

Allgemeine Arzneimittellehre.

I. Begriff der Arzneimittellehre.

Die Mittel, welche Krankheiten mildern oder beseitigen, nennen wir Heilmittel, und Heilmittel, welche durch ihre chemischen Eigenschaften wirken, bezeichnen wir als Arzneimittel.

Arzneimittellehre ist daher kurzweg die Lehre von den chemischen Heilmitteln.

Der Arzneimittellehre nahe verwandt ist die *Toxikologie*, die Lehre von den Giften, d. h. jenen Stoffen, welche durch ihre chemischen Eigenschaften das Leben schädigen oder vernichten. Die Trennung zwischen beiden ist keine scharfe, sie sind im Grunde genommen blofs Teile einer gemeinsamen Wissenschaft, denn viele Stoffe wirken in kleinen Gaben als Heilmittel, in gröfseren als Gifte. Der Vorschlag Schmiedeberg's dieser gemeinsamen Wissenschaft auch einen Namen zu geben und dafür die Bezeichnung *Pharmakologie* vorzubehalten, ist daher durchaus gerechtfertigt. *Pharmakologie* ist dann die Lehre von allen jenen dem Organismus fremden oder in aufsergewöhnlicher Menge anwesenden eigenen Stoffen, welche durch ihre chemischen Eigenschaften Veränderungen in demselben hervorbringen, gleichgültig, ob daraus ein Nutzen oder Schaden erwächst. Unter den Begriff der im Organismus in aufsergewöhnlicher Weise anwesenden eigenen Stoffe dürfte es statthaft sein, erstens jene Substanzen zusammenzufassen, welche gewöhnlich nur als Nahrungsstoffe eine Rolle spielen, in gröfserer Menge aber auch als Arzneimittel Verwendung finden oder als Gifte wirken, wie z. B. die Kaliumsalze; zweitens auch jene Stoffe, welche im Organismus erst durch den Stoffumsatz gebildet werden und nur im Falle abnormer Anhäufung (Rückstauung) zu Vergiftungen führen, wie z. B. der Harnstoff, die Gallensäuren.

Pharmakologie in diesem Sinne ist eine reine Wissenschaft, ein Teil der Lebenslehre (Biologie), welche gleich den anderen Zweigen

(Morphologie, Physiologie und Pathologie) ihre Existenzberechtigung in sich selbst findet. Sie würde gepflegt werden, auch wenn es gar keine praktische Medicin gäbe. Bei der außerordentlich großen Wichtigkeit indes, welche die Pharmakologie für die angewandte Medicin besitzt, — indem sie einerseits die Waffen liefert, die Krankheiten zu bekämpfen, anderseits auch die Krankheiten erkennen und behandeln lehrt, welche durch in den Organismus eingedrungene oder in ihm erst gebildete Gifte entstehen —, erscheint es angezeigt, sie in besonderer Rücksicht auf diese Beziehungen vorzutragen und demgemäß in zwei angewandte Zweige zu zerlegen: Arzneimittellehre oder Pharmakologie im engeren Sinne und Toxikologie. Die Aufgabe der ersteren ist alsdann nicht bloß die Wirkungen der Arzneimittel kennen zu lehren (*Pharmakodynamik*), sondern auch die allgemeinen Richtungen anzugeben, nach denen dieselben in Krankheiten angewandt und verordnet werden sollen (*Pharmakotherapie* und *Arzneiverordnungslehre*).

Die Pharmakologie setzt die Kenntnisse der äußeren und der naturhistorischen Merkmale der Arzneimittel (Pharmakognosie) und deren chemischen Eigenschaften (pharmaceutische Chemie) voraus. Dieselben werden hier nur soweit berücksichtigt, als es für die Beurteilung (Verständnis) der Arzneiwirkungen und die Kunst der Arzneiverordnung notwendig ist.

II. Wirkung der Arzneimittel im allgemeinen.

Die Veränderungen, welche die pharmakologischen Stoffe im Organismus hervorbringen, bezeichnet man als Wirkungen. Der Organismus ist aus Zellen aufgebaut. Zellen sind daher auch vorzugsweise die Angriffsorte der Arzneimittel. Die Zellen der höheren Organismen sind indes nicht gleichartig. Infolge Arbeitsteilung sind ihnen nur gewisse Eigenschaften und Thätigkeiten — das allgemeine Ernährungsgeschäft — gemeinsam verblieben, die dabei gewonnenen Spannkraften aber werden von ihnen in besonderer Weise verwendet, je nachdem sie durch besondere Organisation zu Nervenzellen, Muskelzellen, Drüsenzellen u. s. w. geworden sind. Dementsprechend giebt es daher auch *zwei Arten von Wirkungen* der Arzneimittel: *allgemeine*, welche auf alle Zellen sich erstrecken, und *besondere*, von denen nur Zellen gewisser (besonderer) Organisation oder Funktion betroffen werden.

