

# **ZB MED - Informationszentrum Lebenswissenschaften**

## **Fünfzig Jahre Bayer-Arzneimittel**

**Farbenfabriken, Vormalis Friedrich Bayer und Co.**

**Leverkusen a. Rh., [1938]**

**ZB MED - Informationszentrum Lebenswissenschaften**

Shelf Mark: Ui VI 1725

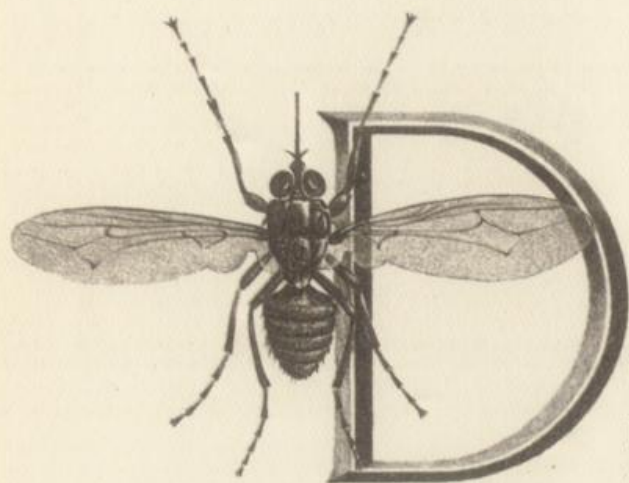
TROPENMEDIZIN

[urn:nbn:de:hbz:38m:1-122097](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:38m:1-122097)

## TROPENMEDIZIN

**E**in wichtiges Glied der medizinischen Forschung ist heute die Chemotherapie der Tropenmedizin. Die Arzneimittel, die für die Tropenmedizin geschaffen wurden, eröffneten zum Teil vollkommen neue Behandlungsmöglichkeiten, zum Teil konnten bekannte Behandlungsmethoden hinsichtlich der Verträglichkeit der Heilmittel und ihrer Wirkungsintensität wesentlich verbessert werden.





## Schlafkrankheit

Die Schlafkrankheit ist zwar auf die tropischen Gebiete Afrikas beschränkt, trotzdem war ihre Auswirkung nicht weniger vernichtend als die anderer, weiter verbreiteter tropischer Seuchen. So wurden in Uganda in den Jahren 1905–1907 von 40 000 Eingeborenen 20 000 dahingerafft, und in Kamerun zählte im Jahre 1914 der Stamm der Njems noch 12 000 Köpfe, während 1920 von ihnen nur noch 609 übrig waren.

Die Schlafkrankheit war das erste tropenmedizinische Problem, mit dem sich unsere Forschungslaboratorien intensiver befaßten.

Einer der Ausgangspunkte der chemotherapeutischen Forschung war die Frage nach dem Zusammenhang von Verteilung der in den Organismus eingeführten Arzneistoffe und ihrer pharmakologischen Wirkung. Bei diesen Versuchen spielten Farbstoffe eine ganz besondere Rolle, da sie in sinnfälliger Weise die Lokalisation und Wirkung erkennen ließen. Auf der Suche nach trypanoziden Substanzen waren vor allem Anilinfarbstoffe angewandt worden, und man fand u. a. in den Azofarbstoffen Trypanrot und Trypanblau Körper, die eine gewisse Wirkung gegen Trypanosomen entfalteten. Diese Farbstoffe ebenso wie die später in unseren Laboratorien in Elberfeld gefundenen Azoverbindungen Afridolrot und Afridolviolett hatten aber neben der unzureichenden trypanoziden Wirkung den großen Nachteil, das Gewebe zu intensiv zu färben.

