

## XXII.

**Zur Lehre von der Arzneiwirkung.**

Von Prof. Dr. Hugo Schulz

in Greifswald.

Die Veränderungen, die ein Medicament in der Thätigkeit eines Organes hervorruft, können sich unter bestimmten Bedingungen in Wirkungsbildern präsentiren, die einander völlig entgegengesetzt sind. Ein und dasselbe Organ, von einem und demselben Agens beeinflusst, sehen wir entweder ausgeprägt vermehrte physiologische Leistungen verrichten oder, im Gegentheil — mit entschieden herabgesetzter Energie und deutlich verminderter Thätigkeit seine Existenz nach Aussen hin kenntlich machen. Wie die Erfahrung lehrt, steht diese Verschiedenheit der Wirkung zunächst in einem directen Abhängigkeitsverhältnisse zu der Dosis des angewandten Medicamentes. Sie hängt davon ab, ob von irgend einem Arzneimittel viel oder wenig mit den Elementen eines Organs — den dasselbe constituirenden Zellcomplexen — in Berührung tritt. Es handelt sich demnach um die auffallende Thatsache, dass wir unter gewissen Umständen eine bestimmte Arzneiwirkung in ihr Gegentheil verkehren können. Boecker<sup>1)</sup> hat schon vor 30 Jahren auf diese interessante Erscheinung hingewiesen mit den Worten: „Wir sind gewohnt, von kleineren Dosen kleine, von grösseren bedeutendere Wirkungen der Arzneien zu erwarten, müssen aber bedenken, dass es Umstände geben könne, unter welchen kleine Arzneigaben das Umgekehrte von grösseren hervorbringen.“

Die Worte Boecker's enthalten, wie man sieht, eine Einschränkung. Es lässt sich aber der Nachweis führen, dass diese Begrenzung fallen darf, ohne dem Nachfolgenden seine Richtigkeit

<sup>1)</sup> Reil's Archiv für Pharmakodynamik. 1836. I. S. 98.

zu nehmen. Rein theoretisch betrachtet gilt der Satz: „dass kleine Arzneigaben das Umgekehrte von grösseren bedingen“, eigentlich durchgehend, aber in der Praxis steht ihm der Umstand entgegen, dass die genannte Erscheinung nicht in allen Fällen mit gleicher Deutlichkeit wahrgenommen zu werden pflegt.

Jegliche Veränderung, die wir in Function und Beschaffenheit eines Organes, unter der Einwirkung eines Arzneistoffes auftreten sehen, ist der Ausdruck einer Reizwirkung, die stattgefunden hat oder noch andauert auf die fundamentalen Bestandtheile des Organes, seine zelligen Elemente. Die Physiologie lehrt, dass es im letzten Grunde nicht auf die qualitative Beschaffenheit eines Reizes ankommt, um bestimmte Wirkungen zu erzielen, sondern dass die Quantität des Reizes die Differenz nach Aussen bedingt. Allerdings ist die letztere in ihrer Erscheinungsform abhängig von der speciellen Beschaffenheit der dem Reiz ausgesetzten Zellcomplexe, sie wird sich äussern in Functionsänderungen der einzelnen Organe.

Die quantitative Wirkung in ihren wechselnden Ausdrucksformen wird am Deutlichsten erkannt, wenn man die verschiedenen Phasen der Nerventhätigkeit in's Auge fasst, wie sie in dem Pflüger'schen Zuckungsgesetz sich darstellen. Bei ihm sehen wir klar, wie eine und dieselbe Ursache, der elektrische Strom, bei demselben Organ, dem Nerven, je nach seiner Stärke scheinbar ganz entgegengesetzte Effecte hervorruft. In Wirklichkeit ist der Gegensatz nur bedingt durch die specifischen, dem Nervengewebe innewohnenden Eigenschaften.

Wird ein motorischer Nerv von einem aufsteigenden Strom durchflossen, so treten je nach der Stromstärke bekanntlich folgende Erscheinungen auf:

- |                    |   |
|--------------------|---|
| 1. Schwacher Strom | { Schliessung — Zuckung,<br>{ Oeffnung — Ruhe,    |
| 2. Mittlerer Strom | { Schliessung — Zuckung,<br>{ Oeffnung — Zuckung, |
| 3. Starker Strom   | { Schliessung — Ruhe,<br>{ Oeffnung — Zuckung.    |

Vergleichen wir 1 und 3, so haben wir eine völlige Umkehr des Wirkungsbildes. Die Gründe dafür sind bekannt: beim

schwachen Strom bedingt das Verschwinden des Anelectrotonus zwar einen Reiz, doch wird derselbe von Seiten des Nerven nicht mehr nach Aussen projicirt. Umgekehrt kommt beim starken Strom keine Schliessungszuckung mehr zu Stande, weil die ganze intrapolare Strecke leitungsunfähig geworden ist. Die mittelstarken Ströme liefern gewissermaassen das Uebergangsstadium zwischen 1 und 3. Beim absteigenden Strom ist das Verhältniss durchweg dasselbe, nur muss bei ihm für das dritte Stadium der Strom stärker gewählt werden wie beim aufsteigenden, um den nehmlichen Effect zu erzielen. Eine gleiche Umkehr der Reaction auf den gleichen, aber quantitativ verschiedenen Einfluss zeigt der Nerv bei thermischer oder chemischer Reizung. Es sind das aber längst bekannte Thatsachen und in jedem Handbuch der Physiologie im Einzelnen nachzulesen.

Eine Modification erleidet das eben besprochene Gesetz dann, wenn es sich um einen Nerven unter „pathologischen“ Verhältnissen handelt, wenn er im Absterben begriffen, seine Erregbarkeit in der bekannten charakteristischen Weise ändert. Für einen solchen Nerven genügt ein schwacher Strom, um, je nach dem Stadium des Absterbens in dem er sich befindet, sämtliche drei oben aufgezählten Reactionsformen hervorzurufen. Die dem Nerven durch den Prozess des Absterbens innewohnende Menge von Reiz summirt sich zu der Kraft des schwachen Stromes, und bringt ein Bild hervor, als ob ein gesunder Nerv durch einen mittleren oder einen starken Strom gereizt worden wäre.

Ausgehend von dem bisher Gesagten will ich den Nachweis zu liefern versuchen, dass auch für die Wechselbeziehung zwischen Medicament und Organ Gesetze bestehen, die direct in Parallele gestellt werden können zu dem, was wir von dem Verhalten des Nerven bei elektrischer Reizung wissen. Zunächst muss allerdings der Beweis erbracht werden, dass ein solcher Vergleich überhaupt statthaft ist zwischen den verschiedenen Organen und der Nervenfaser. Den wesentlichen Bestandtheil, das eigentlich Grundlegende jeglichen Gewebes, das zum Aufbau und zur Existenzfähigkeit eines Organismus dient, bildet das Eiweiss. Im Grossen sind seine Eigenschaften durchgehend

dieselben, stamme es, woher es wolle. Die feinere Differenzirung des Eiweisses, die sich allerdings dem chemischen Nachweis in weitaus den meisten Fällen entzieht, bedingt die Verschiedenheit in der Aeusserung der Lebensthätigkeit der einzelnen Organe, ihre specifische Leistung. Auf den gleichen Grund müssen wir aber auch die differente Empfänglichkeit der Organe für die verschiedenen Arzneimittel zurückführen. Sie tritt mit grösserer oder geringerer Deutlichkeit zu Tage je nach der mehr oder weniger innigen Beziehung, die zwischen Organ und Medicament besteht.

