

Malaria

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201601967
 Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201601967

Artemisinin: Ein Geschenk der traditionellen chinesischen Medizin an die Welt (Nobel-Aufsatz)**

Youyou Tu*

Artemisinin · Malaria · Traditionelle chinesische Medizin

1. Einführung

1.1. Malaria

Malaria war über die gesamte Menschheitsgeschichte eine verheerende und lebensbedrohliche, weltweit epidemische Krankheit. Schon Hippokrates beschrieb die Krankheit als „Sumpffieber“, „Schüttelfrost“, „Tertianfieber“, „Quartanfieber“ und „Wechselfieber“ in seiner Abhandlung *Über Luft, Wasser und Ortsverhältnisse* 400 v. Chr.^[1] Eine genaue Beschreibung der Malariasymptome findet sich auch in *Huangdi Neijing/Inner Canon of the Yellow Emperor* (geschrieben in den Chun-Qiu- bis Qin-Dynastien, 770–207 v. Chr.), einer der frühesten Schriften zur traditionellen chinesischen Medizin.^[2]

In der Antike trat die Malaria vor allem in der Nähe von Sumpfgebieten auf und wurde mit der dort anzutreffenden „schlechten Luft“ in Verbindung gebracht – abgeleitet aus dem Italienischen „mal“ (schlecht) und „aria“ (Luft).^[3]

Dass die Krankheit durch Parasiten verursacht wird, erwies sich erst, als der französische Naturforscher Charles Louis Alphonse Laveran im Jahr 1880 den einzelligen Plasmodium-Parasiten in Blutaussstrichen von Malariapatienten entdeckte.^[4] 1897 fand der britische Militärarzt Ronald Ross Plasmodium-Eier (Oozyten) in den Eingeweiden weiblicher Moskitos und konnte später bestätigen, dass Anophelesmücken für die Übertragung des Malariaparasiten von Mensch zu Mensch verantwortlich sind.^[5] Die Befunde erklärten, wie die Krankheit durch einen Überträger (Vektor) – die weibliche Anophelesmücke – von Malariapatienten auf gesunde Menschen übertragen wird. Laveran und Ross erhielten den Medizin-Nobelpreis in Anerkennung ihrer außergewöhnlichen Beiträge zur Erforschung der Malaria.

Es gibt über 100 Arten der Gattung *Plasmodium*, von denen fünf Menschen mit Malaria infizieren: *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, die tödliche Art *Plasmodium falciparum* und die für Menschen harmlosere Art *Plasmodium knowlesi*. Der italienische Naturforscher und Nobelpreisträger Camillo Golgi entwickelte 1886 die Idee, dass verschiedene Plasmodiumspezies unterschiedliche Krankheitsverläufe verursachen können und demonstrierte einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Krampfanfällen (Frost- und Fieberschübe im Patienten) und dem 72-stündigen Lebenszyklus von *Plasmodium malariae*. Bei anderen Patienten beobachtete Golgi eine 48-stündige Entwicklungsphase und kam daher zu dem Schluss, dass es mehr als eine Art von Malariaparasit geben musste.^[6]

Die Malariasymptome beim Menschen sind eng mit dem komplexen Lebenszyklus des Malariaparasiten verbunden. Malariaparasiten durchlaufen in ihrem Lebenszyklus die Stadien als Sporozoit, Merozoit, Gametozyt, Gamezyt und Oozyt, entweder im Überträger (dem Endwirt) oder dem infizierten Individuum, z. B. dem Menschen (dem Zweitwirt). Gesunde Individuen werden durch Eindringen der fadenartigen Sporozoiten nach Biss des Moskitos infiziert. Die Sporozoiten gelangen über den Blutkreislauf in die Leberzellen, dort entwickelt sich jeder Sporozoit über einen Zeitraum von einer oder zwei Wochen in einen Schizonten, der tausende von kleinen runden Merozoiten in sich trägt. Die reifen Schizonten platzen und setzen Merozoiten in den Blutkreislauf frei. Bei einigen Malariaspezies, zum Beispiel *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*, entwickeln sich einige Sporozoiten in Hypnozoiten, die für Monate oder Jahre in der Leber verbleiben können, bevor sie zu Schizonten werden. Die Folge sind Krankheitsrückfälle bei infizierten Individuen. Nachdem die Merozoiten aus den Leberzellen in den Blutkreislauf entkommen sind, werden sie von den roten Blutkörperchen aufgenommen und produzieren dort in asexueller Weise neue infektiöse Merozoiten, bis die roten Blutkörperchen platzen und damit eine weitere Runde der asexuellen Vervielfachung ausgelöst wird. Einige der Merozoiten entwickeln sich zu Gametozysten, die von weiblichen Anophelesmücken per Blutmahlzeit aufgenommen werden können und Samenzell-artige männliche Keimzellen oder große, Eizell-artige weibliche Keimzellen bilden. Die Befruchtung der Keimzellen produziert eine mit infektiösen Sporozoiten gefüllte Oozyte in den Eingeweiden der Mücke. Die Oozyte platzt und setzt Sporozoiten frei, die in die Speicheldrüse der Mücke wandern und dort bis zur Übertragung auf ein weiteres Opfer warten. Da sich alle Formen von Plasmodiumparasiten fast über ihren gesamten Lebenszyklus in Leberzellen oder roten Blutkörperchen verstecken und vor dem Immunsystem gut getarnt sind, ist die Bekämpfung der Krankheit durch natürliche Immunreaktion und Impfung erschwert.^[7]

[*] Prof. Y. Tu
 Institute of Chinese Materia Medica
 China Academy of Chinese Medical Sciences
 Beijing, 100700 (China)

[**] Copyright© The Nobel Foundation 2015. Wir danken der Nobelstiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Abdruck einer deutschen Fassung dieses Vortrages.

Zur Behandlung von Malaria werden chemotherapeutische Medikamente gegeben, die in verschiedene Stadien des parasitären Lebenszyklus eingreifen. Zu diesen Medikamenten gehören Chinolinverbindungen, Sulfadoxin/Pyrimethamin, Mefloquin (Lariam), Lumefantrin, Doxycyclin, Artemisinin und Artemisinin-basierte Kombinationstherapien (ACTs). Die am häufigsten eingesetzten ACTs bestehen aus einer Artemisininkomponente plus einem anderen Wirkstoff wie Mefloquin (ASMQ), Lumefantrin (Coartem), Amodiaquin (ASAQ), Piperaquin (Duo-Cotecxin) und Pyronaridin (Pyramax).

Als Hauptstrategie zur Malariavorbeugung dient nach wie vor die Kontrolle der Überträgerspezies, zum Beispiel durch den Einsatz von Insektenabwehrmitteln und Insektizid-behandelten Moskitonetzen (INTs), durch Besprühen von Innenräumen und durch die Beseitigung stehender Gewässer; auch einige Impfstoffe gegen Malaria befinden sich in der Entwicklung. Als prophylaktische Medikamente werden Chloroquin, Doxycyclin, Mefloquin (Lariam), Primaquin und eine Kombination von Atovaquon und Proguanil (Malarone) verabreicht.^[8]

Die von der WHO veröffentlichten *Guidelines for the Treatment of Malaria*, im April 2015 in dritter Auflage erschienen, empfehlen, alle Verdachtsfälle von Malaria durch einen parasitologischen Test (Mikroskopie oder schneller diagnostischer Test (RDT)) zu bestätigen, bevor eine medikamentöse Behandlung erfolgt. Ergebnisse parasitologischer Tests sind innerhalb von 30 Minuten verfügbar. Eine Behandlung nur auf Grundlage von Symptomen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine parasitologische Diagnose nicht möglich ist.^[9]

Weitere Schriften der WHO nehmen Bezug auf die Zunahme an Fällen Artemisinin-toleranter oder -resistenter Malaria (*Global Plan for Artemisinin Resistance Containment (GPARC)* und *Emergency Response to Artemisinin Resistance in the Greater Mekong Subregion*).^[10,11]

1.2. Malaria in der traditionellen chinesischen Medizin

Auch im antiken China war die Malaria bereits gut beschrieben. Gravuren mit dem chinesische Wort für Malaria wurden in Ruinen aus der Zeit 1400 bis 1100 v. Chr. gefunden. Eine umfassende Beschreibung von Malariasymptomen und Maßnahmen zur Linderung der Fieber- und Frostschübe finden sich in antiken medizinischen Schriften, beispielsweise in *Zhou Li* (einem klassischen Buch des antiken China, Zhou-Dynastie, 1046–256 v. Chr.), *Inner Canon of the Yellow Emperor* (Chun-Qiu- bis Qin-Dynastie, 770–206 v. Chr.), *Synopsis of Golden Chamber* (Han-Dynastie, 206 v. Chr. bis 220 n. Chr.), *On Causes and Symptoms of Chu* (Sui-Dynastie, 581–618), *Qian Jin Fang* und *Wai Tai Mi Yao* (Tang-Dynastie, 618–907), *Malaria on Sparse* (Ming-Dynastie, 1368–1644) und *Malignant Malaria Guide* (Qing-Dynastie, 1644–1911). Mehrere antike Schriften aus zentralasiatischen Ländern, Assyrien und Indien beschreiben ebenfalls Merkmale der Malaria.

Tatsächlich finden sich in alten westlichen und chinesischen Schriften weitgehend übereinstimmende Beschreibungen der grundlegenden Merkmale der Malaria. In China

glaubte man, Malaria würde durch das Eindringen eines „äußeren Übels“ in den menschlichen Körper verursacht. Das „äußere Übel“ wurde näher bezeichnet als „Malaria-Gas“, „Erreger der Malariakrankheit“ und „Miasma“. Diese Anschauung hielt sich in der traditionellen chinesischen Medizin über 2000 Jahre seit der ersten Beschreibung in *Inner Canon of the Yellow Emperor* (770–206 v. Chr.). In ganz ähnlicher Weise glaubte die westliche Medizin im Mittelalter, das Einatmen von Faulgasen aus Sümpfen sei die Ursache für Malaria.

Malaria ist eine der am besten beschriebenen Seuchen in den Schriften zur traditionellen chinesischen Medizin. Zum Beispiel enthält Pu Ji Fangs *Prescription for Universal Relief* (Ming-Dynastie, 1368–1644) vier Kapitel über Malaria mit dem Titel „Chu Nue Men“.

1.3. Qinghao

Der Begriff „Qinghao“ ist ein chinesisches Synonym für die Kräuterpflanzen der Artemisiafamilie (Beifuß).

Qinghao ist seit mehr als 2000 Jahren eines der am häufigsten angewendeten Kräuter in der traditionellen chinesischen Medizin. Unter anderem kühlt und entgiftet es Blut, senkt Fieber, befreit von Sommerhitze, verhindert das Wiederauftreten von Malariafieber und beseitigt Gelbsucht.

In Sheng Nongs *Herbal Classic* (Qin- und Han-Dynastie, 221 v. Chr. bis 220 n. Chr.), der ältesten klassischen Kräuterschrift, wird Qinghao seiner Natur nach als „bitter und kalt“ aufgeführt und zur Linderung von Juckreiz bei Krätze, Behandlung von Entzündungen, Abtötung von Läusen, Wärmung der Gelenke und Verbesserung der Sehschärfe empfohlen.^[12]

Obwohl Qinghao in den traditionellen Schriften dokumentiert ist, finden sich keine Einzelheiten zur Unterscheidung einzelner Spezies oder den medizinisch wirksamen Pflanzenbestandteilen.

Taxonomisch unterscheidet man mindestens sechs Artemisiaspezies: *Artemisia annua* L., *Artemisia apiacea* Hance, *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit., *Artemisia capillaries* Thunb., *Artemisia japonica* Thunb. und *Artemisia eriopoda* Bunge. Unsere Studien bestätigten, dass nur *Artemisia annua* L. nennenswerte Mengen von Artemisinin enthält.^[13]

Die Linderung von Malariasymptomen durch Anwendung von Qinghao wurde erstmals durch Ge Hong in *A Handbook of Prescriptions for Emergencies* (East-Jin-Dynastie, 317–420) beschrieben und danach in einer Reihe weiterer Schriften bestätigt (Sheng Ji Zonglu, *General Records of Holy Universal Relief* (Song-Dynastie, 960–1279); Danxi Xinfu, *Mastery of Medicine* (Yuan-Dynastie, 1271–1368); Pu Ji Fang, *Prescription for Universal Relief* (Ming-Dynastie, 1368–1644)). Gängige Verabreichungsformen waren Qinghao-Suppe, Qinghao-Pillen und Qinghao-Pulver. Eigenständige Medikationen zur Behandlung von „Fieber- und Frostschüben“ beschrieb ferner Li Shi Zhen im *Compendium of Materia Medica* (Ming-Dynastie, 1368–1644). Weiterführende Informationen über Malaria finden sich auch in *Essentials of Materia Medica* (Qing-Dynastie, 1644–1911)

und *Detailed Analysis of Epidemic Warm Diseases* (Qing-Dynastie, 1644–1911).

