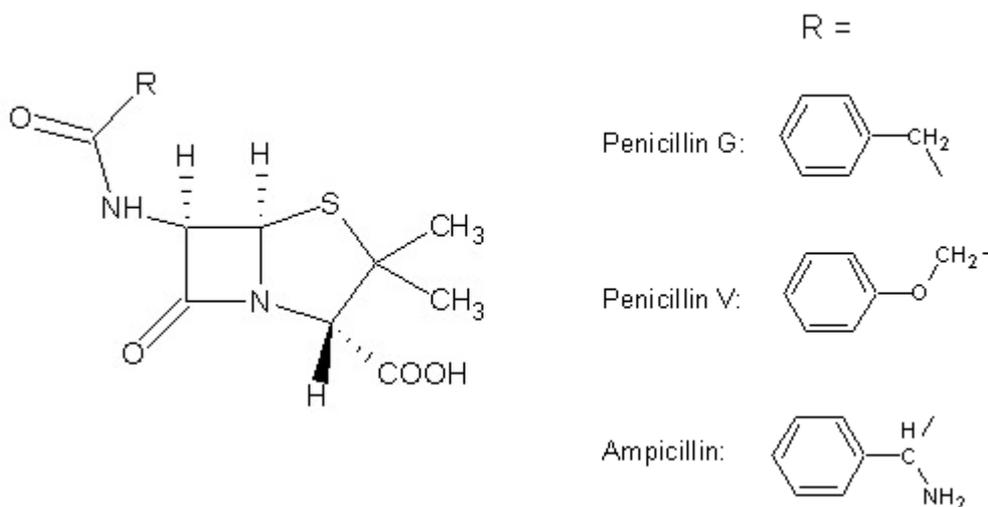


Penicillin

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Penicillin ist das erste entdeckte Antibiotikum und gehört der Gruppe der β -Lactam-Antibiotika an.



- Die Summenformel des Penicillin lautet: $R-C_9H_{11}N_2O_4S$, wobei "R" für eine variable Seitenkette steht.

Geschichte

Entdeckung

Im September 1928 entdeckt der schottische Bakteriologe Alexander Fleming bei seinen Bakterienkulturen eine durch den Schimmelpilz *Penicillium notatum* (heutiger Name: *Penicillium chrysogenum*) verunreinigte Probe, die er wegwerfen will. Es fällt ihm jedoch auf, dass rings um den Schimmelpilz eine Zone liegt, in der keine Bakterien wachsen. Er interessiert sich für das Phänomen und stellt weitere Versuche an. Dabei findet er heraus, dass der Pilz eine Substanz produziert, die gegen eine Reihe von Bakterienarten tödlich wirkt, insbesondere auf Gram-positive Bakterien.

Diese Story ist zwar weit verbreitet, trifft die Wahrheit jedoch nicht ganz. Fleming hat schon lange vor der Entdeckung festgestellt, dass Pilze irgendwie in der Lage sind, Bakterienwachstum zu hemmen. Er nutzte dies unter anderem dazu, um Kunstwerke auf Nährböden zu gestalten. Erst einige Jahre nach dieser Feststellung kam er auf die Idee, dass dies auch medizinisch nutzbar sein könnte. (siehe "Der Pilz, der JFK zum Präsidenten machte" - 95 Geschichten aus der Mikrobiologie, Spektrum Verlag)

Bemerkenswert war aber, dass diese Substanz, Penicillin genannt, die weißen Blutkörperchen nicht angreift und für Tiere ungiftig ist. Im Mai 1929 veröffentlicht er seine Ergebnisse im *British Journal of Pathology* und im *Lancet*. Dabei deutet Fleming auch vorsichtig an, dass Penicillin sich als Medikament eignen könnte.

Frühere Arbeiten

Fleming war nicht der erste, der entdeckte, dass das Bakterienwachstum durch Schimmelpilze gehemmt werden kann. Schon 1870 hatte John Burden Sanderson einen Zusammenhang zwischen Schimmelpilzen und Bakterienwachstum erkannt. 1884 behandelte Joseph Lister den Abszess einer Krankenschwester mit einem Penicillium-Schimmelpilz, veröffentlichte die Ergebnisse jedoch nicht. 1896 führte Ernst Duchesne einen erfolgreichen Tierversuch mit Ratten durch. Alle diese Erkenntnisse blieben jedoch ohne Resonanz in der wissenschaftlichen Welt. Schon die Nubier verwendeten ein Bier mit antibakteriellen Wirkstoffen. Die Ägypter versorgten Entzündungen mit aus Getreide gebrauten Heilränken. In Antike und im Mittelalter bedeckten Chirurgen Wunden mit schimmligen Lappen, um Infektionen zu vorzubeugen.

Weitere Entwicklung

Auch Flemings Veröffentlichungen finden zunächst kaum Beachtung. Erst 1939 interessieren sich Howard Walter Florey und Ernst Boris Chain für das Penicillin. Chain gelingt es, Penicillin aus der Kulturflüssigkeit, in der man die Schimmelpilze züchtet, zu extrahieren und zu reinigen. Am 24. August 1940 findet ein Tierversuch an 50 Ratten statt, die mit einer tödlichen Dosis Streptokokken infiziert wurden. Die Hälfte von ihnen erhält Penicillin und nur eine von ihnen stirbt. Die Ratten, die kein Penicillin erhalten, sterben innerhalb weniger Stunden.

