

# D-Penicillamin

## Vom Baustein des Penicillins zum vielseitigen Pharmakon

Edgar Lodemann\*

Abteilung für Therapeutische Biochemie, Zentrum der Biologischen Chemie der Universität, D-6000 Frankfurt/M.

D-Penicillamine is used against a variety of diseases. For many years it has been successful in treating Wilson's disease, cystinuria and heavy-metal poisonings. It also proved to be effective against rheumatoid arthritis, scleroderma, chronic active hepatitis, pulmonary fibrosis and multiple sclerosis. However, the use of D-penicillamine is still limited owing to the frequent occurrence of considerable, though generally reversible, side effects. This article deals with the history of D-penicillamine as well as the methods of its synthesis, its pharmacokinetics, effects and side effects. In addition, the significance of the stereo isomeric L-penicillamine is discussed.

### 36 Jahre D-Penicillamin

Als 1943 Abraham et al. [1] bei der Konstitutionsaufklärung der Penicilline ein allen Penicillinen gemeinsames Spaltprodukt als  $\beta,\beta$ -Dimethyl-D-cystein (Fig. 1) identifizieren konnten, war noch nicht abzusehen, daß diese D-Penicillamin genannte Verbindung Jahre später zu großer medizinischer Bedeutung kommen sollte.

Zunächst erweckte diese D-Aminosäure vor allem das Interesse der Biochemiker am L-Isomer, der den na-

türlichen, in Proteinen vorkommenden Aminosäuren analogen Form, über deren toxische Wirkung bei Ratten bereits 1948 erstmals berichtet wurde [2].

In den folgenden Jahren galt das Interesse dem D-Penicillamin vor allem als möglicher Ausgangssubstanz für synthetische Penicilline. Im Rahmen der Antibiotika-Welle in der Landwirtschaft fand auch eine Mitteilung über eine das Wachstum von Hühnchen stimulierende Wirkung von inaktiviertem Penicillin und D-Penicillamin [3] Beachtung, eine Wirkung, die von Wacker und Mitarbeitern bestätigt und eingehender untersucht wurde [4, 5].

Erstmals 1956 wurde durch Arbeiten von Walshe [6] über die Wirksamkeit von D-Penicillamin beim Morbus Wilson, einer rezessiv erblichen Kupferspeicherkrankheit, das Interesse der Klinik auf das Spaltprodukt des Penicillins gelenkt. Anlaß für die Untersuchungen war die Beobachtung des positiven Einflusses von Penicillin-Behandlungen auf dieses Krankheitsbild, die mit dem Auftreten von D-Penicillamin im Urin verbunden sind [7].

Die Erkenntnis, daß das Kupfer offensichtlich durch eine Chelatbildung mit Penicillamin im Organismus der Kranken mobilisiert und anschließend über die Nieren ausgeschieden wurde [8], führte auch zu Untersuchungen über den Einfluß von D-Penicillamin auf Schwermetallvergiftungen, wo es bei Intoxikationen mit den Schwefel-affinen Metallen Blei [9] und Quecksilber [10], später auch bei Arsenvergiftungen [11] erfolgreich eingesetzt werden konnte.

Obwohl bereits 1954 im Rahmen von Untersuchungen über die Hautsensibilisierung durch Penicillin und seine Derivate die Bildung von Cystein-D-Penicillamin-Disulfiden nachgewiesen wurde [12], dauerte es noch eine Reihe von Jahren, bis diese Erfahrung klinisch verwertet wurde. So wurde erst 1963 über eine Verwendung von Penicillamin bei der Cystinurie, einer genetisch bedingten, rezessiv erblichen Störung der renalen Resorption, berichtet [13]. Bei diesem Krankheitsbild in seiner „klassischen“ Form treten Cystein und die basischen Aminosäuren Lysin, Arginin und Ornithin vermehrt im Harn auf, wodurch

