

ARZNEIMITTELLEHRE.

Einleitung.

I. Allgemeines.

Wohl wogt der Streit über den Werth sehr vieler als Arzneimittel genannten und gerühmten Stoffe, über die Art ihrer Wirkungsweise und über ihren Angriffspunkt im Organismus; aber geklärt hat sich das Urtheil über das, was wissenschaftliche Arzneimittellehre, was wissenschaftliche Forschung und Kritik auf diesem Gebiete zu nennen ist. Vorüber ist die Zeit, wo man aus naturphilosophischen Deductionen die Nützlichkeit eines Mittels bei einer bestimmten Krankheit glaubte a priori erweisen zu können. Die Empirie auf der einen, die unvoreingenommene, naturwissenschaftliche, experimentelle Untersuchung auf der anderen Seite und der sich anschliessende strenge Inductionsschluss sind als Erfordernisse einer wissenschaftlichen Arzneimittellehre allgemein anerkannt.

Um so sonderbarer wirkt die Thatsache, dass die Schlagwörter „Allopathie“ (Allöopathie) und „Homöopathie“ immer noch die Frage offen zu lassen scheinen, ob es denn wirklich nur eine einzige wissenschaftliche Lehre gebe.

Es möge deshalb hier festgestellt werden, dass es zwar homöopathische Aerzte und ein homöopathisches Dogma oder Vorstellen gibt, nicht aber eine naturwissenschaftliche homöopathische Arzneimittellehre, — und dies aus dem einfachen Grunde, weil sie nicht existiren kann.

Die aller Phrasen entkleideten letzten Principien der Homöopathie sind folgende zwei, von denen das erste selbstverständlich richtig ist und ebenso selbstverständlich auch von der wissenschaftlichen Arzneimittellehre, — der Allopathie — anerkannt wird, nämlich: ein Stoff kann auf eine erkrankte Stelle nur dann heilend einwirken, wenn er so beschaffen ist, dass jene Stelle von ihm überhaupt beeinflusst werden kann. Das andere Princip ist ebenso selbstverständlich widersinnig, unbrauchbar und nachweislich falsch, nämlich: gegen irgend ein krankhaftes Uebel ist derjenige Stoff in allerkleinsten Gaben das Heilmittel, der in grossen Gaben zwar nicht gerade jenes Uebel aber ein ihm ähnliches zu erzeugen vermag. Freilich erzeugt Chinin in grossen Gaben zuweilen Schüttelfrost und Fieber und heilt die Malariaerkrankung, die mit Schüttelfrost und Fieber verlaufen kann; aber es heilt auch Malarialarven, Neuralgien und kann doch keine Neuralgien verursachen; überdies bewirken Salicylsäure und Antipyrin viel öfter als Chinin Schüttelfrost und Fieber und sind gegen Malariafieber ohne heilende Kraft. Was aber die homöopathischen allerkleinsten Gaben anbetrifft, so muss Chinin, wenn es heilend wirken soll, in jenen grossen, gelegentlich febrilerzeugenden Gaben gegeben werden — und das wissen auch die Homöopathen und geben Chinin allopathisch gegen Malaria.

Aber dies sind ja praktische Fragen: im wissenschaftlichen Sinne ist unter „Wirkung“ nicht die Heilkraft gegen Krankheiten, sondern der chemische Vorgang an bestimmten Zellen u. s. w. und die hierdurch bedingte Aenderung der Function dieser Zelle u. s. w. zu verstehen. Das sind also chemische Reactionen an Stellen mit electiver chemischer Affinität für das eingebrachte Mittel. Nehmen wir nun an, eine bestimmte Gewichtsmenge eines Stoffes sei erforderlich zur Entfaltung einer eben erkennbaren Wirkung: was kann es für einen Sinn haben, „studiren“ zu wollen, welches die Wirkung millionenfacher Verminderung dieser Menge sei?

Hier hört Beobachtung, Messen, wissenschaftliches Denken auf: daher ist eine beobachtende und inductiv schliessende, d. h. eine wissenschaftliche Arzneimittellehre der Homöopathie unmöglich. Man identificire aber nur nicht Kleinheit der Arzneigaben mit Homöopathie. Es gibt Stoffe, die in unvorstellbar kleinen Mengen die heftigsten Wirkungen entfalten (z. B. Toxine); die stoffliche Menge einer Immunisierungseinheit im Diphtherieserum ist unvorstellbar klein, aber ihre Wirksamkeit ist nachweisbar und messbar. Die Wirkungen der homöopathischen Arzneigaben sind aber nicht nachweisbar, nicht messbar. Eine Wissenschaft von den nicht nachweisbaren und nicht messbaren Wirkungen, die ihre Mittel am gesunden Organismus entfalten, kann die Homöopathie begreiflicher Weise sich erlassen.

Die wissenschaftliche Arzneimittellehre nimmt die oft rein empirisch in Aufnahme gekommenen Mittel (und hierzu gehören manche unserer segensreichsten, wie Chinarinde gegen Malaria, Quecksilber und Jod gegen Lues), die sie dann meist von einer geläuterten, rationellen Empirie an Patienten klinisch geprüft und in ihren Resultaten statistisch sicher gewürdigt vorfindet, zum Objecte ihrer Bearbeitung. Zwar lässt sich über das Wie der Wirkung und über den physiologischen Ort der Einwirkung auch am Patienten einiges, wenigstens annähernd sicher ermitteln. Aber die systematische, wirklich wissenschaftliche Ermittlung der Wirkungsweise, zumal des Angriffspunktes, d. h. des beeinflussten physiologischen Elementarapparates, kann nur vermittelst des Versuchs gelingen. Manches lässt sich schon am gesunden, unverletzten Organismus, also auch am Menschen feststellen; meistens wird der analysirende Thierversuch nothwendig, — und so stellt sich die experimentelle Pharmakologie als ein Schwestergebiet der Physiologie dar. So wird es möglich, in wirklich naturwissenschaftlicher, objectiver, messender, exacter Weise die Wirkungen der Mittel zu studiren und zu analysiren. Oft genug aber geht die Schicksalsgeschichte eines Mittels den umgekehrten Weg: ein Stoff wird erst experimentell pharmakologisch untersucht und wegen seiner physiologischen Wirkungsweise einer klinischen Prüfung auf seine Brauchbarkeit unterzogen. Zuweilen war es Zufall, der jenen Stoff in die Hände des Pharmakologen fallen liess; ein anderer Stoff wurde seiner chemischen Natur, z. B. ein synthetischer organischer Stoff seiner Constitution wegen für beachtenswerth gehalten; ein ander Mal stellte man auf Grund von Analogieschlüssen erst einen Körper von bestimmter Constitution planmässig dar, um eine gewünschte Wirksamkeit zu erreichen, — was mehrfach von Erfolg gekrönt worden ist.

Aber die Entscheidung, ob und unter welchen Umständen ein Mittel Arzneimittel, Heilmittel ist, gebührt einzig der klinischen Feststellung, der rationell geübten Empirie.

Diese Betrachtungen führen uns auch sogleich zur Frage, welches Eintheilungsprincip bei der Bearbeitung der Materie für ein Lehrbuch der Arzneimittellehre walten soll. Es kommt hierbei wesentlich darauf an, für welchen Leserkreis das Buch geschrieben wird. Wir wollen, dass das unserige ein praktisches Lehrbuch für den die Klinik besuchenden Mediciner, für den angehenden Arzt sei. Hierfür hat es sich als zweckmässig herausgestellt, die Arzneimittel nach den Indicationen einzutheilen, welche der gestellten Diagnose entsprechend erfüllt werden sollen. Wenn der Kliniker sagt, in diesem oder in jenem Falle wollen wir diuretisch, abführend, antipyretisch, tonisirend u. s. w. verfahren, so muss der junge Mediciner ein Buch haben, in dem er nachschlagen kann, welche Mittel und unter welchen Verhältnissen sie erfahrungsgemäss hierfür zulässig sind. Dabei soll er soweit als nöthig

auch erfahren, welche sonstigen therapeutischen und welche physiologischen oder toxischen Wirkungen die betreffende Substanz auf den Körper ausüben kann. In einzelnen Fällen wird er sich überzeugen können, dass die physiologischen und toxischen Wirkungen, welche nur graduell verschieden sind, mit der therapeutischen zusammenfallen, in anderen Fällen wird er diesen Zusammenhang wegen Unzulänglichkeit unseres Wissens noch vermissen.

