

Zeitschrift: Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft =
Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della
Società Elvetica di Scienze Naturali

Herausgeber: Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

Band: 134 (1954)

Artikel: Ergebnisse und Probleme der Antibiotica-Forschung

Autor: Brockmann, H.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-90497>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 12.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Ergebnisse und Probleme der Antibiotica-Forschung

Von

H. BROCKMANN (Göttingen)

In den letzten drei Jahrzehnten ist die Chemie der Naturstoffe fast unübersehbar in die Breite gewachsen; in die Breite gewachsen dadurch, daß ungezählte neue Naturstoffe entdeckt, isoliert und in ihrer Konstitution aufgeklärt worden sind. Diese Entwicklung hat von sinnfälligen und leicht zugänglichen Naturstoffen zu immer weniger sinnfälligen und immer schwerer zugänglichen geführt.

Die Klassiker der Naturstoffchemie haben sich, wie es naheliegend war, zunächst mit Naturstoffen beschäftigt, die leicht zugänglich sind, die man kaufen kann, wie z. B. das Casein, die Stärke, den Zucker, den Indigo, die Terpene oder die alkaloidhaltigen Drogen; oder mit solchen Naturstoffen, die an ihrer Farbe erkenntlich sind, wie die Farbstoffe der Blätter, Blüten und Früchte; oder aber mit Verbindungen, die so leicht und gut kristallisieren wie die Sterine und durch dieses Kristallisierungsvermögen bei der Verarbeitung von Fetten und fettähnlichen Naturstoffen auffielen.

Den ersten entscheidenden Schritt zu weniger sinnfälligen Stoffen tat der Naturstoffchemiker, als er begann, Vitamine, Hormone und Fermente zu untersuchen. Denn hier hatte er es zum ersten Male mit Verbindungen zu tun, die in ihrem natürlichen Milieu in so geringer Konzentration vorkommen, daß sie nicht mehr direkt durch Farbe, Geruch oder Geschmack sinnfällig werden; hier ging es um Verbindungen, die nur noch indirekt an ihren biologischen Wirkungen erkennbar sind. Mikroanalyse, Tierversuch, physikalische Anreicherungsverfahren wie die Adsorption und die Verteilung zwischen nicht mischbaren Lösungsmitteln waren die methodischen Voraussetzungen für diesen Schritt. Aber mag auch in Pflanze und Tier die Konzentration der Vitamine, Hormone oder Fermente gering und ihre Anreicherung mühsam sein, das Ausgangsmaterial, wie z. B. der Lebertran, die Milch, Reiskleie, Pankreasdrüse, Nebenniere und Harn, sind Naturprodukte der Makrowelt, die sich relativ leicht beschaffen lassen.

Noch weniger sinnfällig und noch schwerer zugänglich als die Vitamine, Hormone und Fermente sind die Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen. Mikroorganismen umgeben uns in großer Zahl aber glücklicherweise nur in unsichtbar kleiner Menge. Hier kann man das Aus-

gangsmaterial nicht mehr kaufen, hier muß man es durch Anlegung mikrobiologischer Kulturen selbst bereiten. Was aber Agarplatte und Kulturkolben des Mikrobiologen an Material zur Verfügung stellen, ist gar zu wenig. Und der Gedanke, sich selbst mit den subtilen Methoden der Mikrobiologie vertraut zu machen, im Laboratorium selber größere Kulturen von Mikroorganismen anzulegen, ist dem Chemiker zunächst fremd. Durch die Schwierigkeit in der Beschaffung des Ausgangsmaterials sind die Inhaltsstoffe der Mikroorganismen für den Chemiker lange Zeit wie mit einer Mauer umgeben gewesen, und es hat eines starken Impulses bedurft, sie zu durchbrechen. Diesen Impuls brachte die Entdeckung des Penicillins.

Die Entdeckung des Penicillins ist mehr gewesen als die Auffindung eines wertvollen, neuen Chemotherapeuticums, denn sie hat zum ersten Male eindeutig bewiesen, daß der seit den Zeiten PASTEURS immer wieder beobachtete Antagonismus mancher Mikroorganismen dadurch zustande kommt, daß die eine Art Stoffe produziert, die Entwicklung und Wachstum anderer Arten hemmen; und sie hat weiterhin gezeigt, daß man diese hemmenden Stoffe, diese «Antibiotica», als Chemotherapeutica zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten verwenden kann. Die Entdeckung des Penicillins hat also die weittragende Erkenntnis erbracht, daß die Welt der Mikroorganismen, der so viele Feinde des Menschen angehören, andererseits in Gestalt antibiotisch wirkender Stoffe auch Waffen liefern kann, um diese Feinde zu bekämpfen.

Der Gedanke, daß es unter den zahllosen Arten von Mikroorganismen wahrscheinlich auch welche gibt, die noch andere Antibiotica bilden – bessere vielleicht als Penicillin, oder solche, die in anderer Richtung wirksam sind – hat in erster Linie die großen pharmazeutisch-chemischen Fabriken mobilisiert und sie veranlaßt, ihre Werke mit mikrobiologischen Laboratorien und Anlagen zur Durchführung mikrobieller Großkulturen auszurüsten. Innerhalb weniger Jahre hat man in diesen und anderen Laboratorien Tausende und aber Tausende Arten von Mikroorganismen untersucht und mehr als hundert neue Antibiotica isoliert. Bei weitem nicht alle lassen sich medizinisch verwenden. Manche sind zu giftig, andere werden im menschlichen Organismus abgebaut, bevor sie gegen die Krankheitserreger wirksam werden können. Einige aber sind wertvolle Waffen im Kampfe gegen die Infektionskrankheiten geworden. Zu ihnen gehören u. a. Streptomycin, Aureomycin, Terramycin und Chloromycetin.

Dank dieser intensiven Bearbeitung hat das Gebiet der Antibiotica sowohl chemisch als medizinisch einen beträchtlichen Umfang angenommen. Ein einstündiger Vortrag über Ergebnisse und Probleme der Antibioticaforschung kann daher nur einen kleinen Ausschnitt des gesamten Gebietes geben. Ich möchte diesen Ausschnitt so wählen, daß nach Möglichkeit das im Vordergrund steht, was über den Rahmen des rein Fachlichen hinaus ein etwas allgemeineres Interesse beanspruchen kann. Dies scheint mir zweierlei zu sein, einmal die bei der Suche nach neuen Antibiotica angewandten Arbeitsmethoden und zum anderen ein paar Fragen, die den Anwendungsbereich der Antibiotica sowie die

weitere Entwicklung der mikrobiologischen Chemie angehen. Ich möchte mit dem Methodischen beginnen und dabei vorwiegend Beispiele aus dem Arbeitsgebiet meines Institutes heranziehen.

Als wir 1947 in Göttingen mit Untersuchungen über antibiotisch wirksame Inhaltsstoffe von Mikroorganismen begannen, war es uns klar, daß ein Universitätslaboratorium bei der Suche nach neuen, medizinisch brauchbaren Antibiotica nicht mit den Forschungslaboratorien der großen Arzneimittelfabriken konkurrieren kann. Aber man kann Antibiotica-forschung ja auch unter anderen Gesichtspunkten als rein praktischen betreiben; als Naturstoffchemie nämlich. So wie man die Farbe der Blätter, Blüten und Früchte als Leitfaden zur Isolierung des Chlorophylls, der Carotinoide, Anthocyane und Flavone benutzt hat, ebenso kann man die antibiotische Wirksamkeit verwenden, um neue Stoffwechselprodukte, neue Inhaltsstoffe von Mikroorganismen aufzufinden; einerlei, ob sie als Antibiotica medizinisch verwendbar sind oder nicht.

Was man durch die Isolierung und Konstitutionsaufklärung solcher Verbindungen zunächst erreicht, ist eine chemische Bestandsaufnahme interessanter mikrobieller Stoffwechselprodukte; was man gewinnt, ist ein Einblick in Zusammenhänge zwischen Konstitution und antibiotischer Wirksamkeit, der mancherlei Anregung zu synthetischen Versuchen geben kann. Daß eine sich so allmählich entwickelnde Chemie der mikrobiellen Stoffwechselprodukte auch einmal praktisch verwertbare Ergebnisse zeitigen wird, daß sie zu Stoffen führen kann, die medizinisch noch in anderer Hinsicht von Interesse sind als die Antibiotica, braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden. Eine rein wissenschaftliche Chemie der mikrobiellen Inhaltsstoffe ist genau so wichtig wie die Chemie der höheren Pflanzen. Hätte man die Erforschung der Inhaltsstoffe höherer Pflanzen allein den Alkaloidfabriken überlassen, wir wüßten heute noch nichts über Chlorophyll, Anthocyane, Carotinoide und andere wichtige Stoffwechselprodukte der höheren Pflanzen.

Die Mikroorganismen, mit deren Inhaltsstoffen wir uns in Göttingen beschäftigen, gehören zu den *Actinomyceten* (Strahlenpilzen), die im System der Mikroorganismen zwischen den Bakterien und Schimmelpilzen stehen. Sie kommen überall im Erdboden vor und weisen besonders viele Arten auf, die zur Bildung antibiotisch wirksamer Stoffe befähigt sind.

In Gemeinschaft mit W. LINDENBEIN wurden in unserem Institut aus Erdproben verschiedener Länder über 2000 *Actinomyceten*-Stämme isoliert und auf antibiotische Wirksamkeit untersucht. Die Abtrennung eines *Actinomyceten*-Stammes aus einer Erdprobe geschieht in folgender Weise: man schlemmt eine kleine Menge der Probe in Wasser auf, wobei sich die an den Erdteilchen haftenden Mikroorganismen zum großen Teil ablösen und in das Wasser übergehen. Ein paar Tropfen von diesem Wasser verteilt man dann auf die Nähr-Agarschicht einer Petrischale und bebrütet diese anschließend. Überall dort, wo sich aus dem Erdwasser eine Mikroorganismenzelle auf dem Nährboden abgesetzt hat, entwickelt sie sich dank der günstigen Ernährungsbedingungen zu einer kleinen Kolonie, die man nach kurzer Zeit mit bloßem Auge erkennen kann. Man

erhält so auf der Platte ein Sortiment der verschiedensten Kolonien, z. B. von Schimmelpilzen, Bakterien, Actinomyceten, Hefen usw. Von den *Actinomyceten*-Kulturen überimpft man nun einen kleinen Teil auf einen neuen Nährboden und gewinnt dadurch eine Reinkultur des betreffenden Stammes, die unter geeigneten Bedingungen aufbewahrt wird.

