

DIE AUFFINDUNG
VON
ARZNEIMITTELN.

FESTREDE

GEHALTEN

AM

STIFTUNGSTAGE DER KAISER WILHELMS-AKADEMIE
FÜR DAS MILITÄRÄRZTLICHE BILDUNGSWESEN,

2. DEZEMBER 1913

VON

ARTHUR HEFFTER.

1914

SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

DIE AUFFINDUNG
VON
ARZNEIMITTELN.

FESTREDE

GEHALTEN

AM

STIFTUNGSTAGE DER KAISER WILHELMS-AKADEMIE
FÜR DAS MILITÄRÄRZTLICHE BILDUNGSWESEN,

2. DEZEMBER 1913

VON

ARTHUR HEFFTER.

SPRINGER-VERLAG
BERLIN HEIDELBERG GMBH 1914

ISBN 978-3-662-24242-1 ISBN 978-3-662-26355-6 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-26355-6

Alle Rechte vorbehalten!

Hochansehnliche Versammlung!

Zweimal haben bisher seit Gründung der militärärztlichen Bildungsanstalten an dem Gedenktage ihrer Stiftung Vertreter der Arzneimittellehre das Wort ergriffen. Mitscherlich sowohl wie Liebreich haben ihre Gedanken über die Entwicklung der Heilmittellehre dargelegt und gemäss dem damaligen Standpunkte ihrer Wissenschaft sich über Art und Wesen der Arzneimittelwirkungen geäussert.

Heute will ich mich nicht, so verlockend das auch wäre, in Betrachtungen über die Fortschritte und Ziele pharmakologischer Forschung ergehen. Die auffallende Wandlung, die unser Arzneischatz in den letzten Jahrzehnten gezeigt hat, die erstaunliche Bereicherung, die er infolge des Aufblühens der pharmazeutisch-chemischen Industrie alljährlich erfährt — eine Erscheinung, die freilich von uns Aerzten durchaus nicht mit allseitiger Freude und Zustimmung begrüsst wird — diese Beobachtungen drängen zur Stellung der Frage, wie werden Arzneimittel gefunden, wie ist die Menschheit in den Besitz des Arzneimittelschatzes gelangt, und auf welchem Wege hat er sich vermehrt?

Schon in den frühesten Perioden, sobald der erste Lichtstrahl der Geschichte auf sie fällt, befinden sich alle Kulturvölker im Besitze einer ansehnlichen Zahl von Heilmitteln, die neben den theurgisch-mystischen Methoden eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsbehandlung spielen. Der Schluss, dass der Mensch schon in grauester Vorzeit Arzneimittel benutzte, darf um so eher gezogen werden, als auch jene Volksstämme, die in der Gegenwart ein ähnliches primitives Dasein führen, sich stets im Besitz von nicht wenigen wirksamen Heilsubstanzen befinden. In allererster Linie ist es das Pflanzenreich, dem die Arzneimittel entnommen wurden. Viele wertvolle Mittel verdanken unsere Pharmakopöen den Naturvölkern, und sicherlich ist diese Fundgrube noch nicht erschöpft. Ausser den direkt zu Heilzwecken dienenden Pflanzen haben die Völker solche gefunden, die starke Gifte enthalten und zu Jagdzwecken und zum Fischfang benutzt werden, und andere, die als Genussmittel Verwendung finden. Es liegt nahe, die Frage aufzuwerfen, ob der Zufall oder nicht vielmehr das Ergebnis einer geschärften Naturbeobachtung zur Auffindung physiologisch wirksamer Stoffe geführt hat.

Dass der Zufall bei dieser Auffindung wirksamer Pflanzen keine Rolle gespielt haben kann, zeigt uns eine sehr merkwürdige, sich auf der Erde mehrmals

wiederholende Erscheinung. In völliger Unabhängigkeit voneinander haben weit getrennt wohnende Völker der alten und neuen Welt in botanisch stark unterschiedenen Familien von sich aus Heilpflanzen von gleicher Wirkung aufgefunden, deren nahe chemische und pharmakologische Verwandtschaft erst die wissenschaftliche Forschung des 19. Jahrhunderts aufgedeckt hat, während ihre Benutzung auf viele Jahrhunderte, ja bis an die Grenzen der historischen Zeit zurückgeht.

Die wirksamen Bestandteile der in der alten Welt seit langem als Bandwurmmittel angewendeten Farnwurzel oder der von den Zulukaffern Südafrikas zum gleichen Zweck benutzten Uncomocomo, der Wurzel von *Aspidium athamanticum*, ferner der von den Abessiniern zur Vertreibung von Darmparasiten verwendeten Kosoblüten oder der von der in Vorderindien einheimischen *Mallotus Philippinensis* stammenden Kamala, sie alle gehören zu chemisch und pharmakologisch nahe verwandten Derivaten des Phloroglucins.

Aehnliche interessante Beziehungen zeigt die weitverbreitete Verwendung von Abführmitteln, die, den verschiedensten Pflanzenfamilien entstammend, darin eine enge Verwandtschaft aufweisen, dass sie ihre Wirkung samt und sonders Derivaten des Anthrachinons, der Chrysophansäure

und den Emodinen verdanken. Seit uralter Zeit ist in Nordostafrika die Aloe bekannt, der Rhabarber in China seit einigen Jahrtausenden vor Beginn unserer Zeitrechnung. Bei den Arabern begegnen wir später den Sennesblättern, während die Kreuzdornbeeren ein altes Volksmittel der Angelsachsen darstellen, das sich bereits im 9. Jahrhundert in einem Tierarzneibuche erwähnt findet. In Mitteleuropa wird die zuerst von der Aebtissin Hildegard erwähnte Frangula-Rinde gebraucht, die in der Neuzeit in dem südamerikanischen Volksmittel der Cascara Sagrada einen Rivalen im offizinellen Arzneischatz gefunden hat.