Langjährige chemotherapeutische Versuche in unseren Laboratorien führten schließlich im Jahre 1916 zu dem Präparat »Bayer« 205 (Germanin), einem symmetrischen Harnstoff aus m-Aminobenzoyl-m-amino-p-toluy-1-naphthylamin-4,6,8-trisulfosaurem Natrium. »Bayer« 205

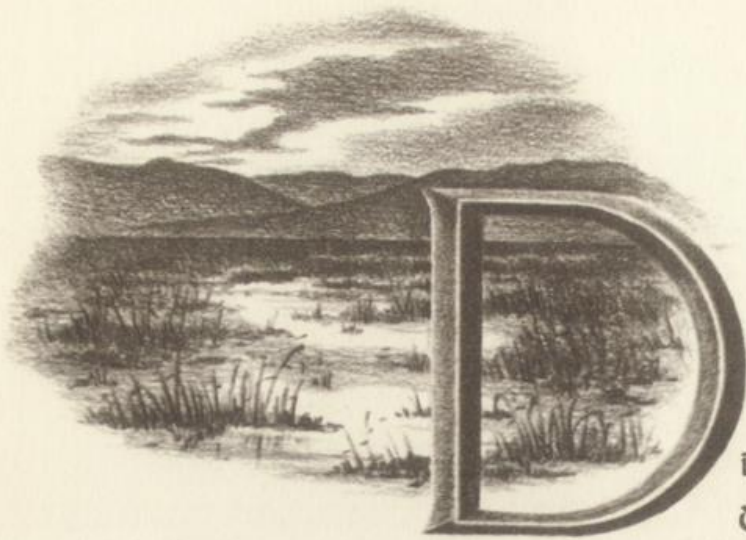


übertrifft, besonders im ersten Stadium der Erkrankung angewendet, an Nachhaltigkeit der Wirkung alle anderen bisher bekannten trypanoziden Arzneimitteln weitgehend. Einer der großen Vorzüge des »Bayer« 205 ist die Eigenschaft, daß es auch ein sicher wirkendes Prophylacticum darstellt. Auch für die Behandlung der Haustiere erwies sich das Präparat »Bayer« 205 (Naganol) als wertvoll.

Eine eigene unter Leitung eines bedeutenden Forschers von uns ausgerüstete Expedition in das Innere Afrikas konnte in großangelegten Versuchen die richtige Anwendung unter den in den Tropen gegebenen Verhältnissen ausarbeiten.

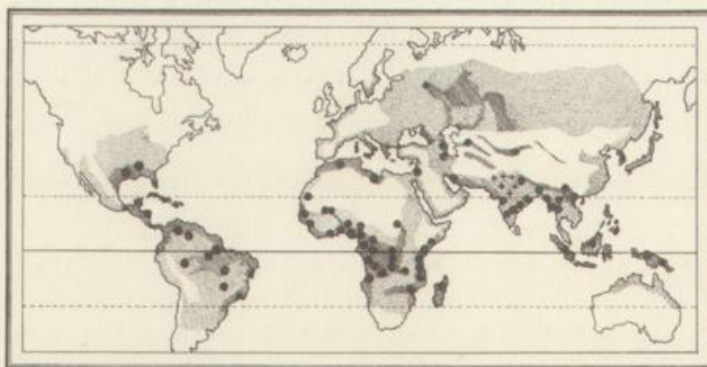
Welche Bedeutung der Entdeckung des »Bayer« 205 (Germanin) beigemessen wird, zeigt ein Ausspruch des Biologen Huxley von der Universität Oxford, der schrieb:

»Die Entdeckung des »Bayer« 205 (Germanin) ist für die Alliierten wahrscheinlich viel wertvoller als sämtliche von ihnen ursprünglich geforderten Reparationen.«



# Malaria

Die Malaria war zu allen Zeiten für die ganze Welt von allergrößter Bedeutung. Beträgt doch die jährliche Erkrankungsziffer an Malaria nach Angabe des langjährigen Direktors des Londoner Tropeninstitutes Balfour etwa 700 Millionen Menschen, also  $\frac{1}{3}$  der gesamten Menschheit. Bis vor kurzem war man bei der Behandlung der Malaria auf das Chinin allein angewiesen, obwohl man mit fortschreitender Erkenntnis der biologischen Zusammenhänge die Unzulänglichkeit der Chininbehandlung erkannt hatte. Eine intensive Bekämpfung der Malaria als Volksseuche war aber nur durchzuführen, wenn es gelang, den Zyklus Mensch=Mücke=Mensch an irgendeiner Stelle zu unterbrechen. Der größte Nachteil des Chinins war seine Unwirksamkeit auf die Halbmondformen der Malaria tropica. Außerdem war das Chinin