Die so isolierten Stämme müssen nun auf antibiotische Wirksamkeit untersucht werden. Zu dem Zweck überimpft man sie auf eine Kulturplatte, die gleichzeitig oder später mit einem geeigneten Testorganismus, z. B. *Staphylococcus aureus*, gleichmäßig besät wird, und bebrütet anschließend. Ist die sich entwickelnde Strahlenpilzkolonie antibiotisch wirksam, d. h. scheidet sie ein Antibioticum an die Umgebung ab, so wird hier das Wachstum des Testorganismus gehemmt, und die Kolonie ist mit einer leeren Zone umgeben (Abb. 1).

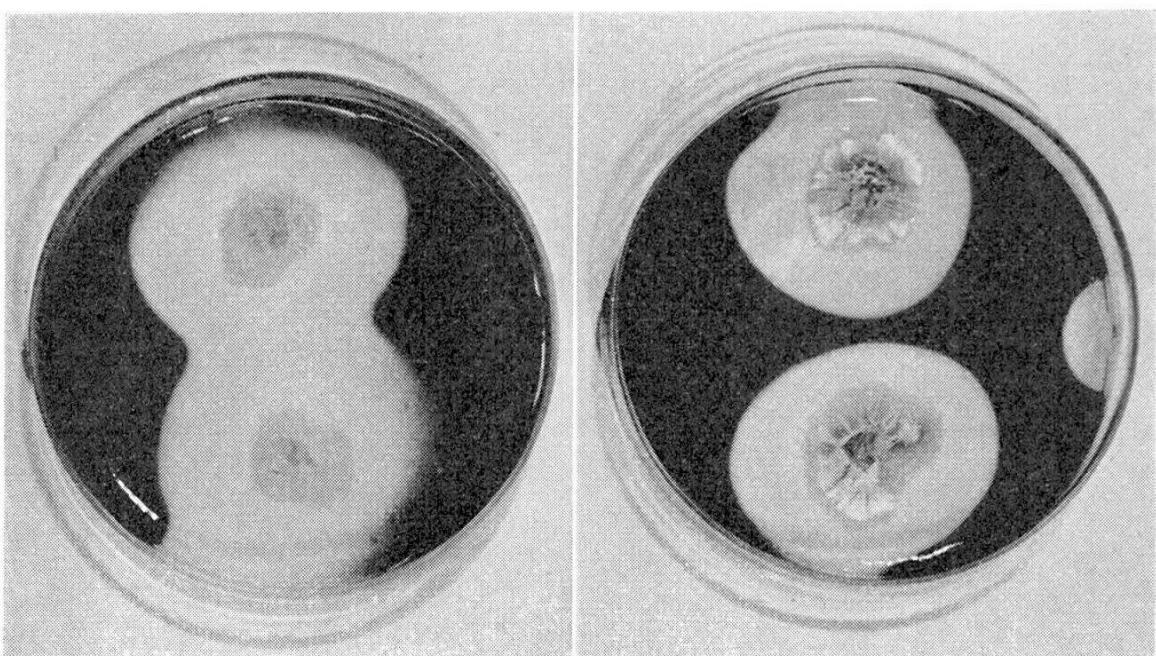


Abbildung 1

Hemmzonen um eine antibiotisch wirksame Strahlenpilzkolonie. Testorganismus (St.aureus) angefärbt

Um aus einer wirksam befundenen *Actinomyceten*-Art das Antibioticum zu isolieren, braucht man größere Kulturen des Stammes, die man entweder als Oberflächenkulturen (auch Ruhekulturen genannt) oder als Submerskulturen anlegen kann. Zur Gewinnung von Oberflächenkulturen bringt man eine geeignete Nährlösung in flache, kastenförmige, etwa einen Liter fassende Glasflaschen (sogenannte P-Kolben), sterilisiert die Lösung durch Erhitzen, beimpft sie anschließend mit dem betreffenden Stamm und bebrütet sie bei 35 bis 37°. Im Verlauf einiger Tage entwickeln sich dann auf der Oberfläche kleine Kulturen, die sich immer mehr vergrößern und schließlich zu einer dichten Pilzdecke, dem Mycel, zusammenwachsen. Dieses Mycel besteht aus unzähligen fadenförmigen, eng miteinander verfilzten Zellen. Während des Wachstums wird der

Hauptteil des Antibioticums an die Kulturflüssigkeit abgegeben. Ein mehr oder weniger großer Anteil kann aber auch im Mycel zurückbleiben. Da die Menge des gebildeten Antibioticums in der Regel recht klein ist – sie beträgt im allgemeinen 80 bis 200 mg pro Liter Kulturflüssigkeit – muß man, um genügend Ausgangsmaterial zu gewinnen, meistens einige hundert solcher P-Kolben ansetzen. Um diese vielen Kolben ohne großen Zeitverlust zu sterilisieren, erhitzt man sie in mit Dampf beheizten Sterilisierschränken, von denen jeder etwa 60 solcher Kolben faßt (Abb. 2).

Weniger zeitraubend ist das sogenannte Submersverfahren, bei dem die Kultur statt in vielen Einzelkolben, in einem einzigen großen Kessel (Abb. 3) angesetzt wird, den man mitsamt seiner Nährlösung vor dem Beimpfen sorgfältig sterilisiert. Da sich die eingeimpften Zellen um so schneller vermehren, je mehr Luft ihnen zur Verfügung steht, bläst man durch die auf 35 bis 37° erwärmte Kulturlösung des Kessels unter Röhren in reichlicher Menge sorgfältig sterilisierte Luft. Unter diesen Bedingungen vermehren sich die Mikroorganismen sehr schnell, und zwar nicht nur an der Oberfläche der Kulturlösung, wie in den P-Kolben, sondern auch innerhalb der Kulturlösung (submers). Während man bei den Oberflächenkulturen drei bis vier Wochen lang bebrüten muß, bevor genügend Antibioticum gebildet ist, kann man beim Submersverfahren bereits nach drei bis vier Tagen aufarbeiten. Nach dieser Zeit bildet die Kulturlösung einen dünnflüssigen Brei von *Actinomyceten*-Zellen. Durch Filtrieren oder besser in einer Durchlaufzentrifuge trennt man die Zellen von der Kulturflüssigkeit ab.

Befindet sich das Antibioticum, wie es meistens der Fall ist, in der Kulturlösung, so muß es nun durch Adsorption, Fällung oder durch Extraktion mit geeigneten Solventien aus der Lösung herausgeholt werden. Um diese Operation zu erleichtern, ist es in den meisten Fällen angebracht, die Lösung unter schonenden Bedingungen im Vakuum auf ein kleineres Volumen einzudampfen. Auf die weiteren, in mehreren Arbeitsgängen aufeinanderfolgenden Anreicherungsoperationen, die von Fall zu Fall verschieden zu gestalten sind, soll hier nicht näher eingegangen werden. Ziel dieser Arbeit ist es, die vielen Begleitstoffe nach und nach abzutrennen und das Antibioticum schließlich vollkommen rein und einheitlich in die Hand zu bekommen. Dabei muß jede Phase des Anreicherungsganges mikrobiologisch kontrolliert werden, indem man bei jeder Fraktion die Konzentration ermittelt, die gerade noch ausreicht, um unter genau festgelegten Bedingungen das Wachstum eines Testorganismus, z. B. *Staphylococcus aureus*, zu verhindern.

Befindet sich das Antibioticum vorwiegend im Mycel, so wird dieses nach dem Abzentrifugieren zunächst getrocknet und dann mit geeigneten Lösungsmitteln extrahiert. Die so erhaltenen Lösungen des Antibioticums werden in entsprechender Weise aufgearbeitet wie die Kulturlösung.

Die Zahl der von uns untersuchten *Actinomyceten*-stämmen (z. Z. 2122) ist gering verglichen mit den Zehntausenden von Stämmen, die man in den Laboratorien der großen pharmazeutisch-chemischen Fabriken untersucht hat. Aber diese relativ kleine Zahl hat immerhin ausgereicht,

