

Eiweiss-Intermediärstoffwechsels vor sich geht, lässt sich diese Beobachtung im Sinne unserer Auffassung auswerten.

Auf Grund des Gesagten soll unsere Auffassung in Bezug auf die „chemotherapeutische“ Wirkung des Salicylats im folgenden zusammengefasst werden: Das Salicylat kann nicht im Sinne der Ehrlichschen Begriffsbestimmung als ein Chemotherapeuticum angesehen werden, obwohl es auf gewisse Krankheitserreger in kennzeichnender Weise, in vieler Hinsicht ähnlich dem Sulfanilamid, wirkt. Seine Wirkung ist zu schwach, um sich in Organismus geltend machen zu können. Seine spezifische Wirkung kommt selbst in vitro nur gegenüber einem Teil der Mikroorganismen zur Geltung, auf die anderen, wie z. B. auf den Streptococcus, hat das Salicylat keine Wirkung. Seine antirheumatische Wirksamkeit hat mit dem Erreger kaum etwas zu tun, und wir sind der Ansicht, dass seiner Heilwirkung eine Wirkung auf die entzündeten Gewebe, wahrscheinlich die günstige Beeinflussung des krankhaften intermediären Eiweissstoffwechsels der Synovialmembran, zugrunde liegt.

#### IX. Kapitel.

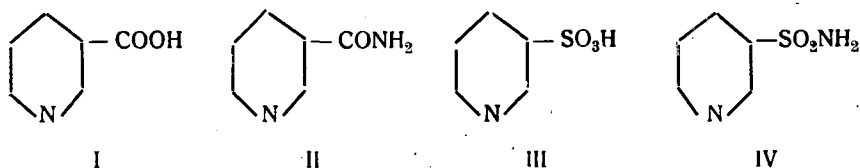
### Über die sogenannten Antivitamine.

Mit der Entdeckung des Wirkungsmechanismus der Sulfanilamide ergaben sich enge Beziehungen zwischen den Problemen der Chemotherapie und des intermediären Bakteriumstoffwechsels. Früher hatte man von der Wirkungsweise der antibakteriellen Arzneimittel nur unklare Kenntnisse; die antibiotischen Eigenschaften wurden mit dem Begriff „Protoplasmagift“ bezeichnet. Es ist schwer zu sagen, was der nähere Sinn dieser Bezeichnung war, so viel steht aber fest, dass man darunter nicht eine spezifische, sondern eine allgemeine, wahrscheinlich auf Denaturierung des ganzen Protoplasmas gerichtete Wirkung verstand. Ausser den Sulfanilamiden und dem Salicylat sind auch andere antibiotisch wirksame Stoffe bekannt, die die Bakterien streng spezifisch schädigen, d. h. auf das Plasma nicht gleichmässig einwirken, sondern nur seine gewissen Herde (Rezeptoren) beeinträchtigen. Obwohl zwischen der Sulfanilamid- und Salicylatwirkung eine gewisse Analogie besteht — da beide Mittel den Ausfall eines für den Intermediärstoffwechsel äusserst wichtigen Ergons bedingen — ist die Art, wie dieser Defekt zustande gebracht wird, wesentlich verschieden. Die durch das Sulfanilamid hervorgerufene Störung besteht in der *Verdrängung* der ihm strukturell nahe stehenden p-Aminobenzoesäure. Das Salicylat dagegen *verhindert die Bildung* der Pantothenensäure. Schliesslich und endlich führen beide Mittel zur Avitaminose der Bakterien, die aber *nicht im Bilde eines Vitaminmangels sondern als Folge einer entgegengesetzten Wirkung auftritt; es handelt sich also nicht um ein Avitaminose, sondern eine Antivitaminose*. Die antibakteriell wirksamen Stoffe, die zu ähnlichen Zuständen Anlass geben, werden heute im allgemeinen Antivitamine genannt. Ausser den Sulfanilamiden und dem Salicylat sind auch andere Antivitamine bekannt.

Obwohl diese Stoffe in der Gruppe der Chemotherapeutica besprochen werden (*Kuhn*,<sup>200</sup> *McIlwain*,<sup>245</sup> *Staub*<sup>347</sup>), weiss man von ihrer therapeutischen Wirksamkeit nichts. Dennoch ist es nicht ausgeschlossen, dass die Kenntnis der Antivitamine zur Entwicklung der Chemotherapie nicht nur theoretisch sondern auch praktisch in bedeutendem Masse beitragen wird.

