

Arzneimittel-Synthese

Von

Professor Dr. H. P. Kaufmann

Direktor des Instituts für Pharmazie und Chemische Technologie
der Universität Münster und des Chemischen Landes-Untersuchungsamtes
Nordrhein-Westfalen

Mit 26 Abbildungen
und einer Tafel

Springer-Verlag
Berlin/Göttingen/Heidelberg
1953

Vorwort.

Die überwiegende Zahl der neuzeitlichen Heilmittel entstammt der Synthese, deren Entwicklungsmöglichkeiten nahezu unbegrenzt sind. Daher ist es unerlässlich, daß sich pharmazeutische Chemiker, Apotheker und Ärzte gerade mit diesem Gebiet der Arzneimittel-Herstellung eingehend befassen. Als Grenzgebiet kann es allein von der chemischen Seite her nicht verstanden werden. Vielmehr benötigt der mit der Arzneimittelsynthese befaßte Chemiker zum mindesten die Grundkenntnisse der Anatomie, Physiologie, Pharmakologie und Bakteriologie. Andererseits braucht der Mediziner, wenn er synthetische Heilmittel verstehen und sich mit ihnen näher befassen will, ein gerüttelt Maß chemischer Kenntnisse. Zwischen Chemiker und Arzt steht der Pharmazeut. Seine Ausbildung an der Hochschule liegt heute ganz überwiegend auf chemischem, botanischem und pharmakognostischem Gebiet, während die medizinische Seite nur unzureichend berücksichtigt wird.

Seit ich vor 30 Jahren an der Universität Jena den wohl ersten Lehrauftrag für Arzneimittelsynthese erhielt, habe ich dieses Gebiet zu einem Kernpunkt des Unterrichts an den Hochschulen, die mir die Ausbildung der jungen Pharmazeuten anvertrauten, gemacht. Da letztere infolge ihres kurzen Studiums Vorlesungen in der medizinischen Fakultät kaum besuchen konnten, bemühte ich mich, wenigstens die primitivsten Grundlagen der für das Verständnis der Wirkungsweise von Arzneimitteln wichtigen medizinischen Grenzgebiete in das Kolleg über Arzneimittelsynthese einzuflechten. So entstand die in dem vorliegenden Buch beibehaltene, auch für den Chemiestudierenden geeignet erscheinende Art der Darstellung. Die zu erwartende Verlängerung des Pharmaziestudiums wird die Möglichkeit nicht nur einer stärkeren Berücksichtigung der medizinischen Grundlagen, sondern auch einer Vertiefung der Ausbildung in Arzneimittelsynthese bringen.

Lag der Herausgabe dieses Buches ursprünglich der Gedanke zugrunde, den Studierenden eine Einführung in die Arzneimittelsynthese zu geben, so erweiterte sich das Stoffgebiet bei der Sichtung des einschlägigen Schrifttums beträchtlich. Daher hoffe ich, daß das Buch auch dem bereits im Beruf stehenden, an arzneimittelsynthetischen Fragen interessierten Chemiker, Apotheker und Arzt von einigem Nutzen sein möge, zumal das bekannte, in 6 Auflagen erschienene Werk von S. FRÄNKEL und auch die kleineren, das gleiche Gebiet handelnden Bücher von K. H. SLOTTA und W. WASER nicht mehr erschienen sind.

Eine lückenlose Berücksichtigung aller Synthetica war im Hinblick auf den zur Verfügung stehenden Raum nicht möglich. Die Patentliteratur ist nur zu einem Teil herangezogen worden. Viele Patente haben keine praktische Bedeutung erlangt und manche sind von zweifelhaftem Wert. Trotzdem können sie von arzneimittelsynthetischem Interesse sein. Das gleiche gilt für die Synthese heute verlassener Präparate. Natürlich vorkommende Heilmittel, insbe-

sondere Alkaloide, Vitamine und Hormone, werden ausführlicher nur insoweit gebracht, als sie synthetisch zugänglich und von arzneilichem Interesse sind. Die Antibiotica sind bisher nur zu einem kleinen Teil synthetisiert worden. Eine kurze Zusammenstellung der übrigen erschien jedoch wünschenswert, da die Kenntnis ihrer chemischen Konstitution der Arzneimittelsynthese wertvolle Anregungen geben kann.

Die synthetischen Arzneimittel lassen sich unter rein chemischen Gesichtspunkten oder im Hinblick auf ihre Anwendung gruppieren. In beiden Fällen sind Überschneidungen nicht zu vermeiden. Verbindungen des Jods z. B. erscheinen nicht nur unter den Desinfektionsmitteln, sondern auch bei der Synthese des Schilddrüsen-Hormons, synthetische Chinin-Abkömmlinge nicht nur bei den Antipyretika, sondern auch bei den Desinfektionsmitteln. Andererseits umfassen die nach der Indikation zusammengestellten Arzneimittel-Gruppen Stoffe der verschiedensten chemischen Konstitution. Der in dem vorliegenden Buch eingeschlagene Weg, die medizinische Anwendung in den Vordergrund zu stellen, im übrigen aber die chemische Einteilung so weit wie möglich zu berücksichtigen, trägt daher alle Zeichen des Kompromisses und befriedigt nicht immer. Manche Arzneigruppen, so z. B. Kontrastmittel oder Wurmmittel, sind ohne zwingenden logischen Zusammenhang an geeignet erscheinender Stelle eingefügt. Vitamine und Hormone wurden trotz verschiedener Indikation in geschlossenen Kapiteln zusammengefaßt.

Für wertvolle Ratschläge bin ich den Herren Prof. Dr. Dr. h. c. G. DOMAGK und Dr. Dr. h. c. F. MIETZSCH (Sulfonamide), Prof. Dr. Dr. h. c. A. BUTENANDT (Hormone) und Prof. Dr. R. GREWE (Morphin) zu Dank verpflichtet.

Meine Kollegen von der Universität Münster, Prof. Dr. H. BECHER (Anatomie), Prof. Dr. K.-W. JÖTTEN (Hygiene und Bakteriologie) und Prof. Dr. Dr. h. c. H. SIEGMUND (Pathologie) gaben mir wertvolle Hinweise. Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. O. SCHAUMANN, Innsbruck, der sich der Mühe unterzog, die gesamten pharmakologischen Angaben zu überprüfen. Jeden Hinweis auf Verbesserungen werde ich gern entgegennehmen.

Meine Mitarbeiter Dr. A. SEHER und Dr. P. HAGEDORN haben sich durch unermüdliche und verständnisvolle Hilfe bei der Ergänzung meiner Vorlesung an Hand des neuesten Schrifttums und bei dem Lesen der Korrekturen um die Drucklegung des Buches besonders verdient gemacht. Der Springer-Verlag erfüllte in entgegenkommender Weise meine Wünsche in bezug auf Druck und Ausstattung desselben.

Münster (Westf.), im April 1952.

H. P. KAUFMANN.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einführung.

Geschichtliches	1
Einteilung synthetischer Arzneimittel	2
Die Problematik der Arzneimittel-Synthese	6

Mittel mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Zentrales und peripheres Nervensystem	12
Das autonome Nervensystem	17
Narkotica	18
Theorie der Narkotica, S. 18. — Inhalationsnarkotica, S. 19.	
Hypnotica	22
Einteilung der Schlafmittel, S. 23. — Sulfone, S. 24. — Aldehyde, S. 25. — Ketone, S. 26. — Alkohole und Ester, S. 27. — Säureamide und Harnstoffe, S. 30. — Barbitursäure-Derivate, S. 34. — Hydantoin-Verbindungen, S. 49. — Weitere heterocyclische Verbindungen, S. 51.	
Antipyretica	53
Stickstoffhaltige Verbindungen, S. 55. — Stickstoff-freie Antipyretica, S. 73.	
Antiarthritica	81
Atophan, S. 81. — Piperazin, S. 85.	
Opiumalkaloide und ihre Abwandlungsprodukte	86
Struktur des Morphins, S. 86. — Synthese des Morphins, S. 88. — Wirkung des Morphins, S. 92. — Abwandlungsprodukte des Morphins, S. 92. — Phenanthren und andere Derivate kondensierter Ringsysteme, S. 99. — Alicyclische Amine, S. 100. — Aminosäureester und Aminoketone, S. 103.	
Spasmolytica	106
Papaverin-Derivate, S. 106. — Isochinolin-Derivate, S. 110. — Alkaminester, S. 114. — Weitere Spasmolytica, S. 117.	