Eng verwandt mit diesen sich allenthalben geltend machenden Bedürfnissen nach Heilmitteln ist das Suchen nach Pflanzen, die zu Jagd- und Kriegszwecken als Pfeilgifte bei verschiedenen Naturvölkern im Gebrauch sind. Hier trifft der Blick wiederum auf den Besitz von gleich wirkenden Herz- und Nervengiften. Während die Völkerstämme des afrikanischen Kontinents in den zahlreichen Arten der Apocynen, wie *Strophanthus*, *Acoanthera*, *Adenium* das Material zur Gewinnung herzlähmender Pfeilgifte gefunden haben, vergiften die Malayen ihre Waffen mit dem gleich wirkenden Milchsaft von *Antiaris toxicaria* aus der Familie der Moraceen.

Aehnlich wie diesen Pfeilgiften der Arzneischatz der modernen Heilkunst das Strophanthin verdankt, erwachsen ihm auch wertvolle Heilkörper aus den Pflanzen, die in den verschiedenen Erdteilen seit fernen Zeiten als Genussmittel Verwendung finden. Hier begegnet uns das auffälligste Beispiel der voneinander unabhängigen Auffindung physiologisch ähnlich wirkender Pflanzen. Das Bedürfnis nach Anregungsmitteln führte ostasiatische Völkerschaften zur Benutzung der Teeblätter und die Abessinier zum Genuss des Kaffees, Drogen, die heutzutage wegen der allseitigen Aufnahme ihres Konsums Welthandelsartikel darstellen. Das gleiche ist der Fall mit dem Kakao, einem alten Genussmittel zentralamerikanischer Naturvölker. In ähnlicher Weise verwenden die Brasilianer seit den Zeiten der Inkas die Maté-Pflanze, die Indianer im Amazonas-Gebiet die Guarana-Paste, während die Neger Zentralafrikas die Kolanüsse als Kaumittel schätzen. Diese botanisch keineswegs zusammengehörigen Pflanzen verdanken sämtlich ihre Wirkung einem Gehalt an Coffein und Theobromin, wie uns erst seit etwa 9 Jahrzehnten bekannt ist. Es scheint, als ob die Naturvölker damit überhaupt die auf dem Erdball wachsenden coffeinhaltigen Pflanzen sämtlich aufgefunden hätten. Denn bisher ist es der phytochemischen Forschung nicht möglich gewesen, in

anderen Pflanzen gleiche oder verwandte Alkaloide zu entdecken.

Wie ist dieser auffallende Parallelismus in der Auffindung von gleichartigen Heil- und Giftpflanzen zu erklären? Schon der alte Medicohistoriker Sprengel sagt: „Der Naturmensch ist sich unter jedem Himmelsstriche gleich“, und Adolf Bastian hat die merkwürdige Erscheinung, dass die primitiven Völker der verschiedenen Zonen in gleichen Lebenslagen zu gleichen oder ähnlichen Massnahmen und Anschauungen gelangen, als „Völkergedanken“ bezeichnet. So finden wir allenthalben das gleiche Bedürfnis nach gewissen Heilmitteln und therapeutischen Methoden, das zu befriedigen den Naturvölkern ihre intime Kenntnis der sie umgebenden Natur erlaubt. Die Gedankengänge, die zu dieser Befriedigung führten, dokumentieren sich als echte und wahre Völkergedanken.

Wenn auch die hauptsächlichsten Heilmittel der Naturvölker allenthalben auf der Erde dem Pflanzenreich entstammen, so wurde doch schon frühzeitig die Tierwelt dem Arzneibedürfnis dienstbar gemacht. Abgesehen von Fettarten und Tran spielen dabei die Organe und Galle verschiedener Tiere, daneben Konkremente, wie der Bezoarstein, ja auch Kot und Urin eine wesentliche Rolle. Ihre Anwendung, die sich noch jahrhundertlang in der

wissenschaftlichen Medizin erhalten hat und aus unserer Volksmedizin auch heutzutage noch nicht ganz verschwunden ist, gründet sich wesentlich auf mystische und abergläubische Vorstellungen.

Spärlich nur entnahmen die Naturvölker Heilmittel dem Mineralreich. Sie beschränkten sich auf das Meerwasser, Kochsalz, Soda, Salpeter und mancherlei Erden. Kein Wunder; fehlten ihnen doch zur Ausnutzung der Mineralstoffe technische Fertigkeiten.

In den Heilmitteln der Volksmedizin wurzelt der Arzneischatz der wissenschaftlichen Schulen, weiterhin vermehrt nicht bloss durch rationelle Beobachtung und Erfahrung, sondern jahrhundertlang vielmehr durch Aberglauben und Spekulation. Infolge der frühen Entwicklung der Handelsbeziehungen wuchsen frühzeitig den einheimischen Mitteln Drogen fremder Völker zu. So entstammt zwar der Arzneischatz der griechischen Medizin zum grossen Teil der Flora der Mittelmeerländer, aber schon frühzeitig hatte Asien den Zimt, den Ingwer und die *Asa foetida*, Afrika die Aloe zugefügt. Neue Bereicherungen brachten die Feldzüge Alexanders des Grossen, und weiterhin kamen die infolge der Ausdehnung der römischen Weltmacht erweiterten Handelsbeziehungen der Heilkunde zugute. Während der Arzneischatz der Hippokratiker nur rund

300 Arzneimittel umfasst, enthält die 78 n. Chr. verfasste Arzneimittellehre des Dioskurides nicht weniger als 800 pflanzliche und etwa 90 mineralische Heilmittel.

Den Arabern verdankt die Heilkunde des Abendlandes wenig wirklich wertvolle Stoffe: den Kampfer, den Rhabarber und die *Nux vomica*. Auch die Quecksilbersalbe, die in Indien bekannt war, haben sie die Europäer kennen gelehrt. Wesentlich bereicherten sie den Arzneischatz durch komplizierte Arzneiformen, wie die Latwergen und Sirupe. Vorwiegend auf arabische Einflüsse ist auch die im ganzen Mittelalter und noch darüber hinaus sich breit machende arzneiliche Verwendung der Edelsteine zurückzuführen, denen man allerlei geheimnisvolle Wirkungen auf den menschlichen Körper zuschrieb. Dieser Glaube ist sicherlich auf primitive Vorstellungen zurückzuführen. Begegnet man doch noch heute bei den Naturvölkern dem Glauben an die heilkräftige Wirkung der äusserlich als Amulet getragenen Steine. Von dieser Vorstellung bis zur innerlichen Anwendung in Pulverform ist kein allzu grosser Schritt. Edelsteine genossen einen besonderen Ruf als herzstärkende Arzneien und Pestmittel. Ihre arzneiliche Verwendung trug ebenso, wie die des reinen Goldes und Silbers, zugleich den Ansprüchen verwöhnter reicher Patienten Rechnung. Das

glänzendste Beispiel eines derartigen kostspieligen Heilmittels ist die jahrhundertlang berühmte Edelsteinlatwerge „Electuarium de gemmis“, die aus weissen Perlen, gepulvertem Hyazinth, Saphir, Granat, Smaragd und Korallen, Gold- und Silberfolie, Moschus, Ambra, anderen aromatischen Drogen und Rosenhonig bestand.