Neben der Dokumentation in den traditionellen Schriften waren in manchen Regionen auch empirische Formulierungen populär. So schreibt etwa eine Rezeptur aus der Jiangsu-Provinz vor, „Qinghao-Blätter am Tag des Drachenbootfestes zu sammeln und im Schatten zu trocknen, mit gleichen Anteilen Zimtpulvers zu vermengen und zwischen 3 und 5 Uhr am Morgen einige Gramm mit warmem Wein gegen Frost und kaltem Wein gegen Fieber einzunehmen, dabei anregende Speisen vermeidend.“

Es gibt keinen Zweifel, dass die traditionellen Schriften einige nützliche Fingerzeige zur Identifizierung einer Leitstruktur für die Entdeckung von Artemisinin bereitgehalten haben.

2. Entdeckung von Artemisinin

2.1. Hintergrund

Malaria wurde über einen langen Zeitraum mit Chloroquin und Chinolinen wirksam behandelt, bis in den späten 1960er Jahren der Versuch einer weltweiten Ausrottung der Malaria in einem katastrophalen Fehlschlag mündete, in dessen Folge sich wirkstoffresistente Malariaformen entwickelten. Das Wiederaufleben der Malaria und rasant gestiegene Sterblichkeitsraten infolge des Verlustes einer effektiven Behandlung stellte eine ernsthafte globale Bedrohung dar, vor allem in Regionen mit hohem Vorkommen der wirkstoffresistenten Plasmodiumparasiten, insbesondere *Plasmodium falciparum*.

Südostasien war eine der am stärksten betroffenen Regionen in den späten 1960er Jahren. Es ist dokumentiert, dass während des Vietnamkrieges im Jahr 1964 vier- bis fünfmal mehr US-Soldaten an den Folgen der Malaria starben als durch direkte Kampfhandlungen. Fast die Hälfte der US-Truppen – rund 500.000 Mann – war 1965 mit Malaria infiziert. Die Bekämpfung der Malaria, insbesondere unter den US-Truppen in Vietnam, wurde zu einem Projekt von oberster medizinischer Priorität. Unter Leitung der Division of Experimental Therapeutics am Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) in Washington wurde ein Programm zur Suche nach neuen Malariamedikamenten aufgesetzt. Am Programm waren zahlreiche Forschungsinstitute beteiligt, und es wurden enorme Investitionen getätigt. Bis 1972 testete das WRAIR über 214.000 Verbindungen, jedoch ohne nennenswerten Erfolg.

Auch die chinesischen Streitkräfte starteten 1964 ein geheimes Malariaprojekt. Die Suche nach neuartigen Malariamedikamenten wurde zu einer wichtigen politischen Angelegenheit für medizinische Forscher in der chinesischen Armee.

Eine nationale Behörde für Malariakontrolle, abgekürzt als „523“ (aus Gründen der Geheimhaltung wurde das Projekt nach dem 23. Mai benannt, dem Datum des Projektstarts; geschlossen wurde die Behörde im März 1980), wurde 1967 eingerichtet. Die Mission war, die Erforschung eines Malariawirkstoffs zu organisieren und zu koordinieren, was in

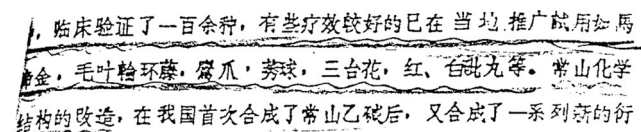
sieben Provinzen und Städten über das ganze Land verteilt erfolgte. Tausende von Verbindungen wurden zwischen 1967 und 1969 getestet. Eine wirksame Substanz gegen Malaria wurde jedoch nicht identifiziert.^[15]

2.2. Erste Tests

1969 besuchten zwei Direktoren und ein Mitglied des Projekts 523 das Institute of Chinese Materia Medica der Academy of Traditional Chinese Medicine, um Hilfe bei der Suche nach neuartigen Malariamedikamenten aus der traditionellen chinesischen Medizin zu ersuchen. Ich wurde vom Führungstab der Akademie eingesetzt, die dem Projekt 523 zuarbeitende Forschungsgruppe am Institut zu leiten.

Ich begann, relevante Informationen aus der traditionellen chinesischen Medizin zusammenzutragen. Innerhalb von drei Monaten hatte ich aus alten Medizinbüchern, Volksrezepten und Befragungen von Heilpraktikern über 2000 pflanzliche, tierische und mineralische Verschreibung zur inneren und äußeren Anwendung gesammelt. Als nächstes kreiste ich die Verschreibungen von 2000 auf 640 ein und fasste die Rezepte in einer Broschüre *Antimalarial Collections of Recipes and Prescriptions* zusammen. Ich verteilte Kopien der Broschüre an andere Forschungsgruppen außerhalb des Instituts im Rahmen des Projekts 523 im April 1969.

Wir begannen unsere experimentellen Arbeiten mit Tierversuchen mit Dichroin. Die Studie wurde schnell wieder aufgegeben, da sich starke Nebenwirkungen einstellten. Ab Mai 1969 stellten wir wässrige und ethanolische Extrakte von über hundert Kräutern her, die wir an infizierten Nagern testeten. Bis Juni 1971 hatten wir einige vielversprechende Ergebnisse gesammelt. Abbildung 1 zeigt einen Ausschnitt



临床验证了一百余种, 有些疗效较好的已在当地推广试用如马金, 毛叶桉环藤, 蜈蚣, 茅球, 三台花, 红, 白地九等. 常山化学结构的改造, 在我国首次合成了常山乙砒后, 又合成了一系列新的衍

Abbildung 1. Auszug aus der Zusammenfassung des National Malaria Control Research Meeting, herausgegeben vom National Leading Group Office for Malaria Control am 1. Juni 1971.

aus der Zusammenfassung unserer Forschungsaktivitäten, die wir auf der nationalen Malaria-Forschungstagung präsentierten: „Mehr als hundert klinische Verifizierungen wurden durchgeführt, von denen einige Kräuterextrakte, die eine gewisse klinische Relevanz zeigten, lokal weiter getestet wurden, darunter *Dichondra*, *Cycleanin*, *Talon*, *Atrazin*, *Clerodendron serratum*, rote und weiße Arsenpillen usw.“^[16]

2.3. Extraktprobe Nr. 191 und Schwerpunkt der Qinghao-Forschung

Wir begannen uns im Jahr 1971 auf die Qinghao-Pflanze zu konzentrieren, erhielten aber nach mehreren Anläufen keine vielversprechenden Ergebnisse. Im September 1971

entwarfen wir eine modifizierte Prozedur, nach der wir Qinghao in Ethylether einweicheten und destillierten; das Verfahren erlaubte eine niedrigere Extraktionstemperatur. Die erhaltenen Extrakte wurden dann mit einer alkalischen Lösung behandelt, um saure Verunreinigungen zu entfernen und den neutralen Anteil zu gewinnen.

In Experimenten, die wir am 4. Oktober 1971 begannen, beobachteten wir, dass die Probe Nr. 191, der neutrale Anteil des Qinghao-Ethyletherextrakts, bei oraler Gabe einer Dosis von 1.0 g kg^{-1} an drei aufeinanderfolgenden Tagen 100 % wirksam gegen Malaria bei Nagern war (Abbildung 2). Die

Abbildung 2. Auszug aus dem originalen Laborbuch, in dem die 100-%ige Hemmwirkung des neutralen Qinghao-Extrakts gegen Malaria-parasiten in einem Nagernmodell der Malaria vermerkt ist.

gleichen Ergebnisse beobachteten wir an infizierten Affen, die wir zwischen Dezember 1971 und Januar 1972 testeten. Dies war ein wichtiger Durchbruch bei der Entdeckung von Artemisinin.

In den gleichen Studien wurden auch Extrakte aus Süßkartoffeln, Granatapfel, Stechwindenwurzelstock sowie Qinghao-Extrakte anderer Lösungsmittel getestet – alle mit negativen oder nicht vergleichbaren Ergebnissen.

Ich berichtete die Ergebnisse auf einer Tagung in Nanjing am 8. März 1972: „Wir haben seit Juli 1971 mehr als hundert Arten pflanzlicher Rezepturen getestet und fanden, dass ein Qinghao-Etherextrakt Malaria bei Nagern zu 95–100 % hemmt. Wir führten weitere Aufreinigungen durch, um den wirksamen neutralen Anteil zu gewinnen, indem wir den unwirksamen, giftigen sauren Anteil entfernten. Wir testeten den Qinghao-Etherextrakt und den neutralen Anteil an ma-

自1971年7月以来,我们筛选了中草药单、复方等一百多种,发现青蒿(黄花蒿 *Artemisia annua* L. 保命植物,按中医认为此药治骨蒸寒热,但在唐、宋、元、明医籍、本草及民间都曾提到有治疟作用的乙醚提取物对鼠疟模型有95%~100%的抑杀效力。以后进一步提取,去除其中无效而毒性又比较集中的酸性部分,得到有效的中性部分,1-2月下旬,在鼠疟模型基础上,又用乙醚提取物与中性部分分别进行了疟疾实验,结果与鼠疟相同。

Abbildung 3. Auszug aus Tu Youyous Präsentation auf der Tagung von Projekt 523 am 8. März 1972.

lariainfizierten Affen und beobachteten die gleiche Wirksamkeit“ (Abbildung 3).

Dieser Bericht stieß auf ein überwältigendes Interesse und löste landesweite Forschungsk Kooperationen über Qinghao und Qinghao-Extrakte aus. Wir erhielten zahlreiche Briefe aus anderen Instituten, in denen wir gebeten wurden, unsere Ergebnissen und Erfahrungen zu teilen^[17] und die wir mit ausführlichen Erklärungen beantworteten (Abbildung 4).

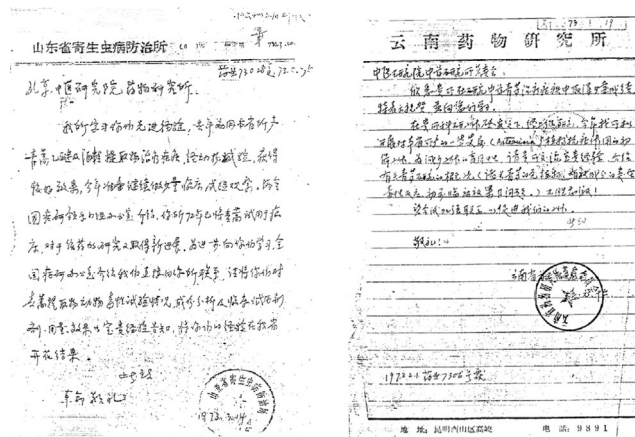


Abbildung 4. Briefe des Shangdong Institute of Parasitic Diseases (links) und des Yunnan Provincial Institute of Materia Medica (rechts) an das Institute of Chinese Materia Medica der Academy of Traditional Chinese Medicine, in denen darum gebeten wird, die gefundenen Informationen zu teilen.