* Die durch die Arzneimittel gesetzten Veränderungen beruhen auf chemischen Vorgängen. Nur ein Teil derselben sind indes *che-*

*mische Prozesse gewöhnlicher Art, d. h. ein Austausch von Atomen zwischen Molekülen des Mittels und solchen des Körpers, welcher zu Umsetzungen, Fällungen, Spaltungen, Oxydationen oder Reduktionen führt. In dieser Art wirken freie Säuren, Alkalien, Salze schwerer Metalle, überhaupt Stoffe mit starken Affinitäten. Sie greifen alle Zellen in gleicher Weise an und führen zu einer sichtbaren Umwandlung, einer Zerstörung von Körperbestandteilen. Dieselbe bleibt gewöhnlich auf die Applikationsstelle beschränkt, weil sie mit einer Umwandlung des wirkenden Stoffes, also mit einer Vernichtung seiner Eigenschaft als Arzneimittel verbunden ist. Bezeichnend für diese Mittel ist ferner, dass sie auf lebende und tote Körperbestandteile in gleicher Weise wirken und ihre Menge zu diesen in keinem zu großen Missverhältnisse stehen darf, wenn eine merkbare Wirkung eintreten soll. Eine zweite Art von Arzneiwirkung ist die *molekulare Wasser- und Salzwirkung*. Sie kennzeichnet sich durch den Ein- resp. Austritt von Wasser- und Salzmolekülen, also durch Veränderung des Quellungszustandes und Salzgehaltes der Gewebe. Auch diese zweite Art von Arzneiwirkung erstreckt sich im allgemeinen auf alle erreichbaren Zellen des Organismus in gleicher Weise.*

Im Gegensatze zu den genannten, durch starke chemische Affinitäten oder durch Salz- und Wasserwechsel wirkenden Agentien sind die Mehrzahl der Arzneimittel chemisch indifferente Körper, welche anscheinend keine besondere Verwandtschaft zu den gewebebildenden Bestandteilen äußern und vielfach in so kleinen Gaben wirken, dass schon darum von einer Wirkung nach einer der beiden bezeichneten Weisen keine Rede sein kann. Ein Tropfen Senföl z. B. vermag, auf irgend eine Schleimhaut gebracht, diese in großer Ausdehnung in heftige Entzündung zu versetzen, während die gleiche Menge von konzentrierter Schwefelsäure oder eines anderen, mit stärksten Affinitäten ausgerüsteten Körpers es höchstens zu einer Veränderung ganz beschränkten Umfangs bringt. Das Aconitin ferner erzeugt schon in Bruchteilen eines Milligrammes in zahlreichen Organen heftige Wirkungen, welche nicht möglich erschienen, wenn dieser Stoff hierzu mit gewissen Zellenbestandteilen, z. B. den Eiweißkörpern, Molekül für Molekül sich verbinden und umsetzen müsste, da die Zahl der Moleküle des Alkaloids dazu bei weitem nicht ausreichend wäre.

Wirkungen derartiger Stoffe bezeichnet man gewöhnlich als *specifische*. Eine sichere Erklärung derselben ist vorerst nicht zu geben. Es handelt sich hierbei vielleicht um *chemisch-molekulare*

Vorgänge, d. h. Veränderungen in der eigenartigen Verkettung der verschiedenen Moleküle, welche das Zellprotoplasma zusammensetzen. Die Zwischenschiebung eines fremdartigen Moleküls in die unbekannte, aber jedenfalls sehr große Anzahl von Molekülen des Protoplasma (Eiweißkörper, Salze, Wasser und andere Stoffe) würde genügen, um den molekularen Gleichgewichtszustand zu verändern, vergleichbar dem Eindringen eines Sandkorns in das komplizierte Räderwerk einer Uhr (Schmiedeberg). Auch wäre es möglich, dass nicht die Protoplasmabestandteile, aus deren chemischer Zersetzung die Lebenserscheinungen resultieren, von diesen Stoffen spezifischer Wirkung beeinflusst werden, sondern Agentien fermentartiger Natur (Histo-enzyme), welche diese Zersetzungen wenigstens in ihren Anfängen veranlassen (Nasse).