Die Beziehung des Morphins z. B. zum Gehirn ist eine sehr nahe, die zur Haut oder den, an ihrem Aufbau beteiligten Elementen eine wesentlich entferntere. So kommt es, dass die durch Morphin hervorgerufene Narkose eine regelmässige Erscheinung ausmacht, das Auftreten von Hautjucken oder gar Exanthen dagegen zu den sogenannten Nebenwirkungen des Morphins gerechnet wird. Ebenso erklärt es sich, dass nach Arsenvergiftung der Tod vom Gehirn aus, ohne irgend welche durch die Section nachweisbaren Veränderungen der Gewebe nur dann eintritt, wenn grosse Mengen des Giftes in leicht aufnehmbarer Form und unter günstigen Resorptionsverhältnissen in den Körper kommen im Gegensatz zu der sonst gewöhnlichen destructiven Wirkung, die kleinere in den Kreislauf aufgenommene Arsenmengen in bestimmten drüsigen Organen hervorrufen. Das Morphin ist, wie wir zu sagen pflegen, in erster Linie ein Gehirngift, das Arsen ein Drüsengift, und nur besonders günstige Verhältnisse lassen dieses als ein directes Gehirngift, jenes als eine Schädlichkeit für die Functionen der Haut erscheinen. Da aber überall, wo eine Beziehung zwischen Organ und Medicament überhaupt besteht, bei dem Zusammentreffen beider eine Reizwirkung zu Stande kommt, so ist das Entscheidende bei dieser im letztem Grunde nicht das Quale? sondern das Quantum? selbstverständlich das Quantum, welches wirklich mit den Elementen eines Organes in Verbindung tritt, nicht das etwa per os eingeführte. Der wechselnde Ausdruck, den arzneiliche Reize an den verschiedenen Organen hervorrufen, ist abhängig von der inneren Beschaffenheit und der äusseren Anordnung einer, im Grossen und Ganzen überall identischen Substanz, des Protoplasmas. Und ebenso, wie die Wir-

kung irgend eines Agens auf den Nerven, seiner Intensität entsprechend von Stufe zu Stufe fortschreitend im wechselndem Bilde sich darstellt, so zeigt uns auch jede andere Vereinigung von Zellen, jedes aus ihr hervorgegangene Organ eine wechselnde Reaction gegen den Eingriff der kleinsten, der mittleren und der grossen Dosis eines Medicamentes.

Ehe ich jedoch dazu mich wende, an den complicirten Bestandtheilen des thierischen Organismus zu demonstrieren, dass auch für sie der Satz gilt: Jeder Reiz bedingt auf eine einzelne Zelle oder die aus Zellgruppen zusammengesetzten Organe entweder eine Vermehrung oder eine Verminderung ihrer physiologischen Leistungen, entsprechend der geringeren oder grösseren Intensität des Reizes, will ich zunächst an einfacheren Gebilden den Nachweis für die Richtigkeit dieses Satzes liefern.

Nasse<sup>1)</sup> fand, dass die Thätigkeit des Speichelfermentes, die durch Zusatz von etwa 10 pCt. Kochsalz auf die Hälfte herabgesetzt wurde, über die Norm stieg, wenn nur 3,85 pCt. beziehentlich 7,7 pCt. Chlornatrium zugesetzt wurde. Setzt man die Fermentwirkung ohne jeden fremden Zusatz = 100, so er giebt sich folgende Reihe, die ich aus zwei Versuchen zusammengestellt habe:

Kochsalz = 0	Fermentwirkung = 100
- = 3,85 pCt.	- = 130 bezw. 116
- = 7,7	- = 72 - 103
- = 11,5	- = 57,7 - 65,3.

Das Abhängigkeitsverhältniss zwischen der Quantität des Reizes und der Qualität seines Effectes lässt sich besonders deutlich zeigen bei der Hefenzelle. Als direct messbaren Ausdruck ihres Verhaltens können wir die von ihr bei der Vergährung von Zucker producirt Kohlensäure benutzen. Hoffmann<sup>2)</sup> fand, dass Ameisensäure die Gährungsthätigkeit in folgender Weise verändert: Entwickelt eine Zuckerlösung mit Hefe zusammen innerhalb einer Stunde 1 ccm Gas, so producirt das gleiche Quan-

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv. 1875. XI. S. 138.

<sup>2)</sup> G. Hoffmann, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ameisensäure. Greifswald 1884. Inaug.-Diss.

tum derselben Zuckerlösung mit der gleichen Menge Hefe wie vorher mit

0,05	pCt. Ameisensäure	0,00	ccm Kohlensäure
0,025	-	0,99	-
0,01	-	1,20	-
0,005	-	1,08	-

Dies Ergebniss wurde späterhin von W. Thol<sup>1)</sup> bei einer ähnlichen, ebenfalls wie die vorige in meinem Institut angestellten Untersuchung bestätigt. Ferner fand Gottbrecht<sup>2)</sup>, der mit mir zusammen mit Thallin experimentirte, dass das weinsaure Salz die Hefegährung in der Weise veränderte, dass, die Kohlensäureproduction des thallinfreien Ansatzes = 1 gesetzt, nach 5 Stunden geliefert hatten

0	pCt. Thallintartrat	1,00
5	-	0,72
2,5	-	0,82
1,0	-	0,99
0,5	-	1,23
0,1	-	2,38
0,05	-	2,12.

Wir sehen also bei der Hefe durchgehend, dass Stoffe, die bei einer bestimmten Concentration die Gährung deutlich zu beschränken im Stande sind, das Gegentheil hervorrufen, wenn sie in stark herabgesetzter Quantität wirken. Nach eigenen Untersuchungen, die späterhin veröffentlicht werden sollen, kann ich mit Bezug auf die Hefe schon jetzt das Nehmliche für Arsen, Jod und Sublimat mittheilen.

In Husemann's Arzneimittellehre finde ich weiterhin eine Beobachtung von Chirone angeführt, dass die Spermatozoën auf Zusatz von Chinin zuerst eine wesentlich lebhaftere Bewegung zeigen, die dann, wenn der Reiz durch das Alkaloid zu lange anhält, in das Gegentheil umschlägt. Für das Flimmerepithel, beziehentlich die Flimmerbewegung, constatirte bekanntlich

<sup>1)</sup> W. Thol, Ueber den Einfluss organischer, nicht aromatischer Säuren auf Gährung und Fäulniss. Inaug.-Diss. Greifswald 1885.

<sup>2)</sup> C. Gottbrecht, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Thallins. Inaug.-Diss. Greifswald 1886.

