

Fritz Mietzsch: Zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionskrankheiten.

Vorgetragen in d. Sitzung d. Deutschen Chemischen Gesellschaft am 8. Nov. 1937.]
(Eingegangen am 22. November 1937.)

Wenn ich heute die Ehre habe, vor Ihnen über die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen zu sprechen, so möchte ich eingangs bemerken, daß ich hier über die Ergebnisse einer langjährigen Gemeinschaftsarbeit vortrage, die mich auf chemischem Gebiete mit meinem Kollegen, Hrn. Dr. Klarer, verbindet. Die tierexperimentellen Untersuchungen, die mit unsern Präparaten durchgeführt wurden, sind Hrn. Prof. Domagk, dem Leiter des Elberfelder Pathologischen Laboratoriums, zu verdanken. Wir sind Hrn. Prof. Hörlein, dem Leiter des Werkes Elberfeld der I.-G. Farbenindustrie A.-G., zu Dank verpflichtet, der uns das Arbeiten auf diesem Gebiete in großzügiger Weise ermöglicht hat.

In einem vorzugsweise chemisch orientierten Vortrag über unser Arbeitsgebiet kann ich nicht über grundsätzlich neue chemische Reaktionen oder über komplizierte chemische Konstitutionsaufklärungen berichten, wie sie in letzter Zeit an dieser Stelle vorgetragen worden sind. Die Verbindungen, über die ich sprechen werde, bieten chemisch gesehen nichts prinzipiell Neues und sind sogar zum Teil bekannt. Interessant sind nur ihre therapeutischen Verwendungsmöglichkeiten und die Beziehungen zwischen ihrer medizinischen Anwendbarkeit und ihrer chemischen Zusammensetzung, die sich beim Anwachsen des untersuchten Materials immer deutlicher abzeichnen.

Der Weg unserer chemischen Forschungen ist, kurz gekennzeichnet, von kompliziert aufgebauten Verbindungen ausgegangen und hat zunächst zu immer einfacheren geführt. In neuerer Zeit wendet er sich, der therapeutischen Entwicklung folgend, wieder komplizierteren Substanzen zu. Diese therapeutische Entwicklung hat auch verschiedene Phasen durchgemacht: Sie begann mit der Bekämpfung der Streptokokken-Infektionen und dehnte ihr Wirkungsfeld immer mehr und mehr auf eine Vielheit von bakteriellen Infektionen aus. Medizinisch und chemisch gesehen gleichermaßen interessant ist die Wandlung der Anschauungen, die sich über die Wirkungsweise der neuen Heilmittel gebildet haben.

Ich möchte daher, wenn ich Ihnen einen kurzen Abriss geben soll — soweit dies bei einem gänzlich im Fluß befindlichen Arbeitsgebiet möglich ist — zunächst die wichtigsten Punkte der chemischen Entwicklung kennzeichnen, und dabei auch näher auf die Beiträge ausländischer Forscher eingehen. Im zweiten Teil möchte ich Ihnen ein Bild von der Entwicklung der therapeutischen Anwendung geben und im dritten Abschnitt schließlich auf den Wirkungsmechanismus eingehen, wobei auch die Untersuchungen über Verteilung und Ausscheidung eine Rolle spielen werden.

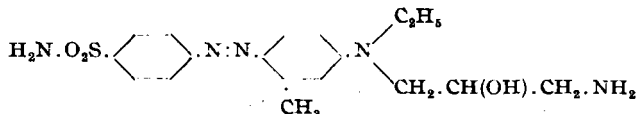
Schon bei den Arbeiten über Chemotherapeutika gegen Malaria, insbesondere beim Atebrin, war es klar geworden, wie in einem zur chemotherapeutischen Wirkung befähigten Verbindungstyp diese guten Eigenschaften durch die richtigen, am rechten Platz stehenden Substituenten bis zur praktischen Verwertbarkeit gesteigert werden können. Um zu neuen Erkenntnissen auf bisher der Chemotherapie noch nicht erschlossenen Gebieten zu gelangen, mußte deshalb, ähnlich wie bei der Malaria am Acridinskelett, an einem möglichst geeigneten Modell Art und Stellung von Substituenten erprobt werden. Während die Acridinverbindungen im allgemeinen ziemlich kom-

pliziert und in vielen Fällen nicht ohne weiteres aufzubauen waren, ließen als Modell die Azoverbindungen auf Grund ihrer leichten Bildungsweise und ihrer großen Kombinationsmöglichkeiten einen rascheren und umfassenderen Überblick erhoffen. Die Azoverbindung als Träger chemotherapeutischer Wirkungen erschien nicht aussichtslos, da schon früher Verbindungen dieser Art in dieser Richtung gewirkt hatten. So sind Trypanrot und Trypanblau die ersten gegen Trypanosomeninfektionen verwendeten Chemotherapeutika, die in der Weiterentwicklung zu dem farblosen Germanin geführt haben. Auf die Ära der sauren Azoverbindungen folgten in der Therapie die basischen Azoverbindungen. Zuerst untersuchte Eisenberg das 2,4-Diamino-azobenzol oder Chrysoidin und erkannte dessen baktericide Eigenschaften *in vitro*. Leider wirkte die Substanz aber nicht im lebenden Organismus. Schon er mußte also die Erfahrung machen, daß *in vitro*- und *vivo*-Wirkungen keinesfalls immer parallel gehen. Weitere basische Azoverbindungen, die Bedeutung erlangt haben, sind das von Tschitschibabin und Seide dargestellte und von Ostromislensky in die Therapie eingeführte Phenylazo-diaminopyridin, das von Dohrn und Diedrichs synthetisierte Butoxyipyridyl-azo-diaminopyridin und das von Ostromislensky empfohlene 4'-Äthoxy-2,4-diamino-azobenzol, Verbindungen, die sämtlich als Harn- und Blasendesinfektionsmittel in die Therapie Eingang gefunden haben.

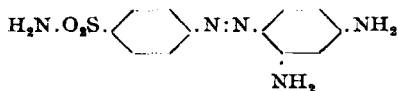
Beim systematischen Studium der Azoverbindungen gelangten wir bald, besonders bei einer größeren Reihe von Azoverbindungen, die eine durch einen basischen Rest alkylierte Aminogruppe besaßen, zu interessanten chemotherapeutischen Wirkungen bei der Trypanosomeninfektion der Maus (nach Versuchen von Kikuth) und zu bemerkenswerten Desinfektionswerten *in vitro* (Wesenberg, Domagk), aber die Wirkung gegen Bakterien am lebenden Tier war damit nicht zu erreichen. Für die weitere Entwicklung waren zwei Gesichtspunkte ausschlaggebend: die Beurteilung der Präparate nur nach dem Tierversuch und die Anwendung der Sulfonsäureamidgruppe in *para*-Stellung als typischen Substituenten.