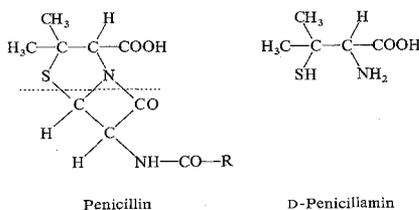


Fig. 1. Struktur von Penicillin und D-Penicillamin

\* Prof. Dr. Adolf Wacker, der seit 25 Jahren mit der Problematik des Penicillamins vertraut ist und mich zur Beschäftigung mit dieser interessanten Verbindung angeregt hat, in Dankbarkeit zum 60. Geburtstag gewidmet.

es bei der Schwerlöslichkeit des Cystins (Cystein-Cystein-Disulfid) zur Bildung von Cystinsteinen im Harntrakt kommt. D-Penicillamin bildet mit Cystein ein gemischtes, gut wasserlösliches Disulfid, wodurch die Bildung von Cystinsteinen verhindert wird und bereits vorhandene Steine z.T. wieder aufgelöst werden.

Das Schwergewicht der klinischen Forschung über D-Penicillamin hat sich in neuerer Zeit vor allem auf seine Anwendung bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises gerichtet, die neben Herz- und Krebserkrankungen zu den volkswirtschaftlich bedeutendsten Krankheiten gehören. Diese Indikation geht auf erste Untersuchungen von Dresner und Trombly [4] sowie Jaffe [15] in den Jahren 1960 bzw. 1962 zurück, die wiederum angeregt wurden durch Erkenntnisse über die reduktive Spaltung intermolekularer Disulfidbrücken von Makroglobulinen durch Mercaptane [16]. Die Wirkung des D-Penicillamins bei der chronischen Polyarthrit wurde dementsprechend zunächst auf eine Dissoziation der als Rheumafaktoren bekannten, pathologischen Makroglobulinfraktion des Serums und der Synovialflüssigkeit der Patienten zurückgeführt. Später traten Zweifel an dieser Deutung auf. Heute werden als Ursachen für die therapeutische Wirksamkeit des D-Penicillamins bei rheumatischen Erkrankungen vor allem eine immun-suppressive Wirkung [17–19], wahrscheinlich über einen suppressiven Effekt auf immunkompetente Zellen [20, 21], eine mögliche Mesenchym-suppressive Wirkung durch Hemmung des Fibroblasten-Stoffwechsels [22, 23] und ein Einfluß auf die Umwandlung des löslichen Tropokollagens in unlösliches Kollagen [24] diskutiert, ohne daß bisher Klarheit über den tatsächlichen Wirkungsmechanismus erhalten worden wäre.

Die Kenntnis von der Wirkung des D-Penicillamins auf den Kollagen-Stoffwechsel führte zu weiteren klinischen Anwendungen: So berichteten Harris und Sjoerdsma [25] 1966 erstmals über die Behandlung der Sklerodermie mit D-Penicillamin. Alexander und Kludas [26] wendeten D-Penicillamin 1969 bei zwei Patienten mit chronisch-aggressiver Hepatitis an und erreichten in beiden Fällen Beschwerdefreiheit. Bei der Sklerodermie und der chronisch-aggressiven Hepatitis ebenso wie bei der Lungenfibrose (D-Penicillamin-Behandlung erstmals 1972 [27]) gehört, bei wahrscheinlich autoimmunologischer Pathogenese, eine erhöhte Kollagen-Synthese zu den zentralen Erscheinungen. D-Penicillamin hemmt die Kollagen-Vernetzung durch Hemmung der Lysyloxidase und/oder durch Reaktion mit den Aldehydgruppen des Tropokollagens.

In diesem Zusammenhang sollten auch erfolgreiche Tierversuche über eine Beeinflussung der Verwach-

sungen bei Beugesehnen-Transplantaten [28] nicht unerwähnt bleiben, obwohl über die Anwendung dieser Erkenntnisse in der Humanmedizin in der Fachliteratur bisher nicht berichtet wurde.