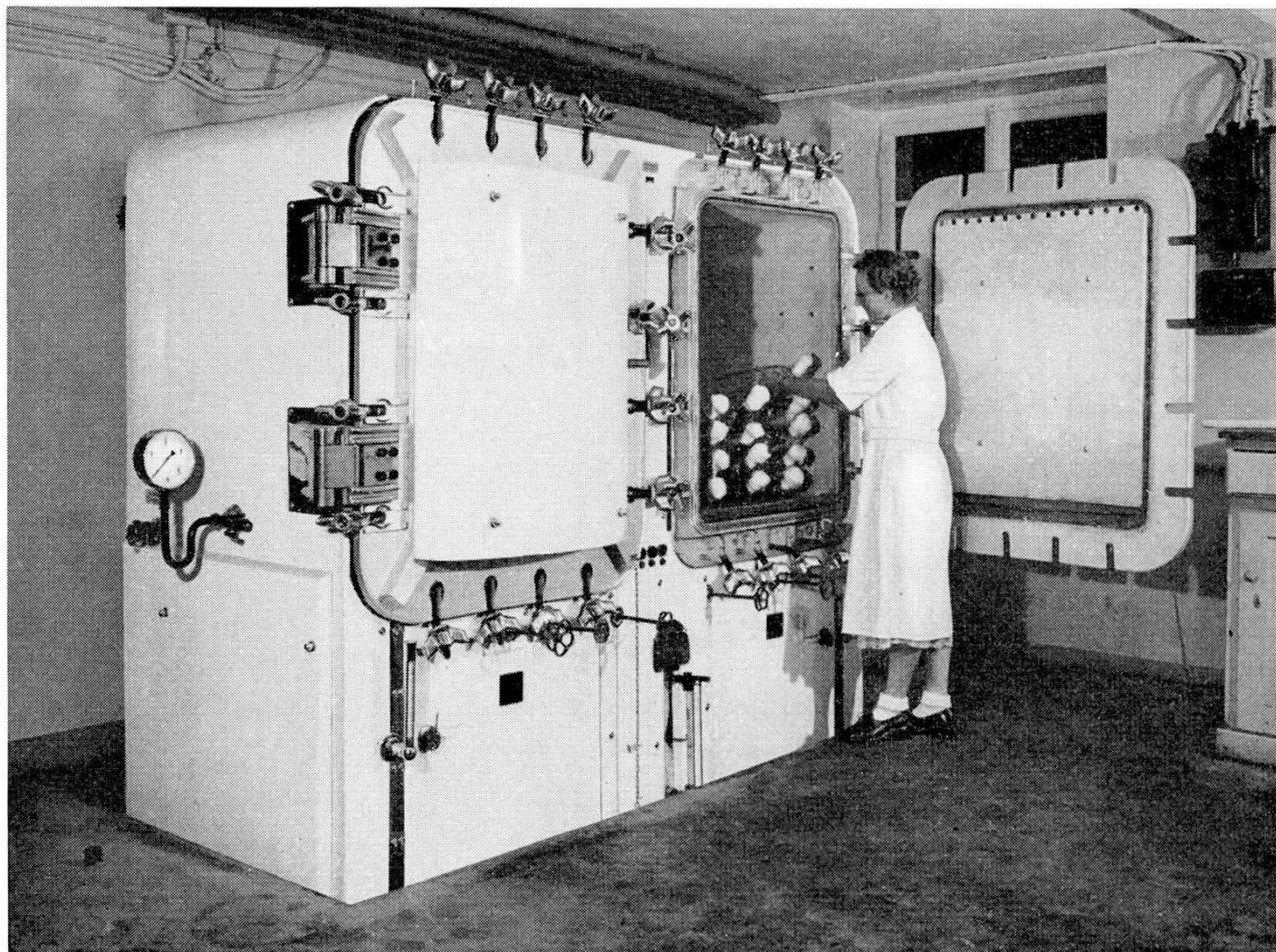


Abbildung 2. Sterilisierschrank für P-Kolben

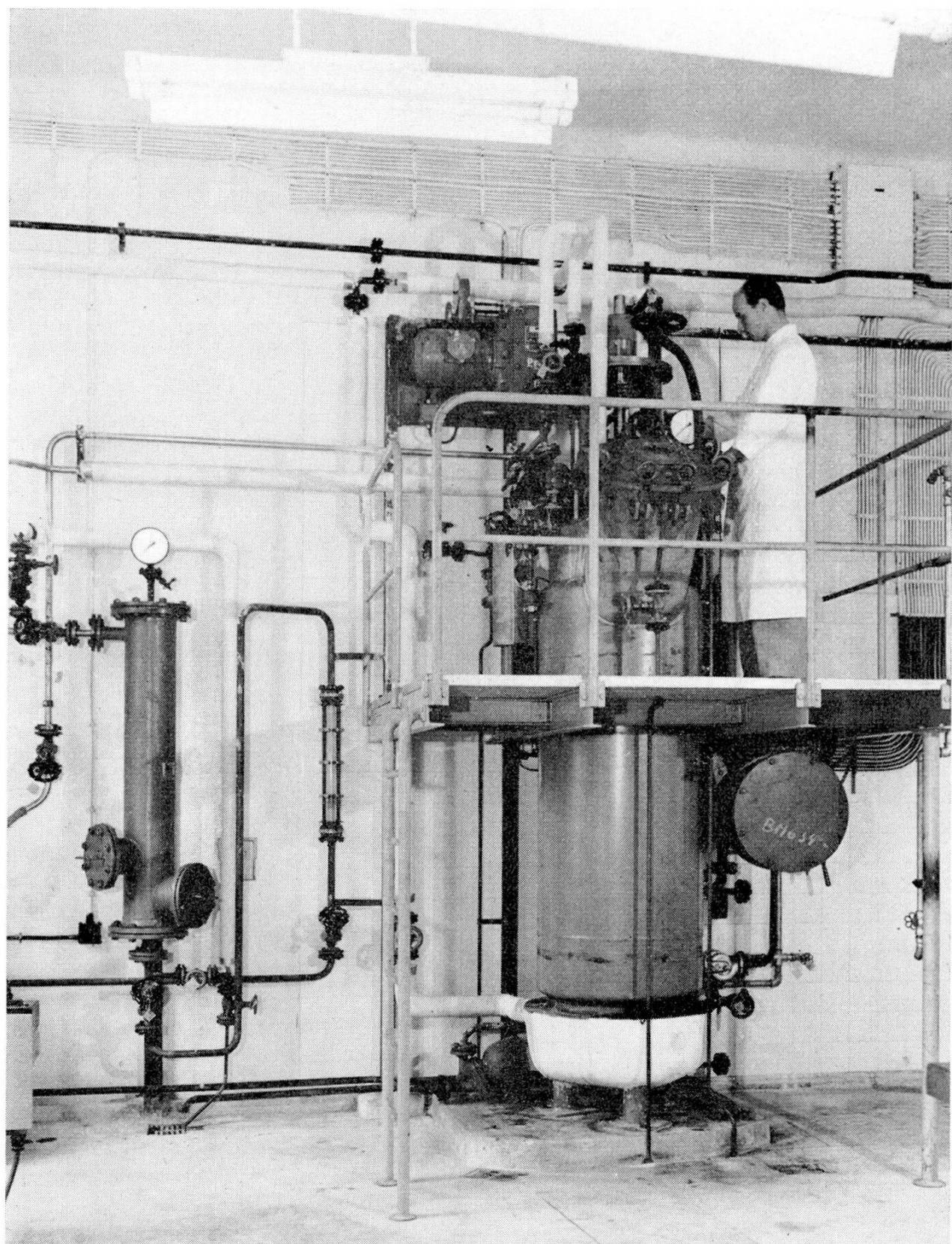


Abbildung 3
500-l-Fermentierkessel für Submers-Kulturen (links Luftfilter)

um eine Reihe neuer Antibiotica zu isolieren, die in Tabelle 1 zusammengestellt sind. Alle diese Antibiotica liegen kristallisiert vor und werden z. Z. hinsichtlich ihrer Konstitution in unserem Institut untersucht.

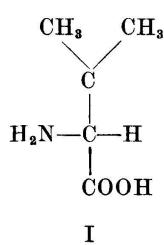
Tabelle 1. Antibiotica aus Actinomyceten

Actinomycine	gelb	Resistomycin	gelb
Pikromycin	farblos	Valinomycin	farblos
Rhodomycin A	rot	Rubromycin	rot
Rhodomycin B	rot	Collinomycin	gelb
Iso-rhodomycin A	rot	Geomycin	farblos

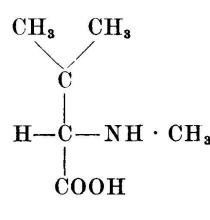
Von einer Gruppe der in Tabelle 1 zusammengestellten Antibiotica, den Actinomycinen, soll im Folgenden etwas ausführlicher berichtet werden.

Schon zu Beginn unserer Arbeiten stießen wir auf einen *Actinomyceten*-Stamm, aus dessen gelber Kulturlösung wir eine rote kristallisierte Verbindung isolieren konnten, die antibiotisch gut wirksam, gleichzeitig aber sehr stark giftig war. Bereits 10 γ reichten aus, um eine Maus innerhalb kurzer Zeit zu töten. Diese rote Verbindung war, wie sich bald herausstellte, einem anderen roten Antibioticum sehr ähnlich, das S. A. WAKSMAN bereits 1940 aus *Streptomyces antibioticus* isoliert und Actinomycin A genannt hatte. Der Buchstabe A wurde benutzt, um die Verbindung von einem zweiten, farblosen Produkt zu unterscheiden, das aus dem gleichen Stamm isoliert, antibiotisch aber unwirksam war. Diese farblose Verbindung bezeichnete Waksman als Actinomycin B.

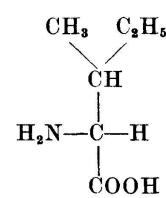
Soweit sich aus den Angaben von WAKSMAN entnehmen ließ, war unser rotes Antibioticum dem Actinomycin A zwar sehr ähnlich, aber nicht mit ihm identisch. WAKSMAN hat die chemische Konstitution seines Actinomycins A nicht näher untersucht; vielleicht deswegen nicht, weil die Verbindung wegen ihrer großen Giftigkeit für eine praktische Verwendung als Antibioticum nicht in Frage kam. Wenn nun auch eine antibiotisch wirksame Verbindung, von der 10 γ eine Maus töten, zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten sicher nicht geeignet ist, so verdient sie doch in wissenschaftlicher Hinsicht Interesse. Denn eine Verbindung derartig hoher Toxizität greift offenbar an einer zentralen Stelle des Organismus an. Von diesem Gesichtspunkt aus haben wir uns etwas eingehender mit unserem Actinomycin befaßt und dabei gefunden, daß es sich durch Hydrolyse zu den Aminosäuren L-Threonin, Sarkosin, L-Prolin, D-Valin, N-Methyl-L-valin und D-Allo-isoleucin aufspalten läßt.



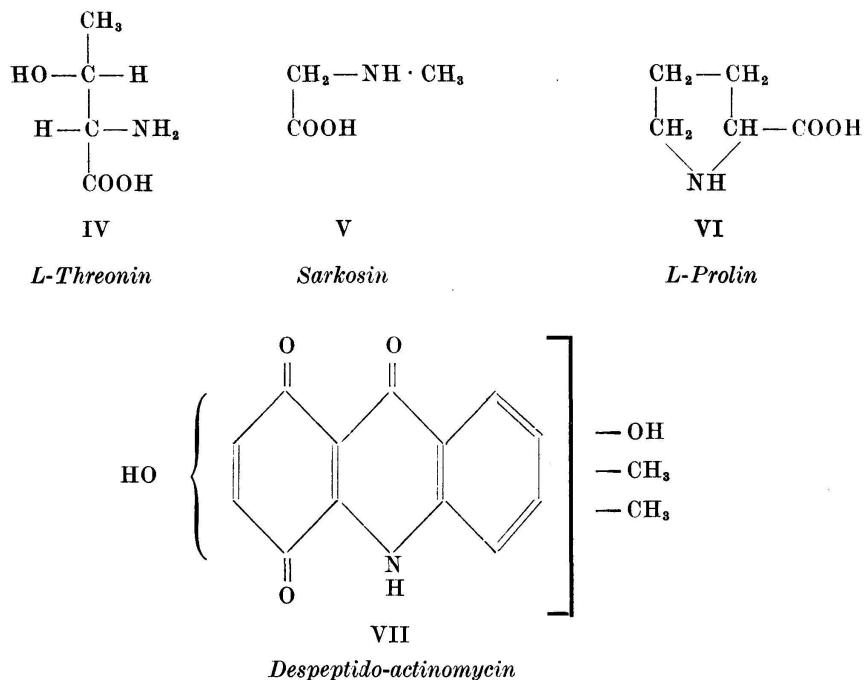
D-Valin



N-Methyl-L-valin



D-Allo-isoleucin



Die eben genannten Aminosäuren entstanden beim hydrolytischen Abbau unseres Actinomycins mit Säure. Als an Stelle der Säure mit Bariumhydroxyd hydrolysiert wurde, faßten wir außer den Aminosäuren ein rotes, kristallisiertes Abbauprodukt $C_{15}H_{11}O_5N$, das wir Despeptido-actinomycin genannt haben. Ihm kann unseren bisherigen Untersuchungen nach die Teilformel VII zugeschrieben werden.