2.4. Erste klinische Tests mit dem Qinghao-Extrakt und landesweite Kooperationen

Wir unternahmen ein klinisches Testprogramm zwischen August und Oktober 1972 in der Hainan-Provinz (21 Fälle) und im Hospital Beijing 302 (9 Fälle). Dies waren die ersten Tests des neutralen Qinghao-Ethyletherextrakts am Menschen. Bei den Tests in der Hainan-Provinz wurden insgesamt 21 ortsansässige oder zugewanderte Malariapatienten in drei Dosisgruppen behandelt; 9 waren durch *Plasmodium falciparum* und 11 durch *Plasmodium vivax* infiziert. Alle Patienten erholten sich von dem Fieber, und die Malariaparasiten wurden vollständig beseitigt. Auch alle neun Patienten im Beijing 302 wurden erfolgreich behandelt. Die Ergebnisse der ersten klinischen Tests in Hainan und Beijing wurden auf der landesweiten Tagung in Beijing im November 1972 präsentiert. Die nationale Behörde für Malariakontrolle protokol-

但有近期复发的缺点,有待进一步改进。北京地区的抗疟中草药青蒿提取物,今年八月中旬赶上现场,验证了当地和外来人口疟疾二十例,对间日疟和恶性疟均有较好的近期疗效(百分之九十以上),反应不大,是一种很有苗头的抗疟药物,值得进一步研究提高。

Abbildung 5. Auszug aus einer Mitteilung zur Malariaforschung, herausgegeben vom National Leading Group Office for Malaria Control am 5. November 1972.

lierte die klinischen Befunde in einem Bericht vom 5. November 1972 (Abbildung 5):

„In den beschleunigten klinischen Tests an den 21 Fällen ortsansässiger und zugewanderter Malariapatienten im August zeigte der Qinghao-Extrakt aus dem Beijing-Distrikt relativ gute Wirksamkeit (über 90 %) gegen *Plasmodium vivax* und *Plasmodium falciparum*. Es handelt sich um einen vielversprechenden Wirkstoff gegen Malaria, der weiter optimiert werden soll.“^[18]

Der Nachweis der Wirksamkeit des neutralen Qinghao-Ethyletherextrakts in den Versuchen an Nagern und Affen im Oktober 1971 und in den anschließenden klinischen Tests zwischen August und Oktober 1972 lenkte den Fokus der landesweiten Malariaforschung klar auf Qinghao.

In Abbildung 6 ist die Organisation des Malariaforschungsprogramms zusammengefasst. Die dunkelblau gezeichneten Felder kennzeichnen Arbeiten unseres Teams am Institute of Chinese Materia Medica der Academy of Traditional Chinese Medicine, die hellblauen Felder kennzeichnen gemeinsame Arbeiten unseres Teams mit anderen Forschungsgruppen, rot umrandete Themen wurden durch andere landesweite Gruppen bearbeitet.

Das Team am Institute of Chinese Materia Medica führte Testreihen an Qinghao-Pflanzenextrakten und Qinghao-Pflanzen durch (spezifisch an *Artemisia annua* L.), wies die Wirksamkeit des neutralen Qinghao-Ethyletherextrakts in Tiermodellen im Oktober 1971 nach (Probe Nr. 191), unternahm die ersten klinischen Tests und bewies die klinische Wirksamkeit des neutralen Qinghao-Ethyletherextrakts zwischen August und November 1972, unternahm die ersten klinischen Tests mit Artemisinin zwischen September und Oktober 1973, entdeckte Dihydroartemisinin und erreichte schließlich die Arzneimittelzulassung von Artemisinin im Jahr 1986 und von Dihydroartemisinin 1992. In Zusammenarbeit mit anderen Instituten landesweit unternahmen wir ausführliche klinische Tests zwischen 1973 und 1978, bestimmten die Stereostruktur von Artemisinin, erforschten Dihydroartemisinin-derivate, begannen eine Suche nach Qinghao-Quellen und optimierten das Herstellungsverfahren.

ren. Ab 2003 begannen wir mit der Erforschung neuer Indikationen von Dihydroartemisinin. Andere Institute im ganzen Land synthetisierten und entwickelten eine Reihe von Artemisinin-derivaten, und zwar Artemeter, Artesunat und Arteether.

2.5. Aufreinigung von Artemisinin und chemische Studien

Parallel zu den klinischen Tests erforschten wir die weitere Isolierung und Aufreinigung des neutralen Qinghao-Ethyletherextrakts. Im August 1972 beobachteten wir eine gute Trennung des aufgereinigten neutralen Extrakts durch Dünnschichtchromatographie über Kieselgel. Im November 1972 isolierten wir eine wirksame Verbindung gegen Malaria aus dem neutralen Qinghao-Ethyletherextrakt. Die Verbindung wurde später als Artemisinin (chinesisch: Qinghaosu) benannt.

Im Dezember 1972 bestimmten wir die chemische Struktur von Artemisinin durch Elementaranalyse, Spektrophotometrie, Massenspektrometrie, polarimetrische Analyse und andere Techniken. Diese Experimente bestätigten, dass die Verbindung eine Sesquiterpenstruktur mit der Summenformel $C_{15}H_{22}O_5$ (Molekulargewicht 282) aufweist und keinen Stickstoff enthält.

Die Verbindung wurde durch verschiedene Umkristallisationsprozesse weiter aufgereinigt und in der Abteilung für analytische Chemie des Institute of Materia Medica charakterisiert. Basierend auf der Elementaranalyse und Ergebnissen anderer Studien wurde am 27. April 1973 verifiziert, dass die Verbindung keinen Stickstoff enthält und die Summenformel $C_{15}H_{22}O_5$ hat (Abbildung 7). 1974 begannen wir eine Zusammenarbeit mit dem Shanghai Institute of Organic Chemistry und dem Institute of Biophysics der Chinese Academy of Sciences über die chemische Strukturanalyse von Artemisinin. Die Stereostruktur wurde letztlich durch Röntgenkristallographie bestimmt und bestätigte, dass Artemisinin ein neues Sesquiterpenlacton mit einer Peroxygruppe ist (Abbildungen 8 und 9). Es war das erste Mal in China, dass

eine absolute Molekülkonfiguration über die Streueffekte von Sauerstoffatomen durch Röntgenbeugungstechniken bestimmt wurde.^[19,20] Tabelle 1 fasst einige Ergebnisse der physikalischen und chemischen Studien zur Bestimmung der chemischen und stereochemischen Struktur von Artemisinin zusammen. Die Stereostruktur von Artemisinin wurde 1977 in den *Chemical Abstracts* veröffentlicht.^[20,21]

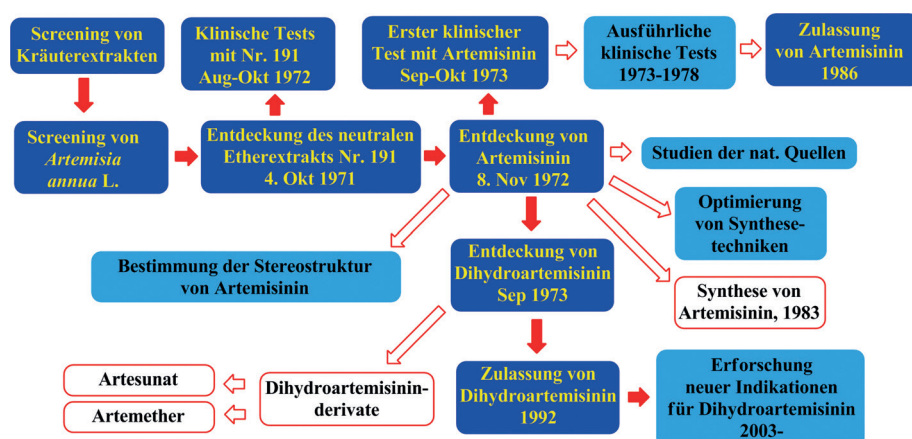


Abbildung 6. Zusammenfassung der Arbeiten unseres Forschungsteams am Institute of Chinese Materia Medica an der Academy of Tradition Chinese Medicine (gelbe Schrift in dunkelblauen Kästen), von Arbeiten in Kooperation mit anderen Instituten (schwarze Schrift in hellblauen Kästen) und von Arbeiten anderer Institute (weiße, rot umrandete Kästen).

2.6. Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Artemisinin-derivaten

Um die funktionellen Gruppen im Artemisininmolekül zu bestimm-

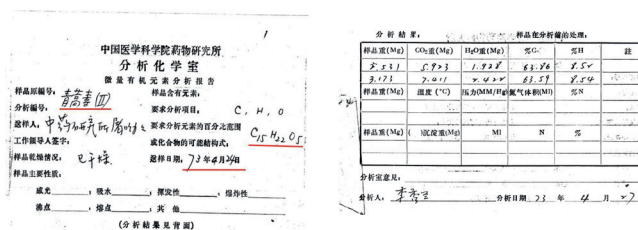


Abbildung 7. Elementaranalyse des Institute of Materia Medica an der Chinese Academy of Medical Sciences vom 27. April 1973.

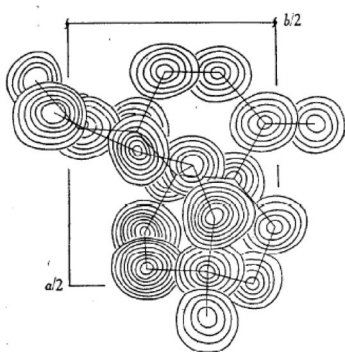


Abbildung 8. Dreidimensionale Elektronendichte des Artemisininkristalls.^[20]

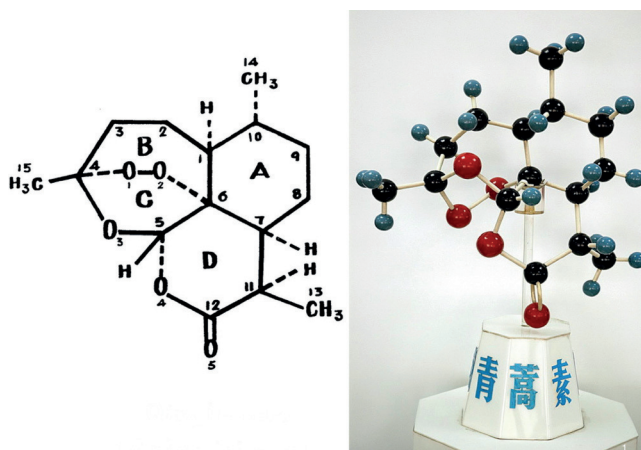


Abbildung 9. Chemische Struktur und Stereostruktur von Artemisinin.

men, modifizierten wir die Peroxy- und Carboxygruppen des Moleküls. Durch Reduktion der Peroxygruppe zu einer Epoxygruppe stellten wir Deoxyartemisinin her. Dazu setzten wir Artemisinin in einer methanolischen Palladium- und Calciumcarbonatlösung bei Raumtemperatur und Umgebungsdruck um und behandelten das Reaktionsgemisch anschließend mit einer Mischung aus Aceton und n-Hexan.

Wir erzeugten außerdem Dihydroartemisinin durch Reduktion der Carboxygruppe zur Hydroxygruppe mit Natriumborhydrid. Dihydroartemisinin wurde durch Reduktion in der Palladium- und Calciumcarbonatlösung weiter zu Dihydrodeoxyartemisinin umgesetzt.

Einige neue Verbindungen wurden durch Derivatisierung an der Hydroxygruppe von Dihydroartemisinin synthetisiert.

Tabelle 1: Bestimmung der chemischen Struktur und Stereostruktur von Artemisinin.

Test	Ergebnis
Erscheinung	Weiß, nadelförmige Kristalle
Schmelzpunkt	156–157°C
Optischer	$[\alpha]_D^{17} + 66.3^\circ$
Drehwert	
Massenspektrum	m/z 282.1472 $[M]^+$
Elementaranalyse	C: 63.72%, H: 7.86%
UV-Absorption	–
Löslichkeit	Gut löslich in Chloroform, Aceton, Ethylacetat, Benzol; löslich in Ethanol, Ethylether; etwas löslich in kaltem Petroleumether; unlöslich in Wasser
IR (KBr)	1745 cm^{-1} , 831 cm^{-1} , 881 cm^{-1} , 1115 cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$	(CCl_4 , 100 MHz, Hexamethyldisiloxan) δ : 0.93 (Dublett, $J = 6\text{ Hz}$), 1.06 (Dublett, $J = 6\text{ Hz}$), 1.36 (Singulett), 3.08–3.44 (Multiplett)
$^{13}\text{C-NMR}$	(Chloroform, 22.63 MHz) δ : 12, 19, 23 (Quartett), 25, 25.1, 37, 35.5 (Triplett), 32.5, 33, 45, 50, 93.5 (Dublett), 79.5, 105, 172 (Singulett)
Röntgenkristallographie	Kristallographische Parameter: $D_2 \cdot P_{212121}$ Gitterkonstanten: $a = 24.098\text{ \AA}$, $b = 9.468\text{ \AA}$, $c = 6.399\text{ \AA}$ Gemessene Dichte: $d_o = 1.30\text{ g cm}^{-3}$ Berechnete Dichte: $d_c = 1.294\text{ g cm}^{-3}$ Zahl der Moleküle in der asymmetrischen Einheit: 4

Verbindung	Chemische Struktur	Dosis mg/kg/day $\times 3$	Beseitigung der Parasiten
Artemisinin		50-100	Ja
Dihydroartemisinin		12.5	Ja
Acetat von Dihydroartemisinin		6	Ja
Deoxyartemisinin		100	Nein

Abbildung 10. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Artemisininderivaten.

