

# CHEMOTHERAPIE EINIGER PROTOZOEN INFEKTIONEN: LEISHMANIOSIS, TRICHOMONIASIS, LAMBLIASIS, TOXOPLASMOSE

G. N. PERSCHIN

*Akademie der Medizinischen Wissenschaften, Moskau, USSR*

(vorgetragen von H. ALFES)

Die Anwendung von Chemotherapeutika spielt eine große Rolle in der Bekämpfung der Infektions- und Invasionskrankheiten. Die Chemotherapie der Protozoen-Infektionen hat seit der Zeit von Paul Ehrlich sehr große Erfolge erzielt. Gegenwärtig ist dieses Gebiet so umfangreich, daß es nicht möglich ist, das ganze Material in einem Vortrag zusammenzufassen. Daher werde ich mich auf die Erörterung der Chemotherapeutika zur Behandlung nur einiger Protozoen-Infektionen beschränken. Ich habe persönlich über diese Infektionskrankheiten gearbeitet. Deshalb erlaube ich mir, im Vortrag eigene Erfahrung zu akzentuieren.

## DIE LEISHMANIOSIS

Die Leishmaniosis wird von den einzelligen Parasiten der Flagellata-bzw. Mastigophora-Klasse der Leishmania-Gattung hervorgerufen. Es sind drei Leishmaniosis-Formen des Menschen bekannt: (1) Die viscerale Leishmaniosis (Kala-Azar, Dum-Dum-Fieber, schwarzes Fieber, tropische Splenomegalie usw.) wird von *Leishmania donovani* hervorgerufen. (2) Die Haut-Leishmaniosis (*Leishmaniosis cutanea*, Orientbeule, Aschchabader Ulkus, Taschkenter Ulkus, Kokander Ulkus, Alepper Ulkus, Solek, Godowik, tropisches Ulkus, Borowski-Krankheit usw.) wird von *Leishmania tropica* hervorgerufen. (3) Die Haut- und Schleimhaut-Leishmaniosis (die amerikanische Leishmaniosis) wird von *Leishmania braziliensis* hervorgerufen.

Alle drei *Leishmania*-Gattungen sind einander morphologisch ähnlich. Im Organismus der Wirbeltiere existieren Leishmanien in der unbegeißelten (*leishmanialen*) Form, und im Organismus der übertragenden Insekten und in der Gewebekultur tritt ein begeißeltes Stadium, die sog. *Leptomonasform*, auf.

## ZUR VISCERALEN LEISHMANIOSIS

Die experimentelle Untersuchung der chemotherapeutischen Wirksamkeit der Präparate gegen die viscerale Leishmaniosis wird auf verschiedene Art bei mit *Leishmania donovani* infizierten Hamstern durchgeführt. Gegenwärtig werden zu diesem Zweck am häufigsten syrische Goldhamster benutzt. Die Tiere werden intraperitoneal infiziert. Die Infektionskrankheit

verläuft chronisch, 2-2,5 Monate und länger und endet mit dem Tod der Tiere. Wie schwer die Infektion ist, wird nach der Zahl der Parasiten in Tupfpräparaten aus durch Punktion gewonnenen Milzstückchen bestimmt. Für die Versuche können auch Hunde, Kaninchen, Baumwollratten oder weiße Mäuse verwendet werden.

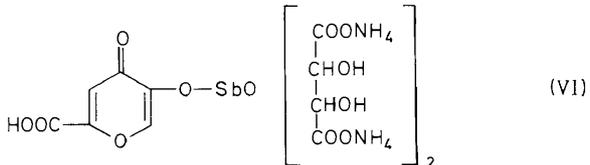
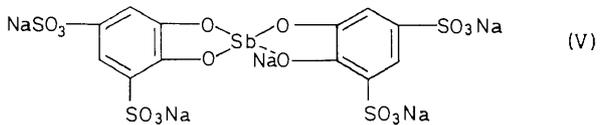
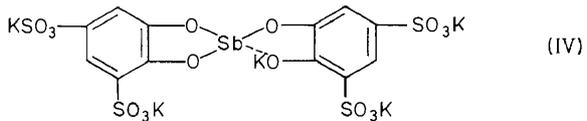
## CHEMOTHERAPEUTIKA BEI DER VISCERALEN LEISHMANIOSIS

### Antimonverbindungen

Vor allem sind die Präparate des drei- und fünfwertigen Antimons zu nennen, die auch bei einigen anderen Protozoen-Infektionen (zum Beispiel bei der Trypanosomiasis), wosie bei der Systemhelminthosis wirksam sind. Es werden sowohl organische als auch anorganische Verbindungen angewendet.

Die Hauptpräparate des dreiwertigen Antimons sind folgende: Stibokalium tartaricum(I); Stibio natrium tartaricum(II); Anthiomalin(III); Antimosan(IV); Neoantimosan, Stibophen, Fuadin(V); und Stibomen(VI).

#### Sb<sup>III</sup>-Verbindungen



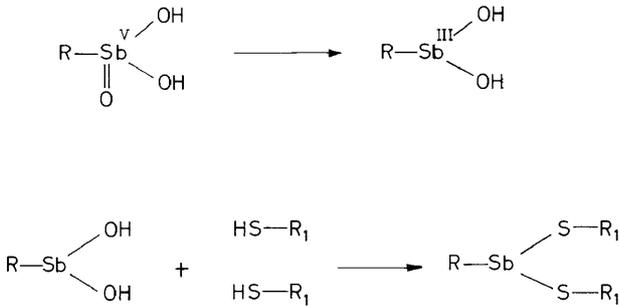
Von den Präparaten des dreiwertigen Antimons soll Stibomen (oder Komen) erwähnt werden, das eine komplexe Verbindung der Antimonylkomensäure mit Ammoniumtartrat darstellt. Das Präparat wurde vom sowjetischen Chemiker G. A. Garkuscha synthetisiert und in unserem Laboratorium von Dr. N. J. Moskalenko experimentell untersucht. Inbezug auf Trypanosoma und tropische Leishmania erwies sich Stibomen wirksamer

als Stibio-kalium tartaricum, Solusurmin, Stibenil und Antimosan. Einer klinischen Untersuchung wurde Stibomen nicht unterzogen.

Unter den Präparaten des fünfwertigen Antimons bilden eine große Gruppe die Paraaminophenylstibonsäurederivate: Stibamin(VII); Pentastib(VIII); Stibacetin oder Stibenyl(IX); Stibosan(X); Stibosamin(das Polymer Neostibosan)(XI); Ureastibol(XII); Stibaminglucosid(Neostam)(XIII); Ureastibamin(XIV); Solustibosan, Solusurmin, Stibogluconat Natrium, Pentostam(XV); Glucantim, Protestib(XVI); und Claptostibon(XVII).