Am 12. Februar 1941 wird der erste Patient mit dem gewonnenen Penicillin behandelt. Es handelt sich um einen 43-jährigen Londoner Polizisten, der sich beim Rasieren geschnitten und durch Infektion der Wunde eine Blutvergiftung erhalten hatte. Nach 5 Tagen Behandlung ist das Fieber verschwunden, die Penicillinvorräte sind jedoch aufgebraucht und die Behandlung muss abgebrochen werden. Einen Monat später verstirbt der Mann. Erst als Florey in die USA fliegt, um dort für Penicillin zu werben, wird das allgemeine Interesse an Penicillin geweckt, besonders beim amerikanischen Militär. Zunächst sucht man nach einem Pilzstamm, der mehr Penicillin produziert. Dazu sammelt die amerikanische Luftwaffe Bodenproben von möglichst vielen Flugplätzen weltweit. Der ergiebigste Stamm, *Penicillium chrysogenum*, wird jedoch auf einer verschimmelten Melone vor dem Forschungsinstitut entdeckt.

1945 erhalten Fleming, Chain und Florey für ihre Arbeiten den Nobelpreis für Medizin.

Industrielle Produktion

Ab 1944 wird in den USA und in Kanada Penicillin in großem Maßstab hergestellt. Gewöhnlicher Mais, in Wasser eingeweicht, von den Amerikanern corn steep liquor genannt, erweist sich als ideales Nährmedium für den Pilz. Bis zum Kriegsende bieten 12 US-amerikanische und 2 kanadische Firmen Penicillin an. Es bleibt hauptsächlich verwundeten Soldaten vorbehalten, denn die Produktionsmenge reicht noch nicht aus, um auch alle zivile Patienten damit behandeln zu können.

Auch nach dem Krieg reicht die Produktion nicht für alle Patienten. Besonders in Europa ist die Nachfrage groß. Es entwickeln sich Schmuggel und Schwarzhandel mit Penicillin, was sogar mit Der dritte Mann verfilmt wird.

Die Sterblichkeitsrate an Infektionskrankheiten lag 1910 bei 35 Prozent. Sie sank bis 1990 auf vier Prozent.

Penicillin in Deutschland

Ab 1942 wird auch bei den Farbwerken Hoechst an Penicillin geforscht. Die Forscher müssen sich dabei auf die knappen Veröffentlichungen Flemings stützen. Hoechst hat auch nicht den ergiebigen Chrysogenum-Stamm zur Verfügung. Eine Probe dieses Stamms wird erst 1950 im Rahmen einer Zusammenarbeit vom US-Konzern Merck nach Deutschland geschickt.

Im Oktober 1944 werden die ersten Injektionspräparate hergestellt. Die deutschen Produktionsmengen liegen jedoch um Größenordnungen unter denen der Amerikaner.

Pharmazie

Penicillin wird gewöhnlich in zwei verschiedenen Formen verwendet: Benzylpenicillin oder Penicillin G, das injiziert werden muss, und Phenoxymethylpenicillin oder Penicillin V, das säurestabil ist und in Tablettenform eingenommen werden kann. Das recht kleine Wirkungsspektrum von Penicillin V veranlasste die Suche nach Derivaten, die gegen eine größere Zahl von Infektionen wirksam sein sollten. Der erste Schritt war die Entwicklung von Ampicillin, das eine gute Wirksamkeit gegen grampositive und gramnegative Erreger aufweist und relativ preiswert zur Verfügung steht. Ein weiterer Fortschritt war Flucloxacillin, das gegen β -Lactamase resistent ist und deshalb gegen β -Lactamase-produzierende Bakterien wie Staphylokokken eingesetzt werden kann.

Penicillin und seine Derivate wirken bei der Zellteilung der Bakterien. Sie verhindern durch Bindung ihres dann geöffneten β -Lactam-Rings an das Enzym D-Alanin-Transpeptidase der Bakterien die vollständige Ausbildung neuer Zellwände und bringen so die Bakterien zum Absterben. Aus diesem Angriffspunkt bei der Vermehrung der Bakterien folgt ohne weiteres, dass Penicillin sinnvollerweise nicht zusammen mit Medikamenten verabreicht werden darf, die die Bakterien an der Vermehrung hindern.

Zahlreiche klinisch vorkommende Bakterien sind heute bereits gegen Penicillin resistent, was dazu führt, dass ständig neue β -Lactam-Antibiotika entwickelt werden müssen. Besonders kritisch ist allerdings zu bewerten, dass es auch häufig zu sogenannten Kreuzresistenzen kommt, so dass Keime, die einmal eine Resistenz gegen Penicilline entwickelt haben auch gegen andere β -Lactam-Antibiotika (z.B. Cephalosporine) unempfindlich werden. Ein weiterer, nicht gering zu schätzender Nachteil des Penicillin und seiner Derivate liegt in der recht häufigen Allergie der Patienten gegen diese Medikamente (treten bei einem von 7000 Patienten auf). Die allergischen Reaktionen können dabei von der leichten Hautrötung bis zum anaphylaktischen Schock reichen.

Die resistenten Mutationen würden eigentlich keinen Schaden anrichten, da sie nur in geringem Maße auftreten. Wirkt jedoch das Penicillin auf die anderen, nicht resistenten Bakterienzellen und eliminiert diese, so kann sich eine resistente Bakterienzelle viel besser fortpflanzen und wird damit zur Gefahr, da die Zelle ihre Mutation an die Folgegenerationen weitervererbt. Dies ist nicht auf einen Bakterienstamm begrenzt, da die einzelnen Bakterienarten sich untereinander austauschen und somit auch Resistenzgene weitertragen können.