Auf arabische Ursprünge sind schliesslich die vom 13. Jahrhundert ab die Arzneimittellehre teilweise beherrschenden alchemistischen und kabbalistischen Anschauungen und Bestrebungen zurückzuführen. Der ursprüngliche Zweck der Alchemie war bekanntlich, auf chemischem Wege ein Präparat, den Stein der Weisen, Lapis philosophorum, darzustellen, das in seiner höchsten Vollkommenheit jedes geschmolzene unedle Metall in Gold verwandelt, im Zustande minderer Vollkommenheit es nur in Silber umändert. Dass diese geheimnisvolle Substanz auch Krankheiten heilt, wird zunächst nur bildlich ausgesprochen, insofern die arabischen Chemiker die unedlen Metalle als „krank“ oder „aussätzig“ bezeichnen, die durch den Stein der Weisen „geheilt“, d. h. in Gold verwandelt werden. Daraus entwickelte sich allmählich der Glaube, dass der Stein auch auf den menschlichen Körper heilend einwirken und das menschliche Leben erhalten, ja sogar über die ihm gesetzten Grenzen hinaus ver-

längern könne. Arnoldus de Villanova und Raymundus Lullus überbieten sich in Lobpreisungen der Heilkraft der grossen Panacee, ja selbst ein so tiefeschürfender Wahrheitsucher wie Roger Bacon hofft zuversichtlich, dass es möglich sein werde, das lebensverlängernde Mittel zu finden. Ein solches Heilmittel, das schon in kleinen Mengen deutlich kräftigend wirkt, schien Weingeist zu sein, um dessen Einführung in die Medizin sich Arnoldus lebhaft bemühte, und den Raymund Lullus als *Consolatio ultima corporis humani* bezeichnete. In jener Zeit war es, wo der Weingeist den Namen *Aqua vitae* erhielt.

Ein besonderes Verdienst um die Einführung neuer Arzneimittel erwarb sich Paracelsus. Indem er mehr als seine Vorgänger und Zeitgenossen den alchemistischen Lehren und Anschauungen Eingang in die Pathologie verschaffte, gelangte er zu der These, dass die Chemie dazu da sei, um Krankheiten zu heilen, denn alle Krankheiten seien anormal verlaufende chemische Prozesse. Freilich sind seine chemischen Theorien kaum mehr als dunkle Ahnungen, und seine therapeutischen Anschauungen werden durch kabbalistische Ideen und astrologische Neigungen widerspruchsvoll, ja absurd. Das Hauptgewicht im Handeln des Arztes legte Paracelsus nicht auf die Verordnung der gewöhnlichen sympto-

matisch wirkenden Arzneien, sondern in die Auf-
findung der Arcana, d. h. von Heilmitteln, die gegen
bestimmte Krankheiten gerichtet sind, modern ge-
sprochen von ätiotropen Mitteln.

Diese Arcana aufzufinden, gibt es verschiedene
Wege. Derjenige, der am modernsten anmutet, ist
die Erfahrung und der Versuch. Die nicht geringen
chemischen Kenntnisse, über die Paracelsus ver-
fügte, und seine Kühnheit, die es wagte, auch starke
Gifte innerlich anzuwenden, schufen ihm das Ver-
dienst, die Arzneimittellehre durch die allgemeinere
Einführung chemischer Präparate erheblich bereichert
zu haben. Chemische Verbindungen hatten bis dahin
nur eine beschränkte Anwendung gefunden, soweit
sie natürlich vorkamen oder auf sehr einfache Weise
dargestellt werden konnten. Die bis dahin allgemein
herrschende Galenische Therapie kannte für den
innerlichen Gebrauch nur den Eisenrost, das Kupfer-
vitriol und den Schwefel. Mehr chemische Präpa-
rate fanden als adstringierende und örtlich reizende
Mittel äusserliche Anwendung, wie das Zinkoxyd,
die Bleiglätte, das Arsensulfid, der Alaun u. a. m.
Auch das Quecksilber war bis auf ganz vereinzelte
Ausnahmen bis dahin nur äusserlich zu Heilzwecken
benutzt worden. Paracelsus prüfte die meisten der
ihm bekannten chemischen Produkte auf ihre medi-
zinische Wirksamkeit, und viele Mittel, die noch

heute Glieder unseres Arzneischatzes sind, verdanken ihm die erste oder doch eine sehr verallgemeinerte Anwendung. Die innerliche Anwendung der Quecksilberpräparate, der Bleiverbindungen, neuer eisen- und antimonhaltiger Arzneien und des Borax wurde von ihm gelehrt. Wie eine Vorahnung der Bestrebungen des vorigen Jahrhunderts berührt es uns zu sehen, wie Paracelsus sich bemüht, aus den Heilpflanzen die wirksamen Bestandteile, die *Quinta essentia*, auszuziehen. Bei dem damaligen Stande der Chemie konnten diese Versuche nur zu unzulänglichen Ergebnissen führen. Aber sie bereicherten die Therapie durch die noch heute üblichen Tinkturen und Extrakte, die nach und nach die Stelle der bis dahin gebrauchten Abkochungen und Säfte einnahmen. Eine Anzahl hervorragender und eifriger Anhänger paracelsischer Lehren haben, den Spuren ihres Meisters folgend, auch ihrerseits zur Erweiterung des Arzneischatzes beigetragen. Es sei hier nur daran erinnert, dass Giovanni Battista della Porta sich nicht bloss um die Darstellung und medizinische Verwendung einiger ätherischer Oele, sondern auch um die des Ammoniumchlorids verdient machte, und dass der Wittenberger Oswald Croll neben der Salzsäure, dem Zinkvitriol und Kalomel auch den Aether in die Therapie einführte.

