

üben. Die Zellen selbst werden als positiv oder negativ chemotropisch bezeichnet. So übt z. B. auf die in Wasser suspendierten Samenfäden der Farne nach Pfeffer eine an einem Ende offene Kapillarröhre mit verdünnter Aepfelsäure eine solche Anziehung aus, dass die Fäden in die Kapillare hineinschlüpfen. Es muss jedoch zu diesem Zweck die Aepfelsäure sehr verdünnt (etwa 0,001<sup>o</sup>/oig) sein, da konzentrierte Lösung (etwa 5<sup>o</sup>/oig) umgekehrt, also abstossend wirkt. Der Reiz ist also nach den verschiedenen Konzentrationsgraden ein verschiedener. Ferner ändert sich die Reizempfänglichkeit der Samenfäden, wenn sie nicht in Wasser, sondern in einem Medium suspendiert sind, welches selbst Aepfelsäure enthält, in dem Sinne, dass die Samenfäden unempfindlich gegen schwache Lösungen werden, während stärkere Lösungen, die vorher abstossend wirkten, jetzt anziehende Eigenschaften auf die Fäden äussern. Für Leukocyten der höheren Tiere ist die Chemotaxis von Metschnikoff, Ribbert und Gabritschewsky, namentlich aber von H. Buchner<sup>1)</sup> nachgewiesen worden. Für die Toxikologie hat dieselbe insofern grosse Bedeutung, als die Stoffwechselprodukte vieler Mikroorganismen eine anziehende, also positiv chemotaktische Wirkung auf die weissen Blutkörperchen ausüben und auf diese Weise heftige Eiterung erregen können. Weiteres darüber findet sich bei O. Hertwig<sup>2)</sup> sowie bei J. Massart und Ch. Bordet<sup>3)</sup>, auf die ich hiermit verweise. Soviel steht jedenfalls fest, dass die Leukocyten gegen einzelne Bakterienstoffwechselprodukte und sonstige Gifte eine spezifische Disposition besitzen. Dass Zimtsäure für Leukocyten positiv chemotaktisch wirkt, hat Landerer<sup>4)</sup> bewiesen, und zwar an Menschen. Nach L. Michelson<sup>5)</sup> kann man das Verschwinden der Leukocyten aus dem Blute nach Injektion von Blutegelextrakt, Krebsmuskelauszug, Kurare, Robin, Curcin, Abrin, Ricin als negative Chemotaxis deuten.

## VI. Ueber die Beziehungen zwischen Atomgewicht und Wirkung, sowie zwischen chemischer Konstitution und Wirkung.

1. Betreffs der **Beziehungen zwischen Atomgewicht und pharmakologischer Wirkung** muss zunächst daran erinnert werden, dass Lothar Meyer und Mendelejeff bekanntlich einen Zusammenhang zwischen Atomgewicht und physikalisch-chemischen Eigenschaften der Elemente entdeckt haben. Sie ordneten die Elemente nach der Grösse des Atomgewichtes und fanden eine stufenweise Aenderung der Eigenschaften, d. h. nach einer gewissen Anzahl von Elementen kommt man von jedem Gliede aus immer wieder zu einem Gliede, welches mit einem früheren Aehnlichkeit besitzt. Dies wiederholt sich in der ganzen Reihe 8mal und so entstehen 8 Perioden. Die ganze Anordnung nach diesem Gesichtspunkte nennt man daher das periodische System der Elemente. Dasselbe erlaubt von einem neuen Elemente, sobald nur dessen Atomgewicht bekannt ist, im voraus die wichtigsten physikalischen und chemischen Eigenschaften ungefähr zu bestimmen. Es liegt nun nahe, eine ebensolche Gesetzmässigkeit auch der pharmakologischen Eigenschaften der Elemente ausfindig zu machen; bis jetzt

<sup>1)</sup> B. kl. W. 1890, Nr. 47.

