

# Die Pariser Schule und François Magendie

Objekttyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Gesnerus : Swiss Journal of the history of medicine and sciences**

Band (Jahr): **46 (2000)**

PDF erstellt am: **26.09.2024**

## **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.

## 4. Die Pariser Schule und François Magendie

### *Geburt einer experimentellen Pharmakologie als Methode*

---

#### 4.1. François Magendie. Zeit und Werk

In der Zeit um 1800 verlagerte sich der Schwerpunkt der europäischen Medizin von Wien, Edinburgh und Montpellier nach Paris. Die politische Revolution in Frankreich hatte ihr Pendant in einer medizinischen Revolution. In der Zeit der Revolution und der Restauration entstand und blühte die medizinische Pariser Schule<sup>72</sup>, die hauptsächlich auf den Einfluss der Schriften des Arzt-Philosophen Pierre Jean Georges CABANIS (1757–1808) und anderer Vertreter der sogenannten «idéologues» zurückging. Die Schule wandte sich von den Autoritäten und vom Systematismus des 18. Jahrhunderts ab, bekannte sich zu einer «médecine d'observation» und wurde Krankenhausmedizin. Tragende Säule waren die Anatomie und in zunehmendem Masse die pathologische Anatomie. Nicht mehr das Symptom, sondern die Läsion stand im Vordergrund des Interesses und bedingte Autopsien. Auch physikalische Diagnostik wie Perkussion und Auskultation sowie Hygiene und medizinische Statistik wurden wesentliche Elemente. Die Chirurgie entwickelte sich in einem Masse, dass sie endlich den Status einer handwerklichen Wundarzneikunst hinter sich lassen konnte, eine der Medizin gleichwertige Stellung errang und in Frankreich fortan als vollwertiges medizinisches Fachgebiet gelten konnte.

Zu den Vertretern der ersten Stunde dieser neuen Schule gehören namentlich Jean Nicolas CORVISART (1755–1821) und Philippe PINEL (1755–1826), welcher letzterer heute zwar vor allem als Begründer der Psychiatrie bekannt ist, zu seiner Zeit jedoch als Internist und Medizintheoretiker eine führende Rolle spielte. In der folgenden Generation glänzten Arztpersönlichkeiten wie der Kliniker, Anatom und Physiologe Marie François Xavier BICHAT (1771–1802), der populäre Aussenseiter François Joseph Victor BROUSSAIS (1772–1838), der Chirurg Guillaume DUPUYTREN (1777–1835) und die Internisten René-Théophile-Hyacinthe LAENNEC (1781–1826), Pierre-Charles-Alexandre LOUIS (1787–1872), Jean CRUVEILHIER (1791–1874), Gabriel ANDRAL (1797–1876) und viele andere.

Zu den Ärzten der Pariser Schule gehört auch François MAGENDIE (1783–1855) (Abb. 1), der in Bordeaux geboren wurde, den Rest seines Lebens

<sup>72</sup> Unter nichtfranzösischen Darstellungen der Pariser Schule seien lediglich erwähnt: Ackerknecht 1967; W. F. Bynum 1994; Lesch 1984; Stille 1994, p. 183–189; Temkin 1946a.



Abb. 1. François Magendie (1783–1855).

jedoch in Paris verbrachte, in dessen Nähe er auch starb<sup>73</sup>. Sein Vater, Chirurg von revolutionärer Gesinnung mit guten medizinischen und politischen Beziehungen, liess seinen Sohn im Sinne Rousseaus antiautoritär und gleichsam wild aufwachsen. Der frühreife François wandte sich ebenfalls der Medizin und Chirurgie zu, deren Studium er 1806 abschloss. Schon vorher unterrichtete er als Prosektor Anatomie und später Physiologie. Nicht nur der Chef des jungen Assistenten am Hôpital St. Louis, der Chirurg und Physiolog Anthelme-Balthasar RICHERNAD (1779–1840), beeinflusste Magendie, sondern auch mehrere bedeutende Mediziner, die nicht direkt seine Lehrer waren, etwa Bichat, Dupuytren, Corvisart, aber auch Biologen wie Georges

<sup>73</sup> Zur Biographie von Magendie siehe vor allem Bernard 1857, Leçon 1; Olmsted 1944.

