

BioFokus

Penicillin und Sulfonamide im Kampf gegen Infektionen: zwischen Begeisterung und Skepsis

Prof. (em) Dr. Vladimir Pliska

La Pénicilline et les sulfonamides dans la lutte contre les Infections: Bénédiction ou Malédiction

Prof. (em) Dr. Vladimir Pliska

Forschung für Leben


www.forschung-leben.ch

«Forschung für Leben» wurde 1990 gegründet. Der Verein informiert über die Ziele, Aufgaben und die Bedeutung der molekularbiologischen, medizinischen und pflanzen-physiologischen Forschung. Er ist bestrebt, auch ethische Fragen des mit diesen Bereichen verbundenen Fortschritts aufzugreifen und zu diskutieren.

IMPRESSUM

BioFokus

ISSN 1661-9854
24. Jahrgang

Herausgeber

Verein «Forschung für Leben»
Präsident: Prof.Dr. Michael Hengartner
www.forschung-leben.ch

Autor

Prof. (em) Dr. Vladimir Pliska
Collegium Helveticum, Zürich

Redaktion

Prof. Dr. Martin Schwyzer
Astrid Kugler, Geschäftsführerin

Gestaltung

Pomcany's Marketing AG, www.pomcanys.ch

Geschäftsstelle

«Forschung für Leben»
Aargauerstrasse 250
CH-8048 Zürich
www.forschung-leben.ch

Bankverbindung

ZKB Wiedikon, IBAN: CH27 0070 0111 5012 7795 2

La Pénicilline et les sulfonamides dans la lutte contre les Infections Bénédiction ou Malédiction

Résumée

En septembre 1928, Alexander Fleming, un bactériologiste de 47 ans, rentre de vacances et trouve, oubliés dans son laboratoire, une série de boîtes de Petri dont quelques-unes étaient recouvertes d’une moisissure verdâtre. Ce qui frappe surtout Fleming était la présence, autour des colonies de micro-organismes, de zones claires et régulières exemptes de bactéries: de toute évidence, ce fongicide comportait des propriétés antibactériennes. Il en déduit que des bactéries pathogènes pourraient également être éliminées de cette façon chez des patients infectés. Lors de différents essais, il découvre alors que le champignon qui appartient à la famille du Penicillium parvient à empêcher la propagation de certains agents pathogènes hautement dangereux. Une année plus tard, Alexander Fleming publie ses résultats dans le renommé British Journal of Experimental Pathology.

À ce stade, aucune recherche plus poussée n’avait été envisagée ou menée. Une des raisons expliquant cela provenait des nouveaux développements de l’industrie pharmaceutique allemande. En 1929, de concert avec le pathologiste Gerhard Johannes Paul Domagk, l’entreprise Bayer AG/IG Farben, avait commencé à analyser les effets antibactériens de plusieurs colorants azoïques. Peu après, des chimistes d’entreprise étaient parvenus à synthétiser un choix de substances à teneur en sulfanilamides. En 1932, ils découvrent la sulfamidochrysoïdine, commercialisée sous le nom de Prontosil® en 1935 comme médicament antibactérien. Depuis, des décennies durant, il a permis de sauver la vie de millions de personnes. Les succès médicaux obtenus grâce aux sulfanilamides étaient à ce point fulgurants qu’en 1939 déjà, le Prix Nobel de médecine était attribué à Gerhard Domagk.

Les développements obtenus avec la sulfanilamide avaient freiné les travaux de Fleming sur la pénicilline. Le tournant aura lieu vers la fin des années 30, lorsque, pour des raisons diverses, un intérêt croissant pour d’autres substances que les sulfanilamides voit le jour. En effet, il était apparu qu’elles n’agissaient que dans un spectre antibactérien limité et qu’en outre, la résistance face à cette substance grandissait. Enfin, la guerre imminente se traduirait sans doute par d’innombrables blessés – une menace réelle.

Après que le pathologiste et bactériologiste australien Howard Walter Florey ait été nommé professeur au Lincoln College de l’université d’Oxford, les recherches sur des substances antibactériennes ont pris leur envol. Pour ce faire, Florey fait appel à un jeune diplômé du Lincoln College, le biochimiste Norman George Heatley, ainsi qu’à un chimiste spécialiste des

protéines, l’immigrant allemand d’origine juive Ernst Boris Chain. C’est avec ce dernier qu’un projet de recherche est lancé en 1939, dont le but consiste à analyser des protéines à effet antimicrobien. À ce stade, la pénicilline n’avait toujours pas été isolée et est intégrée à ce programme de recherches.

En mars 1940, Ernst Chain parvient à isoler 40 mg de pénicilline dans une première préparation. Sous forme lyophilisée, celle-ci ne comportait toutefois que 1% de substance active, une quantité néanmoins suffisante pour une première analyse des propriétés de cette toxine. En août 1941, le groupe communique les résultats obtenus dans un article historique publié dans «The Lancet».

La guerre éclate; avec elle débute également la production industrielle de la pénicilline. À partir d’août 1945, l’antibiotique est en vente dans toutes les pharmacies américaines. Alexander Fleming devient un héros national et sa popularité prennent l’ascenseur: un an à peine après la fin de la guerre, le Prix Nobel de physiologie et de médecine lui sera attribué – de concert avec Howard Walter Florey et Ernst Boris Chain.

L’avènement de la pénicilline procurera un atout majeur aux Alliés lors de leurs combats en Afrique du Nord, ainsi que lors de l’invasion, sur les côtes normandes. Lors des dernières années de guerre, mais surtout après, de terribles épidémies hanteront la plupart des nations européennes. Les infections bactériennes comme la scarlatine, la diphtérie et la typhoïde aggravent une situation médicale déjà précaire. En Europe centrale, seuls les hôpitaux militaires des Alliés disposent de réserves de cet antibiotique nouveau. Ainsi, un terreau fertile au commerce illégal sur le marché noir voit le jour. Or, à partir de 1950, un approvisionnement progressif en préparations à base de pénicilline est assuré en Europe occidentale et centrale.

L’idée d’extraire des substances antibactériennes d’autres espèces biologiques, de surcroît moins précieuses, donnera peu à peu naissance au développement d’autres antibiotiques. La liste des succès réalisés dans les croisades contre les infections est longue. Comme la pénicilline s’obtient de plus en plus facilement depuis la première après-guerre, un nouvel obstacle ne tarde pas à surgir: la résistance croissante à cette substance chez certaines souches bactériennes. Cette évolution peu réjouissante sera d’ailleurs renforcée par le recours progressif aux antibiotiques en médecine vétérinaire et dans l’agriculture.

Penicillin und Sulfonamide in Kampf gegen Infektionen: zwischen Begeisterung und Skepsis



Abb. 1: Alexander Fleming

Am Anfang der Penicillin-Geschichte kam es zu einem glücklichen Zufall. Im September 1928 kehrte der damals 47-jährige Alexander Fleming (später Sir Alexander Fleming, 1881–1955), ein Bakteriologe am Pathologischen Institut der St Mary's Hospital Medical School in Paddington (London), aus den Ferien zurück ins Labor und fand dort eine Reihe von noch nicht gereinigten Petri-Schalen vor, in denen er vor seinen Ferien Bakterienkulturen angelegt hatte. Einige dieser Kulturen waren mit einem grünlichen Schimmelpilz befallen, was zum Ärger von Mikrobiologen manchmal vorkommt. Normalerweise werden derart befallene Kulturen unverzüglich entsorgt, um die Verbreitung von Pilzsporen zu vermeiden. Doch Fleming fiel auf, dass sich um die Schimmelpilz-Kolonien herum helle, regelmässige, bakterienfreie Höfe gebildet hatten, dort, wo sich zuvor die Bakterien ausgebreitet hatten; er schloss daraus, dass diese Verdrängung von Bakterien durch die Schimmelpilze hervorgerufen worden war. Somit hatte Fleming erkannt, dass der Pilz antibakteriell wirkt.

Zwar war Fleming kein professioneller Forscher, aber auch kein unerfahrener Bakteriologe. Im Gegenteil, er hatte breite Erfahrung mit Infektionsbekämpfung, unter anderem aus dem Ersten Weltkrieg, in dem er als britischer Militärarzt gedient hatte. Damals hatte er rechtzeitig, aber vergeblich vor einer zu drastischen Reinigung der Wunden mit antiseptischen Mitteln gewarnt, weil

dadurch die Resistenz der im Gewebe versteckten aggressiven Bakterien gestärkt wird. Er hatte dies sogar an einem Glasmodell einer Wunde demonstriert, dessen Replik im Medizinhistorischen Museum in London aufbewahrt wird. Zu erwähnen ist auch seine Entdeckung des sogenannten Lysozyms, einer unspezifisch antibakteriell wirkenden Substanz in verschiedenen Körpersekreten (Tränen, Speichel usw.), aus den früheren 20er-Jahren.

Die regelmässige runde Form der Höfe in seinen durch Schimmelpilz befallenen Petri-Schalen veranlasste Fleming deshalb zur Hypothese, dass der Pilz eine antibakterielle Substanz freigesetzt hat, die sich durch Diffusion in der Agar-Schicht, an der die Bakterien wuchsen, konzentrisch ausgebreitet hatte. Eine solche Substanz, hatte er sich vorgestellt, könnte auch krankheitserregende Bakterien bei infizierten Patienten töten. Dies veranlasste ihn, eine Serie von Versuchen mit verschiedenen pathogenen und nichtpathogenen Bakterien zu starten. Er entdeckte, dass insbesondere das Wachstum einiger höchst gefährlicher Krankheitserreger durch den zur Gattung *Penicillium* gehörenden Schimmelpilz verhindert wurde. Ein Jahr später veröffentlichte Fleming seine Resultate im renommierten *British Journal of Experimental Pathology* [10 (1929) 226–236]. Obwohl einige Details später einer leichten Korrektur bedurften, spielte diese Publikation eine enorm wichtige Rolle in der weiteren Antibiotika-Forschung.