<sup>2)</sup> Ueber die physiol. Grundlage der Tuberkulinwirkung. Eine Theorie der Wirkungsweise bazillärer Stoffwechselprodukte. Jena 1891.

<sup>3)</sup> Le chimiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne. Annales de l'Institut Pasteur 1891.

<sup>4)</sup> D. m. W. 1893, Nr. 9—10.

<sup>5)</sup> Experim. Studien über Lymphagoga. Diss. Dorpat 1892.

ist jedoch noch nicht viel Brauchbares bei derartigen Zusammenstellungen herausgekommen. Ich kann mich daher hier nicht darauf einlassen, sondern verweise auf die Zusammenstellung von S. Fränkel<sup>1)</sup>. Ebenso wie die chemischen Eigenschaften eines und desselben Elementes durch einen Wechsel der Wertigkeit wesentliche Aenderungen erleiden, ebenso verhält es sich mit den pharmakologischen Eigenschaften. So wirkt z. B. das Chlorid des Quecksilbers als furchtbarstes Aetzgift, das Chlorür dagegen selbst in viel grösseren Dosen nur als nicht ätzendes Abführmittel. Derselbe Unterschied ist selbst bei dem mildesten aller Metalle, beim Eisen, wahrnehmbar, dessen dreiwertige Salze durchweg stärkere Lokalwirkungen entfalten als die zweiwertigen.

2. Betreffs der **Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung**<sup>2)</sup> ist bei kompliziert zusammengesetzten, namentlich organischen, Substanzen von grosser Bedeutung, ob ein Element wie Eisen, Arsen, Quecksilber darin als Kation oder Anion auftritt. Der Uebergang von einem Ion zum anderen kann die charakteristischen pharmakologischen Eigenschaften des Elementes in einer organischen Verbindung fast ganz larvieren. Falls die Substanz kein derartiges Element mit charakteristischer Grundwirkung enthält, sondern im wesentlichen nur organischer Natur ist, kann die Wirkung desselben nur von der Anordnung seiner Atome im Molekül abhängen. Wie die Chemie schon längst chromophore Radikale und Atomgruppen kennt, so giebt es eben auch pharmakophore und toxophore.

Eine organische Grundsubstanz kann durch Anlagerung von Gruppen und Radikalen ihre alten Eigenschaften verlieren und statt deren wesentlich andere bekommen. So ist der im Kokain, Atropin, Akonitin steckende Kern an sich ungiftig und erlangt seine starke und eigenartige Wirkung erst durch Anlagerung von Komplexen, die man an sich ebenfalls für unwirksam erklären muss. Natürlich kommt auch das Umgekehrte vor. So ist Phenol erheblich giftig, wird aber durch Anlagerung der Karbonsäuregruppe zur weniger giftigen Salicylsäure. Die Karbonsäuregruppe ( $-\text{COOH}$ ) wirkt also oft entgiftend. Ebenso wirkt die Sulfosäuregruppe ( $-\text{SO}_2\text{OH}$ ) entgiftend. Der in der Sulfosäuregruppe steckende Schwefel kann auch für sich allein entgiftend wirken, denn er macht die giftige Blausäure (CNH) zur viel weniger giftigen Rhodanwasserstoffsäure (CNSH). — Chlor und Brom bedingen in organischen Verbindungen Vermehrung des narkotischen Charakters, während Jod mehr einen antiseptischen Charakter verleiht. Immer aber ist dabei Voraussetzung, dass die Halogene im Organismus aus der Verbindung leicht als Halogenalkali austreten können; darum werden sie beim Eintritt in den Benzolkern wirkungslos, denn dieser Kern bleibt meist unangegriffen. Wir werden über diesen Punkt S. 29 noch zu sprechen haben. —

<sup>1)</sup> Die Arzneimittelsynthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung. Berlin 1901.