In Abbildung 10 sind die wirksamen Dosen der strukturmodifizierten Verbindungen zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass die wirksame Dosis von $50\text{--}100\text{ mg kg}^{-1}\text{Tag}^{-1}$ für Artemisinin auf $12.5\text{ mg kg}^{-1}\text{Tag}^{-1}$ für Dihydroartemisinin und $6\text{ mg kg}^{-1}\text{Tag}^{-1}$ für Dihydroartemisininacetat sinkt. Für Deoxyartemisinin wurde eine ähnliche Dosis wie für Artemisinin beobachtet, allerdings ist Deoxyartemisinin nicht in der Lage, Malariaiparasiten zu beseitigen. Diese Studie bestätigte, dass die Peroxygruppe im Artemisininmolekül entscheidend für die Wirkung gegen Malaria ist, während die Reduktion der Carboxy- zur Hydroxygruppe die Wirksamkeit verbesserte und ferner die Derivatisierung von Artemisinin zu neuen Verbindungen erlaubte. Dies führte zur Entwicklung von Dihydroartemisinin

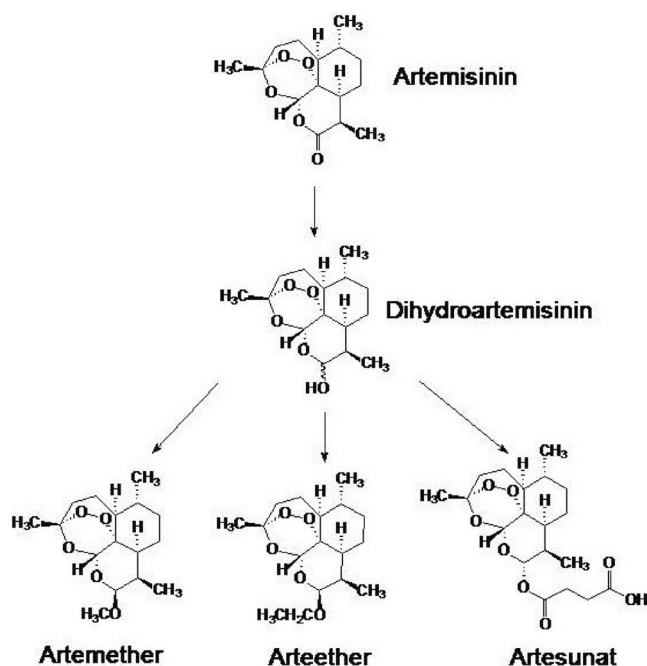


Abbildung 11. Artemisinin und Artemisininderivate.

und anderen Verbindungen wie Artemether, Artesunat und Arteether als neue Malariamedikamente (Abbildung 11). Die vier hier vorgestellten Derivate sind bis heute die einzigen, für die eine klinische Anwendung beschrieben wurde.

2.7. Neue Malariamedikamente: Artemisinin und Dihydroartemisinin

Das Team am Institute of Chinese Materia Medica führte eine Serie von Studien zur Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik und Stabilität von Artemisinin und Dihydroartemisinin sowie klinische Tests nach den behördlichen Vorschriften durch. Das chinesische Gesundheitsministerium erteilte 1986 die Zulassung für Artemisinin (Abbildung 12,



Abbildung 12. Zulassungsurkunden für Artemisinin von 1986 (links) und für Dihydroartemisinin von 1992 (rechts).

links) und 1992 für Dihydroartemisinin (Abbildung 12, rechts). Dihydroartemisinin ist zehnfach klinisch wirksamer als Artemisinin.

2.8. Weltweite Aufmerksamkeit für Artemisinin

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO), die Weltbank und das Entwicklungsprogramm der Vereinten Nationen (UNDP) hielten 1981 das 4th Joint Malaria Chemotherapy Science Working Group Meeting in Peking ab (Abbildung 13). Die Präsentationen über Artemisinin und dessen

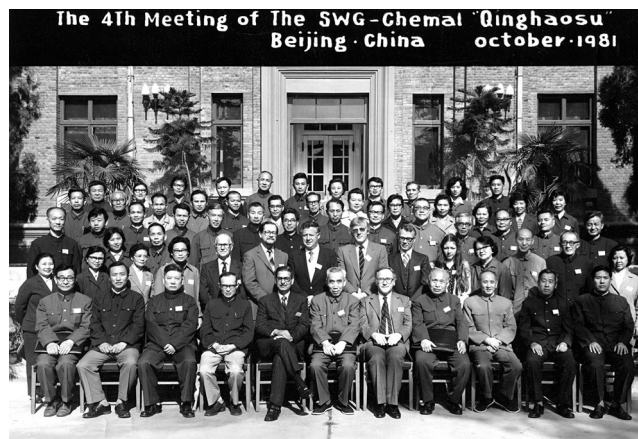


Abbildung 13. Delegierte bei der 4. Tagung des SWG-Chemal „Qinghaosu“, organisiert von der WHO, der Weltbank und dem Entwicklungsprogramm der Vereinten Nationen (UNDP), Beijing 1981.

klinische Anwendung, einschließlich meines Vortrages „Studies on the Chemistry of Qinghaosu“, fanden äußerst positive Resonanz. In den 1980er Jahren wurden in China Tausende von Malariapatienten erfolgreich mit Artemisinin und dessen Derivaten behandelt.

3. Die Entdeckung von Artemisinin war kein leichter Weg

Nach diesem kurzem Überblick könnte bei manchem Leser der Eindruck entstanden sein, dass die Entdeckung von Artemisinin wohl nicht mehr als ein normaler Wirkstoffentwicklungsprozess gewesen sei. Das täuscht, denn die Entwicklung von Artemisinin aus Qinghao, einem chinesischen Kräutergewächs mit über 2000-jähriger Tradition, war ein beschwerlicher Weg, vor allem in Anbetracht der unzureichenden wissenschaftlichen Ressourcen im China der 70er Jahre.

3.1. Das Hinarbeiten auf ein klar festgelegtes Ziel sichert den Erfolg wissenschaftlicher Forschung

Das Institute of Chinese Materia Medica der Academy of Traditional Chinese Medicine trat 1969 dem Antimalaria-projekt 523 bei. Ich wurde zur Leiterin der Projektforschungsgruppe ernannt, verantwortlich für die Suche nach neuartigen Wirkstoffen gegen Malaria aus Arzneien der traditionellen chinesischen Medizin. Es war ein geheimes Mili-



Abbildung 14. Szene aus der TV-Sendung „To Develop and Provide the Best Drugs for the People around the World“.

tärprogramm von hoher Priorität. Als junge Wissenschaftlerin in einem frühen Karrierestadium fühlte ich mich von dem Vertrauen, das in mich gesetzt wurde, und der Verantwortung dieser anspruchsvollen und wichtigen Aufgabe überwältigt. Ich hatte keine andere Wahl als mich vollständig meiner Aufgabe hinzugeben (Abbildung 14).



Abbildung 15. Professor Lou Zhicen (links), mein Mentor in der Pharmakognose.

3.2. Wissen ist die Vorbereitung des Entdeckens

Das in Abbildung 15 gezeigte Foto wurde kurz nach meinem Eintritt am Institute of Chinese Materia Medica aufgenommen. Es zeigt den berühmten Pharmabiologen Professor Lou Zhicen (links), der mir beibrachte, wie man Kräuter differenziert. Ich graduierte 1955 am Beijing Medical College über moderne pharmazeutische Wissenschaften und studierte später, aufbauend auf einer modernen, westlich geprägten Medizinerbildung, die Theorie und Praxis der traditionellen chinesischen Medizin. „Der Zufall begünstigt den vorbereiteten Geist“ und „Die Vergangenheit ist nur ein

Vorspiel“. Mein Vorspiel war die ganzheitliche Ausbildung in moderner und traditioneller chinesischer Medizin, die mich für die Herausforderungen der Malariaforschung auf exzellente Weise vorbereitete.

3.3. Sammeln und Sortieren von Informationen als Grundlage erfolgreicher Forschung

Zu Beginn meiner Forschungen sammelte ich über 2000 pflanzliche, tierische und mineralische Verschreibungen zur inneren und äußeren Anwendung aus alten Medizinbüchern, Volksrezepten und Befragungen von Ärzten der traditionellen chinesischen Medizin. 640 Verschreibungen stellte ich dann in einer Broschüre *Antimalarial Collections of Recipes*

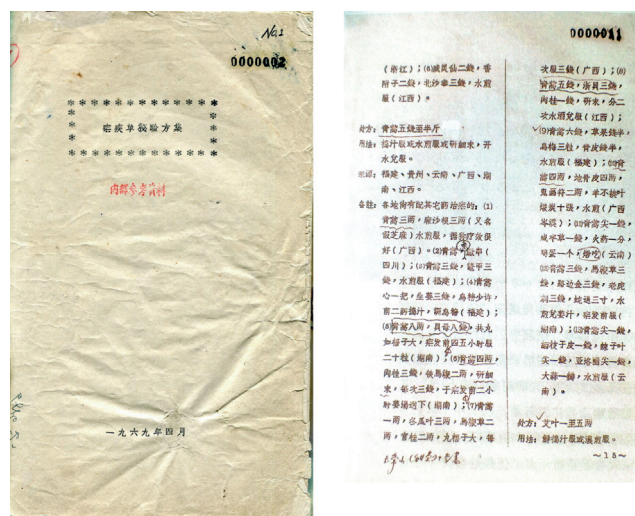


Abbildung 16. Sammlung von Rezepten und Verschreibungen mit Wirkung gegen Malaria.

and Prescriptions zusammen (Abbildung 16). Dieses Sammeln und Sortieren von Informationen bildete die solide Grundlage für die spätere Entdeckung von Artemisinin. Es war dieses Vorgehen, das den Ansatz der chinesischen Medizin und allgemeinen Phytochemie bei der Suche nach neuartigen Wirkstoffen so besonders machte.

3.4. Sorgfältige Literaturrecherche als Inspiration erfolgreicher Ideen

Als nach zahlreichen Fehlschlägen unsere Forschungen festgefahren schienen, begann ich nochmals die traditionellen Schriften zu sichten. Beim Lesen von Ge Hong's *A Handbook of Prescriptions for Emergencies* (East Jin-Dynastie, 317–420) (Abbildung 17) stieß ich im Zusammenhang der Anwendung von Qinghao zur Linderung von Malaria-symptomen auf den Satz: „Eine Handvoll Qinghao eingeweicht in zwei Litern Wasser, dann wringe man den Saft aus und trinke alles“. Das war eine eigentümliche Vorschrift, denn die meisten Kräuter



Abbildung 17. Ge Hong's A Handbook of Prescriptions for Emergencies (East Jin-Dynastie, 317–420).

wurden typischerweise in Wasser gekocht und dem Patienten als Sud verabreicht.

Diese ungewöhnliche Art der Verabreichung von Qinghao ließ mich mit einem Mal auf die Idee kommen, dass Erhitzen bei der Extraktion vermieden werden musste, um die Aktivität des Qinghao zu erhalten. Ich veränderte unsere Experimente, indem ich die Blätter und Stengel von Qinghao getrennt bei niedrigerer Temperatur mittels Wasser, Ethanol und Ethylether extrahierte.^[22]

Die früheste Erwähnung der Anwendung von Qinghao als Kräutermedizin findet sich in den Seidepapierschriften *Prescriptions for Fifty-two Kinds of Disease*, die aus den Han-Grabkammern in Mawangdui geborgen wurden. Die medizinische Anwendung von Qinghao ist auch in Sheng Nongs *Herbal Classic*, *Bu Yi Lei Gong Bao Zhi* und dem *Compendium of Materia Medica* vermerkt (Abbildung 18).



Abbildung 18. *Prescriptions of Fifty-Two Kinds of Disease*, geborgen aus der Han-Grabkammer in Mawangdui (links), *Bu Yi Lei Gong Bao Zhi* (Mitte) und *Compendium of Materia Medica* (rechts).

Obwohl die Kräuterpflanze Qinghao in den traditionellen Schriften ausführlich dokumentiert ist, finden sich nur wenige Einzelheiten über die verschiedenen Spezies und wirksamen Pflanzenteile.

