropenkrankheiten. Die Erreger werden durch Trinkwasser, Nahrung und infizierte Gegenstände übertragen.

*) Nach einem Vortrag gehalten beim Symposium on Amoebiasis in Lucknow (Indien), November 1959. Dr. O. Schier sei für die redaktionelle Umarbeitung des englischen Manuskriptes bestens gedankt.

Geschichtliches

Es läßt sich nicht feststellen, wann die Amoebendysenterie zum ersten Mal beschrieben wurde; die Angaben in alten Schriften gestatten nämlich keine diagnostisch klare Scheidung zwischen dieser Krankheit und bakterieller Ruhr oder unspezifischen diarrhoeischen Zuständen. Immerhin findet man häufig eine Differenzierung zwischen mehr endemischer, chronischer Dysenterie und akuten schweren Ruhr-Epidemien, wobei in der ersten Form eine Beschreibung der Amoebendysenterie vorliegen könnte. Als Beispiel für das

ben direkt in die Leber injiziert werden⁷). Die Kultivierung von *Entamoeba histolytica* bietet große Schwierigkeiten, da die Amoebe in vitro nur in Gegenwart von Bakterien, anderen Protozoen oder den Produkten ihres Stoffwechsels lebensfähig ist. Die erste brauchbare Kultur erhielten 1925 W. C. Boeck und J. Drbohlav⁸).

Der Werdegang der amoebizid wirksamen Drogen verlief ähnlich der Entwicklung anderer Arzneimittelgruppen. Am Anfang stehen auch hier die Heilmittel der Volksmedizin. Die Schriften griechischer, römischer und arabischer Ärzte enthalten keine Drogen, die nach unserem heutigen Wissen wirklich wertvolle Heilmittel darstellen.

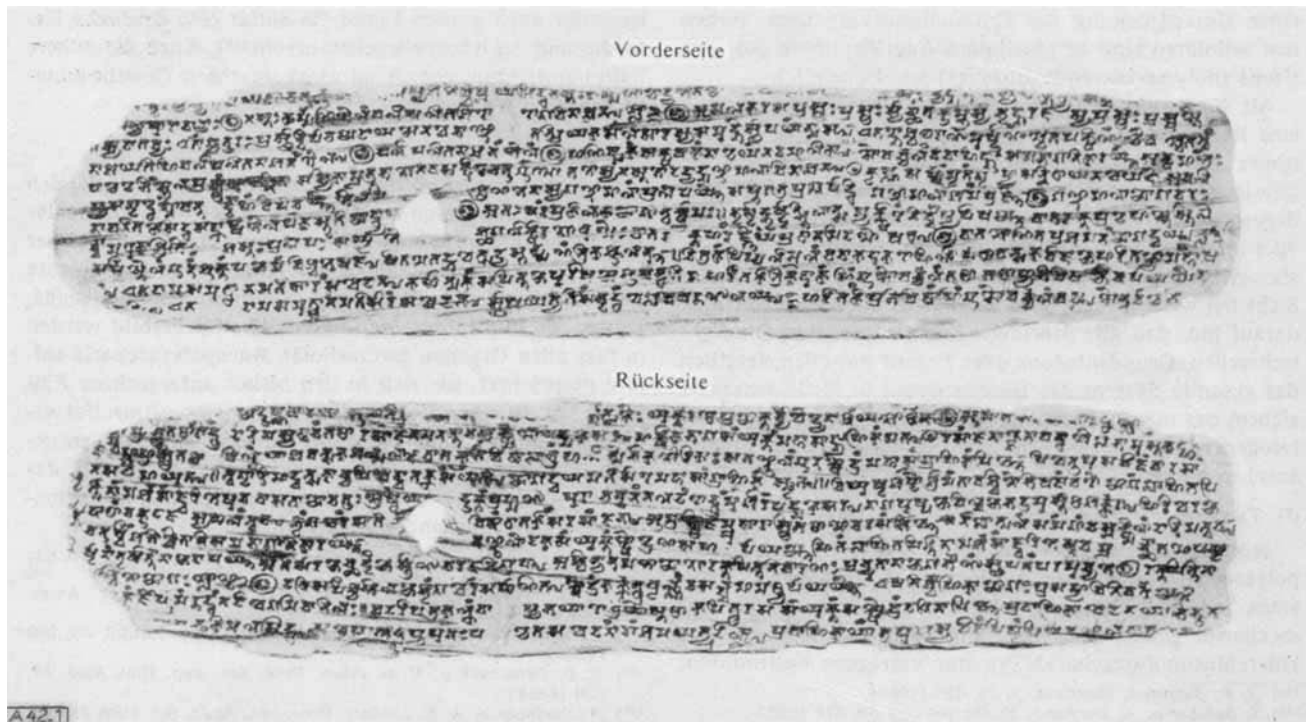


Abb. 1. Das Bower-Manuskript aus dem 4. Jahrh. n. Chr.

alte medizinische Wissen der Inder zeigt Abb. 1 eine Stelle aus einem ayurvedischen Text (dem sog. Bower-Manuskript) mit einer Beschreibung der Atisara (= Dysenterie) und der Behandlung mit Vatsaka (= *Holarrhena antidysenterica*).

Die hippokratischen Schriften aus dem 5. und 4. vorchristlichen Jahrhundert enthalten zahlreiche Beschreibungen von dysenterischen Zuständen. Bei Hippokrates wie bei den späteren Ärzten der Alten Welt (Celsus, Galen, Oribasios, Alexander von Tralles¹) zeigt sich die abendländische Geisteshaltung oft eindrucklich im Bedürfnis nach klarer Diagnose. Die hepatische Form der Ruhr wurde erkannt. An therapeutischen Maßnahmen kam jedoch nichts Wesentliches hinzu.

Als der eigentliche Entdecker der Amoebenruhr gilt Loesch², der 1875 als erster Amoeben bei einem typischen Fall beschrieb. Immerhin wurden schon früher Einzeller bei ruhr-ähnlichen Krankheiten gefunden.

Mit der Feststellung des Erregers war die Bahn frei für experimentelle Untersuchungen am Tier, die schon Loesch aufnahm. 1891 führte Kartoulis in-vivo-Experimente mit Katzen durch; die Verwendung von Ratten wurde zuerst durch K. M. Lynch³ beschrieben und in neuerer Zeit vor allem durch W. R. Jones⁴ ausgearbeitet. Wahrscheinlich nahm als erster C. Dobell⁵ und späterhin besonders die Schule von H. H. Anderson⁶ Affen für ihre Untersuchungen. Andere Versuchstiere sind Hund, Meerschweinchen, Kaninchen und Hamster. Die Wirkung bei Amoebenhepatitis untersucht man an Hamstern, denen Amoe-

Dagegen wird die Pflanze *Holarrhena antidysenterica* (Kurchi) (Abb. 2) im Bower-Manuskript (Abb. 1) erwähnt.

Große Popularität als Mittel gegen Dysenterien gewann zuerst die aus Südamerika stammende *Ipecacuanha*, deren Wurzeln als Hauptalkaloid Emetin enthalten. Sie ist zum



Abb. 2. *Holarrhena antidysenterica*^{9a}

⁷) P. Thompson u. J. Reinertson, Amer. J. trop. Med. 31, 707 [1951].

⁸) W. C. Boeck u. J. Drbohlav, Amer. J. Hyg. 5, 371 [1925].

^{9a}) Aus J. L. Stewart u. D. Brandis; Illustrations of the Forest Flora of North-West and Central India. Allen, London 1874.