Virchow<sup>1)</sup> die Thatsache, dass stark verdünnte Lösungen von Kali oder Natron die Bewegung deutlich steigern, stärkere Concentrationen tödten die Zellen und jede Bewegung hört auf. Aehnliches sieht man oft bei Infusorien, die man mit verdünnten Giften in Berührung bringt. Sie rasen förmlich durch das Gesichtsfeld, so lebhaft schwingen ihre Cilien, nimmt man aber die schädliche Substanz gleich von Anfang an in grösserer Menge, in stärkerer Concentration, so tritt wie mit einem Schlage Bewegungslosigkeit ein.

Die bei Versuchen mit Arzneimitteln und Giften so oft beobachtete Erscheinung, dass im ersten Stadium der Wirkung das Gegentheil sich zeigt wie im weiteren Verlauf, hat man bekanntlich mit dem Ausdruck „Primärwirkung“ belegt. Sie kommt zu Stande dadurch, dass zunächst nur ein kleiner Theil des in den Körper eingeführten Präparates auf die, seiner speciellen Action unterworfenen Organe einwirkt. Es ist die erste Reaction, die eintritt. Dauert die Reizwirkung fort, oder wird gleich eine grössere Menge des wirkenden Mittels unter solchen Bedingungen in den Organismus gebracht, dass es seine Thätigkeit prompt und sofort mit aller Energie entfalten kann, so tritt ein Zustand ein, den wir mit dem zweiten oder dritten Stadium des Zuckungsgesetzes vergleichen können.

Ein kleines Quantum Alkohol, innerlich aufgenommen, steigert die Arbeit des Gehirns in bekannter Weise. Eine grössere Menge, zumal bei leerem Magen, also unter günstigen Resorptionsbedingungen eingeführt, lässt das Erregungsstadium oft nur ganz vorübergehend zum Ausdruck gelangen, es tritt rasch Depression der Gehirnthätigkeit ein. Ganz ähnliche Vorgänge sieht der Chirurg täglich bei Einleitung der Narkose durch Chloroform oder Aether. Weiterhin zeigt das Morphin im ersten Stadium seiner Wirkung nicht Depression, sondern Vermehrung der psychischen Thätigkeit. Es lässt sich der Vergleich mit dem Zuckungsgesetz von normalen Nerven gewiss klarer ziehen mit Hülfe der vorher erwähnten Beobachtungen an sehr einfach aufgebauten Organismen, aber das Studium der Erscheinungen am Thier und am Menschen weist doch auch für diese deutlich auf die Möglichkeit eines

<sup>1)</sup> Dieses Archiv. 1854. Bd. VI. S. 133.

solchen Vergleichs hin. Es sei hier noch der Versuche gedacht, die Alexander<sup>1)</sup> an sich selbst mit Kampfer anstellte: die bekannte erregende Eigenschaft desselben verkehrte sich in das grade Gegentheil, als Alexander eine grosse Dosis genommen hatte. Das Physostigmin endlich lähmt, wie Thierversuche ergeben haben, in den üblichen, vergiftenden Dosen das Rückenmark und die Medulla oblongata prompt, wählt man aber die Menge des Alkaloids geringer, so tritt zunächst deutliche Erregung ein. Für das Coniin halte ich es nach meinen, mit Peiper<sup>2)</sup> angestellten Versuchen für mindestens sehr wahrscheinlich, dass auch dieses, sonst nur seiner stark lähmenden Wirkung nach bekannte Alkaloid im ersten Stadium seiner Action erregt. Für gewöhnlich kommt allerdings diese erregende Wirkung nicht zum Ausdruck. Wir constatirten aber, dass, obwohl das Coniin im Stande ist, tödtliche Vergiftungen mit Brucin zu verhüten, immer bei den gleichzeitig mit Brucin und Coniin behandelten Thieren die Krämpfe früher auftraten wie bei den, ohne das Schierlingsalkaloid belassenen, aber mit der gleichen Dosis Brucin vergifteten Thieren. Es erklärt sich das nur so, dass die erregende Wirkung des Brucins sich mit der Primärwirkung des Coniins combinirt und ihr Erfolg, die Krämpfe, dann eher deutlich wird, als bei alleiniger Anwesenheit des Brucins.

Besonders eingehend ist die differentielle Wirkung grosser und kleiner Dosen studirt für die Digitalis in ihrer Beziehung zur Thätigkeit des Herzens. Binz macht in seinen „Vorlesungen über Pharmakologie“ auf S. 280 auf die Umkehrung der Digitaliswirkung bei Anwendung grosser Dosis in Bezug auf Pulszahl und Blutdruck aufmerksam, „die (bei kleiner Digitalisdosis) verminderte Zahl der Pulse geht über in unregelmässige, und oft jagende Contractionen, der (vorher gesteigerte) Druck sinkt unter die Norm“. Dass diese Erscheinung im letzten Grunde bedingt ist durch Wirkung der Digitalis auf die gesammten, die Herzbewegung leitenden Nerven, ist klar, für uns ist von Interesse, dass man experimentell die beiden, in ihrem Ausdruck einander entgegengesetzten Digitaliswirkungen am Thier nach Belieben

<sup>1)</sup> Mitgetheilt in Jörg, Materialien zu einer künftigen Heilmittellehre. 1825. Bd. 1.

<sup>2)</sup> Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie 1886. Bd. XX.



hervorrufen kann durch Einfuhr einer relativ kleinen oder relativ grossen Menge von Digitalis. Haben wir es hier mit dem Vagus und den motorischen Ganglien des Herzmuskels zu thun, so sehen wir eine ähnliche Erscheinung beim Splanchnicus: je nachdem derselbe von einer grösseren oder kleineren Quantität Morphinum afficirt wird, tritt, wie die Versuche von Nothnagel<sup>1)</sup> zeigen, Erregung oder Lähmung ein.

Was wir an den verschiedenen Abschnitten des Nervensystems geschehen sehen, zeigen uns auch andere Organe. Wir wissen, dass bestimmte, zur Gruppe der sogenannten Balsamica und Aethereo-Oleosa gerechnete Arzneimittel, z. B. der Copaivabalsam, die Juniperuspräparate, in therapeutischer Dosis diuretisch wirken, durch directe Beeinflussung der Nieren. Toxische Dosen ändern die Function derselben Organe durch Erregen hochgradiger Entzündung in der Weise, dass ihre physiologische Leistungsfähigkeit sinkt, dass Anurie auftritt. Am grossartigsten, weil fast kein Organ verschonend, zeigt sich die Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis bei den, überhaupt durch energische Action ausgezeichneten Präparaten des Arsens, Phosphors und Quecksilbers. Kleine Quantitäten derselben steigern die Thätigkeit des gesammten Stoffwechsels in deutlich nachweisbarem Grade, wird ihre Menge zu hoch bemessen, so tritt durch Ueberreizung der Organe das Gegentheil ein.