<sup>2)</sup> K. Chodounsky, Ueber den Zusammenhang der physiol. Wirkung mit der chem. Konstitution bei den Benzolderivaten. Böhm. Akad. d. Wissensch. 1891, 12 Rájna, p. 103 (Ročník I, Třída II, Císlo 7). — Derselbe, Theoretische Pharmakologie I, Praha 1890. Böhmisch. — O. Loew, Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893. — Baumann u. Kast, Z. phys. Chem. Bd. 14, 1890, p. 66. — Nencki u. Boutmy, Arch. exp. P. Bd. 30, 1892, p. 300. — W. Gibbs u. E. T. Reichert, Arch. Anat. u. Phys. 1892, Suppl. p. 259. — H. Paschkis u. F. Obermayer, Wiener chem. Mh. 1892, p. 83 u. 451. — M. Albanese u. E. Barabini, Ann. di Chim. e di Farm. 15, 1892, p. 226. — A. Schneegans u. J. v. Mering, Ther. Mh. 1892, p. 329. — J. v. Mering, *ibid.* 1893, p. 577. — E. Ludwig, Wiener med. Blätter 1894, Nr. 45, p. 670. — Sigm. Fränkel, siehe oben. — R. u. Ed. Wolfenstein, Chem. Ber. Jg. 34, 1901, p. 2408.