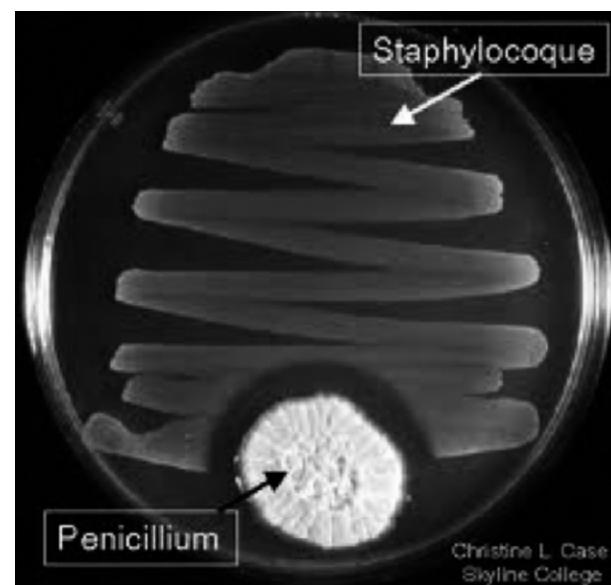


Abb. 2: Replik des Fleming'schen Befunds: Läsion in einer Kolonie von *Staphylococcus aureus* (aufgetragen an die Agar-Schicht in der Petri-Schale als eine Zickzack-Linie), verursacht durch die nachträglich beigegefügte *Penicillium*-Kolonie

Infektionskrankheiten als medizinische Herausforderung

Durch Bakterien verursachte Infektionskrankheiten stellten seit eh und je eine immense Gefahr für die ganze menschliche Population dar. Durch grosse Pest-, Cholera- oder Typhusepidemien wurde sie oft recht dramatisch dezimiert.

In der zweiten Hälfte des 19. Jh. kam es in den westlichen Ländern zur ersten nachhaltigen Wende. Insbesondere nach der grossen Choleraepidemie während des preussisch-österreichischen Krieges im Jahr 1866 waren die Erfolge spürbar. Sie sind in erster Linie Technikern und Stadtverwaltern zu verdanken, die Massnahmen zur Verbesserung der kommunalen Hygiene ergriffen: In vielen grösseren Städten wurden alte, hygienisch oft problematische Stadtteile saniert, die Kanalisation und die Trinkwasserversorgung ausgebaut sowie die Märkte und der Lebensmittelverkauf strenger kontrolliert. Zudem konnten medizinische Fortschritte bei der Unterdrückung von Krankheitserregern verzeichnet werden. Bereits gegen Ende des 18. Jh. schlug Edward Jenner (1749–1823) die erste, recht primitive Pocken-Impfung («vaccination») vor, was – erstaunlicherweise – auf grosses Interesse stiess.¹ In der zweiten Hälfte des 19. Jh. wurden mehrere Beweise für die «Keimtheorie» der Krankheiten gesammelt, vornehmlich durch Louis Pasteur (1822–1895), und erste Impfversuche mit «geschwächten» Keimen durchgeführt.²

Mitte des 19. Jh. versuchte Ignaz Semmelweis (1818–1865) – noch mit wenig Erfolg – die Antisepsis in die Geburtshilfe einzuführen, aber erst Joseph Lister (1827–1912) setzte sie in der Chirurgie um 1867 definitiv durch. Zu Beginn des 20. Jh. synthetisierte dann Paul Ehrlich (1854–1915) mit seinen Mitarbeitern nach langer, zielgerichteter Forschung das erste wirkungsvolle antimikrobielle Arzneimittel gegen Syphilis, Salvarsan 606. Damit war der Weg für die Entdeckung weiterer bakteriostatisch wirkender Chemotherapeutika frei.

Die Sterberate infolge Pest, Cholera oder Typhus konnte dank diesen Fortschritten in der westlichen Welt im Laufe des 20. Jh. stark reduziert werden. Zum Beispiel sank sie in den U.S.A. in der ersten Hälfte des 20. Jh. für Typhus und Dysenterie (Ruhr) auf 6,5 bzw. 16,7 % (etwa 2 Fälle pro 100 000 Einwohner), für Tuberkulose auf 21 % (40 pro 100 000 Einwohner). Für Syphilis blieb sie dagegen trotz der bereits vorhandenen Therapie mit Salvarsan unverändert hoch, es wurde sogar ein leichter Anstieg registriert. Akute nichtepidemisch verbreitete, aber oft ansteckende Infektionskrankheiten wie Hirnhautentzündungen, Lungenentzündungen und

Wundinfektionen nahmen noch über den Zweiten Weltkrieg hinaus häufig einen tödlichen Verlauf.

Erste Schritte: Antibakterielle Effekte des Schimmelpilzes

Nach den Beobachtungen an seinen verschimmelten Bakterienkulturen ging Fleming recht systematisch ans Werk. Zunächst sicherte er die Pilzkultur, indem er die Sporen sorgfältig konservierte. Dann bat er den auf Schimmelpilze spezialisierten Mykologen Charles Thom vom U.S. Department of Agriculture in Peoria, IL, um die Identifikation seiner Probe. Thom identifizierte sie als *Penicillium notatum* (heute *P. chrysogenum*) – ein Schimmelpilz, der vom dänischen Biologen Richard Westling bereits 1911 entdeckt worden war. Die oben erwähnte Publikation von Fleming im *British Journal of Experimental Pathology* aus dem Jahr 1929 löste allerdings zu dieser Zeit nur ein bescheidenes Echo aus. Einige Forscher erkannten dennoch die Tragweite von Flemings Entdeckung und ersuchten ihn um die Zusendung von *Penicillium*-Sporen zwecks Weiterzüchtung des Pilzes. Auf diese Weise machte Fleming bereits zu Beginn der 30er-Jahre den Pilz weltweit verfügbar, was sich später als äusserst glücklicher Umstand erweisen sollte.

Trotzdem blieb zunächst eine intensive Forschung aus. Fleming selbst hatte kaum Möglichkeiten, die vermutete Substanz weiter zu untersuchen: weder war er in biochemischen Verfahren geübt, noch konnte er auf Mitarbeiter zurückgreifen, die in Biochemie ausgebildet waren. Ein weiterer, jedoch ganz wesentlicher Grund für das beschränkte Interesse unter den Medizinern und Forschern war die neue, ermutigende Entwicklung im Kampf gegen Infektionen in der deutschen Pharmaindustrie der frühen 30er-Jahre.

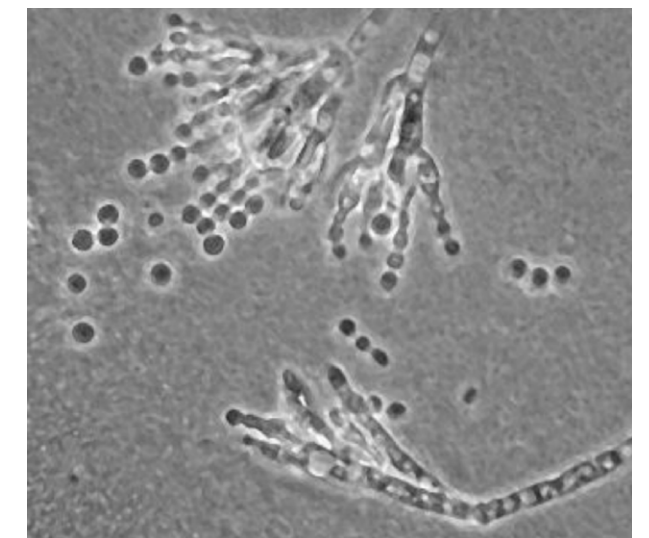


Abb. 3: *Penicillium chrysogenum* (*P. notatum*)

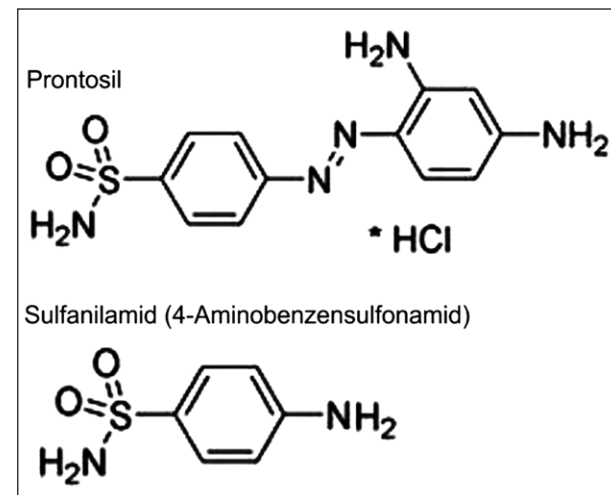
Gerhard Domagk, Bayer – IG-Farben und Sulfonamide³

1929 hatte die Firma Bayer AG/IG Farben angefangen, in ihren Forschungslaboratorien in Elberfeld (Wuppertal) antibakterielle Effekte von verschiedenen Azo-Farbstoffen zu untersuchen. Sie eröffnete dafür eigens ein Forschungsinstitut für pathologische Anatomie und Bakteriologie und setzte Heinrich Hörlein (1882–1954), einen erfahrenen Forscher aus dem eigenen Haus, als Koordinator des Programms ein. Dieser holte Gerhard Johannes Paul Domagk (1895–1964), Oberarzt für Pathologie an der Universität Münster, mit ins Boot und erteilte ihm den Auftrag, diese Stoffe pharmakologisch zu erforschen. Bald danach, zu Beginn der 30er-Jahre, synthetisierten die beiden Firmen-Chemiker Josef Klarer (1898–1953) und Fritz Mietzsch (1896–1958) eine Reihe von Substanzen auf der Basis von Sulfonamiden, Derivate der 4-Aminobenzolsulfonsäure. Domagk hatte sie *in vitro* (Bakterien in Kulturen) und an mehreren Tiermodellen – Mäusen, Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen – untersucht. 1932 stiessen sie auf eine vielversprechende Substanz, das Sulfonamidochrysoidin, das nach den klinischen Tests 1935 als antibakterielles Medikament Prontosil® (*Prontosil rubrum*) auf den Markt kam. Merkwürdigerweise wirkte es nur bei infizierten Tieren, nicht aber gegen ausserhalb eines Organismus wachsende Bakterien; weshalb das so ist, wurde erst 1945 durch französische Bakteriologen aus dem Institut Pasteur (Paris) entdeckt: die eigentliche antibakteriell wirkende Substanz, das Sulfanilamid, wird aus dem Prontosil erst durch Enzyme im Organismus freigesetzt. Hätte also Domagk seine Untersuchungen nur *in vitro*, nicht aber im Tierversuch durchführt, wäre es nie, oder erst viel später, zur Einführung dieses Heilmittels, das über Dekaden unzählige, wahrscheinlich viele Millionen Menschenleben rettete, gekommen.