### 1. Die sulfosauren Analogen der Nikotinsäure bzw. des Nikotin-säurenamids.

Nach *McIlwain*<sup>240</sup> haben die Nikotinsäure (I) bzw. ihr Amid (II) und ihre sulfosauren Analogen bzw. die Pyridin- $\beta$ -sulfonsäure (III) bzw. das Pyridin- $\beta$ -sulfonsäureamid (IV) eine entgegengesetzte Wirkung.



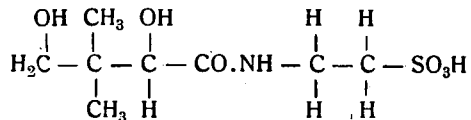
Während die Carbonsäuren (I, II) Wachstumsstoffe sind, wirken die Sulfosäuren hemmend auf die Entwicklung der Bakterien. Die mol/100 Sulfosäurekonzentration wirke schon hemmend auf die Staphylokokken; allerdings hänge die Hemmung nicht nur vom Nikotinsäureamidgehalt des Nährbodens sondern auch von der Züchtungszeit ab. Die beobachtete Hemmung sei vorübergehenden Charakters, sie höre am 3.—4. Tage auf. Er beobachtete die durch die Sulfonsäure bedingte Hemmung nicht nur gegen die Staphylokokken sondern in einem geringeren grade auch gegen die Proteusbazillen. Das Wachstum der Proteusbazillen wurde auch dann gehemmt, wenn als Wuchsstoff Cozymase verwendet wurde. Dagegen wurde das Wachstum der exogene Nikotinsäure nicht beanspruchenden Colibazillen von der Sulfonsäure keineswegs beeinflusst. Die Beobachtungen *McIlwains* wurden nicht in jedem Punkt erhärtet: so konnten *Matti*<sup>265</sup> und seine Mitarbeiter im Falle von Coli- und Proteusbazillen, ferner *Polytomella caeca*, keine Wachstumshemmung beobachten. Auch die Versuche von *Möller* und *Birkofer*<sup>280</sup> sprechen dafür, dass die Entwicklung des *Proteus* von der Sulfonsäure bzw. ihrem Amid nicht gehemmt wird. Interessanterweise üben diese Stoffe auch auf die Entwicklung des *Streptobacterium plantarum* selbst in beträchtlichen Verdünnungen ( $10^{-3}$ — $10^{-5}$  mol) eine Hemmung aus, diese wird aber nicht nur von der Nikotinsäure sondern auch von anderen Stoffen, z. B. von den Zink- und Ferri-Ionen aufgehoben. Im Gegensatz hierzu wurden die Ergebnisse von *McIlwain* von *Erlenmeyer*<sup>88, 89</sup> und seinen Mitarbeitern in jeder Beziehung bestätigt.

Demnach liefern die mit Pyridin- $\beta$ -sulfonsäure ausgeführten Versuche bei weitem nicht so übereinstimmende und auffallende Ergebnisse, wie die Sulfanilamidversuche. Die Wirkung ist schwach und vorübergehend. Wenn man aber bedenkt, dass die Nikotinsäure bloss einen Baustein der Codehydrase darstellt, die an dem inter-

mediären Stoffwechsel in primärer Weise nicht teilnimmt, so ist ihre schwache oder überhaupt mangelnde Wirksamkeit durchaus begreiflich. Darum würde es sich kaum lohnen, auf weitere Einzelheiten dieser Frage einzugehen, weshalb lediglich auf die zitierten Verfasser, vor allem *Möller* und *Birkofer*, verwiesen wird.