CUVIER (1769–1832) und Jean-Baptiste LAMARCK (1744–1829), Chemiker wie Joseph Louis GAY-LUSSAC (1778–1850) und selbst der Physiker und Astronom Pierre-Simon LAPLACE (1749–1827). Anfänglich lebte der junge Mediziner und Forscher Magendie in beengenden wirtschaftlichen Verhältnissen als Arzt am *Bureau central des hôpitaux*. Seit 1816 widmete er sich vorrangig der experimentellen Physiologie, erhielt jedoch 1818 eine Arztstelle am Hôtel-Dieu und 1826 eine solche an der Salpêtrière. Vier Jahre später wurde er nach Jahren freien Unterrichts zum Professor der Physiologie am Collège de France ernannt; auch wurde er Mitglied, später Vizepräsident der Académie des Sciences. Seine ständige klinische Tätigkeit zeigt sich auch in seiner Reise nach Irland im Jahr 1831 zum Studium der Cholera.

Magendies Werk, insbesondere sein physiologisches, ist Gegenstand zahlreicher Abhandlungen<sup>74</sup>. Nach seiner Dissertation von 1808 erschien ein Jahr später die programmatische Schrift *Quelques idées générales sur les phénomènes particuliers aux corps vivants*<sup>75</sup>, ein Manifest gegen Bichats Vitalismus und die Übertreibungen seiner Ideen durch andere. Ersten Arbeiten über experimentelle Untersuchungen physiologischen und pharmakologischen Inhalts folgte 1816 eine Darstellung der Physiologie unter dem Titel *Précis élémentaire de physiologie*<sup>76</sup>, die mehrere Auflagen erreichte. 1821 erschien Magendies pharmakologisches Hauptwerk *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments ...*<sup>77</sup>, das bis 1838 neun Auflagen erlebte (s. Kap. 4.3). Neben zahlreichen Einzeluntersuchungen sind als spätes physiologisches Lehrbuch seine *Leçons sur les phénomènes physiques de la vie*<sup>78</sup> von 1835 zu erwähnen.

Die Innovationen Magendies zeigen sich klar im Blick auf die Physiologie vor Beginn seiner Tätigkeit. Sigerist schreibt darüber:

Cependant, les études physiologiques ne pouvaient pas être la partie la plus importante de l'œuvre de Bichat. Il était trop tôt. Pour pouvoir prendre son essor, la physiologie avait besoin de chimie, et la révolution chimique de Lavoisier venait d'avoir lieu. Elle avait jeté les bases qui allaient permettre à la chimie organique de se développer, mais on était pas encore arrivé à ce point. La physiologie de Haller, synthèse des connaissances du XVIII<sup>e</sup> siècle, allait bientôt faire place aux théories de Magendie et Claude Bernard. Au temps de Bichat, la majorité des phénomènes vitaux ne pouvait être décrite et interprétée qu'en termes philosophiques, à moins qu'il ne s'agisse de phénomènes simples que l'on pouvait expliquer en termes de physique. La révolution physique avait précédé celle de la chimie de plus d'un siècle<sup>79</sup>.

74 Ackerknecht 1969 und 1970; Bernard 1857; Deloyers 1970 (mit einer Bibliographie der Werke Magendies); Hirsch, A. 1893; Lesch 1981; Lichtenthaeler 1974, Bd. 2, p. 481–514; Olmsted 1944; Rothsuh 1953; Temkin 1946b.

75 Magendie 1809b.

76 Magendie 1825.

77 Magendie 1821.

78 Magendie 1835ff.

79 Sigerist 1952.

Das Ungenügen an der Physiologie, wie sie auch von seinen Lehrern Bichat und Richerand betrieben wurde, war Magendies Antrieb. Bichats «remonter des phénomènes aux principes, et ne pas descendre des principes aux phénomènes» wurde von Magendie dahin modifiziert, dass es (vorläufig) nur um «phénomènes», um beobachtete Tatsachen, gehen konnte und dass allen Prinzipien zu misstrauen sei. Die Natur muss nicht nur beobachtet, sondern durch Experimente befragt und zur Preisgabe der Tatsachen gezwungen werden. Zu Magendies Überzeugungen gehörte, dass für das Leben die gleichen physikalischen und chemischen Gesetze gelten wie für die unbelebte Materie, dass an Tierversuchen gewonnene Resultate prinzipiell auf den Menschen übertragbar und dass die Ursachen des Lebens experimentell erforschbar seien. Im Vorwort seines *Précis élémentaire de physiologie* prophezeit er:

In einigen Jahren wird die eng mit den physikalischen Wissenschaften verbundene Physiologie keinen Schritt mehr ohne ihre Hilfe tun können; sie wird die Strenge ihrer Methode, die Bestimmtheit ihrer Sprache, die Sicherheit ihrer Resultate gewinnen. [...] Die Medizin, die nichts anderes ist als die Physiologie des kranken Menschen, wird nicht ermangeln, denselben Weg einzuschlagen und dieselbe Höhe zu erreichen. Auf diese Art werden wir aus ihr alle die unwahren Erklärungen verschwinden sehen, welche, geschaffen für die schlechtesten Köpfe, die Heilkunde so lange Zeit verunstalteten<sup>80</sup>.