Es entsprechen, bis zu einer gewissen Grenze, in sich die Indicationen durchaus dem, was über die physiologischen Wirkungen zu ermitteln wäre, und wenn die physiologischen Wirkungen der Mittel vollkommen erforscht und namentlich die Indicationen allenthalben klar formulirbar wären, so würde die Eintheilung nach Indicationen zusammenfallen mit der Eintheilung nach physiologischen Wirkungen. Diese letzteren hätte der Physiologe ermittelt, und sie würden dem Kliniker ohne Weiteres die Möglichkeit liefern, die gestellten Indicationen zu erfüllen. Die Erstrebung dieses Zieles ist das Gegenstück zu dem Gedanken, die klinische Pathologie zu einer klinischen Physiologie auszubilden. Vorläufig ist aber die Eintheilung unseres Lehrstoffes nach den physiologischen Wirkungen für den Lernenden unbequem; geradezu verwirrend aber wäre die nur für Fachpharmakologen brauchbare Eintheilung nach toxikologisch-pharmakologischen Gesichtspunkten, d. h. nach Wirkungen, von deren Existenz der Leser erst durch das Studium des Buches Kenntniss erhalten soll.

Während wir bisher nur die Wirkungen der Mittel für die Anordnung des Lehrstoffes ins Auge fassten, die Substanz des Mittels selbst aber unberücksichtigt liessen, haben einige Autoren die Arzneimittel nach ihrer chemischen, physikalischen, naturhistorischen Bedeutung und Abstammung zusammengestellt, andere sie in einfach alphabetischer Reihenfolge abgehandelt. Ein solches Verfahren ist für gewisse Zwecke ganz passend; für unser Lehrbuch aber halten wir am therapeutischen Eintheilungsprincip fest; hierbei sind freilich manche kleine Wiederholungen und Zurückverweisungen unvermeidlich, da sehr viele Mittel mehreren therapeutischen Indicationen genügen — (von widersprechenden Auffassungen der Autoren ganz zu schweigen, die die Unterbringung einer Substanz hier wie bei jedem biologischen Eintheilungsprincip oft willkürlich werden erscheinen lassen).

II. Die Verwerthung der Arzneimittel und die verschiedenen Arten der Arzneiwirkungen.

Manche Substanzen wirken nur **physikalisch**: das Heftpflaster, weil es klebt; Penghawar Yambi, weil es wegen seiner filzigen Be-

schaffenheit die Gerinnung des Blutes beschleunigt (Oberflächenwirkung) und so Blutungen zum Stehen bringt. Hier wirken nicht eigentlich die Stoffe als solche auf den Patienten, und eine tiefere Beziehung zwischen der angewandten Substanz und dem Leibe des Kranken findet nicht statt; übrigens werden sie naturgemäss nur von Oberflächen her (auch Magen-Darm-Oberfläche u. s. w.) angewandt werden können. Alle anderen Wirkungen von Arzneimitteln sind **chemische**.

Man hat ferner zu unterscheiden: **unmittelbare** und **mittelbare**.

Eine besondere Kategorie wird durch Mittel dargestellt, welche z. B. auf die Haut aufgetragen die Krätze zu heilen vermögen. Hier ist es nicht sowohl die Wirkung des Mittels auf den krätzkranken Menschen, als vielmehr die tödtende Einwirkung auf die Krätzmilben, welche diese Stoffe zu Heilmitteln macht. Ebenso ist die Wirkung der gegen die Eingeweidewürmer gerichteten Mittel, obwohl sie den Patienten heilen, doch keine auf den Patienten selber ausgeübte; und wenn gelegentlich doch das körperliche Befinden des Kranken durch solch ein innerlich gereichtes, wurmwidriges Mittel unmittelbar beeinflusst wird, so sehen wir darin eine unerwünschte Dreingabe.

Sollte es sich thatsächlich herausstellen, dass die Heilwirkung des Chinins bei Sumpffiebern nur darauf beruhe, dass es das Malariaplasmodium im Menschen tödtet, schwächt oder unfähig zur Vermehrung macht, so hätte das Chinin eine unmittelbare Wirkung auf den Parasiten, dagegen auf den Menschen eine mittelbare, und nur das Ohrensausen und der Chininrausch wären die unmittelbaren, aber unerwünschten Wirkungen. Falls dagegen der innere Vorgang jener Heilwirkung dahin aufgeklärt werden sollte, dass das Chinin zunächst das menschliche Protoplasma oder die Körperflüssigkeiten selber, als einen bis dahin günstigen Nährboden des Malariaplasmodiums, verändert und aus ihnen einen für den Parasiten ungünstigen Nährboden macht oder die Erzeugung parasiticider Stoffe seitens des Organismus steigert, — so würde diese Wirkung als eine unmittelbar auf den Menschen gerichtete zu bezeichnen sein.

Dagegen gibt es eine grosse Zahl von Arzneiwirkungen, bei denen eine unmittelbare Wechselbeziehung zwischen dem Mittel und dem menschlichen Organismus sichergestellt ist.

Diese „Wirkungen“ im engeren Sinne können nun geschieden werden erstens in örtliche, d. h. solche, welche nur am Orte der Anwendung, nur an dem Körpertheile zu Stande kommen, auf welchen die Substanz applicirt worden ist, — und zweitens in allgemeine oder resorptive Wirkungen, d. h. solche, welche sich erst entwickeln, nach-

dem der betreffende Stoff in die kreisenden Säfte unseres Organismus aufgenommen ist.

Auch bei den örtlichen Wirkungen — und ebenso bei den resorptiven — hat man die unmittelbare Wirkung, welche eine chemisch-moleculare Aenderung (oft unbekannter Art) ist, begrifflich zu scheiden von der erst wieder von dieser abhängigen Aenderung der Function des getroffenen physiologischen Apparats und den wieder von dieser Functionsänderung abhängigen weiteren Vorgängen, z.B. Beeinflussung der Blutströmung, Secretionen, nachfolgender Entzündung u. s. w. Die von der chemischen Einwirkung zunächst abhängigen Functionsänderungen werden auch als „specificisch-physiologische Wirkungen“ bezeichnet. Als Beispiele von localen specificisch-physiologischen Wirkungen können dienen: die Wirkungen von Atropin, Eserin u. s. w. auf Pupille oder Accommodation bei Einträufung in das Auge; die örtliche Gefühllosigkeit nach Einwirkung von Cocaïnlösungen; die Röthung nach Berührung mit scharfen Stoffen; die starke Speichelsecretion nach dem Kauen von Gewürzen u. s. w. Solche locale Wirkungen sind zuweilen — wie das zuletzt erwähnte Speicheln — reflectorisch, also wieder mittelbar, in anderen Fällen — wie die Pupillenerweiterung nach Atropin — unmittelbar bedingt: im ersteren Falle bleiben — im Thierversuche — die Wirkungen nach Durchschneidung der centripetalen Nerven der betreffenden Stelle aus; im zweiten Falle treten sie auch dann ein.

Auch die Wirkung intravenöser Einspritzung von Lösungen, um local auf das Blut und was in ihm ist zu wirken — z. B. Chininlösung gegen die Malariaplasmodien —, gehört hierher.

Wie entstehen die sog. specificisch-physiologischen Wirkungen — gleichviel ob resorptiv oder nach localer Application?

Wie in den verschiedenen Elementarapparaten des Organismus verschiedene Functionen und Lebensverrichtungen ablaufen, so sind auch die chemischen Umsetzungen und das Umsatzmaterial verschieden. Dies Umsatzmaterial hat in seinen Molekeln chemische Affinitäten, die nicht nur beispielsweise in einer Ganglienzelle andere als in einer Drüsenzelle und in einer Nervenendigung sind, sondern auch in den Ganglienzellen verschiedener Function sind sie ungleich und sie sind auch beispielsweise in der motorischen (intramusculären) Nervenendigung verschieden von denen im sensiblen oder secretorischen Nerven. Nur so erklärt sich das elective Verhalten zwischen einem bestimmten Stoffe, z. B. Curare, und bestimmten Nervenendigungen (motorischen in quergestreiften Muskeln), während der Stoff an anderen, chemisch jenen sehr ähnlichen Aggregaten, z. B. der secretorischen und sensiblen

Nerven vorüberfließt, ohne angezogen und gebunden zu werden — und ohne sie daher in ihrer Function zu beeinflussen.

Ein anderes Beispiel für das Elective in der Festhaltung von Stoffen ist die Affinität des Jods zum Material der Schilddrüse. Ja es dürfte genügen, an die histologische Färbetechnik zu erinnern, um die Verschiedenheit der Affinitäten und damit die mannichfache Auswahl zu veranschaulichen, die die einzelnen Gifte unter den physiologischen Apparaten und diese unter jenen treffen. So kann man auch die grosse Empfindlichkeit der Kinder gegen narkotische Substanzen und ihre unverhältnissmässig geringe Empfindlichkeit gegen Arsenik und Quecksilber — im Vergleiche zu Erwachsenen — begreifen. Denn selbstverständlich müssen die Moleküle in den Aggregaten der Zellen bei dem in der Entwicklung und im Wachsthum begriffenen Kinde chemische Unterschiede im Vergleiche zu denen des fertigen Erwachsenen darbieten. Eine besonders scharf ausgeprägte Election werden wir bei den Antitoxinen (z. B. bei Tetanus) kennen lernen. Das Herantreten des Arzneistoffes an die Substanz bestimmter physiologischer Apparate bedingt, wie wir sahen, eine Aenderung der Function, und diese wieder secundäre, andere Functionsänderungen.