In einer Verbindung, die beim hydrolytischen Abbau sechs verschiedene Aminosäuren liefert, sind diese z. T. sicher säureamidartig miteinander verknüpft. Durch den hydrolytischen Abbau war demnach erwiesen, daß unser Actinomycin ein Polypeptid ist; und zwar ein Polypeptid, das neben den Aminosäuren noch eine farbige Komponente, einen «Chromophor» enthält. Polypeptide mit antibiotischer Wirksamkeit sind in den letzten Jahren aus verschiedenen Mikroorganismen isoliert worden, so z. B. die Polymyxine, Bacitracine, Subtiline u. a. Polypeptide dagegen, die wie das rote Actinomycin einen Chromophor enthalten, waren bis dahin unbekannt. Wir haben für diese neuartige Gruppe von Naturstoffen den Namen «Chromopeptide» vorgeschlagen.

Während wir mit den eben geschilderten Untersuchungen beschäftigt waren, erschien eine Mitteilung von A. R. TODD und Mitarbeitern, in der ein Actinomycin beschrieben wurde, das dem Actinomycin A von WAKSMAN ebenfalls sehr ähnlich ist. Da seine Identität mit Actinomycin A zunächst zweifelhaft war, bezeichneten die englischen Autoren ihr Präparat als Actinomycin B¹⁾. Bei seiner Hydrolyse fanden sie abgesehen von D-Allo-isoleucin die gleichen Aminosäuren wie wir in unserem Actinomycin. Dadurch, daß Actinomycin B kein D-Allo-isoleucin enthält, unter-

¹⁾ Für die anfangs von WAKSMAN als Actinomycin B bezeichnete farblose Begleitsubstanz des Actinomycins A wurde dieser Name später aufgegeben.

scheidet es sich eindeutig von unserem Actinomycin, das wir daraufhin Actinomycin C genannt haben.

Als wir nun daran gingen, den Aminosäuregehalt unserer Actinomycin-C-Präparate zu ermitteln, fanden wir einen auffällig niedrigen Gehalt an Valin. Dieser Befund brachte uns auf den Gedanken, daß unser Actinomycin C möglicherweise ein Gemisch verschiedener Actinomycine ist, von denen nur eines Valin enthält. Allerdings sprachen die Eigenschaften, die man gemeinhin als Kriterien für die Einheitlichkeit einer chemischen Verbindung ansieht, gegen die Annahme, daß Actinomycin C ein Gemisch ist. Actinomycin C kristallisiert nämlich vollkommen einheitlich und verhält sich bei der Adsorptionschromatographie wie eine einheitliche Substanz.

Nun ist in den letzten Jahren ein Verfahren zu hoher Vollkommenheit entwickelt worden, das häufig auch dort noch Trennungen möglich macht, wo die Adsorptionschromatographie versagt. Dieses Verfahren ist die fraktionierte Gegenstromverteilung zwischen zwei begrenzt mischbaren Lösungsmitteln. Als wir sie auf unser Actinomycin C anwandten, erhielten wir bei der Verteilung zwischen Äther und 5,6prozentiger Salzsäure eine Verteilungskurve, aus deren Verlauf eindeutig hervorging, daß unser Actinomycin C ein Gemisch aus drei verschiedenen Actinomycinen ist. Wenn aber das einheitlich kristallisierende und sich bei der Adsorptionschromatographie einheitlich verhaltende Actinomycin C ein Gemisch ist, dann konnte ebensogut auch das Actinomycin B von TODD sowie das Actinomycin A von WAKSMAN ein Gemisch sein; mit anderen Worten, durch unseren Verteilungsversuch am Actinomycin C war fraglich geworden, ob man bisher überhaupt schon ein einheitliches Actinomycin in Händen gehabt hatte.

Auf Grund dieses Ergebnisses schienen uns zwei Aufgaben am vordringlichsten: 1. die Ausarbeitung eines Verfahrens zur Gewinnung einheitlicher Actinomycine und 2. Klärung der Frage, wie viele verschiedene Actinomycine von Actinomyceten hervorgebracht werden können. Beide Fragen haben nicht nur wissenschaftliches, sondern auch praktisches Interesse, und zwar aus folgendem Grunde:

Im Rahmen einer Gemeinschaftsarbeit mit den Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, hat Dr. HACKMANN in Elberfeld festgestellt, daß Actinomycin C im Tierversuch gegen bestimmte Arten von Impftumoren wirksam ist. Klinische Versuche, die auf Grund dieses Befundes von Prof. Dr. SCHULTE im Knapschaftskrankenhaus Recklinghausen durchgeführt wurden, haben gezeigt, daß man Actinomycin C bei vorsichtiger Dosierung zur Bekämpfung der Lymphogranulomatose, der Hodgkinschen Krankheit, verwenden kann. Wenn es nun mehrere Actinomycine gibt, dann besteht die Möglichkeit, daß sie sich in ihrer Wirksamkeit bei der Hodgkinschen Krankheit unterscheiden. Deshalb war wichtig, zunächst einmal festzustellen, wieviele verschiedene Actinomycine überhaupt existieren, und deshalb war es weiterhin notwendig, diese verschiedenen Actinomycine in reiner Form zu gewinnen und biologisch eingehend zu untersuchen.

Für die Gewinnung reiner, einheitlicher Actinomycine kamen zwei grundsätzlich verschiedene Wege in Frage. Der eine ist ein physiko-chemischer; er besteht darin, Actinomycingemische in präparativem Maßstab durch fraktionierte Gegenstromverteilung zu trennen. Der andere Weg ist ein mikrobiologischer, und dieser soll zuerst erörtert werden.

Ein zunächst einheitlicher *Actinomyceten*-Stamm kann im Laufe der Zeit sogenannte Varianten bilden oder sogar durch Mutation in verschiedene Mutanten übergehen, die andere Eigenschaften haben als der ursprüngliche Stamm. Auch bei unserem Actinomycin C produzierenden Stamm konnte eine solche Varianten- bzw. Mutantenbildung eingetreten sein. Dann aber bestand die Möglichkeit, daß jede dieser im Laufe der Zeit entstandenen Varianten bzw. Mutanten ein eigenes Actinomycin bildet. Oder anders ausgedrückt, daß unser Actinomycin C ein Gemisch verschiedener Actinomycine ist, konnte daran liegen, daß unser Stamm mikrobiologisch nicht einheitlich war.

Tatsächlich zeigte eine mikrobiologische Untersuchung, daß unser Actinomycin-C-Stamm aus mehreren Varianten bestand. Nimmt man an, daß jede dieser Varianten nur ein einziges Actinomycin bildet, so wäre ein einfacher Weg, zu reinen Actinomycinen zu kommen, der, die Varianten zu trennen und von ihnen große Kulturen zur Gewinnung ausreichender Actinomycinmengen anzulegen.

Um zu prüfen, ob diese Überlegung richtig ist, haben wir unseren Stamm in die Varianten aufgetrennt und von ihnen Einsporkulturen angelegt. Dafür sucht man unter dem Mikroskop mit dem Mikromanipulator eine einzelne Spore heraus und bebrütet sie in einer Nährösung. Die aus dieser einen Spore hervorgegangene Kultur darf – für eine gewisse Zeit wenigstens – als einheitlich angesehen werden. Das aus solchen Einsporkulturen isolierte Actinomycin haben wir durch fraktionierte Gegenstromverteilung auf Einheitlichkeit geprüft; mit dem Ergebnis, daß es ebenso wie unsere anderen Actinomycin-C-Präparate ein Gemisch aus drei Actinomycinen ist. Auf mikrobiologischem Wege, d.h. mit einheitlichen Stämmen, war also nicht zu einheitlichen Actinomycinen zu kommen, und so blieb nichts anderes übrig, als das von den Mikroorganismen gelieferte Actinomycingemisch mit physikalisch-chemischen Methoden zu trennen. Dafür kam nur eine in präparativem Maßstab durchgeführte Gegenstromverteilung in Frage.