Im Hinblick auf die offensichtliche Wirksamkeit von D-Penicillamin auf autoimmunologische Vorgänge bei der chronischen Polyarthrit versuchte Danielczyk 1970 erstmals, dieses Medikament bei Patienten mit Multipler Sklerose anzuwenden, einer Nervenkrankheit, als deren Ätiologie autoimmunologische Vorgänge mit möglichem viralem Ursprung diskutiert werden. Nach anfänglichen Schwierigkeiten mit Nebenwirkungen konnten bei einschleichender Dosierung erfolversprechende Ergebnisse erzielt werden [29]. In einer neueren Arbeit wird auch die bereits 1966 beschriebene hemmende Wirkung des D-Penicillamins auf die Vermehrung von Polioviren [30] und anderen neurotrophen Viren als mögliche Erklärung für erfolgreiche Behandlungen dieses Krankheitsbildes herangezogen [31].

### Darstellung und Pharmakokinetik des D-Penicillamins

Bei den industriell angewandten Synthesen konkurrieren zwei prinzipiell unterschiedliche Verfahren miteinander, ein sog. halbsynthetisches Verfahren, das durch Abbau von Penicillin direkt zum D-Penicillamin führt, und ein vollsynthetisches Verfahren, das, ausgehend vom i-Butyraldehyd, zum Racemat D,L-Penicillamin führt. Racematspaltung mit einer optisch aktiven Base führt dann auch hier zum D-Penicillamin. Das L-Isomere wird racemisiert und erneut in die Racematspaltung eingesetzt (zusammenfassende Übersicht s. [32]).

Das Problem der optischen Reinheit des im Handel befindlichen D-Penicillamins wird weiter unten bei den Betrachtungen über L-Penicillamin behandelt.

Die Resorption des oral verabreichten D-Penicillamins erfolgt im Darm, wobei in Tierversuchen mit <sup>14</sup>C-markiertem D-Penicillamin etwa 65% resorbiert wurden und der maximale Serumspiegel nach 1–2 Stunden erreicht wurde. Die Ausscheidung des resorbierten Anteils erfolgt über die Nieren; nach etwa 7 Stunden ist der größte Teil bereits wieder ausgeschieden, z.T. als Disulfid, z.T. als unverändertes D-Penicillamin. Ein kleinerer Teil der Radioaktivität wurde im Organismus chemisch gebunden und nur sehr langsam mit einer Halbwertszeit von einigen Tagen wieder eliminiert [33–35]. Der Verteilungsraum des D-Penicillamins im Organismus der Ratte ist überwiegend der extrazelluläre Raum [36].

Die Verhältnisse beim Menschen liegen wahrscheinlich ähnlich: Die maximale Plasmakonzentration an <sup>35</sup>S-D,L-Penicillamin wurde 1–2 Stunden nach oraler Verabreichung mit 2–5% der Dosis pro Liter Plasma

erhalten [37]. Auch hier war nach 7 Stunden der größte Teil der Substanz bereits wieder ausgeschieden. Während die pharmakokinetischen Bestimmungen des Penicillamins beim Menschen wegen der Problematik der Verwendung von radioaktivem Material bisher sehr erschwert waren, ist es nach einer kürzlich beschriebenen Methode nun auch möglich, nicht radioaktives Penicillamin nach Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit Hilfe eines elektrochemischen Detektors, der auf SH-Gruppen anspricht, mit großer Genauigkeit in Körperflüssigkeiten zu bestimmen [38].

Entgegen früheren Annahmen haben neuere Untersuchungen ergeben, daß D-Penicillamin nicht absolut inert gegen Umwandlungsreaktionen im Organismus ist. Durch chromatographische Analysen des Urins von 22 Patienten mit rheumatoider Arthritis, Cystinurie oder Morbus Wilson konnten bis zu 12% (bezogen auf die verabreichte Dosis) S-Methyl-D-penicillamin nachgewiesen werden [39]. Die Bedeutung dieses Derivates, vor allem die Art seiner Entstehung und die Herkunft der Methylgruppen, muß noch geklärt werden, da hierin vielleicht auch ein Schlüssel für eine der Wirkungen oder Nebenwirkungen des D-Penicillamins zu finden sein könnte.

