

Vom Wirkstoff als Tierarznei

Autor(en): **Graf, Hans**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **96 (1954)**

Heft 11-12

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-593239>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Vom Wirkstoff als Tierarznei

Von Hans Graf, Zürich

I.

Der Entschluß, ein angetroffenes Krankheitsstadium arzneilich zu behandeln, beruht auf der eigenen oder der Erfahrung anderer: Das Mengenverhältnis eines bestimmten („geeigneten“) Stoffes hat im gleichen oder ähnlichen Geschehen bei derselben oder einer andern Tierart sehr günstig gewirkt, es könne deshalb auch begründet angewendet werden. Bei neuen Stoffen etwa kennt man den Wirkungscharakter aus der Literatur und hofft, er zeige sich im Wesen auch trotz der beobachteten Erscheinungen wenigstens klinisch ausreichend: der Versuch rechtfertige sich.

Man bezieht sich damit in einem besonders gearteten Falle darauf, daß das Art-Mengen-Verhältnis eines Stoffes in bestimmter Weise Zustand und Funktion der lebenden Zellen, das heißt auch ihres Verbandes als Organ, ändern kann; Der Unterschied heißt „Wirkung“, der Stoff, offensichtlich als seine Ursache: „Wirkstoff“. Der Begriff „Wirkstoff“ drückt somit allgemein das Verhalten einer bestimmten Menge zum lebenden Substrat aus. Weder Zahl der möglichen Wirkstoffe noch Vielheit ihrer Wirkungen können überblickt werden; schon Schmiedeberg [6] hatte die biologischen Funktionsänderungen durch Mengen chemischer Stoffe als „Pharmakologie“ zusammengefaßt, aber bereits die assimilierbaren Nährstoffe ausgeschieden. Die verbleibenden Wirkstoffe, von außen hineingekommen oder z. B. durch Energiewirkungen (Wärme, Strahlung usw.) im Zellinnern entstanden, sind demnach für die tierische Zelle art- oder nur mengenmäßig physiologisch-chemisch fremd; wiederum viele davon sind durch ihre biologischen Zusammenhänge an die klinische Stoffwechsellhre, Endokrinologie, Immunitätsforschung gebunden.

Auf den *tiermedizinischen* Ausschnitt wird der Schmiedebergsche Begriff „Pharmakologie“ eingeengt, wenn Wirkstoffe in ihren Beziehungen zum Organismus der Haustiere untersucht werden, um daraus Anhaltspunkte zur Begründung als „Tierarznei“ zu gewinnen. Analogien machen wohl auch Vergleiche innerhalb der Haustierreihe und mit dem Menschen möglich.

II.

Die mit „Wirkung“ bezeichnete entscheidende Änderung im bisherigen Verhalten des Tieres und seiner Organe hängt zeitlich zusammen mit der Verabreichung des Wirkstoffes. Der Rauminhalt des lebenden Körpers (Flüssigkeiten, Gewebe [Organparenchyme]), welcher durch die Resorption erreicht wird, enthält zahlreiche chemisch als reaktiv anzusehende Stoffe, so daß während des Aufenthalts-Ausscheidungsverhältnisses an sehr vielen

Orten des Körpers. Voraussetzungen zu chemisch-biologischem Einfluß des Wirkstoffes oder seiner Derivate bestehen können. – Eine Einteilung nach „Hauptwirkungen“, erwünschten Teilwirkungen für die Praxis sucht erleichternd auf die klinischen Indikationsgruppen hinzuweisen, kann aber nicht alle Wirkungsarten enthalten (z. B. Lokalanästhetika).

S. Loewe [5] hat die Beziehungen zwischen Wirkstoffeingabe und nachweisbarem Effekt als Ein- und Auswirkungsanteil einer Schleife des pharmakologischen Gesamtvorganges ausgedrückt. Der verborgene Umschlagspunkt bildet die „Transformation“ (v. Kries [5]) des „Angriffsreizes“ in die Primärwirkung; davon gehen die Sekundärwirkungen stufenweise an den Erfolgsorganen verschiedener Ordnung aus, welche das erzwungene Symptombild zusammensetzen, das nun beobachtet werden kann: Eine Reaktion zieht eine andere, physiologisch von ihr abhängige nach sich; diese kann klinisch als eigentliche Wirkung vorherrschend sein, z. B. die Mydriasis nach Atropin, die Häufigkeit des Absatzes zugleich erweichten Kotes durch Cholinesterase-Hemmer (Physostigmin).

