

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 bloß Teile einer gemeinsamen Wissenschaft, denn viel Stoffe wirken in kleinen Gaben als Heilmittel, in größeren als Gifte. Der Vorschlag Schmiedebergs, 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 außergewöhnlicher 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 außergewöhnlicher Weise anwesenden eigenen Stoffe dürfte es statthaft sein, erstens jene Substanzen zusammenzufassen, welche gewöhnlich nur als Nahrungsstoffe eine Rolle spielen, in größerer 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

G., die
zeichnet.
setzen.
soweit

Einzel-

amik.

(Morphologie, Physiologie und Pathologie) ihre Existenzberechtigung in sich selbst findet. Sie würde gepflegt werden, auch wenn es gar keine praktische Medizin gäbe. Bei der außerordentlich großen Wichtigkeit indes, welche die Pharmakologie für die angewandte Medizin besitzt, — indem sie einerseits die Waffen liefert, die Krankheiten zu bekämpfen, andererseits auch die Krankheiten erkennen und behandeln lehrt, welche durch in den Organismus eingedrungene oder in ihm erst entstandene 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 (pharmazeutische 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 Tätigkeiten — 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 gibt 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

chemische 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 Halogene, freie Säuren, Alkalien, Salze der schweren Metalle, überhaupt Stoffe mit starken Affinitäten. Sie greifen alle Zellen, insbesondere deren Eiweißstoffe, in gleicher Weise an und führen zu einer sichtbaren Umwandlung, einer Zerstörung von Körperbestandteilen, welche als *Ätzung* bezeichnet wird. 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.

Im Gegensatz zu diesen, durch starke chemische Affinitäten wirkenden Agentien sind die Mehrzahl der Arzneimittel *chemisch indifferente Körper*, welche anscheinend auch keine besondere Verwandtschaft zu den gewebebildenden Bestandteilen äußern, indem sie keine merkbare Veränderung im Gewebe hinterlassen, häufig unverändert oder nur sekundär verändert ausgeschieden werden und oft in so kleinen Gaben wirken, daß schon darum von einer Wirkung nach stöchiometrischen Verhältnissen 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 Akonitin erzeugt schon in Bruchteilen eines Milligramms 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.

Eine bestimmtere Erklärung der Wirkung dieser Art von Arzneimitteln ist vorerst nicht zu geben. Wahrscheinlich handelt es sich in allen Fällen um vorübergehende *Veränderungen in der molekularen Struktur des Protoplasma* der Zellen. Die Zwischenschiebung auch nur eines Arzneiteilchens in die unbekannte, aber jedenfalls sehr große Anzahl von Molekülen desselben (Eiweißkörper, Lecithin, Salze, Wasser und andere Stoffe) kann genügen, um den molekularen

Gleichgewichtszustand zu verändern, vergleichbar dem Eindringen eines Sandkorns in das komplizierte Räderwerk einer Uhr. Bei den elektrisch dissoziierbaren anorganischen Arzneistoffen sind diese Teilchen hauptsächlich die Elektrolyte (Jonen). Bei den organischen nicht dissoziierten Stoffen hat die Bildung einer Molekülverbindung mit dem Protoplasma oder einzelnen Teilen desselben, die nur in einer Art Anlagerung, nicht in einer Umlagerung bestünde, viel Wahrscheinlichkeit. Art der Bindung und Verlauf der Wirkung wäre vergleichbar der Vergiftung mit Kohlenoxydgas, das von einer bestimmten Tension an eine molekulare Verbindung mit dem Hämoglobin eingeht und mit dem Nachlaß dieser Tension sich wieder von ihm trennt, ohne daß einer der beiden Komponenten dabei eine Veränderung erfährt.

Möglich wäre es auch, daß nicht die Protoplasmabestandteile, aus deren chemischer Zersetzung die Lebenserscheinungen resultieren, von den Arzneistoffen dieser Art beeinflußt werden, sondern Agentien fermentartiger Natur (intracelluläre 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, Exsudationen, Hypertrophien, Verfettungen, Nekrosen herbeiführen (allgemeine Protoplasmagifte).

