

1. Hans H. Meyer: Die Beziehungen der experimentellen Pharmakologie zur chemischen Wissenschaft.

(Zusammenfassender Vortrag, gehalten vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 4. Dezember 1926; eingegangen am 6. Dezember 1926.)

Hochgeehrte Herren! Bevor ich es versuche, so gut ich es vermag, dem mir gewordenen Auftrage nachzukommen, erlauben Sie mir, zu allererst meinen ehrerbietigen Dank eben für diesen Auftrag auszusprechen, den ich als eine große Ehrung der hier eingeladenen pharmakologischen Wissenschaft betrachte, an der aber auch ich selbst als ihr Sprecher bescheidenen Anteil nehmen darf.

Meine Aufgabe kann eigentlich nur sein, die große Dankesschuld anzuerkennen und damit abzutragen, zu der die Heilmittelkunde und die experimentelle Pharmakologie der viel, viel reicheren und mächtigeren, obschon viel jüngeren Schwesterwissenschaft Chemie sich verpflichtet fühlt; wenn auch freilich diese selbst in ihrer frühesten, noch tastenden und träumenden Jugend von der alten Heilmittelkunst und -kunde Nahrung und Pflege erhielt. Denn die Heilmittelkunst ist uralte, so alt wie überhaupt menschliches Wesen: das verrät auch ihr noch jetzt überall gültiger griechischer Name Pharmakologie, d. i. Zauberlehre: Denn Priester und Magier waren vom Anbeginn die Heilkünstler, die die Krankheiten als Zauber feindlicher oder erzürnter Geister durch zauberkräftige Gegenmittel, durch Pharmaka, bekämpften und heilten. Aus dem geheimnisvollen Boden der Magier- und Priester-Medizin ist dann langsam der Keim einer erst einfach vermerkenden, dann mehr und mehr planvoll beobachtenden und darum wissenschaftlichen Heilkunde erwachsen. Uns sind nun die Arzneien nicht mehr jene Zauber- mittel, die die Krankheit als wie einen eingedrungenen Feind angreifen und austreiben, sondern sie sollen uns dienen, die eigene Heilkraft der Natur zu unterstützen, das heißt, die natürlichen Abwehrkräfte unseres Körpers nach Bedarf anzutreiben oder zu zügeln. So sind also die Pharmaka nicht selbst heilend, sondern nur Mittel zum Heilen, eben Heilmittel, nämlich Hemm- oder Antreibemittel für die selbstheilenden Organleistungen des lebenden Körpers; sie wirken, wie wir sagen, organotrop. Erst seitdem wir eine Reihe von krankhaften Störungen als Folgen von Vergiftungen durch greifbare Gifte oder giftbildende Parasiten erkannt und Mittel gesucht, für einzelne Fälle auch wirklich gefunden haben, die ursächlich schädlichen Stoffe durch Gegengifte im weitesten Sinne zu entkräften, können wir auch von ursächlich, von aetiotrop wirksamen Heilstoffen sprechen.

Wenn ursprünglich bei den Naturvölkern die Heilkünstler allein die Kunde heilkräftiger Kräuter und Wurzeln besaßen, so ist nach und nach in Teilung der Arbeit das Sammeln und Zubereiten der Drogen von eigens damit beschäftigten kundigen Leuten übernommen worden, aus denen zuletzt der Beruf der zünftigen Apotheker oder Pharmazeuten hervorgegangen ist. Das war der Anfang der Pharmazie, und diese ist die Vorschule für viele nachmals hervorragende Chemiker gewesen — ich brauche nur Namen wie Marggraf, Scheele, Liebig zu nennen und auf die gegenseitigen Beziehungen hinzuweisen, die durch den Titel der „Annalen der Chemie und Pharmazie“ ausgedrückt sind.

Rein pharmazeutische Aufgaben, wie das Auffinden und Abscheiden der wirksamen Bestandteile gebräuchlicher Heil- und Giftpflanzen, Entdeckung

oder Verbesserung der entsprechenden Darstellungswege, neue analytische Verfahren, aber auch praktisch ärztliche Fragen haben vielfach die älteren Chemiker beschäftigt und somit neben der Chemie selbst auch die Heilmittelkunde bereichert. 1800 untersuchte Sir H. Davy das N_2O , beschrieb genau seine betäubende Wirkung und empfahl es für kleine, namentlich unblutige Operationen. Aber schon vor rund 400 Jahren hat der Mann, den man wohl als einen der allerersten wissenschaftlichen Chemiker bezeichnen darf, hat der Hesse Valerius Cordus die Synthese des Schwefeläthers, des „süßen Vitriolöls“ und seine husten- und schmerzlindernde Kraft aufgefunden. 1804 gelang dem Apotheker Sertürner bei der Untersuchung des Opiums die Entdeckung des ersten Alkaloids, des Morphins, im Jahre 1860 Wöhler die Darstellung des Cocains. So arbeiteten Chemie und Pharmazie einander in die Hände und, indem die Pharmazie die stofflichen Unterlagen der ärztlichen Heilmittelkunde lieferte, mußte auch diese durch jene pharmazeutisch-chemischen Entdeckungen wesentlich gefördert werden. In welchem, für unsere heutigen Begriffe freilich recht bescheidenen Umfange dies bis vor einem halben Jahrhundert tatsächlich der Fall war, hat kein Geringerer als der bahnbrechende Forscher, dessen Name dieses Haus trägt, vor 55 Jahren in einer Festrede ausgeführt. Aug. Wilh. Hofmann sprach damals im Friedrich-Wilhelms-Institut vor einem Kreis von Ärzten über „Die organische Chemie und die Heilmittellehre“¹⁾; wie er damals sagte, „um seiner Wissenschaft, der Chemie, eine Lobrede zu halten über die Vorteile, die die Arzneimittellehre aus der Entfaltung der organischen Chemie gezogen habe“.

Damals war die organische Chemie noch kein halbes Jahrhundert alt und den Fernerstehenden, so auch den Ärzten der damaligen Zeit, so wenig bekannt, daß Hofmann sich bewogen fand, seinen medizinischen Zuhörer-kreis zu allererst über das Wesen der neuen Wissenschaft, der organischen Chemie, aufzuklären, ihr Gebiet anschaulich zu zeichnen und zu umgrenzen. Dann wendet Hofmann sich den Fortschritten zu, die für die Heilmittellehre von besonderer Bedeutung waren, und hebt unter ihnen als wertvollste Errungenschaften heraus die seit Sertürners Morphin-Entdeckung rasch fortschreitende Darstellung anderer wirksamer Pflanzenbasen, wie des Chinins, des Atropins, Strychnins, Kaffeins; sodann die leichte und durch neue, zum Teil synthetische Methoden verbesserte und in großem Maßstabe ermöglichte Gewinnung von Gerbsäure, Baldriansäure, Milchsäure, Ameisensäure, von Glycerin, von Senfö; die folgenreiche Entdeckung des Kreosots (durch Freiherrn von Reichenbach), der Carbolsäure (durch Runge) — beides aus dem Anfange der 30er Jahre, derselben Zeit, in der auch Liebig das Chloral gewann. Die wundervolle schlafbringende Kraft des Chloral-Hydrates ward aber erst 40 Jahre später von dem Pharmakologen Liebreich entdeckt, und zwar auf Grund einer sinnreichen, rein chemisch begründeten Überlegung, die Hofmann als eine ganz neue, richtunggebende mit rühmendem Wort hervorhebt. Liebreichs hypothetische Voraussetzung der Spaltung des Chloral-Hydrates im Blut hat sich dann freilich doch als unzutreffend erwiesen, ihre glückliche Folge aber, die Entdeckung des ersten künstlich hergestellten Schlafmittels, ist geblieben und hat unerschöpflich neue Früchte getragen.

¹⁾ A. W. Hofmann, Die organische Chemie und die Heilmittellehre, Berlin 1871.