Die Präparate des dreiwertigen Antimons sind wirksamer, aber auch toxischer als die Präparate des fünfwertigen Antimons. Aber auch die letzteren besitzen eine genügend hohe organotrope Wirksamkeit und können schwere Läsionen der parenchymatösen Organe, insbesondere der Leber herfordern. Zum Unterschied von den Präparaten des dreiwertigen Antimons, die gewebsschädigend sind und daher intravenös injiziert werden müssen, können die Präparate des fünfwertigen Antimons intramuskulär injiziert werden.

Es wird angenommen, daß im Organismus der Tiere das fünfwertige Antimon zum dreiwertigen reduziert wird; erst dann übt es seine therapeutische und toxische Wirkung aus. Der biochemische Mechanismus der parasitotropen und organotropen Wirkung des Antimons besteht anscheinend in der Bindung der Thiolgruppen physiologisch wichtiger Substanzen. Von den Antimonpräparaten haben die größte praktische Anwendung bei der visceralen Leishmaniosis Neoantimosan, Stibosan, Solustibosan, Ureastibamin und Glucantim gefunden.

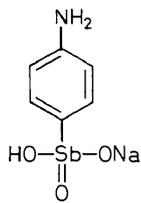


Nach den Beobachtungen der Sowjetforscher ergibt bei der visceralen Leishmaniosis die Anwendung hoher Dosen Solustibosan in kurzen Kuren gute Resultate (N. A. Mirsojan, 1951).

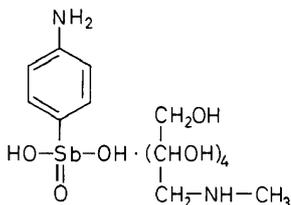
Obwohl die Antimon-Präparate eine befriedigende therapeutische Wirkung bei der visceralen Leishmaniosis besitzen, zwingen ihre organotrope Wirkung und Schwierigkeiten bei der Standardisierung nach besseren Präparaten zu suchen.

### Aromatische diamidine

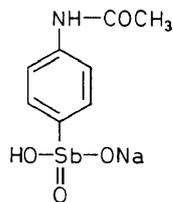
Die aromatischen Diamidine, welche eine chemotherapeutische Wirkung bei den Trypanosomen-Infektionen besitzen, erwiesen sich auch bei der

Sb<sup>V</sup>-Verbindungen

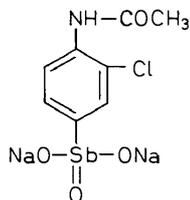
(VII)



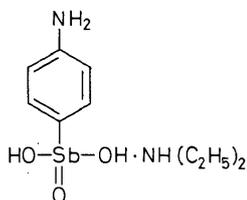
(VIII)



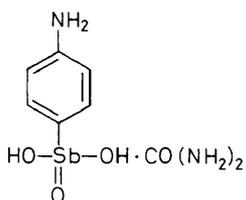
(IX)



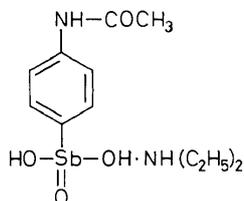
(X)



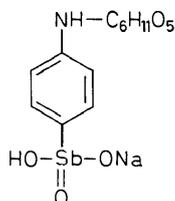
(XI)



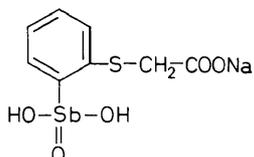
(XII)



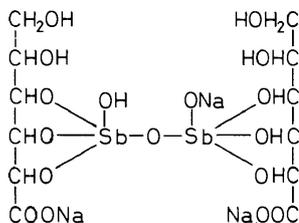
(XIII)



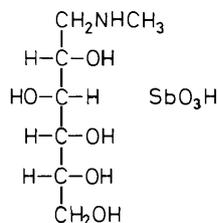
(XIV)



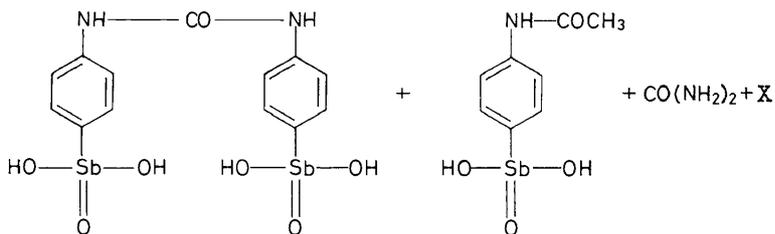
(XV)



(XV)



(XVI)

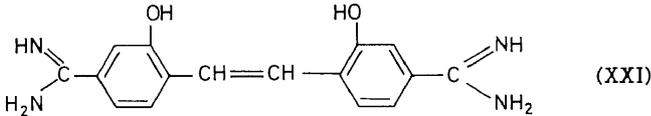
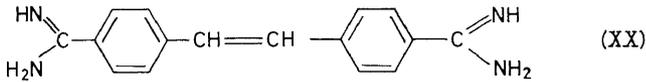
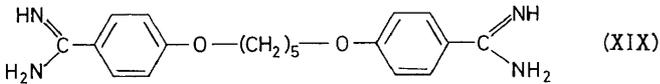
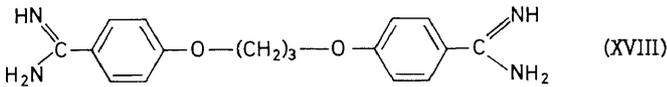


CHEMOTHERAPIE EINIGER PROTOZOEN-INFEKTIONEN

visceralen Leishmaniosis als effektiv. Ihre Effektivität wurde sowohl im Experiment an Hamstern als auch bei der Behandlung kranker Menschen bewiesen. Die größte Bedeutung gewannen folgende Diamidine: Propamidin(XVIII); Pentamidin(XIX); Stilbamidin(XX); und Hydroxystilbamidin(XXI). Die Diamidine werden als Isäthionate verwendet.