### Wirkungsmechanismen

Mit der Entwicklungsgeschichte des D-Penicillamins wurden die den einzelnen Anwendungsmöglichkeiten zugrunde liegenden bzw. wahrscheinlich zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen bereits diskutiert. Die prinzipiell möglichen Reaktionstypen seien daher hier nur noch einmal kurz zusammengefaßt:

Chelatbildung mit Metall-Ionen. Die Stabilität der Komplexe mit Metall-Ionen nimmt in folgender Reihe ab:  $\text{Hg}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Pb}^{2+}$  [8].  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Mg}^{2+}$  bilden keine Komplexe [40]. Bildung gemischter Disulfide und Spaltung von Disulfidbrücken, auch in Makromolekülen.

Reaktion mit Aldehyden unter Bildung von Thiazolidin-Derivaten (Fig. 2), wobei vor allem die Reaktion mit den Aldehydgruppen des Tropokollagens (Hemmung der Kollagenreifung) und mit Pyridoxal (Nebenwirkungen durch Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel vor allem bei Kindern) eine Rolle spielen.

### Nebenwirkungen

Wie bereits dargestellt, hat das D-Penicillamin drei völlig verschiedene chemische oder physikalisch-chemische Reaktionsmöglichkeiten, die in die verschiedensten physiologischen Vorgänge eingreifen können. So erwünscht diese Einwirkungsmöglichkeiten auf einzelnen Stufen des Stoffwechsels bei den jeweiligen Krankheitsbildern sein mögen, die gleichzeitige Stö-

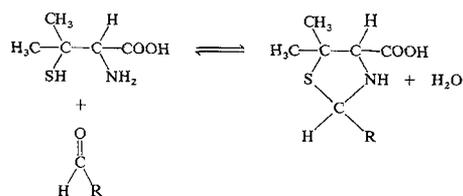


Fig. 2. Reaktion von Aldehyden mit D-Penicillamin unter Bildung von Thiazolidin-Derivaten

rung anderer, intakter Funktionen des Organismus muß dabei in Kauf genommen werden. Zwar betrifft diese Problematik nicht das D-Penicillamin allein, sie ist praktisch bei allen Arzneimitteln mehr oder weniger ausgeprägt vorhanden. Hier werden Nebenwirkungen aber nicht nur durch die erwünschten, sondern auch durch nicht benötigte Wirkungsmechanismen ausgelöst, wodurch die Gefahr von Störungen des Behandlungsablaufes wesentlich erhöht wird.

Der Versuch, durch Blockierung der Aminogruppe die Wirkungsweise von D-Penicillamin, z.B. bei der Cystinurie, in der gewünschten Richtung einzugrenzen, hat nicht zu dem erwarteten Erfolg geführt, da sich das N-Acetyl-D-penicillamin mit fehlender cupruretischer Wirkung [10] trotz anscheinend etwas verminderter Nebenwirkungen [41] nicht durchzusetzen vermochte. Wahrscheinlich spielt auch die wesentlich geringere Wasserlöslichkeit dieser Verbindung dabei eine Rolle.

Bei den üblichen Dosierungen (Volldosis 0,6–3,6 g pro Tag; Erhaltungsdosis 0,3–1,8 g pro Tag, je nach Indikation) müssen etwa 30% der Behandlungen wegen gravierender Nebenwirkungen abgebrochen werden. Allerdings sind nur wenige Fälle bekannt, bei denen die Nebenwirkungen nicht nach Absetzen der Therapie wieder verschwunden wären.