Zum Schluß erwähnt A. W. Hofmann einen scheinbar ganz abseits liegenden Fund der Edinburger Gelehrten Brown und Fraser, eines Chemikers und eines Pharmakologen, die in Anlehnung an eine Beobachtung Schroffs in Wien entdeckt hatten, daß nach Anlagerung einer Methylgruppe an die tertiären Alkaloide Strychnin, Thebain, Kodein, Morphin, Nicotin u. a. die nun quartären Basen ihre früheren eigenartigen Wirkungen fast ganz verloren haben und sämtlich jetzt, dem amerikanischen Pfeilgift Curarin ähnlich, allein die motorischen Nervenenden lähmen. Hofmann erkennt hier sofort die bedeutsame Ähnlichkeit mit den schon zielbewußt betriebenen vielfachen Änderungen von Farbstoffen durch ähnliche Alkyl-Anlagerungen, und sieht voraus, „daß auch die Heilmittellehre nun es mehr und mehr als eine ihrer Zukunftsaufgaben betrachten werde, die physiologische Wirkung, die sie sucht, durch den chemischen Umbau des Heilmoleküls selber zu erzielen“.

Es war die klare Voraussage der gewaltigen Entwicklung, die seitdem die Synthese der Heilmittel, oder zunächst wenigstens, vorsichtiger ausgedrückt, die ärztliche Verwendung synthetisch gewonnener Erzeugnisse erfahren hat. Hofmann meinte damals: Die Heilmittellehre beginne bereits begehrlieh und wählerisch ihre Finger nach den neuen Schätzen der Chemie auszustrecken und sie auf ihre medizinisch-therapeutische Brauchbarkeit zu prüfen. Das war im Beginn dieser anhaltenden Bewegung aber nur teilweise richtig; vielfach ging der Anstoß von der chemischen Technik selber aus, und zwar ohne richtunggebende Überlegung, wie denn Buchheim in einem bedeutsamen und programmatischen Aufsatz (1876)²⁾ etwas gallig schrieb: Die chemische Industrie gewinne mancherlei Stoffe, für welche sich vorläufig kein Absatz finde; da läge denn der Gedanke nahe, ob sich nicht die produzierten Stoffe als Arzneimittel verwerten ließen.

Dieses planlose, um nicht zu sagen: unverfrorene Herumprobieren ward dann allmählich und ist jetzt schon seit langem überwunden, an seine Stelle in der Tat das planmäßige Suchen und Schaffen von neuen Arzneimitteln getreten. Das ist aber erst möglich geworden mit der Entwicklung und reiferen Ausbildung der experimentellen Pharmakologie.

Und hier befinde ich mich in ähnlicher Lage Ihnen, meine Herren, gegenüber, wie damals Hofmann in dem Kreise der Ärzte. Ich muß Sie um die Erlaubnis bitten, Ihnen über diese jetzt kaum ein halbes Jahrhundert alte Wissenschaft einige Andeutungen zu machen; denn sie, die experimentelle Pharmakologie, ist mit der uralten Heilmittelkunde wohl verwandt, aus ihr entstanden, hat sich aber aus ihr wie das Insekt aus der Larve, sozusagen entpuppt und zu etwas ganz Neuem, zu einer biologischen Wissenschaft entwickelt. Es handelt sich bei ihr nicht mehr um die sogenannte *materia medica*, d. h. um die beschreibende Kenntnis vom Aussehen und von den chemischen und physikalischen Eigenschaften der Arzneimittel und um die Sammlung ärztlicher Erfahrungen über ihren vermeintlichen Nutzen und ihre Anwendung bei dieser oder jener Krankheit, sondern um ein wissenschaftliches Verständnis der Wechselwirkung zwischen dem Heilmittel und dem erkrankten, d. h. in seinen Tätigkeiten krankhaft gestörten Organismus. Ein solches Verständnis läßt sich aber nur gewinnen, wenn es ge-

²⁾ Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 5, [1876].

lingt festzustellen, wie die Zurückführung einer krankhaft veränderten Organtätigkeit zur natürlich gesunden unter dem Einfluß eines Pharmakons zuwege gebracht wird.

Es kommt also darauf an, im lebenden Körper die einzelnen Organwirkungen eines Mittels heraus zu analysieren und seine Angriffspunkte und die Art des Angriffs möglichst genau messend zu bestimmen, d. h. ein Pharmakon auf den Organismus, wie ein bekanntes Reagens auf ein Gemenge gelöster Stoffe, einwirken zu lassen und die chemische Auswahl- und Wechselreaktion zu studieren. Und in diesem Sinne hat man nicht mit Unrecht, wenn schon vielleicht etwas übertreibend, die Pharmakologie als die Experimentalchemie der lebenden Zellen bezeichnet. Ein solches Studium verlangt vor allem reine und einfache Reagenzien mit beständigen Eigenschaften — also in unserem Falle statt der zusammengesetzten und in ihrer Zusammensetzung oft wechselnden Rohdrogen und galenischen Präparate, ihre rein abgesonderten wirksamen Stoffe, wie die reinen Alkaloide oder Glykoside, ebenso nur rein dargestellte, organische und unorganische Körper. Hier ist die Pharmakologie also von neuem und ganz dringlich auf die Hilfe der chemischen Methoden angewiesen. Freilich muß sie selbst bei dieser Arbeit meist mithelfen; denn die wirksamen Bestandteile als solche zu erkennen und von den unwirksamen möglichst vollständig zu trennen, dazu bedarf es, ähnlich wie bei den Isolierungsversuchen der Enzyme unter fortlaufender Probe ihrer Wirksamkeit, der Schritt für Schritt die chemische Analyse begleitenden und leitenden pharmakologischen Prüfung, insbesondere an dem Organ, dessen spezifische Empfänglichkeit und Reaktion gegenüber der zu untersuchenden Droge schon im Groben vorher pharmakologisch war festgestellt worden.

In früherer Zeit begnügte man sich mit der klinischen Prüfung, d. h. mangels aller naturwissenschaftlichen Methoden mit der Beobachtung und Beschreibung der nach dem Einwirken eines Mittels eintretenden Erscheinungen, dem äußerlich auffallenden oder vom Beobachter an sich selbst bemerkten Verhalten der Körperorgane — Puls, Atmung, Temperatur, Harnmenge und -beschaffenheit, Aussehen der Haut und der Schleimhäute, Schmerzen usw. Die Homöopathen verfahren heute noch so. Alle diese Symptome sind aber nur die mehr oder weniger entfernten Folgen der jeweiligen nächsten, der primären Reaktion zwischen dem Pharmakon und seinen ihm wahlverwandten Angriffspunkten im Organismus; nur diese unmittelbare Wirkung weist eine gewisse Regelmäßigkeit, um nicht zu sagen, Gesetzmäßigkeit auf und kann Gegenstand methodischer Feststellung sein; die davon im lebenden Körper jeweils bedingten weiteren Folgen aber wechseln mit seinen in jedem Moment des Lebensflusses wechselnden Zuständen. Die Pharmakologie sucht deshalb Einsicht auf experimentell-analytischem Wege zu gewinnen, indem sie Funktionsänderungen aller einzelnen lebenden Organe und Organsysteme unter dem unmittelbaren Einfluß der Pharmaka beobachtet und messend verfolgt. Das kann geschehen am gesunden Menschen und am unverletzten narkotisierten oder am enthirnten Tier, kann aber auch — und das ist oft noch aufschlußreicher — ausgeführt werden an abgetrennten und künstlich am Leben erhaltenen Teilen, wie Herz, Nieren, Lungen, Gefäßstücken, Muskeln, Nerven usw.