Von den Mitteln dieser Art wirken nur wenige auf alle Zellen des Körpers, welche sie erreichen können, indem sie Entzündung erregen oder den Ernährungszustand verändern und dadurch oft sichtbare Folgen (Hyperämien, Exsudationen, Hypertrophien, Verfettungen, Nekrosen) herbeiführen.

Die Mehrzahl dieser Stoffe verfährt mit Auswahl, d. h. erfasst nur jene Organe (Zellkomplexe), zu denen sie vermöge ihrer chemischen Eigenschaften die größte Verwandtschaft besitzen. Die erzeugten Veränderungen sind mit unseren jetzigen Hilfsmitteln direkt nicht wahrnehmbar. Wir erkennen sie nur an den Folgen, die entweder in einer Erhöhung der besonderen Thätigkeit der Zelle (Erregung) oder in einer Herabsetzung oder Aufhebung derselben (Lähmung) bestehen, und haben uns daher gewöhnt, diese als Wirkungen zu bezeichnen. Beide genannten Funktionsänderungen können geschehen, ohne dass die Ernährungsvorgänge eine Veränderung erfahren. Erregungen werden aus den Spannkraften bestritten, welche in den meisten Zellen für plötzlich erforderliche hohe Leistungen aufgespeichert sind, und bei Lähmung ist die Zelle nur scheinbar tot — weil ohne die gewöhnliche Lebensäußerung. Die Ernährung geht weiter und die Zelle nimmt daher ihre Funktionen nach der Ausscheidung des wirkenden Stoffes wieder auf, vorausgesetzt, dass es sich nicht um ein lebensnotwendiges Organ wie Herz und Atmungszentrum handelt, deren Funktionseinstellung sofort den Tod des ganzen Organismus nach sich zieht.

Die Wechselbeziehungen, welche die meisten Organe zu einander unterhalten, bringen es nun mit sich, dass häufig auch Organe, welche vom Stoffe gar nicht berührt werden, in Mitleidenschaft gezogen werden. Ätzung (Katarrh) des Verdauungstraktus führt zu

allgemeinen Ernährungsstörungen, Atmungslähmung zu Erregungen motorischer Zentralorgane (Krämpfen); Herz- und Gefäßlähmung umgekehrt zu zentralen Depressionen. Auch an einem und demselben Organ, wenn es verschiedene Funktionselemente enthält, lässt die veränderte Thätigkeit die Art der Wirkung nicht ohne weiteres erkennen. Verstopfung z. B. ist nicht immer Folge der Lähmung der Muskulatur des Darmes, sondern einer Erregung seiner Ganglien; Pulsbeschleunigung wird oft nicht durch Erregung der motorischen Herzganglien, sondern durch Lähmung der Hemmungsganglien bewirkt. In ähnlicher Weise können auch manche nervöse Aufregungszustände, Delirien, Tobsucht und Krämpfe auf Lähmung zentraler Hemmungsvorrichtungen beruhen. Die nach außen sich geltend machenden Erscheinungen (Symptome) vermögen daher über Ort und Art der Wirkung eines Stoffes nichts sicheres auszusagen. Dies ergibt sich erst durch die planmäßige experimentelle Untersuchung, welche zunächst aus dem Gewirre von nächsten und entfernten Folgen oder, wie man sich zu sagen gewöhnt hat, von Wirkungen die *direkten und indirekten Wirkungen* zu scheiden hat, um so zur Auffindung der Organe und Organteile zu gelangen, welche den eigentlichen Angriffsort des wirkenden Stoffes bilden.

Die erste Sonderung, welche hierbei vorzunehmen ist, ist jene *in örtliche und resorptive Wirkung*.

Örtlich sind alle Wirkungen, welche nur an der Applikationsstelle eintreten. Hierher gehören die meisten auf atomistisch-chemische Weise durch Stoffe mit starken chemischen Affinitäten erzeugten Veränderungen, aber auch manche molekular-chemische, wenn zu ihrem Zustandekommen eine gröfsere Konzentration des Mittels nötig ist, als nach der Aufsaugung erreicht werden kann, oder das Mittel im Blute alsbald chemisch verändert wird. Beispiele hierfür sind die örtliche Anästhesie durch Cocaïn und die örtliche reizende Wirkung durch ätherische Öle. Die Folgen dieser lokalen Veränderungen können dann entweder blofs am Orte selbst oder, auf reflektorischem Wege, auch an entfernten Organen auftreten.