Abb. 3. *Ipecacuanha* (Breachwurzel) zwischen zwei Schwertlilien⁹⁾

ersten Mal in einer 1625 erschienenen Reisebeschreibung von *Samuel Purchas*⁹⁾ erwähnt. Abb. 3 zeigt in der Mitte zwischen zwei Schwertlilien die *Ipecacuanha* mit ihrer typischen Wurzelform. *Pelletier* und *Magendie*¹⁰⁾ gewannen daraus 1817 ein Emetin genanntes Produkt, das aber erst Jahrzehnte später chemisch rein erhalten wurde. Die außerordentliche amoebizide Wirkung des reinen Emetins wies 1911 *Vedder*¹¹⁾ an Präparaten aus menschlichem Stuhl nach, eine in-vitro-Kultur von *Entamoeba histolytica* existierte damals noch nicht. Seit 1912 führte dann *Rogers*¹²⁾ in Indien seine klassischen klinischen Studien mit Emetin durch: zum ersten Mal wurde damals die Amoebendysenterie mit einer chemisch reinen und exakt dosierbaren Substanz erfolgreich behandelt. Lange Zeit arbeitete man noch mit einer unrichtigen chemischen Formel. Erst 1948 schlug *Robinson*¹³⁾ die richtige Konstitution vor. Die noch nicht stereospezifische Totalsynthese gelang 1950 *Evtigneeva* u. a.¹⁴⁾.

Es ist bemerkenswert, daß dem Emetin nicht von vornherein alle therapeutischen Tugenden des Pflanzenextrakts zugeschrieben wurden. Da es stark emetisch wirkt, hoffte

man lange Zeit mit einer emetin-freien Droge, einer „*Ipecacuanha sine emetin*“, ein besseres Präparat in die Hand zu bekommen.

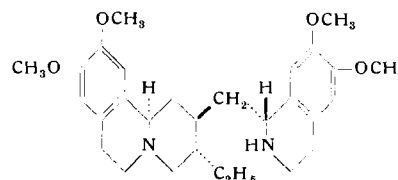
Amoebizid wirkende Stoffe

Der Wert der heute klinisch verwendeten Mittel läßt sich relativ gut beurteilen, doch ist es schwierig, die anderen in der Literatur beschriebenen Präparate einem objektiven quantitativen Vergleich zu unterziehen. Die amoebiziden Effekte gegenüber Kulturen von *Entamoeba histolytica* sollten zwar einem direkten Vergleich zugänglich sein, doch bemerkt man in Abhängigkeit von der angewandten Methode auffallende Unterschiede. Ungewiß bleibt vor allem in vielen Fällen, ob es sich bei den beobachteten Wirkungen um einen direkten amoebiziden Effekt oder um eine indirekte Wirkung, nämlich eine Hemmung der in der Kultur vorhandenen Begleitorganismen handelt. Noch schwieriger ist die Lage beim Tierversuch: eine restlos befriedigende experimentelle Infektion von Säugetieren gibt es nicht¹⁵⁾ und die verschiedenen Tierarten liefern untereinander nicht vergleichbare Ergebnisse. Obwohl, qualitativ gesehen, alle am Menschen wirksamen Präparate auch in vitro amoebizid sind, ist die Aussage der in-vitro-Resultate nicht vollwertig. Ihre Ergänzung durch in-vivo-Versuche ist unerlässlich. Diese Schwierigkeiten muß man sich vor Augen halten, wenn im folgenden Zahlen angegeben werden. Die beste Grundlage zum Vergleich verschiedener Präparate bieten Ergebnisse aus dem gleichen Laboratorium. Wo wir selbst über solche verfügen, haben wir sie verwendet. Sie stammen alle aus Versuchen von Dr. F. Kradolfer.

A. Naturprodukte mit amoebizider Wirkung

1. Ipecacuanha-Alkaloide

Schon im geschichtlichen Überblick wurde auf die Bedeutung der Pflanzen-Inhaltsstoffe aus *Ipecacuanha* und zwar besonders des Hauptalkaloids Emetin hingewiesen¹⁶⁾. Die Entdeckung dieser amoebizid wirkenden Substanzen ist ein schönes Beispiel, wie sehr Instinkt und Empirie primitiver Völkerstämme der wissenschaftlichen Forschung neue Impulse geben. Emetin dient noch heute als Vergleichsbasis für die Entwicklung neuer Amoebizide, und seine chemische Struktur war und ist ein Vorbild für die Entwicklung ähnlicher Verbindungen. Die stereochemisch richtige Formel des Emetins, wie sie 1957 durch *Van Tamelen*¹⁷⁾ vorgeschlagen und 1959 durch *Battersby* und *Garrett*¹⁸⁾ bestätigt wurde, ist die folgende:



Emetin wirkt nicht durch Zerstörung der Symbionten der *Entamoeba histolytica*, sondern durch direkten Angriff auf die Amöbe. Wegen des weitgehenden Fehlens der Begleitorganismen beim Befall der Leber durch Amöben, ist hier eine direkt wirkende Substanz von besonderem Wert. Wie sich im Tierversuch zeigen läßt, ist die amoebizide Wirkung im Darm nur gering. Aus diesem Grund vermag Emetin nur selten eine Amöben-Infektion

⁹⁾ S. *Purchas*: Hakluytus Posthumus or Purchas His Pilgrimes, containing a History of the World, in Sea Voyages and Land-Travells by Englishmen and others. London 1625.

¹⁰⁾ Aus J. W. Weinmann: Phytanthoza-Iconographica. Tomus III, Regensburg 1742.

¹¹⁾ J. *Pelletier* u. F. *Magendie*, Ann. Chim. Physique [2], 4, 172 [1817].

¹²⁾ E. B. *Vedder*, Bull. Manila med. Soc. 3, 48 [1911]; J. Amer. med. Assoc. 62, 501 [1914].

¹³⁾ L. *Rogers*, Brit. med. J. 1912, 1, 1424; 1912, II, 405.

¹⁴⁾ R. *Robinson*, Nature [London] 162, 524 [1948].

¹⁵⁾ R. P. *Evtigneeva*, R. S. *Livshits*, L. I. *Zakharkin*, M. S. *Bainova* u. N. A. *Preobrazhensky*, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 75, 539 [1950]; J. allg. Chem. 22, 149 [1952].

¹⁶⁾ G. W. *Rawson* u. D. J. *Hitchcock*, J. Parasitology 33, 19 [1947].

¹⁷⁾ Siehe z. B. M. M. *Janot* in R. H. F. *Manske* u. H. L. *Holmes*: The Alkaloids. Academic Press, New York 1953, Bd. III, S. 363.

¹⁸⁾ E. E. *van Tameen*, P. E. *Aldrich* u. J. B. *Hester jr.*, J. Amer. chem. Soc. 79, 4817 [1957].

¹⁹⁾ A. R. *Battersby* u. S. *Garrett*, J. chem. Soc. [London] 1959, 3512.

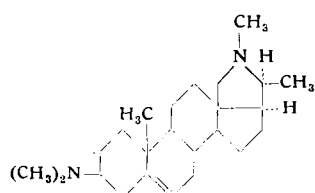
restlos zu beseitigen. Der Wert wird außerdem schwer beeinträchtigt durch die Kumulationsgefahr, die cardiotoxischen Wirkungen und den schlechten therapeutischen Index.

Für die in-vitro-Aktivität des Emetins findet man in der Literatur Werte zwischen 0,5 γ /ml und 100 γ /ml. Unter Verwendung des Stammes Moor 721 (Institut Pasteur) konnten wir 60 γ /ml als untere amoebizide Konzentration feststellen¹⁹). Bei Ratten haben wir als untere wirksame Dosis Gaben von je 5 mg/kg während 5 Tagen gefunden. Dagegen sieht man am Meerschweinchen schon deutlich toxische Reaktionen bei Dosen von 0,0375 mg/kg, d. h. bei weniger als $\frac{1}{100}$ der therapeutischen Dosis bei Ratten. Die therapeutische Dosis beim Menschen beträgt üblicherweise 0,06 g täglich subcutan während 7–10 Tagen²⁰).