So erfreulich und verdienstvoll diese Folgen iatrochemischer Theorien dem modernen Betrachter erscheinen, so sonderbar und phantastisch ist ein anderer Weg, der nach Paracelsus zur Erkenntnis der Arcana führen soll. Das ist die berüchtigte Lehre von den Signaturen, die sich schon bei Dioskurides angedeutet findet, aber erst von Paracelsus und seinen Anhängern systematisch ausgebildet wird. Ihr liegt der Gedanke zugrunde, dass die sinnlich wahrnehmbaren äusseren Eigenschaften der Pflanzen auf ihre Heilkräfte hinweisen. Zum Beispiel: Euphrasia hat einen schwarzen Fleck in der Blumenkrone, ein Hinweis, dass diese Pflanze ein treffliches Mittel gegen Augenbeschwerden ist; die durchbohrten Blätter des *Hypericum perforatum* zeigen an, dass das Kraut gegen Stichwunden hilft. Der Grund dieses Wahnwitzes lag in astrologischen Anschauungen, in der Meinung von den siderischen Impressionen, wodurch den Pflanzen die Zeichen und Flecken eingedrückt seien, die zur Erkenntnis ihrer Kräfte führen können, wie denn überhaupt die Influenz der Gestirne, die Beobachtung der günstigen Konstellation bei der Bereitung einer Arznei wie bei ihrem Gebrauch bei den Paracelsisten von grosser Bedeutung war.

Dass die Lehre von den Signaturen in einer zu abergläubischen und mystischen Vorstellungen ge-

neigten Zeit leicht Einfluss gewann und dem Arzneischatz eine Schar jetzt vergessener Heilpflanzen zuführte, ist nur zu begreiflich. Fristet sie doch sogar heutzutage noch bei einzelnen Naturheilkünstlern ein schüchternes Dasein.

Eine viel wertvollere Bereicherung erfuhr die arzneiliche Therapie durch die grossen geographischen Entdeckungen, durch die der Schatz der Volksmedizin von neuem erschlossen wurde. Namentlich dem neuentdeckten Erdteil verdankte das Abendland im 16. und 17. Jahrhundert neben manchen heute veralteten Drogen eine dauernde Bereicherung seines Heilschatzes in der Chinarinde, der Brechwurzel, dem Perubalsam. Auch jetzt ist diese Quelle noch nicht erschöpft, hat sie uns doch noch im vorigen Jahrhundert die Cocablätter, die Hydrastiswurzel und die Cascara Sagrada geliefert.

Dieser Zuwachs an heilkräftigen Stoffen veranlasste in Europa mittelbar eine massenhafte Einführung von neuen Pflanzen in die *Materia medica*. Zunächst gab im Verein mit der Neuherausgabe und Kommentierung der medizinischen Klassiker des Altertums, besonders des Dioskurides, die Bekanntschaft mit den Drogen der asiatischen und amerikanischen Flora den Anstoss zu einem Aufblühen der systematischen Botanik, der sich das Interesse gelehrter Apotheker und Aerzte zuwendete. Das geschah

in dem ausgesprochenen Bestreben, die heimische Pflanzenwelt, namentlich die zahlreichen Kräuter der Volksmedizin, der Heilkunde nutzbar zu machen. Hierzu gesellte sich noch der Umstand, dass die Einfuhr und Benutzung ausländischer Drogen durchaus nicht allenthalben den Beifall der Aerzte fand. Schon im Anfang des 16. Jahrhunderts begegnet man in Frankreich, dann auch in Deutschland der Ansicht, dass diese unter heisserer Sonne gewachsenen Pflanzen für die Bewohner der gemässigten Zone nicht heilsam sein könnten. Es entspricht nur dem theosophischen Standpunkt des Paracelsus, wenn er meint, dass die am Nil gewachsenen Arzneien gegen die in Deutschland auftretenden Krankheiten nichts taugten. Und 50 Jahre später schliesst Jacob Theodor Tabernaemontanus, der gelehrte Verfasser eines mehrfach aufgelegten Kräuterbuches, eine längere Auseinandersetzung über diesen Gegenstand mit den Worten: „Derowegen mich auch die Erfahrung dazu .gezwungen hat zu glauben, dass die Gewächse, so in einer jeden Landart in ihrer Luft wachsen, auch den Leuten, die darin geboren sind und wohnen, am nützlichsten, dienlichsten, allergesündesten und denselbigem Naturen am bequemlichsten sind“.

Zu diesem Dogma, das in Uebereinstimmung mit Paracelsus die Benutzung einheimischer Arznei-

mittel forderte, gesellte sich noch ein verständigerer Grund. Die Zufuhr der ausländischen Drogen war oft unsicher und mit grossen Schwierigkeiten und Kosten verknüpft. Ihre Beschaffenheit war in vielen Fällen mangelhaft und deren Kontrolle bei dem Mangel an pharmakognostischen Untersuchungsmethoden unausführbar. Was lag näher, als in der reichhaltigen heimischen Flora nach Ersatzmitteln zu suchen? So sehen wir denn eine umfangreiche Literatur entstehen, die sich mit diesen Ersatzmitteln für ausländische Drogen, den „Succedanea quid pro quo“ befasst und die sich bis in das 19. Jahrhundert hinzieht. Sie ist namentlich reich an Ersatzmitteln der teuren Chinarinde, an deren Stelle Weidenrinde, Arnica und andere einheimische bittere Drogen vorgeschlagen werden. Bei diesem Bestreben gelangte ein ungeheurer Wust von einheimischen, meist wertlosen Pflanzen, in den Arzneischatz, aus dem sie erst im 19. Jahrhundert allmählich wieder verschwanden. Nur wenige, wie z. B. *Lichen islandicus*, haben sich einer länger dauernden Wertschätzung zu erfreuen gehabt.