Die Diamidine sind ziemlich toxisch. Sehr toxisch ist Stilbamidin, insbesondere Lösungen, die der Bestrahlung mit Sonnenlicht ausgesetzt waren. Es kann zu verschiedenen ernststen Komplikationen, darunter seitens des Nervensystems (Polyneuritis, Psychosen u. dgl.) und der inneren Organe (eine fettige Leberdegeneration u.a.) kommen. Oft gehen die Komplikationen letal aus. Die Komplikationen können sowohl während der Behandlung als auch viel später auftreten. Stilbamidin hat dem weniger toxischen

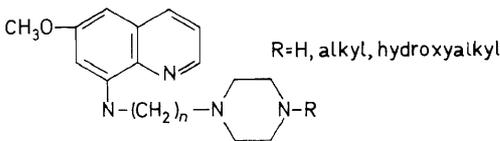
Aromatische Diamidine



Dihydroxystilbamidin Platz gemacht. Diamidine sind in den zu Antimon-Präparaten resistenten Fällen therapeutisch wirksam.

**8-Aminochinolin-Derivate (XXII)**

E. Beveridge und L. G. Goodwin haben die chemotherapeutische Wirksamkeit der 8-Piperazinylalkylamino-substituierten 6-Methoxychinoline bei der von Leishmania donovani hervorgerufenen Infektion beim Hamster festgestellt. Die Grundstruktur dieser Verbindungen ist aus dem Schema ersichtlich:



(XXII)

Diese Verbindungen besitzen auch eine Antimalariawirkung. Der klinische Wert dieser Verbindungen ist noch nicht geklärt.

### **Oberflächenaktive Stoffe**

Es sind Mitteilungen über die chemotherapeutische Wirksamkeit der oberflächenaktiven Stoffe der Reihe der Polyhydroxyäthylenester bei der von Leishmania donovani hervorgerufenen Infektion beim Hamster bekannt. In diesen Mitteilungen ist vieles unklar: sowohl Präparate als auch das Infektionsagens wurden intraperitoneal verabreicht; es wurde nur eine Verminderung der Infizierbarkeit der Tiere, aber keine vollständige Heilung nachgewiesen. Diese Präparate haben keine praktische Anwendung in der Behandlung der menschlichen Leishmaniosis gefunden.

### **Antibiotika**

Eine ganze Reihe der Antibiotika wurde ohne besonderen Erfolg bei der visceralen Leishmaniosis untersucht. Sie haben keine praktische Bedeutung gewonnen.

### **ZUR HAUT-LEISHMANIOSIS**

Die Sowjetforscher unterscheiden zwei Arten der Haut-Leishmaniosis: (1) den städtischen oder spät ulzerierenden Typ, mit einer Dauer der Inkubationszeit von 5-6 Monaten bis zu einem Jahr und länger und einem anhaltenden Infektionsverlauf (1 Jahr und länger). Der Erreger, *Leishmania tropica* var. *miror*, ist für Versuchstiere wenig pathogen. (2) den ländlichen oder acut nekrotisierenden Typ mit einer verhältnismäßig kurzen Inkubationszeit von 2 bis 6 Wochen und einem verhältnismäßig kurzfristigen Infektionsverlauf (3-6 Monate). Der Erreger, *Leishmania tropica* var. *major*, ist für Versuchstiere pathogen.

Für chemotherapeutische Versuche werden am häufigsten folgende zwei Modelle verwendet: (1) Die Infizierung von Mäusen mit der für Menschen hochpathogenen *Leishmania tropica* major. (2) Die Infizierung von Meer-schweinchen mit der für Menschen unpathogenen *Leishmania enrietti*.

Wir ziehen das erste Modell vor, weil es der menschlichen Krankheit am nächsten kommt und weil hier für die Versuche kleinere und billigere Tiere verwendet werden können.

Beim Vergleich weißer Mäuse nicht definierter Rasse mit braunen Mäusen der Linie CC-57-Br wurde festgestellt, daß die letzteren gegenüber der Infizierung mit *Leishmania tropica* major empfindlicher sind. Aber auf die sich dabei entwickelnde hoch akute Infektion wirken die Präparate schwächer.

Nach unserer Beobachtung ist folgendes Arbeitsverfahren sehr bequem: einer Gruppe von weißen Mäusen wird das Haar in der Region der Schwanzwurzel ausgezupft. In diese Region wird die Suspension von *in vitro* gezüchteten Leishmanien in einer Menge von 250 000-500 000 Parasiten in einem Volumen von 0,05-0,1 ml intradermal inokuliert. Nach 5-10 Tagen wird bei den Tieren an der Injektionsstelle die Läsion in Form eines Knötchens

nachgewiesen, die unter der Bildung eines Ulkus fortschreitet, das keine Neigung zur spontanen Heilung aufweist.

Der chemotherapeutische Effekt wirksamer Präparate ist an diesem Modell bei der Behandlung in beliebiger Frist, darunter auch sehr spät einsetzender (3–3,5 Monate nach der Infizierung), sehr anschaulich. Der Läsionsgrad läßt sich nach einer Reihe von Merkmalen quantitativ gut bewerten: Läsionscharakter, Leishmaniendimension sowie das Vorhandensein und die Zahl der Parasiten in der Ulkusflüssigkeit. Es ist von uns ein Verfahren zur komplexen quantitativen Bewertung der Läsion in jedem gegebenen Versuchsaugenblick mit Hilfe der Bewertung 1 bis 4 ausgearbeitet worden, wodurch der Grad der Infektionshemmung unter der Einwirkung des Präparats bestimmt werden kann.

### Chemotherapeutika

Bei der Haut-Leishmaniosis wird eine Allgemein- und eine Lokalbehandlung durchgeführt. Bei der Lokalbehandlung werden verschiedene Stoffe angewendet: beginnend mit unspezifischen Präparaten, welche die Gewebe zerstören (Säuren, Alkali u.a.) und mit viel selektiver wirkenden Alkaloiden (Berberin, Umbellatin) und Antimalaria-Mitteln (Acrichin) endend.

Für die Allgemeinbehandlung werden dieselben Präparate wie bei der visceralen Leishmaniosis angewendet: Antimonverbindungen und aromatische Diamidine. Aber diese Präparate sind nicht sehr spezifisch und müssen dauernd verabreicht werden, was zu schweren Komplikationen führen kann. Solch eine Behandlung bewährt sich nicht bei der nicht lebensgefährlichen Haut-Leishmaniosis, die trotz ihrer Schwere schließlich mit einer spontanen Heilung endet.

Die Suche nach neuen spezifischen Chemotherapeutika zur Behandlung der Haut-Leishmaniosis ist eine aktuelle Aufgabe.