Bei den, bis jetzt angeführten Beispielen war es mir darum zu thun, den Nachweis zu liefern, dass Vorgänge, die im letzten Grunde dem Zuckungsgesetz vom normalen Nerven zur Seite treten dürfen, sich bei der Wirkung von Arzneimitteln auf bestimmte Organe abspielen können. Schon oben aber wurde darauf hingewiesen, dass ein absterbender, also unter pathologischen Bedingungen befindlicher Nerv hinsichtlich des Zuckungsgesetzes die Abweichung zeigt, dass bereits schwache Ströme Effecte hervorrufen können, die der normale Nerv nur bei mittleren oder starken Strömen liefert, und dass diese Verschiedenheit abhängig ist von dem Stadium der pathologischen Veränderungen im Inneren des absterbenden Nerven. Man kann demnach bei einem „kranken“ Nerven durch geringe Reize es dahin bringen, dass

<sup>1)</sup> Dieses Archiv. 1882. Bd. 89. S. 1 ff.

er dieselbe physiologische Thätigkeit zeigt wie ein „gesunder“ Nerv unter dem Einfluss einer entsprechend stärkeren Reizwirkung. Dieses Verhalten ist vornehmlich wichtig für die Anwendung von Arzneimitteln zu therapeutischen Zwecken. Jedes kranke Organ zeigt gegenüber irgend welchem Arzneistoff, der überhaupt im Stande ist, auf dasselbe wirken zu können, eine quantitativ veränderte Reaction. Es ist im letzten Grunde gleichgültig, welche Genese die Erkrankung besitzt, eine Schwächung der physiologischen Leistung bedingt sie immer. Es kann sich diese Schwächung allerdings in zwei scheinbar ganz verschiedenen Formen nach aussen hin geltend machen, ein krankes Organ kann zu viel oder zu wenig leisten, seine Functionen können, wie der Ausdruck lautet, krankhaft vermehrt oder vermindert sein. Für die Therapie handelt es sich nur, und allein nur darum, die normale, physiologische Actionsbreite eines kranken Organes und damit auch des in Mitleidenschaft gezogenen Organismus wieder herzustellen. Das ist in verschiedener Weise möglich, je nach der Art des pathologischen Zustandes.

Ich will versuchen, das eben Gesagte näher zu erläutern und zwar zunächst unter eingehenderer Berücksichtigung der Therapie der Infectiouskrankheiten, deren Genese wir, Dank den Arbeiten und Forschungen der letzten Jahre, genauer kennen gelernt haben.

Nach Allem, was wir zur Zeit von der Entstehung der Infectiouskrankheiten wissen, handelt es sich bei ihnen zunächst um die Anwesenheit von „infectiösem Material“, von kleinsten, mit ganz specifischen Kräften ausgerüsteten organischen Gebilden. Durch sie wird die Krankheit erzeugt oder vielmehr durch die Umwandlungen die der normale Inhalt der Zellen, das Protoplasma, durch ihre Anwesenheit erleidet. Wir kennen diese Umwandlungsproducte, die Ptomaine, allerdings erst zum Theil genauer, aber dass sie das eigentliche Krankheitsbild bedingen, ist wohl von jedem Zweifel ausgeschlossen und durch die klinische Erfahrung bestätigt. Nicht die einfache Anwesenheit des Tuberkelbacillus bedingt das der Phthise eigenthümliche Fieber, sondern die Aufnahme, die Resorption der durch ihn gebildeten Umsatzproducte des Eiweisses, und ebenso ist es undenkbar, dass lediglich und allein durch die Anwesenheit einer bestimmten

Bacillenspecies im Darm und seiner Drüsenplaques das eigenartige Krankheitsbild des Typhus entstehen kann. Man hat für das Auftreten der grade beim Typhus so charakteristischen Erscheinungen die erhöhte Körpertemperatur als Grund angesprochen. Aber woher stammt diese? Ist sie nicht eine Reaction des ganzen Organismus auf die allgemeine Vergiftung durch die, von den Typhusbacillen erzeugten Zersetzungsproducte?

Wir haben in dem eben Gesagten bereits zwei Angriffspunkte kennen gelernt, die Aussicht zu geben scheinen, dass sie einer richtig gewählten und durchgeführten Therapie zugänglich sein könnten: die Bekämpfung des Krankheitserregers einmal und dann der Versuch, die resorbirten Zersetzungsproducte unschädlich zu machen.

Der erste Weg hat, so verlockend er für einen therapeutischen Angriff scheinen mag, in der Praxis sehr viel, wenn nicht Alles, gegen sich. Die Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit infectiöser Mikroben haben ergeben, dass dieselbe fast durchgehend eine ziemlich bedeutende zu nennen ist. Es bedarf schon concentrirterer Lösungen von antiseptischen Stoffen, um sie dauernd unschädlich zu machen. Denken wir weiter daran, dass bei einer Infectiouskrankheit die Infectionsträger sich auf und innerhalb eines Nährbodens befinden, der ihnen zu ihrer Fortexistenz die denkbar günstigsten Bedingungen liefert, der es gleichzeitig nicht gestattet, mit so heroischen Quantitäten zuverlässig wirkender Mittel vorzugehen, wie wir das beim Laboratoriumversuch im Reagensglase und unter dem Mikroskope thun, so wird die Aussicht auf einen therapeutischen Erfolg durch einen directen Angriff auf die Infectionsträger selbst recht schwach. Es findet diese Annahme eine Stütze in der klinischen Beobachtung. Dass das Chinin ein specifisches Heilmittel gegen Intermittens ist, ist eine unumstössliche Thatsache. Es lassen sich die Fieberanfälle in den meisten Fällen durch Aufnahme von Chinin coupiren. Wenn wir annehmen wollen, dass das Chinin in therapeutischen Dosen auch nur eine Herabsetzung der Lebensenergie des *Bacillus Malariae* bedinge und damit seine Fortentwicklung hemme, so steht dem doch die Erfahrung gegenüber, dass es sich klinisch durchaus empfiehlt, selbst nach Aufhören der Fieberanfälle das Alkaloid noch einige Zeit weiter zu

geben. Ziehl<sup>1)</sup> beobachtete, dass nach Coupirung des Wechsel-  
 fiebers im Blut der betreffenden Patienten noch einige Tage  
 lang sich Mikroorganismen nachweisen liessen, die, weil sie im  
 Blute anderer, nicht malariakrankter Personen nicht vorkamen,  
 als die Erreger der Krankheit angesehen wurden. Das würde  
 der Ansicht von einer wesentlichen Herabsetzung der Lebens-  
 energie der Mikroben durch eine directe Einwirkung des Chinins  
 immerhin Schranken setzen. Ferner: handelt es sich um eine  
 alte, eingewurzelte Intermittens, bei der wir doch ohne Zwang  
 als letzten Grund die Anwesenheit derselben Krankheitserreger  
 anzunehmen haben, so lässt uns das Chinin im Stich und wir  
 müssen Arsen an seine Stelle setzen. Diese, durch die Erfah-  
 rung bestätigte Kurmethode würde in ihrer Berechtigung nicht  
 klar dastehen, wenn es sich lediglich und allein um eine Ein-  
 wirkung auf die Infectionsträger handelte. Bei einer frischen  
 Intermittens wird wohl kaum jemand sofort zum Arsen greifen,  
 erst, wenn die Einsicht gewonnen ist, dass das Chinin nicht  
 hilft, kommt im entsprechenden Falle das Arsen an die Reihe.  
 Sind die Bacillen dabei in zu grosser Anzahl vorhanden? oder  
 haben sie sich in ihrer Lebensweise derartig verändert, dass sie  
 nun auf einmal nicht mehr auf das Chinin reagiren? oder han-  
 delt es sich um ganz andere Gebilde in solchen Fällen, die doch  
 das nehmliche Krankheitsbild zu liefern im Stande sind? Liegt  
 es nicht viel näher, für die Fälle, wo das Chinin erfolgreich sich  
 beweist, an eine Arzneiwirkung auf das erkrankte Organ, also  
 die Milz, zu denken? Dass zwischen beiden eine ganz ausge-  
 prägte Beziehung besteht, ist ausser allem Zweifel. Die Be-  
 ziehung ist so direct als möglich, sie zeigt sich in der charak-  
 teristischen Form der Milzverkleinerung auch dann noch, wenn  
 alle zuführenden Nerven durchgetrennt und nur durch das Blut  
 noch dem Chinin der Weg zum Milzgewebe offen steht. Dass  
 aber eine solche Contraction eines ganzen Organes mit Verände-  
 rungen im Innern derselben einhergehen muss, die für seine Er-  
 nährung und dadurch besonders auch für seine Qualification als  
 Nährboden für den *Bacillus Malariae* durchaus nicht gleichgültig  
 sein können, liegt auf der Hand. Bei chronisch gewordener In-