In immer zunehmendem Grade — auch dazu gab Paracelsus den Anstoss — wurden die Mineralquellen zur Behandlung von Krankheiten herangezogen und auf ihre Bestandteile untersucht. Auf diese Weise erfuhr die *Materia medica* durch das

Magnesiumsulfat, das als Epsomsalz zuerst von dem Engländer Nehemias Crew beschrieben und empfohlen wurde, eine Bereicherung, an die sich weiterhin die Entdeckung und arzneiliche Verwendung anderer Verbindungen von Alkalien und Erden schloss.

Damit stehen wir bereits im 18. Jahrhundert, das keinen so erheblichen Zuwachs an Heilmitteln brachte wie seine Vorgänger. Die pathologischen Anschauungen waren chemischen Theorien abhold, und massgebende Kliniker, wie Stahl und Friedrich Hoffmann benutzten nur einen geringen Vorrat an Heilmitteln, die sie in teilweise noch heute berühmte Formeln brachten. Der Vergleich der Pharmakopöen des 18. Jahrhunderts mit den früheren zeigt, wie allmählich infolge des Schwindens phantastischer Spekulationen und abergläubischer Anschauungen der Arzneischatz von mancherlei Schutt gesäubert wird. Das gilt namentlich für die aus der Volksmedizin übernommenen tierischen Drogen der sogenannten „Dreckapotheke“. Während die im 17. Jahrhundert auch auf dem Kontinent sehr verbreitete Pharmacopoea Londinensis von 1618 unter ihren dem Tierreich entstammenden 200 Arzneimitteln ausser dem Menschen- und Pferdekot noch sieben andere „stercora“, zudem vier verschiedene „urinae“ aufzählt, hält sich die Pharmacopoea Borussica, deren

erste Ausgabe 1785 erschien, völlig frei von derartigen ekelhaften Mitteln. Auch die Zahl der pflanzlichen Drogen erfuhr glücklicherweise eine Verminderung.

Die Pharmacopoea Borussica gibt uns in ihrer Editio altera von 1804 ein Bild davon, wie etwa der Arzneischatz der wissenschaftlichen Medizin am Beginn des 19. Jahrhunderts aussah, also zu einem Zeitpunkt, der den Beginn einer neuen Epoche in der Geschichte der Arzneimittel bezeichnet. Der Löwenanteil entfällt naturgemäss noch auf das Pflanzenreich, das durch 272 Drogen vertreten ist. Aus dem Tierreich stammen 26 Simplicia, neben Fetten die Ochsen-galle, Moschus und Castoreum; aber auch die Maiwürmer und die Tausendfüsse finden sich vor. Die anorganischen Präparate entsprechen an Zahl und Art etwa den von uns heutzutage benutzten. Wir begegnen bereits dem Phosphor, der im 18. Jahrhundert in die *Materia medica* hineingelangt war. Die damals sehr kostbare Substanz ist wohl ihres hohen Preises wegen und weil sie aus dem als Arzneimittel geschätzten Harn dargestellt wurde, als Heilmittel bei Epilepsie und böartigen Fiebern versucht worden.

Gegenüber den anorganischen Präparaten spielten die organischen Verbindungen eine sehr untergeordnete Rolle. Ausser den Weinsteinpräparaten, der

Bernstein- und Benzoesäure finden sich nur Aether, Hoffmannstropfen, Essigäther und Salpetergeist.

Das 19. Jahrhundert brachte nun einen gewaltigen Umschwung, der die Heilkunde fast in beängstigend rascher Folge mit neuen Arzneimitteln bereicherte. Der erste Anstoss zu dieser Erweiterung ist den chemischen Forschungen eines Apothekers zu danken. 1811 entdeckte Sertürner das erste Alkaloid, das Morphin im Opium, eine Entdeckung, die sehr bald viele weitere (Strychnin 1818 und Veratrin 1819, Chinin und Coffein 1820) nach sich zog. Damit hatte die Chemie erfolgreich begonnen, am Arzneischatz mitzuarbeiten, zunächst nur analytisch. Diese Tätigkeit hat uns bis in die neueste Zeit, man denke nur an das Strophanthin und das Adrenalin, mit einer grossen Zahl wertvoller Heilmittel beschenkt. Diese Bereicherung hat sich besonders dadurch fruchtbar erwiesen, dass im Anschluss an physiologische Forschungsmethoden die Wirkung einfacher, chemischer Arzneisubstanzen von französischen Physiologen der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts experimentell am Tier geprüft wurde. Diese ersten Untersuchungen, die den Grundstein zu einem ganz neuen Zweige der Medizin, der experimentellen Pharmakologie, legten, hatten nicht nur die Wirkungen der wirksamen Bestandteile der bekannten Arzneipflanzen zum Gegenstand, sie griffen auch zu

den von der kräftig aufblühenden organischen Chemie zunächst aus rein wissenschaftlichem Interesse hergestellten Verbindungen. Nachdem zufällig die narkotischen Wirkungen des Aethers bekannt und praktisch verwendet worden waren, stellte man durch Tierversuche fest, dass diese Eigenschaften auch anderen Körpern zukämen. Namentlich im Chloroform fand Flourens eine Substanz, deren narkotische Wirkungen die des Aethers an Raschheit und Stärke übertrafen, und als man kurz darauf in England die Anwendung am Menschen gewagt und erprobt hatte, war für den Arzneischatz ein wertvolles neues Mittel gewonnen worden. Beim Chloroform, das 1831 fast gleichzeitig in Deutschland und Frankreich entdeckt worden war, hatte es 16 Jahre gedauert, bis man seine narkotischen Eigenschaften zufällig beobachtete, beim Chloral, das Liebig fast gleichzeitig mit dem Chloroform entdeckte, währte es sogar fast 40 Jahre, ehe es zu einem Arzneimittel wurde. Fast hatte es den Anschein, als ob es sich hier um keinen zufälligen Befund handelte, sondern um eine auf spekulativem Wege entstandene Entdeckung. Denn Liebreich ging von der durch Liebig bekannten Zerlegung des Chlorals durch Alkali in Chloroform und Ameisensäure aus und nahm an, dass es im Blute eine allmähliche Umsetzung zu Chloro-

form erfahren und dadurch schlafmachend wirken würde. Es ist bekannt, dass diese Annahme unrichtig war, dass vielmehr das Chloral als unversehrtes Molekül seine hypnotische Wirkung entfaltet, und dass also nur ein glücklicher Zufall zur Entdeckung des ersten eigentlichen Hypnoticums führte. Bei der lebhaften Tätigkeit, welche zahlreiche Forscher in den allenthalben entstehenden pharmakologischen Instituten entfalteten, wurde bald eine Reihe anderer Substanzen von ähnlicher Wirkung entdeckt, die, wie der Paraldehyd und das Amylenhydrat, in den Arzneischatz aufgenommen wurden.