Wir haben zusammen mit N. J. Moskalenko am Modell der Haut-Leishmaniosis die chemotherapeutische Wirksamkeit einer großen Anzahl bekannter Antileishmaniosis-Mittel und viele neue Verbindungen untersucht, welche bei der Leishmaniosis nicht angewendet wurden. Insgesamt wurden 78 Verbindungen geprüft. Es erwies sich, daß nicht alle empfohlenen Arzneimittle effektiv genug sind (*Abbildung 1*). So wiesen, zum Beispiel, Antimonpräparate keine hohe Wirksamkeit auf. Eine höhere Wirksamkeit besitzen Novarsenol, das Alkaloid Berberin und einige seiner Derivate. Es ist interessant, daß das bekannte Antiamöbiasismittel, das Alkaloid Emetin und das ihm verwandte Alkaloid Cephaelin eine ausgeprägte Wirksamkeit aufweisen. Eine ähnliche Wirksamkeit besitzt Aminochinol (7-Chlor-4-diäthylamino-isopentylamino-2-(2-cholrstyryl)chinolin-triphosphat) (*Abbildung 1*).

Im Laufe dieser Untersuchung wurde von uns eine außerordentlich hohe Antileishmaniosis-Wirksamkeit des Antibiotikums Monomycin (Paromomycin) festgestellt (*Abbildung 2–4*).

Andere Antibiotika, darunter auch Antibiotika der Neomycin-Reihe besitzen keine so hohe Wirksamkeit, obschon die chemischen Unterschiede zwischen Monomycin und Neomycin sehr gering sind (Sieh die Formel auf S. 162). Aus dem Vergleich der Formeln von Neomycin und Monomycin ist ersichtlich, daß die Wirksamkeit von Monomycin verschwindet, wenn in

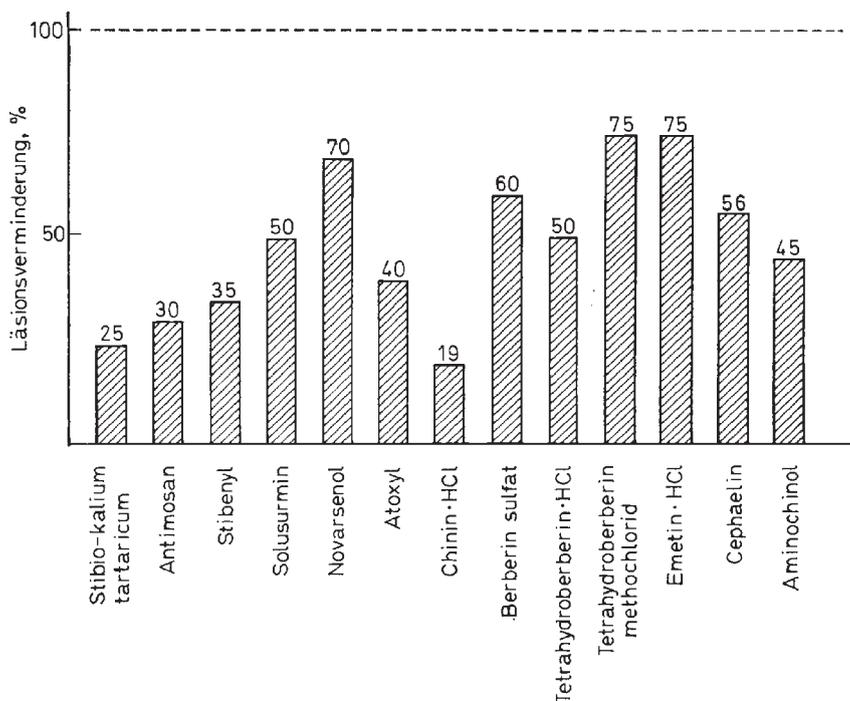


Abbildung 1. Chemotherapeutische Wirksamkeit von Sb-, As-Verbindungen und einigen anderen Stoffen bei der experimentellen Hautleishmaniose weißer Mäuse (Die Behandlung mit optimalen Dosen wurde gleichzeitig mit der Infizierung begonnen).

seinem Molekül die primäre Alkoholgruppe durch eine primäre Amino-Gruppe ersetzt wird. Es wäre recht interessant, einige andere chemische Veränderungen dieser primären Alkoholgruppe vorzunehmen und zu prüfen, wie sich dies auf die chemotherapeutischen Eigenschaften der Verbindung auswirkt.

Die klinische Untersuchung hat gezeigt, daß Monomycin eine hohe



Abbildung 2. Chemotherapeutische Wirksamkeit von Monomycin bei der experimentellen Hautleishmaniosis weißer Mäuse [(a), Kontrollmaus; Erkrankungsdauer beträgt 3 Monate. (b) Die mit Monomycin in einer täglichen Dosierung von 50 mg/kg subkutan in Laufe von 20 Tagen behandelte Maus; Die Behandlung wurde gleichzeitig mit der Infizierung begonnen].

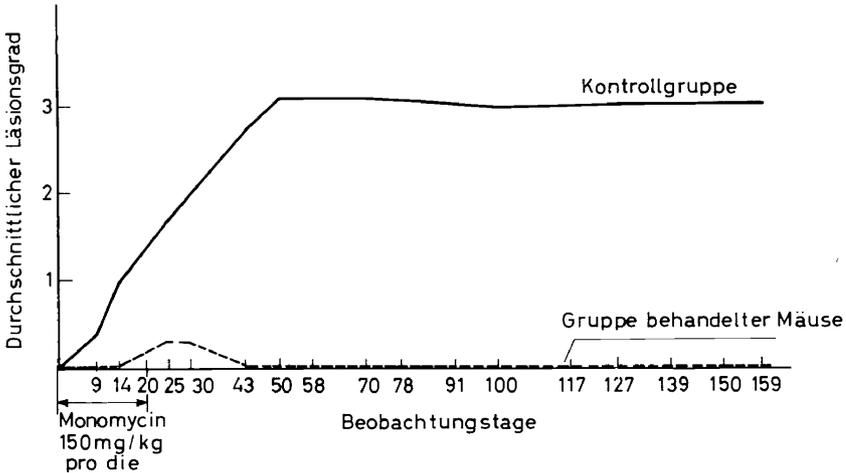


Abbildung 3. Die prophylaktische Wirkung von Monomycin bei der experimentellen Hautleishmaniosis der Mäuse.

therapeutische Wirksamkeit bei der Hautleishmaniosis des Menschen besitzt. Etwas weniger effektiv ist Aminochinol, immerhin besitzt es eine ausgeprägte therapeutische Wirkung bei dieser Erkrankung. Es erscheint uns ziemlich wichtig, die chemotherapeutische Wirksamkeit von Monomycin auch bei der visceralen Leishmaniosis zu untersuchen.