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1882, S. 647.

fection können sich andererseits die Verhältnisse in der Milz so gestaltet haben, dass das Chinin die Kraft nicht mehr besitzt, eine so energische Reaction seitens des Organs auszulösen, wie sie erforderlich ist. Dann sind wir gezwungen, das viel eingreifendere Arsen zur Hülfe heran zu ziehen, dessen Einfluss auf alles, was Lymphdrüse heisst, ebenso bekannt, als für innere und äussere Medicin bei der Behandlung von Lymphomen und Milztumoren schätzenswerth geworden ist.

Als ein zweites Beispiel möge die Wirkung des Calomel beim Abdominaltyphus dienen. Die klinische Erfahrung spricht dem Quecksilberchlorür mit Recht die Fähigkeit zu, in frischen Fällen von Abdominaltyphus glatte Erfolge bedingen, den Krankheitsprozess coupiren zu können. Man führt diese Wirkung des Calomel, abgesehen von der meist auch auftretenden stärkeren Darmentleerung auf seine Eigenart zurück, im Organismus Sublimat bilden zu können. Die eminent bacillenfeindliche Kraft des Quecksilberchlorids findet ihre Hauptstütze in dem Umstande, dass das Chlorid bei Gegenwart organischer Materie seinerseits wieder in das Chlorür sich umwandelt. So lange also das Calomel im Organismus weilt, bedingt es eine fortgesetzte Erzeugung von Chlor in statu nascente: Calomel wird zu Sublimat, Sublimat zu Calomel oder Quecksilberchlorür bildet Quecksilberchlorid und umgekehrt. Nehmen wir an, es hätte ein Typhuspatient die immerhin respectable Dosis von 1 g Calomel bekommen. Was wird daraus? Ein Theil, und zwar kein kleiner, wird im Darm bald in das, an und für sich indifferente Schwefelquecksilber umgesetzt. Davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man den Bodensatz eines Calomelstuhles oder der, durch das in üblicher Weise nachgegebene Ricinusöl producirtten Fäces betrachtet. Ein anderer Theil wird resorbirt und kreist im Blute und den Säften, aber in excessiv hoher Verdünnung. Ein dritter Theil kann im Darm die Sublimatbildung durchmachen und so direct die im Darm befindlichen Bacillen angreifen. Diese haben wir uns aber nicht in einem dünnen, eine gründliche Mischung mit dem gelösten Sublimat leicht ermöglichenden Medium befindlich zu denken, sondern grösstentheils umhüllt von Schleim u. s. w. und ausserdem noch geschützt durch die zahlreichen Schlupfwinkel, die ihnen die anatomische Structur der innersten

Darmwand bietet. Sehr gründlich kann dem entsprechend die Desinfection hier nicht vor sich gehen. Auch glaube ich nicht, dass Jemand den Einwand als stichhaltig anerkennen wird, die glatte Heilung frischer Typhusfälle durch Calomel rühre davon her, dass es sich da immer nur um eine Colonie von Bacillen gehandelt habe, die unmittelbar der Wirkung des Calomel verfallen sei. Weiter ist es auch nicht leicht, an eine Beeinflussung der bereits im Innern der Drüsenplaques befindlichen Bacillen durch das resorbirte, im Blute kreisende Quecksilber zu denken. Selbst wenn wir als möglich annehmen wollten, dass von dem 1 g Calomel die Hälfte resorbirt worden sei, so würde doch, wenn wir die Säftemasse des Körpers, in der das nunmehr gelöste Quecksilber sich vertheilt und den, durch die Nierenarbeit ständig gesetzten Defect ins Auge fassen, eine Verdünnung des resorbirten Medicamentes zu Stande kommen, mit der therapeutisch zu rechnen sich kaum lohnen dürfte. Auch wird wohl ein Unterschied existiren in der Widerstandsfähigkeit von Bacillen, die im Organismus unter den günstigsten Verhältnissen leben, und solchen, die in künstlichem Nährboden gezüchtet worden sind.

Wenden wir uns zu dem zweiten Angriffspunkt, zur Bekämpfung der, durch die Infectionsträger gebildeten Ptomaine. Von einer directen Beeinflussung derselben würden wir mit Aussicht auf Erfolg erst dann reden dürfen, wenn wir sie in ihrem eigentlichen Verhalten erst genauer kennten. In der That betrachtet auch die Therapie als ihre nächste Aufgabe nicht, die Ptomaine selbst unschädlich zu machen, sondern vielmehr den Organismus in den Stand zu setzen, ihre Wirkung aushalten und überdauern zu können. Sie äussert sich in dem bedrohlichen Ansteigen der Temperatur, der zunehmenden Erschöpfung der Thätigkeit von Gehirn und Herz. Als einen localen Ausdruck der Ptomainwirkung müssen wir endlich auch die specifischen Veränderungen betrachten, denen die inficirten Organe verfallen. Die Bacillen allein machen bei Typhus und Cholera keinen Durchfall, rufen bei der Malaria nicht die Milzschwellung hervor, ihre Lebensproducte und der, durch sie auf die Organe gesetzte Reiz bedingt die genannten pathologischen Erscheinungen. An und für sich können wir die Krankheit erregenden

Bacillen doch nur betrachten als mechanisch ebenso wirkend wie so unzählig viele andere, im Organismus lebende, ähnlich geformte Gebilde. Das von ihnen producirt Material macht sie erst zu Infectionserregern. Es ist, um einen Vergleich heranzuziehen, ebenso wie bei der gewöhnlichen Hefe. Die reinen Hefezellen wirken auch nicht berauschend, aber ihr Lebensproduct, der Alkohol, greift das Nervensystem an.