Für die erste Gegenstromverteilung des Actinomycins, bei der nur kleine Mengen über 50 bis 60 Stufen eingesetzt wurden, benutzten wir Äther/5,6prozentige Salzsäure. Die dabei erhaltene Verteilungskurve zeigte, daß man zur völligen Trennung der drei Actinomycine über mindestens 250 Stufen verteilen muß. Das erfordert viel Zeit. Für so langdauernde Verteilungsversuche ist aber das Lösungsmittelsystem Äther/5,6prozentige Salzsäure ungeeignet, weil die Actinomycine durch längere Einwirkung von Salzsäure verändert werden. Wir haben daher nach geeigneteren Lösungsmittelsystemen gesucht und sie nach einigem Herumprobieren auch gefunden. Am besten bewährte sich eine Kombination von Methyl-butyläther mit einer 1,7prozentigen wäßrigen Lösung von

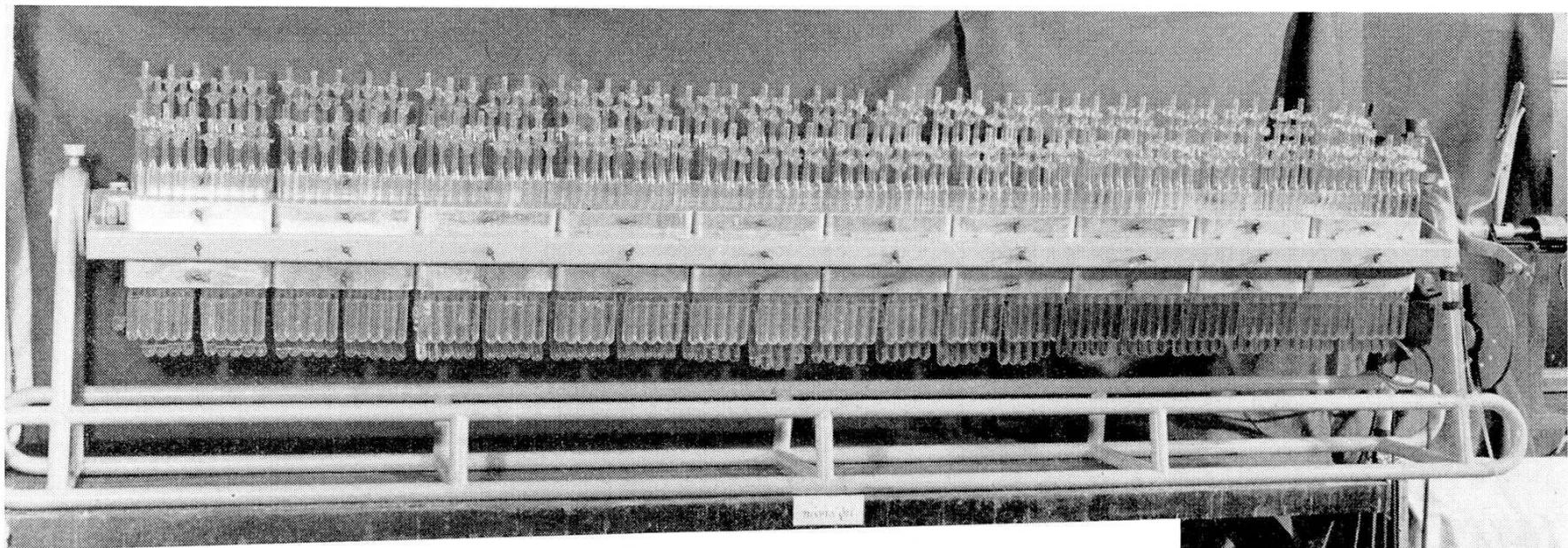
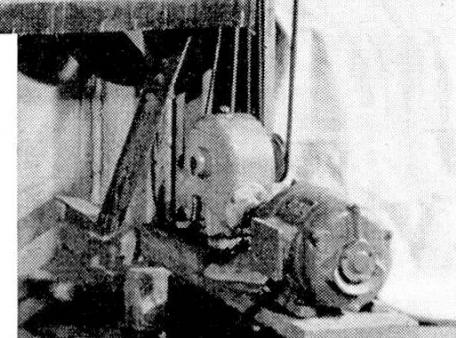


Abbildung 4

Vollautomatische, 200 Gefäße enthaltende Apparatur zur fraktionierten Gegenstromverteilung nach v. Metzsch



Natrium- β -naphthalin-sulfonat. Das Natriumsalz der β -Naphthalinsulfösäure fungiert als Lösungsvermittler für die in Wasser schwerlöslichen Actinomycine. Es bewirkt, daß die Actinomycine in Wasser fast ebenso löslich werden wie in Methyl-butyläther und auf diese Weise der Verteilungskoeffizient den für die Gegenstromverteilung günstigen Wert 1 erreicht.

Im System Methyl-Butyläther/1,7prozentige Lösung von Natrium- β -naphthalinsulfonat haben wir Actinomycin C über 250 Stufen verteilt. Dafür benutzten wir eine vollautomatisch arbeitende Verteilungsapparatur, die F. A. von METZSCH in unserem Institut entwickelt hat (Abb. 4). In der Apparatur, die ohne Aufsicht Tag und Nacht arbeitet, kann man maximal 1 g Actinomycin C auf trennen. Die bei einer solchen Auftrennung

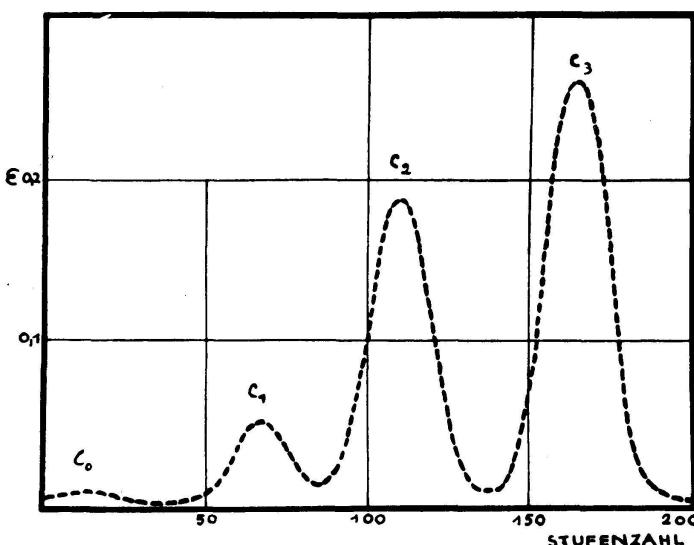


Abbildung 5

Fraktionierte Gegenstromverteilung von Actinomycin C über 250 Stufen im System Methyl-butyläther/1,7%ige Lösung von Natrium- β -naphthalinsulfonat

erhaltene Verteilungskurve zeigt Abb. 5. Die drei Maxima der Kurve entsprechen den drei Komponenten des Actinomycins C, die wir der Reihenfolge der Maxima entsprechend als Actinomycin C_1 , C_2 und C_3 bezeichnet haben. Sie konnten aus den entsprechenden Gefäßen der Apparatur in kristallisierter Form isoliert werden. Für das Gemisch der drei Actinomycine wurde die Bezeichnung Actinomycin C beibehalten.

Um festzustellen, ob sich die durch Gegenstromverteilung erhaltenen Actinomycine durch sehr häufig wiederholte Verteilung ihrerseits noch wieder in Komponenten auf trennen lassen, wurde Actinomycin C_2 aufs neue über 496 Stufen verteilt. Die dabei erhaltene Kurve (Abb. 6) ist die einer einheitlichen Substanz.

Nachdem nunmehr eine Methode zur präparativen Gewinnung reiner Actinomycine zur Verfügung stand, haben wir uns der Frage zugewandt, wie viele verschiedene Actinomycine es gibt. Um diese Frage zu beant-

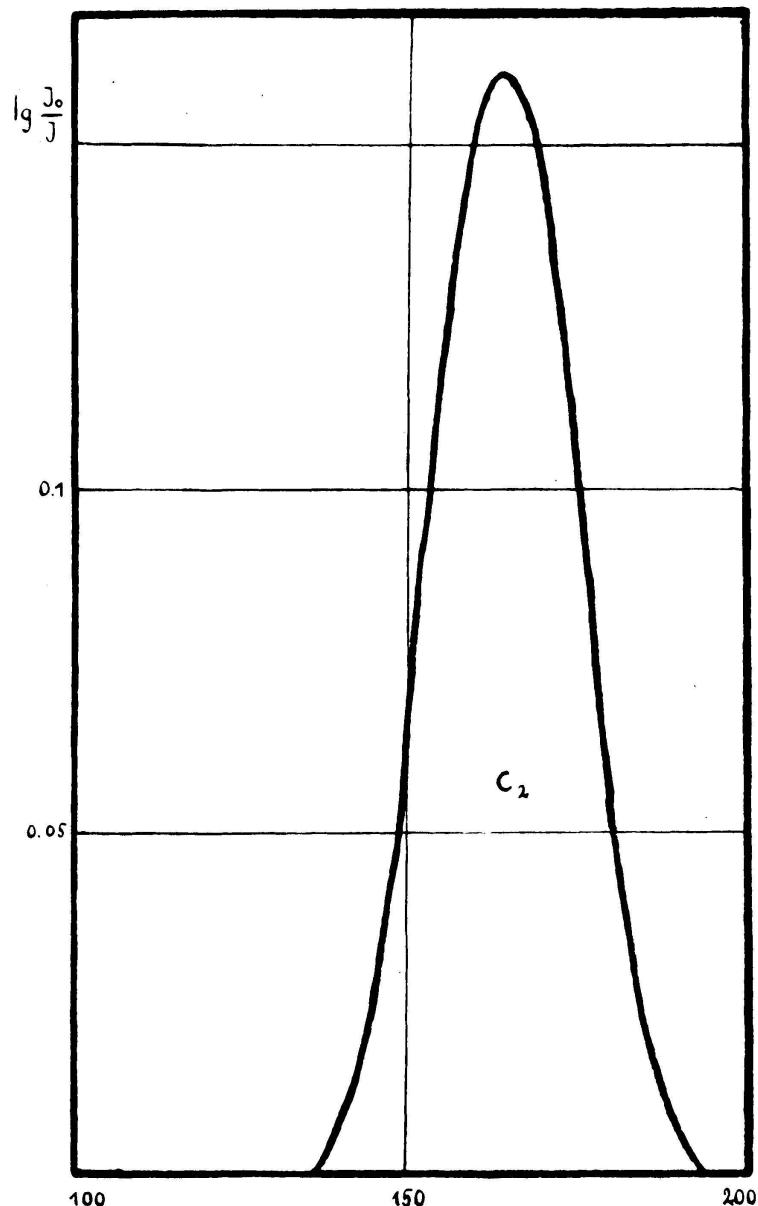


Abbildung 6

Fraktionierte Gegenstromverteilung von Actinomycin C_2 über 496 Stufen im System
Methylbutyläther/1,7%ige Lösung von Natrium- β -naphthalinsulfonat

worten, mußten möglichst viele zur Actinomycinbildung befähigte *Actinomyceten*-Stämme untersucht werden. Unter den mehr als zweitausend Stämmen unserer Actinomycetensammlung fanden wir 21, die imstande sind, Actinomycin zu erzeugen. Bei diesen 21 Stämmen war nun zu prüfen, welche Actinomycine sie enthalten. Zu dem Zweck mußte man die Actinomycine aus Mycel und Kulturlösung isolieren und untersuchen, ob sie sich bei der fraktionierten Gegenstromverteilung ebenso oder anders verhalten als Actinomycin C. Das ist, wenn viele Präparate miteinander verglichen werden sollen, ein zeitraubendes Verfahren. Außerdem hat es den Nachteil, daß man für jeden Versuch mindestens 20 mg Actinomycin

braucht. Um den Vergleich der verschiedenen Actinomycinpräparate schneller und mit weniger Substanz anstellen zu können, haben wir versucht, ob er sich statt in der Verteilungsapparatur auf Filtrierpapier durchführen läßt. Tatsächlich gelingt dies, wenn man das Papier mit einer 10prozentigen Lösung von Natrium-m-kresotinat besprüht, nach der Methode der Ring-Papierchromatographie arbeitet und als mobile Phase ein Gemisch von Dibutyläther und Butanol (Vol. Verhältnis 3:2) verwendet. Benutzt man dabei das sog. «Sektorenverfahren», so lassen sich mehrere Actinomycinpräparate auf einem Papierbogen miteinander vergleichen. Abb. 7 zeigt ein solches Chromatogramm, bei dem der eine Sektor Actinomycin C, die anderen drei dessen reine Komponenten C_1 , C_2 und C_3 enthalten.