Hinsichtlich der Pflanzentaxonomie unterscheidet man in der Artemisiafamilie mindestens sechs Arten: *Artemisia annua* L., *Artemisia apiacea* Hance, *Artemisia scoparia* Waldst. et kit., *Artemisia capillaries* Thunb., *Artemisia japonica* Thunb. und *Artemisia eriopoda* Bunge. Trotz der vielfachen Erwähnung von Qinghao (als generischer Name der Beifußgewächse) in der medizinischen Literatur findet sich dort jedoch keine eindeutige Klassifizierung, ebenso wenig Erläuterungen der wirksamen Pflanzenteile. Alle Arten der Qinghao-Familie wurden verwendet. Zur Zeit unserer Artemisinin-Forschungen waren zwei der Qinghao-Spezies in *Chinese Pharmacopoeia* gelistet, vier weitere wurden ebenfalls verschrieben.

Unsere Studien bestätigten, dass nur *Artemisia annua* L. brauchbare Mengen an Artemisinin enthält. Wir führten daraufhin eine sorgfältige Studie der Kräuterpflanze Qinghao durch.

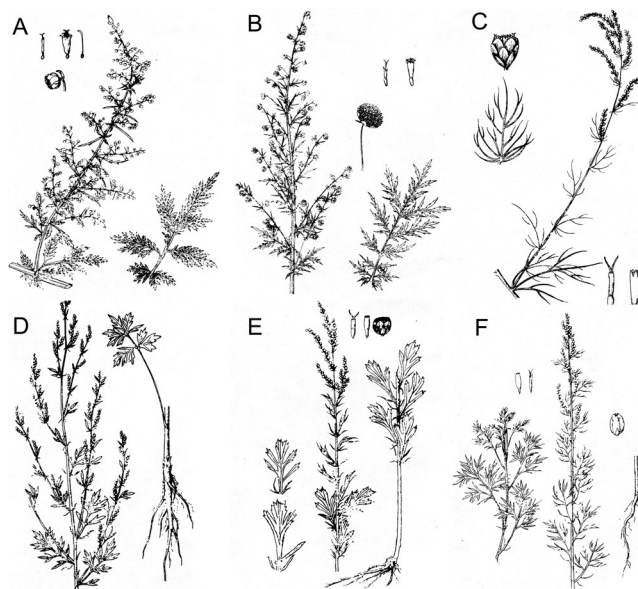


Abbildung 19. Illustration von sechs Spezies der Beifußgewächse. A) *Artemisia annua* L., B) *Artemisia apiacea* Hance, C) *Artemisia capillaris* Thunb., D) *Artemisia eriopoda* Bunge, E) *Artemisia japonica* Thunb., F) *Artemisia scoparia* Waldst. et kit.

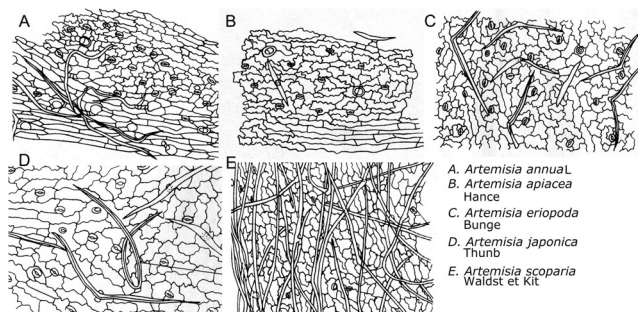


Abbildung 20. Blattstrukturen verschiedener Spezies der Beifußgewächse (*Artemisia capillaries* Thunb. ähnlich wie *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.).

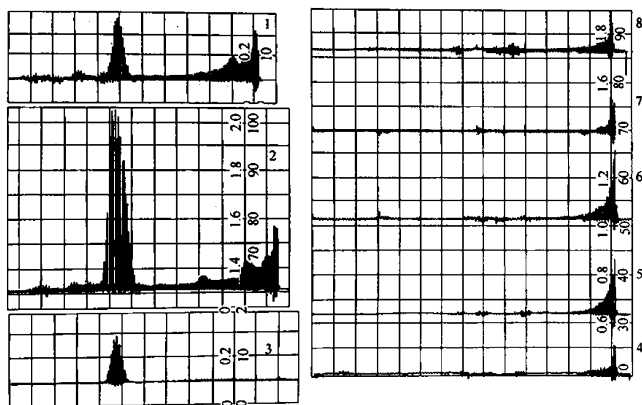


Abbildung 21. Dünnschichtchromatogramme der Extrakte (Kieselgel 60 F254, Mobile Phase: Petroleumether/Ethylacetat = 85/15) aus 1) Artemisinin-Referenzstandard, 2) *Artemisia annua* L. aus der Provinz Hainan, 3) *Artemisia annua* L. aus Beijing, 4) *Artemisia scoparia* Waldst. et kit., 5) *Artemisia eriopoda* Bunge, 6) *Artemisia capillaris* Thunb., 7) *Artemisia japonica* Thunb., 8) *Artemisia apiacea* Hance.

Die Abbildungen 19 und 20 zeigen Illustrationen der Pflanzen und Blattstrukturen verschiedener *Artemisia*-Spezies.^[23] Abbildung 21 zeigt die Dünnschichtchromatogramme von Extrakten aus *Artemisia annua* L., *Artemisia scoparia* Waldst. et kit., *Artemisia eriopoda* Bunge, *Artemisia capillaris* Thunb., *Artemisia japonica* Thunb. und *Artemisia apiacea* Hance.^[23]

Die Hauptbanden der Proben Nr. 2 (*Artemisia annua* L. aus der Hainan-Provinz) und Nr. 3 (*Artemisia annua* L. aus Beijing) eluierten mit den gleichen Retentionszeiten wie der Artemisinin-Referenzstandard (Probe Nr. 1), während Nr. 4 (*Artemisia scoparia* Waldst. et kit.), Nr. 5 (*Artemisia eriopoda* Bunge), Nr. 6 (*Artemisia capillaris* Thunb.), Nr. 7 (*Artemisia japonica* Thunb.) und Nr. 8 (*Artemisia apiacea* Hance) keine Hauptbanden zeigten oder kein Artemisinin enthielten. Die Hauptbande der Probe Nr. 2 (*Artemisia annua* L. aus der Hainan-Provinz) war deutlich höher als die von Probe Nr. 3 (*Artemisia annua* L. aus Peking), was nahelegte, dass *Artemisia annua* L. aus der Hainan-Provinz mehr Artemisinin enthielt als *Artemisia annua* L. aus Peking.

Abgesehen von dem Problem, die richtige Pflanze zu finden, galt es bei der Entdeckung von Artemisinin weitere Variablen zu berücksichtigen, z.B. bezüglich der wirksamen Pflanzenteile, der Herkunft der Pflanze, der Erntezeit, der Extraktions- und Aufreinigungsprozesse usw. Ohne Frage ist die traditionelle chinesische Medizin eine reichhaltige Quelle für die Suche nach neuen Wirkstoffen, gleichzeitig erfordert sie aber ein umsichtiges Herangehen.

3.5. Hartnäckig bleiben bei Herausforderungen

Die Rahmenbedingungen für wissenschaftliches Forschen waren im China der 1970er Jahre relativ schlecht. Zum Beispiel mussten wir Haushaltsbottiche verwenden, um genügende Mengen des Qinghao-Extrakts für klinische Tests zu extrahieren (Abbildung 22). Einige Mitarbeiter riskierten



Abbildung 22. Unzureichende Forschungsbedingungen im China der 1970er Jahre.

ihre Gesundheit durch das Einatmen großer Mengen organischer Lösungsmittel bei unzureichender Entlüftung. Es gab kaum Daten aus Tierversuchen zur möglichen Toxizität von Qinghao, und um die klinischen Tests schneller beginnen zu können, stellten sich daher einige Mitarbeiter – mich eingeschlossen – für die Einnahme des Qinghao-Extrakts zur Verfügung. Klinische Tests mit Artemisinin-Tabletten 1973 erbrachten unbefriedigende Ergebnisse. Als Ursache fanden wir, dass sich die Tabletten schlecht auflösten, sodass wir neue Tests mit Kapseln ansetzten, welche dann schnell die klinische Wirkung von Artemisinin bestätigten.

3.6. Vom Labor zum Medikament

Ein Symposium zum Antimalariaprogramm des Projekts 523 wurde am 8. März 1972 in Nanjing abgehalten. Bei dieser Konferenz berichtete ich im Namen des Institute of Chinese Materia Medica über die positiven Ergebnisse mit dem Qinghao-Extrakt Nr. 191, die wir in Tierversuchen mit Nagern und Affen erzielt hatten. Die Präsentation stieß auf beträchtliches Interesse. Am 17. November 1972 berichtete ich auf der landesweiten Konferenz in Peking über die Ergebnisse der erfolgreichen Behandlung von 30 klinischen Fällen. Dies bildete den Startpunkt für eine großangelegte Zusammenarbeit in der Erforschung von Qinghao zur Malariaabehandlung.

Ich möchte heute meinen tiefsten Dank den am Projekt 523 beteiligten Kollegen der Academy of Traditional Chinese Medicine aussprechen, für ihre Beiträge zur Entdeckung und späteren Anwendung von Artemisinin. Ich danke meinen Kollegen am Shangdong Provincial Institute of Chinese Medicine, am Yunnan Provincial Institute of Materia Medica, am Institute of Biophysics der Chinese Academy of Sciences, am Shanghai Institute of Organic Chemistry der Chinese Academy of Sciences, an der Guangzhou University of Chinese Medicine, an der Academy of Military Medical Sciences und an vielen anderen Instituten für ihre unschätzbaren Beiträge



Abbildung 23. Erfinderzertifikat für Fortschritte in der Malariaforschung, herausgegeben vom National Congress of Science and Technology, 1978.

in ihren jeweiligen Forschungsbereichen, für ihre Hilfe und Unterstützung und für ihre Fürsorge für die Malariapatienten (Abbildung 23).

Ich danke außerdem dem Leitungsteam des Projekts 523 für ihre fortwährenden Bemühungen um die Organisation und Koordination des Antimalariaprogramms.

Ohne gemeinsame Anstrengungen hätten wir niemals vermocht, Artemisinin als unser Geschenk an die Welt in einer so kurzen Zeit bereitzustellen.

4. Malariakontrolle und Resistenz oder Toleranz gegen Artemisinin-Wirkstoffe

4.1. Malaria bleibt eine ernste Bedrohung für die Gesundheit weltweit

Die Generaldirektorin der World Health Organization, Dr. Margaret Chan, kommentierte im jüngsten World Malaria Report: „Die Ergebnisse des diesjährigen Reports zeigen, dass die Welt weiterhin beeindruckende Fortschritte beim Rückgang von Malariafällen und der Sterblichkeitsrate erzielt.“^[24]

Der Report von 2014 verweist auf eine positive Entwicklung bei der Kontrolle von Malaria als Ergebnis kontinuierlicher Intervention und führt im einzelnen aus, dass zwischen den Jahren 2000 und 2013 die mittlere Verbreitung von Malariainfektionen bei Kindern zwischen 2 und 10 um 46 % gesunken ist. Die Zahl der Malariainfektionen weltweit sank im gleichen Zeitraum von 173 Millionen auf 128 Millionen (um 26 %). Die Sterblichkeitsrate sank um 47 % weltweit und um 54 % in Afrika.

Für 2015 wurde ein Rückgang der Sterblichkeitsrate um 55 % weltweit und um 62 % in Afrika prognostiziert. Die Sterblichkeitsrate für Kinder unter 5 Jahren sollte nach den Prognosen um 61 % weltweit und um 67 % in Afrika zurückgehen.

Trotz dieser hoffnungsvollen Zahlen sind statistisch ungefähr 3.3 Milliarden Menschen in 97 Ländern oder Regionen nach wie vor dem Risiko einer Malariainfektion ausgesetzt, und 1.2 Milliarden Menschen leben in Gegenden mit hohem Risiko, wo die Infektionsrate über 1/1000 liegt.^[24]

Gemäß der letzten statistischen Erhebung traten im Jahr 2013 weltweit 198 Millionen Fälle von Malaria auf, die 580 000 Todesfälle verursachten, davon 90 % in hauptsächlich betroffenen afrikanischen Ländern und 78 % Kinder unter 5 Jahren. Nur 70 % der Malariapatienten in Afrika empfangen Artemisinin-basierte Kombinationstherapien (ACTs), und für 56 bis 69 Millionen Kinder stehen keine ACTs zur Verfügung.^[24]

4.2. Gefahr der Resistenzentwicklung des Parasiten gegen Artemisinin

In fünf Ländern Südasiens (Kambodscha, Laos, Myanmar, Thailand und Vietnam) wurde Resistenzentwicklung bei *Plasmodium falciparum* gegen Artemisinin nachgewiesen. Entlang der kambodschanisch-thailändischen Grenze ist *Plasmodium falciparum* bereits gegen die meisten Malaria-medikamente resistent.