Geringe bis mäßige Infektion
  Schwere Infektion
  Geringe Infektion, jedoch zu schweren Ausbrüchen neigend
  Schwere Infektion mit Schwarzwasserfieber

Weltkarte über die Verbreitung der Malaria

nach „Tropical Medicine“ v. Rogers u. Megee, Ausg. 1935 / Verlag J. & A. Churchill Ltd., London

in anderer Hinsicht wegen seiner Nebenwirkungen kein ideales Heilmittel. Vor allem wird auch das Schwarzwasserfieber, eine gefürchtete und in der überwiegenden Mehrzahl zum Tode führende Komplikation der Malaria, in der Regel durch

Chinin ausgelöst oder infolge einer unsachgemäß durchgeführten Chinintherapie entwickelt. Schließlich dauert eine regelrecht und gründlich durchgeführte Chininbehandlung verhältnismäßig lange – mindestens 3–4 Wochen – und selbst bei einer optimalen Chininkur von 8 bis 12 Wochen sind Rezidive nicht zu vermeiden, die z. B. bei Tertiana bis zu 50 und 70% der behandelten Patienten betragen. Der Wunsch, zu einem besseren Malaria=Heilmittel zu gelangen, war daher durchaus gerechtfertigt. Aber diesem Wunsch der Forschung standen besonders große Schwierigkeiten entgegen. Die menschliche Malaria läßt sich nämlich nicht auf Tiere übertragen. Deshalb mußte erst ein Modellversuch geschaffen werden, mit dem es möglich war, die synthetisch hergestellten chemischen Verbindungen serienweise auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

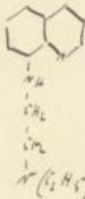
Es ist das Verdienst des Chemotherapeuten unseres Werkes, Roehl, die Vogelmalaria (*Pl. praecox* s. *relictum*) als Testversuch zur serienweisen Prüfung der Malariamittel systematisch ausgearbeitet zu haben.

Naheliegende Versuche, den Chinolinkern basischer zu machen, hatten zu keinem Erfolg geführt. Auch die Einführung längerer aliphatischer Reste in das Methylenblau, dessen Wirkung auf Malaria quartana schon bekannt war, befriedigte nicht. Erst als basische Alkylgruppen in das Me-

Datum  
16. 7. 14

20

Aufstellung von

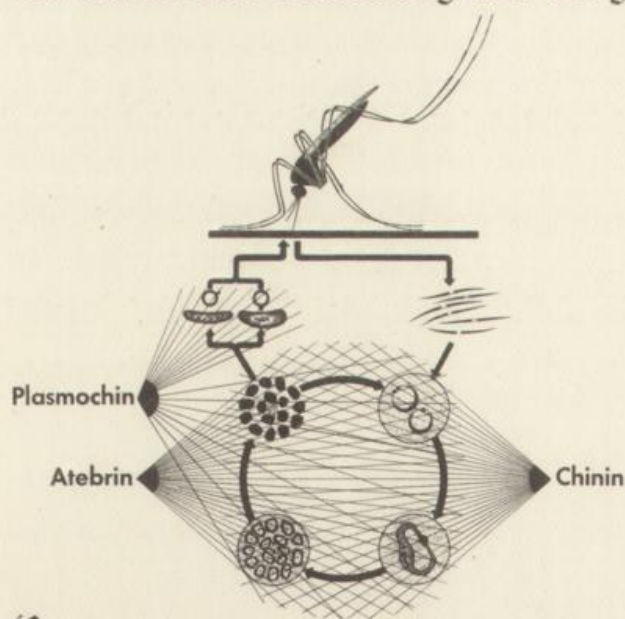


14,4 gr o-Benzonitrilnaphthalin wurden  
mit 17,2 gr Sulfokohlensäureabkömmling  
gekocht und abdestilliert  
mit 120-131 abfl. 24 Stunden!  
denn mit mit ca 200. cm  
feinem Wasser alles gelöst und filtriert.  
Mit  $K_2CO_3$  versetzen und bei geringer  
Wärme kochen. Die abfließende Lösung mit  
Wasser 2 mal nachwässern und alles  
auf dem Wasserbade verdampfen.  
denn kochen jetzt mit Wasserdampf  
aufgeköchelt abdestillieren. bei 100°!  
alles verdampfen, bei gewöhnlichem Luft-  
druck. T.P. 150-152° bei 4 mm Druck  
kondensiert: 9 gr. T.P. 163-165° - 1 mm.