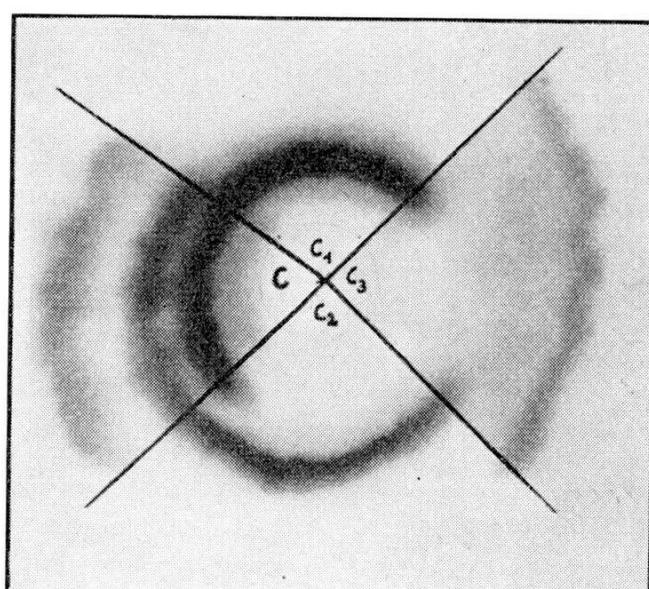


Abbildung 7

Sektoren-Chromatogramm von Actinomycin C und seinen drei Komponenten Actinomycin C_1 , C_2 und C_3

Damit stand uns eine Methode zur Verfügung, mit der sich schnell und mit einem Milligramm Substanz feststellen läßt, ob ein Actinomycin einheitlich ist und ob das Actinomycingemisch eines Stammes mit dem eines anderen Stammes übereinstimmt oder nicht. Auch eine quantitative Bestimmung der Komponenten eines Gemisches ist leicht durchzuführen, wenn man die Zonen ausschneidet, die Actinomycine eluiert und kolorimetrisch bestimmt.

Actinomycine, deren Zonen im Sektorenchromatogramm eine verschiedene Lage aufweisen, sind sicher voneinander verschieden. Umgekehrt darf man nicht ohne weiteres annehmen, daß zwei Actinomycine mit gleicher Lage der Zonen identisch sind. Hier muß die Chromatographie in einem anderen Lösungsmittelsystem wiederholt werden. Erst wenn auch in diesem System kein Unterschied in der Lage der Zonen zu

erkennen ist, darf Identität der beiden angenommen werden. Als zweites Lösungsmittelsystem bewährte sich ein Gemisch von Dibutyläther und Butylacetat (Vol. Verhältnis 1:3) kombiniert mit einer 10prozentigen Lösung von Natrium-m-kresotinat.

Wenn man mit diesem papierchromatographischen Verfahren sehr kleine Mengen roher Actinomycinpräparate untersucht und im Chromatogramm eine Anzahl gelber Zonen erhält, so muß man prüfen, ob jede dieser gelben Zonen tatsächlich ein Actinomycin enthält. Denn es ist durchaus möglich, daß die eine oder andere Zone von gelben Begleitfarbstoffen oder von Abbau- bzw. Zersetzungprodukten der Actinomycine herrührt. Eine Entscheidung erhält man durch die mikrobiologische Aus- testung der Zonen. Nur solche Zonen enthalten Actinomycine, die anti-

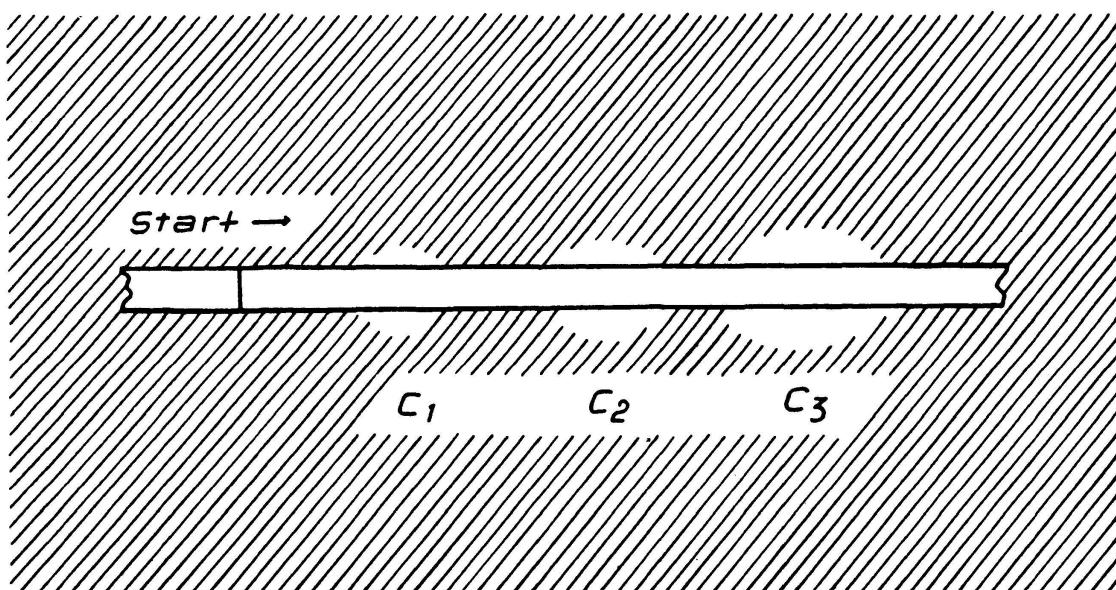


Abbildung 8
Mikrobiologischer Nachweis von Actinomycinen im Ringpapierchromatogramm

biotisch wirksam sind. Um auf diese antibiotische Wirksamkeit zu prüfen, schneidet man aus dem Ring-Chromatogramm einen radialen Streifen heraus und legt ihn auf eine Agarplatte, die mit einem Testmikroorganismus, z. B. *Staphylococcus aureus*, beimpft worden ist. Bei der anschließenden Bebrütung der Platte wandert aus den Zonen des Chromatogrammstreifens Antibioticum in den Agar hinein und verhindert hier das Wachstum von *Staphylococcus aureus*. Abb. 8 zeigt die Actinomycinzonen des Streifens, die von Zonen umgeben sind, in denen der Testorganismus nicht gewachsen ist.

Die Untersuchung der 21 zur Actinomycinbildung befähigten Stämme unserer Sammlung mit Hilfe des Sektorenchromatogrammes hat ergeben, daß man diese Stämme nach der Natur der von ihnen gebildeten Actinomycine in drei Gruppen einteilen kann (Tab. 2).

Tabelle 2. *Actinomycin* erzeugende *Actinomyceten* stämme

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Stämme, die <i>Actinomycin C</i> bilden	Stämme, die <i>Actinomycin I</i> bilden	Stämme, die <i>Actinomycin X</i> bilden
<i>Komponenten des</i> <i>Actinomycins C</i>	<i>Komponenten des</i> <i>Actinomycins I</i>	<i>Komponenten des</i> <i>Actinomycins X</i>
<i>Actinomycin C_{oa}</i>	<i>Actinomycin I_{oa}</i>	<i>Actinomycin X_{oa}</i>
<i>Actinomycin C_o</i> (krist.)	<i>Actinomycin I_o</i> (krist.)	<i>Actinomycin X_o</i>
<i>Actinomycin C₁</i> (krist.)	<i>Actinomycin I₁</i> (krist.)	<i>Actinomycin X₁</i> (krist.)
<i>Actinomycin C₂</i> (krist.)	<i>Actinomycin I₂</i>	<i>Actinomycin X₂</i> (krist.)
<i>Actinomycin C₃</i> (krist.)	<i>Actinomycin I₃</i>	<i>Actinomycin X₃</i>
		<i>Actinomycin X₄</i>

(krist.) bedeutet, daß das *Actinomycin* in kristallisierter Form dargestellt wurde.

Die erste Gruppe, der die meisten unserer Stämme angehören, bildet *Actinomycin C*. Eine eingehende Untersuchung hat gezeigt, daß *Actinomycin C* neben den drei von uns kristallisiert erhaltenen *Actinomycinen C₁, C₂ und C₃* in kleiner Menge noch zwei andere *Actinomycine* enthält, die wir *Actinomycin C_o* und *Actinomycin C_{oa}* genannt haben.

Eine zweite Gruppe von Stämmen, von der wir bisher nur zwei Vertreter gefunden haben, bildet ein *Actinomycin*, das sich von *Actinomycin C* eindeutig unterscheidet. Wir haben es zunächst *Actinomycin I* genannt. Es besteht zu über neunzig Prozent aus einer Hauptkomponente *I₁*, die wir kristallisiert gewonnen haben. Daneben enthält es mehrere Nebenkomponenten, von denen bisher *I_o* kristallisierte.

Die dritte Gruppe unserer Stämme bildet ein *Actinomycingemisch*, das von *Actinomycin I* und *C* verschieden ist. Wir haben es provisorisch als *Actinomycin X* bezeichnet. Seine Hauptkomponente *Actinomycin X₂* und die Nebenkomponente *X₁* konnten zur Kristallisation gebracht werden.