Mittel mit Wirkung auf das periphere Nervensystem.

Lokalanaesthetica	122
Cocain, S. 123. — Aliphatische und alicyclische Verbindungen, S. 128. — Aromatische Verbindungen, S. 130. — Heterocyclische Verbindungen, S. 157.	

Verbindungen, die das autome Nerven-System beeinflussen.

Parasympathomimetica	161
Cholin-Gruppe, S. 161	
Curare und verwandte Verbindungen	172
Parasympatholytica	175
Sympathomimetica	178
Mutterkornalkaloide	205
Histamin und seine Abkömmlinge	207
Antihistamine	211

Herz- und Gefäßmittel.

Zentral wirkende Erregungsmittel.	223
Herzwirksame Glucoside.	235
Digitalis, S. 235. — Strophanthin, S. 236. — Scillaren, S. 236.	
Nitrite und Nitrate.	237

Diuretica.

Niere.	238
Glomerulus-Diurese.	240
Tubulus-Diuretica.	243
Gewebs-Diurese.	243

Mittel mit Wirkung auf den Verdauungstraktus.

Mittel zur Behandlung der Mundhöhle.	244
Expectorantia.	245
Magenmittel.	245
Emetica.	249
Antemetica.	251
Cholagoga.	251
Laxantia.	253
Anthrachinon-Verbindungen, S. 254. — Phenolphthalein-Gruppe, S. 255.	
Obstipantia.	260
Wurmmittel (Anthelminthica).	262
Einteilung der Wurmart (Helminthen), S. 262. — Ascariden-Mittel, S. 266. — Mittel gegen den Hakenwurm, S. 272. — Oxyuren-Mittel, S. 272. — Bandwurm- Mittel, S. 278.	

Mitosegifte.

Organische Metall-Verbindungen.	283
Colchicin und andere Alkaloide.	284
Mittel gegen Thyreotoxikosen.	289

Vitamine und Hormone.

Vitamine.	295
Wasserlösliche Vitamine.	296
Vitamin B ₁ , Aneurin, S. 296. — Vitamin B ₂ , Lactoflavin, S. 306. — Vitamin B ₆ , Adermin, Pyridoxin, S. 316. — Pantothensäure, S. 326. — Folinsäure, S. 333. — Vitamin B ₁₂ , Cobalamin, S. 341. — Nicotinsäureamid, S. 343. — Vitamin H, Biotin, S. 345. — Vitamin C, Ascorbinsäure, S. 356. Rutin, S. 366.	
Fettlösliche Vitamine.	366
Vitamin A, S. 366. — Vitamine D, S. 392. — Vitamine E, Tocopherole, S. 401. — Essentielle Fettsäuren, Vitamin F, S. 411. — Vitamin K, Phyllochinon, S. 414.	
Hormone.	424
Stoffe mit androgener, östrogenen und progestiver Wirkung, S. 424. — Androgene Wirkstoffe, S. 426. — Oestrogene Wirkstoffe, S. 449. — Gestagene Wirkstoffe, S. 481. — Hormone der Nebenniere, S. 498. — Schilddrüsen-Hormone, S. 513.	

Desinfektionsmittel und Chemotherapeutica.

Desinfektionsmittel und Chemotherapeutica mit hauptsächlichlicher Metalloid- oder Metall- Wirkung.	519
Halogen-Verbindungen, S. 519. — Röntgenkontrastmittel, S. 526. —	

Schwefel-Verbindungen, S. 533. — Arsen-, Antimon-, Wismut-Verbindungen, S. 538. — Borsäure-Verbindungen, S. 572. — Silicium-Verbindungen, S. 573. — Calcium-Verbindungen, S. 574. — Eisen-Verbindungen, S. 577. — Quecksilber-Verbindungen, S. 578. — Kupfer-Verbindungen, S. 586. — Silber-Verbindungen, S. 587. — Gold-Verbindungen, S. 590.

Desinfizierende und bakteriostatische Mittel organisch-chemischer Natur 596
 Aliphatische Desinfektionsmittel, S. 596. — Aromatische Desinfektionsmittel, S. 603. — Farbstoffe und Farbstoff-Derivate, S. 615. — Acridin-Derivate, S. 627. — Anthrachinon-Derivate, S. 634. — Chinolin-Verbindungen, S. 636. — 8-Oxy-chinoline, S. 636. — Chinin und 4-Oxy-chinoline, S. 637. — Chinin, Ersatz-Stoffe und Malaria-Mittel, S. 639. — Plasmochin und Analoga, S. 650. — Paludrin und Guanidin-Derivate, S. 668. — Atebrin, S. 679. — Xanthon-Derivate, S. 686. — Germanin, S. 688. — Sulfonamide, S. 694. — Thiosemicarbazone, S. 740.

Antibiotica.

I. Antibiotica aus Bakterien	743
II. Antibiotica aus Actinomyceten und verwandten Pflanzen	748
Streptomycin	752
III. Antibiotica aus Ascomyceten	757
Penicillin	764
IV. Antibiotica aus verschiedenen niederen Pflanzen	774
V. Antibiotica aus Flechten, Moosen und höheren Pflanzen	775

Tabellen.

Tierreich	780
Wichtige pathologische Parasiten der Flagellaten	781
Bacteria	782
Literaturverzeichnis	783
Patentverzeichnis	784
Namenverzeichnis	794
Sachverzeichnis	807
Kern-Bezifferung	833
Berichtigung	834

Einführung.

Geschichtliches.

Der Trieb zur Selbsterhaltung ließ den Menschen von alters her zu Stoffen der umgebenden Welt greifen, um Krankheiten zu heilen und Schmerzen zu lindern. So entstand empirisch ein anfangs primitiver Arzneischatz. Bei HIPPOKRATES (460—370 v. Chr.) zählen wir etwa 100, in dem fünfbandigen Werk des DIOSKURIDES (50 n. Chr.), „*de materia medica*“ schon über 1000 Heilmittel. Die Kriegszüge der Römer und die Verwendung ausländischer Drogen trugen zur Erweiterung der Kenntnisse wesentlich bei. GALENUS, zu Pergamon in Kleinasien (130 n. Chr. geboren), lehrte in über 100 Schriften, die für ein Jahrtausend bestimmend waren, die Manipulationen der Arzneibereitung, die zum Teil noch heute in der galenischen Pharmazie verankert sind. Nach GALENUS ist es Aufgabe der Arzneibereitung, in den natürlichen Heilmitteln nach dem eigentlichen Wirkstoff zu suchen, ihn von Ballast zu befreien und in eine für den Organismus des Menschen verträgliche und verwertbare Form überzuführen. Dieser Lehre folgen wir noch heute, wenn wir aus Drogen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, deren Wirkstoffe nicht genügend bekannt sind oder nicht in reinem Zustand isoliert werden können, galenische Präparate anfertigen. Nach der Zeit des GALENUS drängten arabische Einflüsse, stark mit babylonisch-assyrischem Mystizismus vermengt, zum Durchbruch, die auf Grund der aristotelischen Stoffauffassung einer Urmaterie reiche Nahrung fanden¹. Es begann das Zeitalter der *Alchemie*, dem ohne Zweifel auch in der Krankenbehandlung Fortschritte zu verdanken sind, das aber, im Ganzen betrachtet, auf die Herstellung von Heilmitteln hemmend wirkte.

