

Die Entwicklungsgeschichte der Antibiotika

Von Prof. Dipl.-Ing. Dr. Richard Brunner,
Wien

Vortrag, gehalten am 20. April 1966.

Nachdem wir bereits über zwei Jahrzehnte antibiotische Stoffe, die uns durch mikrobiologische Naturprozesse geliefert werden, in Anwendung haben und wohl selten so viel über spezielle Heilstoffe nicht nur in der Fachliteratur, sondern auch in populärwissenschaftlichen Abhandlungen, insbesondere vom historischen Standpunkt geschrieben wurde, scheint es vielleicht etwas überholt zu sein, das Thema „Entwicklungsgeschichte der Antibiotika“ zu behandeln.

Es soll daher versucht werden, dieses Wissensgebiet in vielleicht etwas anderer Beleuchtung und in enzyklopädischer Form zur Darstellung zu bringen.

Während man zu Beginn der Antibiotika-Ära einen strengen Unterschied zwischen Chemotherapeutika und Antibiotika machte, indem man als

Herstellungsort der ersteren vor allem das chemische Labor oder die chemische Fabrik und für letztere den Fermenter, in dem die verschiedenen Mikroorganismen als Produzenten fungieren, betrachtet, muß heute diese strenge Trennung fallen gelassen werden. Sie war ja eigentlich in der abgewandelten Form „hie Lebensprozesse und dort chemische Prozesse“ nie so ganz gerechtfertigt, da verschiedene Chemotherapeutika wie Chinin, Emetin usw. in der Natur in höheren Pflanzen aufgefunden und daraus nur durch die Kunst des Chemikers rein dargestellt wurden, durch Prozesse wie sie auch geübt werden, wenn aus der Fermentationsbrühe das Reinantibiotikum herausgeholt wird.

Schon Definitionen, wie die von Th. Wagner-Jauregg „Chemotherapeutika sind natürliche und synthetische Präparate, die zur Verwendung an lebenden Organismen bestimmt sind“, oder die von Helbig: „Chemotherapeutika sind Wirkstoffe verschiedener Art, die eine spezifische Wirksamkeit gegen einen Infektionserreger im Wirtsorganismus ausüben“, hätten eine solche Trennung erübrigt.

Eine gewisse Berechtigung schien anfänglich für die Sonderstellung der Antibiotika durch die Definition S. Waksmans, der auch 1942 den Begriff „Antibiotikum“ prägte, nach der als Antibiotikum nur eine antimikrobiell wirkende Substanz mikrobieller Herkunft bezeichnet werden soll, gegeben

zu sein. Als man aber einerseits später fand, daß Antibiotika auch in höheren Pflanzen vorkommen und andererseits, daß es nach der gelungenen Konstitutionsermittlung vieler Antibiotika auch bisweilen, so beim Chloramphenicol, gelang, dieses Heilmittel chemosynthetisch herzustellen, fielen die Trennungsschranken. Dies ist auch aus den späteren Definitionen für Antibiotika zu entnehmen, wie z. B. aus der im Antibiotika-Handbuch des Autors angeführten: „Ein Antibiotikum ist eine im Stoffwechsel von lebenden Zellen erzeugte und erstmalig aus ihnen isolierte, chemisch definierte und reproduzierbare Substanz oder eines ihrer auf chemosynthetischem oder biosynthetischem Wege erzeugten Derivate, die ihre entwicklungshemmende oder abtötende Wirkung gegen pflanzliche oder tierische Mikroorganismen in geringer Konzentration ausübt“. Diese Definition gilt nämlich in übertragenem Sinn auch für ein Chemotherapeutikum wie Chinin und vor allem seine chemisch erzeugten Derivate, die Morgenroth'schen Basen wie Optochin, Eucupin usw., die allerdings heute nicht mehr im Arzneimittelschatz aufscheinen.

Auch die einschränkende und sehr dehnbare Bemerkung von der „geringen Konzentration“ kann nicht mehr zur Begriffstrennung benutzt werden, da es einerseits Antibiotika gibt, die auch nur gut in höherer Konzentration wirken, und Chemotherapeutika, wie manche Langzeitsulfonamide, die

es auch in geringer Konzentration tun. Erklärlich war allerdings diese Charakterisierung, als man am Beginn des Antibiotika-Zeitalters fand, daß z. B. Penicillin schon in einer Verdünnung von 1 : 84 Mill. gegen Staphylokokken wirkt, während bei den damaligen Sulfonamiden um Zehnerpotenzen höhere Konzentrationen benötigt wurden.

Wir können nach all dem Vorgebrachten heute die Antibiotika nur als eine spezielle Untergruppe der Chemotherapeutika ansehen und es soll nicht zuletzt aus diesem Grunde etwas auf deren Historie eingegangen werden und zwar nur insoweit, als dies im Hinblick auf die Entwicklungsgeschichte der Antibiotika von Bedeutung ist.

Paul Ehrlich, der Begründer der Chemotherapie, stellte den Rezeptorbegriff in den Vordergrund und verlangte von einem Chemotherapeutikum eine große Affinität zu den Erregerzellen und eine geringe zu denen des kranken Organismus. Hohe Parasitotropie und niedere Organotropie sollte das Charakteristikum des Chemotherapeutikums sein. Er war noch der Meinung, daß die Abtötung des Infektionskeims nach der Bindung an denselben eine momentane sei, im Sinne einer magna therapia sterilans. Die Mithilfe des Körpers sah er hierbei als nicht notwendig an.

Später mußte aber Ehrlich erkennen, daß es auch Stoffe, wie z. B. Präparate mit 5-wertigem Arsen gibt, die an sich mikrobiologisch unwirksam

sind und erst im infizierten Körper eine Reduktion zu den aktiven 3-wertigen Arsenverbindungen erfahren.

Es waren dann Uhlenhuth und Levaditi, die überhaupt die chemisch-antibakterielle Wirkung eines Chemotherapeutikums als nicht bestehend ansahen und die Heilung nur der Aktivierung der körpereigenen Abwehrkräfte zuschrieben. Anstelle der direkten Wirkung auf den Erreger im Sinne einer echten Parasitotropie bzw. antimikrobiellen Wirkung wurde ein indirekter, durch Aktivierung von Vitalfaktoren erfolgender Effekt angenommen.

Domagk war auch noch der später als unzutreffend erkannten Ansicht Uhlenhuths, als er sah, daß Prontosil keine Wirkung *in vitro* gegen Streptokokken habe, diese aber beim infizierten Tier wohl ausübe. Ehrlich setzte den Tierversuch bei seinen Arbeiten über Trypanosomenerkrankungen nur deshalb ein, weil er keinen geeigneten Nährboden fand. Domagk wendete demgegenüber als Anhänger der Uhlenhuth'schen Lehre den Tierversuch bewußt an, obwohl Bakterienwachstum auch auf künstlichem Nährboden, also *in vitro* verfolgbar gewesen wäre. Diesem Irrtum Domagks war es aber zu verdanken, daß die Therapie mit Sulfonamiden schon 1932 und nicht erst wesentlich später entdeckt wurde. Denn gerade das erste Sulfonamid, das Prontosil — und nur dieses — war im *in vitro*-Versuch unwirksam und wäre seine Heil-

wirkung wohl nicht erkannt worden, hätte man nur diesen angewandt. Die Erklärung fanden dann Tréfouil, Nitti und Bovet, als sie beobachteten, daß Prontosil im Körper zum weißen Sulfanilamid reduziert wurde, welches das antibakteriell wirksame Prinzip darstellt und auch im in vitro-Versuch seine parasitotrope Wirkung ausübt.

Die Entdeckung Woods von der antagonistischen Wirkung der p-Aminobenzoesäure ließ auch erkennen, daß hier keine bakterizide, also abtötende Wirkungen, sondern bakteriostatische, also das Wachstum hemmende Effekte vorlagen.