Die *Ipecacuanha*-Wurzel enthält noch einige weitere Alkaloide, die zum Teil ebenfalls amoebizide Wirkung haben.

2. Holarrhena-Alkaloide

Extrakte aus *Holarrhena* sind wahrscheinlich die ältesten amoebiziden Mittel, die überhaupt bekannt sind. Im Sanskrit wird die Pflanze „*Indrayara*“ oder „*Vatsaka*“ genannt, sie wurde aber besonders unter dem Namen „*Kurchi*“ bekannt. Das Hauptalkaloid Conessin hat die folgende Formel²¹):



Brown²²) sowie Chopra und Mitarbeiter²³) untersuchten die biologische Wirkung des Conessins, und später veröffentlichten Acton und Chopra²⁴) günstige klinische Ergebnisse. Beim Menschen liegt die therapeutische Dosis bei 0,1 g 5-mal täglich während 6–8 Tagen, d. h. bei einer Gesamtgabe von ungefähr 5 g²⁵). Man erkennt daraus die im Vergleich zu Emetin wesentlich niedrigere Aktivität. Toxische Reaktionen wurden ebenfalls beobachtet.

3. Glaucarubin (aus *Simaruba glauca*)

Die chemische Struktur des Glaucarubins ist nicht aufgeklärt²⁶). Es hat die Summenformel $C_{25}H_{36}O_{10}$, enthält eine Lacton-Gruppe, eine Ester-Gruppe und 6-Hydroxyl-Gruppen. Einen zusammenfassenden Überblick über Glaucarubin gibt A. C. Cuckler²⁷). In vitro ist Glaucarubin etwa 2- bis 8-mal schwächer als Emetin. Bei Ratten liegt die wirksame Dosierung bei 25–50 mg/kg täglich. Am Meerschweinchen erwies sich Glaucarubin als eine der wirksamsten amoebiziden Substanzen. Bei Hunden wirkt die Substanz ziemlich toxisch, doch sind die bei Colitis wirksamen Dosen auch sehr niedrig. Beim Menschen arbeitet man mit 3–5 mg/kg täglich während 10 Tagen, d. h. mit einer Gesamtdosierung von 2–3 g. Glaucarubin kann man als direkt wirkendes Amoebizid ansprechen.

4. Pflanzeninhaltsstoffe aus *Brucea* u. a.

Verschiedene andere Pflanzen enthalten amoebizid wirkende Stoffe. Besonders ist hier *Brucea sumatrana* zu erwähnen, bei der sich die wirksamen Prinzipien in den Früchten befinden. Die Pflanze wird in China *Kô-sam* oder *Ya-tan-tzu* genannt; das aktive Prinzip scheint ein Glykosid zu sein, das Yatanosid genannt wurde. C. Y. Sung²⁸) beschreibt eine glykosidartige Verbindung (Bru-

cealin) mit einer in-vitro-Aktivität etwas unterhalb derjenigen des Emetins. Isolierung und Wirkung des Yatanosids werden von Y. T. Chang²⁹) zusammenfassend beschrieben.

Außerdem sei *Anemone chinensis* genannt, deren Wurzelextrakt in vitro und an der Ratte amoebizide Wirkung haben soll³⁰).

5. Antibiotica

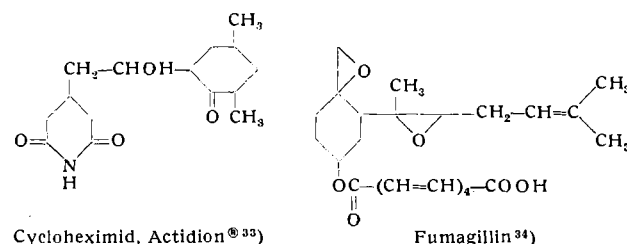
Beginnend mit Penicillin im Jahre 1944 wurden wiederholt die amoebiziden Wirkungen vieler Antibiotica festgestellt. In den meisten Fällen handelt es sich hier nur um eine indirekte Wirkung durch Hemmung der Bakterienflora des Darmes. Nur wenige Antibiotica haben eine direkte amoebizide Aktivität, und von diesen waren die meisten wegen ihrer hohen Toxizität klinisch unbrauchbar. Zur Zeit findet man keine Anhaltspunkte dafür, daß Antibiotica in der Bekämpfung der Amoebiasis jemals die Stellung einnehmen könnten, die sie heute bei der Bekämpfung von Bakterieninfektionen innehaben.

Thompson und Mitarbeiter³¹) haben eine große Anzahl von Antibiotica auf amoebizide Wirkung in vitro und in vivo untersucht. Die folgende Tabelle zeigt die in-vitro-Aktivität:

Gruppe I, amoebizid bei 5 γ /ml	
Actidion®	Fumagillin
Anisomyein	Prodigiosin
Gruppe II, amoebizid bei 63–300 γ /ml	
Chlortetracyclin	Puromycin
Oxytetracyclin	
Gruppe III, amoebizid bei 500–1000 γ /ml	
Azaserin	Streptothricin
Carbomyein	Tetracyclin
Chloramphenicol	
Gruppe IV, amoebizid bei 1000–2000 γ /ml	
Bacitracin	Viridogrisein
Neomycin (?)	
Gruppe V, nicht amoebizid bei 2000 γ /ml	
Streptomycin	Penicillin G
Dihydrostreptomycin	Antibiotikum PA 105
Erythromycin	

Die Antibiotica der Gruppe I wirken direkt. Bei den übrigen Gruppen scheint die indirekte Wirkung zu überwiegen, obwohl man einige von ihnen, z. B. Chlor- und Oxytetracyclin, Bacitracin und Chloramphenicol als direkt wirkende Amoebizide ansprechen kann. Das in der Tabelle nicht enthaltene Polymyxin B und das in vitro wie Emetin wirksame Streptimidon³²) gehören ebenfalls zu dieser Gruppe.

Bemerkenswert ist die außerordentlich hohe in-vitro-Aktivität der Antibiotica Actidion® und Fumagillin.



Cycloheximid, Actidion®³³)

Fumagillin³⁴)

Diese Substanzen sind noch bei Verdünnungen von 1:100000000 aktiv. Nach unseren Ergebnissen wirkt Actidion® an Ratten ab 0,5 mg/kg täglich und ist damit das aktivste bekannte Amoebizid. Die Dosis für Fumagillin liegt ungefähr 4-mal höher.

¹⁹) F. Kradolfer u. L. Neipp, *Antibiotics and Chemotherapy* 8, 297 [1958].

²⁰) Vgl. z. B. G. A. Rail, *J. trop. Med. Hyg.* 50, 3 [1947].

²¹) R. D. Haworth u. Mitarb., *J. chem. Soc. [London]* 1949, 3127; 1951, 1736; 1953, 1102, 1110, 1115.

²²) H. C. Brown, *Brit. med. J.* 1922, 1, 993.

²³) R. N. Chopra, J. C. Gupta, J. C. David u. S. Gosh, *Indian med. Gaz.* 62, 132 [1927].

²⁴) H. W. Acton u. R. N. Chopra, *Indian med. Gaz.* 68, 6 [1933].

²⁵) M. Keryn, *Ann. pharm. franç.* 6, 534 [1948].

²⁶) E. A. Ham, H. M. Schafer, R. G. Denkwaller u. N. G. Brink, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 6066 [1954].

²⁷) A. C. Cuckler, S. Kuna, C. W. Muskhett, R. H. Silber, R. B. Stebbins, H. C. Stoerk, R. N. Arison, F. Cuchie u. C. M. Malanoa, *Arch. int. Pharmacodynam. Thérap.* 114, 307 [1958].