Die Sulfonamidgruppe als charakteristischer Substituent war nach dem damaligen Stand unsrer Kenntnisse zur Erreichung chemotherapeutischer Wirkungen nicht benutzt worden. Trotzdem erschien ihre Anwendung nicht aussichtslos, da aus der Farbenchemie durch die Arbeiten von Hörlein, Dressel und Kothe bekannt war, daß durch Einführung einer Sulfonamidgruppe in saure Wollfarbstoffe verschiedene wichtige färberische Eigenschaften, wie Wasch-, Walk- und Lichtechtheit günstig beeinflußt wurden. In therapeutischer Richtung waren diese Verbindungen nicht untersucht worden.

Bei der Einführung der Sulfonamidgruppe in die *para*-Stellung zur Azo-Gruppe stießen wir nun zum ersten Male auf Verbindungen, die im Gegensatz zu den bisherigen bei der Streptokokkeninfektion der Maus eine spezifische Wirkung aufwiesen. Dabei zeigten Verbindungen wie:

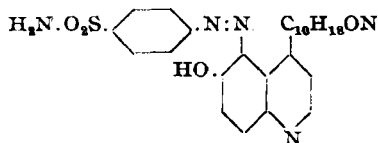


neben der *vivo*-Wirkung eine den vorausgegangenen Verbindungen ähnliche starke Wirkung *in vitro*. Das bald darauf folgende, vergleichsweise viel einfacher gebaute Prontosil (rubrum)



zeigte eine noch wesentlich bessere Wirkung am lebenden Tier, aber fast überhaupt keine Wirkung mehr im Kulturversuch. Damit war mit aller Deutlichkeit klar geworden, daß vivo- und vitro-Wirkung unabhängig voneinander in beiden Richtungen sind.

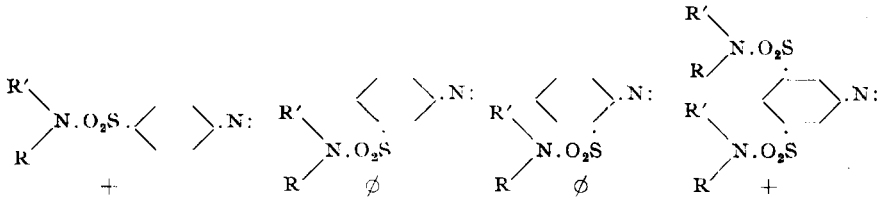
Das zum Aufbau der genannten Verbindungen notwendige Zwischenprodukt, das 4-Amino-benzolsulfonamid, $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{O}_2\text{S}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}_2$ (*p*), das später selbst als Prontosil album in den Handel gekommen ist, weil es als solches schon eine spezifische Wirksamkeit gegen Streptokokkeninfektionen besitzt, ist zuerst von Gelmo im Jahre 1908 beschrieben worden. Diese Arbeit war rein wissenschaftlicher Art und ohne therapeutische Problemstellung. Hr. Prof. Binz hat kürzlich an dieser Stelle Einzelheiten über die Entstehungsgeschichte dieser Verbindung mitgeteilt¹⁾, die uns sehr interessiert haben. Zur Herstellung von Azoverbindungen ist das 4-Amino-benzolsulfonamid vor unsern Arbeiten in der Literatur nicht benutzt worden. Nur Jacobs und Heidelberger versuchten, die dem Chinin und seinen Verwandten inwohnenden bactericiden Eigenschaften durch Einführung einer Azogruppe in 5-Stellung des Chinolinkerns zu verstärken, und kuppelten zu diesem Zwecke das entmethylierte Dihydrochinin, das Dihydrocuprein, mit zahlreichen aromatischen Aminen, unter anderem auch mit 4-Amino-benzolsulfonamid zu:



Sie teilen am Schluß der Arbeit mit, daß verschiedene, nicht näher bezeichnete Azoverbindungen eine gute Desinfektionswirkung *in vitro* gezeigt hätten, und kündigen darüber eine Veröffentlichung ihrer Mitarbeiterin Wollstein an. Diese Arbeit ist aber, wie uns mitgeteilt wurde, bisher nicht erschienen. Wir haben von der Veröffentlichung von Jacobs und Heidelberger erst lange nach der Auffindung des Prontosils erfahren und uns durch eigne Versuche davon überzeugt, daß die in Frage kommende Verbindung *in vivo* keine irgendwie praktisch brauchbare Wirkung zeigt. Diese Tatsache ist durch Buttle, Gray und Stephenson in England bestätigt worden.

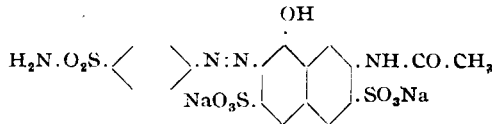
Bei der Weiterarbeit über das Prontosil hat sich gezeigt, daß bei Vorhandensein nur einer Sulfonamidgruppe diese in *para*-Stellung stehen muß. Verbindungen mit einer Sulfonamidgruppe in *meta*- oder in *ortho*-Stellung sind unbrauchbar. Verbindungen mit mehreren Sulfonamidgruppen sind wirksam, z. B. solche, in denen zwei Sulfonamidgruppen symmetrisch, also in 3.5-Stellung angeordnet sind.

¹⁾ B. 70 (A), 127 [1937].



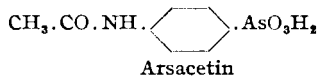
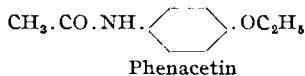
Die Sulfonamidgruppe selbst kann bis zum gewissen Grade abgewandelt sein, indem ihre Wasserstoffatome ganz oder teilweise substituiert sein können. Die Wirkung ist also z. B. nicht absolut an das Vorhandensein eines sauren, durch Alkali ersetzbaren Sulfonamid-Wasserstoffatoms gebunden. Ebenso können in den Azoverbindungen die Kupplungskomponenten in verschiedener Weise variiert werden, wie dies in unsern Patenten näher beschrieben ist.