Zu den gravierenden Nebenwirkungen des D-Penicillamins, die innerhalb einiger Monate bis zu mehreren Jahren nach Beginn der Behandlung auftreten können, gehören:

Nierenschädigungen, die sich durch eine Proteinurie ankündigen und zu einem nephrotischen Syndrom führen können, wenn bei steigendem Proteingehalt des Harns die Behandlung nicht abgesetzt wird. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Immunkomplex-Nephritis, die auf eine immunogene Wirkung des D-Penicillamins zurückgeführt wird.

Störungen des Blutbildes, z.B. in Form der Leukopenie (Störung im Bereich der Bildung der weißen Blutkörperchen) und der Thrombopenie (Mangel an Blutplättchen). Einwirkungen auf die Erythropoese, die Bildung der roten Blutkörperchen, sind im wesentlichen nur aus Tierversuchen bekannt, bei denen diese Wirkung übrigens durch Gabe von Vitamin B<sub>6</sub> aufgehoben werden konnte [42].

Die Bildung antinucleärer Antikörper, die in manchen

Fällen zu einem Lupus erythematodes-ähnlichen Krankheitsbild führt, für sich allein aber nach Ansicht verschiedener Autoren nicht den sofortigen Abbruch der Therapie erfordert.

Myasthenische Symptome, Störungen der neuromuskulären Reizübermittlung, vor allem im Bereich der Augen, für die ebenfalls eine Immunpathogenese diskutiert wird und die nach Abbruch der Therapie mit Cholin-Esterase-Hemmstoffen behandelt werden können.

Außer diesen klinisch bedeutsamen Nebenwirkungen, deren mögliches Auftreten eine regelmäßige sorgfältige ärztliche Überwachung (Blutbild und Urin) aller D-Penicillamin-Patienten erforderlich macht, sind noch eine Reihe im allgemeinen harmloser, aber doch störender Begleiterscheinungen von D-Penicillamin-Behandlungen bekannt geworden, die seltener zum Abbruch der Therapie führen und in vielen Fällen bereits durch eine Senkung der Dosis behoben oder durch einschleichende Dosierung von vornherein vermieden werden können:

Störungen des Geschmacksempfindens, die nach Meinung vieler Autoren auch durch zusätzliche Gabe von Kupfer behoben werden können.

Störungen des Verdauungstraktes, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, die durch Anwendung Magensaft-resistenter Tabletten vermindert werden können.

Allergische Hautreaktionen analog der Penicillin-Allergie, insbesondere bei bereits vorhandenen Penicillin-Allergien.

Vor allem in den letzten Jahren tauchte immer wieder die Frage auf, ob über die festgestellten Nebenwirkungen hinaus auch mit einer mutagenen oder teratogenen Wirkung des D-Penicillamins gerechnet werden müßte. Mehrere zusammenfassende Berichte in den Jahren 1975–1978 über eine größere Anzahl von Schwangerschaften, bei denen die Mütter in den ersten Monaten oder während der gesamten Schwangerschaft mit D-Penicillamin behandelt wurden, ergaben keinen Hinweis auf eine derartige Wirkung [43–45]. Chromosomen-Analysen menschlicher Leukozyten, die in vitro 48–72 Stunden mit D-Penicillamin behandelt worden waren, zeigten keine Aberrationen [46]. 1971 allerdings wurde vom Tod eines neugeborenen Kindes berichtet, dessen Mutter wegen einer Cystinurie während der gesamten Schwangerschaft mit hohen Dosen von D-Penicillamin behandelt wurde. Hier sprachen die Behandlungs- und Autopsiebefunde für einen offensichtlich auf D-Penicillamin zurückzuführenden, generalisierten Bindegewebsdefekt [47]. In einem zweiten, 1977 beschriebenen Fall [48] ist die Sachlage nicht so eindeutig, doch scheint auch hier die D-Penicillamin-Behandlung der Mutter für den Tod des mit Merkmalen der Wachstumsverzögerung geborenen

Kindes verantwortlich zu sein. Aufgrund dieser Tatsachen wird bei Bestehen von Schwangerschaften, wenn irgend möglich ohne Gefährdung der Mutter, zur Unterbrechung einer laufenden D-Penicillamin-Behandlung geraten, zumindest aber eine Reduzierung der Dosis empfohlen.