Die Therapie der inneren Infectionskrankheiten ist eine rein symptomatische. Es kommt vor Allem darauf an, das Leben und die Lebensenergie eines Patienten so lange hoch zu halten, bis die Infectionsträger durch Ausscheidung oder Absterben an der Weiterbildung von Ptomainen endgültig verhindert und diese selbst den zersetzenden und ausscheidenden Einflüssen der physiologischen Arbeit der Organe erlegen sind. Bei dieser Methode der Behandlung begegnen wir einer auffallenden Thatsache. Es ist die „specifische Wirkung“ der sogenannten Antipyretica, die dem Kliniker aus den, mit dieser Art von Arzneimitteln erzielten Erfolgen und Misserfolgen hinlänglich bekannt ist. Wenn ich den Ausdruck „specifische Wirkung“ hier gebrauche, so verdient denselben die Salicylsäure für den acuten Gelenkrheumatismus, das Chinin für die Intermittens, das Calomel für den Abdominaltyphus im Anfangsstadium. Wenn nun aber das Sublimat ein so in jeder Hinsicht hervorragendes Protoplasmagift ist, wie das zweifellos von ihm feststeht, warum heilt man nicht alle Infectionskrankheiten mit Sublimat, oder vielmehr, warum gelingt es nicht, sich des Sublimats als eines Universalmittels in solchen Fällen zu bedienen. Für die Salicylsäure, das Chinin, liesse sich bei gleicher Fragestellung immer der Einwand erheben, dass diese beiden sich schon bei der Untersuchung im Laboratorium als nicht gleichwerthig gegenüber den verschiedenen Formen von Sepsis und Fermentwirkung verhalten. Die heroischen Leistungen des Sublimats stehen aber doch fest, und wir finden scheinbar keine Antwort auf unsere Frage.

Wenn eine directe therapeutische Beeinflussung der Infectionsträger von vorne herein nur sehr geringe Aussicht auf Erfolg bietet, wenn ferner therapeutische Bestrebungen gegenüber den von ihnen producirt Krankheitsgiften sich lediglich auf die Bekämpfung ihrer Folgeerscheinungen beschränken müssen,

so erscheint es geboten, sich nach einer weiteren Möglichkeit umzusehen, deren Benutzung das Bestreben des Therapeuten zu fördern im Stande sein könnte.

Bei eingehender Prüfung aller uns hier interessirender Verhältnisse ist es unschwer, auch an die Eventualität zu denken, dass es gelingen könnte, durch eine Alteration des Nährbodens die Krankheitserreger unschädlich zu machen. Mit anderen Worten: Jeder Infectionsträger bedarf zu seinem Emporkommen seiner Fortentwicklung eines geeigneten Nährbodens. Dieser ist aber, nach den bisherigen Forschungsergebnissen nur dann vorhanden, wenn das Organ, welches bei einer Infectionskrankheit zunächst erkrankt, unter Verhältnissen sich befindet, die als völlig normale nicht mehr angesprochen werden können. Dies Abweichen von der Norm kann für unsere Hilfsmittel nachweisbar sein. Es kann sich aber auch der Untersuchung entziehen, ja möglicherweise dem Patienten selbst kaum zum Bewusstsein gelangen. Auf einem völlig gesunden Organ und in einem völlig gesunden Organismus ist eine gedeihliche Weiterentwicklung von Infectionsträgern ausgeschlossen. Es ist für das Zustandekommen, man möchte sagen aller Infectionskrankheiten bemerkenswerth, dass sie, zumal bei epidemischem Vorkommen, immer die Möglichkeit vorfinden, durch äussere Einflüsse geschwächte Individuen befallen zu können. Hungers- und Kriegesnoth, die aus ihnen hervorgehenden somatischen und psychischen Alterationen sind vorzügliche Momente zur Entwicklung von epidemischen, ansteckenden Krankheiten. Ebenso kann die fortgesetzte Aufnahme von infectionshaltigem Wasser mit der Zeit einen passenden Nährboden schaffen. Wenn das Wasser geeignet ist, Infectionsträgern als ein Medium zu dienen, in dem sie leben können, so muss es auch ihre specifischen Lebensproducte enthalten und es wird am Ende gleichgültig sein, ob diese Producte bereits fertig vorgebildet eingeführt werden, oder ob sie erst durch die Anwesenheit von Infectionsträgern im Organismus auf einem geeigneten Nährboden entstehen.

Es fragt sich also: Sind wir im Stande, durch Arzneimittel den Nährboden, das erkrankte Organ, unmittelbar beeinflussen zu können? Die tägliche Erfahrung lehrt, dass diese Möglichkeit in der That existirt. Was bei der Lungentuberculose allein



durch mechanische Hilfsmittel — Luftkuren, Athemgymnastik — und durch Einleitung und Fortführung einer zweckmässigen Ernährung geleitet werden kann, haben die letzten Jahre zur Genüge bewiesen. Man kann aber an dieser Stelle den Einwand erheben, dass es sich um die Behandlung eines chronischen, langsam sich entwickelnden Leidens handelt, mithin die Verhältnisse anders liegen, wie bei den acut auftretenden und verlaufenden Infectionskrankheiten. Hier kommt es zunächst und vor allen Dingen darauf an, das für jedes Organ passende Arzneimittel zu finden. Schon vorher war die Rede davon, dass die Antipyretica eine specifische Wirkung besitzen, die es bedingt, dass wir nicht im Stande sind, mit einem, in der Antisepsis Hervorragendes leistenden Mittel, alle Krankheiten zu heilen, die als fiebererregende, durch Infection bedingte, aufzufassen sind. Die Wahl des specifischen Heilmittels für das einzelne Organ und unter bestimmten Verhältnissen auch für den einzelnen Fall bedingt die Aussicht auf den Erfolg.

Die Behandlung der Rachendiphtherie mit Cyanquecksilber die nach v. Viller's Vorgang von Rothe<sup>1)</sup> ausgeübt, jetzt mehr und mehr zur Geltung gelangt, kann in ihren Erfolgen unmöglich durch die antiseptischen Eigenschaften der Quecksilberverbindung erklärt werden. 1 cg Cyanquecksilber, in 120 ccm Wasser gelöst, im Laufe eines Tages verbraucht, ist nach seiner Resorption doch in einer Weise verdünnt im Säftestrom enthalten, die selbst für das, aus ihm als entstanden zu denkende Sublimat eine antiseptische Wirksamkeit ausschliessen dürfte. Aber die Dosis genügt, um die erkrankte, zum Nährboden für das diphtherische Gift qualificirte Rachenschleimhaut so zu alteriren, dass eben ein therapeutischer Erfolg daraus erwächst. Es ist höchst charakteristisch, dass bei dieser Medication selbst bei schwächlichen Individuen keine Salivation eintritt, ebensowenig auch Durchfall. Der Reiz, den das Quecksilberpräparat in der genannten Dosis auszuüben vermag, genügt nicht zur Erzeugung pathologischer Erscheinungen von Seiten normaler Gewebe, aber die erkrankte Schleimhaut der Mundhöhle wird durch den geringen Reiz, den das sie durchspülende quecksilberhaltige Blut

<sup>1)</sup> Die Diphtherie. Ihre Entstehung, Verhütung und Behandlung. Leipzig 1884.

auf sie ausübt, wieder in einen, dem normalen mindestens sehr ähnlichen Zustand versetzt.