Die Wirkung als Änderung bisheriger biologischer Eigenschaft muß beurteilt werden können.

1. Die übrigens nur für den Versuch gültige Kasuistik kann für einen Zeitpunkt oder eine Zeitspanne nur einige, häufig klinisch bezeichnete, Symptome angeben, während andere im Kollektiv weiterlaufen, neue nicht genau im Anfang erkennbar sind. Von der chronologischen Folge und Ausführlichkeit der Symptombeschreibung hängt es ab, inwiefern man daraus das Wirkungsbild als Kontinuität nachträglich zusammensetzen kann. – Dieser Nachteil wird für sicht- und hörbare Erscheinungen durch die Verwendung von Filmaufnahme-Geräten behoben, das Ergebnis ist aber als Kontinuität bildlich nicht publizierbar.

2. Erfahrungsgemäß sind Mengenverhältnis/Tiergewicht (M), Wirkungsausdruck (W) und Zeit (T) voneinander abhängig; wenn sich alle drei Größen messen lassen (die Wirkung als Ausdruck in der gleichen Einheit wie die unveränderte Organfunktion), dann sind die Zahlen mathematische Funktionen zwischen je zweien, daher als Kurve darstellbar. – In den Quadranten des Achsenkreuzes (X/Y) der analytischen Geometrie selbst sind als geometrische Orte je Beziehungssystem nur zwei Größen unterzubringen, während die dritte, welche die Voraussetzung für die Gültigkeit der zwei aussagt, durch Notiz usw. zugesetzt werden muß. Die Abszisse kreuzt die Ordinate in einem gewählten Anfangspunkt, sie ist bei der dynamischen Schilderung die Achse der Zeiteinheit (Abb. 1).

Weil aber streng geometrisch nur *eine* betrachtete Wirkung an Hand ihres Ausmaßes abgebildet werden kann, es aber für mehrere von den bestehenden nötig ist, um ein erweitertes Bild in seinem Verhältnis zur Zeit (gleichzeitig, sich folgend) zu erhalten, so werden ihre Meßwerte von je einer eigenen Ordinate ausgehen müssen (z. B. Temperaturgrade, Puls-, Atmungszahl über der gleichen Zeit).

Alle diese Kurven stützen sich auf Meßpunkte und entstehen erst durch interpolierende Verbindung.

Der am häufigsten untersuchte Verlauf $W = f(T)$ für M wird genau aufgezeichnet und interpretierbar, wenn man auf dem in der Koordinatenrichtung zeitgemessen kontinuierlich bewegten Achsensystem die Wirkungsausdrücke auf das Maß der Ordinate auffangen kann (Abb. 2).

Alle drei Funktionen M : W : T wären nur im Raumachsensystem (X/Y/Z) darstellbar: die geometrischen Orte würden das Segment eines Polyeders (Meßpunkte) oder abgerundeten Körpers (Integration) etwa auf der X/Z-Ebene mit $Y = a$ ($a =$ Ausgangswert für W) begrenzen und nur perspektivisch abzubilden sein. Auch Säulen

Beispiel: Beziehungen zwischen $M:W:T$ im Falle
 $W = \text{Wirkungsausdruck in } ^\circ\text{C (Antipyrese)}$