Ganz im Gegenteil zu den Uhlenhuth'schen Anschauungen waren die Antibiotikaforscher Fleming, Chain, Abraham, Waksman usw. von Anfang an von der direkten antibakteriellen Wirkung der Antibiotika überzeugt und wendeten auch bei ihren Versuchen bewußt in vitro-Methoden an. So wurde der Erfolg der Isolierung und Reinigung der Antibiotika, also die Antibiotikaanreicherung an Hand neu ausgearbeiteter mikrobiologischer Prüfmethode, wie dem Röhren- oder Plattentest, verfolgt. Und später, als dann die Suchaktion nach neuen antibiotischen Stoffen begann, wurden ebenfalls nur solche Reagenzglasversuche angewandt.

Dieses bewußte Erkennen des Primats der antibakteriellen Wirkung war nicht zuletzt der Grund für die rasche Entwicklung am Antibiotikasektor. Das Tierexperiment diente nur zur Toxizitätsbe-

stimmung und Versuche am infizierten Tier sollten nur die Richtigkeit der in vitro erhaltenen Ergebnisse bestätigen. Lag eine solche Übereinstimmung nicht vor, also ergab ein positiver in vitro-Effekt in vivo keine Heilwirkung, wurden andere Ursachen wie z. B. Inaktivierung durch Eiweißbindung im Körper usw. für diese Divergenz verantwortlich gemacht; diese Erklärungen konnten auch fast immer als richtig befunden werden. Und so wurde hier erkannt, daß als Voraussetzung für einen Erfolg bei Infektionskrankheiten fast immer ein positiver antibakterieller Effekt vorhanden sein muß, wenn auch gefunden wurde, daß weitere Faktoren wie Einwirkungsdauer, Konzentration im Gewebe usw. nötig sind, um einen therapeutischen Erfolg zu garantieren.

Die Antibiotikaforschung brachte so einen glänzenden Beweis von der Richtigkeit der antibakteriellen Theorie von Ehrlich, wobei nur wieder einschränkend erkannt wurde, daß kein momentaner Abtötungseffekt vorliegt, sondern daß eine Abtötung der Keime erst nach einer gewissen Einwirkungszeit erfolgt und daß es auch genügt, wenn eine solche überhaupt nicht und nur eine Wachstumshemmung vorliegt, zumal dann zusätzlich der natürliche Abwehrinfekt des Körpers die Ausschaltung der Infektionserreger besorgt.

Nachdem wir über einen Umweg wieder bei den Antibiotika angelangt sind, sei nun auf ihre

Entdeckungs- und Entwicklungsgeschichte eingegangen.

Antibiotische Wirkungen wurden schon sehr frühzeitig erkannt, denn bereits 1877 beobachtete der geniale Louis Pasteur, daß gewisse Mikroorganismen das Wachstum des *Bacillus anthracis*, des Milzbrandbazillus, verhindern können. Er knüpfte schon damals an diese Beobachtungen Hoffnungen auf therapeutische Einsatzmöglichkeiten.

In seinem Buche über Symbiose berichtete 1879 De Bary, daß in Mischkulturen nur bestimmte Mikroorganismen ungestört wuchsen, wogegen andere im Wachstum gehemmt wurden oder überhaupt nicht wuchsen. Er prägte für diese Erscheinung den Namen Antibiose und erkannte richtig, daß hierfür Ausscheidungsprodukte gewisser Mikroorganismen, die auf das Wachstum anderer hemmend oder dieses verhindernd wirken, verantwortlich zu machen sind. Antibiosen zwischen Bakterien und Pilzen, Bakterien und Protozoen wurden dann 1889 von P. Vuillemin und 1899 von M. Ward beschrieben. Garre erwähnte, daß eine *Pseudomonas*art (*Ps. putida*) das Wachstum von *Staphylococcus aureus*, *Bakt. typhosum* und *B. anthracis* hemmt. L. Olitzky erkannte wieder die Hemmwirkung des *Bacillus fluorescens liquefaciens* auf die verschiedensten pathogenen Keime usw. usw.

Besonders interessant war die Beobachtung E.

Freudenreichs (1889), daß *Pseudomonas pyocyanea* imstande ist, das Wachstum von Typhus- und Cholerabazillen zu hemmen. Die aktive Substanz wurde 10 Jahre später von E. Emmerich und O. Löw isoliert. Da sie sie für ein bakteriolytisches Enzym hielten, prägten sie hierfür den Namen Pyocyanase. Mit solchen Pyocyanase-Kulturen hatten Honel und Bukovsky Patienten schon versuchsweise behandelt. Viel Erfolg hatten sie mit ihren Versuchen, die als erste bewußte Therapieversuche mit antibiotischen Substanzen gelten können, nicht. Im Wiener pathologischen Institut hatten sich um 1908 A. Weichselbaum, H. Raubitschek, K. Landsteiner und K. Russ mit diesen Substanzen befaßt, wobei sie erkannten, daß hier kein Enzym, sondern ein chemischer Stoff unbekannter Struktur vorlag. 1930 hatte dann N. Gundel das antibakterielle Spektrum der Pyocyanase-Substanz näher untersucht und Wirkungen gegen Staphylokokken, Streptokokken, Meningokokken und Gonokokken festgestellt. Bereits 1928 stellte das sächsische Serumwerk Dresden Pyocyanase aus *Ps. aeruginosa* für therapeutische Zwecke her. Man könnte daher die Pyocyanase als erstes industriell hergestelltes antibiotisches Präparat bezeichnen. Bald wurde mangels überzeugender Erfolge die Erzeugung wieder eingestellt und die Versuche abgebrochen. Höchstwahrscheinlich war auch daran der 1932 beginnende Siegeslauf der Sulfonamide schuld. Nicht

unerwähnt soll hierzu werden, daß die Penicillinforscher F. R. Chain und H. W. Florey wertvolle Anregungen aus diesen Arbeiten an Pyocyanase empfangen.

Außer den genannten Forschern haben sich vor allem um die Jahrhundertwende zahlreiche andere Autoren mit solchen Antagonismen beschäftigt. Namen wie V. Babés, C. Wehmer, F. Gosio, A. Lode, D. Frost, E. Binoy, K. Saito, L. Rosenthal, F. G. Pringsheim, J. Minkewitsch und J. Juckermann, R. Greig-Smith, R. Lieske, H. Gratia und S. Daith seien hier genannt. C. Wehmer erwähnte z. B. die abtötende Wirkung einer Subspecies von *Penicillium luteum* auf Citromyceten. R. Greig-Smith, R. Lieske sowie A. Gratia und S. Daith fanden z. B. die stark antagonistische Wirkung von bodenbewohnenden Aktinomyceten gegen schädliche Bakterien. Sie waren so die Vorläufer der Antibiotikaforscher, die vor allem den Boden für ihre Suchaktionen wählten und als besonders geeignet erkannten.

So schreibt R. Lieske in seinem Buch „Morphologie und Biologie der Strahlenpilze“ (1921) im Kapitel „Enzyme“ über Antagonismus zwischen Strahlenpilzen und anderen Mikroorganismen bzw. über die Bakteriolyse der Strahlenpilze:

„Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß von Strahlenpilzen ausgeschiedene Stoffe fähig sind, andere Mikroorganismen, vor allem Bakterien

aufzulösen. . . Es konnte sich hierbei nicht um eine Wachstumshemmung der Bakterien handeln, die etwa durch ausgeschiedene Stoffe der Strahlenpilze oder auch nur durch Nahrungsentzug verursacht worden wäre, sondern die vorher tatsächlich vorhandenen Bakterien verschwanden nach einiger Zeit.“

All diese Versuche und Arbeiten, vielleicht auch, weil sie zu wenig systematisch und nur mehr in qualitativer als in quantitativer Richtung durchgeführt wurden, fanden vielleicht mit Ausnahme der Pyocyanasearbeiten keine große Beachtung und wurde auch teilweise von den Forschern selbst kaum an eine größere Verwertbarkeit geglaubt. Diese Versuche wurden oft ihrer selbst willen im Rahmen des Untersuchungsprogramms über Antibiose und Symbiose unternommen. Man kann auch behaupten, daß, wie in so vielen ähnlich gearteten Fällen, die Zeit noch nicht reif dazu war, um das große Geschenk, das uns die Natur in Form der Antibiotika bescherte, entgegen zu nehmen.