Die Mitarbeit der chemischen Wissenschaft und Industrie am Arzneischatz beschränkte sich aber nicht nur darauf, die wirksamen Bestandteile der Drogen in reiner und genau dosierbarer Form zu isolieren und herzustellen. Die Chemiker nahmen auch die Ermittlung der Konstitution der Alkaloide in Angriff und schritten zur Synthese. In einzelnen Fällen ist dieses Gebiet mit glänzendem Erfolg bearbeitet worden. Es sei an die technische Synthese des Coffeins, Theobromins und Theophyllins erinnert, die mit dem Namen Emil Fischers verknüpft ist; ferner an den Aufbau des Adrenalinmoleküls, der eines der glänzendsten Ruhmesblätter in der Geschichte der Arzneimittelchemie bedeutet,

schliesslich an die synthetische Herstellung von Hydrastinin und Kampfer.

Indessen bleibt auf diesem Gebiete noch viel zu tun übrig. Durchaus nicht alle Arzneikörper sind in ihrer molekularen Struktur bekannt. So sind wir nur unvollkommen über die Konstitution des Morphins unterrichtet. Aber es ist der Industrie wenigstens gelungen, daraus synthetisch Codein zu erhalten und einige dem Modell dieses Alkaloids nachgebildete Arzneimittel, wie Dionin und Heroin.

Die Erfahrungen, die man bei den Untersuchungen über die Wirkungen von Körpern von bekannter chemischer Konstitution gesammelt hatte, führten zu der Anschauung, dass die pharmakologische Wirkung einer Substanz an eine bestimmte Konstitution gebunden ist, und dass eine geringe Aenderung in der Struktur der Substanz diese Wirkung vermindert oder aufhebt. Namentlich waren es die von Brown und Fraser an quaternären Ammoniumbasen festgestellten Nervenendwirkungen, die solchen Ansichten eine feste Stütze zu geben schienen. Eine Reihe weiterer Einzelbeobachtungen gesellte sich hinzu, und so glaubte man bald von Gesetzmässigkeiten sprechen zu können und spekulierte viel über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung. Es kam eine Zeit, da man hoffte, die Aufgabe, Arznei-

mittel von bestimmten spezifischen Eigenschaften synthetisch aufzubauen, recht bald lösen zu können.

Diese Erwartungen haben sich nicht erfüllt, wenn wir von den Arzneimitteln absehen, bei denen keine elektiven, d. h. auf bestimmte Organe oder Krankheitsursachen gerichteten Wirkungen in Betracht kommen. Nur für Arzneimittel, von denen grobe chemische Wirkungen, wie Oxydation, Desinfektion oder Adstringierung verlangt werden, und bei denen keinerlei Spezifität in Betracht kommt, ist die Aufgabe heute schon lösbar.

Ja, werden Sie vielleicht fragen, ist denn die grosse Menge von Arzneimitteln, die uns die moderne Industrie geschenkt hat, nur auf empirischem Wege gefunden worden? Sind z. B. alle die wertvollen Schlaf- und Fiebermittel durch einen glücklichen Zufall in unsere Hände gelangt? Ist der Arzneischatz auch heute noch wie früher nur eine Folge von Entdeckungen und nicht von Erfindungen? Einige Beispiele sollen diese Fragen beantworten.

Im Jahre 1885 stellte der Chemiker Baumann, der mit der Aufklärung der Konstitution des Cystins und der Merkaptursäuren beschäftigt war, Merkaptole und Sulfone dar. In der Absicht, das Verhalten dieser neuen schwefelhaltigen Verbindungen im tierischen Stoffwechsel kennen zu lernen, verfütterte Baumann sie an Hunde und entdeckte zu-

fällig die schlafmachende Wirkung des Diaethylsulfondimethylmethans. Diese Beobachtung gab die Veranlassung zur Einführung der beiden viel gebrauchten Schlafmittel Sulfonal und Trional in den Arzneischatz.

Glückliche Zufälle spielten auch die Hauptrolle bei der Auffindung der Antipyretica, einem Gebiete, auf dem die synthetische Arzneimittelchemie grosse Triumphe gefeiert hat. Die ursprüngliche Idee der Chemiker war, nach dem Modell des Chinins, des einzigen Fiebermittels, das man bis vor etwa 40 Jahren besass, neue, ihm nachgebildete Arzneikörper aufzubauen. Als man erkannt hatte, dass in dem Chininmolekül der Chinolinkern enthalten sei, stellte man therapeutische Versuche mit dem Chinolin selbst an, das zwar antipyretische Eigenschaften zeigte, aber sich als so giftig erwies, dass eine therapeutische Verwendung sich verbot. Stärkere, die Temperatur herabsetzende Wirkungen zeigten einige hydrierte Chinolinabkömmlinge, von denen namentlich das Thallin, ein Tetrahydromethoxychinolin, längere Zeit eine vielseitige Anwendung erfuhr. Aus jener Zeit, wo zahlreiche Chemiker an der Arbeit waren, um zu einem künstlichen Ersatzmittel des Chinins zu gelangen, stammt die Entdeckung des Antipyrins (1884) durch Knorr. Ursprünglich glaubte dieser Forscher, dass der von ihm gefundene neue Körper

zwei Chinolinmoleküle enthalte, wie man sie damals im Chinin vermutete, und die vortreffliche antipyretische Wirkung schien für diese Annahme zu sprechen. Einige Jahre später jedoch konnte Knorr selbst zeigen, dass seine Auffassung von der Konstitution des Antipyrins unrichtig war, und dass vielmehr ein Abkömmling des Pyrazolons vorlag. Die Folge dieser Entdeckung war, dass eine grosse Anzahl von Pyrazolonabkömmlingen auf den Markt gebracht wurden, von denen aber ausser dem Antipyrin nur dem Pyramidon eine längere Lebensdauer beschieden war.