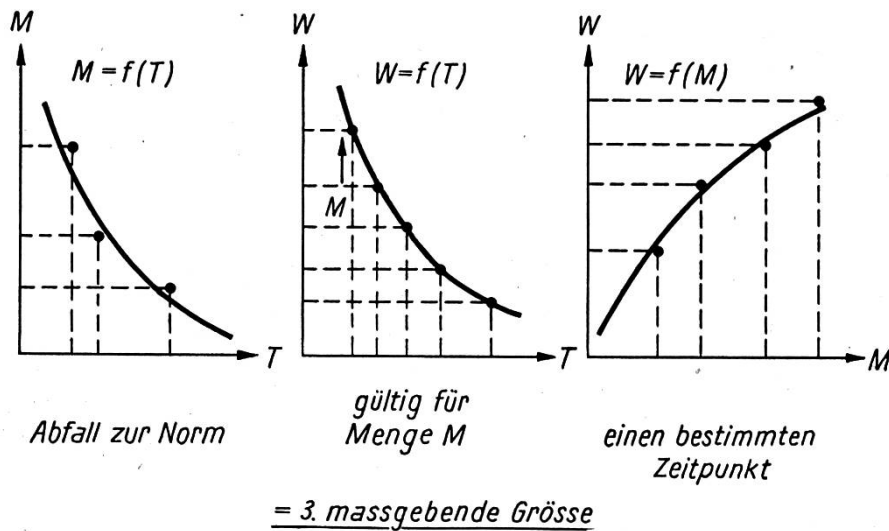


Abb. 1

für das Maß von W auf den zugehörigen Schnittpunkten von M und T ergeben ein anschauliches Bild.

Jede so durchgeführte Darstellung zeichnet das Ergebnis eines Versuches oder die Mittelwerte einer gleichen Reihe auf; da aber die Meßwerte

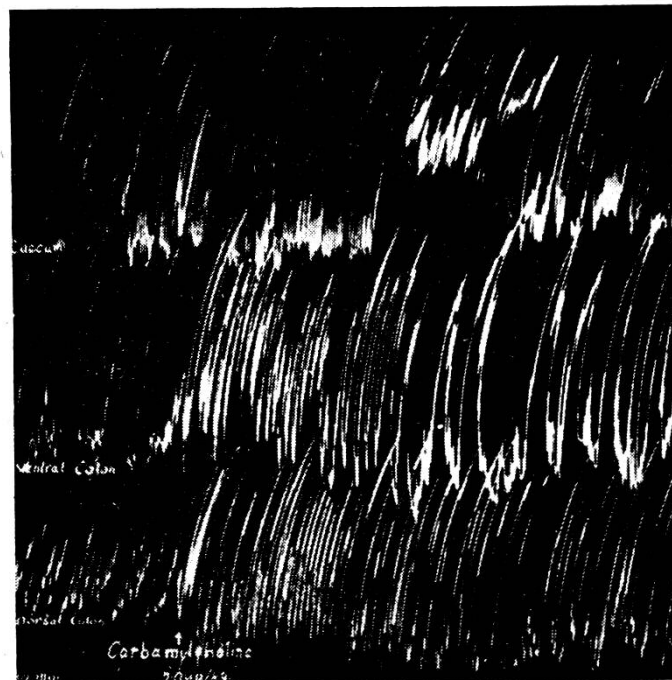


Abb. 2. Manometrisch als Ordinate aufgefangene Innendruckschwankungen als Folge der pharmakologischen Kontraktion zugleich dreier Darmabschnitte des Pferdes in situ nach Injektion von Carbamylcholin (= Lentin). Oben: Blinddarm; Mitte: ventrales Colon; unten: dorsales Colon. (F. Alexander, 1952 [1].)

um das arithmetische Mittel (m) streuen: $m \pm n$, so hängt die Sicherheit von den statistischen Anforderungen an die Werteschar ab. Deshalb können Beziehungsgleichungen nur mit größter Zurückhaltung vertreten werden; meist wird die Wahrscheinlichkeit ausgesprochen werden müssen.

Die Wirkungen nach ihren Eigenschaften durch irgendeine graphische Methode zu erfassen, erlaubt eine bessere Synthese zu einem pharmakologischen Bilde als nur die Beschreibung von Einzelsymptomen.

III.