Erste Laboratoriumsnotiz über Plasmochin

thylenblaumolekül eingebaut wurden, ergab sich eine sichtlich bessere Wirkung auf die Parasiten der Vogel malaria. Die Erkenntnisse über das Methylenblau wurden auf das Chinolinmolekül übertragen. Schon die erste Substanz, das Diäthylaminoäthyl-s-aminochinolin zeigte, verglichen mit dem Chinin, einen hervorragenden Effekt, der die klinische Prüfung nahelegte. Welche Enttäuschung wurde aber den Forschern zuteil, die mit größter Spannung die Ergebnisse der Prüfung bei künstlich malaria-infizierten Paralytikern einer psychiatrischen Klinik erwarteten, als das Präparat beim Menschen keinen ausreichenden Einfluß hatte! Trotz der erklärlichen Entmutigung wurde weitergearbeitet, denn daß man auf der richtigen Fährte war, konnte niemandem zweifelhaft erscheinen. Noch viele Hindernisse sperrten den Weg, so der plötzliche Ausbruch einer Seuche unter den Kanarienvögeln, welcher die Auswertung vieler Versuchsserien zunichte machte.

Außerordentlich günstig fielen die Versuche mit dem später Plasmochin genannten Präparat aus. Gleich bei den ersten praktischen Untersuchungen fanden Mühlens und Roehl unabhängig voneinander, daß das Plasmochin die dem Chinin fehlenden Eigenschaften besitzt, die Geschlechtsformen der Malaria tropica, die sog. Halbmonde, zu vernichten. Durch diese Entdeckung war ein großer Fortschritt erzielt worden,



der die Bekämpfung der Malaria auf eine völlig neue Grundlage stellte. Der Wunsch Robert Kochs, den Entwicklungszyklus der Malariaparasiten Mensch = Mücke = Mensch medikamentös unterbrechen zu können, war durch die Erfindung des Plasmochin in Erfüllung gegangen. Trotz der

geschilderten Vorzüge des Plasmochin enttäuschte es in anderer Hinsicht: es erwies sich bei der Behandlung der Malaria tropica dem Chinin unterlegen hinsichtlich seiner Wirkung auf die ungeschlechtlichen Formen, die sog. Schizonten, die für die Krankheitssymptome verantwortlich sind. Durch eine Kombination mit Chinin, das Chinoplasmin, konnte die Wirkung des Plasmochin ergänzt werden. Diese Behandlung dauerte aber verhältnismäßig auch noch lange, in der Regel 14–21 Tage. Immer noch fehlte ein ideales Schizontenmittel.

Nach langwierigen und mühevollen Durchprüfungen der verschiedensten Verbindungen zeigten besonders die alkoxy-substituierten Aminoakridinverbindungen eine beachtliche Wirkung. Schon war Roehl fest davon überzeugt, daß in der Akridinreihe die erhoffte Verbindung zu suchen sei. Den Phantasienamen »Malaflavin« hatte er bereits dafür geprägt, womit er zum Ausdruck bringen wollte, daß das Mittel ein gegen die Malaria gerichtetes Trypaflavin, also ein Akridinderivat, sei. »Ich möchte nicht eher sterben, als bis das Malaflavin gefunden ist!« So schrieb er von einem kurzen Urlaub in Ragusa an Dr. Mietzsch, den