## 2. Sulfopantothersäure (Pantoyltaurin).

Die Bedeutung des Problems der Antivitamine erhellt ganz besonders aus der Tatsache, dass die biologischen Eigenschaften des der Pantothersäure entsprechenden Antivitamins — Sulfopantothersäure oder Pantoyltaurin — ungefähr zur gleichen Zeit in drei verschiedenen Forschungsstätten, unabhängig voneinander, entdeckt wurden. In chronologischer Reihe steht die Arbeit von *Kuhn, Wieland* und *Möllers*<sup>203</sup> an erster Stelle. Das sulfonsaure Analogon der Pantothersäure (s. S. 138) wird durch die Kondensation des entsprechenden Lactons und des Taurin hergestellt. Die Verbindung



unterscheidet sich von der Pantothersäure darin, dass die den Säurecharakter bestimmende Gruppe nicht von  $-\text{COOH}$  sondern von  $-\text{SO}_3\text{H}$  gebildet wird. Sonst haben die Moleküle die gleiche Struktur.

Infolge des asymmetrischen Kohlenstoffatoms sind zwei Isomere der Verbindung möglich, ebenso wie vom Vitamin (+) und (—) Isomere existieren. Es gelang *Kuhn* und seinen Mitarbeitern, die zwei Antipoden zu trennen und ihre biologische Wirksamkeit zu prüfen. Zur biologischen Untersuchung diente ein Milchsäurebakterium, das *Streptobacterium plantarum*. Dieser Mikroorganismus wurde von *Möller* und *Schwarz*<sup>281</sup> in einem chemisch definierten Nährboden gezüchtet, in dem der Pantothersäuregehalt des Nährbodens nach Belieben geändert werden konnte. In diesem Nährboden ist der Grad der Bakterientwicklung gewissermaßen dem Pantothersäuregehalt proportional. Als Wuchsstoff ist nur der rechtsdrehende Isomer (+) wirksam, die (—)-Pantothersäure ist vollkommen wirkungslos. *Die Sulfopantothersäure wirkt in entgegengesetztem Sinne wie das Vitamin, sie hindert die Bakterientwicklung.* Die optischen Antipoden weisen auch in diesem Fall ein unterschiedliches Verhalten auf; die (+)-Sulfopantothersäure hemmt, der Antipod ist unwirksam. Die hemmende Wirkung der Sulfopantothersäure hängt von dem Pantothersäuregehalt des Nährbodens ab, die durch die Sulfopantothersäure bedingte Bakteriestase wird von dem Vitamin behoben. Demnach wird das Ausmass der Entwicklung allein von dem Verhältnis des Wuchsstoffes (Pantothersäure) zum Hemmstoff (Sulfopantothersäure) bestimmt. Die Hälfte des maximalen Wachstums wurde im Falle des *Streptobacterium plantarum* von *Kuhn* und seinen Mitarbeitern gefunden, wenn Sulfonsäure und Vitamin sich wie 380:1 verhielten. Nach ihrer Auffassung komme der Pantothersäure als

Ferment nach Verkuppelung mit dem Apoferment im intermediären Stoffwechsel eine wichtige Rolle zu. Diese Auffassung stimmt mit den Ergebnissen von *Dorfman*, *Berkman* und *Stewart*<sup>81</sup> überein, die die wichtige Rolle der Pantothersäure in der Oxydation der Brenztraubensäure beobachtet haben. Das Vitamin werde von seinem eiweissartigen Träger durch das auch sterisch identisch aufgebaute Sulfopantothersäuremolekül verdrängt, der Synplex werde vom letzteren gebildet, ein Synplex, der die Fermentfunktion auszurichten nicht mehr imstande sei.