Die experimentelle pharmakologische Forschung sucht die Schar der möglichen Angriffspunkte und den Charakter der Grundreaktion auf; dabei wird es auch nötig, die Möglichkeiten einzuschränken, um das Wirkungsbild erkenntnistheoretisch zu vervollständigen, wenn eine gleichsinnige Reaktion als Sekundärwirkung am gleichen Organsystem des lebenden Tieres zu beobachten ist (z. B. überlebende Organe, operative Eingriffe). Die Reichweite erlaubter Rückschlüsse wird von der Methode bestimmt. Ergeben sich aber Beweise eines von der Tierart unabhängigen Angriffspunktes oder gleicher Wirkungsmodus, so können Wirkungen auch vorausgesagt werden, ebenso für besondere Erfolgsorgane einer Tierart, zum Beispiel für die Vormagen-Gruppe.

Die Pharmakologie strebt darnach, Wirkungen zu messen und sie bildlich auf die Zeit zu beziehen.

IV.

Der Begriff „Wirkstoff“ wird erst zum Begriff „Tierarznei“, wenn die Wirkungsrichtung am Tiere dem Ausdrucke der Normalfunktion des abweichend arbeitenden Organsystemes zustrebt.

Das experimentell-pharmakologische Ergebnis für die Menge ΔM , auch aufschlußreich über die toxische Eigenschaft, muß in Beziehung gesetzt werden: a) zur Wirkung ebenfalls umschriebener, am besten experimentell gesetzter Ursache, Stadien krankhafter Vorgänge; – b) falls volkstümlich oder empirisch ein Arzneiwert behauptet wird, mit den Angaben darüber. Es ist zu untersuchen, inwieweit sich das zu erwartende pharmakologische Wirkungsbild entwickeln kann und dabei die pathologische Vorlage beeinflußt; Kontrollen ohne Wirkstoff sind für den Wert dieser experimentell-therapeutischen Untersuchungen unerläßlich. Da die Krankheitsursache wohl letzten Endes in chemischen Änderungen des Stoffwechsels zu suchen ist, so zeigt es sich auch, inwiefern der Krankheitsprozeß auch die erforderlichen Angriffspunkte erfaßt hat, wieweit die pharmakologische Grundreaktion nach Loewe noch erhalten wird, die zur Primärwirkung führt, also auch die gesuchte Sekundärwirkung beeinflußt.

Für die Menge ΔM eines Wirkstoffes ist also möglich: 1. die zugehörige pharmakologische Grundreaktion ergibt die erwartete Sekundärwirkung am Erfolgsorgan als

therapeutisch ausreichendes Maß des Wirkungsausdruckes; – 2. die Krankheits-Vorwirkung, je nach Grad, am Angriffspunkt allein, am Erfolgsorgan allein oder an beiden zugleich, macht das erwartete Maß unsicher bis unmöglich.

Übrigens lassen sich aus solchen Ergebnissen wohl auch analytisch begründete Einblicke in das Wesen der Krankheitswirkung gewinnen.

Durch das Aufenthalts-Ausscheidungs-Verhältnis im Körper erhält die Wirkstoff-Konzentration entweder einen Schwerpunkt am Organsystem oder die gesuchte Sekundärwirkung erscheint als Teil des Kollektivs und muß in dieser Eigenschaft genügen (vgl. das Vormagensystem (H. Graf [3]). Liegen kompensationsfähige Organsysteme mit mehreren Angriffspunkten vor, so kann eine Sekundärwirkung noch möglich sein, ausgehend von den mit zugehörigem Erfolgsgewebe erhalten gebliebenen (zum Beispiel Digitalis-Herz).

Die pathophysiologische Vorlage stört also nach dem Grade der Veränderungen am kritischen Orte die pharmakologischen Grundbedingungen, welche dem Art-Mengen-Verhältnis des Stoffes zukommen. Sie bestimmt den arzneilichen Wert der Substanz. Deshalb muß erstrebt werden, die krankhafte Abweichung möglichst genau, vor allem funktionell, zu umschreiben, und daher ist die Setzung bekannter Krankheitsursachen nach den Methoden der experimentellen Pharmakologie bedeutungsvoll, weil die Vorbedingungen gegenüber dem gesunden Tiere jetzt andere, den Fällen der Praxis nähergelegene sind.