Wir müssen daher auch hier nicht in das „Daß alles schon da war“ verfallen und losgelöst von oft zu patriotisch angehauchten Behauptungen ehrlich anerkennen, daß als Geburtsdatum der Antibiotika lediglich das Jahr 1928 zu gelten hat, in dem A. Fleming seine fundamentale Entdeckung machte. Es soll nun einiges über A. Fleming und sein Penicillin berichtet werden.

Alexander Fleming, der im St. Mary's Hospital in London wirkte, war ein Schüler von A. Wright und beschäftigte sich vor allem mit der Vernichtung von Bakterien durch Leukocyten. Im ersten Weltkrieg 1914—18 studierte er vor allem die Wundsepsis, insbesondere die Wirkung der Leukocyten im Eiter septischer Wunden. 1922 entdeckte Fleming das Lysocym, jenes bakterienlösende Enzym, das auch in der Tränenflüssigkeit vorkommt. Wir wissen heute von ihm, daß es vor allem die Muraminsäurekomplexe und die Muropeptide, die den Hauptbestandteil der Zellwand, vor allem der grampositiven Keime bildet, auflöst. Über diese Arbeiten mit Lysocym führte schließlich der Weg zum Penicillin. Seine Entdeckung veröffentlichte er ein Jahr später im Juni 1929 im Brit. J. of Exper. Path.. Nur allzu bekannt ist, daß er anlässlich seiner Arbeiten über Staphylokokkenvarianten eine durch Luftinfektion entstandene Schimmelpilzkolonie vorfand, um welche das Staphylokokkenwachstum unterblieb, also eine klare Hemmzone sichtbar wurde. Der große Forscher und gute Beobachter stellt nun diese infizierte Platte nicht beiseite, sondern isolierte den Schimmelpilz und züchtete ihn auf Sabouraudnährboden weiter.

Alles Penicillin, das im Zweiten Weltkrieg bis 1943 von England und Amerika gebraucht wurde, stammte von dieser Fleming'schen Originalkultur. Fleming meinte, daß es sich bei seinem Penicillium

um eine Art *Penicillium rubrum* handelt und dem antibakteriellen Stoff gab er den Namen Penicillin. Später wurde dann der Pilz als *Penicillium notatum* identifiziert, das von Westling in faulem Ysop, einem blauen Lippenblütler aufgefunden wurde. Der Mykologe des U. S. Department of Agriculture Ch. Thom, der auf Veranlassung von Clutterbuck der Universität London die Untersuchungen vornahm, bestätigte die letzte Bestimmung und nahm hier ein *Penicillium notatum* Westling aus der *P. chrysogenum* Reihe an. Im Bericht Thoms war hierzu bemerkt: „Ich habe den Mikroorganismus von Fleming unter den verschiedensten Bedingungen kultiviert und kann mich danach mit seiner Benennung als *P. rubrum* weder im Sinne meiner Arbeit aus dem Jahre 1910, noch im Sinne der Monographie von Biourge einverstanden erklären. Tatsächlich möchte ich die in Frage stehende Kultur, obwohl sie in ihren Reaktionen einige Besonderheiten aufweist, am ehesten als *P. notatum* der Seite 264 meines Buches ansprechen, nicht jedoch zu den Gruppen, die auf den Seiten 249—50 angeführt sind, rechnen.“

Fleming erkannte weiter, daß das Filtrat einer Bouillonkultur seines Pilzes gegen eine Reihe, vor allem grampositiver pathogener Keime starke Wachstumshemmungen verursachte. Gegen gramnegative Keime wie *E. coli* war es hingegen ziemlich unwirksam. Er fand weiter die völlige Atoxi-

zität des Penicillins gegen Tiere und lebende Zellen wie Leukocyten.

Es waren dann weiters die englischen Forscher Clutterbuck, Lovell und Raistrick vom Tropeninstitut der Universität London, die sich mit diesem Schimmelpilz beschäftigen, wobei sie ihn auch auf synthetischen Nährböden zum Wachstum brachten.

Die Extraktion des Penicillins und die Darstellung in fester Form gelang ihnen jedoch nicht. Wegen der großen Instabilität des Penicillins zweifelten sie überhaupt an der Möglichkeit einer Reindarstellung, zumal ihnen diese auch im maximalen Stabilitätsbereich zwischen $p_H 5-6$ mißlang. Erst etwa ein Jahrzehnt später, vielleicht auch durch den Kriegsbeginn hierzu veranlaßt, wurden diese Arbeiten wieder von einer Reihe von Forschern der Oxforder Universität aufgenommen. Man spricht hier vom sogenannten Oxforder Kreis und zählte zu ihm vor allem H. W. Florey, E. Chain E. P. Abraham und N. G. Heatley. Nach anfänglichen Arbeiten mit *Ps. aeruginosa* wandten sie sich dem Fleming'schen Penicillin zu und versuchten trotz der Instabilität seine Isolierung. Der Fleming'sche Stamm wurde erneut gezüchtet und Methoden für optimales Wachstum ausgearbeitet. Zuerst wurde er in Flaschen und später in großen Gefäßen gezüchtet. Ein Jahr nach Aufnahme dieser Arbeiten (1940) gelang bereits die Herstellung eines

allerdings noch sehr unreinen Penicillin-Präparates. Wichtig war vor allem eine gute Testmethode, um Erfolg und Mißerfolg der Anreicherungs- und Isolierungsversuche verfolgen zu können. Diese wurde von N. G. Heatley ausgearbeitet und es wird im Prinzip nach seiner Plattenmethode als Zylinder- oder Näpfchentest noch heute in der gesamten Antibiotikaindustrie gearbeitet. Im Jahre 1941 konnten bereits reinere Präparate mit um 50 Oxfordeinheiten pro mg hergestellt werden. Am 12. Februar 1941 wurde Penicillin erstmalig einem Patienten injiziert, doch reichten trotz sichtbaren Anfangserfolges die verfügbaren Mengen nicht aus, den Schwerkranken zu retten. Bei dieser und weiteren erfolgreichen Behandlungen gewann man das wertvolle Penicillin aus dem Harn der hiermit behandelten Patienten wieder zurück, wobei das so erhaltene Penicillin in ziemlicher Reinheit gewonnen werden konnte. Der als erster mit Penicillin behandelte Patient war ein Polizist, der an einer schweren Staphylokokken-Infektion erkrankt war. Auf ihn geht die Geschichte eines Oxforder Professors zurück, der im Kolleg sagte: „Meine Herren, dieses Penicillin ist eine recht bemerkenswerte Substanz, mit der Sie sich etwas beschäftigen sollten. Es wächst in Bettschüsseln und wird im Wege über die hohe Oxforder Polizei gereinigt“.

Da es in England anfangs der Kriegszeit nicht

gelang, Penicillin im großen zu produzieren, flog Florey mit seinem Mitarbeiter Heatley im Juni 1941 auf Aufforderung der Rockefeller-Stiftung nach Amerika, um einerseits das Interesse für Penicillin in Übersee zu wecken und andererseits eine solche Großproduktion in die Wege zu leiten. Über W. E. Herrell, dem in manchem, hier mitgeteiltem gefolgt sei, kam Florey mit dem Stab der berühmten Mayo Klinik und durch Vermittlung von Thom mit dem „Northern Regional Research Laboratory, Department of Agriculture“ in Peoria, Illinois, in Verbindung; dort war als Mikrobiologe R. Coghill tätig, dem dann später die Entwicklung des Submersverfahrens zur Penicillinherstellung zu verdanken war. (Heute werden fast alle Antibiotika nach diesem Submers- bzw. Tieftankverfahren hergestellt). Der dort tätige Forscher A. J. Moyer fand dann auch, daß man den Penicillin-ertrag bedeutend steigern kann, wenn man Cornsteepliquor zur Nährlösung gab.