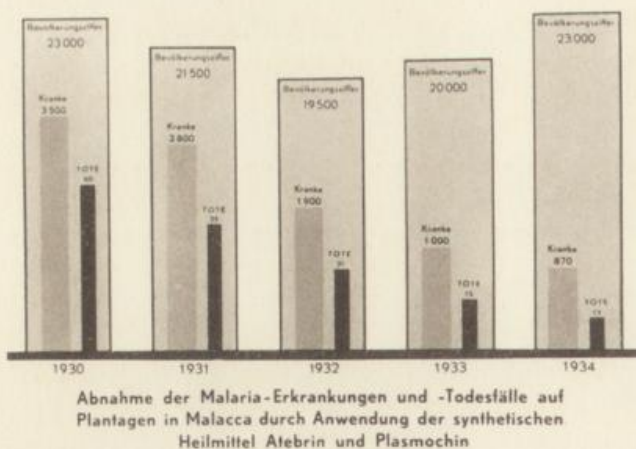
Kupari Ragusa 14.9.27. **Dopisnica**  
 Dubrovnik August  
 Lieber Mietzsch! Auch ohne  
 Paddelboot sind wir glücklich  
 landesgelaugt und baden in  
 der blauen Adria, die ganz  
 die glänzenden Skandien  
 eine umgibt. Leider gibt es  
 viele Mücken, aber hoffentlich  
 keine Malaria, aber das Mala-  
 flavin entdeckt ist. Fürs Erste  
 nicht stehen, aber das gefundene  
 ist! Herzl. Grüße!! Aus W. Roehl.  
 Kern  
 Dr. Mietzsch  
 Elberfeld  
 F. S. Farbenindustrie  
 Aktiengesellschaft  
 Carl IV

Miterfinder des Atebrin. Es war sein letzter Gruß! Kurze Zeit darauf starb er an einer Sepsis eines plötzlichen Todes. Tragisches Schicksal eines Forschers!

Testversuche waren auch bei dieser Arbeit, wie bei allen chemotherapeutischen Forschungen, von ausschlaggebender Bedeutung. Mit der Methode an mit *Plasmodium praecox* infizierten Kanarienvögeln war die Auffindung eines Schizontenmittels mehr oder weniger dem reinen Zufall überlassen. Dieser bei der *Malaria tropica* so scharf ausgesprochene Unterschied der Schizontenwirkung des Chinins einerseits und der Gametenwirkung des Plasmochin andererseits konnte im Modellversuch beim Kanarienvogel nicht reproduziert werden. Chinin und Plasmochin zeigten bei der Vogel malaria keine prinzipiellen, sondern nur quantitative therapeutische Unterschiede. Im Anschluß an die Arbeiten von Godoy und Lacorte gelang es in unseren Laboratorien, unter Einbeziehung der Haemoproteusinfektion des Reisfinken die gewünschten Versuchsbedingungen zu finden. Die synthetisch hergestellte Akridin-Verbindung, die unter dem Namen Atebrin Eingang in die Therapie fand, erwies sich hierbei als das gesuchte Schizontenmittel. Auf Grund dieser Laboratoriumsversuche wurde das Atebrin bei der Impfmalaria der Paralytiker von Sioli geprüft und als wirksam befunden. Ein Prüfer, der die ersten Versuche an natürlich infizierten Kranken im Jahre 1930 in Malaria-

gegenden anstellte, faßte seine ersten klinischen Erfahrungen in einem Brief an den Erfinder zusammen:

»Hiermit ist also das Schizontenmittel gefunden, und ich freue mich aufrichtig, Ihnen zu dieser neuesten Erfindung meinen herzlichen Glückwunsch aussprechen zu können.«