Das Prontosil kam zuerst in Form seines salzsauren Salzes in Tabletten in den Handel, später in Form der in Wasser fast unlöslichen freien Base. Zur Erzielung eines sehr leichtlöslichen, neutral reagierenden, zur Injektion geeigneten Präparates wurde versucht, Salze saurer Abkömmlinge herzustellen. Im allgemeinen ist man ja von therapeutisch wirksamen Basen gewöhnt, daß sie durch Einführung wasserlöslich machender saurer Gruppen unwirksam werden, wie das z. B. beim Chinin der Fall ist. In unserm Falle zeigte sich aber, daß auch saure Sulfonamid-Azoverbindungen gegen Streptokokkeninfektionen wirksam sind, sofern man nur die löslichmachende Sulfonsäure- oder Carbonsäuregruppe bzw. -gruppen nicht in den sulfonamidhaltigen, sondern in den sulfonamidfreien Kern einführt. So entstand das Prontosil soluble:

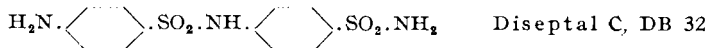
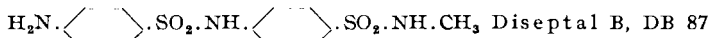
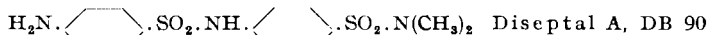


Bei Vergleich seiner Konstitutionsformel mit der des Prontosil rubrum zeigt sich, daß das einzig Gemeinsame dieses sauren und des basischen Farbstoffes die Sulfonamidgruppe ist, die in *para*-Stellung zur Azogruppe steht. Man mußte also die Annahme machen, daß die Verteilung im menschlichen Körper etwa die gleiche ist, und daß die Sulfonamidgruppe der ausschlaggebende Faktor in der Wirksamkeit der Verbindungen ist. Was die Verteilung im lebenden Organismus anbelangt, so konnte Hecht im pharmakologischen Laboratorium in Elberfeld für die saure und für die basische Verbindung den gleichen elektrophoretischen Wanderungssinn bei Gegenwart von Serum-eiweißstoffen nachweisen. Die zweite Tatsache, nämlich die Notwendigkeit der Sulfonamidgruppe in *para*-Stellung, mußte logischerweise zur Untersuchung von Sulfonamidverbindungen aus der Benzol-, Naphthalin-, Chinolin-, Acridin-Reihe, von Sulfonamid-Derivaten des Diphenyläthers, Diphenylamins, der Azomethinverbindungen usw. führen. Dabei zeigte es sich, daß die Wirksamkeit gegen Streptokokkeninfektionen, wie sie vom Prontosil rubrum, Prontosil soluble und Prontosil album, $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\cdot\text{NH}_2(p)$, entfaltet wird, ziemlich selten übertroffen wird. So hat z. B. die Acetylverbindung

$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2$ (*p*), die in Analogie zu andern therapeutisch verwendeten *p*-substituierten Aminobenzolderivaten steht,



eine sehr stark herabgeminderte Wirksamkeit gegen Streptokokkeninfektionen. Erst dadurch, daß man zu komplizierteren Acylresten in der aromatischen Aminogruppe überging, wurden Verbindungen aufgefunden, die wieder eine den Prontosilpräparaten gleichwertige Streptokokkenwirkung erreichen und überdies noch andere, im 4-Amino-benzolsulfonamid schlummernde therapeutische Eigenschaften gegenüber anderen bakteriellen Infektionen in gesteigertem Maße entfalten. Mit andern Worten: Der Streukegel der antibakteriellen Wirkung, der beim 4-Amino-benzolsulfonamid im wesentlichen gegen Streptokokken gerichtet ist, wird erweitert, so daß man nun auch andere Infektionen mit besserem Erfolg bekämpfen und ferner vorwiegend aus Streptokokken bestehende Mischinfektionen auf breiterer Basis erfassen kann. Unter diesen komplizierteren Acylverbindungen möchte ich hier Oxy- und Aminoacylverbindungen nennen, in denen der Acylrest durch aliphatische und aromatische Sulfonsäure- bzw. Carbonsäure-Reste gebildet wird. Von besonderem Wert haben sich Aminoacylverbindungen gezeigt, in denen der Acylrest durch eine aromatische Sulfonsäure dargestellt wird. Aus diesem Grunde sind die drei Verbindungen:



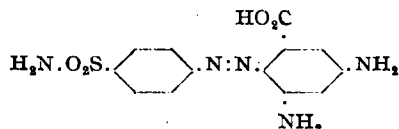
in den beiden letzten Jahren umfassend in deutschen Kliniken geprüft worden. Die erstgenannte Verbindung, Disseptal A, hat inzwischen unter dem Namen „Uliron“ Eingang in den Arzneischatz gefunden. Alle drei Verbindungen zeigen eine gute Wirkung gegen Streptokokken; gegenüber anderen bakteriellen Infektionen zeigen sie gewisse Verschiedenheiten, so daß man in bezug auf fehlende, teilweise und vollständige Alkylierung an ähnliche Verhältnisse bei den Phenylalkylamin-Basen Hordenin, Adrenalin und Ephedrin erinnert wird.

Darüber hinaus haben wir feststellen können, daß die guten antibakteriellen Wirkungen nicht einzig an eine Sulfonamidgruppe in einem Benzolring in *para*-Stellung zu einer Azo-, Amino- und Acylamino-Gruppe gebunden sind. Schon bei unseren ersten Versuchen am Modell der Azoverbindungen haben wir beobachtet, daß auch andere Oxydationsstufen des Schwefels, z. B. Alkylsulfongruppen, gewisse alkylierte Mercaptogruppen, Rhodangruppen u. a. eine, wenn auch quantitativ durchschnittlich geringere antibakterielle Wirkung zeigen. Ähnlich sind die auf der Gegenseite stehenden Gruppen nicht auf Azo-, Amino- und Acylamino-Gruppen beschränkt, vielmehr entfalten auch andere stickstoffhaltige Gruppen, wie z. B. die Nitrogruppe,

$O_2N.C_6H_4.SO_2.NH_2(p)$, qualitativ ähnliche Wirkungen, wenn sie auch gleichzeitig durchschnittlich erhöhte Giftigkeit aufweisen. Unwirksam haben sich dagegen Oxy- und Alkoxybenzolsulfonamide gezeigt. Man kann also heute zusammenfassend sagen, daß im allgemeinen Verbindungen, die an einem aromatischen Ring eine schwefelhaltige Gruppe und in *para*-Stellung dazu eine stickstoffhaltige Gruppe enthalten, chemotherapeutische Wirkungen gegen Bakterien entfalten können. Innerhalb dieses großen Rahmens müssen dann, allerdings unter Umständen in sehr mühevoller Kleinarbeit, für die einzelnen Bakterientypen die optimalen Verbindungen herausgesucht werden.

Über die tierexperimentellen Ergebnisse mit dem Prontosil hat Domagk zuerst im Jahre 1935 berichtet. Daran schloß sich die Veröffentlichung der in einer mehrjährigen klinischen Prüfung gewonnenen Erfahrungen durch eine große Zahl namhafter deutscher Mediziner, wie Klee und Römer, Schreus, Gmelin, Anselm, Grütz, Veil, Püschel, Gantenberg, Imhäuser, Schranz, Scherber, Recknagel, Bingold, Fuge, Schmidt, Scheurer. Die tierexperimentellen Befunde haben ihre Bestätigung durch Bürgers gefunden.