Die Mehrzahl verfährt mit Auswahl, d. h. erfaßt nur Organe (Zellkomplexe) bestimmter (spezifischer) Funktion, zu denen sie vermöge ihrer chemischen Eigenschaften die größte Verwandtschaft besitzen (spezifische Gifte). Hierdurch erfolgt dann entweder eine Erhöhung der besonderen Tätigkeit der Zelle (Erregung) oder eine Herabsetzung oder Aufhebung derselben (Lähmung). Beide Funktionsänderungen können geschehen, ohne daß die Ernährungsvorgänge eine Veränderung erfahren. Erregungen werden aus den Spannkraften bestritten, welche in den meisten Fällen für plötzlich erforderte 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.

Eine besondere Klasse von Arzneimitteln bilden die *Toxine* resp. *Antitoxine*. Sie unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von

den vorausgegangenen, worauf indes erst in Kapitel 24 eingegangen werden soll.

Die durch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften (Erhöhung der inneren Reibung) wirkenden *Mucilaginoso* sollen ebenfalls erst in dem ihnen gewidmeten Kapitel näher besprochen werden.

Es bleibt daher nur noch eine letzte Art von Arzneiwirkung zu besprechen übrig — die *molekulare Wasser- und Salzwirkung*. Sie kennzeichnet sich durch den Ein- resp. Austritt von Wasser- und Salzmolekülen, also durch Veränderung des Quellungs- und Salzgehaltes der Gewebe, und kommt jedesmal zur Geltung, wenn der von der Zahl der gelösten Moleküle abhängige osmotische Druck im Innern der Zelle und im umgebenden Medium ein ungleicher ist — in reiner Form indes nur bei destilliertem Wasser resp. jenen neutral reagierenden Salzen, deren Komponenten (Jonen) keine eigene pharmakologische Wirkung besitzen (Natriumchlorid, Natriumsulfat, Natriumnitrat u. s. w.).

Die Wechselbeziehungen, welche die meisten Organe zu einander unterhalten, bringen es nun mit sich, daß häufig auch Organe, welche vom Arzneistoffe 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 Tätigkeit die Art der Wirkung nicht ohne weiteres erkennen. Verstopfung z. B. ist nicht immer Folge der Lähmung der Muskulatur des Darmes, sondern bisweilen durch krampfartige Erregung derselben bedingt; 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 scheidet, 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 entfernte* oder *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 größere 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 Cocain und die örtliche reizende Wirkung durch ätherische Öle. Die Folgen dieser lokalen Veränderungen können dann entweder bloß 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 zustande kommen. Hierher gehören nur wenige atomistisch-chemische Veränderungen, z. B. die Alkalienentziehung 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 Grenzdosis (*Dosis efficax*) variiert, abgesehen von den äußerst wirksamen Toxinen, je nach dem Mittel beim Menschen ungefähr von 0,0001 bis 10,0. Von da ab 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 schließen sich die toxische und letale, welche die das Leben schädigende oder vernichtende Wirkung hervorrufen. Bei vielen Substanzen ist der Abstand zwischen der therapeutischen und der toxischen Dosis