Behandlung der Kranken und Herstellung der Arzneien lagen bis 1240 in einer Hand. Dieses Jahr brachte mit dem von *Friedrich II.* erlassenen Edikt von Salerno die Trennung von Arzt und Apotheker, des *Magisters* vom *Confectionarius*. Aus letztgenannter Bezeichnung des Apothekers erkennen wir als seine Hauptaufgabe, der Arznei eine geeignete Form zu geben. Noch heute sprechen wir davon, ein Heilmittel zu „konfektionieren“, wenn ihm die richtige Darreichungsform und Aufmachung gegeben werden soll. Nach dem vorgenannten Edikt setzte auch in Deutschland die Gründung der Apotheken als Stätten der Arzneiherstellung ein: Prenzlau 1303, Augsburg 1342, Nürnberg 1404, Leipzig 1409, Münster 1438, Berlin 1488 usw. Nach dem Vorbild des Handwerks schlossen sich die Apotheker zu Zünften zusammen und übernahmen zum Teil das handwerkliche Brauchtum. Die Renaissance begründete das naturwissenschaftliche Denken und brachte mit der *Iatrochemie* der Arzneibereitung einen starken Aufschwung. Wie ihr bedeutendster Repräsentant, PARACELSUS (1493—1541), lehrte, ist es nicht Aufgabe der Chemie, Gold zu machen, sondern Arzneien zu bereiten. Mit außerordentlicher Kühnheit, die gewiß mitunter zu Schädigungen der Kranken führte, wurden die mannigfachsten Verbindungen der anorganischen und organischen Chemie therapeutisch verwandt. Sie alle enthalten nach damaliger Lehre die drei Prinzipien *Sulfur* (das brennbare, „seelische“ Prinzip), *Mercurius* (das wechselvolle, sublimierende, „geistige“ Prinzip) und *Sal* (das beständige Prinzip, den „Leib“). Besonders die Einführung von Metallen und deren Verbindungen in die Heilkunde ist das Verdienst des PARACELSUS. Wie die Alchemisten mit Hilfe von Antimon aus goldhaltigem Mineral das laute Gold herauszogen, so wollte PARACELSUS beim kranken Menschen „das Gold der Gesundheit von den Schlacken der Krankheit“ befreien. Den Anhängern des GALENUS, die nur dessen Heilmittel und Behandlungsweisen gelten ließen, traten nun die des PARACELSUS, die „Spagiriker“, entgegen. Quecksilber und Antimon standen im Mittelpunkt des Streites. Der Rat von Augsburg verbot 1567 den „Quecksilbern und anderen Empiricis den Gebrauch der chemischen Mittel, sonderlich des Antimonii bei ihren Curen durch öffentlichen Verruf“, und ab 1580 mußte jeder Arzt, der in Heidelberg promovieren wollte, einen Eid ablegen, daß er weder Antimon noch Quecksilber innerlich anwenden werde². In dem leidenschaftlichen Streit um das Antimon trat

¹ Vgl. P. WALDEN: Geschichte der Chemie. Bonn: Universitäts-Verlag 1946.

² Siehe W. HABERLING: Der Triumphwagen des Antimons. Pharmaz. Ber. I. G. Farben-Industrie 1928, S. 14, 33, 66.

TURQUET DE MAYERNE (1573—1655) für die Verordnung chemischer Arzneimittel neben den Arzneien des HIPPOKRATES und des GALENUS ein und wurde daher 1603 von der Pariser Fakultät in Acht und Bann getan. Ein Schüler des PARACELSUS, ALEXANDER VON SUCHTEN, hat 1570 ausführlich die Heilwirkung des Antimons beschrieben; das Trisulfid, Trichlorid, Oxychlorid, später der Brechstein, das Metall in Form von Becher und Pille (die „ewige Pille“) kamen als Brech- und Abführmittel zur Verwendung. Das von JOHANN TÖLDE 1604 unter dem Pseudonym BASILIUS VALENTINUS¹ geschriebene, vornehmlich aus dem Werk VON SUCHTEN übernommene Buch „Triumph-Wagen des Antimonii“ ist besonders bekannt geworden. Das in der Folgezeit vernachlässigte Antimon hat in der modernen Medizin in Form geeigneter Verbindungen und Applikationsweisen eine ungeahnte Auf-ersterung gefunden.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse des Mittelalters auf dem Arzneigebiet fanden ihren Niederschlag u. a. in der Pharmakopoe des VALERIUS CORDUS 1545, späterhin in den gesteigerten Anforderungen an das Können des Apothekers (Preußisches Medizinedikt vom Jahre 1725), der die lateinische Sprache verstehen mußte, und schließlich in den durch verschiedene deutsche Länder herausgegebenen Pharmakopoen (Württemberg 1741, Preußen 1799). Wir treten dabei ein in das Zeitalter LIEBIGS, den Beginn der neuzeitlichen Chemie, die, zu hoher Blüte gelangend, die Arzneierstellung grundlegend förderte, gleichzeitig aber die Apotheke als Pflegestätte der Chemie in den Hintergrund drängte. Der Isolierung des Morphins durch SERTÜRNER 1803 folgte die fabrikmäßige Darstellung durch E. MERCK. Nachdem 1827 eine Verfügung der Preußischen Regierung den Bezug umständlich zu gewinnender Heilmittel aus chemischen Fabriken gestattete und 1828 WÖHLER die Harnstoff-Synthese durchgeführt hatte, konnte LIEBIG erklären:

„Die Philosophie der Chemie wird aus dieser Arbeit den Schluß ziehen, daß die Erzeugung aller organischen Materien, in wieviel sie nicht mehr dem Organismus angehören, in unseren Laboratorien nicht allein als wahrscheinlich, sondern als gewiss betrachtet werden muß. Zucker, Salicylsäure, Morphin werden künstlich hervorgebracht werden. Wir kennen freilich die Wege nicht, auf denen dieses Resultat zu erreichen ist, weil uns die Vorglieder unbekannt sind, aus denen sich diese Materien entwickeln. Allein, wir werden sie kennen lernen.“²

Diese Prophezeiung ging zunächst mit der Salicylsäure-Synthese KOLBES 1860 in Erfüllung. Die neuzeitliche Entwicklung der organischen Chemie brachte auch die Arzneimittel-Synthese zur Blüte.

Einteilung synthetischer Arzneimittel.

Soweit Synthetica in bestimmter Dosierung und abgepackter Form in den Handel gebracht wurden („Spezialitäten“), führten sie zu einer beträchtlichen Einschränkung der Rezeptur des Apothekers. Die Einführung geschützter Phantasienamen erschwerte die Erkennung der chemischen Zusammensetzung, wenn sie auch für den Arzt eine erleichterte Verschreibung bedeutete. Selbst wenn man von den zahllosen Spezialitäten absieht, die einfache Mischungen vorstellen, bleibt die Zahl der eigentlichen Synthetica außerordentlich groß. Sucht man nach einer zweckmäßigen Einteilung, so sind in erster Linie Indikation und chemische Zusammensetzung heranzuziehen. Aber man kann auch von der Art der Auffindung ausgehen. Hierbei erscheint zur Gewinnung eines Überblickes folgende Gruppierung als geeignet:

- I. Synthese natürlich vorkommender Heilmittel
- II. Synthese von Heilmitteln, die den natürlichen *strukturähnlich* sind
- III. Synthese von Heilmitteln, unabhängig von dem Vorbild natürlich vorkommender Arzneistoffe und zwar auf Grund
 - a) zufälliger Entdeckung von Arzneiwirkungen
 - b) aprioristischer Synthese
- IV. Synthesen zur Überführung anorganischer Heilstoffe in geeignete organische Bindung

¹ Die Identität TÖLDE-VALENTINUS wird teilweise angezweifelt, vergl. F. FERCHL u. A. SÜSSENGUTH: Kurzgeschichte der Chemie, Niemeyer-Verlag 1936.