So kann eine Verstärkung der Athembewegungen oder das Auftreten von Krämpfen in dem einen Falle primäre, im anderen Falle secundäre Wirkung sein. Ebenso nämlich wie beim Warmblüter jede Erstickung und jede Verblutung oder sonstige plötzliche Unterbrechung der Blutcirculation Athemnoth und Krämpfe verursacht, — ebenso muss selbstverständlich jeder Stoff, welcher den innern Gaswechsel stört oder den Blutumlauf irgendwie, z. B. durch Herzlähmung, zum Stillstande bringt, ebenfalls — aber mittelbar — Athemnoth und Krämpfe veranlassen: secundäre Wirkung des Stoffes. Dagegen gibt es Substanzen (wie Strychnin u. a.), welche unabhängig von jeder Beeinträchtigung der Circulation und des Gaswechsels Krämpfe erzeugen, sobald sie z. B. das Rückenmark oder andere Theile des Nervensystems treffen: primäre Wirkung. Diese primäre Wirkung sieht man bei vielen Stoffen qualitativ gleichartig auftreten, gleichviel ob man das betreffende Mittel durch Resorption, mit dem Blute, zur Wirkungsstelle gelangen lässt, oder örtlich ebenda applicirt: Strychnin verursacht die gleichen Krämpfe bei localer Application auf das freigelegte Rückenmark des entbluteten Frosches, wie nach subcutaner Injection am unverletzten Thiere; bei innerlicher Atropinvergiftung erweitern sich die Pupillen ebenso, wie nach Einträufung einer Atropinlösung ins Auge u. s. w. Aber doch zeigen sich hierbei einige Besonderheiten: so bleibt bei localer Anwendung die Wirkung auf den Ort der Anwendung be-

schränkt; dies versteht sich von selber, so lange am Orte der Application keine Resorption oder Weiterverbreitung statthat: nun bleibt ja aber freilich ein Stoff — z. B. Atropin im Auge oder Cocaïn an der behandelten Schleimhautstelle — nicht am Applicationsorte liegen; vielmehr diffundirt er, wird allmählich resorbirt (und hierauf beruht das schliessliche Verschwinden derartiger localer Wirkungen) und gelangt, durch das Gesamtblut verdünnt, zu allen Körpertheilen und Geweben, aber für gewöhnlich in so minimaler Concentration und für jede einzelne Körperstelle, Zelle, Nervenfasern u. s. w. in so verschwindenden Quantitäten, dass keine Wirkung statthat. Nur bei übermässig reichlicher localer Application kann es auch zu starken resorptiven Erscheinungen kommen. Eine andere Besonderheit der localen Einwirkung ist die relative Stärke der Einwirkungen kleiner Mengen gegenüber den Symptomen der resorptiven Einwirkung anscheinend grosser Gaben: Ein Tropfen Wasser, welcher ein halbes Milligramm Atropinsalz gelöst enthält, erzeugt, ins Auge geträufelt, eine Wirkung, wie sie an diesem Auge nach resorptiver Einführung von Atropin in den Gesamtorganismus kaum zu erzielen ist, wenn man das Leben des betreffenden Menschen nicht gefährden will; begreiflicherweise: rechnen wir das Auge als z. B. $\frac{1}{6000}$ des ganzen Körpergewichts; soll bei einer resorptiven Vergiftung $\frac{1}{2}$ mg in jedes Auge gelangen, so müsste sich im ganzen Körper das 6000fache, d. h. 3 g Atropin bewegen; — aber schon $\frac{1}{10}$ g ist als lebensgefährliche Gabe zu bezeichnen.

Bezüglich der physiologischen Wirkung vieler Mittel leuchtet es ohne Weiteres ein, dass sie ihrer inneren Natur nach — d. h. in ihrer letzten, innersten Angriffsweise — eine chemische sei: die nützliche Wirkung des doppeltkohlensauren Natrons bei Ueberschuss, die Wirkung einer verdünnten HCl-Lösung bei Mangel an Magensäure sind evident chemischer Art; das Gleiche gilt von der styptischen (blutstillenden) Wirkung des Eisenchlorids und ebenso betreffs einer Reihe von Stoffwechseländerungen, die durch Arzneimittel (und Gifte) zu erzielen sind. Aber nicht bloss bei derartigen, durchsichtigen Vorgängen, sondern auch bei allen physiologischen Wirkungen sind wir, wie bereits betont, durch die vorliegenden wissenschaftlichen Thatsachen genöthigt, als letzte Angriffsweise der Mittel und als Wesen der Giftwirkungen chemische Vorgänge einschliesslich solcher molecularen Vorgänge zu beschuldigen, welche das Grenzgebiet der Chemie und der Physik ausmachen, wie Quellung, Diffusion, Gerinnung u. s. w. Danach beruhen jene Wirkungen auf der Aenderung eben jener feinsten — chemischen und molecularen — Vorgänge, auf welchen das beruht, was wir „das Leben“ nennen.

Wie wir übrigens sehen werden, ist bei der resorptiven Wirkung von Stoffen der Nachweis einer chemischen Aenderung in den betroffenen Zellen mehrfach bereits geglückt. Meistens aber ist an den Gewebs-elementen, selbst bei tödtlich gewordener Vergiftung, die ändernde Einwirkung weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwie zu erkennen; ja, wenn wir von dem chemischen Nachweise der in den Organen etwa noch auffindbaren Mengen des Mittels absehen, ist meistens auch in chemischer Beziehung für unsere Methoden eine Veränderung nicht nachweisbar; sollen wir uns dadurch abhalten lassen, moleculare, chemische Aenderungen in jener Zelle, Faser u. s. w. anzunehmen? Haben wir doch oft auch schon ausser dem Fehlen der Lebensäusserungen (Bewegung, Vermehrung u. s. w.) keine Hilfsmittel, um an einer Zelle u. s. w. erkennen zu können, ob sie todt ist oder lebt; — und welch fundamentale moleculare, chemische Aenderung muss beim Uebergange vom Leben zum Tode stattgefunden haben!

In der Pharmakologie sind wir daher häufig, ja sogar meistentheils darauf beschränkt, die Wirkungen der Mittel ausschliesslich aus den Aenderungen der Lebensäusserungen zu erkennen, und dies hat zu der nicht ganz eindeutigen Ausdrucksweise der pharmakologischen Literatur geführt, nach welcher dem Lernenden die Aenderung dieser Lebensäusserungen als das innere Wesen der Wirkungen erscheinen könnte. Wenn irgend eine Function unter dem Einflusse eines Mittels zunimmt, wird z. B. gemeiniglich von „Erregung“ oder „Steigerung der Erregbarkeit“ gesprochen, und bei Verminderung einer Function von „Lähmung“ oder „Schwächung“. So lange von physiologischen Elementarapparaten (einzelnen Zellen, Nervenendigungen u. s. w.) die Rede ist, wird kaum ein Missverständniss entstehen. „Das Curare lähmt die Endigungen der motorischen Nerven“ oder „Physostigmin erregt die motorischen Nervenendigungen im Sphincter iridis“ darf man gelten lassen. Ein Missverständniss ist für den Lernenden aber fast unvermeidlich, wenn diese Ausdrücke auf complicirtere physiologische Apparate des Organismus und unerforschte physiologische Functionen angewandt werden. Einige Beispiele mögen dies zeigen und zur Verhütung unrichtiger schematischer Auffassungen das Ihrige beitragen:

Atropin lässt beim Menschen die Frequenz des Herzschlages auf das Doppelte gehen; so lange man die hemmende Wirkung des Vagus auf das Herz noch nicht kannte und auch nicht wusste, dass nach Atropin-einwirkung der hemmende Einfluss des Vagus auf den Herzschlag zunächst erloschen ist, bezeichnete man die Wirkung des Atropins auf das Herz als eine „erregende“. Jetzt sagen wir: Atropin „lähmt“ die Vagus-endigungen, und deshalb folgt als secundäre Wirkung (wegen Fortfalls

der Vagushemmung) eine ebensolche Beschleunigung des Herzschlages wie nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung.

Bei der inneren Complicirtheit der Function selbst der einfachsten Centralapparate mit ihren Hemmungen, physiologischen Widerständen, Regulatoren, Cumulatoren, Acceleratoren u. s. w., und zumal bei der Unzulänglichkeit der Kenntniss von den elementaren Vorgängen im Centralnervensysteme, werden wir bei Zunahme irgend einer Function nicht ohne Weiteres übersehen können, ob die Quelle jener Function reichlicher fließt, oder ob nicht etwa neben spärlicher gewordenem Quellsprudel doch die Hemmungen und Schleusen noch um so viel mehr geschwächt sind, dass nach aussen hin die Function reichlicher in die Erscheinung tritt.