Solche Arbeiten sind vor allem auf dem Gebiete der Chemotherapie der Infektionen ausgeführt worden, allerdings mit dem Hauptzweck: Schädigung der Erreger im Körperinnern, weniger oder mehr nebenher über die allgemeine Pharmakologie der Stoffe, dagegen zur Giftigkeitsfrage für das Versuchstier. So haben E. Heß [4], H. Stünzi [7], F. Zihlmann [8] das Problem Infektionswirkung zur Pharmakologie des autonomen Systems untersucht. M. Cloetta [2] prüfte die Digitaliswirkung bei künstlich gesetzter Aorteninsuffizienz. – Es gibt noch sehr viele Versuche ähnlicher Art im Zusammenhang mit internen Krankheitszuständen. Man kann sehr viele praktisch wichtige Kenntnisse über die Probleme zwischen umschriebenem Krankheitsstadium und pharmakotherapeutischem Einfluß gewinnen, wenn die methodischen Voraussetzungen geschaffen werden können; man muß sich aber über die Reichweite der Schlüsse im klaren sein.

Die Darstellung für diese Verhältnisse (Abb. 3) zeigt das Feld der klinisch bedingten Hemmung der pharmakotherapeutischen Wirkung: Es ist die Differenz zwischen dem ideal erstrebten Resultat und dem tatsächlich erreichten, gültig für den klinisch gesenkten Leistungszustand des Organsystems für die Zeitspanne.

Jede Situation ergibt individuelle Verhältnisse. Um zu einem Übersichtsurteil zu kommen, müssen die Meßwerte des Funktionsausdruckes unter den verschiedenen klinischen Voraussetzungen aufgenommen und statistisch verarbeitet werden, wodurch die Erfahrung über die Erfolge oder Nichterfolge eine Grundlage erhalten.

Die Häufung günstig lautender Kasuistik ergibt eine Art Wahrscheinlichkeit für die Praxis, da hier die Ermittlung von Meßpunkten zu einer Kurve nur für relativ wenige Organfunktionen einfacher möglich ist, für

andere, an sich sehr wichtige, aber besondere Methodik erforderlich wird, die zum Beispiel bei großen Haustieren auf der Praxis kaum durchführbar ist. Man muß aber auch hier danach streben, die klinische Funktion und ihre Änderung vom Verabreichungspunkte der Menge ΔM an kurvenmäßig darzustellen.

Überlegt man sich die Vielheit möglicher Krankheitsstadien verschiedenster Ursache, die man antreffen kann, diejenige der möglichen Wirkstoffe und ihrer verschiedenen Mengen, so liegt auf der Hand, daß man jedesmal vor der Selektion von Indikation und Art-Mengenverhältnis steht und daß der Begriff „therapeutische Dosis“ relativ ist.