² VALENTIN, H.: Geschichte der Pharmazie, Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1946.

- V. Synthesen unter *geringfügiger* struktureller Abänderung bekannter Heilmittel
- VI. Synthetische Vereinigung von zwei Heilmitteln in einem neuen Molekül („Kombinationssynthesen“).

I. Synthese natürlich vorkommender Heilmittel.

Dieser älteste Zweig der Arzneimittelsynthese geht auf das Bestreben zurück, aus Naturstoffen nur in schlechter Ausbeute und zu hohen Preisen gewinnbare Heilmittel, nachdem man ihre chemische Struktur erkannt hatte, aus billigen Rohstoffen zu synthetisieren. Der Salicylsäure-Synthese KOLBES folgten hunderte anderer Synthesen natürlicher Arzneistoffe. Da sich Heilmittel stets eines besonderen Interesses erfreuten, ist ihre Synthese mit den Namen hervorragender Vertreter der organischen Chemie verknüpft und wird es weiterhin bleiben, so z. B. auf dem Gebiet der Alkaloide, Vitamine, Hormone und der bakteriostatischen Stoffe. Eine große Zahl der benötigten Rohstoffe entstammte dem Steinkohlenteer. So kam in Deutschland schon frühzeitig eine Verbindung mit der blühenden Farbenindustrie zustande, die außerdem über die nötigen apparativen Hilfsmittel und technischen Erfahrungen verfügte.

Angesichts der glänzenden Erfolge der Arzneimittelsynthese wird mitunter die Bedeutung der natürlich vorkommenden Heilmittel unterschätzt. Die Antibiotica sind der beste Beweis dafür, daß hier noch ungeahnte Schätze schlummern. Deshalb muß der Arzneimittelsynthetiker pflanzlichen und tierischen Drogen, wenn auch bisher nur in der Homöopathie oder der Volksmedizin praktisch verwandt, besondere Beachtung schenken. Die Isolierung der Wirkstoffe und ihre Konstitutionsaufklärung geben nicht nur Veranlassung zur synthetischen Herstellung derselben, sondern liefern auch willkommene Vorbilder für Arbeits-hypothesen der Arzneimittelsynthese.

II. Synthese von Heilmitteln, die den natürlichen strukturähnlich sind.

Die in der pflanzlichen Droge enthaltenen Heilmittel verdanken ihre Entstehung bestimmten biologischen Vorgängen in der Pflanze. So werden Alkaloide vermutlich im Zusammenhang mit dem Eiweiß-Stoffwechsel gebildet. Man kann daher nicht annehmen, daß ihre chemische Struktur einer optimalen Arzneiwirkung entsprechen muß. Deshalb ist der Gedanke berechtigt, *strukturähnliche* Verbindungen zu schaffen. Er liegt auch nahe, solange die Synthese des natürlichen Vorbildes selbst nicht gelingt. Die über die Triacetonalkamine gewonnenen Eucaine zeigen nur entfernte Ähnlichkeit mit ihrem Vorbild, dem Cocain, das Hexeton ist dem Campher schon ähnlicher und das Sympatol hat nur eine Hydroxylgruppe weniger als das Adrenalin. Wenn die Synthesen in dieser Gruppe auch mit den später zu erörternden Unsicherheiten in bezug auf die Wirkung der erhaltenen Verbindungen behaftet sind, so wurden doch zum Teil beachtliche Erfolge erzielt. Daß Arbeitshypothesen dieser Art, selbst bei der Annahme einer irr tümlichen Formel des natürlichen Vorbildes und bei völlig abweichender Struktur des erhaltenen Produktes, von größtem Wert sein können, zeigt die Synthese des Antipyrins durch LUDWIG KNORR. Sie ist zugleich ein Bindeglied zu den Synthesen der nächsten Gruppe.

III. Synthese von Heilmitteln, unabhängig von natürlich vorkommenden Arzneistoffen.

Diese Gruppe umfaßt in der Natur nicht vorkommende, arzneilich benutzte Substanzen. Man könnte an ihren Anfang die Synthese des Chlorals, des Chloroforms oder auch des Narkoseäthers stellen. War in diesen Fällen die Arzneiwir-

kung verhältnismäßig einfach zu erkennen, so mußte mitunter der Zufall zu Hilfe kommen, wie es bei dem bekannten Beispiel der Entdeckung der Abführwirkung des Phenolphthaleins der Fall war, das man zur Erkennung der Verzollung dem Wein zugesetzt hatte. Diese Fälle werden immer vereinzelt bleiben, im Gegensatz zu der Auffindung überraschender Arzneiwirkungen bei der pharmakologischen Prüfung von Stoffen, die unter ganz anderen Erwartungen synthetisiert worden waren.

Die Schwierigkeiten der Auffindung von Heilmitteln, unabhängig vom Vorbild der Natur, zeigt der noch um die Jahrhundertwende von einem angesehenen Gelehrten (LEYDEN 1897) gemachte Vorschlag, man solle einfach die in den Katalogen der Fabriken aufgeführten Stoffe pharmakologisch prüfen. Heute sind wir aber in der Lage, wenigstens Arbeitshypothesen zu folgen, welche die Synthese auf bestimmten theoretischen Voraussagungen aufbauen („aprioristische Synthese“). Dazu könnten Erkenntnisse über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung die Grundlage bieten. Aber dieses Gebiet ist heute noch stark umstritten. Je nach Temperament und bei der Synthese erzielten Ergebnissen wird es günstig oder ungünstig beurteilt. Einer der eifrigsten Bejaher der aprioristischen Synthese war PAUL EHRLICH. Er sagte: „Während früher der Chemiker dem Mediziner die Arzneien lieferte, muß heute der Chemotherapeut dem Chemiker die Gesichtspunkte geben, die zur zielbewußten Herstellung wirklicher Heilsubstanzen führen“. Um zum Salvarsan zu kommen, schuf er über 600 Stoffe und zwar in fortwährender Abwandlung der Struktur auf Grund von Überlegungen über die Konstitution der Arsen-Präparate und ihre toxische bzw. therapeutische Wirkung. Sein Schüler BENDA dagegen vertrat die gegenteilige Auffassung und zog folgenden drastischen Vergleich: „Es hieße mit Kanonen nach Spatzen schießen, wenn man voraussagen wollte, welche chemische Zusammensetzung ein Arzneimittel haben muß“. Auf die Schwierigkeiten der aprioristischen Synthese wird in dem Abschnitt zur „Problematik der Arzneimittelsynthese“ noch eingegangen werden.

IV. Synthesen zur Überführung anorganischer Heilstoffe in geeignete organische Verbindungen.

In vielen Fällen ist es erwünscht, die bekannten Wirkungen anorganischer Stoffe, z. B. von Schwefel, Jod, Arsen und Metallen, durch Überführung in organische Verbindungen zu verbessern oder abzuwandeln. Die Veränderung der Löslichkeit, der Resorption und Eliminierung, die langsamere Abspaltung des wirksamen Bestandteiles usw. können auf diesem Wege zu Erfolgen führen. Ein Beispiel dafür ist die Überführung des stark toxisch und schwach trypanocid wirkenden Arsentrioxyds in das schwach toxisch und gut trypanocid wirkende Tryparsamid.

