

### 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, Cocaïn). 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 hauptsächliche 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 Gewebslücken 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 symptomatica*, das ist die Bekämpfung der Folgen dieser Veränderungen, besonders der nach