Wie gezeigt, wurde in den medizinischen Wissenschaften schon vor Magendie experimentiert. Neu war bei ihm die Konsequenz und das methodische Bewusstsein und, daraus hervorgehend, seine zahlreichen Entdeckungen auf fast allen damaligen Gebieten der Physiologie. Durch Magendie wurde die Physiologie als erste der biomedizinischen Wissenschaften auf eine experimentelle Grundlage gestellt und der schon früher begonnene Ablösungsprozess von der Anatomie zu einem Ende geführt, d.h. hin zu einer eigenständigen Wissenschaft. Die Bedeutung Magendies ist in unserer Zeit von vielen gewürdigt worden; Lichtenthaeler stellt ihn hinsichtlich seiner revolutionären Sprengkraft sogar über Paracelsus und Vesal:

[Die moderne Medizin] tritt nämlich nicht unmerklich aus der frühneuzeitlichen Medizin hervor, sondern identifiziert sich anfangs mit einem einzigen Mann und einer Revolution! Natürlich kam der totale Bruch mit der Vergangenheit nicht über Nacht, und sein aufrührerischer Anstifter, FRANÇOIS MAGENDIE (1783–1855), ist auch nicht vom Himmel gefallen. So einfach liegen die Dinge nur selten in der Geschichte! Und doch werden wir uns davon überzeugen: der französische Physiologe, Pharmakologe und Spitalarzt MAGENDIE hat die gesamte Medizin in eine neue Bahn gelenkt, von der es kein Zurück mehr gab<sup>81</sup>.

Lichtenthaeler weist ferner auf das Gewirr verschiedener Lehren in der Pariser Schule hin und stellt fest, dass Magendie zwischen 1819 und 1840 unsere heutige Medizin im Grundsätzlichen begründet hat. Kein Arzt ausser

80 Magendie 1825, Vorrede.

81 Lichtenthaeler 1974, p. 481–514.

ihm habe zu jener Zeit das Programm der modernen Medizin verkündet. Sicher ist auch, dass Magendie, im Gegensatz zu seinem grossen Schüler und Nachfolger Claude Bernard, Arzt geblieben ist, überzeugt, dass die physiologische Erforschung der Krankheitsprozesse in die therapeutische oder prophylaktische Tat mündet.

Dennoch ist Magendie zu seiner Zeit Aussenseiter geblieben. Cabanis, Bichat und die Pariser Schule standen den Grundlagenwissenschaften wie der Chemie und auch dem Laboratorium kühl gegenüber; ihre Anatomie verzichtete sogar auf das Mikroskop. Ihr Umfeld war das Krankenhaus und die Pathologie. Magendies experimentelle Physiologie lag noch quer, die Zeit für das Experiment war noch nicht reif, und die Krankenhausmedizin blühte schneller auf als Physiologie und Experiment.

#### 4.2. Pharmakologische Vorläufer Magendies

Vor einer Betrachtung von Magendies Beiträgen zur Pharmakologie ist ein Blick auf seine physiologischen und insbesondere pharmakologischen Vorläufer am Platz. Magendies wissenschaftliche Laufbahn begann mit einer Abgrenzung von seinen physiologischen Lehrern BICHAT und RICHERAND<sup>82</sup>. Letzterer hatte 1801 seine *Nouveaux éléments de physiologie* publiziert<sup>83</sup>, die, obwohl immer noch dem Modell Hallers verpflichtet, weite Verbreitung fanden. Eine andere traditionelle, aber einflussreiche Darstellung der Physiologie aus eben diesen Jahren stammt von Charles Louis DUMAS (1765–1813)<sup>84</sup>. Magendies Verhältnis zum Werk des 1802 früh verstorbenen BICHAT war zwiespältig. Er befürwortete die von Bichat gewählten Quellen der Erkenntnis: Versuche an lebenden Tieren, Einwirkung von Reagentien auf organische Gewebe, Sektionen, Beobachtung des gesunden und kranken Menschen<sup>85</sup>. Dagegen lehnte er vor allem Bichats Vitalismus und dessen Leugnung der Gültigkeit der physikalischen und chemischen Gesetze im lebenden Organismus ab. Dass er das Gesamtwerk seines Lehrers trotzdem stets bewunderte, hat er mehrfach bewiesen, so mit der Herausgabe von Bichats *Recherches physiologiques sur la vie et la mort*, in dessen «Avertissement» er schreibt:

Son génie expérimental, sa manière lucide de présenter les faits expliquent la grande influence que ce livre a exercé sur l'esprit des physiologistes et des médecins. [...] Les ouvrages de Bichat sont devenus classiques, bien que dégagées des légers nuages qui l'entourent<sup>86</sup>.

82 Magendie 1809b.

83 Richerand 1807.

84 Dumas 1800–1803.

85 Bichat 1801.

86 Bichat 1829, p. V–VII.



Die Lage der Pharmakologie in den Jahren nach 1800 wurde auch in Frankreich von kritischen Ärzten beklagt (s. Kap. 2). Der Medizinhistoriker Coulter führt dafür folgende Gründe auf:

The Paris School in its early decades was far more concerned with pathological and physiological theory than with therapeutics. Pharmacology, especially, was an abandoned discipline, as the rationale for the use of many drugs had disappeared. [...] This pharmacological wasteland was further devastated by Brown, with his division of medicines into two classes and disregard for therapeutics of the past, and by Broussais, restricting all therapeutics to the application of leeches. [...] While pathology and anatomy had advanced since the Revolution, therapeutics 'has actually regressed'. [...] <sup>87</sup>

CABANIS wandte sich gegen die forschungsfeindliche Einstellung, die davon ausgehe, dass man die Wirkungen der Arzneimittel nicht kenne und dass dies so bleiben werde, da die Komplexität der Lebensprozesse und die Selbstheilungstendenzen eine Wirkungsbestimmung oder auch bloss den Schluss von einer Heilung auf die Anwendung eines Arzneimittels unmöglich machten<sup>88</sup>.

In seiner *Nosographie philosophique* äusserte sich PINEL ebenfalls skeptisch zum Zustand der Arzneimittellehre, glaubte jedoch an eine Verbesserung ihrer Lage durch die Fortschritte der Physiologie und der Chemie<sup>89</sup>.

Neben reinen Traditionalisten wie Louis P. J. VITET (1736–1809)<sup>90</sup> gab es auch Vertreter der Arzneimittellehre, welche einen schillernden Weg zwischen Tradition und modernen Ideen einschlugen. Zu ihnen gehört Jean-Baptiste Gregoire BARBIER (1780–1865). Seine Dissertation von 1803 trägt den revolutionären Titel *Exposition des nouveaux principes de pharmacologie, qui forment de la matière médicale une science nouvelle*<sup>91</sup>. Sein etwa 20 Jahre später verfasstes Lehrbuch enthält Traditionelles neben Modernem, das letztere wohl schon von Magendie beeinflusst<sup>92</sup>.

Jean Louis ALIBERT (1766–1837), ein Schüler von Pinel, Bichat und Fourcroy, ist vor allem als Dermatologe am Hôpital St. Louis bekannt geworden, hat jedoch auch eine kritische Abhandlung über die Arzneimittellehre verfasst<sup>93</sup>. In ihr fordert er, dass diese neben der klinischen Beobachtung auf eine physiologische Grundlage gestellt werde.

Auch C. J. A. SCHWILGUÉ (1774–1808) belehrte seine Zeitgenossen darüber, was Pharmakologie sei und was sie nicht sei:

87 Coulter 1977, vol. 2, p. 541.

88 Cabanis 1803, p. 21–25 und p. 92–94.

89 Pinel 1803.

90 Vitet 1803.

91 Barbier 1803.

92 Barbier 1824.

93 Alibert 1804.

La matière médicale, établie, comme elle doit l'être, sur des faits exacts et suffisamment multipliés, devient une science expérimentale; elle a, sous ce rapport, quelque analogie avec la physiologie expérimentale et avec l'hygiène; mais elle n'est ni la thérapeutique, ni l'histoire naturelle médicinale, ni la chimie médicinale, ni la science pharmaceutique<sup>94</sup>.

Die meisten der hier aufgeführten Autoren haben vor Magendie über eine experimentelle und auf die Physiologie gestützte Pharmakologie geschrieben, waren jedoch nicht in nennenswertem Masse selbst experimentell tätig.