Die Toleranz von *Plasmodium falciparum* gegen Artemisinin-Einzelterapien ist bereits deutlich angestiegen. Obwohl die Artemisinin-basierten Kombinationstherapien nach wie vor hoch wirksam sind, gibt es vermehrt Berichte über fehlgeschlagene Behandlungen mit Artesunate-Mefloquin in Thailand und mit Dihydroartemisinin-Piperaquin in Kambodscha. Es gibt Hinweise auf genetische Veränderungen des Parasiten, insbesondere auf Mutationen in der Propellerdomäne Kelch 13 (K13), einhergehend mit einer reduzierten Anfälligkeit und langsameren Klärung.^[25]

Als bedrohlich einzuschätzen sind Berichte, dass Resistenz gegen Artemisinin außer in Südostasien auch in einigen afrikanischen Regionen aufzutreten scheint.^[25]

4.3. Globaler Plan zur Eindämmung von Artemisininresistenzen

Die WHO verkündete im Januar 2011 den Global Plan for Artemisinin Resistant Containment (GPARC) mit dem Ziel, die Artemisinin-basierten Kombinationstherapien als Schutz gegen Malaria möglichst wirksam zu erhalten. Artemisininresistenz wurde in Südostasien bestätigt, und das Risiko einer epidemischen Verbreitung steht unter kritischer Beobachtung. Ein Expertengremium aus über 100 Fachleuten kam zu der Einschätzung, dass die Chancen zur Eingrenzung oder Auslöschung artemisininresistenter Malaria sehr gering sind und daher die dringende Notwendigkeit besteht, Artemisininresistenz einzudämmen.

Eine Reihe von Maßnahmen wurde vorgeschlagen: 1) Ein proaktiver Raster-Ansatz durch Monitoring von Artemisininresistenzen. 2) Verbesselter Zugang zu Diagnostika und verständigere Behandlung durch Artemisinin-basierte Kombinationstherapien. 3) Verstärkte Investitionen in die Erforschung von Artemisininresistenzen. 4) Mobilisierung von Ressourcen zur Eliminierung von existierenden Artemisininresistenzen und Verhinderung ihrer Ausbreitung.^[8]

Um die Wirksamkeit Artemisinin-basierter Kombinationstherapien zu schützen, rate ich dringend zur weltweiten Einhaltung des Global Plan for Artemisinin Resistant Con-

tainment der WHO. Dies ist unsere Verantwortung als Wissenschaftler und Mediziner auf diesem Gebiet.

5. Chinesische Medizin – ein großer Schatz

Bevor ich zum Schluss komme, möchte ich noch einige kurze Anmerkungen zur chinesischen Medizin machen. „Die chinesische Medizin und Pharmazie ist eine große Schatzkammer. Wir sollten sie erforschen und auf eine höhere Stufe heben“ (Abbildung 24). Aus dieser Quelle, der traditionellen

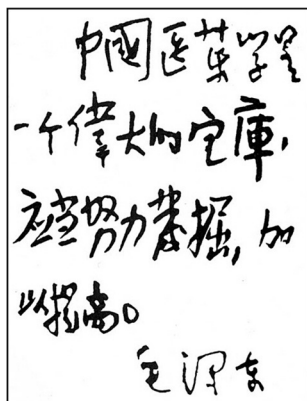


Abbildung 24. Handschrift von Mao Zedong: „Die chinesische Medizin und Pharmazie ist eine große Schatzkammer. Wie sollten sie erforschen und auf eine höhere Stufe heben.“

chinesischen Medizin, gewann die Forschung das Artemisinin. In unseren Arbeiten, die zur Entdeckung des Artemisins führten, stützten wir uns auf die Stärken beider, der chinesischen und westlichen Medizin. Ein Zusammenlegen dieser zwei Richtungen der Medizin mit ihren jeweiligen Stärken birgt großes Potenzial für zukünftige Fortschritte. Die chinesische Medizin hält eine große Menge an natürlichen Quellen bereit, aus denen medizinische Forscher neuartige Medikamente entwickeln könnten.

Seit Sheng Nongs Schrift *Tasting hundred herbs* hat die chinesische Medizin über Jahrtausende einen enormen Erfahrungsschatz angesammelt. Die Erforschung und Weiterentwicklung dieser Substanzen und Methoden sollte es uns erlauben, mehr neuartige Medikamente für die weltweite Gesundheitsfürsorge zu entdecken.

Um meinen Vortrag zu beenden, möchte ich mit Ihnen das berühmte Gedicht „On the stork tower“ von Wang Zhihuan aus der Tang-Dynastie (688–742 v. Chr.) teilen:

„The sun along the mountain bows; The Yellow River seawards flows;
You will enjoy a grander sight; By climbing to a greater height.“

Lassen Sie uns gemeinsam zu neuen Höhen streben, die chinesische Kultur schätzen lernen und die Schönheit und Schätze der traditionellen chinesischen Medizin entdecken!

Danksagung

Ich danke allen Kollegen in China und Übersee für ihre Beiträge zur Entdeckung, Erforschung und klinischen Anwendung von Artemisinin. Ich danke vor allem meiner Familie für fortwährendes Verständnis und Unterstützung. Und ich danke Ihnen für Ihre freundliche Aufmerksamkeit.

Biographie

Kindheit

Ich wurde am 30. Dezember 1930 in Ningbo geboren, einer Stadt an der Ostküste Chinas mit einer reichen Kultur und über 7000-jährigen Geschichte. Mein Vater arbeitete in einer Bank, meine Mutter erzog meine vier Brüder und mich, das einzige Mädchen in unserer Familie. Meine Vorfahren lebten seit vielen Generationen in Ningbo. In der langen Geschichte unserer Familie legte man stets allergrößten Wert auf Erziehung und Schulbildung, und so besuchte auch ich die besten Privatschulen der Gegend, die Ningbo Chongde Primary School (1936–1941), die Ningbo Maoxi Primary School (1941–1943), die Ningbo Qizheng Middle School (1943–1945) und die Ningbo Yongjiang Girl School (1945–1946).

Im Alter von sechzehn Jahren erkrankte ich leider an Tuberkulose und blieb zwei Jahre krank zu Hause, erst dann konnte ich meine Schulausbildung an der Ningbo Xiaoshi High School (1948–1950) und der Ningbo High School (1950–1951) zu Ende bringen. Diese Erfahrung löste in mir den Wunsch aus, in die medizinische Forschung zu gehen – mit medizinischem Wissen würde ich nicht nur mich gesund halten können, sondern auch andere Patienten heilen. Nach Abschluss der High School nahm ich an den Aufnahmeprüfungen der Medical School der Universität Peking teil und wurde am Department of Pharmacy angenommen.

An der Universität

Meine Entscheidung für ein Studium der Pharmazie war von der Neugier auf die Suche nach neuen Medikamenten getrieben. 1941 wurde das Institute of Chinese Materia Medica an der Universität Peking gegründet, und 1943 ging daraus das Department of Pharmacy der Medical School hervor. 1952, in meinem zweiten Studienjahr, wurde die Medical School von der Universität Peking abgespalten und wurde zum unabhängigen Beijing Medical College. Zu der Zeit wurden erhebliche Anstrengungen und Investitionen in die Infrastruktur und den Lehrplan getätigt. Die meisten Pharmaziekurse, etwa in Pharmakognosie, medizinischer Chemie und Phytochemie, wurden von zurückgekehrten Professoren wie Lin Qishou und Lou Zhicen gelehrt, die in westlichen Ländern ausgebildet wurden und dort Erfahrungen gesammelt hatten. Mein Hauptfach war Pharmakognosie, auch Drogenkunde genannt, daneben wurde ich aber in sämtlichen Grundfächern der pharmazeutischen Wissenschaften ausgebildet. In meinem Pharmakognosiekurs lehrte uns Professor Lou Zhicen die Grundlagen der medizinischen

Pflanzen, wie man sie anhand der botanischen Beschreibung klassifiziert, unterscheidet und identifiziert. Phytochemie wurde von Professor Lin Qishou gelehrt, der uns beibrachte, wie man die aktiven Inhaltsstoffe aus den Pflanzen extrahiert, das richtige Lösungsmittel wählt, wie man chemische Untersuchungen durchführt und die Strukturen der aus den Pflanzen isolierten Chemikalien bestimmt. Diese Kurse boten wissenschaftliche Einblicke in die Kräuter und Pflanzen – und wichtiger noch, sie erklärten aus einem anderen Blickwinkel als dem der traditionellen chinesischen Medizin, wie diese Kräuterarzneien wirken.

Meine erste Anstellung – ein Leben lang

Im Dezember 2015 feierten wir den 60. Gründungstag der China Academy of Chinese Medical Sciences (CACMS) – und es war auch das 60. Jahr meiner beruflichen Laufbahn. Nach meinem Abschluss an der Universität 1955 erhielt ich eine Anstellung am Institute of Chinese Materia Medica an der neu eingerichteten Academy of Traditional Chinese Medicine, die dem chinesischen Gesundheitsministerium unterstand. Die Akademie ist über die letzten 60 Jahre rasch gewachsen und expandiert, auch der Name wurde geändert, erst zu China Academy of Traditional Chinese Medicine und dann zur heutigen China Academy of Chinese Medical Sciences. Ihre Mission einer erstklassigen Ausbildung und Forschung auf der Grundlage modernster Wissenschaft und Technologie ist jedoch immer die gleiche geblieben und hat auch mir alle Möglichkeiten gegeben, mein Wissen, meine Fähigkeiten und meine Erfahrungen in den Dienst der Forschung zu stellen.

Mein erstes Forschungsprojekt war über *Lobelia chinensis*, einem Kräutergewächs aus der traditionellen chinesischen Medizin, das zur Behandlung der Bilharziose (Schistosomiasis) verschrieben wurde. Bilharziose wird durch parasitäre Schistosomen – Saugwürmer – verursacht. Tatsächlich berichtete meine erste Veröffentlichung aus dem Jahr 1958, die ich zusammen mit meinem Mentor Professor Lou Zhicen publizierte, über die pharmakognostische Untersuchung von *Lobelia chinensis*. Nach einer weiteren Arbeit über die pharmakognostische Evaluierung von *Radix stellariae* absolvierte ich zwischen 1959 und 1962 ein zusätzliches Studium der Theorie und Praxis der chinesischen Medizin, ausgeschrieben vom Gesundheitsministerium für Absolventen mit westlichem (modernem) medizinischem Hintergrund. Diese Ausbildung fügte meinem westlich-medizinischen Hintergrund nun vertiefte Kenntnisse der traditionellen chinesischen Medizin hinzu.

Über die letzten 60 Jahre hatte ich verschiedene Zuständigkeiten in der Akademie. Ich war Leiterin des Chemistry Department (1973–1990) und des Artemisinin Research Center der China Academy of Chinese Medical Sciences (seit 1997), außerdem Associate Professor (1979–1985) und Professorin (seit 1985).

Westliche und traditionelle chinesische Medizin – eine einzigartige Kombination

China war in den frühen 1950er Jahren medizinisch rückständig. Es gab nur etwa zwanzigtausend Ärzte im Land und einige zehntausend Heilpraktiker der traditionellen chinesischen Medizin. Die chinesische Staatsführung startete Programme mit dem Ziel der Verbesserung des Gesundheitswesens, durch „die Verbindung von westlicher mit traditioneller chinesischer Medizin“.

Absolventen der medizinischen Hochschulen oder junge Ärzte wurden ermutigt, traditionelle chinesische Medizin zu erlernen. Gleichzeitig sollten erfahrene Anwender der traditionellen chinesischen Medizin ihr Wissen durch das Erlernen westlicher Medizin bereichern. Die einzigartige Kombination sollte nicht nur den Patienten zugute kommen, sondern ermöglichte auch die weitere Erforschung und Entwicklung der chinesischen Medizin und deren Anwendung mittels moderner wissenschaftlicher Ansätze.