V. Synthesen unter geringfügiger struktureller Änderung bekannter Heilstoffe.

Derartige Synthesen werden vor allem zum Zwecke günstigerer Anwendung eines Arzneimittels verwendet, z. B. durch Änderung der Löslichkeit. Ein Stoff soll wasserlöslicher gemacht werden, etwa ein Alkaloid oder eine Säure durch Überführung in ein geeignetes Salz. Oder ein zu löslicher oder schon im Magen wirksamer Stoff soll schwerer löslich werden, wie es z. B. bei der Umwandlung des Tannins in Tannalbin geschieht. In einem anderen Fall soll ein Arzneimittel, das zu wasserlöslich ist, fettlöslicher werden. Dies kann dadurch erreicht werden, daß die Hydratationszentren, z. B. Hydroxyl- und Carboxyl-Gruppen, durch Veresterung verschlossen werden.

VI. Synthetische Vereinigung von zwei Heilmitteln in einem neuen Molekül („Kombinationssynthesen“).

Wenn aus den Heilmitteln A und B ein Arzneistoff C gebildet wird, so ergeben sich für seine Wirkung bei dem Zerfall im Organismus außer den Einzelwirkungen von A, B und C auch die Kombination AB, AC, BC und ABC¹. Molekülverbindungen zeigen im allgemeinen eine leichte Spaltung. Als Beispiel sei das *Veramon* genannt, das sich aus Pyramidon und Veronal zusammensetzt. Veramon ist in Wasser beständig, zerfällt aber in Benzol in seine Komponenten. Daher kann angenommen werden, daß im wäßrigen Medium des Körpers die Molekülverbindung unverändert bleibt und sich erst nach Übergang in das Lipoidsystem aufspaltet. Leicht spaltbar sind auch Salze, die aus einem basischen und einem sauren Heilmittel gewonnen sind, so z. B. Salipyryn. Bei Estern, sofern diese im Darm gespalten werden, ergeben sich meist Verzögerungen der Einzelwirkungen, wie z. B. beim Salol. In dem Maße, in dem die Festigkeit der Verkettung zunimmt, tritt die Wirkung der Komponenten in den Hintergrund.

Die Kombinationssynthese führt zu dem Problem der Wirkung kombinierter Arzneimittel, das letzten Endes bei jeder Rezeptur von Arzneimischungen auftaucht. Sie bedient sich oft bewährter und allgemein anwendbarer Mischungen, die nicht nur in der Apotheke, sondern auch von der Industrie hergestellt werden. Das Ideal ist die „individuelle Rezeptur“, d. h. die Auswahl der Bestandteile einer Mischung und auch ihrer Mengenverhältnisse nach der jeweils vorliegenden Erkrankung und der Konstitution des Patienten. Zwar verfügt der Arzt durch die Erfahrung von Jahrhunderten über einen wertvollen Schatz rezeptmäßig verordneter Arzneimischungen; dennoch ist die individuelle Rezeptur höchste ärztliche Kunst.

Die Kombination von Arzneistoffen kann die *Vermeidung von Nebenwirkungen* beabsichtigen, z. B. die Aufhebung der spastischen Wirkung von Opiaten durch die gleichzeitige Anwendung von Atropin. Sie kann auf die *Summation der Einzelwirkungen* hinzielen, wenn die Bestandteile der Arzneimischung einzeln bei der in Betracht kommenden Dosierung nicht die gewünschte Wirkung haben, während die gleichzeitige Darbietung eine Summierung der Einzeleffekte erreicht (additiver Synergismus). Der Gegensatz hierzu ist der Antagonismus, die gegenseitige Aufhebung der Wirkungen der verschiedenen Arzneistoffe. Schließlich liegt der wichtige Fall einer *Potenzierung* vor, wenn die Wirkung der Kombination über eine einfache Addition hinaus geht. Auf diesem Gebiet waren u. a. FÜHNER, STARKENSTEIN und vor allem BÜRGI erfolgreich tätig.

FÜHNER kam bei Verwendung eines Gemisches von Acetylcholin und Physostigmin am Blutegel zu dem in nebenstehender Abbildung dargestellten Ergebnis.

Wurde zunächst Acetylcholin 1:1 000 000 allein verabreicht, so zeigte sich ein schwaches Ansteigen der Kontraktion der Muskulatur des Versuchstieres. Nach Abklingen der Wirkung verabreichtes Physostigmin (1:100000) ließ keine Wirkung erkennen. Gab man aber Acetylcholin und Physostigmin in einer *Mischung* 1:1 000 000 hinzu, so trat eine starke Potenzierung ein.

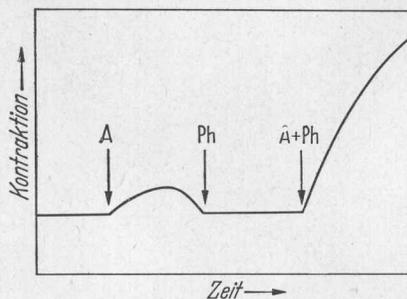


Abb. 1. Acetylcholin- und Physostigmin-Wirkung auf den Blutegel (nach FÜHNER).

A = Acetylcholin 1:1 000 000
Ph = Physostigmin 1:1 000 000
A + Ph = Mischung 1:1 000 000

¹ KAUFMANN, H. P.: Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 265, 226 (1927).

Nach der *Regel von BÜRGI* soll sich die Wirkung von zwei Arzneimitteln, die gleiche Wirkung haben, bei ihrer Kombination addieren, wenn ihre Wirkungsart gleich ist, d. h. wenn sie gleichen Angriffspunkt haben. Ist ihr Angriffspunkt ungleich, dann tritt in den meisten Fällen Potenzierung ein. Diese stark umstrittene Regel ist zu wissenschaftlicher Begründung industrieller Mischpräparate zeitweise viel herangezogen worden. STARZENSTEIN versuchte, sie bei dem aus Pyramidon und Veronal bestehenden Veramon pharmakologisch zu begründen: Pyramidon wirkt analgetisch und erregend, Veronal analgetisch und lähmend. Die Kombination beider hat zur Folge, daß sich die erregende und lähmende Wirkung antagonistisch aufheben und eine Potenzierung der analgetischen Wirkung eintritt. Als weitere Beispiele der Potenzierung wurden angeführt: Codein und Veronal im Codeonal, Chinin und Aspirin im Togonal, Codein, Phenacetin und Acetylsalicylsäure in den Gelonida antineuralgica.

Die Problematik der Arzneimittelsynthese.

Nachstehend werden einige der Gründe angeführt, warum Rückschlüsse aus der chemischen Struktur von Heilmitteln auf ihre pharmakologische Wirkung schwierig sind.

Zunächst sind die Ergebnisse des Versuches im Reagenzglas (in vitro) nicht ohne weiteres auf den lebenden Körper (in vivo) zu übertragen. Bei der Untersuchung von Acridin-Derivaten fand MORGENROTH, daß alle Stoffe, die in vivo antiseptisch wirkten, es auch in vitro waren, daß aber eine Umkehrung dieses Satzes nicht möglich sei. R. SCHNITZER¹ erstrebte eine Klärung dieser Frage durch Versuche über die Arzneifestigkeit von hämolytischen Streptokokken. Er kam zu der Überzeugung, daß der Wirkungsvorgang bei der Entwicklungshemmung von Streptokokken durch Gold-Verbindungen mit dem chemotherapeutischen Vorgang bei der Heilung einer allgemeinen Infektion nicht wesentlich ist.

SCHNITZER erzeugte in vitro durch Behandlung mit Gold-Verbindungen und in einem zweiten Versuch mit Acridin-Verbindungen resistente Stämme. Diese waren in vivo genau so gegen die Gold- und Acridin-Verbindungen empfindlich wie die nicht resistenten Stämme. Dies spricht dafür, daß bei der Chemotherapie in vivo andere Funktionen getroffen werden als bei dem Reagenzglasversuch. Streptokokken, in vitro Nitroacridin-fest gemacht, zeigten diese Resistenz auch in vivo. Im Reagenzglas ging diese Festigkeit auch auf Rivanol, Trypaflavin und Isooctyl-hydrocuprein über. Im Tierversuch dagegen war die Resistenz fast spezifisch.