### L-Penicillamin – Ursache von Nebenwirkungen?

Lange Zeit umstritten war der Anteil und die Bedeutung des L-Penicillamins in den Handelspräparaten, bei eindeutig gesicherter Toxizität der L-Form im Tierversuch [2]. Die Hersteller des halbsynthetischen D-Penicillamins konnten auf ein sterisch reines Ausgangsprodukt verweisen, aber eine geringfügige Racemisierung nicht mit letzter Sicherheit ausschließen. Bei der Racematspaltung des synthetischen Penicillamins unter kommerziellen Bedingungen war eine geringfügige Kontaminierung mit dem L-Isomeren ohnehin nicht auszuschließen.

Da die bisher bekannten Analysemethoden (optische Drehung, Wachstumstest bei Bakterien) den Nachweis eines L-Penicillamin-Anteils von weniger als 1% nicht mit der erforderlichen Sicherheit zuließen, waren vor allem Untersuchungen über die Molekularbiologie des L-Penicillamins von großem Interesse. Die Kernfrage war: Wird L-Penicillamin als analoge Aminosäure in Proteine eingebaut, wodurch es zu Proteinen mit möglicherweise wesentlich veränderten Eigenschaften kommen könnte? Wacker und Mitarbeiter konnten zeigen, daß radioaktiv markiertes L-Penicillamin in Proteine von Bakterien und Ratten [49, 50] und in Mausfibroblasten in Zellkultur [51] eingebaut werden kann und daß dabei eine Konkurrenz vor allem mit L-Valin besteht. Diese Feststellungen wurden durch in-vitro-Versuche bestätigt, die zeigten, daß  $^{14}\text{C}$ -L-Penicillamin in Konkurrenz zu L-Valin an Transfer-RNS aus Bakterien und Rattenleber gebunden wird [52]. Diese Versuche zeigten aber auch, daß in Gegenwart normaler Konzentrationen der natürlichen Aminosäuren die Gefahr des Einbaus von kontaminierendem L-Penicillamin bei den im Serum zu erreichenden Konzentrationen verschwindend gering ist, um so mehr als die Möglichkeit einer aktiven Anreicherung von L-Penicillamin in Zellen aufgrund von Versuchen mit verschiedenen menschlichen und tierischen Zellen in Zellkultur ausgeschlossen werden kann [53]. Da zudem inzwischen ein photometrisches Verfahren zur empfindlichen Bestimmung von L-Penicillamin in D-Penicillamin zur Verfügung steht [54], kann L-Penicillamin bei Diskussionen über mögliche Ursachen von Nebenwirkungen einer D-Penicillamin-Therapie künftig außer acht gelassen werden.

## Schlußbetrachtung

Bedenkt man die große Zahl der möglichen, z.T. gravierenden Nebenwirkungen, so wird verständlich, daß D-Penicillamin in vielen Fällen erst nach Versagen der herkömmlichen Behandlungsmethoden und damit unter relativ ungünstigen Voraussetzungen angewandt wird. Da es sich aber bei den behandelten Erkrankungen mitunter um lebensbedrohliche Zustände handelt und die bisher benutzten Medikamente in vielen Fällen zu den Gruppen der Corticosteroide, Cytostatica oder Antimetaboliten gehören, die ebenfalls mit erheblichen Nebenwirkungsquoten belastet sind, darf das Nebenwirkungsrisiko des D-Penicillamins nicht überbewertet werden.