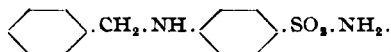
Das Interesse, das den neuen Heilmitteln von seiten des Auslandes entgegengebracht wurde, war überraschend groß. Schon wenige Monate nach den deutschen Veröffentlichungen erschienen im Sommer 1935 die ersten Arbeiten französischer Forscher. Levaditi und Vaisman vom Institut Alfred Fournier in Paris bestätigten die von Domagk erhobenen Befunde im Tierversuch und erkannten die Bedeutung dieser Feststellungen an. Die zu ihren Versuchen verwendeten Präparate, nämlich das 4'-Sulfonamid-2.4-diamino-azobenzol oder Prontosil und dessen 6-Carbonsäure,



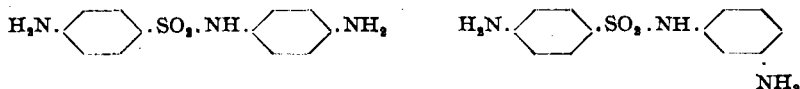
die nach den in unsern Patentschriften gegebenen Richtlinien zur Gewinnung wirksamer saurer Sulfonamidverbindungen aufgebaut ist, erhielten sie von dem französischen Chemiker Girard, der auch später selbst mit Gléy über seine Versuche berichtete.

Ebenfalls angeregt durch die deutschen Veröffentlichungen über Prontosil, aber unabhängig von unsern eigenen noch nicht publizierten Versuchen, farblose, außerhalb der Azoreihe liegende gegen Streptokokken wirksame Produkte herzustellen, begannen sich Tréfouël, Tréfouël, Nitti und Bovet im Laboratorium von Fournieu im Pasteur-Institut in Paris mit der Verwendung sulfonamidhaltiger Verbindungen als Chemotherapeutika gegen Streptokokkeninfektionen zu beschäftigen. Sie wiesen in ihren Veröffentlichungen, als erste darauf hin, daß nicht nur die sulfonamidhaltigen Azoverbindungen, sondern auch der diesen zugrunde liegende Ausgangsstoff, das 4-Amino-benzolsulfonamid, die gleiche Wirkung entfaltet. Sie bemühten sich in einer Reihe von Arbeiten, diese Wirkung durch chemische Abwandlung weiter zu steigern, kamen aber bei der Untersuchung einer recht großen Zahl von Abkömmlingen nicht über den Wert des 4-Amino-benzol-

sulfonamids hinaus. Das gleiche gilt von dem durch Goissedet, Despois, Gaillot und Mayer untersuchten 4-Benzylamino-benzolsulfonamid:



In England wurden die Prontosilpräparate im Anschluß an einen Vortrag von Hörlein vor der Tropical Section of the Royal Society of Medicine in London im Oktober 1935 durch das Therapeutic Trials Committee in den Kliniken auf ihre Wirkung geprüft. Die positiven Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden durch Colebrook und Kenny im Juni 1936 und durch Colebrook, Buttle und O'Meara im Dezember 1936 veröffentlicht. Auch die englischen Forscher begannen sehr bald, neben den Prontosilpräparaten andere sulfonamidhaltige Verbindungen zu synthetisieren und tierexperimentell bei Streptokokken-Infektionen zu prüfen. Hierüber haben Buttle, Gray und Stephenson in zwei Arbeiten vom Juni 1936 und Mai 1937 berichtet. Die darin beschriebenen Verbindungen sind unter anderen Acylamino-benzolsulfonamide, Aminobenzolsulfon-anilide und Azomethin-Verbindungen des Aminobenzolsulfonamids. Ferner hat Whitby über zwei Diaminobenzolsulfon-anilide:

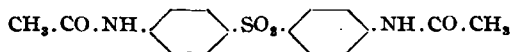


berichtet, die aber nach unsern eigenen Versuchen sicher nicht über das Prontosil album hinausgehen.

Buttle, Stephenson, Smith, Dewing und Foster fanden weiter, daß die Wirksamkeit gegen Streptokokkeninfektionen nicht auf die Sulfonamidgruppe beschränkt ist, sondern daß auch 4,4'-Dinitro-diphenylsulfon und 4,4'-Diamino-diphenylsulfon,



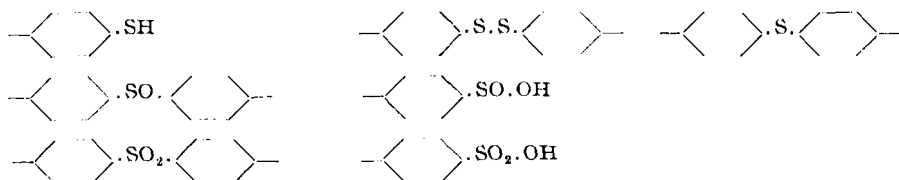
Verbindungen, die im Jahre 1908 durch Fromm und Wittmann in Freiburg i. Br. hergestellt worden waren, starke Wirkungen gegen Streptokokken entfalten. Unabhängig davon und gleichzeitig damit kamen Fournau, Tréfouël, Nitti, Bovet und Tréfouël in Frankreich zu demselben Ergebnis. In einer weiteren Veröffentlichung weisen dieselben Autoren besonders auf das 4,4'-Diacetyl-amino-diphenylsulfon hin,



eine Verbindung, die ebenfalls von Fromm und Wittmann stammt, und rühmen neben der guten Wirkung gegen Streptokokken besonders auch die überlegene Wirkung gegenüber Pneumokokken.

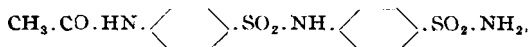
Man muß bei diesen Verbindungen, die mehrere Benzolkerne auf eine SO_2 -Gruppe tragen, und denen die entgiftende Wirkung der Sulfonamidgruppe fehlt, die freien Aminogruppen verschließen, um nicht starke Methämoglobinbildung hervorzurufen.

Zur Abrundung wurden, wiederum von Fourneau und seinen Mitarbeitern, auch Diphenyldisulfide, von denselben Autoren und von Gley und Girard Diphenylsulfide, von Gley allein Phenylsulfinsäuren und Phenylmercaptane und schließlich von Girard, Ray und Richard Diphenylsulfoxyde untersucht. Letztgenannten Verbindungen schreiben Levaditi und Vaisman besonders gute Eigenschaften gegenüber Gonokokkeninfektionen zu. Alle diese Arbeiten zusammengenommen, ist also fast lückenlos die Reihe der verschiedenen Oxydationsstufen des Schwefels zur Untersuchung herangezogen worden:



Auf der andern Seite versuchten die französischen Forscher Mayer und Oechslin eine ähnliche Reihe der Oxydationsstufen für die zur schwefelhaltigen Gruppe *para*-ständige stickstoffhaltige Gruppe aufzustellen. Sie prüften *p*-Nitro-, Nitroso-, Hydroxylamino-, Azoxy- und Hydrazobenzolsulfonamide und wiesen auf die gute Wirkung des *p*-Nitro-benzolsulfonamids und besonders des *p*-Hydroxylamino-benzolsulfonamids hin.