Zwei Jahre nach der Entdeckung des Antipyrins spielte eine in der Apotheke stattgehabte Verwechslung zwei Strassburger Aerzten, Cahn und Hepp, an Stelle des verschriebenen Naphthalins das diesem äusserlich sehr ähnliche Acetanilid in die Hände, an dem sie ausgezeichnete antipyretische Eigenschaften entdeckten. Dieser Fund erwies sich insofern als sehr fruchtbar, als er den Anstoss gab zur Entdeckung der therapeutischen Wirkungen einer grossen Gruppe von ähnlichen Verbindungen.

Als man die Stoffwechselprodukte des Acetanilids studierte, fand sich, dass das Anilin im Organismus durch Oxydation in Paraminophenol übergeführt wird. In diesem Vorgang haben wir eine Folge des Entgiftungsvermögens des Körpers

zu erblicken, denn das Paraminophenol ist weniger giftig als das Anilin. Durch Einführung der Acetylgruppe und der Aethylgruppe entstand aus dem Paraminophenol das Phenacetin, das ebenfalls zum bleibenden Bestand unseres Arzneischatzes geworden ist. Wie beim Antipyrin versuchte die Industrie auch vom Acetanilid und Phenacetin durch Einführung anderer Säure- und Alkylreste oder von Halogenatomen zu noch wirksameren Arzneimitteln zu gelangen. So entstanden das Formanilid, Exalgin, Phenocoll, Apolysin, Citrophen, Thermodin und viele andere, die sämtlich die Erwartungen ihrer Urheber nicht erfüllt haben und heute vergessen sind.

Als es in den siebziger Jahren Kolbe gelang, durch Einwirkung von Kohlensäure auf Phenolnatrium eine technisch ausführbare Synthese der bisher nur als Produkt der Pflanzenzelle bekannten Salicylsäure zu finden und damit zugleich ihre nahe Verwandtschaft zur Karbolsäure zu beweisen, da sah er die Möglichkeit voraus, dass sie gleich dieser gährungs- und fäulniswidrige Eigenschaften zeigen würde. Ein glücklicher Zufall aber war es wieder, dass dieses Mittel nicht nur antipyretische und schmerzstillende Wirkungen offenbarte, sondern dass seine Anwendung beim akuten Gelenkrheumatismus von erstaunlichen Heilerfolgen begleitet war.

An die Salicylsäure knüpft sich eine Entdeckung, die für die Arzneimittelsynthese reiche Früchte tragen sollte. Gelegentlich des Studiums der fettspaltenden Wirkung des Pankreas entdeckte Nencki, dass nicht nur die Säure-Ester der Fettreihe, sondern auch die der Benzolderivate durch das Sekret dieser Drüse verseift würden. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war die Einführung des Phenylesters der Salicylsäure, des Salols, in den Arzneischatz. Der sich hierbei ergebende Nutzen, Arzneistoffe ihres unangenehmen Geschmacks und ihrer reizenden Wirkung auf die Magenschleimhaut dadurch zu berauben, dass man sie in die Form erst im Darm zerlegbarer und resorbierbarer Verbindungen bringt, hat den weiteren Vorteil gezeitigt, dass die Aufsaugung des wirksamen Anteils sehr allmählich erfolgt und die Wirkung daher milder ist und länger anhält. Dieses Salolprinzip ist von der Arzneimittelindustrie in weitestem Umfange verwertet worden. Hunderte von Arzneimitteln sind mehr oder weniger freie Variationen des von Nencki angeschlagenen Themas. In manchen Fällen sind auf diesem Wege Mittel erhalten worden, die der nicht veresterten Komponente in praktischer Beziehung unstreitig überlegen sind und eine bleibende Stelle im Arzneischatz erworben haben. Man braucht nur an das Aspirin, das Guajakolkarbonat und die

Gerbsäureverbindungen vom Typus des Tannigens zu denken.

In ähnlicher Richtung bewegen sich die Bestrebungen, die darauf ausgehen, wirksame Agentien durch Einfügung in einen organischen Atomkomplex von gewissen Nebenwirkungen zu befreien. Auch auf diesem Wege ist der Heilschatz durch Mittel bereichert worden, die einen therapeutischen Fortschritt bedeuten. Das wird ersichtlich, wenn wir die modernen Jodpräparate vom Typus des Sajodins mit dem Jodkalium vergleichen oder wenn wir daran denken, dass das Atoxyl sich in bestimmter Richtung dem Arsen als überlegen zeigte.

Dass es schliesslich gelungen ist, von dem giftigen Atoxylmolekül zu dem therapeutisch sicherer wirkenden und weniger giftigen Salvarsan zu gelangen, war — das muss bei aller Anerkennung der jahrelangen und umfangreichen systematischen Arbeit Ehrlichs und seiner Mitarbeiter gesagt werden — auch nur ein Glücksfall, indem es gelang, durch Probieren verschiedenster Derivate schliesslich eine geeignete Arsenbenzolverbindung aufzufinden, die eine hohe Giftigkeit für den Krankheitserreger mit einer relativ geringen Giftigkeit für den Patienten vereinte.