Besonders wirksam war Prontosil gegen Streptokokkus-Infektionen, gegen die bislang keine spezifische Behandlung vorhanden war.⁴ Prominente Fälle haben gewiss zum Vertrauen einer breiten Öffentlichkeit in dieses Medikament beigetragen. Zum Beispiel wurde 1936 Prontosil mit Erfolg zur Behandlung einer schweren, lebensbedrohlichen Streptokokken-Halsinfektion von Franklin D. Roosevelt, Jr., dem Sohn des damaligen Präsidenten F.D. Roosevelt, eingesetzt. Und Winston Churchill, der im Dezember 1943 während einer Reise nach Afrika an einer schweren Pneumonie erkrankte, wurde in relativ kurzer Zeit mit dem Sulfapyridin (M&B693) der britischen Pharma-Firma May & Baker geheilt. Auch andere, weniger spektakuläre Fälle wurden bekannt, unter ihnen die fast unglaubliche Rettung der vierjähri-

gen Tochter von Domagk, die nach einer kleinen Stichverletzung eine fatale streptokokkale Lymphgefässentzündung (Lymphangitis) erlitt; der verzweifelte Domagk verabreichte ihr mehrere hochdosierte Injektionen von noch nicht klinisch getestetem Prontosil und vermied dadurch nicht nur die Handamputation, sondern rettete ihr höchstwahrscheinlich auch das Leben.

Klarer, Mietzsch und Domagk haben dann weitere Substanzen aus der Reihe der chemischen Derivate von Sulfanilamid⁵ entworfen, synthetisiert und getestet. Mehrere haben sich als erstaunlich wirksam gegen ein breites Spektrum von sehr gefährlichen Krankheiten erwiesen: so gegen bakterielle Hirnhautentzündung, Lungenentzündung, Kindbettfieber, Angina, Blutvergiftung, Gonorrhöe und andere.



Trotz der höchst ermutigenden Forschungsergebnisse irritierten Ungereimtheiten um ihre Patentierung. Die Wirkungen des Prontosils wurden 1932 mehrmals bestätigt und am 25. Dezember dieses Jahres zum Patentschutz in Deutschland, wie auch in anderen Ländern (unter ihnen in Frankreich), angemeldet. Domagk veröffentlichte die Resultate aber erst 1935, weshalb sich die Frage stellt, warum er die Publikation eines lebensrettenden Medikaments um mehrere Jahre verzögerte. Es wird vermutet, dass die etwas komplexe Situation um den Patentschutz die Hauptursache war. Bereits 1909 wurde die Grundsubstanz Sulfanilamid durch die Bayer AG⁶ patentiert. Patentautor war der oben erwähnte Heinrich Hörlein⁷. Sulfanilamid war zwar als Substanz für die Textil-Industrie geschützt, nicht aber als Heilmittel. Bis das Patent 1935 ablaufen würde, wollten die Anwälte von Bayer – so die Vermutung – abklären, welche weiteren Möglichkeiten für einen breiten Patentschutz beständen.

Dagegen argumentierte Domagk nicht sehr überzeugend, dass er bis zur Publikation der Studie aus dem Institut Pasteur 1945 nicht wusste, dass Sulfanilamid die Wirkungskomponente des Prontosils ist, und dies, obwohl Prontosil auf der Basis eines Sulfonamid-Derivats entwickelt worden war. Sulfanilamid selbst habe er nie getestet und die Veröffentlichung so lange verschoben, bis die Sicherheit für Menschen garantiert werden konnte.

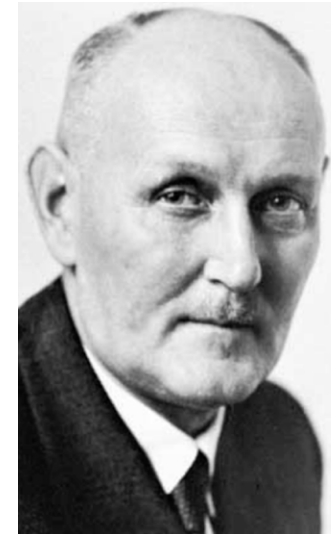


Abb. 4: Gerhard J. P. Domagk

Die medizinischen Erfolge der Sulfonamide waren so überwältigend, dass Domagk bereits 1939 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erhielt. Es ist allerdings mehr als erstaunlich, dass der Nobelpreis *nur* an Gerhard Domagk ging, nicht aber auch an die beiden Chemiker Josef Klarer und Fritz Mietzsch, die einen wesentlichen Anteil am Erfolg des Prontosils hatten; immerhin lassen die Regeln des Nobelpreis-Komitees die Teilung unter drei Personen zu. Auch sind die Verdienste von Heinrich Hörlein an dem Erfolg von Sulfonamiden nicht zu unterschätzen. Allerdings wurde Domagk wegen einer seit 1937 im Nazi-Deutschland geltenden Verordnung gezwungen, den Nobelpreis abzulehnen.⁸ Zur Anerkennung des Preises und der Übergabe des Diploms und der Goldmedaille, jedoch ohne die entsprechende Geldsumme, kam es rückwirkend 1947 nach dem Vorstoss der Nordwestdeutschen Ärztekammer.

Weitere Entwicklung: von den Sulfonamiden zurück zu Penicillin

Die Entwicklung der Sulfonamide war gewiss ein Faktor, der die weiteren Arbeiten von Fleming am Penicillin verlangsamte, jedoch nicht der einzige. Von den Sulfonamiden war Fleming zwar überzeugt, genauso aber auch von den Vorteilen des Penicillins. Doch während einer ganzen Dekade konnte er keinen Biochemiker finden, der die

Isolation und die Reinigung der bis anhin unbekannten Substanz übernehmen würde. André Maurois zitiert in seiner Biografie «*La vie de Sir Alexander Fleming*»⁹ den Londoner Gynäkologen Douglas MacLeod, wie Fleming kurz nach einem Vortrag von Domagk vor der Royal Medical Society Ende 1935 ihm gegenüber bemerkt haben soll: «*I've got something much better than Prontosil, but no one'll listen to me.*» Tatsächlich war in jenen Jahren das Interesse für Penicillin in den biochemischen Labors noch sehr gering.

Die Lage sollte sich gegen Ende der 30er-Jahre schnell ändern, denn das Interesse an Alternativen zu Sulfonamiden nahm aus unterschiedlichen Motiven zu. Zum einen wirkten sie nur innerhalb eines beschränkten antibakteriellen Spektrums (wie erwähnt waren sie gegen Staphylokokken nicht wirksam), zum andern nahmen die Resistenzen zu. Ausserdem war der bevorstehende Krieg mit sicherlich vielen Verwundeten eine unmittelbare Bedrohung.

Nach der Berufung des australischen Pathologen und Bakteriologen Howard Walter Florey (ab 1965, Baron Florey, 1898–1968) zum Professor an das Lincoln College der Universität Oxford wurde ab 1935 die intensive Erforschung von antibakteriellen Substanzen in Angriff genommen. Glücklicherweise engagierte Florey für dieses Projekt einen jungen Absolventen vom Lincoln College, den Biochemiker Norman George Heatley, (1911–2004) und einen Proteinchemiker, den deutsch-jüdischen Emigranten Ernst Boris Chain (1906–1979). Mit Chain entwarf er 1939 ein Forschungsprojekt, in dessen Rahmen antibakteriell wirkende Proteine untersucht werden sollten. Chain kannte den Artikel von Fleming und nahm das damals noch nicht isolierte Penicillin in sein Programm auf. In der Folge wurde um finanzielle Unterstützung bei der Rockefeller Foundation nachgesucht. Die Geschwindigkeit, mit der das Gesuch behandelt wurde, können sich heutige Forscher nur wünschen. Hier in Kürze ihr Verlauf:



Abb. 5: Howard W. Florey, Ernst B. Chain, Norman G. Heatley (v.l.n.r.)

- 20.11.1939: Chain und Florey ersuchten das Pariser Büro der Rockefeller Foundation um eine 3-jährige finanzielle Unterstützung.
- 30.11.1939: Das Gesuch wurde mit Empfehlung per Telegramm an die Rockefeller Zentrale in New York weitergeleitet.
- Wenige Stunden später kam bereits die Antwort des Direktors für Naturwissenschaften der Rockefeller Foundation, Warren Weaver¹⁰ (1894–1978): «*The application by Florey appeals to me, but I seriously question whether a three-year grant is justified under present circumstances. Could this not be handled on a year to year basis?*»
- Florey wurde sofort benachrichtigt, dass das Gesuch für ein Jahr bewilligt worden sei. Gleichzeitig wurde ihm informell zugesichert, dass die Finanzierung in den weiteren zwei Jahren fortgesetzt werden würde, sofern sich die Lage nicht radikal verschlechterte. (Wir können hier die Sorgen um die Folgen des sich für England möglicherweise ungünstig verlaufenden Krieges deutlich spüren.)

Anschliessend wurde ebenso schnell die weitere Forschung in Angriff genommen:

Im März 1940 isolierte Ernst Chain 40 mg des ersten Präparats von Penicillin. Das gefriergetrocknete Pulver enthielt allerdings bloss 1 % der aktiven Substanz, war aber für erste Untersuchungen der Penicillin-Eigenschaften ausreichend. Im Test an Mäusen wurde keine Immunreaktion nachgewiesen, was auf die nichtproteinische Natur der aktiven Substanz schliessen liess.

Anschliessend verbesserte Norman Heatley die Reinigung des Präparats, indem er eine mehrstufige Extraktion von einer wässrigen Lösung in den Äther, vom Äther zurück in die alkalische Pufferlösung durchführte, und er verfeinerte auch die Pilz-Kultivierung. Im August 1941 publizierte die Gruppe ihre bisherigen Resultate in einem historischen Artikel in *The Lancet*¹¹, einem der angesehensten medizinischen Journale.