In Vorträgen berichtete Florey über seine Arbeiten und die klinischen Erfolge bei 10 in Oxford mit Penicillin behandelten Krankheitsfällen und erweckte so verstärktes Interesse. Er stellte der Mayo-Klinik 100 mg Penicillin zur Verfügung, das in Oxford erzeugt wurde. In Washington konnte dann Florey führende amerikanische Großfirmen wie Merck, Squibb, Pfizer, Abbott zur Aufnahme der Produktion bewegen. Die darauf einsetzende

sprunghafte technische Entwicklung der industriellen Herstellung des Penicillins war das Ergebnis einer gigantischen organisatorischen Leistung der Amerikaner und Engländer im Zweiten Weltkrieg. Für all diese Verdienste wurde Florey gemeinsam mit Fleming geadelt.

Nicht unerwähnt soll bleiben, daß sich in den USA auch verschiedene Forscher schon vor Floreys Besuch, so R. Reid und Bornstein mit Penicillin beschäftigten. Im Mai 1941 wurde auf der Versammlung der „American Society for Chemical Investigation“ schon der erste amerikanische Bericht über das Penicillin als Chemotherapeutikum erstattet, ohne daß hierbei Einzelheiten über die klinische Anwendung gegeben werden konnten. Die Untersuchungen, über die berichtet wurde, wurden hierbei mit einem in New York an der Columbia-Universität gewonnenen Penicillin durchgeführt. An der Mayo-Klinik arbeiteten bereits ebenfalls mehrere Monate vor Floreys Besuch Dorothy Heilman und W. E. Herrell am klinischen Sektor mit Penicillin und gemeinsam mit Florey und Heatley wurde dann das weitere Programm ausgearbeitet.

Die in USA gewonnenen klinischen Ergebnisse entsprachen denen in England und wurden 1942 veröffentlicht. Im selben Jahre wurde dann vom „Committee on Medical Research“ eine Antibiotika-Konferenz abgehalten, doch wurde der Bericht hierüber, wie auch die übrigen, wegen der Kriegs-

verhältnisse geheim gehalten. In Deutschland wurde während des Krieges praktisch nur an zwei Stellen am Penicillin gearbeitet und zwar in Höchst unter Lautenschläger und Fußgänger und Öppinger und in Prag am Vierjahresplan-Institut unter Prof. Bernhauer, an dessen Institut der Autor auch tätig war.

Nach Kriegsende wurde dann in Österreich in Kundl/Tirol von der Fa. Biochemie erstmalig die Penicillinforschung betrieben und verließen 1948 die ersten Ampullen mit dem damals noch thermolabilen amorphen gelben Penicillin die Fabrik. Die Herstellung des weißen thermostabilen kristallisierten Penicillins als Natriumsalz hoher Reinheit gelang etwa ein Jahr später, wobei gänzlich ohne Lizenzen gearbeitet wurde.

Was die chemischen Untersuchungen am Penicillin betraf, die vor allem in England und USA getätigt wurden, bestand von 1943 bis Ende 1945 ein Veröffentlichungsverbot. Für den Austausch der Erfahrungen unter den Forschergruppen sorgte in England eine Kommission, deren Geheimberichte unter der Bezeichnung „Pen“ erschienen. Auch zwischen England und USA setzte ab 1943 ein reger interner Erfahrungsaustausch ein. Hauptziel war, die Aufklärung der Konstitution des Penicillins (siehe Abb. 1), die Verbesserung des Herstellungsverfahrens und schließlich der Synthese des Penicillins. Dieser Erfahrungsaustausch

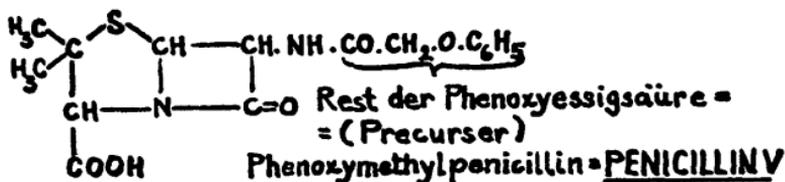
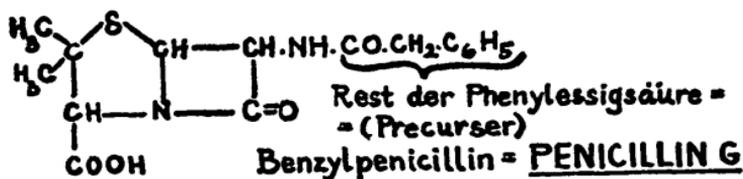


Abb. 1.

war am Beginn vor allem deshalb erschwert, weil die Engländer mit dem Pentenylpenicillin (Penicillin F), die Amerikaner aber mit dem Benzylpenicillin (Penicillin G), das in dem dort verwendeten Cornsteepliquor enthaltenden Nährmedien gebildet wurde, arbeiteten. Die englischen und amerikanischen Berichte über Konstitution, Synthese von Abbauprodukten und Zwischenprodukten für die Synthese des Penicillins, die nur in äußerst bescheidenem und praktisch nicht verwertbarem Ausmaß gelang, und die chemischen und physikochemischen Untersuchungen erschienen 1949 in einer großen Monographie „The Chemistry of Penicillin“, wobei für England das „Medical Research Council London“ und für Amerika das

„Scientific Research and Development Washington“ zeichneten. Die Penicillinsynthese wurde übrigens nach der Entdeckung des Penicillin V mit besserem Erfolg an diesem Penicillin von Sheehan fortgesetzt, hatte aber auch hier nur wissenschaftliches Interesse, ohne praktische Bedeutung zu erreichen, was auch heute gilt und weiter gelten wird.

Nachdem bereits um 1945 die Erzeugung des Penicillins in Tonnenmengen gelang, und zwar als kristallisiertes Natriumpenicillin G, und in den folgenden Jahren noch wichtige Derivate wie das Dibenzyläthylendiamin-Penicillin G mit seiner hohen Depotwirkung aufgefunden wurde, glaubte man um 1950, daß wohl das Wesentliche zum Kapitel Penicillin erforscht war. Und im übrigen mehrten sich vor allem im deutschen Raum die Stimmen, die dem Penicillin aus Gründen zunehmender Resistenzen kein langes Leben in den Kliniken prophezeiten. Daß diese Prophezeiungen nicht stimmten und jedenfalls nie stimmen werden, zeigten dann die folgenden Jahre bis heute und werden es weiter zeigen. Es gibt eben kein Chemotherapeutikum, das eine solche Atoxizität wie das Penicillin aufweist und wurde auch die Resistenzgefahr übertrieben dargestellt und kann zumindestens teilweise durch die zweckmäßigere Anwendung des Penicillin G und V und der neuen halbsynthetischen Penicilline umgangen werden. Im Rahmen der unerwarteten weiteren Fortent-

wicklung des Penicillins, die eine große Überraschung für alle Fachleute war, sei nun vom historischen Standpunkt noch kurz auf das Penicillin V und die halbsynthetischen Penicilline eingegangen.