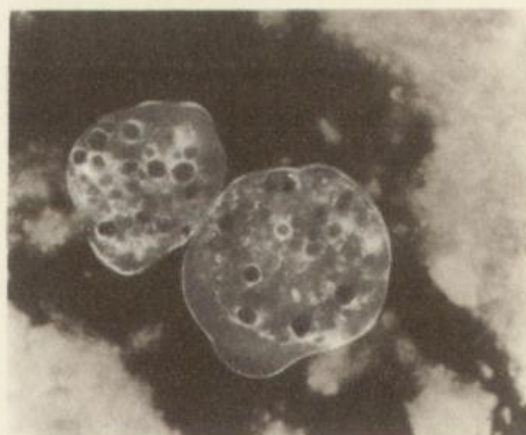


Der besondere Vorzug des Atebrin ist nicht nur die zuverlässige Wirkung und gute Verträglichkeit, sondern auch die Tatsache, daß man gegenüber dem Chinin viel weniger Behandlungstage benötigt. Von besonderer Bedeutung ist, daß Atebrin auch bei Schwarzwasserfieber und bei Chininidiosynkrasie anstandslos gegeben werden kann und in diesem Falle geradezu lebensrettend wirkt. Hervorzuheben ist ferner, daß die Rezidivrate einer Atebrin-Kur wesentlich niedriger als die einer Chininkur ist und durch eine Kombination mit Plasmochin noch weiter gesenkt werden kann. Man ist heute in der Lage, mit diesen beiden synthetischen Heilmitteln Atebrin und Plasmochin jegliche Formen der menschlichen Malaria zu heilen.

## Amoebendysenterie

Auch die Therapie der Amoebendysenterie konnte durch zwei Präparate, Yatren und Rivanol, bereichert werden. Die Emetin-Behandlung erfuhr durch diese beiden Präparate eine wesentliche Ergänzung. Neben der amoebiciden Wirkung kommt beim Yatren die indirekte Beeinflussung der Abwehrfunktion hinzu, während Rivanol neben seiner direkten Wirkung auf die Erreger gleichzeitig durch Spasmolyse den Darm ruhig stellt und schmerzlindernd wirkt.

Was diese beiden Präparate für die moderne Bekämpfung der in den Tropen und



Subtropen weitverbreiteten Amoebendysenterie bedeuten, haben Zeiß und Rodenwaldt in ihrer »Einführung in die Hygiene= und Seuchen= lehre« (1937) prägnant zusammengefaßt:

»Während die Emetin=Behandlung ganz selten eine völlige Heilung herbeiführen konnte, gelingt es mit den beiden neuen Mitteln, akute Amoebendysenterie rasch völlig zu heilen.«



K a l a = A z a r

Uralt ist der Gebrauch des Antimons, und mehr als andere Schriften hat der »Triumphwagen Antimonii« des Basilius Valentinus vom Jahre 1604 für die allgemeine Verbreitung des Antimons gewirkt. Mit der Zeit verblaßte dieses Interesse an dem Antimon, und im Jahre 1910 schrieb ein führendes Lehrbuch über Antimon:

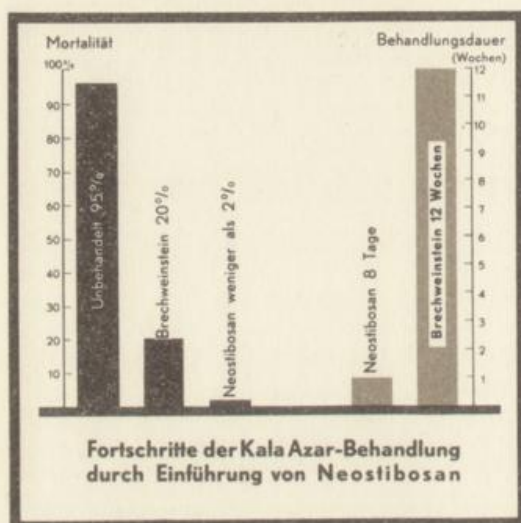
»Entbehrlich, da es nur ein zwar wirksames, aber unzweckmäßiges Brechmittel, den Tartarus stibiatus, liefert.«

Die Einführung des Antimons in die moderne Therapie, namentlich in die Chemotherapie, verdanken wir einer Beobachtung von Plimmer und Thomson im Jahre 1907, die mit Trypanosomen infizierte Ratten durch Einspritzung von Brechweinstein, wenigstens für eine gewisse Zeit, von ihren Parasiten befreit hatten. Bald darauf wurde eine gewisse Heilwirkung des Brechweinsteins bei der menschlichen Schlafkrankheit und bei den verschiedensten tierischen Trypanosomen entdeckt (Brodin, Manson, Hornby). Im Jahre 1913 fand Vianna in Brasilien, daß die dort verbreitete Hautleishmaniose durch Brechweinstein beeinflussbar ist. 1915 berichteten Di Cristina und Caronia in Neapel über Heilerfolge bei der Kinderleishmaniose, und im selben Jahr wurde diese Therapie von Rogers im größten Kala-Azar-Gebiet Britisch-Indiens angewandt.