Die chemische Struktur dieses ersten Penicillins wurde abgeklärt, nachdem die britische Nobelpreisträgerin Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910–1994) in der zweiten Hälfte der 40er-Jahre das gereinigte Präparat röntgenkristallografisch

(mittels Röntgendiffraktion) untersucht hatte. Dies ermöglichte den Chemikern im Laboratorium von John C. Sheehan (1915–1952) am Massachusetts Institute of Technology (MIT) die chemische Synthese des «Fleming'schen» Penicillins, des Benzylpenicillins (bekannt als Penicillin G). Das Molekül enthält eine interessante zyklische Struktur, das Beta-Lactam (auch β -Propiolactam oder 2-Azetidinon genannt), die den Kern des Penicillins bildet. Heute kennt man mehrere Antibiotika dieser Beta-Lactam-Reihe, die sich durch die Substituentengruppen (R in der Abbildung unten) unterscheiden.¹¹

Erste klinische Versuche

Zur gleichen Zeit bereiteten Mary Ethel Florey (1900–1966) und Margaret Jennings (1904–1994, nach dem Tode Ethels mit H.W. Florey verheiratet) in Oxford die klinischen Versuche mit Penicillin¹² vor. Anfang 1941, als dank Heatleys Methode scheinbar genug gereinigtes Penicillin zur Verfügung stand, wurde der erste Patient, der Polizist Albert Alexander, mit Penicillin behandelt. Der Fall war zwar von Erfolg gekrönt, endete aber gleichwohl auf äusserst tragische Weise.

Alexander befand sich in einem absolut hoffnungslosen Zustand in der Klinik: Er hatte sich eine generalisierte strepto- und staphylokokkale Infektion nach einer kleinen Verletzung bei der Gartenarbeit im Dezember 1940 zugezogen. Die Infektion hatte sich im ganzen Körper ausgebreitet, und er hatte bereits ein Auge verloren, als ihm am 12. Februar 1941 die erste Dosis von 160 mg Penicillin verabreicht wurde. Innerhalb von 24 Stunden liessen die Fieber nach, er bekam wieder Appetit und die Infektion begann zu heilen. Die Behandlung dauerte weitere fünf Tage, der Patient erholte sich zusehends; dann aber ging der Vorrat an Penicillin zur Neige. Heatley gelang es – sehr unkonventionell –, das Penicillin aus dem Urin des Patienten mit wiederholter Chloroform-Äther-Extraktion zurückzugewinnen, unglücklicherweise jedoch in unzureichender Menge. Es kam zu einer Rezidive der Symptome und der Patient starb am 15. März. Das Team traf daraufhin eine ethisch merkwürdige, heute kaum mehr akzeptable Entscheidung: Weitere klinische Versuche sollten nur noch an erkrankten Kindern erfolgen, da sie geringere Dosen des Penicillins

benötigen würden. Für die Versuche an Erwachsenen wollte man zuwarten, bis die Verbesserungen der Produktionsmethode grössere Mengen der Substanz garantierten.

Kurz danach, im Frühling 1941, besuchte Warren Weaver die Laboratorien in Oxford und war von den Fortschritten tief beeindruckt. In seinem internen Bericht an die Rockefeller Foundation bewies er Weitsicht: «*It is probable that this new chemotherapeutic agent will outrank the sulfa drugs in combating a long series of infectious diseases.*» Damit war die weitere Unterstützung des Penicillin-Projekts gesichert.

Anfänge der industriellen Produktion von Penicillin

Bereits zu jener Zeit kam das Florey-Team zum Schluss, dass die britischen Firmen wegen des Krieges nicht in der Lage waren, die Entwicklung der industriellen Produktion von Penicillin an die Hand zu nehmen: es fehlte die nötige Ausrüstung und man konnte nicht auf die intensive Unterstützung der Regierung zählen, die – kriegsbedingt – andere Prioritäten setzte. Wiederum griff Warren Weaver von der Rockefeller Foundation ins Geschehen ein und vermittelte einen Besuch von Florey und Heatley beim U.S. Department of Agriculture, der von Erfolg gekrönt sein sollte. Bald darauf wurde nämlich in den neu eröffneten Laboratorien des Departments, dem Northern Regional Research Laboratory in Peoria, IL, die erste «Upscaling»-Prozedur¹³ entworfen. Bereits ab Dezember 1941 wurde Penicillin in mehreren amerikanischen Firmen (Merck & Squibb; Squibb & Sons; Pfizer & Co. – damals eine kleine Produktionsstätte in New York; Chester County Mushroom Laboratories in West Chester, PA) hergestellt. Ein wesentlicher Fortschritt brachte die Anwendung des sogenannten Submersverfahrens¹⁴ bei Pfizer: anstelle der damals üblichen Kulturen an der Oberfläche (Emersverfahren) wurden Penicillium-Sporen im gesamten Volumen des Nährmediums kultiviert, was zu erheblich grösserer Ausbeute an reinem Penicillin führte. In Grossbritannien wurde die industrielle Produktion 1942 bei Glaxo Laboratories, London, und den Imperial Chemical Industries (I.C.I.) in Billingham (Durham County) aufgenommen. 1943 wurden in den U.S.A. etwa 1,4 Tonnen reines Penicillin produziert, im Jahre 1945 dann bereits über 400 Tonnen. Selbstverständlich wurden diese Fortschritte durch die Kriegereignisse beschleunigt und das Penicillin in den ersten zwei bis drei Jahren vorwiegend für die alliierten Santästruppen hergestellt. Die Vorräte reichten jedoch schon im Mai 1944 für die Versorgung von etwa 1000 Zivilspitalern, und ab August 1945 war es in allen Apotheken der U.S.A. verfügbar. Alexander



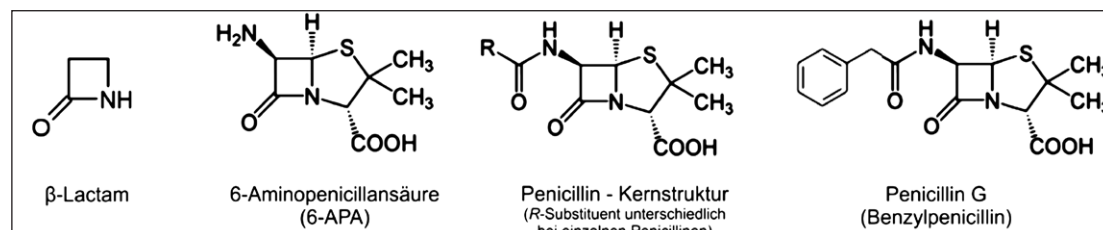
Abb. 6: Nobelpreis-Übergabe an A. Fleming durch den schwedischen König Gustav V.

Fleming wurde zu einem nationalen Helden, seine Popularität bei der Bevölkerung und das Vertrauen in seine wissenschaftlichen Fähigkeiten nahmen enorm zu. Bereits im ersten Nachkriegsjahr, 1945, bekam er zusammen mit Howard Walter Florey und Ernst Boris Chain den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin «*for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases*». Norman Georg Heatley konnte zwar als «Überzähliger» (Aufteilung unter maximal drei Nominierten) den Preis nicht bekommen, ihm wurde aber 1990 eine besondere Auszeichnung zuerkannt: in der achthundertjährigen Geschichte der Universität Oxford wurde er als erster Nichtmediziner zum Ehrendoktor der Medizin promoviert.

Penicillin in anderen europäischen Ländern während der Kriegsjahre

Ausser in den U.S.A. und in Grossbritannien wurde in jener Zeit auch in anderen Ländern an Penicillin und seiner Produktion geforscht, wenn auch in einem bescheideneren Masse. So gibt es Berichte über die Gewinnung des Penicillins aus jenen Kulturen, die Fleming noch vor dem Krieg französischen Forschern am Institute Pasteur zu Verfügung gestellt hatte. Dies ermöglichte ab Mitte 1943 der Firma Rhône Poulenc SA, eine beschränkte Menge des Stoffes herzustellen. Gut dokumentiert ist die Forschung besonders in den Niederlanden und in Tschechien (damals Protektorat Böhmen und Mähren).

In den Niederlanden konzentrierte sich die Penicillin-Forschung seit 1943 an der Technischen Universität Delft im Laboratorium von Professor A.J. Kluyver¹⁴. Ein Antibiotikum, vermutlich identisch mit Penicillin, wurde aus der Kultur *Penicillium baculatum* extrahiert und in der Delfter Firma Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek (NG&SF) unter dem Namen BACINOL hergestellt. Über klinische Versuche während der Kriegsjahre wird nichts berichtet¹⁵.



In Tschechien war die Lage etwas komplizierter. Antibiotisch wirkende Stoffe aus Bakterien wurden bereits seit Langem im Bakteriologischen Institut der Karls-Universität in Prag erforscht und in der Klinik Extrakte aus dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* (nach der damaligen Nomenklatur *Bacillus pyocyaneus*) bei dermatologischen Problemen appliziert. Als die tschechischen Universitäten im November 1939 durch die deutsche Okkupationsmacht geschlossen wurden, war es jedoch mehreren erfahrenen Forschern gelungen, im Forschungszentrum der Pharmazeutischen Firma Benjamin Fragner in Měcholupy bei Prag eine neue Stelle zu finden. Der damalige Direktor dieses Forschungszentrums, Jiří Fragner (ein Mitglied der alten Prager Apothekerfamilie Fragner), wurde über Umwege¹⁶ auf die therapeutischen Erfolge des Penicillins aufmerksam, weshalb eine seiner Forschergruppen 1943 unter strengster Geheimhaltung gegenüber den nationalsozialistischen Stellen anfang, nach geeigneten Methoden zur Produktion des Antibiotikums zu suchen. Der Zugang zum ursprünglichen Stamm des Pilzes war natürlich blockiert. Deshalb wurden mehrere *Penicillium*-Stämme von überall her gesammelt und untersucht. Es wird von 74 Proben berichtet, von denen vier das Wachstum der Testbakterien aktiv unterdrückten. Für die Reinigung benutzten die Prager Forscher die neue chromatographische Methode auf Aluminiumoxid, was zur schnellen Gewinnung eines klinisch reinen Präparats, Mykoin BF510, führte. Nach einem anfänglichen Misserfolg (ähnlich wie bei der Oxford-Gruppe infolge ungenügender Reserve an Mykoin), wurde es in der klinischen Praxis mit glänzenden Resultaten ab Ende 1944 eingesetzt. Der erste Patient, ein 13-jähriger Knabe, entwickelte nach einem Sportunfall eine schwere streptokokkale Sepsis mit Knochenmarkentzündung (Osteomyelitis); die Behandlung ermöglichte in der ersten Phase einen chirurgischen Eingriff, in der zweiten eine völlige Heilung der fatalen Infektion. Mykoin wurde dann sehr erfolgreich bei einem 46-jährigen Mann eingesetzt, der an einem Lungenabszess mit Pneumonie litt, bei einem Säugling mit Lungenabszess und Pneumonie infolge einer staphylokokkalen Infektion, bei einem 7-jährigen Mädchen mit meningokokkaler Hirnhautentzündung und weiteren Patienten mit ähnlichen Erkrankungen. Erst nach Kriegsende wiesen Vergleichsstudien auf die Identität des Mykoins und einer Form des Penicillins G hin. Natürlich erreichte die Mykoin-Produktion nicht annähernd den Umfang jene des Penicillins der Alliierten. Die Forschung zeitigte jedoch sehr wertvolle Resultate und Erfahrungen, sodass im tschechischen Rožtoky