²⁸) C. Y. Sung, *J. Amer. pharmac. Assoc.* 38, 620 [1949].

²⁹) Y. T. Chang, *Chin. medical J.* 69, 87 [1951].

³⁰) M. S. Kiang, T. L. Chang u. F. H. Yu: Wu Han I Hsueh Yuen Pao 1958, 1; *Chem. Abstr.* 53, 11646g [1959].

³¹) P. E. Thompson, D. A. McCarthy, A. Bayles, J. W. Reinertson u. A. R. Cook, *Antibiotics and Chemotherapy* 6, 337 [1956].

³²) D. L. Kohberger, M. W. Fisher, M. M. Galbraith, A. B. Hillegas, P. E. Thompson u. J. Ehrlich, *Antibiotics and Chemotherapy* 10, 9 [1960].

³³) E. C. Kornfeld, R. G. Jones u. T. V. Parke, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 150 [1949].

³⁴) D. S. Tarbell, R. M. Carman, D. D. Chapman, K. R. Huffmann u. N. J. McCorkindale, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1005 [1960].

Auf Grund seiner in-vivo-Versuche an Ratten und Hunden teilt Thompson³¹⁾ die Antibiotica in folgende Gruppen ein:

Verbindung	Relative Wirkungen*)			Mögliche Nützlichkeit bei der intestinalen Amoebiasis des Menschen
	Aktivität in vitro	Aktivität an der Ratte	Aktivität an Hunden	
Actidion®	I	I	I	C
Azaserin	III	V		C
Anisomycin	I	II		A oder B
Bacitracin	IV		IV	B
Carbomycin	III	IV	IV	B
Chloramphenicol	III	V	IV	B
Chlortetracyclin	II	III	III	A
Dihydrostreptomycin	V	V		B
Erythromycin-stearat		III		A oder B
Fumagillin	I	I	I	A
Neomycin	IV	IV		B
Oxytetracyclin	II	II	III	A
PA 105	V	III	IV	B
Penicillin G	V	IV	IV	B
Prodigiosin	I	II		C
Puromycin	II	II	II	A oder B
Streptomycin	V	V		B
Streptothricin	III	II	II	C
Tetracyclin	III	IV	IV	B
Viridogrisein	IV	III	III	A oder B

*) I bis V kennzeichnet den Grad absteigender Wirkung. A = möglicherweise allein wirksam; B = möglicherweise wirksam als Zusatz zu spezifischer wirkenden Amoebiziden; C = klinische Anwendung nicht möglich wegen der hohen Toxizität.

Tabelle 1. Vergleich der Antibiotica auf der Basis der relativen Wirkung in Laboratoriumsversuchen und allgemeine Einteilung als mögliche Mittel zur Behandlung der intestinalen Amoebiasis

Interessante Verbindungen wie Actidion®, Prodigiosin und Streptothricin kommen wegen ihrer Toxizität für eine klinische Anwendung nicht in Frage. Andere Antibiotica wie Fumagillin und Puromycin sind zwar klinisch sehr nützlich, doch hindern gefährliche Nebenwirkungen die breite Anwendung beim Menschen. So verbleiben nur Oxy- und Chlortetracyclin. Bei Versuchen an der Ratte stellten wir jedoch fest, daß die therapeutischen Dosen von Chlortetracyclin mit 100 mg/kg täglich höher liegen als jene einfacher synthetischer Substanzen, wie z. B. Phenanthrolinchinon. Bei einem anderen in der Liste nicht enthaltenen Antibioticum, Spiramycin, konnten wir bei 10 mg/kg täglich (Ratte) gute Aktivität feststellen.

Thompson³¹⁾ testete 6 Antibiotica bei der Amoebenhepatitis des Hamsters, doch waren die Ergebnisse nicht ermutigend. Von Derivaten der Antibiotica soll Erythromycin-stearat Wirkung bei Amoebenhepatitis haben³⁵⁾. Paromomycin wirkt bei auffallend niedriger Toxizität bei Amoebendysenterie und subkutan auch bei der Amoebenhepatitis des Hamsters; wegen der sehr geringen Absorption im Darm ist es jedoch oral bei Amoebenhepatitis unwirksam³⁶⁾.

B. Synthetische Amoebizide

1. Emetin-Analoge und verschiedene Diamine

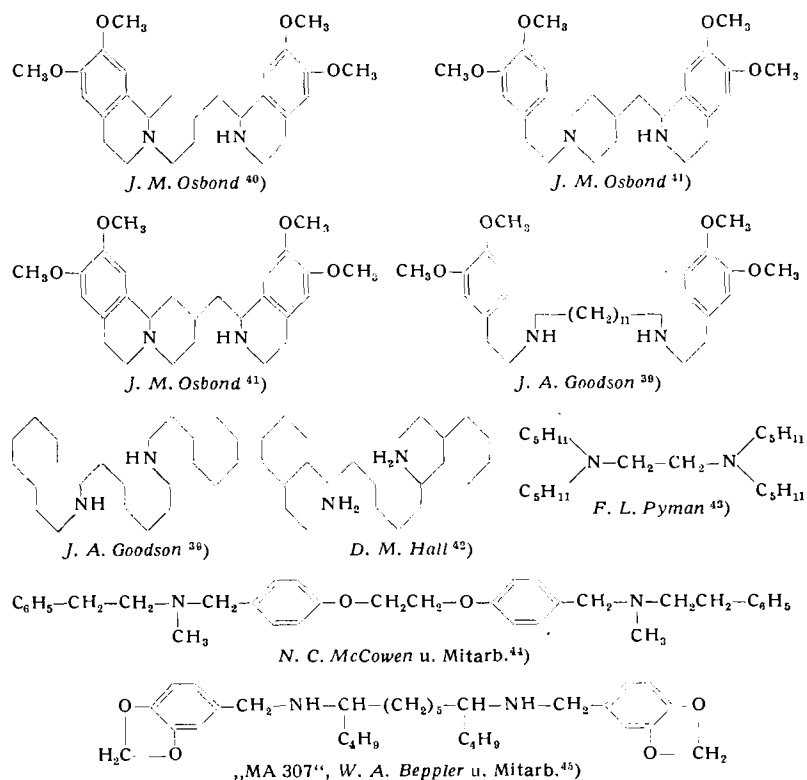
Interessanterweise hat die Variation der Struktur des Naturstoffes Emetin bisher zu keinem praktisch verwendbaren Produkt geführt. Zwar gingen die ersten synthetischen Versuche von einer nicht vollständig richtigen Eme-

tin-Formel aus; die in Kleinigkeiten unrichtige Formel hätte jedoch die Auffindung wirksamer Substanzen kaum verhindert, wenn die amoebizide Wirkung des Emetins einem allgemeineren chemischen Grundgerüst zuzuschreiben wäre.

In jüngster Zeit konnten nun A. Brossi u. a.³⁷⁾ zeigen, wie außerordentlich strukturspezifisch die amoebizide Wirkung des Emetins ist. Vollständig wirkungslos ist beispielsweise das Isoemetin, das sich vom Emetin nur durch die Stereochemie am C-Atom 1 des Tetrahydroisochinolin-Restes unterscheidet. Dazu kommt, daß von den beiden optischen Antipoden des Emetins nur das (–)-Isomer amoebizid ist. Das einzige bisher bekannte Analoge des Emetins, das auch klinisch gleich starke amoebizide Wirkung besitzt, ist das 2-Dehydro-emetin; auch hier ist das Isoemetin-Analoge wirkungslos³⁸⁾.

Die folgende Formelübersicht zeigt einige aus dem Emetin-Molekül durch strukturelle Abwandlung hergestellte Verbindungen. Viele haben mit dem Emetin nichts anderes mehr gemeinsam als die Diamin-Struktur.