Obgleich der Erfolg in vielen Fällen gut war, bewegte sich die Sterblichkeitsziffer trotz der Brechweinsteintherapie noch zwischen 15-20% der zur Behandlung kommenden Fälle. Es kam hinzu, daß sich eine solche Behandlung auf 2 bis 3 Monate erstreckte, daß der Brechweinstein von vielen Patienten sehr schlecht vertragen wurde und auch bei den geheilten Patienten zu anderen schweren gesundheitlichen Störungen führte. Hunderttausende von Menschen konnten zwar durch den Brechweinstein gerettet werden, Zehntausende sind aber trotz der Anwendung des Brechweinsteins gestorben bzw. diesem in hoher Dosierung anzuwendenden Mittel zum Opfer gefallen oder durch dasselbe in ihrer Gesundheit schwer geschädigt worden. So war der Wunsch mehr als berechtigt, mit Hilfe der synthetischen Chemie nach Antimonverbindungen zu suchen, die zwar die Heilwirkung des Brechweinsteins aufweisen, ohne aber die giftigen und unangenehmen Nebenwirkungen zu haben.

Viele Hunderte von organischen Antimonverbindungen wurden von unserem Chemiker Professor Schmidt im Laufe der Zeit dargestellt und von Chemotherapeuten auf ihre therapeutische Wirksamkeit bei der

Trypanofomeninfektion der Maus in über viele Jahre sich hinziehenden Versuchen geprüft. Ein Modellversuch mit den Erregern der Kala-Azar stand lange nicht zur Verfügung. In unserem chemotherapeutischen Laboratorium wurde in jener Zeit entdeckt, daß sich der Hamster mit Leishmanien leicht infizieren läßt und als Testobjekt für die Auswertung neuer chemotherapeutischer Präparate vorzüglich eignet. Das Ergebnis dieser langjährigen Arbeiten ist das Neostibosan.



Die klinische Prüfung des Neostibosan bei Kala-Azar bestätigte die Erwartungen, die man auf Grund der Laboratoriumsversuche hegen konnte. Napier fand bei seinen mehrjährigen Versuchen, daß selbst die schwersten Fälle von Kala-Azar durchschnittlich bis zu 98% mit 8 bis 10 Injektionen zu heilen sind, während man bei *Tartarus stibiatus* früher 30-40 Injektionen benötigte

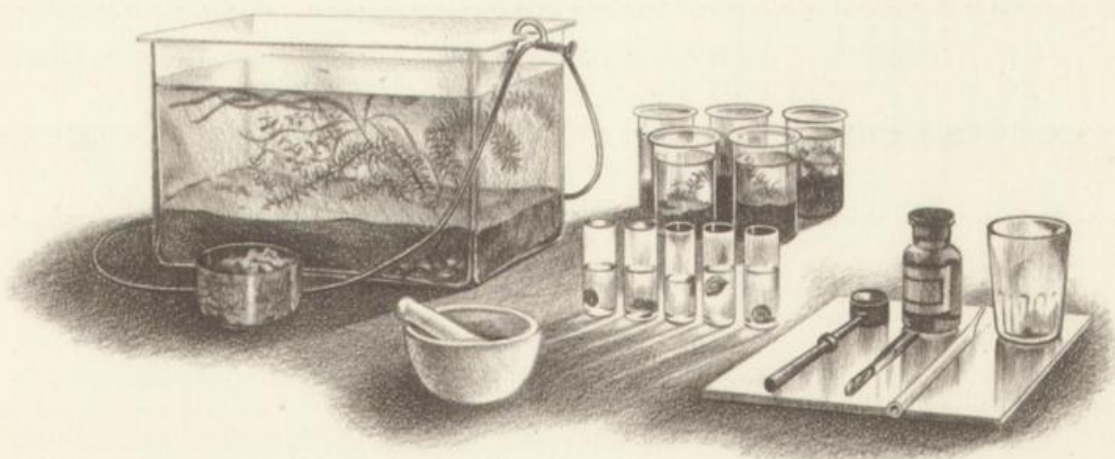
bei einer Kurdauer von ca. 10 Wochen. Das Problem der chemotherapeutischen Heilung kann somit bei der früher fast immer tödlichen Erkrankung Kala-Azar in geradezu idealer Weise als durch die synthetische Chemie gelöst betrachtet werden.