So findet man die einen Arzneistoff oder ein Gift kennzeichnenden Organreaktionen als Erkennungsmittel ähnlich wie in der qualitativen,

unter Umständen auch wie in der quantitativen Analyse; denn in manchen Fällen läßt sich die Stärke der entsprechenden pharmakologischen Funktionsänderung in ihrer Abhängigkeit von der einwirkenden Giftmenge so scharf bestimmen, daß sie zur Messung der letzteren verwendet werden kann. Darauf beruhen die Methoden pharmakologischer Auswertung zum Standarisieren von Drogen und Präparaten des Handels, wie sie die neue deutsche Pharmakopoe vorschreibt, aber auch zum Aufsuchen und Abscheiden von Stoffen, die, wie neue Alkaloide oder Hormone, vorerst chemisch noch unbekannt, nur nach ihrer charakteristischen Wirksamkeit sich aufspüren und verfolgen lassen.

Die experimentell gewonnene und gesammelte Kenntnis der pharmakologischen Organreaktionen bildet nun die Grundlage nicht nur für ein wissenschaftlich pharmakologisches Durchforschen unter den bereits bekannten und vorhandenen zahllosen chemischen Verbindungen nach wertvollen Heilstoffen, sondern vor allem auch für die zielbewußte Herstellung neuer wirksamer Körper. Die Erfahrung nämlich zeigt, daß nicht selten die gleichen oder doch einander sehr ähnlichen pharmakologischen Wirkungen einer größeren Reihe verschiedener Pharmaka zukommen, und es ergibt sich daraus ohne weiteres die Frage, welche chemischen oder allenfalls auch physikalisch meßbaren Ähnlichkeiten bei solch einer Reihe pharmakologisch gleichartig wirkender Körper etwa sich finden lassen und daraus dann weiter, durch welche von diesen stofflichen Eigenschaften die pharmakologische Wirkung bedingt sein möchte. Solch ein Vergleich setzt die genaue Kenntnis vom chemischen Bau, von der Konstitution der zu vergleichenden Körper voraus, und es ergibt sich somit die systematische Konstitutions-Ermittlung der natürlichen Heilstoffe des Pflanzen- und Tierreiches als eine höchst wichtige und fruchtbare Aufgabe des Chemikers. Oft führt sie unmittelbar zur künstlichen Synthese nicht nur des fraglichen Stoffes selbst, sondern auch von neuen, gleichartig gebauten, aber planmäßig abgeänderten, sozusagen künstlich veredelten Heilmitteln. Ich erinnere z. B. an die bekannten Arbeiten Willstätters über die Konstitution des Cocains und an seine daraus abgeleitete Darstellung des noch besser verwendbaren *d*-Pseudococains (Psicains). Da lag der Hauptvorteil in der verhältnismäßig geringeren allgemeinen Giftigkeit des neuen, örtlich betäubenden Mittels, weil es in den Körpersäften leichter als das natürliche Alkaloid zerstört und entgiftet wird. Umgekehrt wird nun aber ein gutes Schlafmittel möglichst lange unzerstört im Körper bleiben müssen, um nachhaltig wirken zu können. Weiter: Ist ein Mittel sehr schwer löslich und schwer resorbierbar, so wird es zu langsam wirken; schwächt es bei stärkerer Wirkung die Atmung oder den Kreislauf, so kann es unter Umständen schaden, ebenso, wenn es beim Einnehmen im Mund oder Magen oder bei der Ausscheidung in der Niere reizt; kurz, es kann die Veredelung eines Mittels in sehr verschiedenen Richtungen gesucht und mit Glück auch gefunden werden.

Den ersten wirksamen und zugleich auch erfolgreichen Anstoß in dieser Gedanken- und Arbeitsrichtung erhielt die Pharmakologie schon von ihrem Hauptbegründer selbst, von Oswald Schmiedeberg. Schmiedeberg war ausgegangen von der großen Reihe gleichartig betäubender und schlafmachender Stoffe, die er als Gruppe des Alkohols zusammenfaßte. Er bemerkte, daß ihnen allen gemeinsam war der Gehalt an aliphatischen Kohlenwasserstoff-Gruppen, denen er deshalb eine besondere Bedeutung für die narkotische

Wirkung zuschrieb, wofern nicht hindernde Bindungen, z. B. mehrfache Sauerstoff-Bindung an Kohlenstoff wie in den mehrwertigen Alkoholen oder sonst ungünstige Nebengruppen von Molekülen entgegenwirken. Überlegungen dieser Art³⁾ führten zur experimentellen Prüfung und klinischen Einführung des Paraldehyds, des Amylen-Hydrats und vor allem — in Voraussetzung einer die Atmungs- und Gefäßnerven-Zentren wachhaltenden Wirkung der Aminogruppe — des Äthyl-urethans, welches dann die später folgende große Reihe schlafmachender Harnstoff-Verbindungen nach sich gezogen hat. Schmiedebergs Leitgedanke blieb lange Zeit maßgebend und hat außer zu zahllosen, oft freilich verfehlten Versuchen zur synthetischen Gewinnung von Arzneimitteln mit vorausberechneten Wirkungen zu vielen Experimentalarbeiten und hypothesenreichen Abhandlungen und selbst zu umfangreichen Werken solcher Art den Anlaß gegeben. Auch die Ehrliche Hypothese von haptophoren und toxophoren Gruppen geht auf ähnliche Vorstellungen zurück. Schmiedeberg hat aber später selbst diese rein chemische Auffassung zugunsten einer mehr physikalisch-chemischen aufgegeben, und gegenwärtig wird wohl allgemein angenommen, daß die primären pharmakologischen Wirkungen solcher Stoffe sich in der Regel nicht sowohl additiv aus den, ihren verschiedenen Atomgruppen mit mehr oder weniger Begründung zugeschriebenen Einzelwirkungen zusammensetzen, als vielmehr durch den einheitlichen Gesamtcharakter des Stoffes, d. h. konstitutiv bestimmt werden. Diese Annahme stützt sich auf die Erfahrung, daß die unmittelbaren molekularen Wirkungen der Pharmaka am Lebenden überhaupt nicht eigentlich chemisch sind, sondern physikalisch, und daß ihre besonderen Wahlverwandtschaften zu bestimmten Körperzellen oder Zellbestandteilen wesentlich physikalisch bedingt sind: zwar sicher wohl anders, aber wenigstens grundsätzlich dem ähnlich, wie wir es von der physikalisch-chemischen Einstellung der spezifischen Enzyme auf ihr Substrat aus den klassischen Untersuchungen E. Fischers kennen. In sinnfälliger Weise zeigt sich dies gerade auch bei den optisch aktiven Körpern, z. B. den von Cushny⁴⁾ in dieser Richtung genau untersuchten Tropeinen und adrenalin-artigen Basen, deren linksdrehende Formen in eigenartiger Weise wirksam sind, während ihre rechtsdrehenden Partner sich als nahezu wirkungslos erweisen. Die Annahme, daß die eigentlichen Arznei- und Giftwirkungen lediglich auf vorübergehenden physikalischen Zustandsänderungen beruhen könnten, ohne daß eine chemische Wechselwirkung zwischen Gift und Zelle mitspielt, scheint nun aber den in chemischen Kreisen verbreiteten Vorstellungen gar nicht zu entsprechen. Als ich zum ersten Male vor etwa zwei Jahrzehnten in der Wiener Chemischen Gesellschaft darüber redete und insbesondere für die am genauesten untersuchte Schlafmittel-Wirkung jede unmittelbar chemische Beteiligung in Abrede stellte, äußerte der Vorsitzende, Hr. Prof. Skraup, sein lebhaftes und ungläubiges Befremden: die Chemie werde damit ja aus dem ihr zukommenden Gebiete verdrängt. Und auch Emil Fischer selbst spricht in seiner mit v. Mering veröffentlichten Arbeit⁵⁾ über die Synthese des Veronals noch von den schlafmachenden Atomgruppen im Aufbau der ver-

³⁾ Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **20** [1885].

⁴⁾ A. R. Cushny, Optical Isomers, Abel Memorial Vol., Baltimore 1926.