Später als in England erregten in Amerika die Prontosilpräparate Interesse. Zuerst beschäftigten sich dort Long und Bliss, die auf der Londoner Mikrobiologentagung im Juli 1936 durch Colebrook die englischen Ergebnisse kennengelernt hatten, mit der klinischen Nachprüfung der Befunde in Amerika. Ihre erste Arbeit erschien im Januar 1937, eine Arbeit von Mellon, Gross und Cooper im Mai 1937. Auch hier begannen sehr bald chemische und tierexperimentelle Arbeiten, besonders durch Rosenthal, Bauer und Branham, die in einer Arbeit vom Mai 1937 unter anderem auch die von uns oben als Diseptal C oder DB 32 bezeichnete Verbindung untersuchten. Sie fanden sie außer bei Streptokokkeninfektionen besonders gut wirksam bei Meningokokkeninfektionen. Um etwa die gleiche Zeit wurde dieselbe Verbindung auch in England durch Gray, Buttle und Stephenson untersucht, wobei sich die Prüfung auf Streptokokkeninfektionen beschränkte. Das Acetylderivat derselben Verbindung,



wurde schon von Fourneau, Tréfouël, Tréfouël, Nitti und Bovet in zwei Veröffentlichungen vom Mai 1936 und Januar 1937 erwähnt mit dem Bemerkung, daß es nur eine schwache Wirkung gegenüber Streptokokken besitzt.

Ich habe in meinen bisherigen Ausführungen des öfteren schon von Wirkungen gegen bakterielle Infektionen gesprochen, die nicht durch Streptokokken bedingt sind. Bei näherer Betrachtung erkennen wir eine rasche Entwicklung des medizinischen Anwendungsbereichs, die durch den Ausbau der tierexperimentellen Testmethoden auf der einen Seite und durch umfangreiche klinische Versuche auf der andern Seite gefördert worden ist.

Der klassische Testversuch, mit dessen Hilfe der Wert der Prontosilpräparate erkannt worden ist, war die Streptokokkeninfektion der

Maus. Zur Infektion wurde von Domagk ein Stamm hämolytischer Streptokokken verwendet, der von einer schweren menschlichen Infektion herrührte. Die Tiere wurden mit der 10- bis 100-fachen tödlichen Dosis infiziert. Bei peroraler und subcutaner Darreichung zeigten die drei Prontosilpräparate ungefähr den gleichen chemotherapeutischen Index von 1:20 gegenüber einer normal angegangenen Infektion. Zu denselben Ergebnissen gelangt man auch bei Anwendung der jüngsten Vertreter der Sulfonamidpräparate, des Ulirons und der ihm verwandten Verbindungen DB 87 und DB 32. Bei parenteraler Darreichung hat sich besonders das Prontosil solubile ausgezeichnet. Bei der Streptokokkeninfektion des Kaninchens konnte Domagk ebenfalls gute Ergebnisse erzielen. Die oben genannten deutschen Kliniker haben damit übereinstimmend die Wirksamkeit der neuen Heilmittel bei den Streptokokkeninfektionen des Menschen feststellen können. Diese Wirksamkeit richtet sich vor allem gegen das durch hämolytische Streptokokken verursachte Erysipel, gegen Streptokokken-Angina und gegen Puerperalsepsis, während sie bei der durch den Streptococcus viridans hervorgerufenen Endocarditis geringer war. Die außerordentlich prompte Wirkung gegen das meist mit großer Stärke einsetzende Erysipel hat auch im Auslande, z. B. in Frankreich durch Mayer und Huguenin, in England durch Snodgrass und Anderson (an der Hand von 312 Fällen), in Amerika durch Long und Bliss ihre Bestätigung gefunden. Besondere Verdienste um die Behandlung des Puerperalfiebers haben sich neben den deutschen Klinikern englische Forscher erworben, wie z. B. Colebrook und Kenny, die auf Grund organisatorischer Maßnahmen in der Behandlung des Kindbettfiebers in England den Wert der neuen Heilmittel an einem großen Krankematerial statistisch nachweisen und die seit Jahren üblichen Mortalitätsziffern bei den aus ganz London stammenden schweren Fällen von Kindbettfieber auf den vierten bis fünften Teil herabdrücken konnten. Was das bedeutet, läßt sich daraus ersehen, daß in zivilisierten Ländern durchschnittlich für die Mütter von 1000 Geburten zwei tödlich infolge Kindbettfiebers verlaufen.

Vergleichsweise viel bessere Erfolge, als man nach den Tierversuchen erwarten konnte, haben die Prontosilpräparate bei Coli-Infektionen der menschlichen Harnwege gezeigt. Hier haben sich sowohl Blasenentzündung oder Cystitis wie Nierenbeckenentzündung oder Pyelitis, die im wesentlichen auf Coliinfektionen beruhen, mit besonderem Erfolg behandeln lassen, wofür in Deutschland zuerst Temming, Pernice, Klein, Maraun, Gigon, Klöse, Unshelm, Opitz, Meissner und Weiser berichteten.

Die Beeinflussung von Meningokokkeninfektionen wurde zuerst von den Engländern tierexperimentell geprüft. Es gelang Proom in Zusammenarbeit mit Buttle, Gray und Stephenson, Mäuse durch gleichzeitige Gabe von Mucin gegen die im allgemeinen für Mäuse apathogenen Meningokokken empfindlich zu machen und dann mit Prontosil album zu heilen. Levaditi und Vaisman wandten zu demselben Zwecke und mit gleichem Erfolg Prontosil rubrum und album an, während Rosenthal, Bauer und Branham unter anderem auch die dem Uliron nahestehende Verbindung DB 32 untersuchten und diese dem Prontosil album wesentlich überlegen fanden. In Übereinstimmung damit sind auch bei menschlichen Meningokokkeninfektionen verschiedentlich Erfolge berichtet worden. Interessant für diese Infektion ist die Feststellung, daß erhebliche Mengen der

Präparate die Blut-Liquor-Schranke überschreiten und in die Rückenmarksflüssigkeit übertreten, wie man beim Prontosil rubrum und solubile durch die Färbung, bei Prontosil album und Uliron durch Diazotierung und Azokupplung erkennen kann.