Vergleicht man die von diesen drei Gruppen von *Actinomyceten*-Stämmen erzeugten *Actinomycingemische*, so stellt man fest, daß *Actinomycin I* und *X* eine Hauptkomponente, *Actinomycin C* dagegen zwei Hauptkomponenten enthält. Außerdem hat sich folgendes ergeben: Die Komponente *I_{oa}* des *Actinomycins I* ist identisch mit der Komponente *C_{oa}* des *Actinomycins C*. Ferner ist *Actinomycin I₁*, die Hauptkomponente von *Actinomycin I*, identisch mit *Actinomycin C₁*, das im *Actinomycin C* nur in untergeordneter Menge vorkommt, und das in geringer Menge im *Actinomycin I* enthaltene *I₂* ist identisch mit *Actinomycin C₂*, einer der beiden Hauptkomponenten von *Actinomycin C*.

Im ganzen haben wir 13 verschiedene *Actinomycine* aufgefunden, von denen bisher sieben in kristallisierter Form gewonnen wurden.

Tabelle 3. Aminosäuregehalt der «Hauptactinomycine» in Mol.

	Threonin	Sarkosin	Prolin	Valin	Methylvalin	Alloiso-leucin
Actinomycin C ₁ (= I ₁) .	2	2	2	2	2	—
Actinomycin C ₂	2	2	2	1	2	1
Actinomycin C ₃	2	2	2	—	2	2
Actinomycin X ₂	2	2	1	2	2	—

Bei jedem der drei Actinomycingemische, d. h. bei Actinomycin I, bei Actinomycin X und bei Actinomycin C, kann das Mengenverhältnis der Komponenten durch Variation der Kulturbedingungen verändert werden. Doch bleiben diese Änderungen innerhalb gewisser Grenzen. Bisher ist uns kein Fall begegnet, in dem durch Änderung der Kulturbedingungen eine Nebenkomponente zur Hauptkomponente wird.

Von den in Abb. 8 gezeigten 13 verschiedenen Actinomycinen stehen der Menge nach, in der sie von den Stämmen gebildet werden, vier ganz im Vordergrund. Es sind die in Tabelle 2 fett gedruckten Actinomycine I₁, X₂, C₂ und C₃. Wir bezeichnen sie als «Hauptactinomycine», die anderen in geringer Menge vorhandenen als «Nebenactinomycine».

Von großem Interesse war die Frage, wie sich in dieses System der Actinomycine das von WAKSMAN aufgefundenen Actinomycin A und das von TODD und Mitarbeitern untersuchte Actinomycin B einordnen. Um diese Frage zu klären, haben wir unsere Actinomycinpräparate mit Proben von Actinomycin A und Actinomycin B verglichen, die uns freundlicherweise von S. A. WAKSMAN und A. R. TODD zur Verfügung gestellt wurden. Dabei hat sich ergeben, daß das Actinomycin A von Waksman in die Gruppe 2 gehört und weitgehend mit Actinomycin I übereinstimmt. Actinomycin A ist ebenso wie Actinomycin I nicht ganz einheitlich, sondern enthält in kleiner Menge Nebenactinomycine.

Das Actinomycin B von Todd und Mitarbeitern ist ebenfalls ein Gemisch verschiedener Actinomycine und ähnelt weitgehend unserem Actinomycin X. Durch diesen Befund ist zum erstenmal eindeutig nachgewiesen, daß Actinomycin B von Actinomycin A verschieden ist. Ob Actinomycin B alle Nebenactinomycine enthält, die wir in unseren Actinomycin-X-Präparaten gefunden haben, muß noch geprüft werden. Die Hauptkomponente des Actinomycins B ist zweifellos mit der Hauptkomponenten unseres Actinomycins X identisch. Ob es außer den Actinomycetenstämmen, welche die in Tabelle 2 angeführten drei Gruppen von Actinomycingemischen erzeugen, noch Stämme gibt, die andersartige Actinomycine bilden, ist ungewiß.

Die sieben bis jetzt in kristallisierter Form isolierten Actinomycine sind in ihren physikalischen Eigenschaften (z. B. Schmelzpunkt, Absorptionsspektrum, Ultrarotspektrum) sehr ähnlich. Auch im Molekulargewicht, das um 1250 herum liegt, fanden wir keine nennenswerten Unterschiede. Wie weit sich die verschiedenen Actinomycine in ihrer anti-

biotischen Wirksamkeit, ihrer Giftigkeit und in der Wirkung bei Lympho-granulomatose unterscheiden, wird zurzeit untersucht.

Durch die Darstellung reiner, kristallisierter Actinomycine ist nunmehr eine sichere Grundlage für ihre Konstitutionsermittlung geschaffen. So konnten wir mit unseren reinen Actinomycinen zunächst einmal die Frage klären, welche und wie viele Aminosäuren im Molekül der verschiedenen Actinomycine vorhanden sind. Das bisherige Ergebnis dieser Untersuchungen ist in Tabelle 3 zusammengestellt.

Da die Actinomycine «Chromopeptide» sind, gliedert sich ihre Konstitutionsermittlung in drei Teilaufgaben: 1. muß der Bau des Peptidteils aufgeklärt werden; 2. muß die Struktur des Farbstoffteiles (Chromophors) ermittelt werden, und 3. muß man in Erfahrung bringen, in welcher Weise der Farbstoffteil mit dem Peptidteil des Moleküls verbunden ist. Diese Aufgaben haben meine Mitarbeiter seit einiger Zeit in Angriff genommen und dabei eine Reihe von Abbauprodukten der Actinomycine erhalten, mit deren Untersuchung wir beschäftigt sind. Auf diese Arbeiten, die spezielle chemische Fragen betreffen, soll hier nicht näher eingegangen werden. Vielmehr möchte ich, nachdem am Beispiel der Actinomycine Methodisches der Antibiotica-Forschung erläutert worden ist, noch ein paar Fragen von allgemeinerem Interesse erörtern.

Eine Frage, die immer wieder gestellt wird, ist die: Hat es, nachdem nun doch eine Reihe bewährter Antibiotica zur Verfügung stehen, noch Zweck, nach neuen Antibiotica zu suchen? Dazu ist folgendes zu sagen: Jedes Antibioticum hat eine gewisse therapeutische Reichweite, d. h. es hemmt und schädigt bestimmte Arten von Krankheitserregern, während es andere unbehelligt läßt. So wie farbige Substanzen bestimmte Wellenlängen des Lichtes verschlucken, andere Wellenlängen aber ungehindert durchlassen, ebenso werden von jedem Antibioticum bestimmte Arten von Mikroorganismen geschädigt, andere dagegen nicht. In Analogie zum optischen Spektrum spricht man daher auch von einem «bakteriellen Wirkungsspektrum» des betreffenden Antibioticums.

Nach der Entdeckung des Penicillins, dessen Wirkungsspektrum relativ breit, aber immerhin begrenzt ist, war es naheliegend, nach Antibiotica zu suchen, die gegen Krankheitserreger wirksam sind, bei denen Penicillin nichts ausrichten kann. Ziel dieser Arbeitsrichtung ist es, eine Reihe von Antibiotica zu finden, deren Wirkungsspektren lückenlos aneinander passen, um damit möglichst viele Infektionskrankheiten einer Therapie zugänglich zu machen. Auf diesem Wege sind durch die Auffindung des Streptomycins, Aureomycins, Terramycins, Chloromycetins und anderer neuer Antibiotica bereits beträchtliche Erfolge erzielt worden. Dennoch gibt es eine Anzahl von Infektionskrankheiten, die mit den bis jetzt bekannten Antibiotica nicht erfaßbar sind. Zu ihnen gehören die meisten Viruskrankheiten, unter ihnen Tollwut, Kinderlähmung, Maul- und Klauenseuche; zu ihnen gehören aber auch die meisten Infektionen, die durch Pilze hervorgerufen werden. Nach neuen Antibiotica zu suchen,

mit denen Virus- und Pilzkrankheiten bekämpft werden können, ist eine wichtige Aufgabe für die weitere Forschung.

Mit der Frage, ob sich Antibiotica gegen Viruskrankheiten finden lassen, hängt noch eine andere zusammen, die Frage nämlich, ob es Antibiotica gibt, die gegen Krebszellen wirksam sind. Krebszellen sind in gewisser Hinsicht entartete Körperzellen; Zellen irgendeines Organes, die sich nicht mehr in die normalen Funktionen des Organes einfügen, sondern ein eigenes Leben führen, bei dem sie sich mehr oder weniger schnell vermehren und dadurch das betreffende Organ zerstören. Wie steht es mit der Möglichkeit, solche Krebszellen durch Antibiotica an der Vermehrung zu verhindern? Kehren wir, um klarzumachen, worum es hier geht, noch einmal kurz zu den bakteriellen Infektionen zurück.

Bekanntlich hat man lange Zeit bezweifelt, daß eine Chemotherapie bakterieller Infektionen möglich ist. Man war der Meinung, daß die Bakterienzelle sich nicht weit genug von der menschlichen Zelle unterscheidet, um spezifisch von einem Chemotherapeuticum getroffen werden zu können. Die Entdeckung der antibakteriellen Wirksamkeit der Sulphonamide und Antibiotica hat gezeigt, daß diese Anschauung nicht richtig ist. Tatsächlich gibt es chemische Verbindungen, die innerhalb des menschlichen Organismus Bakterien schädigen können, ohne die Zellen des menschlichen Organismus anzugreifen. Daß eine solche spezifische Schädigung möglich ist, beruht letzten Endes darauf, daß irgendwelche Stoffwechselbahnen in der Bakterienzelle anders sind als in den menschlichen Zellen. Diese andersartigen Stoffwechselbahnen der Bakterienzelle müssen mit dem Chemotherapeuticum so beeinflußt werden, daß die Zelle zugrunde geht oder zumindest an der Vermehrung gehindert wird.

Für eine Chemotherapie der Krebserkrankungen ist nun die Frage von entscheidender Bedeutung, ob es auch in der Krebszelle Stoffwechselbahnen gibt, die anders sind als in den normalen menschlichen Zellen und durch chemische Verbindungen so beeinflußt werden können, daß die Krebszelle zugrunde geht oder an der Vermehrung verhindert wird. Eine Antwort darauf vermag nur das Experiment zu geben.