Die grundsätzliche Verschiedenheit der Wirkungen in vivo und in vitro wurde mit der „Regel“ von SCHULZ und ARNDT zu erklären versucht. Diese besagt, daß schwache Reize die Lebenstätigkeit anfachen, mittelstarke sie fördern, starke Reize sie aufheben. Diese Regel wird aber, wenn auch neuerdings von der Homöopathie wieder herangezogen, fast durchweg abgelehnt.

Die Unterschiede der Ergebnisse der Arzneimittelprüfung in vitro und in vivo gehen zunächst auf den *Wechsel der Konzentration* im Organismus zurück. Im Gegensatz zum Reagenzglas-Versuch gibt es in diesem keine konstante Konzentration. Das Bestreben des Körpers geht dahin, die Arzneistoffe möglichst schnell zu eliminieren, z. B. harnfähig zu machen, um mit dem Harn die Fremdstoffe auszuschleiden. Sie wandern dabei in ständig wechselnder Konzentration von Zelle zu Zelle. Man spricht daher im biologischen Geschehen von sog. „Fließgleichgewichten“, um deren systematische Erfassung man sich heute noch bemüht². Weiterhin spielen im Organismus *heterogene Systeme* eine große Rolle.

¹ SCHNITZER, R.: Med. u. Chem. 3, 34 (1936).

² v. BERTALANFFY, L.: Naturwiss. 33, 521 (1940).

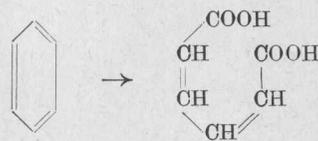
Im Laboratoriumsversuch wird meist in wäßriger, alkoholischer oder alkohol-wäßriger Lösung gearbeitet. Nur selten wird ein heterogenes System, z.B. ein Öl-Wasser-Gemisch, verwandt. Im Organismus aber schaffen schon der wäßrige und lipide Zellinhalt eine Inhomogenität. Die Konzentration des Arzneistoffes in der Lipoid- und in der wäßrigen Phase ist abhängig von dem Verteilungskoeffizienten. Daß diese Tatsache von entscheidender Bedeutung sein kann, zeigt sich besonders deutlich bei den Narkotica. Aber nicht nur der Verteilungskoeffizient, sondern auch die Adsorption an den Grenzflächen derartiger Systeme ist wichtig. Chemische Gleichgewichte an der Grenzfläche können sich durch Adsorption verschieben, eine für die Zellbiologie wichtige Erscheinung¹.

Nach RHUMBLER², „kann es kaum noch einem berechtigten Zweifel unterliegen, daß der häufigste, gewöhnlichste und zugleich primitivste Zustand des Protoplasmas physikalisch ein heteromorphes, emulsoides Schaumgemisch, ein sog. heteromorphes Spumit darstellt, dessen einzelne Schaumkammerchen außerordentlich klein sind, und daß diese zähflüssige Schaumwands substanz, das Hyaloplasma BÜTSCHLIS, sich oftmals so wenig in seinem Lichtbrechungsvermögen von der Inhaltsmasse der Schaumkammerchen unterscheidet, daß selbst diese häufigsten, schaumigen Zustände des Protoplasmas mehr oder weniger homogen aussehen können und seiner mikroskopischen, optischen Analyse die größten Schwierigkeiten entgegenstellen.“

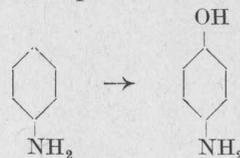
Auch die *Adsorption* an Zellwände und an andere feste Stoffe ist für die Arzneiwirkung wichtig. Schließlich ist zu berücksichtigen, daß im Organismus *kolloide Lösungen* mit ihren besonderen Eigenschaften bei Arzneimitteln, in vivo angewandt, eine Rolle spielen³. Dies zeigten z.B. Versuche von HEUBNER, der chemisch völlig indifferenten Stoffe, wie z. B. Kieselsäure oder Tricalciumphosphat, in kolloider Lösung Versuchstieren intravenös injizierte und fand, daß letztere hierdurch gegen Coli- und Tuberkelbazillen widerstandsfähig wurden.

Handelt es sich vorstehend um physikalische und physikalisch-chemische Vorgänge, so unterliegt der Arzneistoff im Organismus auch einer Fülle *chemischer Umwandlungen*. Mitunter sind es gerade die Umwandlungsprodukte, die für die Heilwirkung verantwortlich zu machen sind. Einige der wichtigsten chemischen Reaktionen im Organismus seien an Beispielen erläutert.

Oxydation. Die fermentative Oxydation bringt mitunter Vorgänge zustande, die im Laboratorium schwierig durchzuführen sind, so wird z.B. Benzol im Organismus des Hundes in Mukonsäure überführt:



Im allgemeinen sind aromatische Verbindungen schwerer angreifbar als aliphatische. Fette, Eiweiß und Kohlenhydrate werden über zahlreiche Zwischenprodukte bis zu Kohlendioxyd, Wasser und Harnstoff abgebaut. Während Aminosäuren Glykokoll oder Harnstoff liefern, sind substituierte Aminogruppen schwerer angreifbar. Anilin wird zum p-Aminophenol oxydiert:



Reduktion. Auch die Reduktion ist sehr häufig, teilweise im Zusammenspiel mit Oxydationen in Redox-Systemen, die für viele physiologische Vorgänge von ausschlaggebender Bedeutung sind. Einige Beispiele:

Chloral wird in Trichloräthylalkohol umgewandelt,

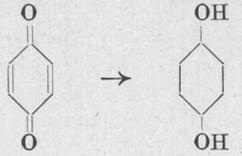


¹ Siehe D. DEUTSCH: Arch. experiment. Zellforsch. **6**, 444 (1928), u. Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1036 (1927).

² ABDERHALDEN, R.: Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden Abt. V, T. III, A. 219; vgl. R. MÜLLER: Physikalisches über den Expectorationsvorgang. Wissenschaftl. Veröffentlichung d. Chem. Fabrik Heyden 1939, H. 1.

³ Siehe zu dieser Frage H. BERTHOLD: Die Kolloide in Biologie und Medizin, Dresden u. Leipzig: Steinkopff 1929.

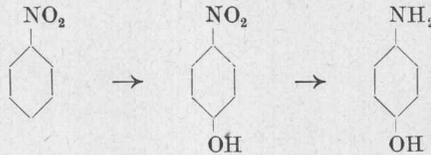
Chinon in Hydrochinon



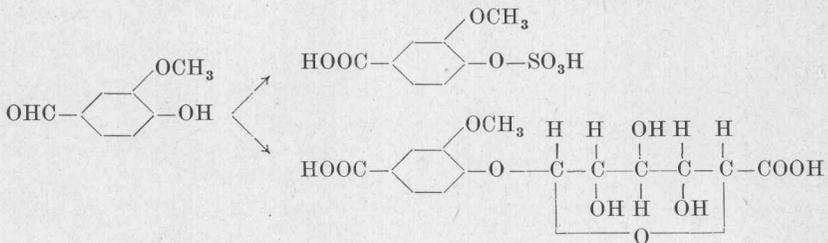
Pikrinsäure in Pikraminsäure



Ein Beispiel von gleichzeitiger Oxydation und Reduktion ist der Übergang von Nitrobenzol in die p-Oxy-Verbindung, die ihrerseits zu p-Aminophenol wird:



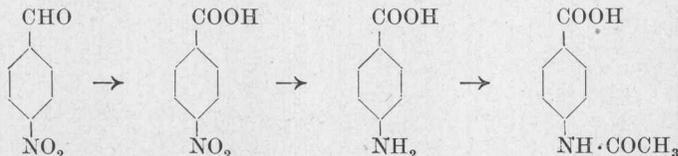
Paarungen. Neben diesen einfachen Oxydations- und Reduktionsvorgängen gibt es eine ganze Reihe von komplizierteren Umsetzungen. Bei der sogenannten Paarung handelt es sich um die Synthese von Verbindungen, die zur Eliminierung besonders geeignet sind. So können Stoffe mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure „gepaart“ werden. Vanillin wird oxydiert, ein Teil der entstandenen Vanillinsäure paart sich darauf mit Schwefelsäure, ein anderer Teil mit Glucuronsäure zu Glucurovanillinsäure:



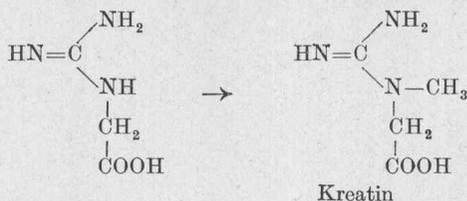
Weiterhin erfolgen im Organismus Paarungen mit Hippursäure, die aus Benzoesäure und Glykokoll entsteht:



p-Nitrobenzaldehyd wird im Organismus zunächst oxydiert, anschließend die Nitro-Gruppe reduziert und zum Schluß acyliert:

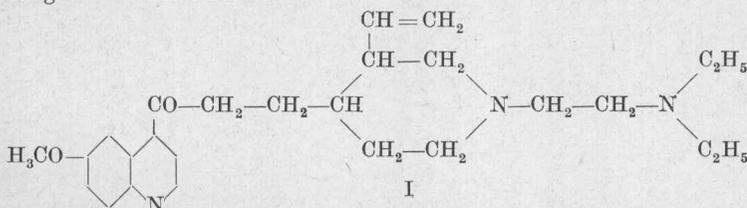


Hierbei sind also Oxydation und Reduktion mit *Acylierungen* verbunden. Auch *Alkylierungen* sind möglich. So wird z. B. im isolierten Muskel die Guanidin-essigsäure zu Kreatin methyliert:

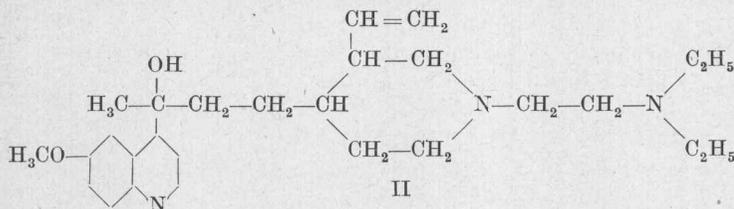


Es ist also eine Fülle physikalischer und chemischer Vorgänge, die in vivo das Schicksal eines Arzneimittels und seine Wirkung beeinflusst. Wie diese Vorgänge sich abspielen und welche Reaktionspartner, erwünscht oder unerwünscht, mit dem Medikament in Wechselwirkung treten, wissen wir meist nicht. Darauf beruht die Schwierigkeit, die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung zu erkennen. Die meisten Versuche, sie zu lösen, gehen von der strukturemischen Seite aus, weniger von der physikalischen und physikalisch-chemischen, auf deren hohe Bedeutung man bei narkotischen Stoffen frühzeitig aufmerksam wurde. Wie eine geringfügige Änderung der chemischen Struktur, etwa die Einführung einer Methyl-Gruppe, aus einer indifferenten Verbindung einen substantiven Farbstoff machen kann¹, so können kleine Eingriffe im Molekül auch die Arzneiwirkung stark verändern.

Bei dem Studium der Chinaalkaloide stellte SCHÖNHÖFER² die papaverinähnliche Wirkung des Stoffes I fest.



Hier genügte die Überführung der Keto-Gruppe in eine tertiäre Alkohol-Gruppe (II),



um diese spasmolytische Wirkung vollständig zum Verschwinden zu bringen und die chininähnlichen pharmakologischen Eigenschaften wieder hervorzubringen.

In derartigen Fällen können physikalische oder chemische Einflüsse an dem Umschlag der Wirkung schuld sein. Wir erleben ihn aber auch an dem gleichen Heilmittel, je nach Art der Natur der verwandten Lösungsmittel, nach Art der Applikation, dem Funktionszustand des aufnehmenden Körperteils³, der Temperatur des kranken Körpers und seinem Alter. Drastische Unterschiede der Wirkung des gleichen Stoffes auf verschiedene Tierarten sind bekannt. Die „Kon-

¹ EISLEB, O.: Med. u. Chem. 3, 53 (1936).

² SCHÖNHÖFER, F.: Med. u. Chem. 1, 211 (1933).

³ SCHULEMANN, W.: Med. u. Chem. 3, 324 (1936).

stitutionsregel“ (SALLER) betont aber mit Recht den Wirkungsunterschied auch bei verschiedenen Menschen. Von manchen Patienten wird z.B. ein Schlafmittel gut vertragen, von anderen nicht. Ein Abführmittel ist bei dem einen Menschen von bester Wirkung, bei dem anderen versagt es. Es muß also für eine genügende Auswahl von Arzneimitteln gleicher Indikation gesorgt werden. Vom Standpunkt der präparativen Chemie aus betrachtet, sind geringfügige Abänderungen eines bekannten Grundstoffes, z.B. der Barbitursäure, ohne Interesse; für die Arzneiwirkung aber können sie von fundamentaler Bedeutung sein. Dies beweist häufig schon das Studium der Resorption, der Veränderung im Organismus und der Eliminierung, Fragen, denen man bei jedem neuen Arzneimittel nachgehen sollte.

Kann ein Arzneimittel nicht an dem Ort seiner Wirkung appliziert werden, so muß es zunächst resorbiert und anschließend zum Erfolgsorgan transportiert werden. Die Art dieses Weges bedingt die Schnelligkeit des Einsatzes der Wirkung und hat in einzelnen Fällen Bedeutung für ihre Entfaltung überhaupt. So passieren Medikamente, die durch den Mund, *per os*, verabfolgt werden, den Magen und gelangen erst im Darm zur Resorption. Dabei sind sie den Einwirkungen der Verdauungssäfte ausgesetzt und werden von diesen unter Umständen verändert. Um diese Einflüsse auszuschalten, hat man die Möglichkeit, ein Arzneimittel bereits von den Schleimhäuten der Mund- und Rachenhöhle aufnehmen zu lassen (*perlinguale* oder *buccale Applikation*). Gibt man ein Arzneimittel in Form von Zäpfchen (Suppositorien) oder Einläufen (*rektale Applikation*), so erfolgt die Resorption durch die Darmschleimhaut ohne Passage der Leber. Ferner können auch andere Schleimhäute, wie Vaginalschleimhaut, Nasenschleimhaut usw., zur Aufnahme des Arzneimittels benutzt werden. Injiziert man das Arzneimittel in das Unterhaut-Bindegewebe, so erfolgt bei dieser *subcutanen Verabreichung* die Resorption vom Bindegewebe in die Blut- bzw. Lymphbahn. Gleichmäßiger wird ein Arzneimittel bei *intramuskulärer Injektion* aufgenommen; hier ist die Geschwindigkeit der Resorption jedoch abhängig von der Durchblutung des Muskels. Unmittelbar nach Verabreichung erzielt ein Stoff bei Injektion in die Vene (*intravenöse Injektion*) seine Wirkung, da er sofort mit dem Blut zum Erfolgsorgan gelangt. Arzneimittel, die eine spezielle Wirkung auf das Rückenmark oder Teile desselben entfalten sollen, kann man auch direkt in den Rückenmarkskanal injizieren (*intralumbale Injektion*). Auch die Injektion in die Bauchhöhle hat in seltenen Fällen Bedeutung (*intraperitoneale Injektion*).