Bei den Arbeiten durch Zusatz verschiedener bakterienhemmender Substanzen Fremdinfectionen bei der Penicillinfermentation hintan zu halten, wurde von E. Brandl, Kundl, 1952, einem Mitarbeiter des Autors, auch das Phenoxyäthanol verwendet. Hierbei wurde einerseits eine Stimulation der Penicillinproduktion und andererseits gefunden, daß die biologisch ermittelten Werte höher lagen als die bei der chemischen Analyse ermittelten, was im Gegensatz zu den Befunden bei Penicillin G stand. Es wurde daher vermutet, daß es sich hier um ein neues Penicillin handelt. Bei der in Analogie zu Penicillin G versuchten Isolierung und Reindarstellung des Diisopropylätherates des Penicillins beobachtete H. Margreiter, der die Arbeiten des Autors über Aziditätsprobleme in der Penicillinchemie fortsetzte, in einer sauren wäßrigen Lösung die Bildung weißer Kristalle, die nach genauen Untersuchungen als solche einer aktiven freien Penicillinsäure erkannt wurden. Weitere Untersuchungen besätigten die Tatsache, daß dieses Penicillin eine bemerkenswerte Stabilität gegen starke Säuren wie z. B. Salzsäure aufweist, was ganz im Gegensatz zur hohen Säureempfindlichkeit des Penicillin G stand. Aus analytischen Daten

wurde dann ermittelt, daß das neue Penicillin ein Phenoxymethylpenicillin darstellt. (Siehe Abb. 1). Seine Entstehung war dann leicht zu erklären: das Phenoxyäthanol wurde bei der aeroben Fermentation zur Phenoxyessigsäure oxydiert, welche als Seitenkette in das Penicillinmolekül eingebaut wurde, genau so, wie es die als Precursor bei der normalen Penicillinfermentation verwendete Phenyllessigsäure tut, wobei das Penicillin G entsteht. Als Novum in der Penicillinchemie war nun die Tatsache zu verzeichnen, daß in angesäuerter, rein wäßriger Penicillinlösung eine kristallisierte, stabile Penicillinsäure erhalten wurde, während das Penicillin G als freie Säure überhaupt nicht kristallisiert und seine Aktivität verliert. Wieder war eine Entdeckung gelungen, wobei von der Norm abweichende Ergebnisse nicht beiseite geschoben, sondern zum Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen gemacht wurden — irgendwie ein Analogon zur Fleming'schen Entdeckung.

Niemand hätte auch vorher daran gedacht, eine neutrale wäßrige Lösung z. B. des Natriumsalzes des Penicillin G in Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels mit Mineralsäuren anzusäuern und so Penicillin zu isolieren — eine harzige amorphe Ausscheidung einer weitgehendst zersetzten Säure des Penicillin G wäre das Ergebnis gewesen. Hier fiel aber die kristallisierte und vollaktive Phenoxy-methylpenicillinsäure aus, die den Namen Peni-

cillin V erhielt. Durch diese Säurestabilität des Penicillin V wurde die orale Penicillintherapie in breitem Rahmen ermöglicht.

Es ist noch interessant mitzuteilen, daß dieses Penicillin, allerdings in Form seines Alkalisalzes, schon 5 Jahre vorher von O. Behrens hergestellt wurde, dem aber die Säurestabilität dieses Penicillins entging.

Wer aber meinte, daß hiermit die Entwicklung der Penicillinchemie ihr Ende gefunden hätte, war abermals im Irrtum. 1950 fanden nämlich japanische Forscher K. Sakaguchi und S. Murao im Mycel von *Penicillium chrysogenum* ein neues Enzym, die Penicillinamidase, welche Penicillin G in seine Komponenten, den Penicillinkern, den sie Penicin nannten, und die in der Seitenkette befindliche Phenyllessigsäure aufspaltet. Die Substanz Penicin war aber damals noch nicht in reinem Zustand isoliert worden, was erst später gelang. 9 Jahre später wurden diese Versuche von englischen Forschern wieder aufgenommen und es gelang F. R. Batchelor et al der Fa. Beecham 1959 die Isolierung dieses Penicillinkerns, der als 6-Aminopenicillansäure bezeichnet wurde, zunächst bei der precursorlosen Fermentation. Das Interessante dieser Substanz lag nun darin, daß sie durch chemische Acylierung mit den Säurechloriden der verschiedensten Seitenkettensäuren in die verschiedensten, meist biologisch nicht herstell-

baren Penicilline überführbar ist (siehe Abb. 2). Später gelang dann auch die Aufspaltung des Penicillin G mittels verschiedenster Mikroorga-

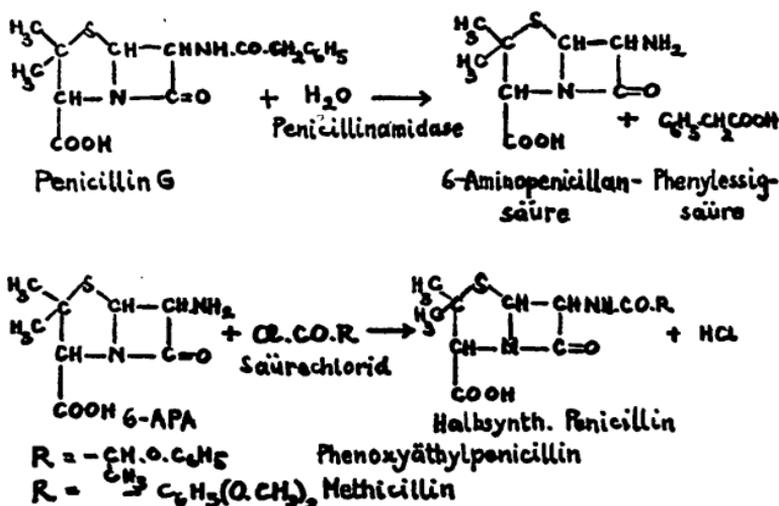


Abb. 2

nismenenzyme, also durch eine enzymatische Spaltung, wie sie seinerzeit die Japaner ausführten. Eine große Zahl von halbsynthetischen Penicillinen sind nun auf diesem Wege hergestellt worden, wobei einige von ihnen wie Methicillin, Oxacillin usw. speziell bei der Bekämpfung von Krankheiten, die durch resistente Staphylokokken hervorgerufen werden, große Bedeutung erlangten. Es gelang ihnen allerdings nicht, die bewährten Penicilline G und V zu verdrängen.

Nun wieder zurück in die Anfangszeit der Antibiotikaaera. Vor dem Zweiten Weltkrieg arbeitete in Amerika der Forscher R. J. Dubos an der Isolierung gewisser Fermentsysteme. Bei diesen Untersuchungen wurden Erdproben mit Kulturen verschiedener pathogener Bakterien beimpft. Auch Eiter, der von Wundinfektionen durch grampositive Staphylokokken stammte, wurde hierzu verwendet. Hierbei wurde die interessante Beobachtung gemacht, daß Staphylokokkenkulturen mit gewissen Erdproben zusammengebracht, wobei die Beimpfung durch zwei Jahre fortgesetzt wurde, aufgelöst wurden. Dubos ging dieser Beobachtung nach und konnte feststellen, daß diese antibakterielle, lytisch wirkende Substanz von einer Erdbakterie, dem *Bacillus brevis*, einem grampositiven, Sporenbildenden, aeroben Stäbchen erzeugt wird. Die aktive Substanz erhielt zunächst den Namen Gramicidin. Als Hotchkiss und Dubos später feststellten, daß es sich hierbei nicht um einen einheitlichen Körper, sondern um ein Gemisch zweier aktiver Stoffe handelt, wurde die Bezeichnung in Tyrothricin umgeändert. Die beiden Komponenten wurden aber als Tyrocidin und Gramicidin bezeichnet. Es handelt sich hierbei um Polypeptide.