Die Länge der verbindenden Kohlenstoffkette wurde durch Goodson³⁹⁾ und Osbond⁴⁰⁾ variiert. Osbond⁴¹⁾ synthetisierte ein Desäthyl-emetin; es ist inaktiv. Einige der von Goodson³⁹⁾ hergestellten Verbindungen sollen an der Ratte aktiv sein. In den Diaminen von Goodson³⁹⁾ und Hall⁴²⁾ sind die aromatischen Reste des Emetins bereits zu einfachen Alkylketten geworden. Schon 1937 fand Pyman⁴³⁾ bei dem von ihm dargestellten tertiären Diamin eine gewisse amoebizide Wirkung. Von den zahlreichen anderen Substanzen vom Diamin-Typ sei die von McCowen⁴⁴⁾ erwähnt, die in vivo (Ratte, Meerschweinchen, Hamster) erst bei



37) A. Brossi, M. Baumann u. O. Schnider, *Helv. chim. Acta* 42, 1515 [1959]; A. Brossi, Z. Brener, J. Pellegrino, H. Stohler u. J. R. Frey, *Experientia* 16, 64 [1960].

38) A. Brossi, M. Baumann, L. H. Chopard-Dit-Jean, J. Würsch, F. Schneider u. O. Schnider, *Helv. chim. Acta* 42, 772 [1959].

39) J. A. Goodson et al., *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* 3, 49, 62 [1948].

40) J. Osbond, *J. chem. Soc. [London]* 1951, 3464.

41) M. Barash u. J. M. Osbond, *J. chem. Soc. [London]* 1959, 2157.

42) D. M. Hall, S. Mahboob u. E. E. Turner, *J. chem. Soc. [London]* 1952, 149.

43) F. L. Pyman, *Nature [London]* 140, 832 [1937].

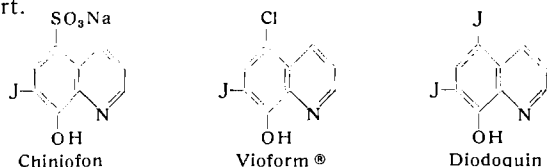
44) M. C. McCowen, M. E. Callender, T. Rennell u. J. F. Lawlis jr., *Antibiotics and Chemotherapy* 4, 753 [1954].

45) W. A. Beppler u. L. B. Schweiger, *Antibiotics and Chemotherapy* 7, 513 [1957]; O. E. Fancher, S. Hayao u. G. Nichols, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 1451 [1958].

Schließlich sind noch von *Popli*⁽⁴⁷⁾ u. a. hergestellte 9-Desoxy-chinin-Derivate zu erwähnen, die bei intestinaler Amöbiose wirksam sind. In einem von ihnen, dem 9-Desoxy-hexahydro-chinin haben die beiden Stickstoffatome ungefähr denselben Abstand wie im Emetin-Molekül. Das stereochemische Isomer aus der Chinidin-Reihe ist jedoch inaktiv.

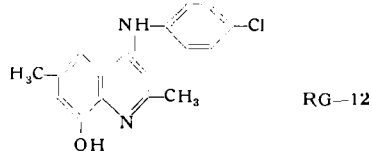
2. Chinolin- und Acridin-Derivate

Zu dieser Gruppe gehört das erste synthetische Amoebizid, die 7-Jod-8-hydroxy-chinolin-5-sulfonsäure, gut bekannt unter dem Namen Chiniofon oder Yatren®. Die Substanz war bereits seit vielen Jahren als Antisepticum im Gebrauch, als 1921 Mühlens und Menk⁴⁸⁾ ihre amoebiziden Eigenschaften erkannten. Gleiches gilt vom 5-Chlor-Analogen, dem bekannten Vioform®, das 1899 als Antisepticum eingeführt, aber erst 1931 durch H. H. Anderson⁴⁹⁾ als Amoebizid erkannt wurde. Das Dijod-Analogue des Vioform®, das Diodoquin, wurde 1936 durch A. C. Tenney⁵⁰⁾ eingeführt.



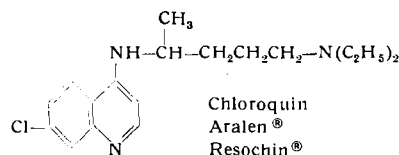
In diesem Zusammenhang sei auch das jodfreie 5,7-Dichlor-2-methyl-8-hydroxy-chinolin (Siosteran®-Geigy) erwähnt. Entsprechend den angewandten therapeutischen Dosen von 1–2 g täglich sind diese Chinoline etwa von derselben Aktivität wie die bei der Behandlung der Amoebiasis verwendeten Antibiotica. In vitro sind sie schwächer als Emetin oder bestimmte spezifische Antibiotica. Ihre Wirkung auf die Amöben ist wahrscheinlich direkt. Klinisch sind sie nützlich bei der Behandlung der intestinalen Amoebiasis, jedoch ohne Wirkung bei der hepatischen Form. Eine Übersicht über die untersuchten Hydroxy-chinoline gibt Thompson³¹⁾.

Durch Einführung basischer Seitenketten ins Molekül der Hydroxy-chinoline hoffte man, Substanzen zu erhalten, die besser absorbiert werden und damit nicht nur bei intestinaler, sondern auch bei extraintestinaler Amoebiasis wirksam sein könnten (J.H. Burckhalter⁵²). Wird das Jod-Atom im Vioform® durch die Diäthylaminomethyl-Gruppe ersetzt, so erhält man eine Substanz, deren in-vitro-Aktivität der des Emetins entspricht. An der Ratte sind jedoch mit 218 mg/kg täglich während 7 Tagen die Dosen zur Heilung intestinaler Amoebiasis relativ hoch. Systemische Wirkung hat die Substanz nicht, wahrscheinlich weil sie im Organismus zu rasch abgebaut wird. Eine andere gut wirksame Verbindung, die in ihrer Struktur bereits zum Chloroquin überleitet, ist die Substanz RG-12 von B. S. Kaushiva⁵³:



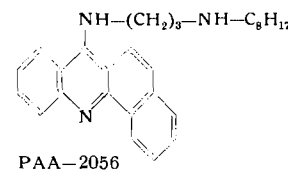
Chinazolin-Analoga der Hydroxychinoline zeigten nur mäßige Aktivität⁵³).

Eine andere Gruppe von Chinolinen und ihren Benzohomologen, den Acridinen, besitzt sehr gute Wirkung bei Amoebenhepatitis. Der Grundtyp dieser Verbindungsgruppe ist das Chloroquin. *Conan*⁵⁴⁾ entdeckte 1948 die amoebizide Wirkung dieses Anti-Malaria-Mittels; im Darm ist die Substanz unwirksam. Bei Leber-Amoebiasis erscheint sie trotz etwas geringerer Aktivität als geeigneter Ersatz für Emetin.



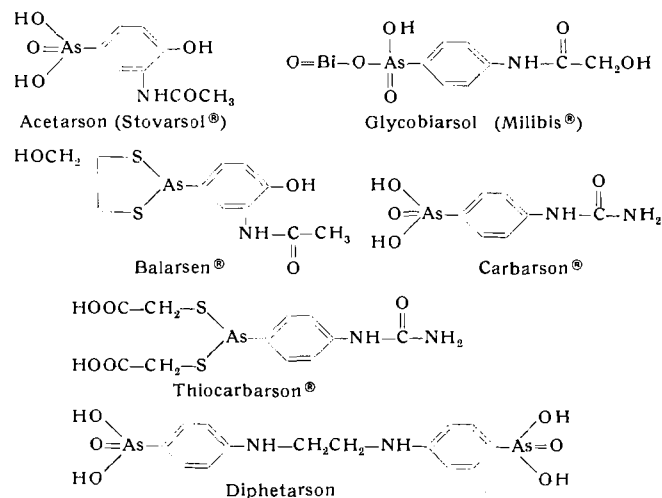
Die gleichzeitige Wirkung bei Malaria und Amoebiasis findet man bei einer Reihe von Substanzen, so bei Biallylamicol (s. Abschnitt 5). Die Struktur der langkettigen Diamine taucht ebenfalls bei vielen gegen andere Protozoen aber auch gegen Würmer wirksamen Substanzen auf.