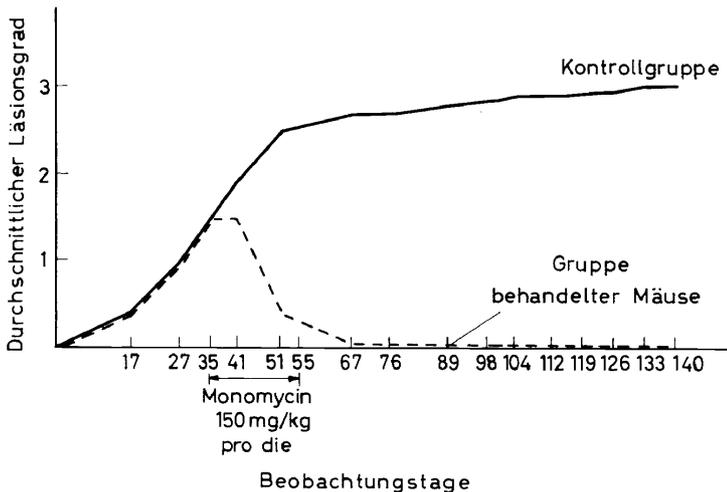
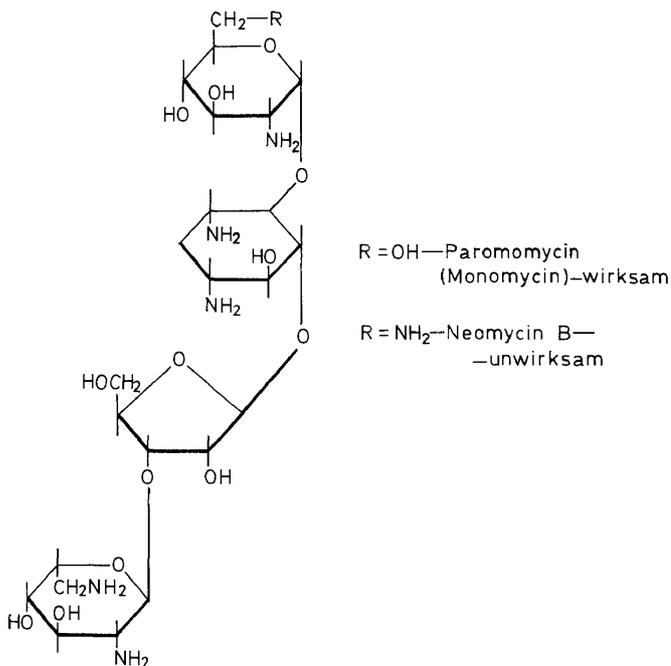


Abbildung 4. Die therapeutische Wirkung von Monomycin bei der experimentellen Hautleishmaniosis der Mäuse.

### DIE TRICHOMONIASIS

Erreger der Trichomoniasis sind einzellige Parasiten aus der Flagellata- oder Mastigophora-Art der Trichomonas-Gattung. Eine ganze Reihe der

Vertreter dieser Gattung existiert im Organismus der Menschen und der Tiere (*Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas intestinalis*, *Trichomonas foetus*, *Trichomonas gallinae*, *Trichomonas parva*, *Trichomonas muris* und *Trichomonas suis*). Besonders wichtig für die medizinische Praxis ist die Trichomoniasis des Urogenitaltraktes des Menschen, die von *Trichomonas vaginalis* hervorgerufen wird. In meinem Vortrag werde ich die Fragen der Chemotherapie gerade dieser Erkrankung behandeln.



Die experimentelle Untersuchung der Antitrichomoniasis-Chemotherapeutika wird *in vitro* und am Modell durch Infizierung der Versuchstiere mit *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas foetus* oder *Trichomonas gallinae* durchgeführt. Von den vielen Modellen verdienen, unserer Meinung nach, zwei die größte Aufmerksamkeit.

(1). der subkutane Trichomonaden-Abszeß, der bei weißen Mäusen durch Applikation der *in vitro* gezüchteten reinen *Trichomonas vaginalis*-Kultur unter die Rückenhaut hervorgerufen wird. Das Auftreten und die Evolution eines solchen Abszesses lassen sich leicht beobachten und quantitativ bewerten, was für die Beurteilung der chemotherapeutischen Wirksamkeit der Verbindungen außerordentlich wichtig ist. An diesem Modell wird die Wirksamkeit der Präparate bei Allgemeinanwendung und bei Einführung in die Infizierungsstelle untersucht.

(2). die Trichomonadenvaginitis, die durch intravaginale Einführung von *Trichomonas vaginalis* bei kastrierten weißen Ratten hervorgerufen wird, Ratten, welche sich im Zustand einer dauernden künstlichen Brunst befinden, die von der subkutanen Gabe von Depot-Östrogenen bewirkt wird.

An diesem Modell kann sowohl eine allgemeine als auch eine lokale, intravaginale Wirkung der Präparate untersucht werden.

### CHEMOTHERAPEUTIKA BEI DER TRICHOMONIASIS

Zur Behandlung der menschlichen Urogenitaltrichomoniasis wird eine Lokal und eine Allgemeinbehandlung durchgeführt. Arzneipräparate mit Allgemeinwirkung können in der Regel auch lokal angewendet werden.

Als lokale Mittel werden zuerst gewöhnliche Antiseptika gebraucht: Silber- und Quecksilberpräparate, Oxydantien, aktive Halogene, Aldehyde, Phenole, Säuren, Detergentien, Farbstoffe, Insektizide, hypertonische Lösungen usw.

Weiterhin wurden Mittel eingesetzt, die eine bekannte Wirkungsspezifität gegen Protozoen besitzen. Häufig genommen wurden organische Arsenverbindungen (Acetarsol, Arsacetin, Aldarson, Carbarson, Novarsenol, Mapharsen, Arstinol, Glycobiarsol u.a.) und einige andere Antiprotozoen-Chemotherapeutika (Atebrin und eine Reihe von Antibiotika).

Als Ergebnis der durchgeführten Untersuchungen wurde eine Reihe spezifischer Mittel zur lokalen Behandlung der Urogenitaltrichomoniasis vorgeschlagen: Aminoacrichin [6-Chlor-7-amino-9-(4'-diäthylamino-1'-methyl-butylamino)-2-methoxyacridin-hydrochlorid], Trichomonacid [6-Methoxy-2-(4'-nitrostyryl)-4-({1'-methyl-4'-diäthylamino}-butylamino)-chinolin], Furazolidon [*N*-(5'-Nitrofurfuryliden-2')-3-aminooxazolidon-2], Hexetidid [1.3-Bis-( $\beta$ -äthylhexyl)-5-methyl-5-aminohexahydropyrimidin], Lutenerin, die Alkaloidensumme aus der Pflanze *Nuphar luteum*, Oktylin der normale Oktylalkohol-der Wirkstoff aus der Pflanze *Heracleum villosum*, Glaucorubin, ein Glukosid aus der Pflanze *Simarouba glauca*, weiterhin die Antibiotika Trichomycin und Gramacidin S, außerdem Sanosin [10-Äthylphenazinon-1] und Tivamin [*p*-Hexylhydroxyvenzoessäure- $\alpha$ -methyl- $\gamma$ -diäthylaminopropylester].