Diese Untersuchungsergebnisse wurden bereits im Jahre 1939 veröffentlicht. Die von Dubos angewandte Reizmethode, die den Zweck hatte, einen Organismus zur Produktion von antibiotischen

Substanzen zum Zwecke der Abwehr anderer um den Lebensraum konkurrierender Mikroorganismen zu bringen, wurde dann vielfach noch angewandt, ohne daß hierbei ein namhafter Erfolg zu verzeichnen war. Dieses neben dem Penicillin älteste Antibiotikum, sofern man von der Pyocyanase absieht, war aber noch in vielfach anderer Hinsicht bemerkenswert. Einerseits erkannte man, daß man auch Bakterien als Produzenten von Antibiotika verwenden konnte, und andererseits wurde hier ein Antibiotikum gefunden, das nicht wie das Penicillin in das Nährmedium abwandert und daraus gewonnen werden kann, sondern daß es in der Zelle gestapelt wird, die vorerst zum Zwecke der Gewinnung aufgelöst werden mußte. Das Antibiotikum Tyrothricin, das ein ähnliches antibakterielles Spektrum wie Penicillin aufweist, war aber auch an sich äußerst interessant. Es tötet nämlich die in Kontakt mit ihm gebrachten grampositiven Keime auch dann ab, wenn sich diese im ruhenden Zustand, also z. B. im Wasser aufgeschlämmt vorfinden. Alle übrigen Antibiotika wirken nämlich nur auf die Keime, die sich vermehren oder die sich in einer, die Vermehrung ermöglichenden Nährlösung befinden.

Tyrothricin stellt also — nicht ein sogenanntes bedingt, sondern ein unbedingt wirkendes Bactericidicum dar, ähnlich wie es sonst nur die stark wirkenden Desinfektionsmittel sind. Sein großer

Nachteil liegt aber darin, daß es auch hämolytisch wirkt und daher nur für die Oberflächentherapie in Betracht kommt, die allerdings hiermit hervorragende Erfolge erzielt.

Und weil wir hier schon bei den Antibiotika, die von Bakterien stammen, angelangt sind, sei noch ein anderes Bakterienantibiotikum, das Bacitracin, genannt, welches seine Entdeckung ebenfalls einer ausgezeichneten Beobachtungsgabe eines Mannes verdankte.

Im Jahre 1943 wurde in einer Klinik in USA eine Patientin Margaret Tracy mit einem komplizierten Schienbeinbruch eingeliefert. Nach anfänglich starker Eiterung kam es dann plötzlich zu einem raschen und einwandfreien Heilungsprozeß. Hierdurch veranlaßt stellte B. A. Johnson aus der Wundflüssigkeit Bakterienkulturen her und isolierte ein aerobes sporenbildendes Stäbchen, das zuerst als *Bacillus subtilis* und später als *Bacillus licheniformis* klassifiziert wurde. Aus Kulturlösungen dieses Stammes wurde dann später (1945) von B. A. Johnson, H. S. Anker, F. L. Meloney eine antibiotische Substanz isoliert, die dann zu Ehren der Patientin den Namen Bacitracin erhielt. Dieses Antibiotikum stellt ebenfalls ein Gemisch verschiedener Polypeptide dar, die aber im Gegensatz zum Tyrothricin in die Fermentationslösung abgegeben werden und daraus leicht isoliert werden können.

Ein ebenfalls frühzeitig entdecktes Antibiotikum

war das Griseofulvin, dessen Bedeutung aber wie beim Penicillin erst später erkannt wurde. Bereits 1939 wurde von A. E. Oxford, H. Raistrick und P. Simonart aus einer Kultur von *Penicillium griseofulvum* ein Antibiotikum isoliert, das den Namen Griseofulvin erhielt. Sieben Jahre später wurde in einer Kulturlösung einer anderen *Penicillium*art eine Substanz gefunden, die bei Pilzen eine eigentümliche Kräuselung der Hyphen, die der Abtötung des Pilzes vorangeht, gefunden. Diese Substanz, die zuerst als curling factor bezeichnet wurde, erwies sich dann identisch mit Griseofulvin. Es zeigte sich hier, wie noch oftmals, daß verschiedene Mikroorganismenarten oder auch Gattungen dasselbe Antibiotikum erzeugen, wie auch oft eine Art mehrere Antibiotika produziert (z. B. *Str. griseus* Streptomycin und Actidion). Dieses Antibiotikum wurde zuerst in England zur Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten und zwar der durch *Botrytis cinerea* hervorgerufenen Salatfäule verwendet. Wesentlich später wurde aber erst die hervorragende Wirkung dieses Antibiotikums bei der Bekämpfung von Hautkrankheiten beim Menschen erkannt. Hierbei konnten bei den verschiedenen Dermatomykosen nicht wie üblich über die lokale Anwendung, sondern interessanterweise über die orale Medikation gute Erfolge erzielt werden. Der Einbau von Griseofulvin in die Keratinsubstanz z. B. der Haare, der über den Blut-

weg erfolgt, verhindert die Ausbildung des Pilzmyzels.

Ein weiteres, aus Bakterien stammendes Antibiotikum mit Polypeptidstruktur, das Polymyxin oder besser die Polymyxine sind ein Beweis dafür, daß ein und dasselbe Antibiotikum an verschiedenen Stellen von verschiedenen Forschergruppen unabhängig voneinander entdeckt und mit verschiedenen Namen belegt wurde. So wurde von zwei Forschergruppen aus einer *Bacillus polymyxa* Kultur eine aktive Substanz isoliert, die von einer den Namen Polymyxin erhielt. Von einer dritten Forschergruppe wurde aus *B. aerosporus* ein Antibiotikum das Aerosporin aufgefunden. Später stellte sich heraus, daß beide Bazillusarten identisch waren und die von ihnen produzierten Antibiotika weitgehend ähnlich in biologischer und chemischer Hinsicht waren. Eine vollkommene Übereinstimmung war nicht zu erwarten, da es sich bei diesem Antibiotikum um ein Gemisch verschiedener Polymyxine A—E handelt, die sich in der Zusammensetzung der Aminosäuren unterscheiden. Das vor allem verwendete Polymyxin B (in Form des Sulfates) ist ein ausgezeichnetes Antibiotikum gegen gramnegative Keime, insbesondere dem *Pyocayneus* (*Ps. pyocyanea*).

Das neben dem Penicillin zweitwichtigste und ebenfalls sehr frühzeitig entdeckte Antibiotikum war das Streptomycin. Dabei lag hier nicht wie

beim Penicillin eine zufällige Entdeckung vor, sondern das Ergebnis einer systematischen auf wissenschaftliche Erfahrungen aufgebauten Suche. Daß hierbei alles bisher beim Penicillin Erarbeitete miteinbezogen werden konnte, gilt hier ebenso wie bei allen anderen späteren Antibiotikaentdeckungen. Im Hinblick darauf, daß sich Penicillin gegen die meisten gramnegativen Keime unwirksam erwies, wurde vor allem nach Wirkstoffen gegen diese Keime gesucht. Bahnbrechend waren hier die Arbeiten von S. A. Waksman und seiner Schule. Dieser Forscher hatte sich schon in den Jahren des 1. Weltkrieges mit dem Studium von Bodenorganismen den Aktinomyceten beschäftigt. Man erkannte dann später, daß diese Aktinomyceten die besten und ergiebigsten Produzenten für Antibiotika darstellen und fürderhin wurden vor allem die verschiedensten Böden aus allen Teilen der Welt gesammelt, um daraus neue Antibiotika-produzenten zu isolieren.