In der neueren Literatur finden sich inzwischen eine ganze Reihe von Berichten über kontrollierte Behandlungen verschiedener Krankheitsbilder, insbesondere des rheumatischen Formenkreises, bei denen anhand größerer Patientenkollektive das Ausmaß der Nebenwirkungen und der erfolgreichen Behandlungen abgeschätzt werden kann [55–58]. Aus ihnen ergeben sich bei allen Mahnungen zur Vorsicht doch recht gute Erfolgsquoten bei den Behandlungen, die nicht vorzeitig abgebrochen werden mußten. Auch hat es den Anschein, als ob durch verbesserte Behandlungsschemata, in geeigneten Fällen auch durch zusätzliche Gabe von Vitaminen und Spurenelementen, günstigere Ergebnisse erzielt werden könnten [59, 31].

Alles in allem ist sicher damit zu rechnen, daß D-Penicillamin neben seiner unumstrittenen Stellung bei der Therapie der congenitalen Erkrankungen Morbus Wilson und Cystinurie auch bei der Behandlung der anderen erwähnten Krankheitsbilder noch weiter an Bedeutung gewinnen wird. Insbesondere bei den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises steht bei Optimierung der Behandlungs- und Überwachungsmethoden dem D-Penicillamin ein auch volkswirtschaftlich wichtiges Anwendungsgebiet offen.

Die Auswahl der Literaturzitate erfolgte in den meisten Fällen nach der Priorität und wertungsneutral. Es war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, die vielen sich anschließenden, z.T. bedeutsamen Arbeiten zu zitieren – im Index Medicus sind allein seit 1964 rund 1200 Arbeiten über Penicillamin aufgeführt! Interessenten an weiterführender Literatur seien auf die beiden Monographien [60] und [61] verwiesen.

1. Abraham, E.P., et al.: *Nature* 151, 107 (1943)
2. Wilson, J.E., Du Vigneaud, V.: *Science* 107, 653 (1948)
3. Fell, R.V., Stephensen, E.L.: *Poultry Sci.* 32, 1092 (1953)
4. Wacker, A., et al.: *Arzneim.-Forsch.* 5, 702 (1955)
5. Wacker, A., et al.: *ibid.* 6, 712 (1956)
6. Walshe, J.M.: *Am. J. Med.* 21, 487 (1956)
7. Walshe, J.M., Camb, M.A.: *Lancet* 1956-I, 25
8. Kuchinskas, E.J., Rosen, Y.: *Arch. Biochem. Biophys.* 97, 370 (1962)
9. Boulding, J.E., Baker, R.A.: *Lancet* 1957-II, 985
10. Aposhian, H.V., Aposhian, M.M.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 126, 131 (1959)