Resorptiv nennt man alle Wirkungen, welche erst nach der Resorption und Aufnahme in das Blut zu Stande kommen. Hierher gehören nur wenige atomistisch-chemische Veränderungen, z. B. die Alkali-entziehung durch Säuren. Die Mehrzahl sind molekular-chemische Veränderungen, teils allgemeine, welche auf alle Zellen sich erstrecken, teils besondere, welche nur einzelne Zellgruppen erfassen.

III. Bedingungen für die Wirkung der Arzneimittel.

1. Dosis. Jedes Arzneimittel hat eine kleinste Gabe, unter der es unwirksam ist. Diese Grenze variiert, je nach dem Mittel, beim Menschen ungefähr von 0,0001 bis 10,0. Von dieser Grenze an nimmt mit dem Steigen der Gabe die Wirkung entweder einfach an Stärke zu, oder es treten außerdem neue Wirkungen an verschiedenen Organen nacheinander hervor. Die ersten Wirkungen sind gewöhnlich die therapeutisch verwendbaren. Je nach dem Grade, welchen man erreichen will, bezeichnet man die betreffenden Dosen als kleine, mittlere und große. Oder man benennt bei einer Substanz, welche mit ansteigender Dosis zwei oder mehrere therapeutisch verwendbare Wirkungen zeigt, die Gabe, welche die ganze Wirkung entfaltet, als Dosis plena, die kleinere Gabe, welche nur die erste Wirkung äußert, als Dosis refracta. An die therapeutische Dosis schließt sich die toxische, welche die das Leben schädigende oder vernichtende Wirkung hervorruft. Bei vielen Substanzen ist die Dosis toxica viel höher als die Dosis therapeutica, bei anderen liegen sie wieder nahe bei einander. Im gewöhnlichen Sprachgebrauch werden häufig nur letztere als giftig bezeichnet. Um vor einem Schreibfehler oder einer Unkenntnis des Arztes zu schützen, ist in den Arzneibüchern (Pharmakopöen) die höchste Einzelgabe (Maximaldosis) festgesetzt, welche der Apotheker nicht überschreiten darf, außer er wird durch ein beigefügtes! hierzu ermächtigt.

2. Wiederholung der Gabe. Die Dauer der Wirkung einer Gabe ist, falls es sich nicht um zerstörende Stoffe handelt, gewöhnlich nur kurz; sie kann verlängert werden, wenn rechtzeitig eine neue Gabe folgt. Geschieht dies zu früh, d. h. zu einem Zeitpunkte, wo die Wirkung der ersten noch vorhanden ist, dann tritt *eine Summation oder Kumulierung* ein, es entsteht die Wirkung einer gehäuften (doppelten oder mehrfachen) Einzelgabe. Bei der Mehrzahl der Arzneimittel verschwindet die Wirkung mit dem Verlassen des Wirkungsortes. Der Nachlass ist daher unmittelbar abhängig von der Geschwindigkeit der Ausscheidung oder der Umwandlung des Mittels. Bei flüchtigen Substanzen, die aus dem Organismus bald wieder entweichen, ist daher die Wirkung sehr vergänglich. Zwei Dosen von Amylnitrit oder Chloroform z. B. summieren sich nur, wenn das Darreichungsintervall nicht größer als 5—10 Minuten ist. Bei der Mehrzahl der nicht flüchtigen Substanzen dauert die Wirkung wohl mehrere Stunden, aber nicht von einem Tage zum anderen, also über die achtstündige Nachtruhe hinaus. Man ist daher gewöhnt, eine bestimmte Medi-

kation am nächsten Tage wieder aufnehmen zu lassen, ohne Rücksicht auf das Vorausgegangene. Nur bei einigen Substanzen ist die Wirkungsdauer viel länger, z. B. bei Digitalis und Strychnin. Diese rufen daher besonders leicht Kumulierung hervor, weshalb sie in der Praxis gewöhnlich allein als kumulierende bezeichnet werden, obwohl es sich in Wirklichkeit um eine ganz allgemeine Erscheinung handelt. Um Vergiftungen vorzubeugen, sind daher in den Pharmakopöen auch die Tagesgaben aller stark wirkenden Körper maximal fixiert.