Im Jahre 1944 gelang es nun Waksman und Mitarbeitern aus Kulturen des *Streptomyces griseus* rohe Konzentrate eines gegen grampositive und gramnegative Keime stark wirksamen Stoffes herzustellen, den sie Streptomycin nannten (siehe Abb. 3). Die Toxizität wurde als gering befunden, im Gegensatz zu vielen anderen Antibiotika, die trotz ausgezeichneter Wirkung eben wegen ihrer größeren Toxizität nicht einsetzbar waren. Bald

wurde auch die Wirksamkeit des Streptomycins gegen den Tuberkelbazillus *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen. Große Geldbeträge (1 Mio. Dollar) wurden von der pharmazeutischen Industrie Amerikas den mit der Bearbeitung dieses Antibiotikums

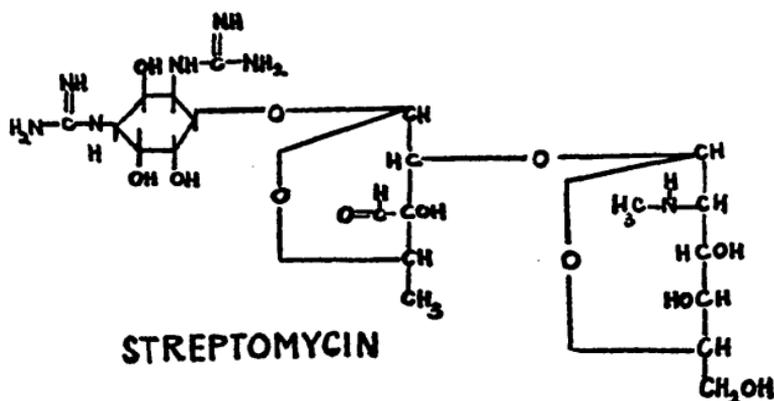


Abb. 3.

beschäftigten Forschungsstellen zur Verfügung gestellt und so konnte die Droge bereits 1947 für weiteres klinisches Studium und den Gebrauch freigegeben werden. Waksman erhielt für die Entdeckung den Nobelpreis. Als er zur Entgegennahme dieser Ehrung nach Europa kam, wurde ihm von einem kleinen Mädchen, das als erstes Kind durch Streptomycin von einer Meningitis tuberculosa geheilt worden war, ein Blumenstrauß überreicht. Diese Begebenheiten zeigen die Bedeutung, die diesem Streptomycin in fast gleicher Weise

wie dem Penicillin, dessen Entdecker ebenfalls den Nobel-Preis erhielt, in der Entwicklung der modernen Chemotherapie zukommt. Auch bei Miliartuberkulose wurden mit Streptomycin beste Erfolge erzielt. Leider stellt sich bei lang andauernder Verabreichung eine gewisse Neurotoxizität ein, die man zuerst nur den Verunreinigungen zuschrieb, was sich aber nicht bewahrheitete. Hierin und auch dadurch, daß sich schon unter der Behandlung beim Tuberkelbazillus Resistenzen entwickeln, ist das Streptomycin dem Penicillin unterlegen.

Man hoffte dann durch chemische Abwandlung des Grundkörpers durch Hydrierung, wobei man aus dem Streptomycin das Dihydrostreptomycin erhielt, eine Verringerung der Toxizität zu erhalten, was sich aber leider bald als nicht zutreffend herausstellte. Wohl verschwanden gewisse Störungen im Nervus vestibularis (Gleichgewichtsorgan), doch traten dafür irreversible Schäden am N. cochlearis (Gehörschäden) ein. In USA kam daher Dihydrostreptomycin auf die Verbotsliste. Bei uns wird es teilweise und zwar in Kombination mit Streptomycin und einer entsprechenden Gesamtdosis noch verwendet.

S. E. Waksman ist weiter auch die Entdeckung des Neomycins zu danken, das eine ähnliche Konstitution wie das aus glykosidischen Zuckereinheiten bzw. Aminozuckern aufgebaute Streptomycin auf-

weist. Es wurde auch aus Streptomycetenkulturen isoliert.

Da die beiden großen Antibiotika Penicillin und Streptomycin nicht gegen alle bakteriellen Infektionen, so z. B. den Typhus wirksam waren und vor allem Erkrankungen, die durch Rickettsien oder Viren verursacht wurden, kaum beeinflussten, wurden schon frühzeitig umfangreiche screening-programs gestartet, um breiter wirksame Antibiotika, also sogenannte Breitbandantibiotika zu erhalten.

Es sei allerdings schon hier hervorgehoben, daß im Gegensatz hierzu in der späteren Entwicklung wieder nach Engstbandantibiotika gesucht wurde, also solchen, die nur gegen einen oder wenige pathogene Keime spezielle Wirkung zeigten; man erhoffte so, durch diese Verengung des antibakteriellen Spektrums eine stärkere, also größere Tiefenwirkung gegen die besonderen Keime zu erzielen.

1943 erhielt nun P. R. Burkholder von der Yale Universität von der Fa. Parke, Davies und Co. den Auftrag, zu einer Sammlung von Erdproben mit dem Ziel, ein breitwirkendes Antibiotikum aufzufinden. Aus etwa 6.000 Erdproben wurden so mehr als 20.000 verschiedene Stämme isoliert, von denen aber nur eine beschränkte Anzahl als Antibiotika-produzenten geeignet war. Aus einem Stamm, der aus einer Erdprobe in Venezuela stammte und

den Namen *Streptomyces venezuelae* erhielt, wurde nun 1947 ein solches Breitbandantibiotikum isoliert und seine antibakteriellen Eigenschaften studiert. Es erhielt zuerst den Markennamen Chloromycetin und später den Generic name Chloramphenicol (siehe Abb. 4). Bereits im selben Jahr

CHLORAMPHENICOL

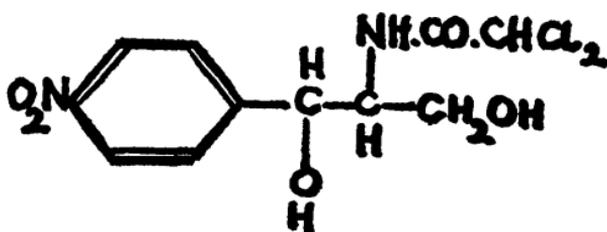


Abb. 4.

wurde dieses Antibiotikum mit bestem Erfolg bei an Typhus Erkrankten angewandt. Das Mittel der Wahl gegen diese schwere Krankheit war gefunden und hat sich als solches bis jetzt bestens bewährt.

Den Chemikern der Fa. Parke, Davies und Co. gelang bald darauf die Konstitutionsermittlung dieses Antibiotikums — wieder ein Beweis, wie rasch heute der molekulare Aufbau eines Naturstoffes unter Zuhilfenahme modernster vielfach

physikalischer Methoden, so der U. R. Spektographie und unter Einsatz eines Arbeitsteams ermittelt werden kann. Früher war dies die Lebensarbeit eines Chemikers.

Es handelt sich hier um ein D(-) threo p-Nitrophenyl-2-dichloracetamido-1, 3-propandiol. Auf Grund der ermittelten Konstitutionsformel entwickelten L. M. Long und H. D. Troutman einen Syntheseweg, nach dem auch heute noch Chloramphenicol hergestellt wird. Hier konnte die Chemosynthese die Biosynthese überrunden, was ansonsten bei Naturstoffen und auch den Antibiotika, vor allem auch aus stereochemischen Gründen selten gelingt. Chloramphenicol weist nämlich zwei asymmetrische Kohlenstoffatome auf, wobei also 4 Isomere in Form zweier Diastereomere existieren, von denen nur eines und zwar die vom Streptomyces erzeugte D(-) threo-Form biologisch aktiv ist. Glücklicherweise erhält man bei der Synthese weit mehr von der aktiven DL-threo-Form als von der inaktiven DL erythro-Form. Die Trennung der beiden optischen Antipoden und die Gewinnung der aktiven D-Form war dann leicht zu bewerkstelligen. Beim Penicillin G. mit seinen drei asymmetrischen C-Atomen waren die Verhältnisse bei der Chemosynthese viel ungünstiger und behielt diese nur wissenschaftliches Interesse als Beweis für die Richtigkeit der Konstitutionsformel (interessanterweise gelang aber beim

Penicillin die erste Synthese auf Grund einer sich später als falsch herausstellenden Konstitutionsformel).