⁵⁾ E. Fischer und J. v. Mering, Therap. d. Gegenwart **1903**, Heft 3.

schiedenen hypnotischen Mittel. Gemeint ist damit allerdings wohl mehr der konstitutive, die Gesamteigenschaften der Verbindung bestimmende Einfluß der Gruppen; es wird aber vielfach mißverstanden und auf unmittelbare chemische Gruppenwirkung im Sinne etwa von Seitenketten-Veresterung mit empfänglichen Protoplasmagruppen o. dergl. bezogen. Ein bestimmter und meßbarer Einfluß von Atomgruppen und damit eine erkennbare, wenn auch nur mittelbare, Abhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von ihnen hat sich aber überhaupt nur in einigen wenigen Fällen eindeutig nachweisen lassen, beispielsweise bei den homologen aliphatischen Alkoholen und ihren Essigsäure-estern, deren narkotische Kraft vom Methylalkohol bis zum Amylalkohol in regelmäßig geometrischer Steigerung mit ihrer Kohlenstoffzahl zunimmt. Im übrigen sind aber aus der planmäßigen Zusammenarbeit des Chemikers mit dem Pharmakologen zwar keine durchgehenden Regeln oder gar Gesetzmäßigkeiten, aber immerhin doch eine große Menge einzelner Erfahrungs-Tatsachen aufgefunden worden, die als Wegweiser die chemische Arzneimittel-Synthese geleitet haben. Nicht selten hat auch ein glücklicher Zufall zu wichtigen Funden geführt: Infolge einer Verwechslung in der Straßburger Spitals-Apotheke bekamen die fiebernden Kranken statt des verordneten Antipyrins Pulver von dem medizinisch damals noch ganz unbekanntem Acetanilid; die Entfieberung trat aber richtig ein, und die neue Gattung der fieberdämpfenden Anilin-Abkömmlinge war entdeckt. Oder, bei physiologischen Stoffwechsel-Untersuchungen über organisch gebundenen Schwefel stießen Baumann und Kast auf die schlafmachende Kraft der Disulfone, v. Vámosy in ähnlicher Weise auf die Abführwirkung des Phenol-phthaleins; und auch die allgemein tastende Durchprüfung neuer synthetischer Körper überhaupt hat mitunter, wie bei den Atophanen, zu unerwarteten fruchtbaren Ergebnissen geführt. Die Fülle des Stoffes ist hier außerordentlich groß, und allein die einschlägigen Patentschriften über reihenweis hergestellte Arzneimittel oder über ihre Vorstufen würden Bände füllen. Ich will nur ganz flüchtig hinweisen auf die Synthesen der aromatischen Antiseptika, Antipyretika und Analgetika, die Anstoß und Richtung erhalten haben von Kolbes Salicylsäure-Forschungen und von der Entdeckung der fieberwidrigen Kraft des Antipyrins; an die schon vorerwähnten Schlafmittel aus der Reihe der Alkohole, Aldehyde, Disulfone und Harnstoff-Derivate; an die cocain-artig betäubenden Mittel, wie Novocain, Orthoform, Tutocain, Psicain u. s. f.; an die neueren organischen Quecksilber- und Arsenverbindungen, wie Novasurol, Salvarsan, Salyrgan; endlich an die dem Germanin zugrunde liegende Reihe von Harnstoffen hochkomplizierter aromatischer Sulfonsäuren.

In der Synthese von Farbstoffen haben sich bekanntlich gewisse Regeln gewinnen lassen, wie die von der Bedeutung chromophorer Doppelbindungen im Verein mit den sozusagen verschiebenden, d. h. für unser Auge wahrnehmbar machenden oder verstärkenden auxochromen Gruppen. Da handelt es sich indes, abgesehen von den technischen Eigenschaften der Färbbarkeit für verschiedene Fasern, der Licht- und Waschechtheit usw., doch nur um ihre genau meßbare Lichtabsorption und damit um eine ganz scharf umschriebene physiologische Wirkung auf ein einziges Organ, um die Erregung einer Farbenempfindung durch die Netzhautzellen unseres Auges, ähnlich etwa, wie bei den Riech- und Schmeckstoffen ebenfalls nur eine Wirkung fast allein maßgebend ist. Um wieviel ver-

wickelter und verworrener aber liegt es bei den Arzneimitteln und Giften, die nicht auf ein Organelement allein, sondern auf alle tausend Organelemente des lebenden Körpers einwirken können und tatsächlich auch einwirken; dabei aber auswählend mit dem einen oder anderen dieser Elemente in stärkere und raschere Wechselwirkung eintreten, und so vorzugsweise oder spezifisch auf das Herz, auf einen bestimmten Darmteil, auf die Pupille, auf gewisse Nervenzentren usf. merklich einwirken. Und selbst diese sogenannte spezifische Reaktion ist keineswegs einfach und in Stärke und Ablauf immer berechenbar, denn das Stoffsystem der lebenden Zelle ist nicht in Ruhe, sondern wirbelt in ununterbrochenem und jeweils verschiedenem Stoffwechsel, in den das angreifende Pharmakon hineingerissen wird; das kann noch zu mittelbaren und weiteren, ganz unerwarteten Reaktionen führen. Ich erwähnte vorher die gleichmäßig ansteigend betäubende Kraft in der Reihe der homologen Alkohole, wonach der Methylalkohol im kurzdauernden Tierversuch am schwächsten, der Amylalkohol am stärksten betäubt und schließlich lähmt; aber trotzdem erweist sich der in seiner unmittelbaren Wirkung schwächste der Reihe, der Methylalkohol, doch als der bei weitem giftigste. Die Erklärung liegt darin, daß der an sich harmlose Methylalkohol ebenso wie die anderen Alkohole in die lebenswichtigen Nervenzellen durch ihre Membran hindurch eindringt, im empfindlichen inneren Protoplasma der Zelle aber hinterher nicht wie jene zu unschädlicher Kohlensäure und Wasser abgebaut wird, sondern zu giftiger Ameisensäure. Das ist dann eine sekundäre, eine mittelbare Wirkung. Wenn aber behauptet wird, daß eine pharmakologische Wirkung überhaupt nicht anders als durch chemische Wechselwirkung unbeständiger Gruppen mit entsprechend reaktionsbereiten Gruppen des Protoplasmas zustande komme, wobei sowohl das Pharmakon wie der angegriffene Zellbestandteil chemisch verändert werden, so widerspricht dem vor allem, daß die allermeisten akuten, d. h. unmittelbaren, pharmakologischen Wirkungen glatt aufhebbar sind, indem die Verbindung von Pharmakon und Zellkörper in der Regel so locker ist, daß sie sich mit abnehmendem Teildruck des unveränderten Giftes in den Gewebssäften von selber löst und alsbald auch den Zellkörper wieder in seinem früheren Zustande unverändert zurückläßt; man braucht nur an den Äther- oder Stickoxydul-Rausch zu denken. Freilich, Säuren, Alkalien, Haloide und überhaupt stark avide Körper werden beim Berühren einer so leicht veränderlichen Masse, wie es die Kolloide von Zellmembran und Protoplasma bilden, selbstverständlich sofort chemisch eingreifen und meistens auch irreversible, nur durch vitale Neubildung auszubessernde Schäden verursachen. Dahin gehören z. B. die chronischen Vergiftungen mit Dauer-Entartungen der Organe.

Immerhin gibt es mitunter auch selbst aus wirklich chemischer Störung ein rasches Erholen, so z. B. aus der Blausäure-Vergiftung. Bekanntlich hat Hopkins als lebenswichtigen, die Atmung des Protoplasmas vermittelnden Bestandteil das Glutathion (Glutaminyl-cystin) entdeckt, das bei Gegenwart von Eisensparten im lebendigen Hin und Her zwischen seiner Cystein- und seiner Cystin-Form Sauerstoff aufnimmt und abgibt⁹⁾; die Blausäure, die dazwischen fährt, lenkt den Sauerstoff auf sich ab unter Bildung von Cyansäure und hindert insoweit jenes lebendige Atmungsspiel der Zellen. Ist die Blausäure abgesättigt, in die harmlose Cyansäure verwandelt, und ist die Zelle

⁹⁾ Harrison, Biochem. Journ. 18 [1924].

inzwischen noch nicht tödlich erstickt, so kann das automatische Lebensspiel ohne weiteres wieder erwachen⁷⁾.