11. Peterson, R.G., Rumack, B.H.: *J. Pediatr.* 91, 661 (1977)
12. Tabachnick, M., Eisen, H.N., Levine, B.: *Nature* 174, 701 (1954)
13. Crawhall, J.C., Scowen, E.F., Watts, R.W.E.: *Brit. Med. J.* 1963-I, 588
14. Dresner, E., Trombly, P.: *Clin. Res.* 8, 16 (1960)
15. Jaffe, I.A.: *J. Lab. Clin. Med.* 60, 409 (1962)
16. Deutsch, H.F., Morton, J.I.: *Science* 125, 600 (1957)
17. Altman, K., Tobin, M.S.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 118, 554 (1965)
18. Hübner, K.F., Gengozian, N.: *ibid.* 118, 561 (1965)
19. Thiel, N., L'Age-Stehr, J., Wacker, A.: *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 348, 1407 (1967)
20. Tismann, V., et al.: *J. Clin. Invest.* 51, 98 (1972)
21. Schumacher, K., Maerker-Alzer, G., Preuss, R.: *Arzneim.-Forsch.* 25, 603 (1975)
22. Müller, U.S., et al.: *ibid.* 21, 679 (1971)
23. Junge, U., Perings, E., Lubrich, E.: *Klin. Wschr.* 52, 794 (1974)
24. Nimni, M., Bavetta, L.: *Science* 150, 905 (1965)
25. Harris, E.D., Sjoerdsma, A.: *Lancet* 1966-II, 996
26. Alexander, M., Kludas, M.: *Münch. med. Wschr.* 111, 847 (1969)
27. Groß, K.: *Med. Klin.* 67, 1034 (1972)
28. Schmidt, K., Seifert, K.E.: *Handchirurgie* 5, 85 (1973)
29. Danielczyk, W.: *Therapiewoche* 23, 4704 (1973)
30. Gessa, G.L., et al.: *Virology* 30, 618 (1966)
31. Seelig, M.S., et al.: *J. Clin. Psychol.* 39, 170 (1978)
32. Weigert, W.M., Offermanns, H., Scherberich, P.: *Angew. Chem.* 87, 372 (1975)
33. Planas-Bohne, F.: *Arzneim.-Forsch.* 22, 1426 (1972)
34. Ruiz-Torres, A.: *ibid.* 24, 914 (1974)
35. Patzschke, K., Wegner, L.A.: *ibid.* 27, 1152 (1977)
36. Polig, E., Planas-Bohne, F.: *Biophys.* 10, 321 (1973)
37. Gibbs, K., Walshe, J.M.: *Quart. J. Med.* 40, 275 (1971)
38. Saetre, R., Rabenstein, D.L.: *Analyt. Chem.* 50, 276 (1978)
39. Perret, D., Sneddon, W., Stephens, A.D.: *Biochem. Pharmacol.* 25, 259 (1976)
40. Lenz, G.R., Martell, A.E.: *Biochemistry* 3, 745 (1964)
41. Stokes, G.S., et al.: *Brit. Med. J.* 1968-I, 284
42. Perings, E., et al.: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 80, 460 (1974)
43. Scheinberg, I.H., Sternlieb, I.: *N. Engl. J. Med.* 293, 1300 (1975)
44. Walshe, J.M.: *Quart. J. Med.* 46, 73 (1977)
45. Lyle, W.H.: *Lancet* 1978-I, 606
46. Vig, B.K., Eyring, E.J.: *Mutat. Res.* 12, 214 (1971)
47. Mjoelnerod, O.K., et al.: *Lancet* 1971-I, 673
48. Solomon, L., et al.: *New Engl. J. Med.* 296, 54 (1977)
49. Wacker, A., Chandra, P., Heyl, E.: *Arzneim.-Forsch.* 16, 815 (1966)
50. Wacker, A., Heyl, E., Chandra, P.: *ibid.* 21, 971 (1971)
51. Lodemann, E., Ulrich, P., Wacker, A., in: [61], S. 163
52. Lodemann, E., Ulrich, P., Wacker, A.: *Biochim. Biophys. Acta* 474, 210 (1977)
53. Lodemann, E.: unveröffentlichte Ergebnisse
54. Lodemann, E., El-Kirdassy, Z.H.M., Wacker, A.: *Arzneim.-Forsch.* (im Druck)
55. Shioloawa, Y., et al.: *Arthritis Rheum.* 20, 1464 (1977)
56. Ayrolles, C., et al.: *Rev. Rhumat.* 45, 161 (1978)
57. Halverson, P.B., et al.: *J. Am. Med. Assoc.* 240, 1870 (1978)
58. Weiss, A.S., et al.: *Am. J. Med.* 64, 114 (1978)
59. Seelig, M.S., Berger, A.R., in: *Trace Substances in Environmental Health XI*, p. 243 (D.D. Hemphill, ed.). Columbia: Univ. of Missouri 1977
60. Weber, J.C.P. (Hrsg.): *Jüngste Fortschritte mit D-Penicillamin*. Karlsruhe: Braun 1975
61. Kreysel, H.-W. (Hrsg.): *D-Penicillamin, Chemie, Pharmakologie, therapeutische Anwendung und unerwünschte Wirkungen*. Stuttgart: Schattauer 1977

Eingegangen am 16. Februar 1979