Im Gegensatz zu den bisher angegebenen Verabreichungsformen erfolgt die Resorption durch die Haut (*percutane Resorption*) nur langsam oder gar nicht; sie kann jedoch durch Zugabe von geeigneten Stoffen als „Gleitschienen“ beschleunigt werden.

Bei der Betrachtung von Arzneiwirkungen kann man schließlich an neueren Anschauungen der *Pathologie* nicht vorübergehen. RUDOLF VIRCHOW stellte die Zelle in den Mittelpunkt aller pathologischen Vorgänge. Dieser Autonomie der Zelle, in der „Cellularpathologie“ verankert, wurde neuerdings die „Neuralpathologie“ gegenübergestellt. Sie stammt von dem russischen Forscher SPERANSKY (1936), fußt aber auf früheren Betrachtungen, besonders auf der bereits 1924 von RICKER vertretenen „Relationspathologie“, die besagt, daß „am Anfang aller Körpervorgänge das Nervensystem steht, indem es regulatorisch die Blutbahn beherrscht, von der die Gewebe ihre Reaktionsimpulse und Reaktionsmöglichkeiten empfangen“. Darüber hinausgehend sagt SPERANSKY: „Die Grundlage einer allgemeinen Theorie der Medizin liegt in der zentralen Stellung des Nervensystems für die gesamte Pathogenese“¹.

Diese Theorie ist heute noch stark umstritten. An der Bedeutung des Nervensystems nicht nur für normale, sondern auch für pathologische Vorgänge ist nicht zu zweifeln. Die übermäßige Inanspruchnahme der Nerven durch starke seelische Erregungen kann zu lokalen Krankheitserscheinungen, besonders im Bereich des Herzens und des Magen-Darm-Traktus führen. Der „Tod an gebrochenem Herzen“ als Folge langandauernder und tiefer Erregungen ist eine durchaus richtige Beobachtung längst vergangener Zeiten. Andererseits ist es aber auch verständlich, daß die Ausschaltung der ursprünglichen Reize, vielleicht auch der seelische Einfluß entgegengesetzt abgestimmter, beruhigender Ein-

¹ Zitiert nach W. NONNENBRUCH: *Ärztl. Wschr.* 1/2, 1089 (1947); vgl. auch H. ARGE-LANDER: *Ärztl. Wschr.* 6, 1071 (1951); H. ULLRICH: *Pharmaz. Ztg.-Nachr.* 87, 874 (1951).

drücke, lokale Erkrankungen zu heilen vermag. Damit findet die Psychotherapie ihre Begründung. Die Neuralpathologie führt aber auch spezifische Erkrankungen auf nervöse Störungen zurück. Diphtherie-Bazillen z. B. bilden am Ort der Erkrankung ein Toxin, das auf dem Weg über das Nervensystem ein Antitoxin entstehen läßt. Das Nervensystem wird also in Richtung der Antitoxin-Bildung „sensibilisiert“. Nur wenn die Sensibilisierung nicht zur Entstehung ausreichender Mengen des Antitoxins ausreicht, tritt die Diphtherie-Erkrankung auf mit lokalen Entzündungserscheinungen und einer Überschwemmung des Körpers mit dem Toxin. Der zentralnervöse Vorgang, der auch zu typischen Veränderungen des Herzens führen kann, steht aber im Vordergrund. Auch bei der Tuberkulose führt die Infektion zunächst zu einer spezifischen Sensibilisierung des Nervensystems, von der Ausdehnung und Charakter der Erkrankung abhängen. Eine „Desensibilisierung“ durch Ruhe, geeignete Ernährung oder klimatische Veränderungen kann den Ausbruch der Tuberkulose verhindern oder sie heilen. Die Syphilis-Infektion beginnt mit zwei parallel verlaufenden Prozessen. Der erste beruht auf dem Eindringen der Spirochäten in den Organismus, ihrer Vermehrung und Fixierung, verbunden mit der Auslösung von Immunisierungsreaktionen. Der gleichzeitig einsetzende zweite Prozeß ist eine spezifische Sensibilisierung des Nervensystems im Primäraffekt, die Reaktion des Gewebes auf die Spirochäten bestimmend. Der Primärherd kann ausheilen, aber der „neurodystrophische“ Prozeß — die Sensibilisierung des vegetativen Nervensystems nach SPERANSKY — das sekundäre oder tertiäre Stadium der Krankheit verursachen. Als Beispiel für die Geringfügigkeit der zu Sensibilisierungen notwendigen Reize wird auf allergische Erkrankungen (Urticaria) verwiesen, andererseits auf die Möglichkeit einer erfolgreichen Therapie mit kleinsten Dosen von Heilmitteln (Homöopathie).

Auf jeden Fall ist es heute sicher, daß bei jedem örtlichen Krankheitsvorgang neurozirkulatorische Faktoren mit im Spiel sind (Entzündung), und wahrscheinlich, daß allgemein vegetativ-neurale Einflüsse bei Allgemeinerkrankungen (Hypertonie, Basedow) mitwirken. Dazu kommt noch, daß auch vom Zwischenhirn auf die Hypophyse einwirkende Impulse hormonal in die Peripherie sich auswirken (zum Teil über die Nebennierenrinde) und für die Lokalisation und Manifestation von krankhaften Veränderungen von Bedeutung sind (TONUTTI, SELYE).

Nach diesen, allerdings nicht genügend gesicherten Vorstellungen der Neuralpathologie könnte eine am Nervensystem angreifende, „Desensibilisierung“ bewirkende Therapie erfolgreich sein und die Möglichkeit bestehen, daß Arzneiwirkungen weit mehr als bisher angenommen — also über Narcotica, Antipyretica, Localanaesthetica usw. hinaus — durch nervale Reaktionen beeinflußt sind.

Die Behandlung von Krankheiten müßte also, wenn man diesen Gedankengängen folgen wollte, nicht nur durch Verabreichung eines Arzneimittels erfolgen, sondern zugleich auf dem Weg über Vorgänge im Organismus, die ausgelöst werden durch Beeinflussung der Psyche, d. h. durch die mit der Aufnahme seelischer Eindrücke verbundene Nerventätigkeit. Die Vereinigung richtiger Diagnose und zweckmäßiger Auswahl der Arznei mit der Erkennung des besten Weges seelischer Beeinflussung ist ohne Zweifel in vielen Krankheitsfällen die beste Voraussetzung für den Heilerfolg und damit höchstes Artztum. Die dem Körper zugewandte ärztliche Kunst verbindet sich so mit der suggestiven seelischen Beeinflussung, die infolgedessen in enge Beziehungen zu der Arzneiwirkung tritt.

Wir kennen die chemischen und physikalisch-chemischen Vorgänge, die mit der nervösen Steuerung verknüpft sind, noch zu wenig, um derartige Vorstellungen mit Sicherheit ablehnen zu können. Sie tragen dazu bei, die Problematik der Arzneiwirkung und damit auch der Arzneimittelsynthese noch zu erhöhen.

Wenn man die hier nur in kurzen Zügen angedeutete Problematik der Arzneimittelsynthese überschaut, versteht man die Resignation, die manchen Synthetiker angesichts vergeblicher Bemühungen bei „aprioristischen“ Synthesen ergreift. Derjenige aber, der die Schwierigkeiten des Zusammenspiels chemischer und physikalischer Reaktionen zwischen dem menschlichen Organismus und in diesen eingedrungene Erregern einerseits und dem Arzneistoff andererseits sowie die anderen, häufig undurchsichtigen Faktoren der Arzneiwirkung kennt, wird sich damit begnügen, auf Grund von *Arbeitshypothesen* zu einem umfassenderen experimentellen Wissen beizutragen, damit man — in weiter Ferne — von der Hypothese zur Theorie und von dieser zu Gesetzmäßigkeiten kommen kann.