Eine andere, bei wiederholter Darreichung mancher Arzneimittel sich einstellende Erscheinung ist die Abnahme der Wirkung, die sogenannte *Gewöhnung*. Sie ist als eine Art Anpassung des Organismus durch kompensierende Thätigkeit aufzufassen. Vielfach wird der so dauernd aufgenommene, fremdartige Stoff zu einem notwendigen Körperbestandteil, zu einem Lebensbedürfnis, dessen plötzliche Entziehung die schwersten Störungen hervorrufen kann (Abstinenzerscheinungen bei Alkohol, Morphin, Cocain). Andererseits führt er aber auch meistens zu anhaltenden Veränderungen, welche schliesslich den Tod nach sich ziehen (chronische Vergiftung).

3. Der Aufnahmsort. Die Aufnahme durch Aufsaugung geschieht hauptsächlich durch die Blutgefäße, weniger durch die Lymphgefäße. Wären letztere der einzige oder hauptsächlichste Weg, so könnten rasche Wirkungen, wie sie thatsächlich auftreten, wegen der geringen Stromgeschwindigkeit der Lymphe nicht vorkommen. Die in Wasser löslichen Stoffe werden im allgemeinen am schnellsten aufgesaugt, besonders wenn sie bereits in Lösung dargeboten werden. Es werden indes auch ganz unlösliche Körper aufgenommen, da die Körpersäfte nicht gleich Wasser zu setzen sind, sondern in ihren Salzen, Fetten, Eiweiskörpern noch weitere Lösungsmittel besitzen. Die Löslichkeit als solche bedingt indes noch nicht die Resorptionsfähigkeit. Mit geschlossenem Epithel bekleidete Resorptionsflächen, wie der Verdauungskanal, setzen manchen solchen Stoffen, z. B. vielen Metallen, auch wenn sie in Form von gelösten Metallalbuminaten gegeben werden, fast absoluten Widerstand entgegen, während andererseits der Verdauungskanal für manche sonst unaufnehmbare Stoffe durch chemische Umwandlung erst die Resorption ermöglicht. Die mit gesunder Epidermis bedeckte Haut endlich nimmt für gewöhnlich nur flüchtige Stoffe oder in flüchtigen, fettlösenden Vehikeln gelöste Substanzen auf. Aufsaugung ist daher im allgemeinen wohl an allen Körperstellen möglich, bei vielen indes nur für gewisse Stoffe.

Der gewöhnliche für Arzneien gewählte *Aufnahmsweg* ist der

durch den Mund. Er ist gewissermaßen der natürlichste und dem Kranken im allgemeinen angenehmste, weil er durch die Nahrungsaufnahme daran gewöhnt ist. So vollkommen aber der Verdauungskanal für das Ernährungsgeschäft hergerichtet ist, so hat er für die therapeutische Verwendung doch viele Nachteile. Es handelt sich eben hier nicht um allmähliche Aufsaugung großer Massen, sondern um rasche und vollständige kleiner. Zunächst ist der Magen keineswegs ein sehr hervorragendes Resorptionsorgan, er steht in diesem Vermögen gegen den Darm weit zurück. Zweitens bedingt der Füllungszustand oft eine große Verzögerung der Resorption und auf alle Fälle eine Unsicherheit der Zeit ihres Eintritts. Man sucht dies zu vermeiden, indem man die Arzneien nüchtern vor der Mahlzeit giebt. Nur für scharfe, die Magenschleimhaut anätzende Mittel wählt man absichtlich die größte Füllung, die Zeit nach der Mahlzeit. Drittens werden viele Stoffe im Darmkanal zersetzt und unwirksam gemacht, andere überhaupt nicht resorbiert und viertens endlich muss selbst nach der Aufnahme durch das Blut das Mittel noch die Leber passieren, welche bekanntlich die Fähigkeit hat, viele Stoffe zurückzubehalten.

Alle diese Verhältnisse bedingen eine große Unsicherheit. Hierzu kommt noch, dass selbst in den günstigsten Fällen, wenn das leicht aufsaugbare Mittel bereits gelöst in den leeren Magen kommt, zwar wohl die ersten Moleküle schon nach 5 Minuten aufgesaugt und selbst bereits in Sekrete übergetreten sind (Jodkalium im Speichel), die Hauptmasse aber erst nach 10—15 Minuten und die letzten Reste erst zu einer Zeit eintreffen, wenn die ersten schon lange wieder ausgeschieden sind. Es kann daher nie die ganze gereichte Gabe gleichzeitig im Blute zugegen sein und zum Angriff in den Organen gelangen. Die Wirkung erreicht daher nur eine gewisse Höhe, welche ganz allmählich gewonnen und ebenso allmählich wieder aufgegeben wird.