Die Beobachtung, daß neben anderen Anti-Malaria-Mitteln auch Quinacrin eine dem Chloroquin ähnliche amoebizide Wirkung besitzt, führte zur intensiven Untersuchung dieses Strukturtyps⁵⁵⁾. Als beste Verbindung erwies sich schließlich PAA-2056, ein direkt wirkendes Amoebizid⁵⁶⁾. In vitro ist PAA-2056 etwa so wirksam wie Emetin. In vivo ist es mäßig wirksam bei der intestinalen Amoebendysenterie des Hundes und etwa 8-mal so wirksam wie Chloroquin bei der Amoebenhepatitis des Hamsters.



3. Arsen- und wismut-haltige Verbindungen

Die Anfänge dieser Substanzklasse liegen im frühen Altertum, als z. B. die alten Ägypter arsen- und wismuthaltige Mineralien als Heilmittel verwendeten. Als erste organische Arsenverbindung zur Behandlung der Amoebiasis gebrauchte Marchoux⁵⁷⁾ 1923 das Acetarson. Die folgende Übersicht zeigt die wichtigsten amoebiziden Substanzen dieser Klasse.



⁴⁶⁾ H. H. Anderson, T. B. Kwee и T. L. Nelson, Amer. J. trop. Med. Hyg. 6, 397 [1957].

47) S. P. Popli, P. R. Bhandari u. M. L. Dhar: J. Sci. Ind. Research (India) 15 C, 276 [1956]; S. P. Popli, M. L. Dhar u. P. R. Bhandari: Vortrag beim Symposium on Chemotherapy, Lucknow 1958.

⁴⁹⁾ H. H. Anderson u. D. A. Kocher, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 28, 838 [1931].

⁵⁰⁾ A. C. Tenney, Illinois med. J. 70, 145 [1936].

⁵¹) P. E. Thompson, Amer. J. trop. Med. Hyg. 4, 242 [1955].
⁵²) J. H. Burckhalter u. W. H. Edgerton, J. Amer. chem. Soc. 73, 4837 [1951]; W. H. Edgerton u. J. H. Burckhalter, ebenda 74, 5209 [1952]; J. H. Burckhalter, V. C. Stephens, H. C. Scarborough jr., W. S. Brinigar u. W. H. Edgerton, ebenda 76, 4902 [1954].

⁵³⁾ B. S. Kaushiva, Vortrag beim Symposium on Amoebiasis, Lucknow 1959.

⁵⁴⁾ N. J. Conan, Amer. J. trop. Med. 28, 107 [1948].

⁵⁵⁾ E. F. Eislager, A. M. Moore, F. W. Short, M. J. Sullivan u. F. H. Tendick, J. Amer. chem. Soc. 79, 4699 [1957]; E. F. Eislager, F. W. Short, M. J. Sullivan u. F. H. Tendick, ebenda 80, 451 [1958].

⁵⁶⁾ F. W. Short, E. F. Elslager, A. M. Moore, M. J. Sullivan u. F. H. Tendick, J. Amer. chem. Soc. 80, 223 [1958]; P. E. Thompson, D. A. McCarthy, J. W. Reinertson, A. Bayles u. H. Najarian, Antibiotics and Chemotherapy 8, 37 [1958].

⁵⁷⁾ *E. Marchoux*, Bull. Soc. Path. Exot. 16, 79 [1923].

Von diesen scheint das 1932⁵⁸⁾ eingeführte Carbarson am häufigsten verwendet zu werden. Glycobiarsol (Milibis[®]) ist eine arsen- und wismut-haltige Verbindung, die 1943 in Deutschland gefunden wurde⁵⁹⁾. Die Substanz wird kaum resorbiert und daher meist in Kombination mit Chloroquin verwendet. Tabelle 2 zeigt einen Vergleich der von uns an Ratten festgestellten minimalen wirksamen Dosis mit den in der Literatur genannten Werten zur Behandlung der menschlichen Amoebiasis.

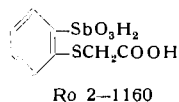
	Minimale wirksame Dosis	
	an der Ratte mg/kg · Tag	am Menschen g/Tag
Emetin	5	0,06
Fumagillin ...	2	0,01 bis 0,05
Aureomycin [®] .	100	2,0
Chloroquin ...	100	0,9 bis 0,3
Carbarson [®] ...	250	0,75
Milibis [®]	1000	1,5
Entobex [®]	50	0,3
Vioform [®]	100	1,0

Tabelle 2. Minimale wirksame Dosen einiger Amoebizide

Obwohl die Aktivität am Tier deutlich niedriger ist, liegen die beim Menschen empfohlenen Dosen von Carbarson[®] und Milibis[®] in der Größenordnung zahlreicher anderer Amoebizide. Die Dosierung scheint daher die toxischen Nebenwirkungen der Arsenverbindungen zu berücksichtigen.

Versuche zur Verringerung der Giftigkeit führten zur Einführung der Thioarsenite⁶⁰⁾. Diese Verbindungen sind wirksamer und weniger toxisch als die 5-wertigen Arsenate. Ein Thioderivat des Carbarson[®], das Thiocarbarson[®], ist beim Menschen bei täglichen Dosierungen von 0,3 g wirksam. Ein mit Dimercapto-propanol (BAL) „entgiftetes“ Acetarsen ist das Balarsen[®]. Eine einzige Dosis von 15–20 mg/kg täglich während 5–10 Tagen soll ausreichend sein⁶¹⁾.

Während im Glycobiarsol Arsen und Wismuth enthalten sind, findet man vollständigen Ersatz des Arsens durch Antimon in der Verbindung Ro 2-1160:

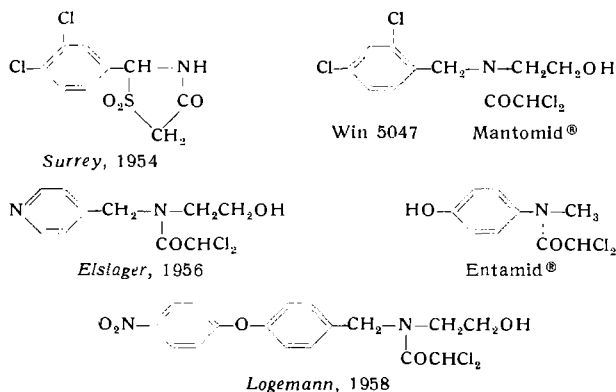


Klinisch werden etwa 1,5 g täglich während 5–10 Tagen angewandt⁶²⁾.

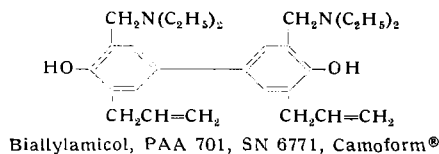
4. Haloacetamide

Wie die Mehrzahl der alljährlich neuentdeckten Heilmittel wurden auch die Haloacetamide und ihre amoebizide Wirkung durch routinemäßige Prüfung unzähliger, neu synthetisierter chemischer Verbindungen aufgefunden. Der Ausgangspunkt war, daß ein von Surrey synthetisiertes Dichlorphenylthiazolon-Derivat am künstlich infizierten Hamster eine gewisse Aktivität zeigte⁶³⁾. Auf Grund dieser Beobachtung wurden zahlreiche ähnliche Verbindungen hergestellt⁶⁴⁾ und schließlich die mit der Fabriksbezeichnung WIN-5047 versehene Substanz als neue amoebizide

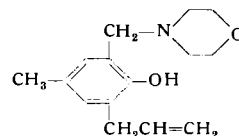
Droge in den Handel gebracht (Mantomid^{®65)}). Am Hamster betragen die wirksamen Dosen von Mantomid[®] ca. 1/4 derjenigen des Carbarson[®] und liegen noch unterhalb der therapeutischen Dosen von Chlor- oder Oxytetracyclin. Beim Menschen verwendet man Dosen von 1 g täglich während 8–10 Tagen. Die Substanz wird besonders zur Behandlung der chronischen intestinalen Amoebiasis empfohlen. Sie soll geringe Toxizität haben und gut verträglich sein. Die Formelübersicht⁶⁶⁾ zeigt, in welchem großem Ausmaß man die Strukturen ohne Verlust der amoebiziden Wirkung variieren kann.