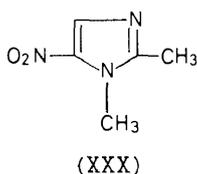
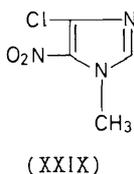
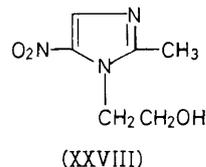
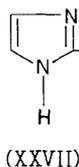
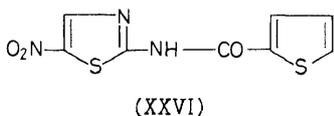
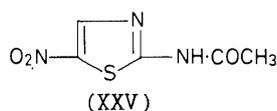
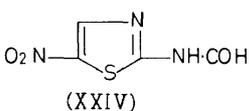
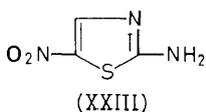
### Arzneimittel zur Allgemeinanzwendung

Einige lokale Mittel üben eine, wenn auch schwache Allgemeinwirkung aus. Weit bessere Resultate bei der Allgemeinbehandlung der Trichomoniasis ergaben Thiazol- und insbesondere Imidazolderivate (S. 164.) Von einer Reihe der untersuchten Thiazolderivate haben eine praktische Anwendung Forminitrazol(XXIV), Acinitrazol(XXV) und Atrican(XXVI) (GC-109) gefunden. Nitramin IDO(XXIII) erwies sich als sehr toxisch. Die Thiazolderivate waren jedoch bei der Allgemeinanzwendung, welche nur in einem Teil der Fälle zur Ausheilung führt, nicht wirksam genug. Besonders günstige Ergebnisse werden nach den Literaturangaben bei Atrican nachgewiesen, das eine therapeutische Wirkung auch bei der Candida-Infektion ausübt, welche nicht selten die Trichomonaden-Infektion begleitet.

Bedeutend wirksamer waren Imidazolderivate. Eine hohe Antitrichomonaden-Wirksamkeit besitzt das Antibiotikum Azomycin(XXVII), das jedoch wegen seiner hohen Toxizität keine praktische Anwendung gefunden hat. Mit Erfolg wird das synthetische Präparat Metronidazol[(XXVIII) (Flagyl) (1 $\beta$ -Hydroxyäthyl-2-methyl-5-nitroimidazol)] angewendet. Die Angaben darüber wurden von C. Cosar und L. Julou im Jahre 1959

veröffentlicht. Metronidazol hat schnell allgemeine Anerkennung dank seiner hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bei peroraler Gabe gefunden. Unabhängig von den französischen Forschern wurden in unserem Forschungsinstitut unter den Imidazol-derivaten Verbindungen mit chemotherapeutischer Antitrichomoniasis-Wirksamkeit entdeckt. Zusammen mit N. A. Novizkaja und F. N. Ismailow haben wir insgesamt 90 Imidazol-derivate untersucht. Darunter war besonders wirksam 1-Methyl-4-chlor-5-nitroimidazol, das Chlomizol (XXIX) genannt wurde. Chlomizol ist der *in-vitro*-Wirkung auf

Thiazol- und Imidazol-Derivate

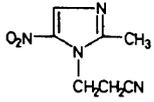
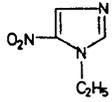
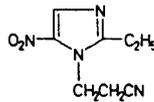
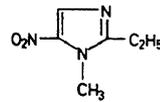
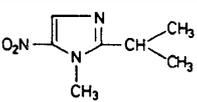
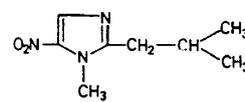
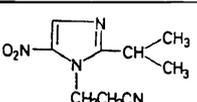
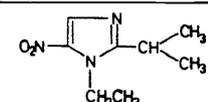
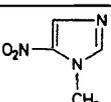
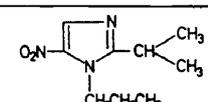
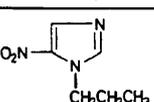
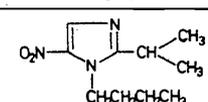
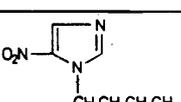
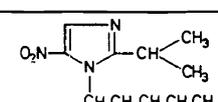
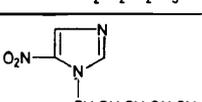
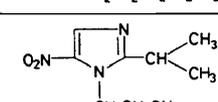
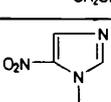
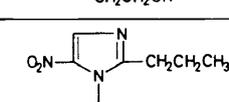
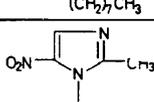
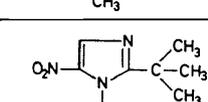
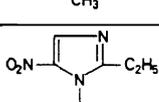


*Trichomonas vaginalis* nach dem Metronidazol gleich, kommt ihm aber in der Wirksamkeit bei der Allgemeinanzwendung in den Versuchen an Mäusen und Ratten nicht gleich. Chlomizol ist für Tiere toxischer als Metronidazol. Die im Zentralen Institut für Haut- und venerische Erkrankungen des Gesundheitsministeriums der UdSSR durchgeführte klinische Prüfung hat gezeigt, daß Chlomizol eine hohe therapeutische Wirksamkeit bei der weiblichen und männlichen Urogenitaltrichomoniasis besitzt, die allerdings der Wirkung von Imidazol etwas nachsteht.

Es gibt eine große Zahl weiterer Arbeiten über die Antitrichomoniasis-Wirksamkeit der Imidazol-derivate. In einer Arbeit der letzten Zeit haben die Forscher der Firma Pfizer (Butler, K., Howes, H. L., Lynch, J. E., Pirie, D. K.) über die chemotherapeutische Wirksamkeit von 70 Imidazol-derivaten an intraperitoneal mit *Trichomonas foetus* infizierten Mäusen berichtet. Viele der beschriebenen Verbindungen erwiesen sich vier- oder fünfmal wirksamer als Metronidazol (*Tafel 1*). Über die praktische Anwendung dieser Verbindungen wurde nichts mitgeteilt.