„die therapeutische Breite“ sehr groß, bei anderen nur gering. Im gewöhnlichen Sprachgebrauch werden häufig nur letztere als giftig bezeichnet. Um vor Vergiftungen infolge eines Schreibfehlers oder einer Unkenntnis des Arztes zu schützen, ist in den Arzneibüchern (Pharmakopöen) bei allen stärkeren Mitteln 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 *Kumulierung* ein, es entsteht die Wirkung einer gehäuften (doppelten oder mehrfachen) Einzelgabe. Diese Kumulierung wird in einzelnen Fällen therapeutisch angestrebt, z. B. bei der Anwendung der Inhalationsanästhetika und der Verordnung der Digitalis, gewöhnlich aber sorgfältig gemieden wegen Gefahr von Vergiftung. Um einer Kumulierung bis zu solchem Grade vorzubeugen, sind in den Pharmakopöen auch die Tagesgaben aller stark wirkenden Stoffe maximal fixiert. Die Kumulierung erfolgt um so leichter, je länger die Wirkung einer Gabe andauert. Bei flüchtigen Mitteln, z. B. Äther summieren sich die Dosen nur, wenn das Darreichungsintervall nicht größer als einige Minuten ist. Bei der Mehrzahl der nicht flüchtigen Substanzen dauert die Wirkung wohl mehrere Stunden, aber nicht von einem Tag zum andern, also über die achtstündige Nachtruhe hinaus. Man ist daher gewöhnt, eine bestimmte Medikation 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.

In Bezug auf das Verhältnis von Dosis und Wirkungszuwachs hegte man bisher allgemein die Ansicht, daß die Wirkungen ansteigen proportional den Dosen, also z. B. 0,02 Morphin doppelt so starke Wirkung habe, wie 0,01. Nach den Darlegungen Juckuffs ist indes das Ansteigen der Wirkung ein schrofferes, indem die Grenzdosis (Resistenzwert), das ist die Gabe, welche eben noch keine merkliche Wirkung ausübt, in Rechnung (Abzug) gebracht werden muß, um den wahren Wirkungswert zu finden. 0,005 Morphin z. B. haben innerlich noch keine Wirkung, sind also die Grenzdosis; der Wirkungswert von 0,01 Morphin ist daher 0,005. Der Wirkungswert von 0,02 Morphin ist aber dementsprechend

0,015, also nicht das Doppelte nach der bisherigen Annahme, sondern das Dreifache, der Wirkungswert von 0,06, der Dosis letalis minima, nicht das sechs-, sondern das eiffache.

Nach dem Dosierungsgesetz von J u c k u f f wird es verständlich, weshalb eine zweite Dosis eines Mittels eine unerwartet starke Wirkung haben kann, wenn sie zu einer Zeit gegeben wird, wo die Wirkung der ersten eben bis zum Grenzwert abgeklungen ist, und weshalb die Kumulierung von Dosen so ganz besonders gefährlich ist bei jenen Mitteln, deren letale Dosis nahe der therapeutischen liegt.

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 Tätigkeit 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, Kokain). 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 tatsächlich 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, Eiweißkörpern 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 nimmt für gewöhnlich nur flüchtige Stoffe oder in flüchtigen, fettlösenden Vehikeln gelöste Substanzen auf.

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 Verdauungs-

kanal 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 Eintrittes. Man sucht dies zu vermeiden, indem man die Arzneien nüchtern vor der Mahlzeit gibt. 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 in 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 Geschmackes 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, stumpfer Kanüle appliziert, reichen für viele Medikamente (Morphin, Antipyrin, Solutio arsenicalis usw.) 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 be-

sonderen 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 Kapillarnetzes führt auch die *Aufnahme durch die Lunge*. Dieselbe ist jedoch nur auf Dämpfe oder Gase beschränkt. Von zerstäubten Flüssigkeiten resp. Lösungen gelangen nur die kleinsten, lange schwebend bleibenden Tröpfchen bis in die feineren Bronchien resp. die Alveolen. Alles übrige wird schon früher beim Anprall an die Wandungen des Rachens und Luftröhre niedergeschlagen. Resorption von diesen Orten findet zwar statt, ist aber nicht ausgiebig genug. Die zur Zerstäubung durch komprimierte Luft (Bergson) oder durch Wasserdampf (Siegle) konstruierten Apparate finden daher nur für die örtliche Behandlung der Respirations-schleimhaut Verwendung.