5. Verschiedene Produkte



Biallylamicol (Camoform^{®67)}) ist ein Ergebnis der ausgedehnten Suche nach Anti-Malaria-Mitteln während des zweiten Weltkrieges. An der Ratte ist die amoebizide Aktivität mäßig und beträgt nach unseren Ergebnissen nur etwa 1/3 derjenigen von Vioform[®] oder Aureomycin[®]. Es ist jedoch von vielen amoebiziden Substanzen bekannt, daß, auf gleiche Körpergewichte bezogen, die therapeutische Dosis bei Ratten 2- bis 70-mal höher liegen kann als beim Menschen. Die in der Klinik angewandte Dosierung von Camoform[®] beträgt 1 bis 1,5 g täglich für mindestens 5 Tage. Bei einem Vergleich der therapeutischen Dosen erscheint also Camoform[®] als etwas weniger wirksam als das alte Jodchlorhydroxy-chinolin, es soll jedoch auch bei Amoebenhepatitis wirksam sein. Camoform-ähnliche Struktur und Wirkung hat die folgende Verbindung⁵³⁾:



In der Literatur finden sich noch einige hundert Verbindungen, die als amoebizid bezeichnet werden. In vielen Fällen waren diese Stoffe zu toxisch, um einen praktischen Wert zu besitzen, oft ließen sich die an Tieren gewonnenen Resultate nicht auf den Menschen übertragen. Es ist im Rahmen dieses Aufsatzes unmöglich, auf alle diese Substanzgruppen einzugehen; eine Zusammen-

⁵⁸⁾ A. C. Reed, H. H. Anderson, N. A. David u. C. D. Leake, J. Amer. med. Assoc. 98, 189 [1932].

⁵⁹⁾ A. Hauer, Dtsch. tropenmed. Z. 47, 153 [1943].

⁶⁰⁾ H. H. Anderson, E. L. Hansen, P. P. T. Sahu, J. R. Cafiso, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 91, 112 [1947].

⁶¹⁾ E. H. Loughlin, A. A. Joseph u. W. G. Mullin, Antibiotics and Chemotherapy 4, 647 [1954].

⁶²⁾ D. T. Mintz, J. W. Miller, P. Ottolenghi, J. Schack, F. van Assendelft u. H. Most, Amer. J. trop. Med. Hyg. 5, 497 [1956].

⁶³⁾ A. R. Surrey u. R. A. Cutler, J. Amer. chem. Soc. 76, 578 [1954].

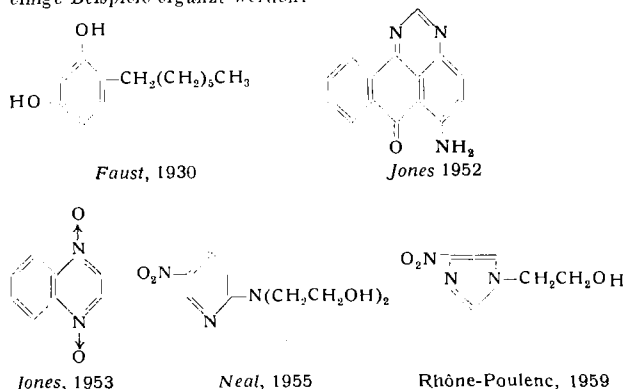
⁶⁴⁾ A. R. Surrey, J. Amer. chem. Soc. 76, 2214 [1954]; A. R. Surrey u. M. K. Rukwid, ebenda 77, 3798 [1955]; A. R. Surrey, G. Y. Leshner u. S. O. Winthrop, ebenda 77, 5406 [1955]; A. R. Surrey u. G. Y. Leshner, ebenda 78, 2573 [1956].

⁶⁵⁾ E. W. Dennis u. D. A. Berberian, Antibiotics and Chemotherapy 4, 554 [1954]; E. H. Loughlin u. W. G. Mullin, ebenda 4, 570 [1954].

⁶⁶⁾ W. Logemann u. L. Almirante, Il Farmaco, Ed. Sc. 13, 139 [1958]; E. F. Elslager, E. L. Benton, F. W. Short u. F. H. Tendick, J. Amer. chem. Soc. 78, 3453 [1956]; N. W. Bristow, P. Oxley, G. A. H. Williams u. G. Woolfe, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 50, 182 [1956].

⁶⁷⁾ J. H. Burckhalter, F. H. Tendick, E. M. Jones, W. F. Holcomb u. A. L. Rawlins, J. Amer. chem. Soc. 68, 1894 [1946]; P. E. Thompson, J. W. Reinertson, D. A. McCarty, A. Bayles u. A. R. Cook, Antibiotics and Chemotherapy 5, 433 [1955].

stellung stammt von Balamuth und Thompson⁶⁸). Das von der Seite des Chemikers her reichlich bunte Bild soll hier nur durch einige Beispiele ergänzt werden:



Das Heptyl-resorcinol von Faust⁶⁹), das zweifellos wegen seiner guten antiseptischen Eigenschaften ausgewählt wurde, bewährte sich nicht als Amöbizid. Das Anthrapyrimidin von Jones⁷⁰), das aus einer langen Reihe ähnlicher Substanzen auf Grund tierexperimenteller Daten ausgewählt wurde, erwies sich am Menschen als wirkungslos. Das Chinoxalin-dioxyd von Jones⁷¹) mußte auf Grund seiner hohen Toxizität aufgegeben werden. Das Nitroimidazol-Derivat von Neal⁷²) erwies sich, nach guten tierexperimentellen Ergebnissen, am Menschen nur in sehr hohen Dosen als wirksam und Rückfälle traten auf. Über das strukturell ähnliche Nitroimidazol von Rhône-Poulenc⁷³) ist nichts genaues bekannt geworden.

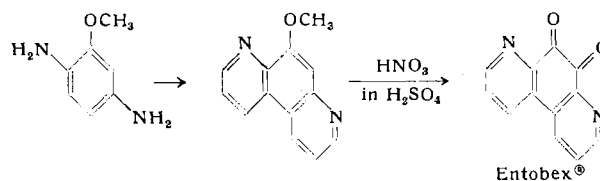
Veröffentlichungen über neue amöbizid wirksame Stoffe, gleichgültig ob sie aus dem Jahre 1960 oder aus dem Jahre 1930 stammen, beginnen stereotyp mit der Feststellung, daß bereits gute Amöbizide existieren, daß jedoch bessere zur Verfügung stehen sollten. Im Handel befinden sich mehr amöbizide Heilmittel als solche für irgend ein anderes Gebiet der Chemotherapie und man erkennt unschwer, welche gewaltige Arbeit zur Entwicklung wirksamer Amöbizide bereits geleistet wurde. Trotzdem muß man feststellen, daß die ideale amöbizide Droge bisher noch nicht gefunden worden ist. Betrachtet man die große Zahl verschiedenartiger Amöbizide, so erinnert man sich an den französischen Schriftsteller Stendhal, der beim Anblick der Kathedrale von Mailand mit ihren unzähligen Statuen und Statuetten kritisch bemerkte: „N'ayant su faire aucune statue vraiment belle, ils en firent quatre mille“. (Unfähig, eine einzige wirklich schöne Statue zu schaffen, machten sie deren viertausend).