Wohl die bedeutendste der späteren Antibiotikaentdeckungen war die des Aureomycin im Jahre 1947 von Benjamin Duggar. Duggar hatte im Alter von 71 Jahren seine akademische Laufbahn als Professor für Botanik, aber noch lange nicht seine fachliche beendet. Er trat nämlich nach seiner Pensionierung im Jahre 1944 bei den Lederle Laboratories einer Division der American Cyanamid Comp. in Pearl River, USA, ein und betätigte sich dort weiter auf seinem Spezialfach, der Pilzkunde. Von ihm und seinen Mitarbeitern wurden nun in den folgenden Jahren 5.000 Erdproben, die in allen Weltteilen gesammelt wurden, auf antibiotische Substanzen untersucht. Schließlich wurde eine goldgelb gefärbte Kultur eines Strahlenpilzes gefunden, der den Namen *Streptomyces aureofaciens* erhielt, und die eine äußerst wirksame antibiotische Substanz produzierte. Diese erhielt den bezeichnenden Name Aureomycin.

Nach der Konstitutionsermittlung, die hier im Anschluß an die des chemisch ähnlich gebauten Terramycins der Fa. Pfizer ebenfalls in sehr kurzer Zeit gelang, erhielt ersteres den Generic name Chlortetracyclin und letzteres Oxytetracyclin (siehe Abb. 5). Im US.-Patent 2,482.055 in dem Benjamin Duggar als Erfinder genannt ist, ist sowohl die

Streptomyces-Art in seinen morphologischen und physiologischen Eigenschaften als auch das Antibiotikum in seinen chemischen und physikalischen in Form der freien Base und ihres Hydro-

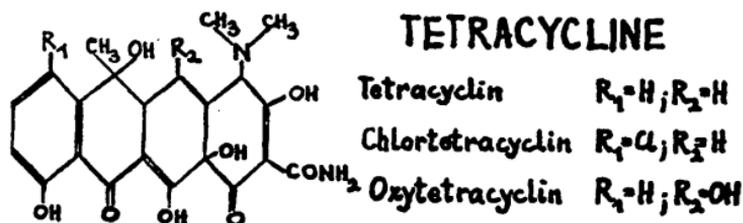


Abb. 5.

chlorides so genau charakterisiert und die Gewinnungsart angegeben, daß eine Umgehung des Patentes unmöglich war und die Erzeugung lange Zeit ein Monopol der Fa. Lederle bleiben konnte.

Es lag hier ein Breitbandantibiotikum von großer Wirksamkeit gegen grampositive und gramnegative Keime, Rickettsien und sogar einzelne große Viren vor. 1948 wurde das Antibiotikum der Öffentlichkeit übergeben. Neun Jahre nach dieser epochemachenden Entdeckung, im Jahre 1956, verschied der unermüdete Forscher Benjamin Duggar im Alter von 84 Jahren.

Kurz nach der Entdeckung des Aureomycins wurde von Forschern der amerikanischen Firma Chas Pfizer u. Co. ein ähnliches Breitbandantibiotikum, das oben erwähnte Terramycin entdeckt. Auch hier

liegt ein aus vier Ringen aufgebautes Naphthacengerüst vor, bei dem nur statt Cl eine OH-Gruppe, allerdings an anderer Stelle des Ringsystems eingetreten ist, woraus der Name Oxytetracyclin resultiert. (Siehe Abb. 5).

In weiterer Entwicklung wurde dann das Chloratom des Chlortetracyclins durch katalytische Hydrierung entfernt und so das Tetracyclin erhalten, das gewisse Vorzüge aufweist. Die basischen Tetracycline kommen meist in Form ihrer Hydrochloride in den Handel und werden diese meist oral angewendet. Es liegen ebenfalls breit wirkende Antibiotika vor. (Siehe Abb. 5).

An diese hier aufgezählten und zwischen 1940 und 1950 entdeckten Antibiotika reihen sich nun solche, die ab 1950 entdeckt und entwickelt wurden, so die Macrolidantibiotika Erythromycin, Oleandomycin, Magnamycin und Spiramycin, die an einem makrocyclischen Laktoring Zucker, meist Aminozucker angegliedert enthalten und die bei der Bekämpfung der resistenten Staphylokokken zum allfälligen Einsatz kommen. Auch Novobiocin und dann das dem Neomycin chemisch verwandte Kanamycin sowie Vancomycin und Ristocetin seien hier genannt.

Wenn man nun die Entdeckungen an Antibiotika in ihrer Gesamtheit betrachtet, so findet man hier ein lawinenartiges Ansteigen, wobei bereits viele Tausende Antibiotika vorliegen. Demgegenüber

nimmt die Zahl der Antibiotika, die sich als unentbehrlich in den Heilschatz einreihen, in viel viel langsamerem Tempo zu und fast immer ist eine zu groß befundene Toxizität trotz guter Einzelwirkung das Hindernis für den Einsatz in die Therapie. Diese Zahl ist noch immer verhältnismäßig klein geblieben und es sind kaum einige Dutzend Antibiotika, die in Klinik und Ärztelehrpraxis Verwendung finden. Doch die Suche nach neuen Antibiotika geht weiter und vor allem nach solchen, die gegen die ansteigenden Pilzkrankungen eingesetzt werden können. Auch gibt es zur Zeit wenig Antibiotika, die bei Viruserkrankungen wirksam sind und beschränkt sich ihre Wirksamkeit meist nur gegen große Viren wie das Psittacosis-Virus und Mumpsvirus. Es ist auch fraglich, ob hier Neuentdeckungen Erfolg haben werden.

Ähnliches gilt für den Sektor Chemotherapie des Krebses unter Verwendung spezieller Antibiotika, die hier als antimittotische Mittel bzw. Cytostatika oder besser Cytolytika wirken müßten. Da Bakterienzellen und Körperzellen eine Reihe von Stoffwechselsystemen gemeinsam haben, wäre es vom biochemischen Standpunkt aus möglich, daß ein antiinfektiöses Mittel auch antimittotisch wirkt, wofür Beispiele vorliegen. Nachdem aber die normale Körperzelle und ihre entartete Form, die Krebszelle, eine gemeinsame Abstammung haben, wird ein Zellgift meist gegen beide gerichtet sein und ist

eine streng selektive Wirkung auf Krebszellen kaum zu erwarten. Trotzdem wird nach wie vor, speziell in USA, ein weitläufiges screening programm bezüglich Anticancer-Antibiotika betrieben.

Gewisse Erfolge sind bei Lymphogranulomatose z. B. mit dem bereits 1940 von Waksman aufgefundenen Actinomycin und später mit dem von Brockmann entdeckten Actinomycin C zu verzeichnen gewesen. Auch das Azaserin hatte tumorhemmende Wirkung. Groß sind hier die Erfolge nicht, schon aus Gründen der hohen Toxizität gegenüber den Normalzellen, und es ist auch nicht vorauszu- sehen, ob hiermit oder mit anderen Chemotherapeutika ein Haupttreffer gemacht werden kann.

Verwendete Literatur

W. E. Herrel u. W. Schulze: „Penicillin und andere Antibiotika“, S. Hirzel, Stuttgart 1949.

R. Brunner u. G. Machek: „Die Antibiotika“ Band I und II, H. Carl, Nürnberg 1962, 1965.

K. W. Kuchar: Rudolf Lieske und die Aktinomy- cetenforschung, Sydowia, Annales Mycologici Ser. II. XV, 1 (1962).

P. Klein: „Bakteriologische Grundlagen der chemo- therapeutischen Laboratoriumspraxis“, Springer, Ber- lin 1957.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Schriften des Vereins zur Verbreitung naturwissenschaftlicher Kenntnisse Wien](#)

Jahr/Year: 1966

Band/Volume: [106](#)

Autor(en)/Author(s): Brunner Richard

Artikel/Article: [Die Entwicklungsgeschichte der Antibiotika. 89-128](#)