Eintritt der Alkoholgruppe ( $-\text{OH}$ ) macht das relativ ungiftige Benzol ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) zum wirksamen Phenol und das wenig wirksame Aethan ( $\text{C}_2\text{H}_6$ ) zum stark narkotischen Aethylalkohol. Da sich solcher Beispiele viele Dutzend anführen lassen, können wir daraus den Satz ableiten, dass sowohl in der aliphatischen wie in der aromatischen Reihe Kohlenwasserstoffe durch ein- oder mehrmaligen Eintritt des Alkoholradikales wirksamer werden. Vergleicht man homologe Alkohole miteinander, so zeigt sich, dass die Aethylgruppe ungleich stärker und besser narkotisch wirkt als die Methyl- und Propylgruppe. Kresol wirkt zwar weniger giftig auf Menschen und Säugetiere als Phenol; in Bezug auf antiseptische Wirkung ist aber das Kresol dem Phenol überlegen. Ein einfaches Gesetz über den Zusammenhang der Wirkung homologer Alkohole lässt sich also nicht aufstellen; nur so viel lässt sich sagen, dass das Methoxyl ( $-\text{O}\cdot\text{CH}_3$ ) die Wirkung abschwächt, weil es die chemische Reaktionsfähigkeit des Alkohols abschwächt. So wird es auch verständlich, dass das Strychnin viel stärker wirkt als das Brucin, denn letzteres ist Dimethoxystrychnin. — Die Ketone und Aldehyde der Fettreihe wirken narkotisch; der Paraldehyd wirkt stärker als die beiden anderen; die aromatischen Aldehyde werden in ihrer Wirkung dadurch beeinträchtigt, dass sie leicht in die entsprechende Säure übergehen. — Die anorganischen Ammoniakderivate, d. h. die Stickstoffwasserstoffsäure ( $\text{N}_3\text{H}$ ), das Hydroxylamin ( $\text{NH}_2\cdot\text{OH}$ ) und das Hydrazin ( $\text{NH}_2\cdot\text{NH}_2$ ) sind sehr giftig, die Stickstoffwasserstoffsäure wegen ihres leichten Zerfalles, die letzteren beiden wegen ihrer ausserordentlichen Reaktionsfähigkeit. — Die krampferregende Wirkung des Ammoniaks wird durch Eintritt von Säureradikalen oder von Alkoholradikalen abgeschwächt. Die aliphatischen Diamine besitzen ebenfalls nur schwache Wirkung, während die aromatischen Diamine das Blut zersetzen und auch sonst giftig sind. — Hydrierte Basen wirken stets stärker als nicht hydrierte. — Die Nitrogruppe ( $-\text{NO}_2$ ) und die ihr nahe verwandte Salpetrigsäureestergruppe ( $-\text{ONO}$ ) erweitern häufig die Gefässe unter Blutdruckerniedrigung und Blutzersetzung. Auch die (z. B. in der Blausäure zur Geltung kommende) Cyangruppe ( $-\text{CN}$ ) bedingt mehrere Wirkungen, eine aufs Nervensystem, eine auf den Stoffwechsel und eine aufs Blut. Das Methylisonitril, in welchem die Isonitrilgruppe ( $-\text{NC}$ ) enthalten ist, übertrifft noch die Blausäure und das Cyankalium an Wirksamkeit. Das Schwefelcyankalium (d. h. das Rhodankalium) ist wesentlich ungiftiger als das Cyankalium; noch ungiftiger ist das Kaliumcyanat (d. h. das cyansaure Kalium) und am indifferentesten ist das Ferrocyankalium. — Dem Purinkern ( $-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4$ ) kommt die Fähigkeit zu, Muskelstarre zu erregen und harntreibend zu wirken. — Die Stellung der Gruppen im Molekül ist keineswegs belanglos, denn die drei Dihydroxybenzole,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ , wirken nicht identisch, sondern die Orthoverbindung ( $o-$ ) am stärksten und die Metaverbindung ( $m-$ ) am schwächsten. Von den aliphatischen Alkoholen ist der tertiäre der wirksamste. — Polymerisation pflegt den Wirkungswert zu erhöhen; darum wirken der Metaldehyd  $(\text{CH}_3\cdot\text{CHO})_x$  und der Paraldehyd  $(\text{CH}_3\text{CHO})_3$  stärker als der Acetaldehyd,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ . Beim Cyan allerdings wirkt die Polymerisation nicht steigernd auf die Wirkung. — Körper mit Doppelbindung sind stets giftiger als die entsprechenden mit einfacher. Daher ist der Propylalkohol,  $\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{OH}$ , weniger giftig als der Allylalkohol,  $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{OH}$ . — Auch die stereoisomeren Weinsäuren, sowie Fumar- und Maleinsäure wirken nicht identisch. — Einen schlagenden Beweis für die Abhängigkeit der Wirkung von der Anordnung der Atome im Molekül liefert die Thatsache, dass alle Ammoniumbasen, Phosphoniumbasen, Arsoniumbasen und Stiboniumbasen kurareartig und zum Teil muskarinartig wirken, gleichgültig, welches der vier fünfwertigen Atome in der betreffenden Base enthalten ist. — Die starke Wirkung der Alkaloide erklärt sich zum Teil daraus, dass sie cyclische Kerne enthalten, d. h. Derivate des Pyridins, Chinolins und Isochinolins sind. Darum wirken auch aromatische Körper meist stärker als aliphatische. Die Kerne erschweren eben dem Organismus die Verbrennung der betreffenden Stoffe und machen dadurch deren Wirkung nachhaltiger. Ob die Alkaloide sich vom Chinolin oder Isochinolin herleiten, ist für die Wirkung gleichgültig, nicht aber für die stereochemischen Verhältnisse. Hydrierte Basen wirken immer stärker als nicht hydrierte, daher z. B. das Hexahydropyridin oder Piperidin,  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}$ , stärker als das Pyridin,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ . — Alkylierung am N kann die Wirkung verstärken (z. B. bei Atropin und Kokain), aber auch abschwächen (z. B. bei Strychnin). — Offene Hydroxyle wirken aufs Gehirn; dies zeigt sich nicht nur am Phenol, sondern auch am Morphin, Chinin, Pellotin etc. Verdeckte Hydroxyle können