Dem Wege per os in der Eigenart der Resorption sehr ähnlich ist die *Aufnahme durch den Dickdarm.* Man wählt ihn, wenn man den Magen schonen will oder das Medikament seines schlechten Geschmacks wegen sonst nicht genommen wird. Für vorausgehende Reinigung durch ein Entleerungsklystier muss gesorgt sein, auch darf das Medikament nicht stark reizen, und sein Volum nicht gross sein, sonst wird es vorzeitig ausgestoßen.

1—5 ccm mittelst einer kleinen Spritze und passend gebogener, 2—3 cm langer Canüle appliziert reichen für viele Medikamente (Morphin, Antipyrin, Solutio arsenicalis u. s. w.) aus.

Zu diesen Aufnahmsorten in Gegensatz steht die *unmittelbare Aufnahme in das Blut durch intravenöse Injektion oder Infusion*, Hierbei kommen alle durch den Aufsaugungsvorgang gesetzten besonderen Umstände in Wegfall. Die Substanz tritt ganz und auf einmal in das Blut. Die Wirkung ist daher nicht bloß eine viel stärkere, sondern auch eine sehr plötzliche. Nach einer oft nur Sekunden währenden Latenz, bedingt durch Transport und Übertritt des Mittels in die Organe, steigt sie ganz schroff auf ihre größte Höhe und verliert sich dann allmählich mit der zunehmenden Ausscheidung oder Umwandlung des Mittels. Gerade diese Eigenschaft macht die intravenöse Injektion für das Tierexperiment sehr wertvoll und vielfach unersetzlich. Denn es können bei ihrer Anwendung Wirkungen nicht leicht übersehen werden, wie es bei der langsamen und geringen Entwicklung derselben beim Einschleichen der Substanz in das Blut durch Resorption besonders dann der Fall sein kann, wenn eine rasche Ausscheidung oder Umwandlung des Mittels mit der Aufsaugung Schritt hält und die Anhäufung im Blute bis zu wirksamer Menge verhindert. Für den Menschen erheischt diese Methode besondere Vorsicht einmal wegen der Schroffheit der Wirkung und zweitens wegen der Gefahren der Erzeugung von Thrombosen und Embolien. Es dürfen nur Lösungen verwendet werden, welche das Blutrot nicht auflösen und das Plasmaeiweiß nicht fällen.

Zu raschem Wirkungseintritt vermöge des sehr entwickelten Capillarnetzes führt auch die *Aufnahme durch die Lunge*. Dieselbe ist jedoch nur auf Dämpfe oder Gase beschränkt, da zerstäubte Flüssigkeiten nur bis in den Anfang des Bronchialbaumes gelangen und hier nur langsam resorbiert werden.

Aufnahme durch die Haut des Menschen findet weder für Flüssigkeiten noch in Salbenform applizierbare Substanzen, vielleicht auch nicht einmal für flüchtige Substanzen und Gase statt, vorausgesetzt, dass die Haut vollständig unversehrt ist und die applicierten Substanzen ganz indifferent sind. Eine Resorption hat hingegen statt, wenn durch die angewandten Mittel oder ihre Vehikel eine chemische Veränderung, z. B. Lösung des Hautfettes, oder eine entzündliche Reizung der äusseren Decke herbeigeführt oder durch (wiederholte) Einreibung von Salben mechanisch eine Trennung der Continuität bewirkt wurde. In praxi sind diese Bedingungen sehr häufig realisiert, denn schon sehr geringe Veränderungen sind genügend. Die Resorption ist gewöhnlich nur eine sehr geringe, sodass man meist nur hoffen darf, auf unmittelbar unter der behandelten Hautstelle liegende

Gewebeteile damit einwirken zu können, nicht aber auf entferntere Organe. Bei Anwendung auf ausgedehnte Hautflächen haben indes insbesondere flüchtige Substanzen (Terpentin, Phenol u. s. w.) schwere Vergiftungen hervorgerufen.