Wer den Schlaf als ein durch Ermüdung bedingtes, einfaches Aufhören von Erregungen betrachtet, wird bei Schlafmitteln von rein lähmender Wirkung auf die Hirnrinde sprechen mögen; wem dagegen der Schlaf als Folge des siegreichen Ueberwiegens einer z. B. im Mittel- oder Hinterhirn gelegenen activen Sperrvorrichtung erscheint, wird die Worte anders wählen.

Ganz besonders glauben wir an dieser Stelle die Auffassung als willkürlich zurückweisen zu sollen, als ob eine physiologische Function, zumal im Nervensysteme, nur vermehrt oder vermindert, nicht aber qualitativ verändert werden könnte. Die physiologischen Verrichtungen unseres Organismus sind der Qualität nach so mannichfach, dass die Möglichkeiten ihrer Veränderung der Qualität nach ebenfalls sehr zahlreich sein dürften. Vom Kaffee, Alkohol, Opium u. s. w., in bestimmten Gabengrößen, wird — der Lehre nach — das Grosshirn „erregt“. Aber wie verschieden sind diese Wirkungen! Sicherlich werden nicht nur andere Abschnitte und Zellen von dem einen Mittel im Vergleich zum anderen getroffen, sondern höchstwahrscheinlicherweise ist auch die Wirkung qualitativ eine andere.

„Lähmung“ und „Erregung“ dürfen selbst an physiologischen Elementarapparaten nicht in dem Verhältniss von plus und minus aufgefasst werden. Jenes bedeutet Abnahme der Erregbarkeit, dieses bezeichnet stärkere Ausnutzung einer vorhandenen, aber vielleicht durch das Mittel verminderten, vielleicht auch gesteigerten Erregbarkeit.

Wir sahen, dass wir in vielen Fällen nicht im Stande sind, das chemische Substrat der beobachteten physiologischen Wirkungen anzugeben, und dass man sich dann darauf beschränken müsse, die Aenderung der Lebensäusserungen als Wirkung des Mittels vorzuführen. In der Auffassung, dass es sich auch hier um eine chemische und mole-

culare Beeinflussung des thierischen (resp. menschlichen) Protoplasmas handelt, wird man durch die gröbereren Protoplasmawirkungen einiger Substanzen bestärkt, die neben diesen auch noch physiologische Wirkungen ohne nachweisbare chemische Aenderungen der betroffenen Gewebelemente entfalten. So erzeugen mittlere Gaben von Caffëin an Thieren neben gewissen Wirkungen auf das Nervensystem, für welche palpable chemische Veränderungen als Ursache nicht ermittelt sind, eine Erstarrung der Musculatur, eine echte Todtenstarre des sonst (wenigstens vorläufig) weiterlebenden Thieres. Eine minder starke, nach einiger Zeit unter vollständiger Lösung rückbildbare Erstarrung zeigt sich bei kleineren Gaben. Geringe Mengen von Caffëin also, die mit dem Blute (oder auch direct) zum Muskel gelangen, wirken hier wie ein gerinnungserregendes Ferment; und vielleicht möchten die bei Caffëineinwirkung auftretenden Erregungs- und Lähmungserscheinungen des Centralnervensystems auf einer ähnlichen, obschon nicht sichtbaren, chemischen Beeinflussung der Nervenzellsubstanz beruhen. Ein anderes Beispiel eines solchen Indiciums ist die Thatsache, dass Aenderungen der fermentativen Fähigkeit und Thätigkeit von Organen unter dem Einfluss von Giften (z. B. der Leber durch Phosphor) bekannt sind.

Die chemische Bindung zwischen dem Moleküle der einwirkenden Substanz und dem des Protoplasmas ist offenbar meistens nur eine sehr lockere, und die molecularen Aenderungen sind leicht ausgleichbare. Hierfür spricht das allmähliche — verschieden schnelle — Verklingen, Verschwinden der Wirkung (nichttödlicher Gaben) und der Umstand, dass gleichen Schrittes mit diesem Verklingen der Organismus sich der eingeführten Substanz entledigt, sei es, dass er sie irgendwie ausscheidet, sei es, dass er sie in seinen eigenen Geweben zerstört (oxydirt) oder in unwirksame Substanzen umwandelt.

Aber im Momente des Austritts des Moleküls der betreffenden Substanz aus seiner Berührung oder Verbindung mit dem Protoplasma ist an diesem zunächst der status quo ante nicht wieder hergestellt, so geringfügig und so schnell reparabel auch die zurückbleibende Lücke ist. Bei sehr intensiver einmaliger, besonders aber bei lange fortgesetzter häufiger Medication kann es auch zu länger dauernden oder sogar zu bleibenden Veränderungen (Nach- oder Folgewirkungen — gegenüber den eigentlichen oder ursprünglichen Wirkungen) kommen, welche man Kurerfolge nennt, wenn sie erwünscht — und chronische Intoxication, wenn sie eine unerwünschte Zugabe zum Heilerfolge sind.

Solche stärkere Ueberbleibsel arzneilicher oder giftiger Einwirkung

liefern oft sehr deutliche pathologisch-anatomische Zeichen theils primärer, theils secundärer Natur.

Wie bei anderen chemischen Vorgängen besteht auch bei den physiologischen Wirkungen der Mittel eine Proportionalität zwischen der eingeführten Menge (der „Gabe“ oder „Dosis“) und der Intensität der Wirkung. Selbst die heftigsten sog. „Gifte“ darf man ungestraft in sich einführen, sofern die Mengen nur klein genug sind — (was in diesem Maasse von den organisirten und sich innerhalb des menschlichen Organismus vermehrenden Krankheitsstoffen [sog. „Krankheitsgiften“] bekanntlich nicht gilt). Erst bei einer gewissen Gewichts- menge beginnt die Wirkung und nimmt bei steigender Gabe an Intensität und Dauer zu. Jedoch handelt es sich hierbei nicht um eine einfache Multiplication; nicht einmal entspricht einem Mehrfachen der Dosis eine stärkere Wirkung von sonst gleicher Qualität. Vielmehr zeigen sich bei Versuchen mit steigenden Gaben qualitativ neue, oft sogar anscheinend den früheren entgegengesetzte Wirkungen. So kann beispielsweise eine Substanz in kleinen Gaben belebend, in grösseren Mengen betäubend wirken. Deshalb sieht man sich genöthigt, für jede Substanz mehrere Wirkungsbilder, je nach der Grösse der Dosis, zu entwerfen und dabei die Ausdrücke „kleine“, „mittlere“ und „grosse“ Gaben zu gebrauchen, mit welchen Ausdrücken selbstverständlich nicht irgend welche absolute, sondern nur relative Gabengrössen gemeint sind: 30 mg sind vom Morphin eine sehr grosse, vom Chinin dagegen eine winzig kleine Gabe; 3 mg wieder bedeuten vom Morphin für einen Erwachsenen so gut wie nichts, während 3 mg Atropin eine sehr grosse Gabe sind. Von jeder Substanz gelten diejenigen Gaben uns noch als „klein“, welche nur eben deutlich ausgesprochene Wirkungen zeigen u. s. w. Aber nicht bloss von der Natur der Substanz hängt es ab, was als „kleine“ u. s. w. Gabe zu bezeichnen ist, sondern auch von dem Objecte der Einwirkung: Patient, Versuchsperson, Versuchsthier, Species, Rasse, Alter, Geschlecht. (Auf die praktisch so überaus wichtige Thatsache, dass Kinder gegen viele Narcotica so sehr empfindlich und gegen Arsenik und Quecksilber viel widerstandsfähiger als Erwachsene sind, ist weiter oben bereits hingewiesen worden.) Manche physiologische Zustände (Gravidität u. s. w.), Ernährungs- und Gesundheitszustand, Gewohnheiten und Lebensweise, Art und Stadium etwaiger Krankheit, Erkranktsein der das Mittel ausscheidenden oder umwandelnden Organe u. s. w., Heredität und Idiosynkrasie modificiren die Empfänglichkeit und das Wirkungsbild mannichfach und zwar nicht bloss in quantitativer Hinsicht, sondern auch qualitativ können die Wirkungen verschieden sein.