Aufnahme durch die Haut des Menschen findet weder für Flüssigkeiten, noch für in Salbenform applizierbare Substanzen, vielleicht auch nicht einmal für flüchtige Substanzen und Gase statt, vorausgesetzt, daß die Haut vollständig unversehrt ist und die applizierten Substanzen ganz indifferent sind. Eine Resorption hat hingegen statt, wenn durch die angewandten Mittel oder ihre Vehikel eine chemische Veränderung des Horngewebes, eine Lösung des Hautfettes oder eine entzündliche Reizung der äußeren Decke herbeigeführt oder durch Einreibung von Salben mechanisch eine Trennung der

Kontinuität 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, so daß man meist nur hoffen darf, auf unmittelbar unter der behandelten Hautstelle liegende Gewebeteile damit einwirken zu können, nicht aber auf entferntere Organe. Unter Umständen kann Anwendung auf ausgedehnte Hautflächen aber auch schwere Vergiftungen (Sublimat, Phenol, Terpentin) zur Folge haben.

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 1855 eingeführte *Einspritzung in das Unterhautzellgewebe, die hypodermatische oder subkutane Methode* mittels der schon vorher von Pravaz zu Einspritzungen von Eisenchlorid in Aneurysmen konstruierten Stachelspritze, gänzlich verdrängt. Die Aufnahme geschieht hier vornehmlich durch die Blutkapillaren, welche die Gewebsmaschen 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.

Als Injektionsort wird eine gefäßarme Stelle gewählt, um dem Anstechen einer Vene auszuweichen. Eine auf diese Weise erfolgende direkte Injektion in das Blut führt zu schroffen Wirkungen oder, im Falle ölartige Vehikel verwendet wurden, zu Lungenembolien. Als Schutzmittel gegen solche Vorkommnisse wird empfohlen, vor der Injektion den Stempel der nicht ganz gefüllten Spritze etwas zurückziehen; wird hierbei Blut angesaugt, so befindet man sich sicher in einem Gefäße.

Intramuskuläre Injektionen sind eine Abart der subkutanen. Man gebraucht sie bei Medikamenten, welche leicht Abszesse erzeugen.

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 $\frac{1}{20}$, mit $\frac{1}{2}$ Jahre $\frac{1}{20}$ 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, bei Greisen die Brüchigkeit der Arterien besondere Rücksichtnahme bei vielen Arzneimitteln.

Idiosynkrasie nennt man die außergewöhnliche 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. Der Name stammt aus der Zeit der alten Krasenlehre, wo man die Erscheinung auf die eigentümliche Mischung der Säfte (Synkrasia) zurückführte.

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, oder umgekehrt an gesunden stärker als an kranken. Es sei erinnert an die starke Wirkung von Bromkalium, Kampfer und Chinin, bei Nervosität beziehungsweise Herzschwäche und Fieber und an die Toleranz Fiebernder gegen Alkohol und Brechweinstein. 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 Be-

dingungen 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 außen sich geltend machenden, der Symptome. Durch die „Symptomatica“ 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 Abwehrmaßregeln 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 bloß 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 Indi-

catio morbi oder causalis. Um dies aber in rationeller Weise zu tun, ist nicht bloß 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 medizinisch-philosophischen Spekulationen, subjektiven Ansichten und Optimismus betreten, den Wert einer sicheren, naturwissenschaftlichen Beobachtung kann er nie gewinnen. Die Bedingungen und Komplikationen, welche den Verlauf einer Krankheit im einzelnen Falle bestimmen, sind viel zu zahlreich und ungenau bekannt, um überblickt oder gar einzeln ausgeschaltet werden zu können, ganz abgesehen davon, daß letzteres sich aus bekannten Gründen vollkommen nur im Tierexperimente erreichen läßt. Erfahrungen am Krankenbette können daher den Wert einer Tatsache 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 Tatsachen zu sein.

eine
rätig
hin r
hierb
nach
Verz
und
heiße
Mitte
Mitte
wele
letzt

beste
Natt
kaur
hand
nam
Blüt
pha
nur
und
dies
Die
ist
ihre
wer