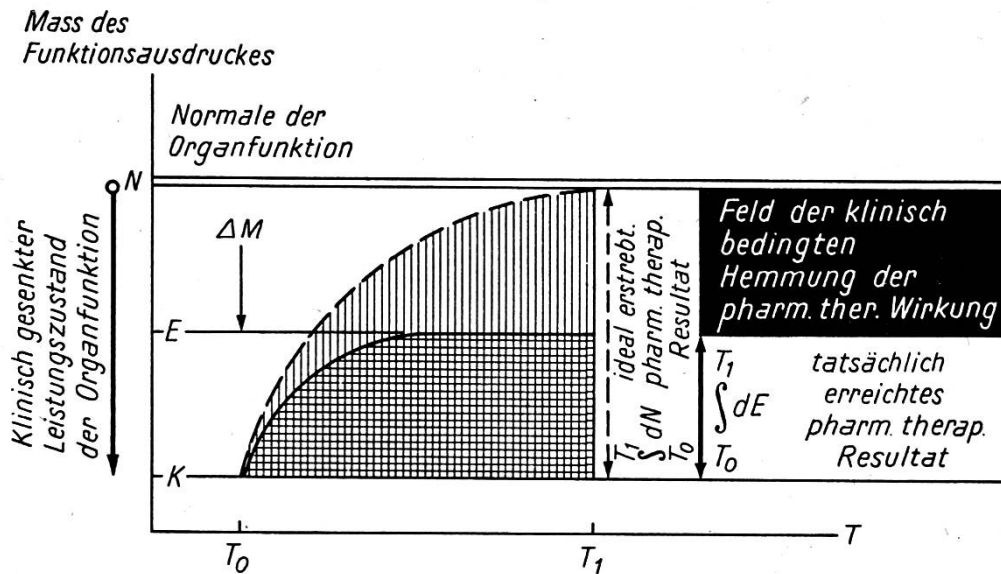


Abb. 3

Vorwirkungen, wie Infektionsfolgen (Lagerung der Erreger als permanente Giftquellen, Antikörperbildung, Entzündung usw.) komplizieren die Wirkungsgrundlagen eines Stoffes, der eine eigene Pharmakologie hat, außerordentlich. Sowohl die chemisch begründete Krankheitswirkung als die pharmakologischen Reaktionen streuen in ihren Funktionsausmaßen, und man wird danach streben müssen, für beide an Stelle der Beschreibung die Statistik zu setzen.

Deshalb ist es auch ratsam, zu sagen: Der Stoff *kann* in der gesuchten Richtung wirken: er muß daher versucht werden, wenn gleiche oder angenäherte Voraussetzungen am Tiere bestehen, wie sie in früheren Fällen zum Erfolg führten.

V. Zusammenfassung

Der Begriff „Wirkstoff“, Ausdruck der Beziehung zwischen Organismus und Art-Mengen-Verhältnis eines Stoffes, kann nur zum Begriff „Tierarznei“ werden, wenn die Krankheits-Vorwirkung die Bedingungen der

pharmakologischen Grundreaktion und ihrer Sekundärwirkung nicht aufgehoben hat. Der erreichte Grad bezeichnet das Feld der Hemmung gegenüber der ideal erstrebten Wirkung und ist für das behandelte Krankheitsstadium individuell. Nur der experimentell-therapeutische Versuch am Tier ergibt die statistisch erfaßbare Grundlage für die Beurteilung des Arzneiwertes, wozu der meßbare pharmakologische Wirkungsausdruck mit womöglich ebenfalls meßbarem Ausdruck des krankhaften Geschehens in statistische Beziehung gebracht werden muß. Mangels dieser Erfordernisse kann die klinische Praxis daher den Wert eines Wirkstoffes als Tierarznei vorderhand nur als wahrscheinlich bezeichnen.

Résumé

La notion « principe actif », expression de la relation entre l'organisme et le rapport nature-quantité d'une substance ne peut acquérir le titre de « médicament vétérinaire » que si l'effet préalable sur la maladie n'a pas supprimé les conditions de la réaction fondamentale pharmacologique et de ses effets secondaires. Le degré atteint détermine le champ de l'inhibition en regard de l'effet idéal recherché et est individuel à l'égard du stade de maladie traitée. Seul l'essai expérimental thérapeutique sur l'animal permet d'obtenir la base statistique nécessaire à la détermination de la valeur du médicament. Il y a lieu de mettre en relation statistique l'effet pharmacologique avec l'évolution de la maladie. Sans ces facteurs, la pratique clinique ne peut juger qu'approximativement de la valeur d'un principe actif.

Riassunto

Il concetto « materiale efficace », che esprime la relazione esistente fra l'organismo e la specie nonché la quantità di una sostanza, può precisare l'idea « medicamento » solamente quando l'effetto preliminare della malattia non ha sospeso le condizioni della reazione farmacologica fondamentale e quelle del rispettivo effetto secondario. Il grado raggiunto determina l'estensione dell'impedimento di fronte all'effetto raggiunto ed è individuale per lo stadio morboso sottoposto a trattamento. Per valutare il medicamento, solo il risultato terapeutico sperimentale sull'animale dà la base statisticamente determinabile, per cui l'effetto farmacologico va determinato con un rapporto statistico misurabile dell'avvenimento morboso. In mancanza di questi risultati, la pratica clinica può quindi determinare solo probabilmente il valore di una sostanza efficace quale medicamento veterinario.