Trotz des grossen Zuwachses an Arzneimitteln, die aus den Laboratorien der chemischen Fabriken

dem Arzneischatz alljährlich zuströmen, müssen wir bei kritischer Betrachtung gestehen, dass die Ausbeute an Mitteln mit qualitativ neuen Heilwirkungen nicht wesentlich grösser ist als in früheren Jahrhunderten, und dass wir gerade noch wie früher auf die Empirie angewiesen sind. Die Hoffnung, dass hierin eine Wandlung eintreten könnte, dass wir schliesslich dazu gelangen werden, Heilmittel mit bestimmter elektiver Wirkung zu erfinden, liegt heute noch in weiter Ferne. Hierzu reichen unsere Kenntnisse der elementaren Grundbedingungen der pharmakologischen Eigenschaften nicht aus. Trotz mühevoller Einzeluntersuchungen fehlt uns noch völlig eine klare Einsicht in das Wesen der ihnen zugrunde liegenden pharmakologischen Wirkungen. Im Gegensatz zu den Anschauungen des vorigen Jahrhunderts, die die Verschiedenheit der Wirkungen wesentlich aus strukturellen Differenzen zu erklären suchten, ist man auf Grund neuerer Untersuchungen dazu gelangt, auch den physikalischen Eigenschaften der wirksamen Substanzen, vor allem ihrer Löslichkeit in der Zellwand, eine ausschlaggebende Bedeutung beizumessen. Denn diese Eigenschaften geben erst die Möglichkeit, in die Zelle, und zwar in bestimmte Zellen einzudringen und damit die elektiven Wirkungen an bestimmten Organen oder Parasiten hervorzubringen. Diese Vor-

stellungen sind namentlich für unsere Anschauungen vom Wesen der narkotischen und hypnotischen Wirkung sehr fruchtbar geworden. Ob nun die wirksame Substanz in die Zelle wirklich hineingelangt und dort mit Zellbestandteilen in chemische Reaktion tritt, wie es Ehrlich annimmt, der die Spezifität der Wirkung allein auf Absättigung bestimmter Affinitäten der Zelle, seiner Chemorezeptoren, zurückführt, oder ob nach Straubs Hypothese die physikalische Beeinflussung der Grenzflächen der Zellen, die Deformation der Zellmembran, als Ursache der Funktionsänderung anzusehen ist, das sind Fragen, zu deren Lösung noch viel Arbeit notwendig sein wird.

Soviel steht jedenfalls fest, dass physikalisch-chemischen Eigenschaften bei dem Zustandekommen der Arzneiwirkungen eine wesentliche Rolle zukommt, eine bedeutsamere, als man bisher angenommen hat. Da über die Beziehungen dieser Eigenschaften zur chemischen Konstitution nur wenig bekannt ist, so stellen sich der Synthese von Arzneimitteln mit vorauszusagenden Wirkungen unüberwindliche Schwierigkeiten in den Weg.

Vorläufig wird sich die Chemie, abgesehen von zufälligen Befunden, damit begnügen müssen, an die Kopie von natürlich vorkommenden Substanzen von bekannter Heilwirkung sich zu halten. Diese Arbeitsmethode hat bei den örtlichen Betäubungs-

mitteln und bei den abführenden Anthrachinon-derivaten in einzelnen Fällen zur Herstellung zweckmässiger Heilmittel geführt. In dem Grade, als unsere Kenntnisse von der Konstitution der wirksamen Alkaloide und Glukoside wachsen, wird dieser Weg sich in zunehmendem Grade gangbar erweisen und durch Synthese von Heilmitteln, die den natürlichen Modellen nachgebildet sind, zur weiteren praktischen Bereicherung der Therapie führen.

Wie sich unter der kräftigen und erfolgreichen Mitarbeit der chemischen Industrie der Charakter unseres Arzneischatzes in den letzten Jahrzehnten verändert hat, kommt bei einem Vergleich der ersten Deutschen Pharmakopöe von 1872 mit der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches von 1910 zum Ausdruck. Die Anzahl der dem Pflanzenreich entnommenen Drogen ist von 255 auf 167, also um ein Drittel zurückgegangen. Dagegen zeigen die organisch-chemischen Präparate ein Wachstum von 53 auf 98, also fast auf das Doppelte. Die Veränderung durch die Produkte der Heilmittelindustrie ist aber in Wirklichkeit noch grösser, denn von diesen 98 organischen Verbindungen des jetzigen officinellen Arzneischatzes sind 68 in der ersten Pharmacopoea germanica noch nicht enthalten.

Die Herstellung von Arzneimitteln ist in dem letzten halben Jahrhundert mehr und mehr aus der

Apotheke in die chemischen Fabriken hinübergewandert, und wie Sie gesehen haben, haben wir auch die Zunahme des Arzneischatzes neuerdings in erster Linie der Heilmittelindustrie zu verdanken. Dass diese fortschreitende Industrialisierung wegen der Schädigung wirtschaftlicher Interessen nicht allenthalben mit günstigen Augen angesehen wird, ist leicht zu begreifen. Aber trotz aller sich erhebenden Widerstände wird in einer künftigen Zeit die Arzneibereitung wahrscheinlich ganz aus der Apotheke in die Hände der Industrie hinübergleiten. Es soll hier nicht weiter untersucht werden, ob diese Erscheinung vom ärztlichen Standpunkt zu begrüßen oder zu bedauern sein wird.

Dass die grosse Menge der neuen Arzneimittel, die den Markt überschwemmt, gewisse Misstände hervorruft, wird vielfach beklagt, vor allem, weil es dem Arzte schwer wird, die Spreu von dem Weizen zu sondern. Gegen betrügerische Bestrebungen einer gewissen Industrie kann man sich durch amtliche chemische Untersuchungsstellen schützen, die falsche Deklarationen und die Einführung bekannter Gemische als Produkte chemischer Synthesen verhindern werden. Weiter dürfen wir aber mit polizeilichen Vorschriften nicht gehen.

Die stärkste Waffe gegenüber der verwirrenden Flut der Arzneimittel bietet vielmehr dem Arzt das

eigene Wissen, die eigene Kritik. Je mehr er sich zur Pflicht macht, nur Stoffe von bekannter Zusammensetzung anzuwenden, je mehr seine pharmakologischen Kenntnisse ihn zur kritischen Beurteilung befähigen, um so eher wird es ihm gelingen, die wertvolleren Früchte vom Baume der Arzneimittelchemie zu pflücken.

Bei einer Festrede habe ich auf die Anführung von Literaturstellen verzichten zu können geglaubt. Mancherlei Hinweise sind entnommen aus Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie, Bartels, Medizin der Naturvölker, Kopp, Geschichte der Chemie.