bei Prag 1949 eine der ersten industriellen Penicillin-Nachkriegsproduktionen in Europa (mithilfe eines UNNRA-Programmes) aufgenommen werden konnte.

In all diesen Fällen war das Risiko für die Beteiligten hoch. Zum einen wollten sie ihre Resultate vor der Okkupationsmacht geheim halten, um keine Vorteile für die deutsche Kriegsmaschinerie zu schaffen, zum andern drohten im Falle eines Verrats schwere Strafen. In diesem Sinne ist die Wertung des britischen Medizinhistorikers Robert Bud (Science Museum, London) bemerkenswert: «*Had there not been a war, such centres like Prague, Delft, or Paris might have been much more likely places for the development of penicillin technology than either Oxford or Peoria.*»¹⁷

Auch in Deutschland wurde versucht, Penicillin herzustellen. Es fehlte jedoch ein systematisches Programm und es mangelte an jeglicher staatlichen Unterstützung; Anstrengungen wurden deshalb mehr auf privater Basis von der Wirtschaft unternommen. Eine kleinere Menge Penicillin wurde zum Beispiel 1944 bei Höchst produziert und im Spital Edenkoben (Rheinland-Pfalz) bei einer Patientin mit einer generalisierten Sepsis klinisch eingesetzt. Andere, eher dubiose Versuche zur Gewinnung des Antibiotikums wurden in einer kleinen Firma mit dem Namen «MILO» in Oloumouc (Olmütz, Mähren) unternommen, deren jüdische Eigentümer vom Leibarzt Hitlers, Theodor Gilbert Morell, enteignet worden waren. Zwei Chemiker von «MILO», Kurt Mulli und Wolfgang Laves (beide mit jüdischen Vorfahren), versuchten im Auftrag Morells, ein Penicillin-Präparat zu entwickeln, blieben jedoch ohne befriedigende Resultate. Ende 1943 vermarktete Morell bloss das mit Talg zum Pulver präparierte, vakuum-getrocknete Kultur-Medium unter dem Namen «Penicillin HAMMA»¹⁸, das nach Beurteilung seiner fachlich versierteren Kollegen «nahezu wertlos» war.

Es ist naheliegend, dass sich schon früh auch in der Schweiz ein lebhaftes Interesse an Penicillin entwickelte, vornehmlich nach der Publikation der ersten Resultate aus Oxford in *The Lancet*¹¹. Im Gegensatz zu den Forschern in den besetzten Ländern hatten jene in der Schweiz ziemlich unkomplizierten Zugang zur englischen Literatur, sodass ihnen das Potenzial der neuen antibakteriellen Substanz nicht entgehen konnte. Die Leitung der Gesellschaft für Chemische Industrie Basel (ab 1945 CIBA) hatte sich deshalb bereits Anfang der 1940er-Jahre an Ernst Gäumann (1893–1963), Professor für Botanik an der ETH Zürich, mit dem Vorschlag gewendet, in seinem Laboratorium die Penicillin-Produktion vorzubereiten. CIBA bat

dann Florey, der ETH-Gruppe die *Penicillium*-Kultur zu Verfügung zu stellen. Die Antwort von Florey war kurz, klar und negativ: Sollten die Schweizer in den Besitz der Kultur kommen, dann ist die Wahrscheinlichkeit gross, dass sie auch in deutsche Hände gelange – und das wäre zu verhindern. Gleichzeitig wurde Fleming von Florey über das offizielle Verbot jeglicher Übergabe der Kultur ins Ausland unterrichtet (Verordnung von U.K. National Culture Collection).



Abb. 7: Ernst Gäumann

Spätestens ab diesem Moment war klar: Penicillin ist zum strategischen Kriegsmaterial geworden.¹⁹

Penicillin auf den Kriegsfeldern der Alliierten

Die hauptsächlich von Mary Ethel Florey organisierten klinischen Versuche wurden 1942 erweitert. In einigen britischen Spitälern, insbesondere im General Military Hospital bei Oxford, wo verletzte Piloten der Royal Air Force behandelt wurden, überzeugte die Penicillin-Therapie auch als Präventivmittel, zum Beispiel bei Brandwunden. In Zivilspitälern wurde Penicillin auch bei Innenohrentzündungen und in der Geburtshilfe (in Glasgow Royal Infirmary) zur Bekämpfung von lebensbedrohenden Nachgeburtsinfektionen usw. eingesetzt.

Bereits Ende 1942, erstmals beim Afrikafeldzug, reichten die Vorräte an Penicillin aus, um damit die Kriegsverletzten auf der Seite der Alliierten zu versorgen, was von unschätzbarem militärischem Vorteil war. Kurz nach der zweiten Schlacht von El-Alamein (Oktober–November 1942) behandelte Florey einige Verwundete erfolgreich mit dem in der britischen Firma I.C.I. produzierten Penicillin; bei den behandelten Soldaten kam es zu keiner Wundinfektion. Bei der alliierten Invasion in Sizilien («Operation Husky», Juli 1943) wurden verletzte Soldaten in die Lazarette nach Nordafrika transportiert und – ebenfalls von Florey – mit lokal appliziertem Penicillin-



Abb. 8: Sanitätssoldaten der 4. U.S. Division bei Behandlung eines Verletzten am Invasionsstrand (D-Day, Utah Beach)

Pulver behandelt. Auf dieselbe Weise wurden in den sizilianischen Lazaretten gegen Ende 1943 alle Verletzten behandelt, den Berichten nach sowohl Soldaten der Alliierten als auch der Achsenmächte.

Einen deutlichen Vorteil verschaffte das Penicillin den Alliierten bei der Invasion am D-Day, dem 6. Juni 1944. Die Truppen landeten an den normannischen Küsten mit genügend Vorrat an Penicillin, sowohl als Pulver wie auch in Injektionsform. Zudem war der Sanitätsdienst bis ins letzte Detail gut organisiert und das Personal bestens geschult (s. Abb. 8). Die zahllosen verwundeten Soldaten wurden so nahe wie möglich zur Frontlinie behandelt, damit ihr Abtransport in die entfernten Lazarette ohne Hektik erfolgen konnte. Die deutschen Truppen besaßen nur sehr wenig – wohl minderwertiges – Penicillin in Pulverform und mussten wegen infizierter Verletzungen erhebliche Verluste in Kauf nehmen.

Penicillin hatte sich auch als ein sehr effektives Medikament gegen Gonorrhöe und Syphilis erwiesen. Zumindest irritierend ist aus heutiger Sicht eine Praxis, die insbesondere im Afrikafeldzug zur Anwendung kam. Dort waren die kämpfenden Truppen von diesen Geschlechtskrankheiten nicht verschont geblieben. Insbesondere bei Gonorrhöe erforderte die Heilung der Patienten mit Penicillin jedoch nur wenige Tage. Aus diesem Grund wurden die alliierten Militärärzte angewiesen, ihre Penicillin-Vorräte vorrangig für die Gonorrhöe-Erkrankten (meistens infiziert in afrikanischen Bordellen) einzusetzen, und nicht für die kriegsverletzten Soldaten, bei denen eine wesentlich längere Behandlung zu erwarten war. Solche Massnahmen waren zwar pragmatisch und in der konkreten Situation sogar begreiflich, denn sie ermöglichten die schnelle Rückkehr der Patienten zu ihren Truppen, aus heutiger Sicht ethisch aber höchst fragwürdig.

Die medizinischen Erfolge mit Penicillin waren gute Werbung für das Produkt, dienten in den alliierten Ländern aber auch der militärisch-politischen Propaganda, denn den Familien der kämpfenden Soldaten konnte das Gefühl vermittelt werden, dass man um das Wohl der Wehrmänner besorgt war. So nahm die Beurteilung eines Medikaments, das sich wohlverstanden noch immer in der Versuchsphase befand, mythische Züge an und wurde in den Augen der Öffentlichkeit zu einem allmächtigen Wundermittel.