Das Bedürfnis, neben dem oft unsicheren und nicht immer einschlagbaren Aufnahmewege per os und anum einen zweiten von allgemeiner Anwendbarkeit zu besitzen, führte zu dem Vorschlage, die Epidermis durch ein Blasenpflaster abzuheben und die Mittel auf die bloßgelegte Cutis einzureiben. Diese umständliche und schmerzhaft, sogenannte endermatische Methode ist nie allgemein üblich geworden und gegenwärtig durch die von A. Wood 1853 eingeführte *Einspritzung in das Unterhautzellgewebe, die hypodermatische oder subkutane Methode* gänzlich verdrängt. Die Aufnahme geschieht hier vornehmlich durch die Blutkapillaren, welche die Geweblücken umspinnen. Das Mittel muss daher zuerst eine Zwischenwand passieren, und tritt darum in das Blut nicht auf einmal, sondern allmählich ein. Die Wirkung ist deshalb nicht ganz so stark und ganz so schroff wie bei der intravenösen Injektion, aber doch viel stärker, rascher und sicherer als bei der Darmaufsaugung. Beeinträchtigt wird ihre Anwendung durch den Umstand, dass weder die Substanz selbst, noch das Lösungsmittel örtlich reizen und die angewandte Flüssigkeitsmenge gewöhnlich nur klein (1—2 ccm) sein darf, wenn nicht Erwärmung der Injektionsflüssigkeit auf Körpertemperatur und Massage vorgenommen wird. Sie eignet sich also im allgemeinen nur für reizlose, stark wirkende, in Wasser leicht lösliche Stoffe.

4. Individuelle Verhältnisse. *Alter und Geschlecht* beeinflussen zunächst die Arzneiwirkung durch das verschiedene Körpergewicht. Nach vielfachen Erfahrungen braucht man von der zur Erzielung einer bestimmten Wirkung für einen männlichen Erwachsenen von 25—60 Jahren nötigen Dosis für einen Greis und ebenso für eine Frau nur $\frac{1}{3}$ bis $\frac{2}{3}$, für ein 10jähriges Kind $\frac{1}{2}$, bei 5 Jahren $\frac{1}{3}$, mit 1 Jahre $\frac{1}{10}$, mit $\frac{1}{2}$ Jahr $\frac{1}{20}$ und mit einem Monat $\frac{1}{40}$. Im übrigen ist zu beachten, dass Säuglinge und zum Teil auch Greise gegen viele sonst per os gut ertragbare Mittel sehr empfindlich sind, wie sie ja auch gegen geringfügige Veränderungen der Nahrung oft mit bedrohlichem Erbrechen und Durchfall reagieren. Männer sind gewöhnlich gegen die meisten Narcotica sehr resistent, weil sie bereits an eines derselben, den Alkohol, gewöhnt sind. Bei Frauen erfordern die Zeiten der Menstruation, Gravidität und Laktation besondere Rücksichtnahme bei vielen Arzneimitteln.

Idiosynkrasie nennt man die aufsergewöhnliche Reaktion einzelner, sonst ganz normaler Personen gegen manche Nahrungs- oder Arzneimittel. Hierher gehören die Nesselausschläge nach Aufnahme von Erdbeeren, Krebsen, Morphin, Chinin; die Aufregung und Nausea nach Morphin, die Temperatursteigerung nach Chinin und vieles andere. Eine Erklärung derselben ist vorläufig nicht zu geben.

Krankheiten vermögen die Wirkung eines Arzneimittels zu beeinflussen zunächst durch die Veränderung der Resorptions- oder Ausscheidungsorgane. Kreislaufstörungen verzögern die Resorption der Arzneimittel aus Magen und Unterhautzellgewebe oft ganz erheblich; Erkrankungen der Niere hingegen lassen durch Hemmung der Ausscheidung leicht Kumulierung eintreten. Des weiteren zeigen sich die Folgen einer Arzneiwirkung an kranken Organen oft viel stärker als an gesunden. Es sei erinnert an die starke Wirkung von Bromkalium, Kampfer und Chinin bei Nervosität beziehungsweise Herzschwäche und Fieber im Gegensatz zur geringen bei Gesunden. Solche Beispiele haben früher vielfach die Meinung erweckt, dass die Wirkung der Arzneimittel bei Gesunden und Kranken ganz verschieden sei. Wie man sieht, handelt es sich aber hier nicht um qualitative, sondern nur um quantitative Unterschiede und zwar nicht der Wirkungen in der strengen Bedeutung des Wortes, sondern der Folgen, die unter den in gesunden und kranken Organismen bestehenden veränderten Bedingungen leicht verschieden gestaltet oder völlig kompensiert sein können.

IV. Anwendung der Arzneimittel in Krankheiten. Rationelle und empirische Pharmakotherapie.

Die Richtungen, nach denen die Anwendung geschehen kann, nennt man Indikationen. Die erste ist die *Indicatio causalis*. Sie ist erfüllt, wenn es gelingt, die Krankheitsursache, z. B. den Infektionsstoff oder ein Gift aus dem Organismus zu entfernen nach dem Satze „cessante causa cessat effectus“.