Die Wirkung einer einzelnen (nichttödlichen) Gabe ist, wie wir sahen, mehr oder weniger vorübergehend; sie nimmt — entsprechend ihrer Aufnahme in die Säfteströmung und ihrem Eintritt in die betreffenden Elementarapparate — zuerst zu, hält sich eine Zeit lang auf ihrer Höhe und nimmt dann ab. Auf der Höhe kann ihre Dauer verlängert werden, wenn rechtzeitig, d. h. einige Zeit vor dem Nachlassen der Wirkung, eine neue Dosis gereicht wird. Wird dagegen die neue Dosis so früh gereicht, dass ihre Wirkung sich schon zu einer Zeit voll entwickelt, da die frühere Gabe sich noch in starker Wirksamkeit befand, so kommt eine Summation der Wirkung zweier und mehr Gaben zu Stande, — es entsteht die Wirkung einer grösseren, eventuell einer doppelten, dreifachen u. s. w. Gabe. Je grösser die erste Dosis relativ war, um so grösser darf die Zwischenzeit bis zur zweiten Gabe sein, ohne die Summation zu unterbrechen. Fasst man für alle Substanzen beispielsweise „mittlere“ Gaben ins Auge, so sind diese Intervalle (wie eben auch sonst die Wirkungsdauer der einzelnen Gaben) für die verschiedenen Substanzen ungemein verschieden. Bei Stoffen, deren Wirkung sehr flüchtig ist (z. B. bei Amylnitrit), addiren sich die ursprünglichen Wirkungen zweier Gaben nur, wenn das Intervall nicht grösser als 5—10 Minuten ist — bei anderen darf es ein bis zwei oder drei Tage (Strychnin) oder noch länger (Digitalis) sein. Aehnliches gilt für die Summation der „Nachwirkungen“. Diese letztere Summation stellt die bereits erwähnte sog. chronische Wirkung (resp. chronische Vergiftung) dar.

Während man aus den Erfahrungen des täglichen Lebens und der ärztlichen Praxis eine derartige Summation der ursprünglichen Wirkungen wiederholter Gaben bei verschiedenen Mitteln und beim Alkohol-, Opium-, Tabakgenusse längst kannte und sich daran gewöhnt hatte, das tagtäglich sich einschiebende Intervall einer 7—8stündigen Nachtruhe von diesen Wirkungen nicht überdauert zu sehen, — während man also eine Summation von einem Tage zum nächsten sonst nirgends zu sehen bekam, so imponirte, im Gegensatze hierzu, bei dem Strychnin und der Digitalis die über einige resp. viele Tage hinweg sich erstreckende Summation so sehr, dass man für diese Summation — aber nur für diese — den Ausdruck „Cumulirung“, „Cumulation“ oder „cumulative Wirkung“ (d. h. Anhäufung) einführte. Ein Irrthum war es, wenn man einen principiellen Unterschied zwischen der „Cumulirung“ und der „Summirung“ aufgestellt hat — es ist nur ein gradueller Unterschied. Aber für die Praxis ist es wichtig, daran festzuhalten, dass man nach einer 8stündigen (Nacht-)Pause bei den meisten Substanzen die Berechnung der zulässigen Dosen von

Neuem beginnen darf, ohne mehr die vor jener Pause dargereichten Arzneimengen in die Rechnung einzustellen, während dieses bei den „cumulirenden“ Stoffen — Digitalis, Strychnin — ein grosser Fehler wäre.

Aber auch bei Morphin, Alkohol und Tabak, deren ursprüngliche, acute Wirkungen nur kurze Summationsintervalle haben, kommt es im Falle chronischen Missbrauchs zu einer Summation der Nachwirkungen über grosse Zeiträume hinweg — Monate, Jahre — also ebenfalls zu einer „Cumulirung“. (Chronische Intoxication.)

Eine mit Unrecht oft als das Gegentheil der Cumulation angesehene Erscheinung ist die Gewöhnung an ein bestimmtes Arzneimittel (Gift, betäubendes Genussmittel). Bis zu einer gewissen, ziemlich hohen, aber unüberschreitbaren Grenze findet eine ziemlich schnelle Anpassung des Organismus an (zumal betäubende) Substanzen statt. Dieselbe Gabe, welche in der ersten Zeit sehr stark wirkte, entfaltet später eine geringe Wirkung, — zur Erzielung gleich starker Wirkung muss zu grösseren Gaben gegriffen werden. Diese Anpassung geht mit der Zeit noch weiter, und indem sich im Organismus — zumal im Centralnervensysteme — eine bleibende physiologische Veränderung als Folgewirkung herausbildet, wird der ehemals fremde und selbst feindliche Stoff allmählich zum Lebenselemente, zum Bedürfnisse, zum physiologischen Reize: Gewohnheit wird zur anderen Natur. Diese letztere Verwöhnung und die zuerst erwähnte Gewöhnung zeigen sich zwar besonders auffallend bei Morphin, Alkohol und Nicotin — sie finden aber auch mehr oder weniger bei wenn nicht allen Substanzen, so jedenfalls doch bei Strychnin und, wenn auch weniger, bei der Digitalis statt. Wenn sie hier früher übersehen wurden, so lag dies an Folgendem: um eine Gewöhnung an irgend einen Stoff zu statuiren, muss man beobachtet haben, dass ein Individuum auf eine bestimmte Dosis weniger stark reagirt als in früherer Zeit; selbstverständlich muss man aber nur diese Dosis — und nicht zu gleicher Zeit durch Summation auch noch reichliche Gaben der vorhergegangenen Zeit mit einwirken lassen. Wer sich daher davon überzeugen will, dass eine Gewöhnung an die Digitalis stattfindet, wird die zweite (entscheidende) Prüfung erst nach einem Intervalle von mindestens einer oder zweier Wochen vornehmen, so dass die Wirkung früherer Gaben sich zur beobachteten Wirkung nicht mehr addiren kann. Prüft man dagegen von einem Tage zum anderen, so überwiegt bei der Digitalis die Summation — die sog. Cumulirung — über die Gewöhnung, und die Wirkung nimmt von einem Tage zum anderen zu, während bei den gewöhnbaren Substanzen mit kürzeren Summationsintervallen die Wirkung

der gleichen Gabe von einem Tage zum anderen abnimmt. Dieser für die Praxis so in die Augen springende Gegensatz der beiden Kategorien hat nun zu dem bereits erwähnten Irrthume geführt, den inneren physiologischen Mechanismus der Cumulirung zu dem der Gewöhnung in ein Verhältniss wie plus und minus zu setzen — das eine das Gegentheil des anderen sein zu lassen —, während in Wahrheit die beiden Vorgänge an sich in gar keiner Beziehung zu einander stehen.

III. Immunität. Intermediärer Stoffwechsel.

Bei der Anwendung eines Arzneimittels, wie wir sie zur Erfüllung einer bestimmten klinischen Indication (s. folgenden Abschn.) vornehmen, müssen wir uns vor Augen halten, dass der Organismus aus sehr vielen differenten Zellen besteht, von denen jede im Princip ein eigenes Lebewesen darstellt. Die Wirkung eines Arzneimittels wird daher eine sehr mannichfaltige, je nach der Localisation, sein können, und die Erfüllung der gestellten Indication leider nur in den seltensten Fällen die einzige von einem Stoff hervorgerufene Wirkung bleiben. Vielmehr findet in den meisten Fällen eine ziemlich verschiedene Reaction seitens der einzelnen Organe statt, die je nachdem erwünscht oder unerwünscht ist. So kann z. B. die Einwirkung des Magensaftes auf eingeführte Stoffe uns dazu zwingen, von der sonst so bequemen Application per os auch da abzusehen, wo weder eine beabsichtigte directe Einwirkung auf das Blut, noch auch der Wunsch nach einer schnellen Resorption an und für sich eine andere Einverleibungsart erheischen. Da aber das Diphtherieantitoxin z. B. durch die Einwirkung von Pepsinsalzsäure seine spezifische Wirksamkeit verliert, so ist bei seiner Anwendung die subcutane Application nothwendig.

Andererseits ist uns diese Einwirkung des Organismus auf eingeführte Stoffe oft auch erwünscht. So in jenen Fällen, wo unter dem Einflusse des Organismus aus einer unwirksamen Verbindung erst ein wirksamer Körper entsteht, wie dies beim Colchicin der Fall zu sein scheint. Hierher können auch jene in den letzten Jahren beobachteten Fähigkeiten des Organismus gerechnet werden, durch die eine eigentliche Anpassung des Körpers, wie an pathologische Zustände so auch an eingeführte Gifte beobachtet wird. Namentlich scheinen Einrichtungen in weitem Umfange vorhanden zu sein, durch welche eine Unschädlichmachung von Giften, eine Entgiftung, herbeigeführt wird. Dies lässt sich z. B. für die Leber zeigen, deren entgiftende Fähigkeit dem Atropin gegenüber an solchen Hunden demonstrirt werden kann, bei denen die Leber durch eine Pfortader-Cava-(Eck'sche) Fistel ausgeschaltet ist.