Nachkriegszeiten im zerstörten Europa: «Der dritte Mann»

In den letzten Kriegsjahren, vor allem aber auch danach, wurden die meisten europäischen Länder von gefährlichen Epidemien heimgesucht. Bakterielle Infektionen wie Scharlach, Diphtherie und Typhus, begünstigt durch riesige Flüchtlingsströme und katastrophale hygienische Bedingungen – insbesondere nach Auflösung der deutschen Konzentrationslager – und begleitet von mangelhafter Ernährung, führten zu einer prekären medizinischen Lage. Hinzu kamen infizierte Verletzungen und die Überlastung der zivilen Spitäler. In vielen Fällen wäre eigentlich Penicillin die Therapie der Wahl gewesen, insbesondere bei bakteriellen Stämmen (Staphylokokken, Meningokokken, Pneumokokken), die gegen Sulfonamide weitgehend resistent sind. In Zentraleuropa verfügten jedoch nur die alliierten Militärspitäler über knapp genügende Vorräte²⁰. Dies führte unmittelbar nach Kriegsende zu einer chaotischen Situation, weil für die zivile medizinische Versorgung kaum welches beschafft werden konnte. Dazu kam, dass der Glaube an seine universelle Heilkraft, verstärkt durch die unseriöse Propaganda und die Gerüchteküche, die Nachfrage enorm ankurbelte. Dies waren

beste Voraussetzungen für den Handel mit Penicillin auf dem Schwarzmarkt. Die verworrene Lage wurde sehr gut in einigen literarischen Werken wiedergegeben; zwei davon sind zu erwähnen. Beim einen handelt es sich um die Novelle des britischen Schriftstellers Richard Gordon – «*The Invisible Victory*»²¹ aus dem Jahre 1977. Gordon war selbst Mediziner mit offensichtlich guten Chemie-Kenntnissen. Er hatte mehrere Protagonisten der Sulfonamid- und Penicillin Geschichte gekannt und interviewt. Nach dem Krieg studierte er die ihm zugänglichen Quellen, verknüpfte seine eigenen Erfahrungen mit den historischen Hintergründen und schilderte auf dieser Basis der Ereignisse die Entwicklung von bahnbrechenden antibakteriellen Medikamenten in Deutschland, Grossbritannien und den U.S.A. Er nennt in der Novelle alle Beteiligten mit ihrem vollen Namen. Obwohl es sich bei seiner Novelle um Prosaliteratur handelt, erzählt sie weitgehend wahrheitsgetreu und überzeugend die Ereignisse jener Zeit.²²

Beim anderen Werk handelt es sich um den britischen Film des Regisseurs Carol Reed «*The Third Man*» aus dem Jahre 1949. Ausgehend von der Idee des Filmproduzenten Alexander Korda, das besetzte Wien unter dem Viermächte-Status (1945–1955) darzustellen, erfand Graham Greene die Geschichte um den Schwarzmarkt mit gefälschtem Penicillin. In enger Zusammenarbeit mit Carol Reed schrieb er nach mehrmonatigem Aufenthalt in der Stadt das Drehbuch. Die Zentralfigur ist ein amerikanischer Bürger, Harry Lime (dargestellt von Orson Welles), der den Vertrieb des in alliierten Militärspitälern gestohlenen und weiter verdünnten Penicillins in Wien organisiert. Eine Kette von Ereignissen beginnt mit dessen vorgetäuschem Unfalltod und dem Erscheinen seines Freundes Holly Martins (Joseph Cotten) auf der Beerdigung. Dieser versucht, den vermeintlichen Mörder seines Freundes zu finden. Doch Major Calloway von der britischen Militärpolizei (Trevor Howard) kommt

Harry Lime auf die Schliche. Schliesslich kommt es zur berühmten Verfolgungsjagd im weitverzweigten Wiener Kanalsystem, die mit Harrys Tode²³. Die frei erfundene Handlung hat jedoch einen reellen Hintergrund: Penicillin wurde in der Tat in den Wiener Militärspitälern gestohlen und weiterverkauft, anscheinend von Angehörigen der alliierten Armeen. In Wirklichkeit ist jedoch eine ähnliche Geschichte aus Österreich nicht belegt. Hingegen kamen 1947 kriminelle Machenschaften in Berlin ans Licht, als man bei einem amerikanischen Soldaten, der in einer Bar infolge seines Alkoholexzesses tot zusammenbrach, die Taschen voll von gefälschten Penicillin-Ampullen fand.

Stufenweise wurde ab 1950 der Nachschub von Penicillin-Präparaten in west- und mitteleuropäischen Ländern gewährleistet, sei es durch den Aufbau lokaler Eigenproduktion oder über den Import.

Medizinische Erfolge

Die Entdeckung und Entwicklung des Penicillins und der Sulfonamide war zweifellos eine der bedeutendsten medizinischen Leistungen des 20. Jahrhunderts. Die Idee, antibakterielle Stoffe aus anderen, niedrigeren biologischen Spezies zu isolieren, führte bald zur Gewinnung weiterer Antibiotika, von denen einige durch die «klassische» chemische Synthese hergestellt werden konnten. Die neuen Antibiotika bekämpfen, im Unterschied zu Sulfonamiden, in mannigfaltiger Weise die Bakterien und mildern damit das Resistenzproblem. Die Liste der Erfolge bei der Bekämpfung von Infektionen ist sehr lang; doch alleine die Tatsache, dass um 1900 weltweit von 100 000 Menschen rund 800 an Infektionskrankungen starben, 1980 aber nur noch 36, verdeutlicht den enormen Erfolg dieser Präparate. Die wesentlichsten Fortschritte sind folgende:

- Die Behandlung von sehr vielen bakteriellen Infektionen war grundsätzlich erst mit Penicillin und den weiteren Antibiotika möglich. Das gilt in erster Linie für die äusserst gefährlichen Wundinfektionen wie die Septikämie (generelle Sepsis – «Blutvergiftung») und die Lymphangitis (Entzündung der Lymphkanäle), aber auch für strepto-, staphylo-, meningo- oder pneumokokkale Infektionen.
- Die Behandlung von anderen Krankheiten, die häufig durch sekundäre Infektionen begleitet sind, wurde vereinfacht und oft sogar überhaupt erst möglich. Dank der Antibiotika konnte deren Prävalenz (Vorkommen in der Population) stark herabgesetzt, die Therapie wesentlich verkürzt und sicherer gemacht werden.

- Die sogenannten Treponematosen (durch Bakterien der Gattung *Treponema*) wie Syphilis oder die tropische Frambösie gehören dank Penicillin in der westlichen Hemisphäre zu stark abklingenden Krankheiten.
- Bei einigen Krankheiten hat Penicillin die zuvor meist unsichere Heilung eindrücklich verkürzt (z.B. bei Diphtherie) und dadurch auch die Krankheitsfolgen minimiert. Dies war auch der Fall bei Scharlach, das bei den Kindern eine post-streptokokkale Glomerulonephritis (Nierenkörperchen-Entzündung), rheumatische Fieber oder Endokarditis (Herzinnenhaut-Entzündung) verursacht hatte.
- Bei Krebserkrankungen ermöglichen Penicillin und andere Antibiotika (aber auch Antimykotika) eine sicherere Chemo- und Strahlentherapie, die stets von temporären Schädigungen des Immunsystems und einer erhöhten Infektionsgefahr begleitet wird.

Selbstverständlich sind diese Erfolge nicht nur den antimikrobiellen Therapien zu verdanken. In der gleichen Zeitperiode erfuhr die Medizintechnik (elektronische Geräte, sowohl zu diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken) eine rasante Entwicklung, zu der in vielen Fällen Forschungsprogramme aus der Kriegszeit solide Grundlagen lieferten.²⁴

Schon Ende der 40er-Jahre waren weitere Antibiotika isoliert und konnten in genügenden Quantitäten produziert werden: Chloramphenicol (Yale University, 1947), Streptomycin²⁵ (Merck & Co., um 1947), Tetracyclin (Pfizer, 1949), Erythromycin A (Eli Lilly, 1949) und Methicillin (Beecham 1959). Besonders das Letzte erwies sich als vorteilhaft, weil es auch gegen resistente Stämme von *Staphylococcus aureus* wirksam war. Die Isolierung und später auch Synthese von weiteren Antibiotika mit modifiziertem therapeutischem Spektrum prägten die Entwicklung der folgenden Jahrzehnte – und sie erwiesen sich sogar als Glücksfall, weil schon bald die ersten Resistenzen von Bakterien gegen Antibiotika auftraten.

Schattenseiten

Wegen der leichten Verfügbarkeit des Penicillins seit den ersten Nachkriegsjahren, tauchte bald ein neues Problem auf: die sich ausbreitende Penicillin-Resistenz von einzelnen bakteriellen Stämmen. Mehrere Umstände haben dazu beigetragen. Zum einen liessen sich die Ärzte bedenkenlos von schlecht – oder falsch – informierten Patienten zur Verschreibung des Medikaments drängen, zum andern blieb dem Arzt in der sich rasch ändernden medizinischen Praxis immer weniger Zeit für die traditionelle Pflege, sodass er für die Beschleuni-



Abb. 9: Time magazine 14. August 1944 (Reklame)

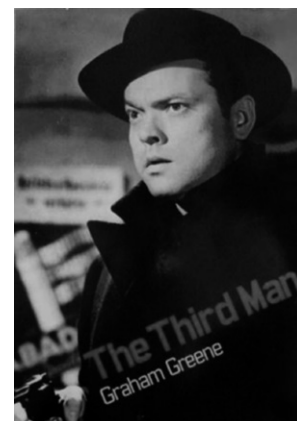


Abb. 10: Buchdeckel des Drehbuches, Ed. Faber and Faber Limited, London, 1973 (Revision 1984)

gung jeder Therapie dankbar war, die seinen Alltag erleichterte. Bei der Verschreibung von Antibiotika entstand so ein komplexes Geflecht aus mehreren Parteien: Patienten, Ärzten, Krankenkassen und auch dem Staat.