CHEMOTHERAPIE EINIGER PROTOZOEN-INFESTIONEN

Tafel 1. Imidazol-Derivate

Die Formel.	* Die Wirksamkeit.	Die Formel.	* Die Wirksamkeit.
	5		4
	5		4
	5		4
	5		2
	2		2
	2		2
	1		1
	1/2		1
	< 1/2		1
	2		2
	1		

\*Die Metronidazolwirksamkeit beträgt 1

Unter den Imidazolderivaten ist Dimetridazol(XXX) (Emtryl) zu erwähnen, welches in der Veterinärmedizin Anwendung gefunden hat.

Von sonstigen wirksamen Antitrichomoniasis-Mitteln sind Macmiror [Methyl-mercadon, *N*-(5-Nitro-2-furfuriliden)-3-amino-5-methylmercapto-methyl-2-oxazolidinon sowie 2-Amino-5-nitropyridin, 2-Amino-5-nitropyrimidin und *p*-Nitroanilin-Derivate zu nennen.

Die Analyse der *Tafel* 1 zeigt, daß für die chemotherapeutische Antitrichomoniasis-Wirksamkeit die Nitrogruppe eine große Bedeutung hat. Andere funktionelle Gruppen, die dem Molekül angehören, tragen zur Manifestierung der Wirksamkeit der Nitrogruppe bei. Im Imidazolmolekül kann die Nitrogruppe in 2 und 5 Stellung stehen. Für den letzten Fall ist das Vorhandensein der Kohlenwasserstoffradikale in 1 und 2 Stellung günstig. Der Charakter der Radikale kann verschieden sein. Es ist interessant, daß in Trichomonacid, Macmiror, Furazolidon, sowie in den gegen Trichomoniasis wirkenden Pyridin-, Pyrimidin- und Anilinderivaten ebenfalls Nitrogruppen enthalten sind.

## DIE LAMBLIASIS

Der Erreger der Lambliasis ist *Lamblia intestinalis*, der zu den Einzellern der Flagellata- oder Mastigophora-Art der *Lamblia* s. *Giardia* Gattung gehört. Einige Fachleute halten *Lamblia intestinalis* für einen saprophytischen Organismus, der keine pathologischen Erscheinungen bewirkt. Damit kann man aber nicht einverstanden sein. Es ist richtiger, Lamblien für bedingt pathogene Organismen zu halten: in einer Reihe der Fälle wird ein symptomloses Vorhandensein der Lamblien im Organismus beobachtet, jedoch unter bestimmten Bedingungen führt das Vorhandensein von Lamblien im Organismus zur Erkrankung—zur Lambliasis.

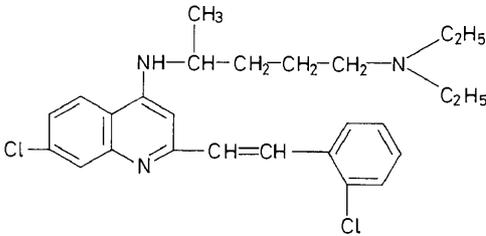
Bei der Lambliasis wird der Befall des Magendarmkanals und der Gallenwege beobachtet. Die Lambliasis ist eine chronische Erkrankung, die keine Neigung zur spontanen Heilung aufweist und im Zusammenhang damit eine starke Belastung darstellt. Eine spezifische Behandlung befreit den Kranken von diesem schweren chronischen Zustand. An Lambliasis können sowohl Erwachsene als auch Kinder erkranken. Experimentelle chemotherapeutische Untersuchungen mit *Lamblia intestinalis* sind kompliziert, weil es schwierig ist, diesen Mikroorganismus *in vitro* zu kultivieren und damit Versuchstiere zu infizieren. Deswegen stellen viele Forscher Versuche an den mit *Lamblia muris* spontan infizierten Mäusen an.

Jedoch ist die spontane Infizierbarkeit der Mäuse mit Lamblien sehr ungleichmäßig. Im Zusammenhang damit empfehlen wir (G. N. Perschin und N. A. Novizkaja), weiße Mäuse künstlich durch die Sonde mit dem an Lamblien reichen Darminhalt von anderen Mäusen zu infizieren. Bei den auf solche Weise infizierten Mäusen verschwinden Lamblien unter der Behandlung mit wirksamen Präparaten schnell aus dem Darminhalt. Nach diesem Effekt kann die Wirksamkeit der Verbindung beurteilt werden. Nach unseren Beobachtungen existiert eine Parallelität zwischen der Wirksamkeit der Verbindungen in den Versuchen mit *Lamblia muris* und deren Effektivität bei der Behandlung der menschlichen Lambliasis.

## ANTILAMBLIASIS-CHEMOTHERAPEUTIKA

Zur Lambliasis-Behandlung werden verschiedene gegen andere Protozoen-Infektionen wirksame Verbindungen angewendet: Emetin, Vioform, Chiniofon, Metronidazol, Carbarson, Mercaptoarsenol, Chlorguanil, Chlorochin, Acranil, Mepacrin und Furazolidon. Die besten Resultate ergeben Acrichin(Mepacrin)-Antimalaria-Mittel.

Zusammen mit N. A. Novizkaja haben wir verschiedene Verbindungen an mit *Lambliia muris* infizierten Mäusen untersucht und darunter 7-Chlor-4-diäthyl-amino-isopentylamino-2-(2'-chlorstyryl)-chinolin-triphosphat ausgewählt, das Aminochinol(XXXI) genannt wurde. In Versuchen an diesem



(XXXI)

Modell hat Aminochinol bessere Resultate als Acrichin ergeben. Die klinische Untersuchung hat die hohe Wirksamkeit des Aminochinols bei der Lambliasis Erwachsener und Kinder und seine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu Acrichin bestätigt. Aminochinol wurde in der UdSSR in die medizinische Praxis eingeführt.

## DIE TOXOPLASMOSE

Die Toxoplasmose wird vom einzelligen Parasiten *Toxoplasma gondii* herangerufen, dessen systematische Einordnung nicht ganz klar ist. Am häufigsten wird er der Sporozoen-Klasse zugeschrieben: Toxoplasmen werden fast bei allen Warmblütern (Säugetieren und Vögeln), darunter auch beim Menschen gefunden. Toxoplasmen können im Organismus symptomlos existieren, können aber auch akute und chronische Erkrankungen hervorrufen. Die Toxoplasmose kann angeboren, wenn der Erreger von der Mutter durch die Plazenta auf die Frucht übergeht, oder erworben sein als Infektion im postnatalen Leben. Von der Toxoplasmose können verschiedene Organe befallen werden: Nervensystem, Herz, Lunge, Leber, Augen usw. Sehr groß ist die Bedeutung der Toxoplasmose in der Geburtshilfe: die Toxoplasmose kann Abort, Totgeburt sowie Geburt psychisch und physisch defekter Kinder hervorrufen. Die Prophylaxe der angeborenen Toxoplasmose ist ziemlich aktuell.