Actinomycin C kann, wie schon erwähnt, im Tierversuch das Wachstum von Impftumoren verhindern. Jedoch liegt die toxische Dosis sehr nahe bei der heilend wirkenden Dosis; so nahe leider, daß ein Einsatz des Actinomycins C bei Krebserkrankungen des Menschen nicht verantwortet werden kann. Anders liegen nach den klinischen Ergebnissen von SCHULTE die Verhältnisse bei der Lymphogranulomatose, der Hodgkinischen Krankheit. Hier genügen so kleine Dosierungen, daß eine toxische Wirkung nicht zu befürchten ist. Seine etwa dreijährigen Erfahrungen mit Actinomycin C hat SCHULTE dahingehend zusammengefaßt, daß das Präparat die Hodgkinsche Krankheit eindeutig auf dem Blutwege beeinflußt und in nicht zu fortgeschrittenen Fällen sämtliche Krankheitsherde beseitigen kann. SCHULTE hat aber auch sehr nachdrücklich darauf hingewiesen, daß man in der Bewertung neuer cytostatischer Mittel nicht zurückhaltend genug sein kann und daß Anfangserfolge nicht zu vorzeitigem Optimismus verleiten dürfen.

Nicht alle Lymphogranulomatosefälle sprechen auf Actinomycin C an, und nicht alle Fälle, die mit Actinomycin C behandelt wurden, sind rezidivfrei geblieben. Bemerkenswert ist aber, daß Rezidive auf eine erneute Behandlung mit Actinomycin C wiederum günstig reagieren. Ein endgültiges Urteil über die Wirkung des Actinomycins C bei Lymphogranulomatose kann erst nach Vorliegen eines größeren Beobachtungsmaterials abgegeben werden.

Die bisher mit Actinomycin C erzielten Ergebnisse zeigen, daß es im Prinzip möglich ist, mit Stoffwechselprodukten von Mikroorganismen im Tierversuch das Wachstum von Impftumoren zu verhindern und in der Klinik die Lymphogranulomatose günstig zu beeinflussen. Das berechtigt zu der Hoffnung, daß man bei weiteren Untersuchungen vielleicht Inhaltsstoffe von Mikroorganismen finden wird, die sich zur Chemotherapie der Krebserkrankungen verwenden lassen.

Die Arbeiten, von denen bisher die Rede war, drehten sich alle darum, den Anwendungsbereich der Antibiotica zu erweitern. Wie steht es aber mit neu aufgefundenen Antibiotica, deren Wirkungsbereich dem der schon bekannten und bewährten gleich oder sogar weniger breit ist? Bisher ist man häufig der Meinung gewesen, daß solche Antibiotica praktisch uninteressant sind. Gewiß ist ein neues Antibioticum mit einem schmalen Wirkungsspektrum oder eins, das nur äußerlich anwendbar ist, einem Breitspektrum-Antibioticum, wie etwa dem Terramycin, in mancher Hinsicht unterlegen. Deswegen braucht es aber praktisch noch nicht bedeutungslos zu sein. Und zwar aus folgenden Gründen nicht:

Bei jedem Antibioticum besteht ebenso wie bei jedem Chemothapeuticum die Möglichkeit, daß Krankheitserreger, die zunächst gegen den betreffenden Stoff empfindlich sind, mit der Zeit gegen ihn widerstandsfähig (resistant) werden. Diese Gefahr des Resistantwerdens darf nicht überschätzt, sie darf aber auch nicht unterschätzt werden. Tritt im Laufe der Zeit bei bestimmten Krankheitserregern Resistenz gegen ein Antibioticum ein, dann ist es von großer Wichtigkeit, andere Antibiotica in Reserve zu haben, gegen die eine Resistenz des betreffenden Erregers noch nicht vorhanden ist. Für ein bestimmtes Antibioticum noch mehrere andere mit dem gleichen oder einem etwas engeren Wirkungsspektrum als Ersatz zur Hand zu haben, kann nur nützlich sein.

Das gleiche gilt für die Allergieerscheinungen, die nach häufiger Anwendung eines bestimmten Antibioticums auftreten können. Ist ein Patient z. B. gegen Penicillin allergisch geworden, so kann für ihn ein anderes Antibioticum, selbst wenn dessen Wirkungsspektrum schmäler ist, von erheblichem Nutzen sein.

Die ersten großen Erfolge mit Penicillin haben vielfach zu der Meinung geführt, am besten wäre es, eine Art Universal-Antibioticum zur Verfügung zu haben, mit dem möglichst alle pathogenen Mikroorganismen erfassen kann. Ein solches Mittel gibt es nicht und wird es

auch nicht geben. Aber man kann sich diesem Ideal ein wenig nähern, wenn man zwei Antibiotica mit verschiedenem Wirkungsspektrum mit einander kombiniert. Dabei ergibt sich u. U. ein synergistischer Effekt, d. h. die Komponenten des Präparates steigern sich gegenseitig in ihrer antibiotischen Wirksamkeit. Solche Präparate haben sich vielfach bewährt. Bei allen Bestrebungen, den Wirkungsbereich von Antibiotica-präparaten zu verbreitern, darf aber folgendes nicht außer acht gelassen werden:

Mit einem Breitspektrumpräparat trifft man nicht nur die Erreger der zu bekämpfenden Infektionskrankheit, sondern auch die gutartige Mikrobenflora des Verdauungstraktes und der mit der Außenwelt in Verbindung stehenden Körperhöhlen, wie etwa der Mundhöhle. Je radikaler man diese gutartige Mikrobenflora zusammen mit dem Erreger vernichtet, um so größer ist die Gefahr, daß durch eine Störung des normalen mikrobiologischen Gleichgewichtes sich unerwünschte Mikroben, z. B. Pilze, ausbreiten und damit zu Komplikationen führen.

PAUL EHRLICH, der Begründer der modernen Chemotherapie, hat einmal gesagt, daß der Chemotherapeut bei der Bekämpfung der Infektionskrankheiten lernen müsse, chemisch zu zielen, d. h. seine chemischen Verbindungen so aufzubauen, daß sie nur den Erreger treffen, die Zellen des menschlichen Körpers dagegen unangetastet lassen. In Zukunft wird es sich darum handeln, dieses Zielen noch weiter zu verfeinern; und zwar dadurch, daß man nur auf den Erreger der Infektion zielt, nicht aber auf die gutartigen Mikroben des menschlichen Organismus. Ferner wird mehr als bisher darauf zu achten sein, daß bei diesem Zielen die jeweils am besten geeignete Waffe verwendet wird. So kann z. B. eine Hautinfektion wirkungsvoll mit einem Antibioticum bekämpft werden, das für innerliche Anwendung unbrauchbar ist, mit einem Mittel also, das eine beschränkte, aber für den vorliegenden Zweck völlig genügende Reichweite hat. Man vermeidet auf diese Weise, daß eine Allergie gegen ein anderes, weiterreichendes Antibioticum eintreten kann, und spart dieses weiterreichende Antibioticum für andere Fälle auf. In den bisher bekannten Antibiotica stehen uns Waffen verschiedener Reichweite zur Verfügung. Diese Reichweite den jeweiligen Erfordernissen möglichst eng anzupassen wird eine wichtige Aufgabe der Zukunft sein. Bei ihrer Lösung werden auch die Antibiotica mit schmalem Wirkungsspektrum eine Rolle spielen, eine Rolle, die um so wichtiger wird, je mehr sich die Erkenntnis durchsetzt, daß es bei mikrobiellen Infektionen ratsam ist, nicht in jedem Fall gleich das schwerste Geschütz aufzufahren.

Zum Schluß soll noch ganz kurz auf die Rolle der Mikroorganismen als Arzneimittellieferanten hingewiesen werden. Betrachtet man die Konstitutionsformeln der vielen bisher aus Mikroorganismen isolierten Antibiotica, einerlei, ob sie praktisch brauchbar sind oder nicht, so erkennt man, daß sie fast durchwegs Verbindungstypen angehören, die bei höheren Pflanzen und Tieren nicht anzutreffen sind. Man kann sich des Eindruckes nicht erwehren, daß die Mikroorganismen über andere und vielleicht vielseitigere chemische Synthesewege verfügen als die höheren

Pflanzen und Tiere. Aus Pflanzen und Tieren hat man im Laufe der Zeit eine große Zahl medizinisch wertvoller Stoffe isoliert, z. B. Chinin, Morphin, Atropin, Vitamine und Hormone. Alle diese Naturstoffe sind rein empirisch gefunden worden. Selbst primitive Völkerstämme, die kaum bis zehn zählen können, haben im Laufe der Zeit aus den Pflanzen ihrer Umgebung alle die herausgefunden, mit der ~~er~~ man sich berauschen oder seine Feinde vergiften kann. Und zwar dadurch, daß irgendwer sie irgendwann einmal in den Mund gesteckt hat. Diese Empirie fehlt uns bei den Mikroorganismen. Ihre Inhaltsstoffe sind bisher erst recht einseitig untersucht worden, nämlich so gut wie ausschließlich hinsichtlich ihrer antibiotischen Wirksamkeit. Es wird eine wichtige Aufgabe der Zukunft sein, die Untersuchung der mikrobiellen Inhaltsstoffe in pharmakologischer Hinsicht zu erweitern. Denn warum sollten die Mikroorganismen, die Nitro- und Azoverbindungen synthetisieren und beim Schmelzpunkt explodierende Polyacetylene aufbauen können, nicht auch in der Lage sein, Verbindungen zu erzeugen, die sich als Herzmittel, Rheumamittel, Spasmolytica usw. verwenden lassen? In der Unterwelt der Mikroorganismen steht uns ein chemisches Reservoir zur Verfügung, das noch bei weitem nicht ausgenutzt ist, ein Reservoir, das im Bedarfsfall dank der heutigen Submers-Kulturverfahren jederzeit in fabrikmäßiger Maßstab nutzbar gemacht werden kann, unabhängig von Klima, Regen und Sonnenschein und erheblich schneller als bei den höheren Pflanzen. Ein weites Arbeitsgebiet liegt hier vor uns, in das wir vorläufig nur die ersten Schritte getan haben.