Summary

A substance acting on the organism can only develop into a remedy for animals, if the foregoing sickness has not abolished the conditions for its primary and secondary reactions. The really observed practical effect of the medicament reveals at the same time the degree of impediment compared with the wanted ideal effect. It depends on the stage of the disease. Only therapeutic experiments can issue the statistical basis for an objective judgement of the remedy. The measurable intensity of the effect has to be brought in relation to the degree of the sickness. If these conditions are not fulfilled, clinical declarations on a medicament have only the value of probabilities.

Benützte Arbeiten

[1] F. Alexander (1952): *Quart. Journ. exp. Physiol.* 37 205. – [2] M. Cloetta (1908): *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 59 209. – [3] H. Graf (1951): Beiheft zu H. 4 d. Schweiz. Arch. Tierheilk. 93 35. – [4] E. Heß (1939): *Beeinfluss. v. Infektions- u. Immunitätsvorgängen d. neuroveg. Gifte.* Dissert. Zürich. – [5] S. Loewe (1928): *D. quant. Probleme d. Pharmakologie, i. Asher-Spiro: Erg. d. Physiol. Bergmann-München* 27 47. – [6] O. Schmiedeburg (1921): *Grdr. d. Pharmakologie, Vogel-Leipzig.* VIII. Aufl., S. 1. – [7] H. Stünzi (1945): *Beeinfl. d. Inf.verlaufes u. d. Immun.vorgänge d. Ephetonin u. Azetylocholin-Prostigmin.* Dissert. Zürich. – [8] F. Zihlmann (1951): *Weit. Beitr. z. Frage d. Beziehungen d. veg. Nervensyst. z. Inf.verlauf.* Dissert. Zürich.

Aus dem Veterinär-bakteriologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. Hess)

Die therapeutische Beeinflussung des Rinderabortus Bang

Von E. Hess

Ich freue mich, den nachfolgenden Beitrag dem Jubilaren zu widmen, hat er doch in jahrelangem, zähem Kampf die Idee der Milch- und damit auch der Milchvieh-Sanierung vorgetragen. Seiner Initiative und Zivilcourage haben wir es zu verdanken, wenn im Landwirtschaftsgesetz, statt eines bequemen Kompromisses, eine verpflichtende Bestimmung über die periodische bakteriologische Milchkontrolle aufgenommen wurde. Nutznießer dieser Regelung sind in erster Linie die Tierbesitzer und in zweiter Linie die Milchkonsumenten. Herr Kollege Heusser hat sich durch seinen Einsatz ein bleibendes Verdienst erworben. „Es lebe, wer sich tapfer hält!“

Der Einsatz therapeutischer Mittel gegen die Rinderbrucellose ist bei uns besonders aktuell geworden, seitdem man – erstmals im Kanton Zürich – dem Artikel 42 der eidgenössischen Lebensmittelverordnung vom 26. Mai 1936 Nachachtung verschafft hat. Nach diesem Artikel muß die in den Verkehr gebrachte Milch „gesund und fehlerfrei sein; als nicht gesund bzw. fehlerhaft ist namentlich zu betrachten Milch von Tieren, die an infektiösem Abortus im akuten Stadium usw. leiden“. Das eidgenössische Milchstatut, das seit 1. Januar 1954 in Kraft ist, verlangt nun die Untersuchung aller Viehbestände, welche bei der regelmäßigen Lieferantenmilchkontrolle verdächtig befunden wurden, auf Ausscheidung von Bangbakterien mit der Milch. Sinnvoll sind derartige Untersuchungen nur dann, wenn aus den Ergebnissen die Konsequenzen gezogen werden, das heißt, wenn die Milch von bangbakterienausscheidenden Kühen tatsächlich gesperrt wird. Die Ablieferungssperre solcher Einzelmilchen ist nicht nur vom milchhygienischen Standpunkt aus notwendig, sie dient auch der Seuchenprophylaxe, weil mit