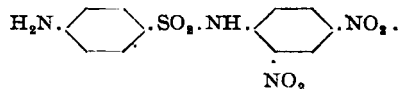
Bei Pneumokokkeninfektionen spielt der jeweils vorhandene Bakterien-Typus eine große Rolle. Schon durch die ersten Versuche von Domagk wurde festgestellt, daß bei Mäuseversuchen unter den meist vorkommenden Typen I, II und III der den Streptokokken morphologisch am nächsten stehende Typ III oder *P. mucosus* am besten durch Prontosilpräparate zu beeinflussen sei. Die amerikanischen Forscher wandten an Stelle der Mäuse zum Teil auch Ratten als Versuchstiere an, da sie an der Ratte eine der menschlichen Pneumokokkeninfektion verwandtere Infektion zu erzeugen glaubten. Zwei voneinander unabhängig arbeitende Gruppen: Rosenthal, Bauer und Branham auf der einen Seite, und Gross und Cooper auf der andern Seite, heben besonders die gute Wirkung des Prontosil album hervor. Die Franzosen Fourneau, Tréfouël, Nitti und Bovet stellen die außerordentlich gute Wirkung des 4.4'-Diacetyl-amino-diphenylsulfons gegen die Pneumokokkeninfektion der Maus heraus, die sich mit großer Regelmäßigkeit und gegenüber allen Typen zeigen soll.

Drei andere Infektionsgruppen scheinen uns durch die neuere Entwicklung der Disulfonamid-Verbindungen der chemotherapeutischen Beeinflussung wesentlich zugänglicher gemacht zu werden: die Staphylokokken-, die Anaerobier- und die Gonokokken-Infektion.

Bei der Staphylokokkeninfektion der Maus zeigten Prontosil, Prontosil solubile und Prontosil album nur eine geringe Wirksamkeit. Besser waren schon die Ergebnisse bei der Staphylokokkeninfektion des Kaninchens, wo zum Teil sehr umfangreiche, durch die Infektion bedingte Gelenkschwellungen und Gewichtsabnahmen vollständig zum Verschwinden gebracht werden konnten. Auch beim Menschen ließen sich auf diesem Gebiete beachtliche Heilerfolge erzielen. Interessant ist es nun, daß es mit dem Uliron gelungen ist, auch bei der Staphylokokkeninfektion der Maus eindeutige Wirkungen zu erzielen, und einen chemotherapeutischen Index von etwa 1:20 zu erreichen. Die verwandte Verbindung DB 87 hat sich als gleichwertig, die Verbindung DB 32 als etwas unterlegen gezeigt. Es ist zu hoffen, daß das Uliron bei Staphylokokkenerkrankungen des Menschen, besonders auch bei schweren Formen wie Osteomyelitis usw., das Prontosil an Wirkung übertrifft.

Eine Infektion, die in Friedenszeiten eine beschränkte Rolle spielt und hauptsächlich bei Unfällen in Erscheinung tritt, in Kriegszeiten aber erhöhte Bedeutung erlangt, ist der als Gasbrand, Gasödem und Gaspneumone bezeichnete Krankheitskomplex. Er wird durch anaerobe Bakterien hervorgerufen, die nur unter Sauerstoffabschluß gedeihen und daher nur in geschädigten Zellen wachsen können, wo sie keine Sauerstoffzufuhr mehr erhalten. Ihre Sporen sind dagegen sehr widerstandsfähig und finden sich in der ganzen Natur verbreitet. Die für den Menschen gefährlichsten sind der Fraenkel-Welch-Bacillus, der Novy-Bacillus, der Pararauschbrand-Bacillus und der Bacillus histolyticus. Die Bekämpfung dieser Infektion war bisher nur der Serumtherapie vorbehalten, wobei der Erfolg dieser Behandlung entscheidend von ihrem frühzeitigen Beginn abhing. Es ist Domagk gelungen, bei Mäusen eine Pararauschbrand-Infektion zu setzen, die in etwa

24 Stdn. zum Tode führt. Prontosil album zeigte dieser Infektion gegenüber keine Wirksamkeit. Die erste Verbindung, die merklich wirksam war, war das 4-Aminobenzol-sulfonsäure-2,4-dinitranilid:



Dieses wird aber, sowohl was Verträglichkeit als auch Wirksamkeit betrifft, ganz wesentlich übertroffen durch das Uliron und seine Verwandten, von denen das DB 87 ihm in dieser Beziehung als gleichwertig, das DB 32 etwas unterlegen anzusehen ist. Auch bei Fraenkel-Welch-infizierten Meer-schweinchen und Mäusen kann bisweilen mit diesen Verbindungen eine Wirkung beobachtet werden, wenn auch nicht so spezifisch wie beim Para-rauschbrand. Hinzuzufügen ist noch, daß aus amerikanischen Kliniken in allerjüngster Zeit über einzelne Fälle von Gasbrand berichtet wird, die mit Prontosil album behandelt worden sind.

Diejenige Indikation, bei der mit den neuen Disulfonamidverbindungen die praktisch bedeutsamsten Fortschritte erzielt werden können, scheint uns die Gonokokkeninfektion zu sein. Schon in den ersten Veröffentlichungen über Prontosil rubrum hat Schreus darauf hingewiesen, daß dieses Präparat bei männlicher Gonorrhoe im allgemeinen versage, aber bei Adnex-Erkrankungen, die als Komplikationen bei weiblicher Gonorrhoe auftreten, Erfolge gezeigt habe. Die Untersuchungen von Linser bei männlicher Gonorrhoe ergaben eine Reihe von Versagern neben einzelnen günstigen Befunden. Mehrfach wurden typische Degenerationen der Gonokokken beobachtet. Es ist das Verdienst von Grütz, an den Disulfonamidpräparaten DB 87, Uliron und DB 32 eine bisher nicht bekannte Wirksamkeit gegenüber männlicher und weiblicher Gonorrhoe aufgefunden zu haben. Diese Wirkungen, über die er erstmalig im Juli 1937 vor der Rheinisch-Westfälischen Dermatologentagung berichtete, sind von Felke und Fischer weiter gesichert worden. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß die weibliche Gonorrhoe, die erfahrungsgemäß immer sehr spät zur Behandlung kommt und deren Heilungsaussichten bei den bisherigen Heilmethoden unter allen Gonokokkeninfektionen am geringsten beurteilt wurden, unter Uliron am besten und oft erstaunlich schnell anspricht. Ganz frische männliche Gonorrhoe-fälle werden im allgemeinen nicht so prompt beeinflusst, wohl aber solche männliche Gonorrhoe-fälle, deren Infektionstermin längere Zeit, etwa mehrere Wochen zurückliegt. Um die besonders gegen ältere Fälle gerichtete Wirksamkeit zu erklären, könnte man mit Felke annehmen, daß der Organismus erst einen gewissen Zustand der Heilungsbereitschaft erreichen muß, damit die Heilmittel ihre optimalen Wirkungen erzielen können. Bei einer so virulenten Infektion, wie der Streptokokkeninfektion, entwickelt der Körper im allgemeinen sehr schnell seine Abwehrkräfte, die sogleich, potenziert durch die Sulfonamidverbindungen, zur Wirkung gelangen können. Bei der wesentlich langsamer verlaufenden Gonokokkeninfektion werden dagegen die Abwehrkräfte in der Regel langsamer gebildet. Nach Fischer sind aber auch frische Fälle für die Heilung günstig zu beurteilen, wenn sich im betreffenden Blutbild eine günstige Zahl von Leukocyten und Lymphocyten befinden. Ein solches für die Behandlung günstiges Blutbild kann auch künstlich erzeugt werden, indem man durch spezifische (Gonokokken-Vaccine) oder unspezifische (Schwefel usw.) Reiz-