Die primären, ausnahmslos eintretenden Wirkungen der Gifte und Pharmaka an dem Getriebe eines lebenden Zellkörpers kann man ihrer verschiedenen Art nach bildlich vergleichen mit den unmittelbaren Störungen, die verschiedene Körper etwa in einem feinen Uhrwerk hervorrufen, wenn sie hineingeraten: Ist es ein festes Körnchen oder Splitterchen, so muß es an einer seiner Größe und Gestalt entsprechenden Stelle des Werkes haften und hier sofort den Gang mehr oder weniger hemmen; wird es dann endlich durch das laufende Werk hinausgedreht oder völlig verrieben, so geht nun die unversehrte Uhr wieder richtig wie vorher. Was freilich ihr zeitweilig falscher Gang mit dem Alarmwerk für äußere, entferntere Folgen und Störungen (etwa im Betrieb einer chemischen Fabrik) nach sich ziehen mag, hängt von Ort und Zeit und anderen Umständen ab: Die äußeren Folgen, die klinischen Symptome werden eben trotz gleicher und regelmäßiger Primärwirkung eines Mittels sehr verschieden und unregelmäßig ausfallen können.

Ganz anders aber ist es, wenn in das Uhrwerk ein Tröpfchen Salzsäure fällt — zunächst gar keine merkliche Störung, nach und nach aber wird das eine oder andere Rädchen angefressen, und das Werk arbeitet dauernd schlecht und schlechter, bis der Uhrmacher, hier die heilende Natur, etwa ein neues Rädchen beschafft. Dort haben wir die rasch einsetzende und ebenso wieder schwindende reversible Arzneiwirkung der neutralen Alkalisalze, der Alkaloide, Glykoside, der kristalloiden Stoffe der organischen Chemie und der indifferenten Gase und Dämpfe — hier die chronische, meist irreversible Wirkung der Metallgifte und anderer in den normalen Chemismus und Bau der Zellen eingreifenden und sich verklammernden Stoffe, wie der sogenannten Toxine, der Bacillen- und Schwammgifte.

Man kann indes bei dieser Gleichnispielerei noch an eine dritte Art störender Stoffe denken, an solche nämlich, die dem Baustoff des Uhrwerks ähnlich sind: viele z. B. ein Tröpfchen metallisches Quecksilber hinein, so könnte es den vergoldeten Schwungreifen der Unruhe amalgamieren und, ohne zu zerstören, doch durch Gleichgewichts-Störung eine dauernde Gangänderung bewirken. Tatsächlich sehen wir derartige Wirkungen am lebenden Tier oder Menschen, wenn wir protoplasma-ähnliche Kolloide, namentlich eiweißartige Stoffe, in den Säftekreislauf und an die Zellen bringen: Es kann dann eine langdauernde Umstimmung eintreten, unter deren Einfluß die Lebensvorgänge des Stoffwechsels, der Abwehr und der Heilung und Neubildung anders, in der Regel lebhafter als sonst ablaufen. Man bezeichnet das als Protein- und Reizkörper — oder sachlich zutreffender als Kolloid-Therapie.

Das alles sind aber Gleichnisse nur für organotrope Heilwirkungen — Wirkungen auf die gesunden oder erkrankten Organe des Menschen, nicht aber für die mannigfachen aetiotropen, die sich gegen die wesentliche Hauptursache der Erkrankung richten; solche Ursachen können sein: Verlust und Mangel eines lebens- und leistungswichtigen Körperbestandteiles, oder aber Vergiftung, sei es durch ein totes Venenum oder durch

⁷⁾ Abderhalden und Wertheimer, Arch. Physiol. **197** [1922]; C. Voegtlin, J. M. Johnson und H. A. Dyer, Journ. Pharmacol. exp. Therapeut. **27** [1926].

ein lebendes Virus; denn auch der Angriff der lebendigen Infektions-Erreger ist chemischer Art.

Die Mangel-Krankheiten und ihre Heilmittel sind uns erst durch die vorwiegend biochemischen Forschungen der letzten drei Jahrzehnte verständlich geworden. Seit Baumanns Entdeckung des Jodothyrisins vor 30 Jahren wissen wir, daß die verschiedenen Folgen des operativen oder angeborenen Schilddrüsen-Ausfalles — Myxödem, Kretinismus u. a. — auf dem Mangel an diesem merkwürdigen Stoff beruhen und durch ihn geheilt werden können. Der reine Stoff, das Thyroxin, ist endlich vor sechs Jahren von Kendall⁸⁾ — in Verarbeitung von über drei Tonnen frischer Schweins-Schilddrüsen — krystallinisch dargestellt, sein Bau aber erst jetzt als ein vierfach jodierter Hydrochinon-äther des Tyrosins von C. R. Harington⁹⁾, aus Bangers Schule, mit bewundernswürdigem Geschick und Können herausgefunden worden.

Wesentlich rascher ging es mit dem Hormon des Nebennierenmarks, dem Adrenalin: Schon vor 23 Jahren, kurz nach der Reindarstellung durch Takamine, gelang Friedrich Stolz¹⁰⁾ in Höchst die Ermittlung der Konstitution und alsbald auch die Synthese dieses heute schier unentbehrlichen Mittels. Den Synthese-Versuchen konnte unsere pharmakologische Prüfung des als Zwischenprodukt dargestellten Methylamino-acetobrenzcatechins sowie seiner Homologen als bestätigender Wegweiser dienen; denn es zeigte sich; daß diese Körper eine gleichartige Wirkung wie das Adrenalin hervorbringen, nur sehr viel schwächer, aber dafür um so anhaltender. Gegenwärtig dient die Methylverbindung, das Stryphnon, bei chirurgischen Eingriffen als unübertroffenes Mittel zur dauernden Blutstillung.

Daß die Zuckerkrankheit auf dem Mangel eines von der Bauchspeicheldrüse gelieferten Hormons beruht, wissen wir seit den Forschungen von Mering und Minkowski; den Amerikanern Banting, Macleod und Mitarbeitern gelang die Gewinnung dieses wirksamen Pankreas-Stoffes, des Insulins, und meinem Freunde John Abel in Baltimore nun auch die Reindarstellung in Krystallen¹¹⁾. Diese drei pharmakologischen Hormon-Probleme allein genügen wohl, um eindringlich die große wissenschaftliche, ärztliche und auch technische und wirtschaftliche Bedeutung der unentbehrlichen Mitarbeit des Fachchemikers vor Augen zu führen.

Übrigens sollte ich hier auch mit einem Worte der sogenannten Vitamine gedenken, jener den natürlichen Nahrungsstoffen in Spuren anhaftenden Beistoffe, deren Mangel in der Nahrung zu schweren Wachstums- oder Leistungs-Störungen führt; Skorbut, Beri-Beri, Rhachitis sind dafür die bekanntesten Beispiele. Eine feine Beobachtung und Analyse von Gustav Bunge, dem ausgezeichneten Biochemiker, hat uns vor etwa 40 Jahren die erste Kenntnis davon gebracht. Aber noch heute wissen wir wenig über Bau und Natur der Vitamine, und hervorragende Chemiker sind eifrig am Werk, sie zu erforschen.

Ich komme zu den Vergiftungen und den Gegengiften. So wie die im Uhrwerk fressende Salzsäure durch Soda oder Ammoniak unschädlich gemacht werden kann, so hat uns die Chemie auch gegenüber vielen Ver-

⁸⁾ Kendall, Journ. biol. Chem. **39** [1919].

⁹⁾ C. R. Harington, Biochem. Journ. **20** [1926].

¹⁰⁾ F. Stolz, B. **37** [1904]; H. H. Meyer, Zentrbl. Physiol. **1904**.