Auch in der Ciba A.G. in Basel wurde versucht, bessere amöbizide Substanzen aufzufinden. Diese Arbeiten reichen etwa zehn Jahre zurück. Auf einem der von uns bearbeiteten Gebiete sind wir mit der Einführung des 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinons (Entobex®) zum Erfolg gekommen. Diese Reihe ist von P. Schmidt entwickelt worden⁷⁴); die biologische und chemotherapeutische Bearbeitung lag in den Händen von F. Kradolfer und L. Neipp¹⁹). Eine Übersicht über Zusammenhänge von Konstitution und Wirkung in der Phenanthrolin-Reihe wird im folgenden und letzten Abschnitt gegeben.

6. Phenanthroline

Bei der Herstellung des 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinons geht man vom 2,5-Diamino-anisol aus. Durch eine doppelte Skraup-Reaktion gewinnt man das 5(6)-Methoxy-4,7-phenanthrolin, das sich mit Salpetersäure in Schwefelsäure direkt zum 5,6-Chinon oxydieren läßt:

oxy-4,7-phenanthrolin, das sich mit Salpetersäure in Schwefelsäure direkt zum 5,6-Chinon oxydieren läßt:



Die chemotherapeutischen Eigenschaften des 4,7-Phenanthrolin-chinons können wie folgt zusammengefaßt werden¹⁹):

Die in-vitro-Wirkung ist gleich oder stärker als die des Emetins, doch ist es noch nicht klar, ob sie auf einer direkten amöbiziden Wirkung beruht. Das Phenanthrolin-chinon hat starke bakteriostatische Eigenschaften. Trotzdem findet man in den Faeces von damit behandelten Ratten eine Vermehrung der coliformen Bakterien. Dies zeigt, daß die Aktivität des Chinons auf sehr speziellen Bedingungen im Darm beruht, denn die im Urin ausgeschiedene Substanz hat den gegenteiligen Effekt, d. h. eine bakteriostatische Wirkung gegenüber Coli-Bakterien. Das Chinon ist außerdem ein sehr gutes trichomonazides Mittel und ist hier 8-mal stärker als Emetin.

Bei Ratten beträgt die minimal wirksame Dosis (100-proz. Heilung) 50 mg/kg. Das Verhältnis zwischen wirksamer und toxischer Dosis ist 1:110, d. h. 30-mal besser als beim Emetin.

Das Phenanthrolin-chinon wird im Urin und in der Galle in amöbizider Form ausgeschieden. Halbquantitative chemische Analysen scheinen darauf hinzudeuten, daß die Substanz im Organismus wenigstens teilweise abgebaut wird.

Am Menschen erzielt man ausgezeichnete Wirkung mit täglichen Dosen von 200–300 mg während 5–10 Tagen⁷⁵).

	in vitro	in vivo		in vitro	in vivo
	+	–		+	
	++	+		+	–
	+			+	
	+	–		+	
	+	–			

Wirksamkeit in vitro: ++ wirksam bei 0,01–0,1 mg/ml, + wirksam bei 0,1–1 mg/ml, – unwirksam bei 1 mg/ml. Wirksamkeit in vivo: ++ wirkungsgleich mit Entobex®, + weniger wirksam als Entobex®, – unwirksam

Tabelle 3. Monosubstituierte und unsubstituierte Phenanthroline

⁷⁵) Vgl. z. B. M. Sagone, Médecine tropicale 18, 642 [1958]; A. K. R. Chowdhury, Amiya K. R. Chowdhury u. R. Nandi, J. Indian med. Assoc. 30, 239 [1958].

⁶⁸) W. Balamuth u. P. E. Thompson in S. H. Hutner u. A. Lwoff: Biochemistry and Physiology of Protozoa, Academic Press, New York 1955, S. 277.

⁶⁹) E. C. Faust, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 27, 908 [1930].

⁷⁰) W. R. Jones, J. K. Landquist u. N. Senior, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 7, 486 [1952].

⁷¹) W. R. Jones, J. K. Landquist u. G. T. Stewart, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 8, 286 [1953].

⁷²) R. A. Neal u. P. Vincent, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 10, 434 [1955]; A. R. Brown, F. C. Copp u. A. R. Elphick, J. chem. Soc. [London] 1957, 1544.

⁷³) Rhône-Poulenc: Belg. Pat. 571291 [1959].

⁷⁴) J. Druey u. P. Schmidt: Helv. chim. Acta 33, 1080 [1950]; P. Schmidt u. J. Druey, ebenda 40, 350 [1957].

Besonders bewährt hat sich die gleichzeitige Verabreichung von Vioform^{®76)}. Die Kombination von Entobex[®] (20 mg), Vioform[®] (200 mg) und dem Spasmolyticum Antrenyl[®] (2 mg) leistet auch vorzügliche Dienste bei diarrhoeischen Zuständen leichter Form (ohne Beteiligung von Amöben). Sie ist soeben unter der Markenbezeichnung Mexaform[®] in verschiedenen Ländern in den Handel gekommen.

Die folgenden Formelübersichten sollen an Hand einer Auswahl der zahlreichen in unseren Laboratorien getesteten Phenanthroline einen Überblick über die Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung geben. Aus der ersten Übersicht (Tabelle 3) erkennt man, daß die drei isomeren Phenanthroline ohne weitere Substituenten praktisch keine Wirkung haben. Unter den monosubstituierten Phenanthrolinen besitzt nur das Hydroxy-4.7-phenanthrolin einige Wirkung.

In Tabelle 4 sind die Eigenschaften isomerer und homologer Phenanthrolin-chinone zusammengestellt. Von den drei Isomeren ist das 4.7-Phenanthrolin-chinon, das bereits erwähnte Entobex[®], am wirksamsten. Das hydrierte Derivat

	in vitro	in vivo		in vitro	in vivo
	++	++		++	++
	+	++		++	++
	+	+			

Tabelle 4. Phenanthrolin-chinone

	in vitro	in vivo		in vitro	in vivo
	+	+		+	+
	+	-		+	
	++	++		+	+

Tabelle 5. 4.7-Phenanthrolin-chinon-Derivate

mit zwei Hydroxy-Gruppen hat dieselbe Wirkung, ebenso ein Methyl-Homologes.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über Derivate des 4.7-Phenanthrolin-chinons. Das Semicarbazon wurde in der Literatur unter dem Namen Ciba-11925 bekannt. Es bietet keine Vorteile gegenüber dem freien Chinon.

Unter cyclischen Derivaten der Phenanthrolin-chinone (Tabelle 6) zeigte keines bemerkenswerte amöbicide Aktivität in vivo.

	in vitro	in vivo		in vitro	in vivo
	+	-		-	-
	+	+		-	-
	+			++	+

Tabelle 6. Cyclische Derivate von Phenanthrolin-chinonen

Einige weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet zeigt Tabelle 7. Die in vitro-Effekte der hier wiedergegebenen Verbindungen waren meist nur mäßig, so daß Tierversuche erst zum Teil durchgeführt worden sind.

	in vitro	in vitro
	+	+
	+	+
	+	+

Tabelle 7. Verschiedene Derivate

In zehnjähriger Arbeit war es nicht möglich, die mit den 4.7-Phenanthrolin-chinon-(5.6) erzielten guten Wirkungen noch zu übertreffen. Die Arbeiten werden aber trotzdem weitergeführt.

⁷⁶⁾ H. N. Singh, The Indian Practitioner 12, 497 [1959].