unter Umständen krampfartige Wirkung bedingen. — Durch Esterbildung der freien Karboxylgruppe kann die spezifische Wirkung einer Base verstärkt, ja erst hervorgerufen werden; dies gilt z. B. vom Kokain. Durch Eintritt aromatischer Säurereste in die Tropine entstehen die Tropeine, d. h. die wirksamen Solanaceenalkaloide und ihnen ähnlich wirkende künstliche Basen. In sehr vielen Fällen erhalten Substanzen durch die Gruppen  $-\text{OH}$  und  $-\text{NH}_2$  einen besonderen, oft süßen Geschmack; man hat diese als sapiphore Gruppen bezeichnet. Sie müssen allerdings, um sapiphor zu wirken, mit entgegengesetzten kombiniert sein, und zwar die Hydroxylgruppe mit der Methylgruppe und die Amidogruppe mit der Karbonsäuregruppe. Erforderlich ist ferner ein gewisses harmonisches Verhältnis zwischen Alkyl und Hydroxyl, wobei letzteres auch durch Keton- oder Aldehydsauerstoff ersetzt werden kann. Die Zahl der Alkylgruppen kann die der Hydroxyle um eine übersteigen; falls wir diese durch Phenyl ersetzen, wird der Geschmack ein bitterer. Bei den Dioxy- und Trioxyphenolen bedingt die Metastellung süßen, die Orthostellung bitteren Geschmack. Im Gegensatz dazu erfordern die beiden anderen Süßigkeit des Geschmackes bedingenden Gruppen, d. h.  $\text{NH}_2$  und  $\text{CO.OH}$ , gerade Orthostellung. Aliphatische mehrwertige Alkohole sind stets süß.

Manche Substanzen wirken mehr physikalisch als physiologisch. So ist Gummi arabicum an sich selbst vom Blute aus unwirksam, falls es genügend verdünnt ist; zu konzentriert eingespritzt, stört es den Blutumlauf, da es das Blut zu dickflüssig macht. Natriumoxalat ist an sich kein Nierengift, wirkt aber dadurch, dass es sich in der Niere mit den in Ausscheidung begriffenen Kalksalzen zu ganz unlöslichem Calciumoxalat umsetzt, mechanisch verstopfend auf die Harnkanäle und die dieselben umspinnenden Lymphgefäße.

## VII. Wirkungsweise der Mittel.

Nichts wäre unrichtiger, als glauben zu wollen, dass die Stärke der chemischen Umwandlung einer Substanz der Intensität ihrer pharmakologischen Wirkung proportional sein müsse. Hier besteht eben ein tiefgreifender Unterschied zwischen organischen Nahrungsmitteln einerseits und Arzneimitteln und Giften andererseits. Der Wert eines Nahrungsmittels für den Stoffwechsel kann daher auch extra corpus durch den kalorimetrischen Verbrennungsversuch festgestellt werden: je mehr Kalorien das Nahrungsmittel im Apparat bei der Verbrennung liefert, desto mehr wird es dem Menschen als Nahrung nützen. Wollte man dagegen die Gifte nach ihrem kalorimetrischen Wert beurteilen, so würde man die meisten für sehr unwirksam erklären müssen. Man kann die Gifte eben nicht mit den Nahrungsmitteln vergleichen, sondern nur mit den katalytisch wirkenden Fermenten. Bei Fermenten und Giften ähnelt die Wirkung oft dem ins Pulverfass fallenden Funken, d. h. sie ist eine auslösende, sie verwandelt Spannkraft in lebendige Kraft, potentielle Energie in kinetische. Bei den Giften kann die Wirkung aber — im Gegensatz zu den Fermenten — auch umgekehrt sein, d. h. sie kann die normale Lebensthätigkeit des Organismus hemmen und lahmlegen. Um beim obigen Bilde zu bleiben, müssen wir sagen, dass in diesem Falle die Gifte wie ins Pulverfass fallender Regen wirken und dadurch die normalerweise leicht auszulösende Kraftentwicklung einzelner Organsysteme des Organismus unmöglich machen. Bei den Toxinen reden Ehrlich und seine Anhänger von haptophoren und