

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

„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 elffache.

Nach dem Dosierungsgesetz von J u e 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 *Aufnahmeweg* 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 Geschmacks wegen sonst nicht genommen wird. Für vorausgehende Reinigung durch ein Entleerungsklystier muß gesorgt sein, auch darf das Medikament nicht stark reizen, und sein Volum nicht groß sein, sonst wird es vorzeitig ausgestoßen. 1—5 ccm mittelst einer kleinen Spritze und passend gebogener, 2—3 cm langer, 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

Kon
häuf
nüge
daß
Haut
aber
auf
limat

schla
allge
die
auf
schm
üblic
eing
derm
Pra
stru
schie
webs
wan
allm
ganz
stärk
trac
Subs
gew
darf
ratu
me

ste
Injel
Vehi
Vorb
gefü
man

gebr

zun

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 Gewebemaschen 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 Gefaße.

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 $\frac{1}{5}$ 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 „Symptomata“ sucht man besonders quälende oder die Kräfte aufreibende Symptome zu beseitigen, um die Kranken unter günstige Bedingungen zu versetzen und so indirekt die Genesung zu fördern oder, wenn diese nicht erreichbar, den Exitus letalis zu einem möglichst milden zu gestalten. Nicht jedes Symptom aber darf urteilslos bekämpft werden. Manche von ihnen haben die Bedeutung von Schutz- und 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 Ersprößliches 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-