Es ist nicht verwunderlich, dass sich die natürliche Fähigkeit aller Bakterien – Entwicklung von Resistenzen gegen schädliche Umwelteinflüsse – unter diesen Umständen schnell bemerkbar machte. Bereits 1952 wurde über eine weitverbreitete Penicillin-Resistenz bei Säuglingen in Sydney berichtet. Bei der Asiatischen Grippe-Pandemie im Winter 1957–1958 häuften sich die Komplikationen: Penicillin-resistente Bakterien waren die Ursache von schweren Atemweg- und Lungenentzündungen. Und langsam tauchten auch erste Resistenzen gegen das als sehr resistenzsicher geltende Antibiotikum *Methicillin*²⁶ auf: im Juni 1962 wurde ein Baby im Queen Mary's Hospital (Sidcup, Kent) mit *Spina bifida* (offenem Rücken) operiert. Trotz der Behandlung mit *Methicillin* starb es an postoperativer Septikämie. Seitdem haben sich die Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA-Stämme) im bedenklichen Ausmass verbreitet und wurden zum ersten Problem in Spitälern und Arztpraxen. Ein weiteres, allerdings kleineres Problem besteht darin, dass durch die Behandlung mit Antibiotika nicht ausschliesslich pathogene Bakterien, sondern auch die Mikroflora des Verdauungstraktes eines Patienten beeinträchtigt und zumindest zum Teil zerstört wird. Nach einer – einzig richtigen – intensiven Behandlung mit Antibiotika muss diese wieder aufgebaut werden. Es wird auch angenommen, dass sich Antibiotika negativ auf die Gleichgewichte in Ökosystemen auswirken. Zwar fehlen dafür noch immer handfeste Beweise; gewiss aber geraten sie durch verschiedene Kanäle, am häufigsten durch Exkrememente, in erheblichen Mengen in die Umwelt. Zumindest einzelne Antibiotika gelten als biologisch schwer abbaubar. Nicht nur die humanmedizinische Anwendung des Penicillins hat uns Resistenz-Probleme beschert. Denn verständlicherweise wurden sie bald auch in der Veterinärmedizin und in der Landwirtschaft verwendet. Verschiedene Antibiotika (Penicillin, Streptomycin-Derivate, Tetracyclin, Cephalosporine) werden für die Behandlung von der – recht verbreiteten – Mastitis bei Kühen und Schafen eingesetzt und ihre Residuen wurden in der Milch nachgewiesen. Man hoffte, die dadurch entstandenen Resistenzen zu reduzieren, indem man in der Veterinärmedizin andere Antibiotika verwendet als in der Humanmedizin. Es zeigte sich aber, dass meistens eine Kreuz-Resistenz vorkommt: so sind Bakterien mit Resistenz gegen das Antibiotikum Ampicillin (in der Humanmedizin wegen seiner schlechten Bioverfügbarkeit selten angewendet) auch gegen Penicillin resistent. Nach dem Bericht des

Bundesamtes für Veterinärwesen wurde 2012 das Vorkommen von resistenten MRSA-Stämmen bei 18 % der Mastschweine beobachtet; fünf Jahre vorher waren es 5,6 % gewesen. Das ist ein bedenklicher Resistenz-Anstieg.

Ampicillin wurde ursprünglich als Präventivmassnahme in der Geflügelzucht während der steigenden Inzidenz von Salmonellen bei Menschen seit den 60er-Jahren dem Futter beigelegt. Dabei hat sich aber ein mysteriöses Phänomen bemerkbar gemacht: das Wachstum der Tiere war schneller, die Gewichtszunahmen um 5 bis 10 % höher als bei nicht behandelten Tieren. Dasselbe Phänomen zeigte sich auch bei Schweinen und später bei Kälbern und die Antibiotika-Behandlung war schliesslich überall in der Mast verbreitet. Gemäss Statistiken des Verbraucherschutzministeriums in Nordrhein-Westfalen wurden im Jahre 2012 94,6 % der Masthähnchen mit Antibiotika behandelt, bei Schweinen gehen Schätzungen von 90 % aus. Diese Praxis ist absolut inakzeptabel; sie dient nur ökonomischen Interessen, kann Menschen gesundheitliche Nachteile bringen und verstösst gegen die humanitären Grundideen, die bei der Entwicklung von Antibiotika und Sulfonamide im Vordergrund standen.

Äusserst kontrovers ist auch die kürzlich eingeführte Verwendung von Antibiotika (Streptomycin und Terramycin) in der Pflanzenproduktion als Präventionsmittel gegen den sich schnell ausbreitenden Feuerbrand bei Apfel-, Birnen- und anderen Kernobstbäumen. Die durch das Bakterium *Erwinia amylovora* verursachte pflanzliche Erkrankung führt zu beträchtlichen Verlusten; infizierte Bäume müssen meistens verbrannt werden. Es gibt Befürchtungen, dass die Antibiotika-Residuen in Honig geraten könnten und somit generell die Resistenzgefahr erhöhen. Heute schätzt man, dass jährlich 25 000 Personen in der EU mit MRSA-Stämmen infiziert werden. In dieser Lage empfahl kürzlich die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) allen europäischen Staaten dringlich folgenden Umgang mit Antibiotika:

- Um die Resistenzgefahr zu minimieren, soll die Suche nach neuen Antibiotika intensiviert werden;
- Hygienische Massnahmen sollen verschärft werden, insbesondere in Spitälern;
- Die Anwendung von Antibiotika für nicht-medizinische Zwecke bei Masttieren und in der Fleischproduktion soll verboten werden;
- Antibiotika, die in der Humanmedizin benutzt werden, dürfen in der Veterinärmedizin nicht zur Anwendung gelangen.

Zu Verteidigung des Penicillins

Wie jeder Fortschritt bringen Penicillin, Antibiotika und Sulfonamide Vorteile, Nachteile und sogar Gefahren mit sich. Dabei sollte man jedoch Folgendes in Betracht ziehen:

- Trotz gewaltiger Fortschritte in den Nachkriegsjahren können bakterielle Infektionen nicht völlig eliminiert werden: anstelle von leicht angreifbaren Bakterien, die durch medizinische Eingriffe beseitigt werden, ziehen oft resistere Mikroorganismen auf.
- Die Selbsterhaltungsmechanismen in Bakterien sind erstaunlich flexibel und persistent – fast grotesk. Auch die sorgfältigste medizinische Praxis kann nicht die bakterielle Evolution verhindern! Deshalb ist das Vorkommen von resistenten Stämmen grundsätzlich *nicht* bloss ein Verschulden des unbedachten Einsatzes von Antibiotika, auch wenn Resistenzen durch eine ungute Praxis gestärkt werden können.
- Der gefährliche *Staphylococcus aureus* ist omnipräsent; man schätzt, dass ihn etwa die Hälfte der Bevölkerung in oder auf dem Körper trägt. Kein Wunder also, dass manifeste Infektionen gerade in Spitälern besonders häufig sind, wo krankheitsgeschwächte Personen konzentriert werden.

Schlusswort

Die Bekämpfung von gefährlichen Infektionen ist eine der ganz grossen Erfolgsgeschichten der Medizin im 20. Jh. Sie wurde durch zwei Entdeckungen geprägt: Penicillin und Sulfonamide. Sulfonamide haben zwar an Bedeutung und an Interesse in der Öffentlichkeit eingebüsst – ungerechtfertigter Weise, kann man sagen. Nicht nur stehen sie am Anfang einer bahnbrechenden Entwicklung – Penicillin kam erst viel später – und ihre Erforschung brachte nicht nur Erfolge im Kampf gegen streptokokkale Infektionen, sondern wies auch einen neuen, rationalen Weg der Medikamentenentwicklung. Und nebenbei bemerkt, führten sie durch Zufall zu völlig unerwarteten Entdeckungen der ersten Antidiabetika³. Weil sie jedoch bald und ohne grosse Schwierigkeiten zur Verfügung standen, faszinierten sie das allgemeine Publikum kaum. Es handelte sich in seinen Augen einfach um eine weitere Pille, die man bei Erkrankungen schlucken muss. Dies im Gegensatz zu Penicillin: Seine Entdeckungsgeschichte im britischen Spitallabor, die sensationellen Erfolge im Krieg, die überschwänglichen Berichte in den Medien und die Mund-zu-Mund-Propaganda haben es grenzenlos populär gemacht. Der realen Bedeutung von Penicillin und anderen breit wirkenden Antibiotika tut dies indes keinen Abbruch, denn sie ermöglichten eine wesentlich

wirkungsvollere Therapie zur Bekämpfung eines breiten Spektrums an Infektionen. Die Wirkungen von Sulfonamiden waren eher beschränkt.

Nicht zuletzt lehrt uns diese Geschichte, dass es nicht schadet, bei der Einführung jedes Medikaments den Enthusiasmus von Anfang an zu dämpfen und sich ernsthaft über mögliche Folgen Gedanken machen. Der Dürrenmatt'sche Leitsatz zu seinem tragikomischen Theaterstück *«Die Physiker»*, wonach eine Geschichte «erst dann zu Ende gedacht ist, wenn sie ihre schlimmstmögliche Wendung genommen hat,» demonstriert die Geschichte von Antibiotika sehr deutlich.

Fotoquellen

- Abb. 1 http://content.time.com/time/specials/2007/article/0,28804,1677329_1677708_1677828,00.html
- Abb. 2 <http://www.bio.miami.edu/dana/dox/symbiosis.html>
Quelle: Christine Case/Skyline College California
- Abb. 3 http://botit.botany.wisc.edu/toms_fungi/nov2003.html
- Abb. 4 <http://www.med-dept.com/sulfa.php>
Quelle: Archiv für Kunst und Geschichte, Berlin
- Abb. 5 1) <https://digitalcollections.anu.edu.au/handle/1885/7491>
2) http://www.radiojai.com.ar/online/notiDetalle.asp?id_Noticia=60460
Quelle: National Library of Australia
3) http://www.rsc.org/images/Heatley_120_tcm18-156670.jpg
Quelle: Sir Ernst Chain, Social Responsibility and the Scientist in Modern Western Society
- Abb. 6 http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/37/Nobelpristagare_Fleming_Midi.jpg/300px-Nobelpristagare_Fleming_Midi.jpg
- Abb. 7 http://www.cybertruffle.org.uk/people/0009434_.htm
- Abb. 8 U.S. Department of Defence. Aus Cornelius Ryan: The Longest Day (Edition TOUCHTONE, New York, NY, 1994)
- Abb. 9 <http://edhird.wordpress.com/tag/world-war-ii/>
Quelle: Research and Development Division, Schenley Laboratories, Inc., Lawrenceburg, Indiana Research and Development Division, Schenley Laboratories, Inc., Lawrenceburg, Indiana
- Abb. 10 Buchdeckel des Drehbuches, Ed. Faber and Faber Limited, London, 1973 (Revision 1984)