Nur in den wenigsten Fällen freilich können wir den Vorgang der Entgiftung chemisch genügend verfolgen; die Beobachtung, dass die so eminent giftige Blausäure im Organismus durch Aufnahme eines Atomes S in die ungiftige Rhodanwasserstoffsäure übergeführt werden und dass durch Darreichung Schwefel leicht abgebender Körper die Wirkung einer mehrfach tödtlichen Dosis Blausäure aufgehoben werden kann, bietet einen relativ einfachen Fall dar, der auch im Reagenzglas nachgeahmt werden kann. Da auch aus Eiweisskörpern leicht giftige Nitrile abgespalten werden können und Rhodanverbindungen ein constantes Excret des menschlichen Organismus darstellen, scheint die Entgiftung ein normaler, constanter Vorgang im Thierkörper zu sein.

Von allen Entgiftungsvorgängen, die bisher im Organismus beobachtet worden sind, hat jedoch keiner eine solche theoretische und praktische Bedeutung, wie die beim Studium der Infectionskrankheiten entdeckte und neuerdings eingehend studirte Immunität. Mit einer in der Geschichte der Medicin ohnegleichen dastehenden Geschwindigkeit konnten hier aus dem Fortschritte theoretischer Erkenntnisse heraus in wenigen Jahren ungeahnte, unvergleichliche Erfolge theils schon erzielt, theils in nahe Aussicht gestellt werden.

Wie die Wirkung eines Mittels auf die verschiedenen Menschen eine verschiedene ist (Jodkali z. B. nur bei Einzelnen unangenehmen Jodismus erzeugt), so zeigen sich noch grössere Differenzen, wenn man verschiedene Species demselben Gift gegenüber beobachtet. So sind Affen gegen Atropin, Salamander gegen Curare, Hunde gegen Schlangengift, Igel gegen Canthariden auffallend giftfest. Eine ähnliche Giftfestigkeit findet sich auch bei manchen Thieren gegen die von Bacillen abgeschiedenen Toxine, wie auch bisweilen selbst gegen die lebenden Infectionserreger. So ist der Mensch immun gegen die lebenden Infectionserreger des Rauschbrandes, ebenso wie gegen dessen anderwärts toxische Stoffwechselproducte. Während dies als angeborene oder natürliche Immunität zu bezeichnen ist, ist eine andere Art als künstliche oder erworbene anzusehen, welche schon längst bei den nicht recidivirenden Infectionskrankheiten (Masern, Pocken, Scharlach) erkannt worden ist. Dieser in der Natur vorkommende Vorgang ist in der Art oft künstlich wiederholt worden, dass eine leichte Erkrankung absichtlich hervorgerufen wurde. Um die Erkrankung innerhalb leichter Grade zu halten, wurden die Infectionserreger in der mannigfachsten Art durch Anwendung physikalischer, chemischer oder auch biologischer Agentien abgeschwächt. Das älteste und seit langer Zeit mit durchschlagendem Erfolge angewendete Verfahren dieser Art der Immunisirung, die man als active Immunisirung zu bezeich-

nen pflegt, ist die sog. Impfung, welche ja darauf beruht, dass das Pockengift, wenn es bei der Passage durch den Körper des Rindes an Virulenz eingebüsst hat, beim Menschen auch nur eine leichte Erkrankung nach sich zieht, aber nach Ueberstehen der Krankheit eine ausreichende Immunität hinterlässt.

Gegenüber dieser Art der Immunisirung, bei welcher der zu schützende Organismus sich den immunisirenden Stoff selbst (activ) bereiten muss, war es ein epochemachender Fortschritt, als Behring und Ehrlich etc. die Entdeckung machten, dass in den Körpersäften und namentlich im Blutserum eines künstlich immunisirten Thieres ein Stoff vorhanden ist, der, auf ein frisches, giftempfindliches Thier übertragen, diese sofort immunisirt. So kann also durch eine Serumeinspritzung ohne Krankheit, d. h. ohne Mitwirkung des eigenen Organismus, eine („passive“) Immunität veranlasst werden.

Worauf die active Immunität beruht, ist vielfach untersucht worden. Während Buchner auf die Alexine den Hauptwerth legt, die man am besten als eiweisslösende Fermente bezeichnen könnte, sieht Metschnikoff in den Phagocyten (weissen Blutkörperchen) die Hauptträger der Wirkung. Für die passive Immunisirung müssen wir in den Antitoxinen die specifischen Träger der Wirkung sehen, die, gleichviel ob im Organismus oder in vitro, mit den Toxinen zusammengebracht, diese neutralisiren, d. h. unwirksam machen. Ehrlich hält die Antitoxine für normale Producte des Zellebens, welche Complexe des Protoplasmas darstellen, die ebenso die im Blute in schwacher Concentration circulirenden Nährsubstanzen wie auch etwa vorhandene Toxine mit einer bestimmten Gruppe ihres Moleküls, der sog. haptophoren Seitenkette, an sich reissen können. Ist das Toxinmolekül vermöge der haptophoren Gruppe gebunden, so kann, wenn das Gift noch — vermöge seiner „toxophoren“ Gruppe — eine Wirkung auf die Zelle hat, in ihr eine pathologische Alteration (eventuell ohne nachweisbare anatomische Veränderung) entstehen, die je nach der Natur des Toxins verschiedene Wirkungen hat, beim Tetanusgift z. B. zu Krampf führt.

Stirbt die Zelle nicht ab, so sucht sie sich des Giftes zu entledigen, indem sie die giftbindende (haptophore) Seitenkette ihres Protoplasmas sammt dem Gift abstösst.

Zur Deckung des Zelldefects, der abgestossenen haptophoren Seitenketten, werden von der Zelle neue Seitenketten gebildet und zwar, wie bei jedem Regenerationsprocess (z. B. der Callusbildung nach Knochenfractur), im Uebermaass, mehr als ursprünglich vorhanden waren. Diese im Ueberschuss gebildeten, zur Giftbindung befähigten Seitenketten lösen

sich zum Theil ab, gerathen in das Blut und neutralisiren in ihm etwa circulirendes Toxin, so dass dieses keine Affinität mehr für die Nervenzelle übrig hat. Die giftbindende (haptophore) Gruppe in der Zelle ist also durch ihren Uebertritt in die Circulation zum Antitoxin geworden. Durch das Antitoxin wird also das Gift nicht zerstört, sondern gebunden; trifft das Toxin auf eine genügende Menge giftbindender Gruppen im Blute, so kommt es nicht zu einer Giftbindung an die Zellen der Organe, nicht zu einer Erkrankung. — Werden dagegen die giftbindenden Gruppen, die Antitoxine, dem Organismus erst einverleibt, wenn schon eine Giftbindung an die Zelle stattgefunden hat, so ist eine Wirkung nicht mehr zu erwarten. Wir sehen daher, wie wichtig für jede Antitoxinbehandlung der rechtzeitige Beginn der specifischen Kur ist. Da ferner, nach dieser Auffassungsweise, Giftwirkung und Entgiftung auf der Leistung derselben Zelltheile beruht, die nur in Folge verschiedener räumlicher Localisation different werden, so ist es auch erklärlich, dass nur bei giftempfänglichen Thieren eine Antitoxinbildung beobachtet werden kann, und dass die Ursache der natürlichen Immunität nicht auf der Anwesenheit von Antitoxin beruhen kann.

Während die Bildung von Antitoxinen, also Stoffen, die die Stoffwechselproducte der Bakterien zu neutralisiren vermögen, bisher nur bei Diphtherie, Tetanus und Botulismus (übrigens auch bei Schlangengift) beobachtet werden konnte, wirkt bei anderen Infectiouskrankheiten (z. B. Cholera und Typhus) das Blutserum der künstlich immunisirten Thiere nicht gegen die Bacteriengifte, sondern gegen die Bakterien selbst. So vermag Typhusserum im thierischen Organismus auf die Erreger des Typhus auflösend (lysogen, R. Pfeiffer) oder auch agglutinirend (zusammenballend) zu wirken. Bezeichnenderweise gelingt es aber nicht, mit Hilfe dieses Serums Thiere gegen eine mehrfach tödtliche Dosis des Toxins zu schützen. Es sind übrigens zum Zustandekommen der lysogenen Wirkung resp. der Agglutination zwei Körper nöthig: ausser dem nur im Immunserum in vermehrter Menge enthaltenen „Zwischenkörper“ (Ehrlich's Immunkörper) noch ein sog. „Endkörper“ (Ehrlich's Complement), der nicht mit übertragen wird, sondern, schon in der Norm vorhanden, seine fermentative Thätigkeit auf die Bacterienleiber erst durch den specifischen Zwischenkörper ausüben kann. —

Die Kenntniss der Schicksale, welche die Arzneistoffe im Organismus erfahren, ist natürlich auch für die Arzneimittellehre nicht nur von theoretischer, sondern auch von grosser praktischer Bedeutung; wir werden dies später z. B. beim Morphin und bei den Anilinen zeigen können. In den letzten Jahren sind die Umformungen, die der Organismus den verabreichten Substanzen zu theil werden lässt, vielfach

von Pharmakologen und Klinikern studirt worden und haben unsere Kenntnisse über die im Organismus stattfindenden Prozesse namentlich deshalb vermehrt, weil die neu eingeführten Arzneimittel meist die von der Technik mit Leichtigkeit gelieferten cyclischen Verbindungen sind, welche in der normalen Nahrung des Menschen nur eine nebensächliche Rolle spielen.