Das chinesische Gesundheitsministerium richtete in den späten 1950er Jahren eine Vielzahl von Studiengängen ein, die Wissenschaftlern mit westlich-medizinischem Hintergrund die Gelegenheit einer systematischen Ausbildung in der traditionellen chinesischen Medizin gaben. In dieser zweieinhalbjährigen Ausbildung lernte ich die Theorie der traditionellen chinesischen Medizin und sammelte Erfahrungen in der klinischen Praxis. In einem weiteren Studiengang lernte ich das Präparieren chinesischer Arzneien, eine einzigartige pharmazeutische Fertigkeit, die zur Herstellung traditioneller Arzneimittel angewendet wird und über die Jahrtausende entwickelt wurde. Sie basiert auf dem Glauben, dass durch Präparieren die Eigenschaften und Funktionen von Heilmitteln verändert werden können, ihre medizinische Wirkung verstärkt wird und Giftigkeit und Nebenwirkungen abgeschwächt werden. Tatsächlich hat man andere chemische Zusammensetzungen nachgewiesen, wenn Kräuter durch unterschiedliche Prozesse behandelt wurden. Von diesen Kenntnissen des Präparierens in Verbindung mit einer naturwissenschaftlichen Herangehensweise profitierte meine Arbeit enorm.

Die Suche nach einem Malariamedikament

Malaria ist eine lebensbedrohliche epidemische Krankheit. Über einen langen Zeitraum konnte die Malaria mit Chloroquin und Chinolinen wirksam behandelt werden, bevor in den späten 1960er Jahren infolge eines katastrophalen Fehlschlags beim Versuch einer weltweiten Ausrottung der Malaria wirkstoffresistente Plasmodiumparasiten auftraten. Das Wiederaufleben der Malaria und eine rasant ansteigende Sterblichkeit stellten eine erhebliche weltweite Bedrohung dar, insbesondere in den Ländern Südasiens. Vor dem Hintergrund der militärischen Präsenz der Amerikaner in Südasiens startete die Division of Experimental Therapeutics am Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) in Washington in den 1960er Jahren ein Programm zur Suche nach neuartigen Therapien gegen Malaria. Bis 1972

wurden über 214 000 Verbindungen getestet, ohne ein positives Ergebnis.

Auch in China wurde ab 1964 an Militärinstituten geheime Antimalariaforschung betrieben. 1967 setzte die chinesische Staatsführung eine nationale Behörde für Malariakontrolle ein (abgekürzt als nationale Behörde 523), um die landesweite Forschung zu koordinieren. Mehrere tausend Verbindungen wurden zwischen 1967 und 1969 getestet, ein nützlicher Arzneistoff wurde dabei nicht gefunden.

1969 besuchten zwei Direktoren und ein weiteres Mitglied der nationalen Behörde 523 die Academy of Traditional Chinese Medicine und das Institute of Chinese Materia Medica, um Hilfe bei der Erforschung neuartiger Heilmittel aus der chinesischen Medizin zu ersuchen.

China befand sich damals inmitten der großen Kulturrevolution. Fast jedes Institut war betroffen, und Forschungsprojekte stockten überall. Viele erfahrene Fachleute wurden aussortiert. Nach sorgfältigen Überlegungen ernannte die Führungsetage der Akademie mich zur Leiterin und setzte ein Projekt 523 am Institute of Chinese Materia Medica ein. Meine Aufgabe war die Suche nach Antimalariawirkstoffen aus der traditionellen chinesischen Medizin.

Als junge Wissenschaftlerin war ich in höchstem Maße überwältigt und motiviert von dem Vertrauen und der Verantwortung. Ich fühlte auch einen enormen Druck durch die hohe Sichtbarkeit, die allerhöchste Wichtigkeit des Projekts, die Herausforderung und den engen Zeitrahmen der Aufgabe. Die andere Herausforderung betraf die Auswirkungen auf mein Familienleben. Zur der Zeit, als ich die Aufgabe übernahm, waren meine zwei Töchter erst ein und vier Jahre alt. Mein Mann war an der Universität und konnte nicht zu Hause bleiben. Um mich auf die Forschung konzentrieren zu können, brachte ich meine jüngere Tochter zu meinen Eltern nach Ningbo, die ältere gab ich in eine Kinderkrippe, wo sie bei der Lehrerfamilie lebte. Dieser Zustand dauerte mehrere Jahre an. Meine jüngere Tochter erkannte mich nicht mehr, als ich meine Eltern drei Jahr später besuchte, und meine ältere Tochter versteckte sich hinter ihrem Lehrer als ich sie bei einer Rückkehr nach Peking abholen wollte.

Malaria in der traditionellen chinesischen Medizin

Unsere Suche nach einem Antimalariawirkstoff begann mit dem Sammeln von Informationen und Rezepturen aus der traditionellen chinesischen Medizin.

Malaria war eine der epidemischen Krankheiten, die in den traditionellen Schriften, zum Beispiel in *Zhou Li*, einem klassischen Buch aus der Zhou-Dynastie (1046–256 v. Chr.), sehr ausführlich dokumentiert sind. Andere beispielhafte Schriften sind *Inner Canon of the Yellow Emperor* (Chun-Qiu- bis Qin-Dynastie; 770–206 v. Chr.), *Synopsis of Golden Chamber* (Han-Dynastie; 206 v. Chr. bis 220 n. Chr.), *General Treatise on the Cause and Symptoms of Diseases* (Sui-Dynastie; 581–618), *Qian Jin Fang* und *Wai Tai Mi Yao* (Tang-Dynastie; 618–907), *Malaria on Sparse* (Ming-Dynastie; 1368–1644), *Malignant Malaria Guide* (Qing-Dynastie; 1644–1911) und *Prescription for Universal Relief* (Ming-Dynastie, 1368–1644).

Nach gründlichem Studium dieser Schriften und Volksrezepte sowie Befragungen von Heilpraktikern sammelte ich innerhalb von drei Monaten nach Beginn des Projekts über zweitausend pflanzliche, tierische und mineralische Verschreibungen und stellte daraus 640 Rezepturen in einer Broschüre (*Antimalarial Collections of Recipes and Prescriptions*) zusammen. Im Rahmen von Projekt 523 verteilte ich im April 1969 Kopien der Broschüre an andere Forschungsgruppen außerhalb des Instituts.

Eine Handvoll Qinghao eingeweicht in zwei Litern Wasser, dann wringe man den Saft aus und trinke alles

Wir begannen unsere experimentellen Arbeiten mit Tierversuchen mit Dichroin. Da schwere Nebenwirkungen auftraten, wurden die Studien rasch wieder gestoppt. Von Mai 1969 an wurden Extrakte von über hundert Kräutern hergestellt und an Nagern Modellen der Malaria getestet. Einige wenige vielversprechende Ergebnisse wurden bis Juni 1971 gefunden.

Nach vielen Versuchen und Fehlschlägen begann ich nochmals die traditionellen Schriften durchzusehen. Eines der Kräuter, Qinghao (der chinesische Name für Kräuter der Artemisiefamilie), zeigte in ersten Tests eine gewisse hemmende Wirkung auf Malariaparasiten, das Ergebnis war aber unschlüssig und nicht reproduzierbar. Ich las abermals die relevanten Abschnitte in den Schriften, wo die Anwendung von Qinghao zur Linderung von Malaria-symptomen beschrieben wurde.

In Ge Hong's *A Handbook of Prescriptions for Emergencies*, stieß ich auf einen Satz: „Eine Handvoll Qinghao eingeweicht in zwei Litern Wasser, dann wringe man den Saft aus und trinke alles.“ Das war ungewöhnlich, denn die meisten Kräuter wurden typischerweise in Wasser gekocht und als Sud dem Patienten verabreicht. Diese besondere Art der Verarbeitung von Qinghao brachte mich auf die Idee, dass das Kochen beim Extrahieren die aktiven Bestandteile zerstört haben könnte und hohe Temperaturen vermieden werden mussten, um die Aktivität des Krauts zu bewahren. Ge Hong's Handbuch erwähnte auch „den Saft auszuwringen“. Das erinnerte mich daran, dass die Blätter von Qinghao als wichtiger Pflanzenteil beschrieben wurden. Ich entwarf ein neues Experiment, in dem nun die Stängel und Blätter von Qinghao getrennt und bei niedrigerer Temperatur mit Wasser, Ethanol und Ethylether extrahiert wurden.

Probe Nr. 191, ein symbolischer Durchbruch bei der Entdeckung von Artemisinin

Mit dem modifizierten Verfahren stellten wir Extrakte aus verschiedenen Pflanzen her, einschließlich Qinghao, und testeten sie an infizierten Nagern. Am 4. Oktober 1971 beobachteten wir, dass Probe Nr. 191, der Ethyletherextrakt von Qinghao, Malariaparasiten in infizierten Nagern mit 100 % Wirksamkeit hemmte. In nachfolgenden Experimenten trennten wir die Extrakte in eine neutrale Portion und eine giftige saure Portion. Die neutrale Portion zeigte die gleiche

Wirkung in Tierversuchen an Affen zwischen Dezember 1971 und Januar 1972.

Am 8. März 1972 berichtete ich die Befunde auf der landesweiten Tagung des Projekts 523 in Nanjing. Diese ermutigenden Nachrichten erfuhren ein überwältigendes Interesse von Forschungsgruppen aus dem ganzen Land.

„Sheng Nong probierte hundert Kräuter“ – warum nicht wir?

Von März 1972 an produzierten wir große Mengen des Qinghao-Extrakts als Vorbereitung für klinische Studien. Die meisten pharmazeutischen Werkstätten wurden während der großen Kulturrevolution geschlossen. Ohne technische Unterstützung mussten wir die Kräuter selbst extrahieren und sogar Haushaltsgefäße benutzen. Das Team arbeitete viele Stunden jeden Tag, auch an den Wochenenden. Es fehlte an geeigneter Ausrüstung, und auch die Belüftung war mangelhaft. Durch die großen Mengen an Lösungsmitteln entwickelten einige Mitarbeiter, mich eingeschlossen, Krankheitssymptome, aber auch das ließ uns in unseren Anstrengungen nicht haltmachen.

Die toxikologischen Tierversuche lieferten einige widersprüchliche Informationen. Es war schon mitten im Sommer, und uns blieb wenig Zeit bevor die Malariasaison zu Ende gehen würde. Die Studie hätte sich um ein Jahr verzögert, wenn wir die Toxizität weiter nur debattiert hätten. Um die Evaluierungen zu beschleunigen, beantragte ich, die Extrakte im Selbstversuch einzunehmen. Die Institutsleitung genehmigte meinen Antrag. Im Juli 1972 nahmen zwei Mitglieder des Teams und ich die Extrakte unter strenger Überwachung im Krankenhaus ein. Keine Nebenwirkungen wurden in dem einwöchigen Testfenster beobachtet. Anschließend boten sich weitere fünf Mitglieder für die Aufdosierungsstudie an. Diese Sicherheitsevaluierung schenkte uns kostbare Zeit und ermöglichte es uns, die klinischen Tests rechtzeitig zu beginnen und abzuschließen.

Die traditionelle chinesische Medizin begann mit der Geschichte von Sheng Nong, „der die tausend Kräuter probierte.“ Sheng Nong war in der Antike ein Heilpraktiker der chinesischen Medizin. Um die Wirkung und Giftigkeit der Kräuter zu verstehen, probierte er selbst über einhundert Kräuter und verzeichnete alle Einzelheiten, die er uns als wertvolle Informationen hinterlassen hat. Obwohl Qinghao als Kräutermittel über tausende von Jahren verschrieben wurde, war die Dosis in diesen Verschreibungen sehr viel niedriger als in dem von uns probierten Extrakt. Unser Wunsch, die klinischen Tests so schnell als möglich abzuschließen und unseren Patienten ein Medikament zur Verfügung zu stellen, war eine wahre Triebkraft für unsere Maßnahme.

Erfolgreicher Verlauf der ersten klinischen Tests

Die ersten klinischen Tests des Qinghao-Extrakts wurden in der Provinz Hainan zwischen August und Oktober 1972 durchgeführt. Wir behandelten insgesamt 21 ortsansässige und zugezogene Malariapatienten, von denen neun durch

Plasmodium falciparum und elf durch *Plasmodium vivax* sowie ein weiterer durch gemischte Malaria infiziert waren.

Die Patienten wurden in drei Dosisgruppen aufgeteilt. Wir überwachten genauestens die Körpertemperatur der Patienten und die Zahl der Parasiten in den Blutproben. Die Tests waren erfolgreich und alle Patienten erholten sich vom Fieber. Keinerlei Malariaparasiten wurden nach der Behandlung mehr nachgewiesen. Neun Malariapatienten wurden auch im Hospital Beijing No 302 erfolgreich behandelt.

Die Ergebnisse der ersten klinischen Tests in Hainan und Beijing wurden auf der Tagung des Projekts 523 in Beijing im November 1972 vorgestellt. Die Resultate hatten zur Folge, dass sich der Schwerpunkt der landesweiten Malariaforschung nun klar auf Qinghao richtete.