Das Studium der chemotherapeutischen Wirksamkeit der Präparate kann auf verschiedenen Wegen durchgeführt werden: in Gewebekulturen, an Hühnerembryonen sowie an weißen Mäusen und Kaninchen.

Nach unseren Beobachtungen ist es am besten, chemotherapeutische Versuche an Mäusen anzustellen, die intraperitoneal mit dem Peritonealexsudat von früher auf gleiche Weise infizierten Mäusen infiziert sind. Die Wirksamkeit wird nach dem Überleben und der Lebensdauer der behandelten Mäuse im Vergleich zur Kontrollgruppe und nach dem Vorhandensein von Parasiten in den Organausstrichen beurteilt.

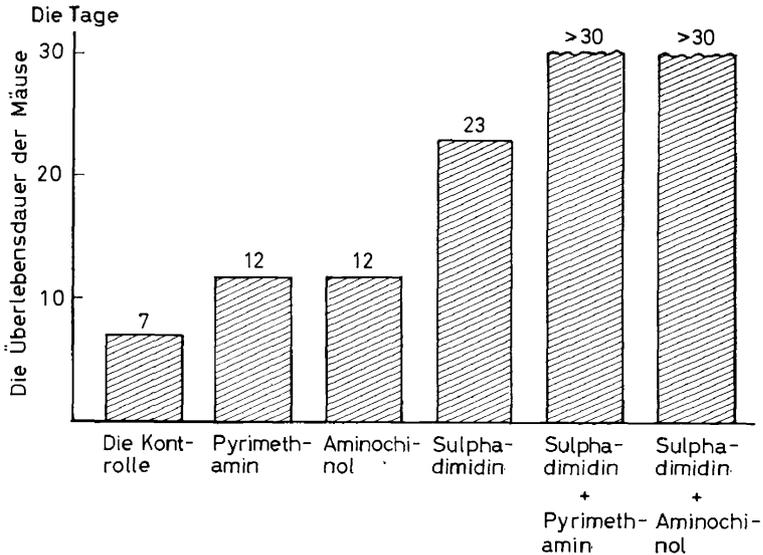


Abbildung 5. Chemotherapeutische Wirksamkeit einiger Präparate bei der experimentellen Toxoplasmose der Mäuse (Die Präparate wurden in optimaler Dosierung während 7 Tage eingeführt).

## CHEMOTHERAPEUTIKA

Es wurde festgestellt, daß verschiedene Antiprotozoen-Mittel chemotherapeutische Wirksamkeit bei der Toxoplasmose aufweisen. (1) Sulfonamide; (2) Diaminodiphenylsulfon und seine Derivate; (3) Antibiotika der Tetracyclin-Reihe. Puromycin, Spiramycin, Erythromycin, Magnamycin, Chloramphenicol und Fumagillin; (4) Pyrimethamin; (5) Eine Reihe von Chinolin-, Dihydro-S-triazin und 5-Nitrofuranderivaten.

Praktische Anwendung hat die Kombination von Pyrimethamin mit Sulfadiazin oder Sulfadimidin gefunden. Diese Kombination übt eine therapeutische Wirkung aus, jedoch treten bei ihrer Anwendung häufig toxische Erscheinungen auf.

Unsere Mitarbeiterin N. A. Novizkaja und E. M. Schitowa haben eine Reihe von Verbindungen und deren Kombinationen mit Sulfadimidin bei der experimentellen Toxoplasmose weißer Mäuse untersucht. Sie haben festgestellt, daß eine schwache Wirksamkeit besitzen: Chlorochin, Entobex und Chlortetracyclin. Eine ausgeprägte Wirksamkeit weisen Monomycin, Metronidazol, Pyrimethamin und Aminochinol auf. Die höchste Wirksamkeit wurde bei Sulfadimidin nachgewiesen.

Es wurden Kombinationen der aufgezählten Präparate mit Sulfadimidin untersucht. Die besten Resultate ergaben die Kombinationen von Sulfadimidin mit Pyrimethamin und Sulfadimidin mit Aminochinol. Die Behandlung mit diesen Kombinationen in optimaler Dosierung führte zum Überleben der Mäuse während der ganzen Beobachtungsperiode von 30 Tagen. Die Tiere der Kontrollgruppe gingen im Laufe von 7 Tagen ein.

Bei der histologischen Untersuchung innerer Organe der am Leben gebliebenen behandelten Mäuse waren keine Toxoplasmen nachweisbar. In den Organen der Kontrollmäuse wurden dagegen Toxoplasmen in großer Menge gefunden. Anscheinend handelt es sich um eine volle Ausheilung infizierter Mäuse mit den Kombinationen dieser Präparate. In der *Abbildung 5* sind die wichtigsten Ergebnisse dieser Versuche angeführt. Die als optimal wirksam erkannten Kombinationen werden in der UdSSR einer klinischen Prüfung bei der Behandlung der an Toxoplasmose erkrankten Frauen vor und während der Schwangerschaft und der an Toxoplasmose erkrankten Neugeborenen unterworfen. Die vorläufigen Angaben zeugen von der therapeutischen Wirksamkeit beider Kombinationen. Jedoch bewirkt die Kombination von Sulfadimidin mit Pyrimethamin viele ernste Reaktionen, während die Kombination von Sulfadimidin mit Aminochinol von den Kranken gut vertragen wird.

Es ist hinzuzufügen, daß Pyrimethamin nach Versuchen an weißen Ratten eine scharf ausgeprägte teratogene Wirkung besitzt. Aminochinol übt keine solche Wirkung aus. Um gerecht zu sein, muß man sagen, daß keine überzeugenden Beweise vorhanden sind, dafür, daß eine teratogene Pyrimethamin-Wirkung auch beim Menschen eintritt.

Am Ende meines Vortrags möchte ich unterstreichen, daß die Chemotherapie von Leishmaniosis, Trichomoniasis, Lambliasis und Toxoplasmose zweifellos Fortschritte gemacht hat, die mit breiter Anwendung experimenteller Methoden verknüpft sind. Es gibt gute Gründe zu erwarten, daß deren weitere konsequente Verwendung die therapeutischen Erfolge noch bedeutender machen wird.