## Bilharziosis

Die Behandlungsmöglichkeit der Bilharziosis mit Antimon wurde verhältnismäßig spät erkannt und vor allem durch die Publikationen von Mac Donagh gefördert. Mit der Anwendung der Brechweinsteintherapie stellten sich aber auch hier bald erhebliche Mängel ein, die besonders die Massenbehandlung der bis zu 80% infizierten Bevölkerung in Ägypten

erschwerten. Die lange Kur wurde wegen der Intoxikationserscheinungen und auch aus wirtschaftlichen Gründen nur von einem Teil der Patienten durchgehalten. Günstige Versuche mit unserer 3-wertigen Antimonverbindung Antimosan waren Veranlassung, nach einem verbesserten Antimosan zu suchen, besonders um die Verträglichkeit noch weiter zu steigern. Die Vorzüge eines neuen Körpers, des Fuadin, das chemisch Antimon<sup>III</sup> - brenzkatechindisulfofaures Natrium ist, gegenüber dem Brechweinstein liegen in der geringeren Toxizität, in der Möglichkeit der intramuskulären Injektion und, was besonders wirtschaftlich in die Waagschale fällt, in der bedeutenden Abkürzung der Kur. König Fuad, der sich für die Ergebnisse dieser für Ägypten besonders wichtigen Forschungen interessierte, gab in Anerkennung der erzielten Ergebnisse seine Einwilligung, daß das Präparat Fuadin genannt wurde.

Auf dem Gebiet der Tropenmedizin kann »Bayer« für sich in Anspruch nehmen, wichtigste Pionierarbeit geleistet zu haben. Als Ergebnis jahrelanger intensiver Zusammenarbeit zwischen unseren Forschungslaboratorien, Tropenforschern und den Ärzten der Tropen und Subtropen konnte eine Reihe wertvoller Heilmittel entdeckt werden.



# M

## HORMONE

it der in unserm Werk Hoechst im Jahre 1904 gelungenen Synthese des Nebennierenmarkhormons eröffnete sich für unsere Forschungslaboratorien ein neues Arbeitsgebiet, auf dem, angestpornt durch den Ruhm, das erste Hormon überhaupt synthetisiert zu haben, in der Folge eine Reihe wichtiger Produkte entstand. Schon die Geschichte der Synthese des Nebennierenmarkhormons, das unter dem Namen Suprarenin weitestgehende Verwendung findet, zeigt die Schwierigkeiten der Hormonforschung. Von der Entdeckung der innersekretorischen Bedeutung der Nebennieren durch Addison bis zu der 1895 erfolgten Feststellung ihrer physiologischen Wirkungen durch Oliver und Schäfer und der Gewinnung des Hormons in kristalliner Form durch Takamine und Aldrich



im Jahre 1901 war ein weiter Weg. Obgleich eine große Zahl von Forschern sich mit der Konstitutionsermittlung und Synthese des Adrenalins beschäftigte, blieb es Stolz im Werk Hoechst vorbehalten, die Totalsynthese durchzuführen und somit im Suprarenin zum ersten Mal ein Hormon synthetisch darzustellen.

Auch das Schilddrüsenproblem wurde schon frühzeitig von uns bearbeitet. Eins der ersten Präparate, das schon gegenüber den einfach aus getrockneter Schilddrüse bestehenden Produkten einen wesentlichen Fortschritt darstellte, war das von Baumann entwickelte und 1896 in unserm Werk Elberfeld hergestellte Jodothylin.