Weiterhin sind die Erfolge, die der Brechweinstein bei acuter Pneumonie in richtig gewählten Fällen herbeiführt, klinisch festgestellt. Allerdings ist von manchen Seiten gerade über die innere Therapie der Lungenentzündung der Stab gebrochen worden mit der Aufstellung der Behauptung: sie heilt von selbst. Aber die Resultate, die man bei den, mit Tartarus stibiatus behandelten Patienten erzielt, liefern doch den besten Beweis, dass man diese „Selbstheilung“ in einer ganz wesentlichen Weise unterstützen kann. Ueber die Wirkung des Brechweinsteins auf die Lunge habe ich speciell Versuche angestellt. Kaninchen wurden subcutan mit wässrigen Lösungen von Tartarus emeticus vergiftet, so dass der Tod im Verlauf eines oder zweier Tage eintrat. Bei der Section zeigten sich die Lungen stark hyperämisch, das am meisten Auffallende aber war die sehr starke Injection der Bronchial- und Trachealschleimhaut, die dieselbe dunkelroth erscheinen liess. Unmittelbar unter dem Kehlkopf hörte die Injection auf. Es wird nun bei einem Pneumoniker, der Brechweinstein in therapeutischer Dosis erhält, sicherlich nicht zu so hochgradigen Veränderungen kommen. Sie sind auch nicht nothwendig. Es genügt offenbar, dass durch den Brechweinstein eine kräftige Zufuhr von Blut zur Lunge bedingt wird. Die durch die Pneumonie erzeugte Anstauung von Blut, die ihrerseits auch wieder eine fortgesetzte Ansammlung von, dem Krankheitsprozess eigenthümlichen Zersetzungsproducten bedingt wird sammt ihren Folgezuständen günstig verändert durch eine durchgreifende Modification der ganzen Circulations-thätigkeit des Lungenblutes. Dass solche Modificationen der Circulation innerhalb eines entzündeten Organes therapeutisch unter Umständen hochwichtig sein können, ergeben die Erfolge, die durch Blutentziehungen in der Nähe solcher Organe vorgenommen werden. Ich weise gerade in dieser Hinsicht auf eine Arbeit hin, die unter der Leitung von Grawitz vor Kurzem von Pernice<sup>1)</sup> ausgeführt wurde. Es handelt sich in derselben

<sup>1)</sup> L. Pernice, Ueber die Wirkung localer Blutentziehungen auf acute Hautentzündungen. Diss. inaug. Greifswald 1887.

um die experimentelle Lösung der Frage, wie locale Blutentziehungen auf acute Hautentzündungen wirken und ich citire einen Satz aus der Arbeit wörtlich weil er gleichzeitig auch den letzten Grund der Wirkung solcher Blutentziehungen ausspricht: „Beim Erysipelas sind multiple Scarificationen und Heurteloups von äusserst günstigem Einfluss, nicht dadurch, dass die Entzündungserreger mit dem Blute hinausgeschafft werden, sondern deshalb, weil die Resorption der injicirten Stoffe in erfreulichster Weise dadurch beschleunigt wird.“

Bei der Pneumonie handelt es sich auch um die Anwesenheit direct schädlicher, aus der Wirkung der infectiösen Materialien auf das Lungenprotoplasma entsprungener Stoffe. Durch die, in Folge der Brechweinsteinwirkung bedingte verstärkte Circulation werden sie weggeschwemmt und dadurch einer rascheren Zersetzung im übrigen Körper entgegengeführt. Dazu kommt dann noch der weitere, mindestens ebenso wichtige Umstand, dass eine vermehrte Zufuhr von frischem Blut einen bedeutenden Werth für die Ernährung des erkrankten Lungengewebes besitzt. Die passive Hyperämie, welche die Pneumonie begleitet, wird durch ein actives Zuströmen von frischem Blut sammt ihren Folgezuständen beseitigt. Diese ganze Erscheinung erinnert einigermaassen an die bekannte Thatsache, dass das weitverzweigte Netz einer Wasserleitung, in dem das Wasser allerdings reichlich vorhanden ist, aber in Folge des Mangels genügender Bewegung allerlei Organismen ungestört sich ansammeln und entwickeln lässt, am besten und gründlichsten gesäubert wird, wenn man durch Zufuhr von mehr Wasser die allgemeine Circulation beschleunigt.

Die Anwendung der Ipecacuanhawurzel, als deren wirken- des Princip wir das Emetin zu betrachten haben, ist bei dysenterischen Prozessen eine ebenso alte als durch den Erfolg begründete. Das reine Emetin tödtet kleinere Säugethiere in Dosen von 2 cg und die Section ergiebt die Symptome hochgradiger Gastroenteritis. Wie viel Emetin ist aber in einem Infus der Ipecacuanhawurzel enthalten? Doch sicherlich nur sehr wenig, da einmal nach den Angaben von Stall die beste Droge nur etwas über 3 pCt. an Alkaloid besitzt und durch eine Infusion des aus hornharten Partikeln bestehenden Ipeca-

cuanhapulvers doch sicherlich nicht alles vorhandene Emetin extrahirt werden kann. Wie kommt es, um eine andere acute Darmerkrankung ins Auge zu fassen, dass man bei der Cholera nostras von sehr kleinen Mengen Veratrin<sup>1)</sup>, das ebenso wie das Emetin Enteritis hervorruft, so glatte Erfolge zu sehen bekommt? Wir sind unmittelbar zu der Annahme gezwungen, dass der erkrankte Darm einer in beiden hier angeführten Fällen heilsamen Reizwirkung unterliegt, durch Quantitäten eines Medicaments, die auf einen gesunden Darm kaum irgend welche Wirkung äussern können.

Der Wirkung von Ipecacuanha und Veratrin bei bestimmten Darmkrankheiten schliesst sich ferner noch an die Eigenschaft der Colombowurzel, bei leichteren Darmkatarrhen im Decoct aufgenommen, gute Erfolge herbeizuführen. Abgesehen von dem grossen Gehalt an Stärkemehl in der Colombowurzel, von dessen Wirkung auf den Darmkatarrh nichts bekannt ist, die sich auch im gegebenen Falle leichter erreichen liesse als durch ein Colombodecoct, enthält die Wurzel ein Alkaloid, Berberin, das für sich eingenommen, abführend wirkt. In einem Colombodecoct ist von dem Berberin jedenfalls auch nicht viel enthalten, aber der Erfolg lehrt, dass das Wenige, was vorhanden ist, hinreicht zur Umstimmung einer in leichterem Grade veränderten Darm-schleimhaut.