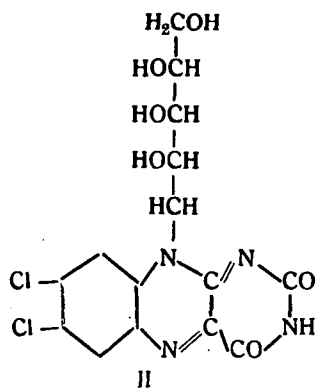
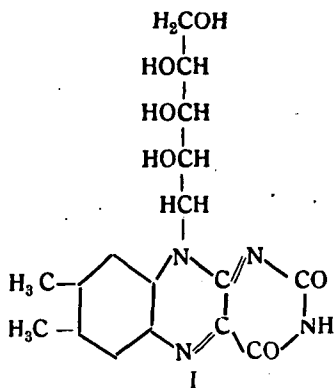
Englische Forscher machten ähnliche Beobachtungen wie *Kuhn* und seine Mitarbeiter. *Barnet* und *Robinson*<sup>8</sup> stellten (1942) die Sulfopantothersäure und mehrere Homologverbindungen derselben her, die dann von *McIlwain*<sup>241, 244</sup> geprüft wurden. Von diesen sollen nur die sulfonsauren Analogen, und zwar die Sulfopantothersäure (Pantoyltaurin), ihr Amid und das Homopantoyltaurin besprochen werden. Letztere Verbindung enthält ein Kohlenstoffatom mehr als das Pantoyltaurin. Alle drei Verbindungen haben die Eigenschaft gemein, dass sie die Entwicklung gewisser Bakterien hindern. Das wirksamste war das Pantoyltaurin; sein Amid wirkte vierzigmal, das Homopantoyltaurin viermal so schwach. Zur Behebung der Wirkung von 1 mol Pantothersäure waren vom Pantoyltaurin ungefähr 500 mol nötig, die Verhältnisse sind also ähnlich wie bei den Versuchen von *Kuhn* und seinen Mitarbeitern mit dem *Streptobacterium plantarum*. Die Verbindungen hemmten ausser den Streptokokken auch das Wachstum verschiedener Pneumococcustypen und einzelner Diphtheriestämmen, die Entwicklung der Coli- und Morganbazillen konnten sie hingegen nicht beeinflussen. Nach *McIlwain* sei die bakteriostatische Wirkung der Sulfopantothersäure auf die Streptokokken sehr energisch, so dass die Verbindung auch als Chemotherapeuticum in Betracht komme. Da die Gewebe die Pantothersäure ungefähr in der Konzentration  $2 \cdot 10^{-6}$  mol enthalten, wäre von der Sulfopantothersäure bei Streptococcusinfektionen eine mol  $10^{-3}$  Konzentration erforderlich, um wirksam zu sein. Da nun für die Maus g/kg der Sulfonsäure noch nicht toxisch wirkt, werden die therapeutisch notwendigen 0.25 g/kg wahrscheinlich anstandslos vertragen. Auf Grund dieser theoretischen Erwägungen ist *McIlwain* der Ansicht, dass es möglich sein wird das Pantoyltaurin künftig als Chemotherapeuticum anzuwenden.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass *Snell*<sup>844</sup> die bakteriostatische Wirkung des Pantoyltaurins unabhängig von den erwähnten Verfassern entdeckte. Seine Beobachtungen stimmen mit den angeführten überein, sonach dürfte sich ihre Besprechung erübrigen.

### 3. Der Lactoflavinantagonist.

Die vorigen Beispiele, ferner der Wirkungsmechanismus des Sulfanilamid sprechen für die Annahme, dass die Sulfonsäuren, die strukturell einen Säurecharakter besitzenden Vitaminen entsprechen, die Vitaminwirkung aufheben. Kürzlich haben *Kuhn*, *Weygand* und *Möller*<sup>206</sup> bewiesen, dass nicht nur die Vitamine von Säurecharakter sondern auch die keine Carboxylgruppe tragenden Vitamine spezi-

fische Antagonisten haben können. Sie haben gefunden, dass die Bakterientwicklung von dem Dichloranalogen des Lactoflavin (I) dem 6,7-Dichlor-9-d-riboflavin (II) in spezifischer Weise gehemmt wird.



Die Verbindung hemmte die Entwicklung der Hefezellen, des *Staphylococcus aureus*, *Streptobacterium plantarum*, *Bac. lactis* und eines näher nicht genannten „Stuhlstammes“ selbst in beträchtlichen Verdünnungen. Die Hemmung erwies sich als reversibel; das Lactoflavin wirkte enthemmend. Die antagonistische Eigenschaft des Antivitamins war bedeutend, indem die Wirkung von 1 mol Lactoflavin — abhängig von dem Bakteriumstamm und der Versuchsdauer — von 25—280 mol Chlorderivat behoben wurde. *Kuhn* und seine Mitarbeiter erklären die entwicklungshemmende Wirkung des Chlorderivates mit der Annahme, dass das gelbe Ferment, das mit der reduzierten Form des 6,7-Dichlor-9-d-riboflavin gebildet wird, wegen seines höheren  $E_0$ -Wertes das  $O_2$  nicht zu  $H_2O$  zu reduzieren vermag.

(Abgeschlossen am 25 Januar 1944)