¹¹⁾ J. Abel, Proceed. National Acad. Science **12** [1926].

giftungen die geeigneten Gegenmittel gelehrt: Alkalien bei örtlicher und allgemeiner Säure-Vergiftung, z. B. durch Oxy-buttersäure im Diabetes mellitus, Calciumsalze gegen Oxalat-Vergiftung, Sulfate bei Barium-Vergiftung usf. Rob. Bunsen selbst hat bekanntlich das Antidotum Arsenici angegeben.

Ungleich wichtiger aber sind die Mittel zum Unschädlichmachen lebender Parasiten und Giftträger, insbesondere der Mikroben, die wir als die Erreger von chronischen Infektionskrankheiten kennen, wie Malaria, Syphilis, Schlafkrankheit, Tuberkulose; das sind die sogenannten chemotherapeutischen Mittel, die ganz und gar der zielbewußt planvollen Zusammenarbeit von Chemie und Pharmakologie, allen voran den bahnbrechenden Forschungen Paul Ehrlichs und seiner Helfer zu verdanken sind. Ehrlich selbst sagte — nach mehr als zwanzigjähriger Erfahrung: Wer Chemotherapie treiben will, der wird sich klar zu machen haben, daß die Auffindung irgendeiner Substanz, die gegen eine gewisse Infektion eine Wirkung ausübt, immer Sache des Zufalls sein wird¹²⁾. Streng genommen gilt dies bis heute noch, auch bei aller zielgerechten und von glänzenden Erfolgen gekrönten Arbeit. Das liegt an unserer mangelhaften Kenntnis des chemischen Baus der anzugreifenden Mikroorganismen, sowie auch der Veränderungen, die die antiparasitischen Mittel selbst im menschlichen und tierischen Körper und in dem der Mikroben erleiden. Denn es handelt sich gar nicht immer um eine rein primäre, unmittelbare aetiotrope Wirkung der Mittel auf die Parasiten, sondern oft um sekundäre, vielleicht erst mit Hilfe der Enzyme und Abwehrkräfte des Wirtskörpers wirksam werdende Reaktionen. P. Ehrlich fand schon die Tatsache, daß nur die organischen Arsenverbindungen, die das dreiwertige Arsen enthalten, spezifisch wirksam sind, ebenso wie es bereits lange von der allgemeinen Giftigkeit der einfachen Arsenoxyde bekannt ist; weiter aber sind wir in der Einsicht von der Wechselwirkung der Arsenmittel mit dem Parasit und mit dem Wirtskörper nicht gekommen. Nur das eine hat sich auch hier wieder als das bekannte chemische Grundgesetz herausgestellt, daß in komplexen organischen Verbindungen die Metallelemente und die Radikale sich nicht als freie Ionen finden und als solche wirksam sind, sondern erst nach Zertrümmerung der Verbindung sich geltend machen können. Darauf beruht denn nun auch die Möglichkeit, heftig wirksame Ionen harmlos wie in unverdächtiger Verkleidung im Tierkörper kreisen zu lassen, bis sie die ihnen zuge dachte und passende Zelle herausgefunden haben, um dann in sie hineinzuschlüpfen, in ihrem Innern erst sich zu entlarven und da ihr wahres Gesicht und ihre Angriffskraft zu zeigen. Praktisch hängt da alles davon ab, ob überhaupt, wie leicht und in welchem Zellprotoplasma die betreffende Komplexverbindung zum wirksamen Zerfall gebracht wird — das kann nicht aus ihrem Bau abgeleitet und vorausgesehen, sondern muß durch analysierende Versuche erkundet und festgestellt werden.

Es gilt das übrigens in ähnlicher Art nicht nur von eigentlichen Komplexverbindungen, sondern auch von den meisten verseifbaren Estern wie den Kreosot- und Gualacolestern, dem Tannigen, dem Aspirin und ähnlichen, ja auch von ganz einfachen Körpern; ich habe vorher schon erwähnt, wie unter dem Kleide des unverdächtigen Methylalkohols die giftige Ameisen-

¹²⁾ P. Ehrlich, Berl. klin. Wchschr. 1907.

säure sich in die Nervenzellen schleicht; ebenso verbirgt sich in dem bei starker Verdünnung scheinbar harmlosen Phosgen die Salzsäure, nur mit dem Unterschied, daß das eingeatmete Phosgen schon gleich in den zuerst angetroffenen Lungen-epithel-Zellen die ätzende Salzsäure losläßt, während der verschluckte Methylalkohol erst nach längerem Suchen seine Opfer findet. Warum es bei ihm meistens gerade der Sehnerv ist, ist vorläufig ebenso rätselhaft wie beispielsweise die auswählende Wirkung des Apomorphins, das zu allererst oder allein nur gewisse, den Brechakt vermittelnde Zellen im Kopfmark angreift oder das Morphinium die schmerzvermittelnden Zellen des Gehirns.

Und damit komme ich zurück zu den organotropen Stoffen, die wie jenes Sandkorn im Uhrwerk — in Wirklichkeit natürlich nie in fester Form, sondern in den Körpersäften gelöst — an gewissen Auswahlstellen im Tierkörper sich anreichernd haften und da bedingungsweise auch wirksam werden. Ein solcher Vorgang hat zur Voraussetzung, daß das Mittel sein Ziel wirklich erreicht, d. h., daß es nicht von anderen Stellen abgefangen und festgehalten wird. Diese besondere Verteilung eines Giftes ist selbstverständlich bedingt von seiner verschiedenen Wahlverwandtschaft zu den einzelnen Organen und Organelementen; und solche Wahlverwandtschaften aufzuklären, nämlich auf chemische oder chemisch-physikalische Beziehungen zurückzuführen, um sie gegebenenfalls auch voraussehen und als Wegweiser zu neuen Entdeckungen nutzen zu können, das eben sind unsere gemeinsamen Probleme; von ganz grundsätzlicher Bedeutung für die experimentelle Pharmakologie, aber auch von großer praktischer Wichtigkeit für die synthetische Chemie.

Die Wahlverwandtschaften sind meistens allerdings keine im engeren Sinne chemischen, sie führen im allgemeinen nicht zu chemischer Pfropfung oder Verwachsung, zu Substitution oder Kondensation von Giftmolekülen mit Bestandteilen des Zellprotoplasmas. Denn die meisten Verbindungen sind reversibel, sie können gelöst werden. So wie Farbstoffe neben mechanischer Oberflächenhaftung, wie es scheint, grundsätzlich auf zwei Arten direkt anfärben, entweder salzartige Verbindungen mit den basischen oder sauren Gruppen der Gewebefasermasse eingehen, oder entsprechend dem Verteilungsgesetz aus dem Farbbade von der Fasermasse in starrer Lösung gebunden werden¹³⁾, so ist es ähnlich auch mit den reversibel wirksamen Giften der Fall: die indifferenten werden gelöst, die anderen salzartig gebunden; daneben treten auch die Oberflächenkräfte ins Spiel. Zunächst also starre Lösung; sie ist sicher nachgewiesen bei allen indifferenten organischen fettlöslichen Stoffen, die, je nachdem sie gasförmig aus der Atmosphäre oder wäßrig-gelöst aus eiweiß-haltigen Gewebssäften kommen, von den fettähnlichen Bestandteilen, den Lipoiden der Zellen, aufgenommen werden entsprechend ihrem Verteilungs-Quotienten zwischen Luft und Lipoid oder Wasser und Lipoid; in jedem Falle also im Verhältnis nicht zu ihrer Menge, sondern zu ihrer Dichte im umgebenden Mittel. Da der lebendig tätige Bau des Nervenzellen-Systems im Gegensatz zu den meisten anderen arbeitenden Zellen zum wesentlichsten Teil aus Lipoiden gebildet ist, so erklärt es sich ohne weiteres, daß die indifferenten fettlöslichen Stoffe besonders im Nervensystem aufgenommen und wirksam werden, daß sie

¹³⁾ K. H. Meyer, Mellians Textilber. 1925/1926.