Kann auf die Krankheitsursache nicht eingewirkt werden oder kommt man zu spät, indem dieselbe bereits krankhafte Veränderungen in gewissen Organen erzeugt hat, so sucht man diese zu beseitigen, man genügt dann *der Indicatio morbi*. Mittel, welche die *Indicatio causalis* oder *morbi* erfüllen, nennt man „*Specifica*“.

Gelingt es auch nicht, die krankhaften Veränderungen zu beseitigen, so bleibt noch als drittes die *Indicatio symptomtica*, das ist die Bekämpfung der Folgen dieser Veränderungen, besonders der nach

aufsen sich geltend machenden, der Symptome. Durch die „Symptomata“ sucht man besonders quälende oder die Kräfte aufreibende Symptome zu beseitigen, um die Kranken unter günstige Bedingungen zu versetzen und so indirekt die Genesung zu fördern oder, wenn diese nicht erreichbar, den Exitus letalis zu einem möglichst milden zu gestalten. Nicht jedes Symptom aber darf urteilslos bekämpft werden. Manche von ihnen haben die Bedeutung von Schutz- und Abwehrmaassregeln für den Organismus. Ein Husten ist oft notwendig zur Expektoration des Bronchialsekretes und darf durch Morphin bei Gefahr der Erstickung nicht unterdrückt werden. Ein Durchfall begünstigt die Entfernung schädlicher Ingesta und soll daher eher befördert als gehemmt werden.

Die Behandlung der Krankheiten mit Auswahl der Arzneimittel nach wissenschaftlichen Grundsätzen und mit Einblick in die dabei sich abspielenden Vorgänge nennt man *rationelle Pharmakotherapie*. Das gegenwärtig ihr zugängliche Gebiet ist hauptsächlich die symptomatische Behandlung. So erspriessliches aber auch hiermit geleistet werden kann, den Kern der ärztlichen Kunst umschliesst sie nicht, denn diese besteht nicht blofs im Lindern und Schonen, sondern im Heilen. Eine Heilung im strengen Sinne des Wortes aber ist nur möglich durch Beseitigung der Krankheitsursache und aller durch sie erzeugten Veränderungen, also durch Erfüllung der *Indicatio morbi* oder *causalis*. Um dies aber in rationeller Weise zu thun, ist nicht blofs die genaue Kenntnis der Veränderungen erforderlich, welche die Arzneimittel in den Zellen hervorrufen, sondern auch, was häufig übersehen wird, die Kenntnis der Veränderungen, welche die Krankheitsursache in den Zellen erzeugt hat. Dann erst könnte zur Auswahl eines Arzneimittels geschritten werden, das diesen krankhaften Veränderungen entgegen zu wirken die Aufgabe hätte. Diese Kenntnisse sind aber beim gegenwärtigen, unvollkommenen Zustande der Pathologie, Therapie und Arzneimittellehre zu erhalten unmöglich. Sie werden geschaffen werden. Die ärztliche Kunst aber kann diese Entwicklung nicht abwarten. Sie muss handeln und sucht daher die Arzneimittel auch noch auf einem anderen Wege zu erhalten: durch die *empirische Pharmakotherapie*, d. h. die Beobachtung am Krankenbette. Es ist klar, dass dieser Weg nur ein unsicherer sein kann. Denn wird er auch vorurteilslos, frei von medicinisch-philosophischen Spekulationen, subjektiven Ansichten und Optimismus betreten, den Wert einer sicheren, naturwissenschaftlichen Beobachtung kann er nie gewinnen. Die Bedingungen und Complicationen, welche den Verlauf einer Krankheit im einzelnen Falle bestim-

men, sind viel zu zahlreich und ungenau bekannt, um überblickt oder gar einzeln ausgeschaltet werden zu können, ganz abgesehen davon, dass letzteres aus bekannten Gründen vollkommen nur im Tierexperimente sich erreichen lässt. Erfahrungen am Krankenbette können daher den Wert einer Thatsache erst dann beanspruchen, wenn sie über eine große Anzahl von Fällen sich erstrecken und von mehreren Beobachtern mit gleichem Resultat gemacht sind. Sie sind gewonnen und haben ähnlichen Wert wie viele Erfahrungen des täglichen Lebens, in Landwirtschaft, Gewerben, Kochkunst. Völlig gesichert werden sie erst durch die wissenschaftliche (experimentelle) Begründung, womit sie aber auch zugleich aufhören empirische Thatsachen zu sein.