Das, worauf es ankommt, ist zunächst immer die richtige Wahl des für ein bestimmtes Organ und eine bestimmte Art seiner Erkrankung zweckmässigsten Medicamentes. Seine Auf- findung erleichtert die Empirie und das Experiment am Menschen und am Thiere. Nur dann, wenn ein Arzneimittel zu einem kranken Organ überhaupt in Beziehung treten kann, kann es wirken. Haben wir für eine bestimmte Art von patholo- gischer Veränderung die Auswahl hinsichtlich einiger Medica- mente, so genügt es einmal, die Grösse ihrer specifischen Energie zu kennen und anderseits können wir unter Umständen die Energie durch die Höhe der Dosis stützen. Mit Hülfe beider Factoren sind wir im Stande, die Leistungsfähigkeit eines wider- standslos gewordenen Organes wieder so weit zu fördern, dass

<sup>1)</sup> Vergl. meinen Aufsatz über die Behandlung der Cholera nostras mit Veratrin. Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 7.

sie der normalen möglichst nahe kommt. Dadurch wird die Möglichkeit geschafft, den Infectionsträgern die Gelegenheit zur weiteren Entwicklung zu entziehen. Ebenso verhält es sich mit der, durch ihre Zersetzungsproducte bedingten Erkrankung eines oder mehrerer Organe. Sie erzeugen das eigentliche Krankheitsbild, aber auch für sie und ihre Wirkung gilt dasselbe Gesetz: durch Anwendung eines Reizes, der unter Umständen so schwach sein kann, dass ein normales Organ gar nicht darauf reagiren würde, gelingt es, ein erkranktes, widerstandsloseres Gewebe so in seiner Leistungsfähigkeit zu verändern, dass sie an ihre physiologische Höhe wieder heranreicht. Allerdings darf die Alteration eines einzelnen Organes und in ihrer Folge des ganzen Organismus nicht zu einem solchen Grade bereits gediehen sein, dass an die Wiederherstellung eines normalen Verhaltens überhaupt nicht mehr gedacht werden kann.

Wenn ich bisher den Beweis geliefert habe, dass für eine erfolgreiche Therapie der Infectionskrankheiten ein directer Angriff auf das Substrat derselben, den Nährboden, sich durchaus empfiehlt, so kann ich als eine weitere Stütze dieser Behauptung sowohl wie auch der von mir gestellten Annahme, dass es sich auch in der Therapie um ein Rechnen mit durch die Physiologie erkannten Verhältnissen handelt, noch andere Belege aus der praktischen Erfahrung hier anführen. Wir wissen vom Eisen sowohl wie vom Mutterkorn, dass beide eine specifische Wirkung auf die Gefässe äussern, sie bringen dieselben zur Contraction. Die Praxis macht davon Gebrauch in der Hämoptoë. Die verhältnissmässig geringen Mengen von Eisen oder Secale, die an das erkrankte, die Blutung bedingende Gefäss herantreten können, bedingen im günstigen Falle seine dauernde Contraction und damit eine Sistirung der Blutung. Warum contrahiren sich nicht alle Gefässe des ganzen Körpers und rufen dadurch womöglich ein noch verstärkteres Austreten von Blut aus der schon vorhandenen Oeffnung hervor? Der Grund dafür liegt in der für Eisen oder Secale gesteigerten Reizempfindlichkeit des, in pathologischem Zustande sich befindenden Lungengefässes. Es handelt sich also um den, auch in der modernen klinischen Sprache seinen Platz noch findenden „locus minoris resistentiae“. Wir begegneten ihm schon vorher bei der Behandlung der Rachen-

diphtherie mit Cyanquecksilber. Einen in dieser Hinsicht gradezu typischen Fall berichtet Debierre<sup>1)</sup>. Eine Frau, die regelmässig bald nach dem Auftreten der Menses Hämoptoë bekam, nahm das Extractum Secales aquosum. Die Lungenblutung hörte auf, die Catamenien hielten an. Das fand sogar noch statt, als die Patientin einmal einige Gramm Bonjean'sches Ergotinextract auf einmal zu sich genommen hatte, die nach Ablauf von 9 Stunden schwere Allgemeinvergiftung hervorriefen. Der rein physiologische Vorgang der Menstruation wurde also in diesem Falle nicht beeinflusst; dagegen unterlagen die kranken Gefässe der Lunge der Secalewirkung, oder, um diese Erscheinung gemäss dem physiologischen Gesetze zu deuten: der schwache Reiz, der am normalen Organ noch keine Reaction auslöste, genügte, um eine solche an einem pathologisch veränderten Gewebe hervorzurufen.

Ein weiteres, nicht minder lehrreiches Beispiel für die Bedeutung directer therapeutischer Beeinflussung eines erkrankten Organs liefert die Behandlung des Ulcus ventriculi mit Wismuth. Wenn die Annahme richtig ist, dass dieses auf der Schleimhautwunde im Magen einen schützenden Schorf hervorrufe, so ist es doch mindestens räthselhaft, weshalb dieser, lediglich aus Albuminaten bestehende Schorf der verdauenden Kraft des Magens Widerstand leisten solle, ganz abgesehen von der nur schwer zu denkenden Möglichkeit des Zustandekommens eines solchen Schorfes überhaupt. Gehen wir aber von dem Gedanken aus, dass erst das resorbirte Wismuth, im Blute kreisend, die Magenschleimhaut angreift und in ihr eine die Heilung anregende Reaction bedingt, so erklärt sich der therapeutische Erfolg viel leichter. Wismuth macht, auch subcutan injicirt, Hyperämie der Magenschleimhaut durch directe Beeinflussung ihrer Bestandtheile, ruft also ganz veränderte Ernährungsverhältnisse hervor. Es erinnert das an die bekannte Anwendung des Lapis bei der Carcinosarcomen. Nicht der Schorf, den wir mit dem Lapis erzeugen, bedingt die Ueberwachsung der Bindegewebsmasse mit Epithel unter gleichzeitig verstärkter Tendenz zur Narbenbildung, sondern der, an und für sich doch geringfügige Reiz und die durch ihn bedingte Veränderung in der Lebensthätigkeit des ganzen Ge-

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1884. S. 441. Ref. v. Lewin.

webes sind als letzter Grund für den erzielten Erfolg zu betrachten.

Die Consequenzen, die sich für die Lehre von der Arzneiwirkung aus dem bisher Gesagten ergeben, sind folgende:

1. Die Wirksamkeit eines Medicaments hängt ab in erster Linie von der engeren oder weiteren Beziehung, die zwischen ihm und irgend einem Organ besteht.

2. Die physiologische Wirkung eines Medicaments auf ein Organ ist weiter abhängig von der Quantität des Arzneimittels, in der Art, dass je nach der, zur wirklichen Action gelangenden Menge Erscheinungen auftreten, die in dem Zuckungsgesetz eine völlige Analogie finden.

3. Dieser Satz unterliegt bei pathologischen Zuständen der Organe, also für die Therapie, der nehmlichen Modification, die wir für das Zuckungsgesetz von absterbenden Nerven kennen. Es bedarf unter bestimmten pathologischen Verhältnissen nur eines geringen Quantum eines Arzneimittels, um den Effect zu erzielen, den man, vom normalen Organ ausgehend, erst von grösseren Dosen erwarten müsste.

Buchner<sup>1)</sup> hatte ganz Recht, wenn er bei der Besprechung des Guibont'schen Verfahrens, chronische Bleivergiftung durch Schwefel in kleinen Dosen zu heilen, sagte, „dass in der rationalen Therapie die Quantitätsfrage nicht immer die Wichtigkeit hat, welche man ihr bei der Würdigung des Wirkungseffectes eines Heilmittels zuschreibt“.

<sup>1)</sup> Neues Repertorium. 1866. Bd. XV.

---