nach Paul Ehrlichs Ausdruck neurotrop sind. Alle diese Stoffe nun haben die grundsätzlich gleichartig betäubende, nur in der zeitlichen Reihenfolge der ergriffenen Stellen verschiedene Wirkung auf Gehirn und Rückenmark. Sie sind alle vorübergehend oder anhaltend wirksame Schlafmittel. Vergleicht man nun die verschiedenen Stärken ihrer betäubenden Kraft, gemessen an den zureichenden Molen-Konzentrationen im vergiftenden Mittel mit den Graden ihrer allen gemeinsamen, aber in Abstufungen verschiedenen Fettlöslichkeit, so findet man ein sehr annähernd gleichbleibendes, festes Verhältnis, das unter Zugrundelegung der wenn auch nur der Größenordnung und der Reihe nach gleichartigen Löslichkeit in den wachstätigen Hirnlipoiden es erlaubt, die jeweilige, beim Eintritt des Schlafes vorhandene Konzentration der Narkotika in diesen Hirnlipoiden zu berechnen: Da findet sich denn die sehr merkwürdige Regel, die Kurt H. Meyer mit seinen Mitarbeitern Gottlieb und Hopff aufgedeckt hat¹⁴⁾, daß diese kritische Konzentration in den lebendig tätigen Hirnlipoiden für alle untersuchten indifferenten lipoid-löslichen Stoffe annähernd gleich ist, trotz der bis zum mehrtausendfachen gehenden Unterschiede ihrer Lipoid-Löslichkeiten und Wirksamkeiten; daß es sich daher in allen diesen Fällen um die gleiche, von den sonstigen Eigenschaften der gelösten lipoidophilen Stoffe ganz unabhängige Zustandsänderung der Hirnlipide, analog etwa einer Schmelzpunkts-Erniedrigung, handelt.

Hier hat sich demnach die pharmakologische Wirkung wirklich mit einer bestimmten und meßbaren physikalisch-chemischen Eigenschaft der Agenzien in ursächliche Beziehung setzen lassen.

Paul Ehrlich nahm mit älteren Autoren für die Wirkung indifferenten Stoffe auf die Zellen, wo beiderseits keine direkt chemischen Affinitäten ins Spiel treten, eine spezifische Kontaktwirkung an. Abgesehen davon, daß damit nur ein Ausdruck, aber keine verständliche Erklärung des Vorganges gegeben ist, deutet schon die unbegrenzte Mannigfaltigkeit der hierhergehörigen indifferenten Stoffe vom Stickstoff und Stickoxydul und der Kohlensäure bis zum Sulfonal und Veronal darauf hin, daß von irgendeiner spezifisch gerichteten und doch allen gemeinsamen Wirkung nicht wohl die Rede sein kann, daß es sich vielmehr nur um die ganz allgemeine Wirkung gelöster Molekularmassen auf den osmotischen Druck wie auf alle anderen gleichlaufenden physikalischen Eigenschaften des Lösungsmittels handelt.

Daß der zum kritischen Punkt erhöhte osmotische Druck der Nervenlipide nun mit einem Schlage ihre Tätigkeit lahmlegt, ist begreiflich, aber nicht weiter erklärbar. Auch andere Arten von Lähmung der Nervenzellen zeigen die gleiche Erscheinung des Umschlages, so daß sie bei stetig zunehmender Beeinflussung entweder noch ganz oder nun gar nicht mehr erregbar sind: z. B. bei der Narkose durch Erwärmung.

Es ist indes gar nicht zweifelhaft, daß bei der Aufnahme und dem Haften dieser Stoffe in den lebenden Zellen nicht allein ihre Lipoid-Löslichkeit wirksam ist, sondern daß teilweise auch reversible Bindungen an wäßrigeiweißartige Zellbestandteile mitspielen, namentlich an den Zellmembranen und Grenzflächen; solche Oberflächen-Bindungen, Adsorptionen, hängen

¹⁴⁾ K. H. Meyer, Gottlieb und Hopff, Ztschr. physiol. Chem. **112** und **126** [1920/1923].

bekanntlich mit der Capillaraktivität zusammen. Tatsächlich sind viele der hier besprochenen Körper der aliphatischen Reihe mehr oder weniger capillaraktiv, und man findet sie deshalb auch in ganz lipoid-armen Organen in beträchtlichen Mengen, wie z. B. im Muskelgewebe, aber hier dann ohne entsprechende Einwirkung auf die Funktion.

Es gibt indes überhaupt keine tierische oder pflanzliche Zelle, die nicht irgendwelche Lipide enthielte. Aber die verschiedenen, fettähnlichen Stoffe dienen ganz verschiedenen Aufgaben und Leistungen der Zelle. Gewisse Lipide, wie die cholesterin-artigen Körper, scheinen besonders den Zellmembranen ihre auswählende Durchlässigkeit zu ermöglichen und so das Eindringen oder die Resorption von Fremdkörpern zu regeln. Werden einzelne Membran-Lipide aus ihrem natürlichen Verband verschoben oder gelockert, so wird die Membran-Dichte geschädigt: das zeigt sich sehr deutlich an der Hämolyse, d. h. dem Austreten des roten Blutfarbstoffes aus den roten Blutkörperchen, wenn durch Erwärmen auf einige 50⁰ oder durch Behandeln mit fettlösenden Stoffen, Äther, Chloroform, Seifen oder mit Saponin, das nach Ransoms Entdeckung¹⁵⁾ das Cholesterin komplexartig bindet, ihre Membran-Lipide angegriffen werden. Aber auch noch ganz andere Schädigungen, wie z. B. Quellung in hypotonischen Mitteln, können die Membranen lockern und so an den Blutkörperchen zu der äußerlich gleichen pharmakologischen Folge, zur Hämolyse, führen.

Als Gegenstück zu dem Beispiel einer von Lösung und Verteilungsgesetz bedingten pharmakologischen Wirkung will ich die salzartige reversible Bindung der quartären Basen anführen, die mit wenigen Ausnahmen, wie ich schon erwähnte, unabhängig von ihrem sonstigen Bau alle die gleiche Nervenend-Lähmung ähnlich dem Curare herbeiführen; doch tun es nicht nur die quartären Stickstoff-Basen, sondern auch die analogen Arsonium-, Stibonium-, Phosphonium-, sowie auch die ähnlich gebauten Sulfin- und Jodonium-Basen. Gemeinsam allen ist, wie es S. Fränkel¹⁶⁾ hervorhebt, die volle Absättigung von sonst nur potenziellen Valenzen des zentralen Atoms. Mir scheint aber das Entscheidende dabei zu sein, daß von diesen Neben-Valenzen die eine stets als Komplex-Kationen-Valenz auftritt und mit negativem OH oder Halogen besetzt ist, wodurch die Verbindung sich wie eine den Alkalihydroxyden ähnliche Base verhält. Diese starke Basizität scheint mir die der ganzen Reihe gemeinsame maßgebende Wirkungseigenschaft zu sein, daneben aber vielleicht auch noch eine andere, nämlich die Schwerlöslichkeit ihrer Pikrate und Perchlorate. Von körperfremden einfachen Alkalimetall-Ionen hat das Caesium typische Curare-Wirkung: es bildet auch die stärkste Base und ebenfalls ganz schwer lösliche Salze mit Pikrinsäure und Perchlorsäure.

Danach wäre es eine zulässige Hypothese, die curare-artige Lähmung der Nervenendstücke auf Verdrängung eines ihrer leistungswichtigen basischen Bestandteile durch diese Basen zu beziehen. Und tatsächlich entspricht ihre Wirkungsstärke ungefähr ihrer Ionisierung. Daß die Ionen der Alkalisalze im Tierkörper einander verdrängen können, ist seit Bunes grundlegender Untersuchung des biologischen Natrium-Bedürfnisses der mit Kaliumsalzen überfütterten Pflanzenfresser bekannt. Und auch sonst entstehen

¹⁵⁾ Fr. Ransom, Dtsch. Mediz. Wchschr. **1901**, Nr. 13.