Artemisinin und Dihydroartemisinin

Wir begannen mit der Isolierung und Aufreinigung des neutralen Qinghao-Ethyletherextrakts parallel zu den klinischen Tests 1972. Zwischen April und Juni 1972 wurden einige wenige Kristalle aus dem Extrakt isoliert. Das Team isolierte schließlich im November 1972 durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mehrere Kristalle, von denen einer Wirkung gegen Malaria zeigte. Die Verbindung wurde später als Artemisinin oder, auf Chinesisch, Qinghaosu benannt.

Zwischen August und Oktober 1973 führten wir klinische Tests mit Artemisinin in Tablettenform durch, die aber nicht die gewünschten Ergebnisse erbrachten. Eine genauere Untersuchung der Tabletten ergab, dass sie zu hart waren und sich nur schwer zersetzten. Wir wiederholten die Studie mit Artemisininkapseln Ende September 1973. Da die Malariasaison fast vorbei war, konnten wir nur drei Patienten behandeln, die sich alle nach Verabreichung der Kapseln erholten.

Wir entdeckten Dihydroartemisinin im September 1973, als wir Artemisinin für Studien der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen derivatisierten. Nach einer Reduktionsreaktion mit Natriumborhydrid verschwand der zur Carboxygruppe gehörende Peak im IR-Spektrum, stattdessen tauchte der Peak einer Hydroxygruppe auf. Ein Mitarbeiter des Teams konnte das Ergebnis reproduzieren. In einem Tierversuch mit malarieinfizierten Nagern fanden wir, dass mit Dihydroartemisinin eine deutlich niedrigere Dosis genügte, um die gleiche Wirkung wie mit Artemisinin zu erzielen.

Wir führten eine Serie von Studien zur Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik und Stabilität von Artemisinin und Dihydroartemisinin sowie klinische Tests nach den behördlichen Vorschriften durch. Das chinesische Gesundheitsministerium erteilte dem Institute of Chinese Materia Medica 1986 die Zulassung von Artemisinin und 1992 von Dihydroartemisinin. Dihydroartemisinin ist klinisch zehnfach wirkungsvoller als Artemisinin.

„Vom Labor ans Krankenbett“ – dank der Zusammenarbeit mit anderen Instituten

Wir begannen mit der Bestimmung der chemischen Struktur von Artemisinin im Dezember 1972. Einer der ersten Befunde war, dass die Verbindung keinen Stickstoff enthielt. Das war ein klarer Fingerzeig, dass die Verbindung ein völlig neues Molekül war und nicht zu den Chinolinen gehörte. Später bestätigten wir, dass Artemisinin ein Sesquiterpenlacton mit der Summenformel $C_{15}H_{22}O_5$ ist (Molekulargewicht 282) und eine Peroxygruppe enthält.

In den 1970er Jahren waren die Ausstattung und technischen Möglichkeiten eines einzelnen Instituts begrenzt. Unser Team am Institute of Chinese Materia Medica kooperierte daher mit dem Institute of Materia Medica der China Academy of Medical Sciences, um die Formel des Artemisininmoleküls zu bestimmen. Wir begannen außerdem 1974 eine Zusammenarbeit mit dem Shanghai Institute of Organic Chemistry und dem Institute of Biophysics der Chinese Academy of Sciences über die chemische Strukturanalyse von Artemisinin. Die Stereostruktur wurde letztlich durch das Institute of Biophysics mittels Röntgenkristallographie bestimmt. Es war das erste Mal in China, dass eine absolute Molekülkonfiguration über die Streueffekte von Sauerstoffatomen durch Röntgenbeugungstechniken bestimmt wurde.

Zweifelsohne haben Kooperationen und gemeinsame Anstrengungen den Übergang von der Entdeckung zur Anwendung von Artemisinin beschleunigt. Kollegen aus der Academy of Traditional Chinese Medicine, dem Shangdong Provincial Institute of Chinese Medicine, dem Yunnan Provincial Institute of Materia Medica, dem Institute of Biophysics der Chinese Academy of Sciences, dem Shanghai Institute of Organic Chemistry of Chinese Academy of Sciences, der Guangzhou University of Chinese Medicine, der Academy of Military Medical Sciences und an vielen anderen Einrichtungen haben beträchtliche Beiträge zu diesem Unternehmen geleistet. Der Führungsstab der nationalen Behörde 523 spielte eine wichtige Rolle in der Logistik und Koordination der landesweiten Kooperationen.

Qinghao und *Artemisia annua* L.

In den traditionellen Schriften wird Qinghao neben der Anwendung bei Malaria auch häufig für andere Indikationen erwähnt. Zu diesen Anwendungen gehören die Linderung von Juckreiz bei Krätze, die Behandlung bösartiger Entzündungen, das Abtöten von Läusen, die Verbesserung der Sehschärfe usw. Allerdings erhält man kaum Auskunft über die Spezies oder die wirksamen Pflanzenteile.

Gemäß der Pflanzentaxonomie gibt es mindestens sechs Arten von Beifußgewächsen: *Artemisia annua* L., *Artemisia apiacea* Hance, *Artemisia scoparia* Waldst. et kit., *Artemisia capillaries* Thunb., *Artemisia japonica* Thunb. und *Artemisia eriopoda* Bunge. Die traditionellen Schriften erwähnen lediglich Qinghao (der allgemeine Name für Beifuß auf Chinesisch). Zu der Zeit, als wir über Artemisinin forschten, waren zwei der Qinghao-Spezies in der *Chinese Pharma-*

copoeia gelistet, die vier anderen wurden ebenfalls beschrieben.

Wir führten eine gründliche Untersuchung durch und bestätigten, dass nur *Artemisia annua* L. Artemisinin enthält. Zusätzlich zur Identifizierung der richtigen Spezies ermittelten wir auch die besten Wachstumsgegenden, die beste Saisonsaison und den offizinellen Teil der Pflanze.

Unsere Entdeckung rettet Patientenleben, und die Fachwelt würdigt unsere Beiträge

Zu wissen, dass Artemisinin seit seiner Entdeckung viele Menschenleben gerettet hat, ist für mich die allergrößte Belohnung. In den letzten zehn Jahren wurden über 200 Millionen Malariapatienten mit Artemisinin oder Artemisinin-basierten Kombinationstherapien behandelt.

Die wissenschaftliche Fachwelt vergisst niemals einen signifikanten Beitrag zur Gesundheitspflege. Ich bedanke mich für die zahlreichen Preise der Regierung und verschiedener Organisationen in China. Dazu gehören der Award for Progress in Antimalarial Research Achieved by Project 523 Scientific Team der China National Science Conference (1978), der National Scientific Discovery Award for Antimalarial Drug-Qinghaosu des China Ministry of Science and Technology (1979), der Invention Award des China National Congress for Science and Technology Awards (1982), der Award of Young and Middle-aged Experts with Outstanding Contribution in China State Council (1984), der Highest Honorary Award der China Academy of Traditional Chinese Medicine (1992), der Top Ten National Achievements for Progress in Science and Technology der China State Scientific and Technological Commission (1992), der First-rate Award of National Achievements in Science and Technology des National Award Committee for Advances in Science and Technology (1992), der National Model Worker des China State Council (1995), der Award for Outstanding Achievement in Traditional Chinese Medicine der Guangzhou Zhongjing Award Foundation for Traditional Chinese Medicine (1995), der Outstanding Scientific Achievement Award der Hong Kong Qiu Shi Science and Technologies Foundation (1996), der Top Ten Healthcare Achievements in New China des China Ministry of Health (1997), der Woman Inventor of the New Century des China National Bureau of Intellectual Property (2002), die Golden Medal of the 14th National Invention Exhibition des China National Bureau of Intellectual Property (2003), der Award for Development of Chinese Materia Medica der Cyrus Chung Ying Tang Foundation (2009) und der China GlaxoSmithKline Award for Outstanding Achievements in Life Science (2011).

Ich danke der Prince Mahidol Award Foundation (Thailand) für ihre Auszeichnung mit dem Prince Mahidol Award (2003), der Albert and Mary Lasker Foundation (USA) für den Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award (2011) sowie der Warren Alpert Foundation und der Harvard Medical School (USA) für den Warren Alpert Foundation Prize (2015). Ich danke nochmals der Nobel-Stiftung für die Auszeichnung mit dem Nobelpreis in Physiologie oder Medizin 2015.

Die Forschung geht weiter

Die Entdeckung von Artemisinin ist eine lehrreiche Geschichte der Zusammenführung verschiedenartiger Disziplinen. Die Schätze der traditionellen chinesischen Medizin haben uns einen einzigartigen Weg zum Erfolg gewiesen, den wir dann durch die Anwendung moderner wissenschaftlicher Techniken und Herangehensweisen zu Ende gegangen sind.

Die Forschungen über Artemisinin und dessen Wirkmechanismus müssen weitergehen, vor allem in Hinblick auf die drohende Entwicklung von artemisininresistenten und -toleranten Formen von Malaria. Auch eine Erweiterung der klinischen Indikation von Artemisinin ist von Interesse für die öffentliche Gesundheit. Wir wissen, was es kann, wir müssen wissen warum und wie es das tut, und was es sonst noch kann.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10210–10226
Angew. Chem. **2016**, 128, 10366–10382

- [1] Hippocrates, 400 v. Chr., *On Airs, Waters, and Places*, Übers. F. Adams, Sydenham Society, London, **1849**, pp. 179–222.
- [2] Inner Canon of Yellow Emperor, Abschnitt 35, Kapitel über Malaria.
- [3] „Bad air, amulets and mosquitoes: 2000 years of changing perspectives on malaria“: E. Hempelmann, K. Krafts, *Malar. J.* **2013**, 12, 232 (<http://www.malariajournal.com/content/12/1/232>).
- [4] Alphonse Laveran, Nobel Lecture: Protozoa as Causes of Diseases. December 11, 1907. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1907/laveran-lecture.html.
- [5] R. Ross, Nobel Lecture: Researches on Malaria. December 12, 1902. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1902/ross-lecture.html.
- [6] „Plasmodium malariae: Parasite and Disease“: W. E. Collins, G. M. Jeffery, *Clin. Microbiol. Rev.* **2007**, 4, 579–592.
- [7] National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Science Education, Understanding Malaria, Fighting an Ancient Scourge.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention, Choosing a Drug to Prevent Malaria (<http://www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html>).
- [9] WHO, Guidelines for the treatment of malaria, 3. Aufl., April 2015.
- [10] WHO Global Plan for Artemisinin Resistance Containment (GPARC).
- [11] WHO Emergency Response to Artemisinin Resistance in the Greater Mekong Subregion.
- [12] Sheng Nong's Herbal Classic, Vol. 3.
- [13] Tu Youyou et al., *Artemisia and Artemisinin Drugs*, Chemical Industry Press, Beijing, **2009**, S. 9.
- [14] „History of U.S. Military Contributions to the Study of Malaria“: COL C. F. Ockenhouse, *Mil. Med.* **2005**, 170, 4–12.
- [15] Q. Wei-Chang, L. De-Pei, *Chinese Famous Scientist of the 20th Century Academic Overview, Volume Medicine, Pharmacy*, Science Press, Beijing, **2014**, S. 333.
- [16] The National Leading Group Office for Malaria Control, Summary of National Malaria Control Research Meeting, 1st Jun 1971.
- [17] Tu Youyou et al., *Artemisia and Artemisinin Drugs*, Chemical Industry Press, Beijing, **2009**, S. 40.
- [18] The National Leading Group Office for Malaria Control, Communication on Malaria Control Research, 5th November 1972.
- [19] Tu Youyou et al., *Artemisia and Artemisinin Drugs*, Chemical Industry Press, Beijing, **2009**, S. 45–56.
- [20] „Research Group for Artemisinin. A New Sesquiterpene Lactone-Artemisinin“: *Chin. Sci. Bull.* **1977**, 3, 142.
- [21] C. A. **1977**, 87, 98788g.
- [22] Ge Hong, *A Handbook of Prescriptions for Emergencies, Vol. 3, Recipe No 16 for Treating Cold and Fevers of Malaria, East Jin Dynasty, 300–400 A.D.*.
- [23] Tu Youyou et al., *Artemisia and Artemisinin Drugs*, Chemical Industry Press, Beijing, **2009**, S. 13–26.
- [24] WHO World Malaria Report **2014**.
- [25] „Spread of Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria“: E. A. Ashley et al., *N. Engl. J. Med.* **2014**, 371, 411–423.

Eingegangen am 25. Februar 2016

Online veröffentlicht am 4. August 2016