Diese werden daher auch nicht, oder nur zum geringsten Theil im Thierkörper verbrannt, sondern, ganz abgesehen von Oxydationen und Reductionen und hydrolytischen Spaltungen, zu vielfachen Synthesen verwandt — alles offenbar zu dem Zweck, die Substanzen für die Ausscheidung geeignet zu machen.

So werden viele Körper, an H_2SO_4 gebunden, als Schwefelsäureester (gepaarte Schwefelsäuren) ausgeschieden; fast alle Alkohole werden der Glycuronsäure verkuppelt; andere Stoffe werden mit dem Essigsäurerest (entweder durch Acetylirung oder nach Art der Perkin'schen Synthese $R - C \begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown H \end{smallmatrix} + CH_3 \cdot COOH = R - CH = CH - COOH + H_2O$) verknüpft; andere Stoffe erscheinen als Amidoessigsäure- (Glycocoll-) oder Diaminovaleriansäure-(Ornithin-)derivate; wieder andere Stoffe werden methylirt, oder wie oben hervorgehoben, sulfhydrirt: so hat die Erforschung des Schicksals der Arzneimittel eine Fülle von Vorgängen im Organismus kennen gelehrt, die für die Physiologie und Pathologie von grösster Bedeutung sind.

Die Ausscheidung der Arzneistoffe erfolgt im Wesentlichen durch die Nieren, aber auch Speichel, Lunge, Galle und Milch sind oft in hervorragender Weise daran betheilig. Besondere Beachtung verdient endlich die Ausscheidung mancher Alkaloide in den Magen, in den auch gelegentlich, was für die Therapie von Bedeutung, giftige Stoffwechselproducte, z. B. bei der Cholera, ausgeschieden werden. — Ebenso ist auch der Darm bisweilen an der Ausscheidung, bei manchen Stoffen (Metallen) sogar in hervorragender Weise, betheilig.

IV. Indicationen; Beibringung der Arzneistoffe.

Wir setzen in unserer Darstellung die allgemeine Kenntniss der Indicationen und Contraindicationen voraus.

Indicirt (angezeigt) sind alle diejenigen Vorgänge und Mittel, welche geeignet sind, entweder die Ursache einer Krankheit von einem Menschen fernzuhalten, oder von und aus ihm zu entfernen; sodann solche, die eine etablirte Krankheit und zwar gerade diese Krankheit („specifisch“) heilen können, oder gefahrdrohende resp. mindestens schädliche Symptome oder Beschwerden, Schmerzen und Belästigungen

zu beseitigen vermögen — welche also irgendwie für die Genesung und das Befinden des Patienten nützlich erscheinen. Bei der Besprechung der einzelnen Mittel wird sich die Gelegenheit bieten, die Einzelindicationen schärfer zu kennzeichnen. Auch zu diagnostischen Zwecken kann die Anwendung eines Mittels (Quecksilber, Tuberculin u. a.) indicirt sein, um aus dem Eintreten oder Ausbleiben einer Reaction festzustellen, ob eine bestimmte Krankheit (Syphilis, Tuberculose u. s. w.) vorliegt oder nicht.

Das Gegentheil der Indication ist die Contraindication. Alle diejenigen Substanzen, Wirkungen, Maassnahmen und Vorgänge, welche dem zu Bekämpfenden Vorschub leisten oder neue bekämpfenswerthe Erscheinungen erzeugen können, sind contraindicirt.

Ein und dasselbe Mittel kann an einem Kranken gleichzeitig indicirt und contraindicirt sein: wenn nämlich seine Wirkung in Bezug auf den Zustand des Patienten in einer Beziehung zwar erwünscht, in einer anderen dagegen bedenklich erscheint; oder: wenn von zweien seiner Wirkungen die eine nützlich, die andere schädlich wäre. In solchen Fällen wägt der Arzt Nutzen und Schaden gegeneinander ab oder sucht durch Zufügung eines passenden anderen Mittels die unerwünschte Wirkung aufzuheben.

Ein fundamentaler Fehler ist es, aus dem Vorhandensein einer pathologischen Erscheinung (Husten, Athemnoth, Durchfall, Fieber u. s. w.) ohne Weiteres die symptomatische Indication ihrer Beseitigung zu stellen, ohne die Contraindicationen in Erwägung zu ziehen: vielmehr hat man sich hier die Frage vorzulegen, ob diese pathologische Erscheinung nicht etwa für den Patienten nützlich oder gar nothwendig ist. Wenn z. B. sich schädliche Stoffe im Darne befinden, darf ein etwa vorhandener oder durch sie erzeugter Durchfall nicht beseitigt, sondern muss unterstützt werden u. s. w. Viele pathologische Erscheinungen sind Vertheidigungsmaassregeln des Organismus, die der wissenschaftliche Arzt leiten, zuweilen dämpfen oder auch bekämpfen, — aber nie als ein schlechthin zu Bekämpfendes ansehen wird.

Oft bestimmen die Indicationen auch die Wahl des Ortes für die Application der Mittel und zum Theil auch die Form der Arznei. Handelt es sich um die Herbeiführung localer Wirkungen, so ist der Ort von selbst gegeben und durch diesen, namentlich aber durch die Natur (Aggregatzustand, Löslichkeit u. s. w.) des indicirten Arzneistoffes oft auch die Arzneiform geboten. So können wir in die Trachea nur Gase, Dämpfe, zerstäubte Flüssigkeiten oder in geringen Mengen auch verstäubte, feinst gepulverte feste Körper bringen u. s. w.

Wenn dagegen eine Allgemeinwirkung erzielt werden soll, so haben wir mehrere Anwendungsstätten; der directeste Weg das Mittel in die Blutcirculation zu bringen wäre ja die Einspritzung einer Lösung dieses Mittels in ein Blutgefäss, z. B. eine Vene; dieser Weg, von einigen französischen Klinikern und neuestens gelegentlich (s. u. Chinin) von einem hervorragenden italienischen Pathologen betreten, ist seiner relativen Bedenklichkeit wegen mit Recht nicht allgemein geworden, jedoch gibt es immerhin einzelne besondere Fälle, z. B. momentaner Lebensgefahr, wo die Gefahr im Verzuge läge, oder bei etwaigem Versagen jeglicher Resorption wegen Darniederliegens der Circulation, in denen eine Indication für die intravenöse Injection vorliegt, zumal wenn man örtlich auf das Blut einwirken will. Hierbei könnten natürlich nur neutrale Flüssigkeiten und Lösungen zu benutzen sein, welche nachweislich keine Blutgerinnung oder sonstige schädliche Blutveränderung direct verursachen.

Für gewöhnlich bieten sich zur Herbeiführung von Allgemeinwirkungen alle jene Stellen des menschlichen Körpers, an welchen die Arzneistoffe leicht in Diffusionsverkehr mit den Capillaren des Blut-, Lymph- oder Chylusgefässsystems treten können: die Application auf die Haut (mit oder ohne Entfernung der Epidermis)¹⁾, unter die Haut (in das Unterhautzellgewebe), in das Muskelgewebe, in die Lungenalveolen (Einathmung von Gasen und Dämpfen mit Luft gemischt), die Einführung per os (Resorption vom Magen und Darm aus), per anum (rectum, flexura sigmoidea) führen zu diesem Ziele. Welcher dieser Wege zu wählen sei, wird oft in das Belieben des Arztes gestellt sein, theils aber von dem Zustande des Kranken und seiner Organe abhängen (bei einem Bewusstlosen z. B. oder schweren Schluckhindernissen werden wir meist auf die Einführung per os verzichten — desgleichen gelegentlich, um einen empfindlichen Magen zu schonen u. s. w.); zumal wird die Natur der darzureichenden Substanz, z. B. ihr Aggregatzustand, eventuell ihre Unlöslichkeit in Wasser u. s. w. die Wahl einengen.

Diese Wahl der Resorptionsstätte ist von maassgebendem Einflusse auf die Geschwindigkeit und Vollständigkeit der Resorption, bezw. des Eintritts (und Ablaufs) der Wirkung.