therapie die Leukocytenzahl und den Lymphocyten-Prozentsatz steigert. Mit diesen Erkenntnissen des Mechanismus des Heilungsvorganges fällt neues Licht auf den Wirkungsmechanismus der chemotherapeutisch aktiven Sulfonamidverbindungen überhaupt, und es werden neue Brücken geschlagen zwischen den Anschauungen der Naturheilkunde und den Denkungsweisen der schulmedizinisch eingestellten Chemotherapie.

Auch in andern Ländern bemüht man sich in neuester Zeit, die Schwefel-Stickstoff-Verbindungen zur Bekämpfung von Gonokokkeninfektionen heranzuziehen. Im September 1937 berichteten Levaditi und Vaisman, daß es ihnen, wiederum durch Sensibilisierung mit Hilfe von Mucin, gelungen sei, eine Gonokokkeninfektion bei Mäusen zu erzielen, die in 48 bis 72 Stdn. zum Tode führt. Mit Hilfe dieses Testes haben sie eine Reihe der von Girard, Ray und Richard hergestellten Diphenylsulfon- und Diphenylsulfoxyd-Verbindungen geprüft. Nach ihren Angaben scheinen sich besonders Diphenylsulfoxyd-Verbindungen zu bewähren, die in 4.4'-Stellung Amino-, Acetylamino- und Nitro-Gruppen, auch gemischt, enthalten. Beim Menschen ist in Amerika, zuerst von Dees und Colston, im größeren Stile versucht worden, das Prontosil album bei Gonorrhoe zu verwenden. Der englische Autor Anwyl-Davies konnte die von Dees und Colston für das Prontosil album erhobenen günstigen Befunde nicht bestätigen. Ihm wird aber neuerdings von Erskine, Johnson und Lloyd widersprochen. Zweifellos besitzt das Prontosil album auch schon eine gewisse Wirkung gegenüber Gonokokkeninfektionen. Die Wirksamkeit ist aber gegenüber dieser Indikation nicht so ausgeprägt wie gegenüber Streptokokkeninfektionen, und wird bei Gonokokkeninfektionen sicher durch das Uliron, DB 87 und 32 übertroffen. Die zum Ausgleich in angelsächsischen Ländern vielfach angewandte zu hohe Dosierung führt öfters zu Nebenwirkungen. Diese bestehen aus Methämoglobin-, Sulfhämoglobinbildung und Kopfschmerzen und sind im allgemeinen leichter Art. Die interessante Erscheinung der Sulfhämoglobinbildung, die sich durch Auftreten charakteristischer Banden im Blutpektrum erkennen läßt, tritt vermehrt ein, wenn gleichzeitig sulfathaltige Abführmittel, z. B. $MgSO_4$, gegeben werden. Diese Anwendung salinischer Abführmittel ist in England und Amerika sehr verbreitet; daher wurde auch dort zuerst Sulfhämoglobinbildung beobachtet; in Deutschland spielt sie praktisch keine Rolle.

Der Wirkungsmechanismus der neuen Chemotherapeutika hat viele Geister auf den Plan gerufen. Die praktische Unwirksamkeit der meisten Verbindungen gegen Bakterien in vitro, die übrigens auch für die neuen Präparate der Disulfonamidreihe zutrifft, haben Levaditi und Vaisman zur Theorie geführt, daß die Sulfonamidverbindungen die Einkapselung der Streptokokken verhindern und diese dadurch der Phagocytose, d. h. der Zerstörung durch die weißen Blutkörperchen zugänglich machen sollten. Tréfouël und seine Mitarbeiter sind auf Grund des Befundes, daß das 4-Amino-benzolsulfonamid selbst gegen Streptokokken wirksam ist, zu der Ansicht gekommen, daß das 4-Amino-benzolsulfonamid das einzig wirksame Agens sei und daß die Azoverbindungen Prontosil rubrum und Prontosil solubile nur dadurch zur Wirkung kommen, daß sie im lebenden Organismus reduktiv in 4-Amino-benzolsulfonamid aufgespalten werden. Diese These wurde unterstützt durch die Dissertation des Franzosen Kellner, der im Harn der mit Prontosil rubrum behandelten Tiere durch Diazotierung

und Kupplung mit β -Naphthol das 4-Amino-benzolsulfonamid wahrscheinlich machen konnte. Auf diesen Befunden fußend, hat der Engländer Fuller sehr sorgfältige Bestimmungen im Harn und Blut von Patienten gemacht, die mit Prontosil album und solubile behandelt worden waren. Er fand neben unverändertem Farbstoff in allen Fällen beträchtliche Mengen von 4-Amino-benzolsulfonamid und von einem Umwandlungsprodukt desselben. Dieses Umwandlungsprodukt wurde von den Amerikanern Marshall, Cutting und Emerson als das 4-Acetylamino-benzosulfonamid erkannt, wie uns aus unveröffentlichten Arbeiten des Elberfelder analytischen Laboratoriums schon bekannt war. Es ergibt sich also der in der Physiologie selten dastehende Fall, daß der Organismus in größerem Maße acetyliert. Die Fähigkeit hierzu ist bei den einzelnen Lebewesen sehr verschieden: Während das Kaninchen fast nur Acetylverbindung ausscheidet, findet man beim Hund fast nur die freie Aminoverbindung wieder. Die Maus und der Mensch zeigen gemischte Ausscheidung, wobei im Anfang die freie Aminoverbindung, später aber die Acetylverbindung überwiegt. Besonders wahrscheinlich gemacht wurde die alleinige Wirkung des abgespaltenen 4-Aminobenzolsulfonamids durch die Beobachtungen von Colebrook, Buttle und O'Meara, daß der Zusatz von Prontosil album zu einer mäßigen Anzahl von Streptokokken in Kultur und Blut baktericid wirkt, ein Zusatz von Prontosil rubrum aber ohne Einfluß ist.

