

(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 Aconitin 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 Protoplasmgifte).

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 *Mucilaginosae* 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 (Ionen) 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 Verdauungstraktes 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 scheiden hat, um so zur Auffindung der Organe und Organteile zu gelangen, welche den eigentlichen Angriffsort des wirkenden Stoffes bilden.

Die erste Sonderung, welche hierbei vorzunehmen ist, ist jene in *örtliche und 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 Cocaïn 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 Alkalientziehung 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