Am schnellsten und vollständigsten kommt die Wirkung zu Stande,

¹⁾ Die Bedingungen zur Resorption von der Hautoberfläche her sind bei intacter Epidermis ziemlich beschränkt, worüber im speciellen Theile besonders zu handeln sein wird. Nach Ablösung der Epidermis, z. B. durch ein Blasenpflaster, werden alle wasserlöslichen Substanzen ziemlich leicht resorbirt, doch ist diese Applicationsweise (epidermatische Methode) ausser Gebrauch.

wenn — absichtlich oder unabsichtlich — die Resorption übersprungen wird, d. h. wenn die betreffende Substanz gelöst direct in die Blutbahn gelangt: bei subcutaner Anwendung z. B. einer Morphinlösung trifft zuweilen die spitze Canüle der Spritze zufällig eine Vene derart, dass die ganze Dosis in diese und damit sofort in den Kreislauf eintritt. In solchen Fällen beginnt erstens die Wirkung viel schneller als sonst bei subcutaner Injection: hier nach knapp einer Minute, sonst erst nach etwa sieben Minuten; zweitens entwickelt sich hier diese Wirkung unglaublich schnell zu ihrem Maximum, so dass bei einer Dosis, die man sonst als „mittlere“ bezeichnen würde, hier ein recht beängstigend plötzliches und durch eben diese Plötzlichkeit auch qualitativ gegen sonst geändertes Wirkungsbild (Zusammenstürzen) sich entwickelt, und indem endlich der Aufmarsch und der Angriff seitens sämtlicher zur Action bestimmten Moleküle (z. B. der betreffenden Morphingabe) sofort und im gleichen Augenblicke statthat, während das resorptive Eindringen einer per os eingenommenen, gleichgrossen Gabe einen ganz allmählichen Ein- und Vormarsch darstellt, bei welchem die ersten Plänkler schon längst aus dem Organismus eliminirt sein können, wenn die Nachzügler (die letztresorbirten Antheile der Dosis) zum Angriffe gelangen, — so begreift sich die Erfahrungsthatsache, dass die Wirkung um so stärker ist, resp. dass zur Erzielung gleicher Wirkung die Gabe um so kleiner sein darf, je schneller der Eintritt des Mittels in die Säfteströmung erfolgt.

Nächst der intravenösen Beibringung bietet die Einathmung von Gasen und Dämpfen die Möglichkeit eines schnellen Eintritts von Stoffen in die Blutbahn. Vorausgesetzt, dass diese an sich leicht resorbirbar sind, d. h. die wasserfeuchte thierische Membran gut durchdringen und vom Blute unschwer aufgenommen werden können — wie Chloroform, Stickstoffoxydul (unter den Giften: Kohlenoxyd) — bietet ihnen das Lungencapillarsystem eine ungemein grosse Resorptionsfläche. Dagegen ist hier — bei der gebräuchlichen Anwendungsweise, d. h. bei Ausathmung in die Zimmerluft — die Resorption der dargereichten Menge keine vollständige; denn ein Theil des eingeathmeten Gases (Dampfes) wird unresorbirt wieder ausgeathmet — und dementsprechend hat die Dosirung hier ihre Besonderheiten, — worüber bei Chloroform u. s. w. das Weitere gesagt werden soll.

In Bezug auf die Vollständigkeit der Resorption ist dementsprechend die subcutane Anwendung der Einathmungsmethode überlegen, während die Schnelligkeit der Resorption bei der subcutanen Einspritzung eine geringere ist: die Abgeschlossenheit des Raumes verhindert bei dieser auf der einen Seite jegliches Entweichen, so dass

die ganze Dosis zur Resorption gelangt; auf der anderen Seite ist aber doch wieder die Resorptionsfläche, die Summe der Capillargefäßoberflächen hier viel kleiner als in den Lungen, und endlich möchte vielleicht oft Aërodifffusion in den Lungen, z. B. bei chemischer Affinität des betreffenden Gases zum Hämoglobin (oder Löslichkeit des dampfförmig eingeathmeten Stoffes in den Fettstoffen der Blutkörperchen), physikalisch ein schnellerer Vorgang sein als die Hydrodifffusion einer unter die Haut gespritzten Lösung eines an Ort und Stelle chemisch indifferenten Stoffes.

In Bezug auf Vollständigkeit sowohl als auch Schnelligkeit der Resorption ist dagegen die subcutane Methode wesentlich prompter als die Anwendung per os (daher denn auch bei subcutaner Application kleinere Dosen genügen, als innerlich); passirt doch bei innerlicher Darreichung oft ein nennenswerther Bruchtheil der Dosis den Magen und den Darm, ohne resorbirt zu werden, während ein anderer Theil theils durch die Magensäure, theils durch die Verdauungsfermente, theils durch Fäulnisvorgänge im Darm u. s. w. chemisch verändert und somit ausser Spiel gesetzt wird. Hierzu kommt, dass auch noch ein gewisser Bruchtheil des so (innerlich) resorbirten Quantums nicht in den grossen Kreislauf gelangt, sondern mit dem Pfortaderblute zur Leber fliessend — dort theils (wie Eisenverbindungen und vieles andere) fixirt oder zerstört wird, theils mit der Galle abgeschieden — jedenfalls zunächst dem Gesamtkörper vorenthalten wird, um im letzteren Falle dann je nachdem mit den Fäces den Körper zu verlassen, oder zum Theile immer wieder den Cirkel: Pfortader — Leber — Galle — Darm — Pfortader zu durchlaufen, ohne je beispielsweise mit dem Herzen, dem Gehirne oder sonstigen Angriffspunkten seiner Wirksamkeit in Berührung zu kommen. Alles dieses macht, dass bei innerlicher Anwendung einer bestimmten Dosis weniger Substanz in Wirksamkeit tritt, als bei subcutaner.

Die Geschwindigkeit der Resorption ist im Unterhautzellgewebe erfahrungsgemäss viel grösser als im Magen, in welchem letzterem die zu resorbirenden Moleküle sich ja auch in grösserer Entfernung von der Resorptionsfläche als dort befinden, indem sie hier in dem Hohlraume des Mageninnern freie Bewegung haben und erst eine Epithelschicht zu durchsetzen haben, ehe sie an die Capillaren herankommen.

Wie schon angedeutet, hängt die Geschwindigkeit der Resorption (und hierdurch die Schnelligkeit des Eintrittes der Wirkung) auch von der Natur der dargereichten Substanz ab (Löslichkeit, Diffusibilität, Resorbirbarkeit, welche letztere nicht identisch mit Diffusibilität ist: Kaliumsalze sind diffusibler aber weniger resorbirbar als die entsprechen-

den Natriumsalze); ferner ob z. B. in Lösung gereicht oder noch im Naturzustande, etwa in einer Baumrinde unaufgeschlossen enthalten u. s. w. Aber auch nach bereits eingetretener Resorption verstreicht bei manchen Stoffen (und hier sei unter „Stoff“ und „Substanz“ stets eine chemische Einheit, ein chemisches Individuum verstanden) längere Zeit, ehe die „Wirkung“ sich zeigt. Je länger das Intervall z. B. zwischen der intravenösen Einspritzung einer reichlich mittleren Gabe und dem ersten Beginne einer Allgemeinwirkung ist, um so wahrscheinlicher wird es stets, dass nicht die angewandte Substanz als solche diese Wirkung bedingt; vielmehr darf man alsdann vermuthen, dass entweder in jener Zwischenzeit die Substanz im Organismus gespalten, reducirt, oxydirt oder sonstwie chemisch verändert worden ist, und dass sich so erst nachträglich eine wirksame Substanz neu gebildet hat; oder aber die beobachtete „Wirkung“ ist keine directe, sondern es handelt sich um secundäre Vorgänge, um reactive Erscheinungen am Organismus zu einer Zeit, zu welcher vielleicht schon längst sämtliche Moleküle des Stoffes aus dem Organismus ausgeschieden sind.

Bei Patienten ist im Vergleiche zu Gesunden der Eintritt der Wirkung zuweilen auffallend verzögert: dies zeigt sich zumal, wenn die Blutcirculation schwer darniederliegt, wodurch dann begreiflicher Weise die Resorption sich verzögert.

Auch krankhafte Veränderungen der Resorptionsstätte, z. B. ein Magenkatarrh bei innerlicher, ein Anasarca bei subcutaner Medication, kann zu Verlangsamung, selbst zu Unterbleiben der Resorption führen, — und jegliche Wirkung kann dann ausbleiben.

Nur nebenbei möge — in Bezug auf Ausbleiben oder Variiren der Wirkung — auf die an sich höchst wichtige Thatsache hingewiesen werden, dass die aus der Apotheke verschriebenen Substanzen, theils durch Zersetzung, Verflüchtigung u. s. w. beim Lagern, theils durch ursprüngliche Verschiedenheiten (je nach ihren Standorten können Pflanzen verschieden wirksam, je nach der Bezugsquelle chemische Substanzen und pharmaceutische Präparate verschieden rein, concentrirt oder zuverlässig sein) — ganz abgesehen von Verwechslungen, Verfälschungen u. s. w. zuweilen nicht die vorausgesetzten Wirkungen liefern. Hier darf der Arzt nicht die Krankheit oder gar die Unzuverlässigkeit der Angaben der Beobachter und Bücher zur Erklärung heranziehen.