Anmerkungen

- ¹ Bekannt ist die Antwort von Napoleon Bonaparte auf die Intervention Jenners zugunsten seines britischen Verwandten, Captain Millman, der während der Koalitionskriege zwischen Frankreich und Grossbritannien 1813 von den Franzosen gefangenengenommen worden war: «Ah, c'est Jenner, je ne puis rien refuser à Jenner!», soll Napoleon ausgerufen haben. Infolge Jenners Intervention wurden auch weitere britische Gefangene freigelassen.
- ² Es handelte sich um eine «aktive» Immunisierung: die geimpfte Person entwickelt selbst Antikörper gegen verabreichte lebende (geschwächte) oder sogar tote Mikroorganismen, die dann den Schutz gegen virulente Formen bewirken. Grundsätzlich geht es um eine Präventionsmassnahme.
- ³ Teile dieses Kapitels wurden aus dem in Buchform publizierten Text des Autors übernommen (V. Pliska: «Sulfonamide & die ersten Antidiabetika. Ein weiterer Pfad der Prinzen von Serendip». In E. Kut & M. Schmid (Eds.): «Heilen – Gesunden. Das andere Arzneibuch». Edition Collegium Helveticum 9 (2013) 23–27.
- ⁴ Gegen einen anderen gefährlichen bakteriellen Erreger, den Staphylokokkus, ist es jedoch unwirksam.
- ⁵ Es geht um chemische Derivate des Sulfanilamids (4-Aminobenzensulfonamid). Als Heilmittel sind diese Stoffe unter den Namen «Sulfonamide» bekannt. Nach Aussagen von Beteiligten hatte Hörlein diesen Stoff in das Forschungsprogramm aufgenommen. Damit stellt sich die interessante Frage, wer eigentlich der «geistige Vater» von Sulfonamiden ist. Hörlein war ein erfahrener medizinischer Chemiker und hatte zu dieser Zeit bereits eine erfolgreiche Forscher- und Industriekarriere hinter sich. Die Benützung von Azo-Sulfonamiden als Textilfarbstoffe hat er bereits 1909 kurz nach der Publikation von P. Gelmo patentieren lassen und gezeigt, dass sie sich sehr hartnäckig an die Wollen-Proteine binden. Wegen seiner NSDAP-Karriere und als eines der höchstrangigen I.G.-Farben-Kadermitglieder wurde er nach Kriegsende stark belastet. Im I.G.-Farben-Prozess (1948) wurde er in allen Anklagepunkten – wohl zu Recht – freigesprochen.
- ⁶ Bayer AG wurde 1924 durch die Fusion mehrerer Chemie-Firmen in die neue Firma I.G. Farbenindustrie AG eingegliedert. Ab 1934 wurden die Arzneimittel dieser neuen Firma unter der Handelsmarke «Baeyer» vermarktet.
- ⁷ Hörlein, H.: Deutsches Reich, Patentschrift Nr. 226239. May 18, 1909.
- ⁸ Im Januar 1937 verbot Hitler allen Deutschen die Annahme des Nobelpreises «für alle Zukunft». Stattdessen gründete er den «Deutschen Nationalpreis für Kunst und Wissenschaft». (<http://www.spiegel.de/wissenschaft/natur/drittes-reich-als-die-nazis-nature-verbieten-a-512817-2.html>)
- ⁹ Verlag Hachette Paris, 1959; englisch «The Life of Sir Alexander Fleming, Discoverer of Penicillin», E.P. Dutton & Co., New York, 1959; deutsch «Alexander Fleming. Arzt und Forscher», Paul List Verlag, München, 1962. Siehe auch¹.
- ¹⁰ Amerikanischer Mathematiker, tätig in mehreren wissenschaftlich-administrativen Gremien, in der er immer als «Advokat der Wissenschaft» auftrat. (http://wiki.infowiss.net/Warren_Weaver)
- ¹¹ E.P. Abraham, E. Chain, C.M. Fletcher, H.W. Florey, A.D. Gardner, N.G. Heatley, M.A. Jennings: Further observations on Penicillin. The Lancet 238 (1941) 177–206. Später wurde die chemische Struktur des natürlichen Penicillins entschlüsselt: es handelt sich um einen Abkömmling der 6-Aminopenicillansäure (6-APA), allgemein als Penicillin G (oder Benzylpenicillin) bezeichnet. Wegen seiner Säureempfindlichkeit und demzufolge Inaktivierung im Magen kann Penicillin G nicht peroral, sondern nur in Injektionen verabreicht werden.
- ¹² Es wird berichtet, dass die beiden Frauen zusammen sehr effizient und emotionslos gearbeitet haben, obwohl Ethel über das Liebesverhältnis zwischen ihrem Mann und Margaret Bescheid wusste. Die spätere Ehe von Florey und Jennings dauerte nur wenige Monate; sie wurde durch Floreys Tod beendet.
- ¹³ Unter «Upscaling» versteht man eine Anpassung von Laborproduktion zur Produktion auf einer Industrie-Skala.
- ¹⁴ Flüssigkultur im Rührkesselreaktor. Die Methode wurde in 30er-Jahren von Albert Jan Kluiver (1888–1956), Professor für Mikrobiologie an der Technischen Universität Delft, eingeführt. Beschreibung siehe <http://awt-feedadditives.de/Publikationen/Enzymbro-dt.pdf>.
- ¹⁵ Berichte über holländisches Penicillin in M. Burns and P.W.M. van Dijk: The development of the penicillin production process in Delft, The Netherlands, during World War II under Nazi occupation. Adv. Applied Microbiol. 51 (2002) 185–200; M. Burns and P.W.M. van Dijk: Code name Bacinol. Am. Soc. Microbiol. (ASM) News 69 (2003) 25–31.
- ¹⁶ Informationsfluss aus dem westlichen Ausland war durch die Okkupationsbehörde gesperrt und deren geheime Gewinnung unter drastische Strafen, inklusive Todesstrafe, gestellt. Wichtige Quellen waren schweizerische und schwedische wissenschaftliche Zeitschriften, die in unregelmässigen Abständen über den Stand der Forschung in Grossbritannien und den U.S.A. in meistens kurzen Notizen berichteten. Erwähnt wird insbesondere A. Wettstein: «Penicillin», Schweizerische medizinische Wochenschrift 74 (1944) 617–625. Zumindest beschränkt waren diese in den okkupierten Ländern zugänglich.
- ¹⁷ R. Bud: «Penicillin. Triumph and Tragedy». Oxford University Press, Oxford 2007. (Seite 77)
- ¹⁸ «HAMMA» war der Name Morells einer anderen, auch von jüdischen Inhabern requirierten Firma in Hamburg.
- ¹⁹ Man kann sich hier nicht eine Bemerkung ersparen: bereits Mitte 1941 hatte Florey sehr wahrscheinlich bedauert, dass unter seiner Leitung die Penicillin-Produktion, wenn auch nur andeutungsweise, in The Lancet bekannt gegeben wurde. Die Deutschen haben aber nie im Krieg die britische Penicillin-Kultur in die Hände bekommen.
- ²⁰ Für zivile Zwecke war es in den U.S.A., wie bereits erwähnt, ab 1945 verfügbar, in Grossbritannien ab 1946, in den meisten mitteleuropäischen Ländern erst ab Ende 40er-Jahre (in Tschechien, dank schneller Einführung der Eigenproduktion, schon ab 1948).
- ²¹ Richard Gordon: «The Invisible History», William Heinemann Ltd., London, 1977.
- ²² Allerdings ist es zu bedenken, dass einige von ihm geschilderten Episoden nicht durch unabhängige historische Studien belegt sind. Sie wurden aber trotzdem von anderen Autoren ohne Rücksicht auf ihr mögliches subjektives Wesen übernommen.
- ²³ Zum Film ist zu sagen: Allgemein wird er zu den allerbesten gezählt, die je gedreht wurden. Die Szenen sind fast alle authentisch: das kriegszerstörte Wien mit seinen Trümmern und trostlosen Lebensbedingungen, der Wiener Alltag (in Caféhäusern, Clubs, die Bestattung auf dem Zentralfriedhof, Szenen im Prater, im Palais Pallavicini am Josefsplatz usw.), die meisten Interieurs. Die Rollen wurden durch erstklassige Schauspielerinnen und Schauspieler besetzt – neben den bereits erwähnten die Italienerin Alida Valli (als Anna), die Österreicherin Hedwig Bleibtreu (Annas Vermieterin), Ernst Deutsch («Baron» Kunz), Erich Ponto (Dr. Winkel), Siegfried Breuer (Popescu) und andere, die in Originalsprachen – Englisch, Amerikanisch, Deutsch, Wienerdeutsch, «Wienerenglisch» in allen Schattierungen reden. Ungewöhnlich ist auch die Filmmusik: Sie wurde von einem einfachen Grinzingen Zithermusikanten, Anton Karas, komponiert und solo – ohne Orchester – gespielt (ob es seine eigenen Werke sind oder ob er einfach existierende Zithermotive benützte, ist schwer zu entscheiden. Auf jeden Fall ist die Musik genau auf jede Filmszene angepasst und wirkt sehr suggestiv). Die Dreharbeiten haben eine einzigartige Geschichte. Graham Greene hatte die übliche Sequenz von der Novelle zum Drehbuch umgekehrt und erst später den Text der Novelle geschrieben (er selbst sagte, dass der Film viel besser als die Novelle sei). Aber auch sein Drehbuch erfuhr während der Zusammenarbeit mit Carol Reed zahlreiche – und ganz wesentliche – Änderungen. An diesen beteiligten sich manchmal auch die Schauspieler: Als Beispiel gilt die bekannte «Kuckucksuhr-Rede» von Harry Lime beim Prater Riesenrad, die sein Darsteller, Orson Welles, in den Film eingeschleust hat. – Gemäss zeitgenössischen Aussagen («Dritte Mann»-Museum in Wien 4, Pressgasse 25) wurde der Film durch das Wiener Publikum eher ungnädig aufgenommen, obwohl er weltweit grosse Erfolge feierte.
- ²⁴ Zum Beispiel die Radar-Technik.
- ²⁵ Streptomycin (isoliert von Albert Schatz und Selman Abraham Waksman, Rutgers University, in 1943) war das erste Medikament zur effizienten Behandlung der Tuberkulose.
- ²⁶ Methicillin ist resistent gegen das Enzym Penicillinase (β-Laktamase), das die Penicillin-resistente Staphylococcus aureus Variante freisetzt und das vorhandene Penicillin inaktiviert, um sich gegen seine Wirkung zu schützen.