Den Gedankengängen dieser Forscher wurde aber von Gley und Girard widersprochen. Nach ihren Befunden ist die bei Azoverbindungen im Harn wiedergefundene Menge 4-Amino-benzolsulfonamid viel zu gering, um die in der Praxis beobachtete durchaus äquivalente Wirkung von Prontosil album und Prontosil rubrum zu erklären. So enthält doch bei gleicher chemotherapeutischer Wirkung das Prontosil rubrum an sich schon etwa nur die Hälfte an der Aminobenzolsulfonamid-Komponente als Prontosil album, ganz abgesehen davon, daß große Mengen ungespaltenes Prontosil rubrum ausgeschieden werden, so daß also schätzungsweise nur etwa $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{6}$ der gleich wirksamen Menge Prontosil album gespalten zur Wirkung gelangen kann. Noch deutlicher wird das Bild bei der Kupplung des 4-Amino-benzolsulfonamids mit verschiedenen Kupplungskomponenten, wobei die erhaltenen Azoverbindungen bei ungefähr gleichem Gehalt an Aminobenzolsulfonamidkomponenten sehr verschiedenartig stark therapeutisch wirksam sein können.

Wir müssen uns diesen Ansichten anschließen, nachdem Domagk die von Colebrook u. a. gesehenen Unterschiede der baktericiden Wirkung von Prontosil album und rubrum an einer größeren Reihe von Streptokokkenstämmen nicht bestätigen konnte. Aber selbst wenn die Wirkung auf Abspaltung beruhen würde, so würden die Azoverbindungen doch gegenüber hämolytischen Streptokokken besonders gut zur Wirkung kommen können. Diese Streptokokken besitzen nämlich zum Teil sehr stark reduktive Eigenschaften, wie schon aus ihrer hämolytischen Wirkung, einer Reduktionswirkung auf den Blutfarbstoff, hervorgeht. Während also bei der Einnahme von Prontosil album der Körper mehr oder weniger gleichmäßig mit dem Heilmittel versorgt wird, würden die Azoverbindungen vorzugsweise an den Stellen zur Wirkung gelangen, wo der Erreger mit seinen Reduktions-eigenschaften sitzt, und zwar dort am stärksten, wo die Infektion am stärksten ist, also eine gezielte Wirkung ausüben.

Weiterhin ist bei der Fortentwicklung dieses Gebietes die Zahl der wirksamen Verbindungen, die reduktiv nicht in 4-Amino-benzolsulfonamid

gespalten werden können, immer größer geworden. So können beispielsweise das 4-Benzylamino-benzolsulfonamid und das Uliron nicht mehr reduktiv in 4-Amino-benzolsulfonamid übergeführt werden. Auch sonstige, z. B. hydrolytische Spaltung ist unwahrscheinlich, da unsere analytischen Laboratorien im Harn von Kaninchen, die mit diesen Präparaten gefüttert waren, kein Aminobenzolsulfonamid oder Acetylamino-benzolsulfonamid nachweisen konnten. Dagegen wurden im Falle des Ulirons große Mengen von Uliron und seiner Acetylverbindung aus Kaninchenharn durch Extraktion mit warmem Essigester und Umlösen krystallin isoliert. Ferner haben die englischen Forscher, die die Reduktionstheorie vertraten, selbst im 4,4'-Diamino-diphenylsulfon eine Verbindung aufgefunden, die theoretisch weder reduktiv noch hydrolytisch in 4-Amino-benzolsulfonamid überzuführen ist. Das gleiche gilt für die übrigen untersuchten Oxydationsstufen des Schwefels.

Schließlich ist durch die Arbeiten von Mayer und Oechslin die Frage aufgerollt worden, ob nicht oxydative Vorgänge an der stickstoffhaltigen Gruppe erst zu den eigentlich wirksamen Stoffen führen. Diese Autoren vermuten, daß, genau wie in der Arsenreihe, wo nicht das Arsin $-\text{AsH}_3$, oder die Arsinsäure $-\text{AsO}_3\text{H}_2$, sondern das dazwischen liegende Arsinoxid $-\text{AsO}$ das eigentliche parasitotrope Prinzip ist, auch in der Sulfonamidreihe nicht die Aminoverbindung $-\text{NH}_2$ oder die Nitroverbindung $-\text{NO}_2$, sondern die dazwischenliegende Hydroxylaminoverbindung $-\text{NHOH}$ das eigentliche baktericide Agens ist.

Ob überhaupt baktericide Wirkung die Vorbedingung für die chemotherapeutische Wirkung der Sulfonamidverbindungen ist, könnte auf Grund der neuesten bei den Gonokokkeninfektionen gemachten Erfahrungen fraglich erscheinen. Die Sulfonamidverbindungen wirken in diesem Falle offenbar nicht als solche allein, sondern nur im Zusammenhange mit den Abwehrkräften des Körpers, von deren Vorhandensein der Erfolg der neuen Behandlung abhängt. Im Prinzip wird man auch bei anderen, z. B. Streptokokkeninfektionen den gleichen Wirkungsmechanismus annehmen müssen, wenn auch hier die Zeitbedingtheit in der Wirksamkeit nicht in Erscheinung tritt. Letzteres wird man, wie schon oben angedeutet, mit der schnelleren Bildung der Abwehrkräfte erklären können. Der säure-amidartige Aufbau der Sulfonamidverbindungen befähigt sie vielleicht besonders gut zur Verankerung an die vom Körper erzeugten eiweißartigen Abwehrstoffe.

Diese Auffassung vom Wirkungsmechanismus der neuen Heilmittel läßt zugleich auch ihre Wirkungsgrenzen erkennen. Sie liegen dort, wo der Organismus nicht mehr imstande ist, Abwehrkräfte zu bilden, mit denen, cofermentartig verbunden, die Substanzen ihre besondere Wirkung entfalten können. Darum soll man — vielleicht abgesehen von der Gonorrhoe — die Behandlung möglichst frühzeitig beginnen und die chirurgische Entfernung besonderer Eiterherde, die von dem heilenden Blutstrom ausgeschlossen sind, nicht unterlassen.

Wir glauben, daß bei richtiger Würdigung dieser Einschränkungen in der neu angeschnittenen Verbindungsreihe wirksame Heilmittel auch noch gegen andere Infektionen gefunden werden können, wenn der Ausbau neuer medizinischer Testmethoden und die Synthese neuer chemischer Verbindungen weiter Hand in Hand gehen.