¹⁶⁾ S. Fränkel, Ergebn. d. Physiol., Wiesbaden **1904**.

pharmakologische Verdrängungs-Gleichgewichte im Organismus; wir brauchen nur an das Verhältnis von Kohlenoxyd und Sauerstoff zum Hämoglobin der Blutkörperchen zu denken. Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, daß die Wirkung der Ammoniumbasen zugleich auf dem Eingehen in eine schwer lösliche Salzbindung ähnlich jenen Pikrat- und Perchlorat-Salzen beruhen mag. Vor kurzem hat Roehl die experimentell wohlbegründete Vermutung geäußert¹⁷⁾, daß auch bei der Wirkung der aromatischen Sulfonsäuren der Germanin-Reihe auf Trypanosomen es sich wahrscheinlich nicht um eine eigenartig-giftige Einwirkung handle, etwa wie von Atoxyl, sondern im wesentlichen nur um die Bildung eines schwer löslichen, beständigen Salzes mit den Protaminen des Parasitenkern-Protoplasmas. In erweitertem Sinne darf man zu den Salzbindungen auch Molekularkomplexe hinzurechnen, wie die Tannate, Verbindungen wie von Saponin mit Cholesterin, ja auch von Hämoglobin mit Sauerstoff oder Kohlenoxyd.

Unter diese beiden großen Klassen also der starren Lösung und der Salz- oder Molekular-Verbindung, oder ihrer gemischten Form, können in Bezug auf Verteilung und Haftung im Organismus die eigentlichen Pharmaka allgemein wohl begriffen werden, auch solche, deren Bindung nur schwer löslich ist, die sozusagen waschecht färben, wie etwa die digitalis-artigen Herz-Glykoside oder auch manche trypaniciden Heilmittel und kolloiden Stoffe. Aber in die chemisch-physikalischen Bedingungen der für jedes Gift besonderen Art seiner Verteilung und seiner organ-spezifischen Wirkung fehlt uns noch völlig die Einsicht — selbst auch bei jenen im ganzen gleichartig lähmenden aliphatischen Betäubungsmitteln, sofern doch ein jedes von ihnen noch seine eigenen Besonderheiten aufweist.

Gewisse Regelmäßigkeiten sind uns ja freilich bekannt; A. Einhorn¹⁸⁾ hat gezeigt, daß im allgemeinen die Ester aromatischer Säuren ähnlich dem Cocain örtlich betäuben; Stedman¹⁹⁾ (bei Cushny und Barger), daß die basisch-aromatischen Ester der Methyl-carbamidsäure nach Art des Physostigmins die Pupille verengen; und ähnliche Ähnlichkeiten kommen auch sonst vor: wieso aber, wissen wir ebensowenig, wie wir überhaupt die besonderen Wahlverwandtschaften auch der chemisch und physikalisch bestbekanntesten Alkaloide und anderen Gifte mit ganz bestimmten Gewebszellarten nicht erklären können.

Der physiologischen Chemie verdanken wir zwar eingehende Kenntnis vom Stoffwechsel der Organismen, von den wichtigsten ihrer Bau- und Betriebsstoffe und auch von der besonderen Bedeutung, welche einzelnen von diesen, wie gewissen Fermenten, wie den Stoffwechsel-Zwischenstufen, z. B. dem Acetaldehyd²⁰⁾ oder den eingebauten wechselwertigen Elementen des Eisens, Schwefels, Stickstoffs für die Lebensvorgänge in den Zellen allgemein zugeschrieben werden darf. Die physikalische Chemie hat uns dann gelehrt, neben der stofflichen Zusammensetzung besonders Rechnung zu tragen dem kolloiden Zustand der lebenden Substanz, deren Teilchen mit ihren zahllosen Oberflächen gleichsam metastabil durch geringste Spuren geeigneter Stoffe in ihrer Dispersität geändert und aus ihrem Phasen-Gleichgewicht verschoben werden können. Aber für eine Theorie der spezifischen Wirkungen, d. h. der pharmakologischen Selektion, fehlt eben noch die

¹⁷⁾ W. Roehl, *Therapeut. Ber. J.-G. Farbenind.* **1926**, Nr. 1.

¹⁸⁾ Einhorn, *Münchn. medicin. Wchschr.* **1911**, Nr. 4.

¹⁹⁾ Stedman, *Biochem. Journ.* **20** [1926].

²⁰⁾ C. Neuberg und A. Gottschalk, *Biochem. Ztschr.* **158** [1925].

punktweis unterscheidende Chemie und Physik der einzelnen Organsysteme und ihrer Teilvorrichtungen, und zwar im lebenden — gesunden oder kranken — Zustand. Da kann aber naturgemäß die chemische Trennungsanalyse überhaupt nicht zum Ziele führen, weil bei der biochemischen Prüfung hier allein die sich ändernde Lebensreaktion, die Tätigkeit oder Reizbarkeit der unzerlegten Zelle die gewünschte Antwort geben kann: damit wären wir aber wieder auf die experimentell-pharmakologische Methode verwiesen. Zwar sind so nun wirklich einige biochemische Grundtatsachen entdeckt worden, wie die verschiedene Verteilung und physiologische wie pharmakologische Bedeutung der lebenswichtigen Elemente Ca, K, Na, Mg in verschiedenen Organen und Zellen; oder andererseits das Vorkommen ein und desselben eigenartigen Reaktionskörpers in Organ-Elementen sehr verschiedener Art und Bestimmung, z. B. eines auf Digitalis-Glykoside spezifisch ansprechenden Körpers in den Herz-, den Gefäß-, aber auch den Iris-Muskelzellen; oder einer dem Adrenalin angepaßten Gruppe in allen sympathischen Endapparaten, und ähnliches mehr; aber bis zum chemischen Erkennen dieser fraglichen protoplasmatischen Reaktionsgruppen und einer darauf zu gründenden Theorie der spezifischen pharmakologischen Wirkungen ist es noch unendlich weit; wir haben uns da einstweilen in enger Spirale gedreht, und sind nun kaum weiter als wie zuvor. So geht es im Grund aller Forschung, die sich an die Fragen des Lebendigen wagt, an das Leben, das wir mit unseren physikalisch-chemischen, maschinenhaften Begriffen bestenfalls doch nur im Gleichnis erfassen können. Aber die aufrichtige Bemühung um die Wahrheit verleiht ja nach Lessings prometheischem Wort noch höheren Wert als ihr Besitz; so werden wir Biologen uns die Mühe nicht verdrießen, die hoffende Freude nicht verkümmern lassen — zumal an der stützenden Hand der erfindungsreichen, unwiderstehlich vorwärtsdrängenden Chemie —, weiter geduldig zu forschen, um der Wahrheit, wenn auch ohne sie je zu erreichen, doch langsam immerhin näher und näher zu kommen.

2. F. Oberhauser: Verfahren zur Abscheidung der Phosphorsäure im qualitativen Analysengang mit Zirkonsalz.

[Aus d. Anorgan. Laborat. d. Techn. Hochschule München.]

(Eingegangen am 15. November 1926.)

Die Abscheidung der Phosphorsäure zählt zu den schwierigsten Teilen im systematischen Gang der qualitativen Analyse und ist daher häufig Gegenstand der Untersuchung gewesen. Die Ausführung der Ferrichlorid-, Blei- und Zinn-Methoden ist ziemlich mühsam; es liegt dies teils an der schlechten Filtrierbarkeit und leichten Zersetzlichkeit der Niederschläge, teils an der Unsicherheit des Nachweises einiger Metalle, teils auch an der langwierigen Beseitigung von Verunreinigungen, die in die Analyse gelangen. Auch das von A. Kersch an ausgearbeitete Verfahren¹⁾, das sich auf die Schwerlöslichkeit des Wismutphosphates in verd. Salpetersäure gründet, kann infolge des störenden Einflusses mancher Anionen und Kationen, z. B. der Halogene und des Sulfat-Ions, sowie des Ferri-Ions, nicht als besonders empfehlenswert bezeichnet werden.

¹⁾ Ztschr. analyt. Chem. **65**, 346 [1925].