Wie wenige andere durchschaute Xavier BICHAT in seiner *Anatomie générale*<sup>95</sup> die Mängel der zeitgenössischen Pharmakologie (s. Kap. 2). Es existiert aber auch eine Nachschrift zu einem in seinem Todesjahr 1802 gehaltenen *Cours de matière médicale*<sup>96</sup>, welche von Huard kommentiert wurde<sup>97</sup>. Nach dieser Nachschrift wollte Bichat für die Therapie das tun, was er für die pathologische Anatomie getan hatte. Zusammen mit Schülern nahm er klinische Prüfungen von Arzneimitteln vor, wobei er sich des Vagen in der Therapie bewusst war. Sein Ziel war, den von Fourcroy 1785 vorgeschlagenen *Cours clinique de matière médicale* auszuführen, mit Betonung von klinischer Beobachtung und Physiologie. Dieser Kurs wurde Ausgangspunkt für mehrere Dissertationen, und Bichats Ideen finden sich somit bei seinen Schülern wieder. Als solche werden von Huard genannt: Alibert, Barbier, Laennec, Marjolin, Nysten, Pitet, Schwilgué. Lesch nennt als Experimentalisten von Bichats Generation neben Magendie auch Legallois, Dupuytren, Duméril, Dutrochet, Richerand und Serres<sup>98</sup>.

### 4.3. Magendies pharmakologisches Werk

1809, also schon ein Jahr nach Erscheinen seiner Dissertation, veröffentlichte der junge Magendie drei Arbeiten, welche das breite Spektrum seiner späteren Tätigkeit erahnen liessen. Es handelte sich erstens um die schon erwähnte methodische Arbeit, zweitens um eine anatomisch-physiologische sowie schliesslich bereits um eine erste Arbeit aus dem Gebiet der Pharmakologie<sup>99</sup>. In letzterer untersucht er die Wirkung eines in Java verwendeten Pfeilgifts aus der St. Ignatius-Bohne, deren Wirkstoff Strychnin einige Jahre später isoliert werden sollte. Der Titel dieser Veröffentlichung, *Examen de l'action de quelques végétaux sur la moelle épinière*, nimmt in seinem ersten

94 Schwilgué 1805, p. XVI.

95 Bichat 1801.

96 Bichat 1802.

97 Huard 1972, p. 272–273.

98 Lesch 1984.

99 Magendie 1809a und 1809b; Magendie und R. Delille 1809.



Teil Bezug auf die physiologisch untersuchte Art der Wirkung, wie Magendie sie verstanden wissen wollte, während der zweite Teil bereits die Ermittlung eines Zielorgans anzeigt. Das Pharmakon wird in dieser Publikation als solches untersucht, dient aber auch als Mittel zur Abklärung von Zielorganen und Mechanismen der Absorption. Schon in dieser ersten pharmakologischen Arbeit Magendies wird also seine Methode der Anwendung des physiologischen Experiments zur Ermittlung von Wirkungsart und Wirkort eines Pharmakons erkennbar.

Schon bald jedoch sollte Magendie eine neue Dimension in seine pharmakologischen Untersuchungen einbeziehen. Die von LAVOISIER in den letzten Jahrzehnten des 18. Jahrhunderts initiierte «chemische Revolution» liess die auf wissenschaftliche Grundlagen gestellte Chemie erblühen. Elementaranalysen wurden durchgeführt, komplizierte Naturstoffe charakterisiert, und aus grobem pflanzlichem Material und Drogen wurden Wirkprinzipien als chemisch reine Wirkstoffe isoliert. Nach der Reindarstellung von Morphin aus Opium 1806 durch Friedrich SERTUERNER (1783–1841) verlagerte sich der Schwerpunkt solcher Tätigkeit nach Paris. In den Jahren 1817–1831 isolierte Pierre-Jean ROBIQUET (1780–1840) die Opium-Alkaloide Narcotin und Codein, später Coffein, Joseph-Bienaimé CAVENTOU (1795–1877) isolierte Veratrin und zusammen mit Pierre-Joseph PELLETIER (1788–1842) Colchicin, Strychnin, Brucin und Chinin<sup>100</sup>. Magendie erkannte gleich zu Beginn die potentielle Bedeutung dieser Entwicklung für die Pharmakotherapie, kollaborierte mit dem bedeutenden Chemiker-Pharmazeuten Pelletier und war mit ihm 1817 an der Isolierung von Emetin aus der Ipecacuanha-Wurzel beteiligt<sup>101</sup>. In den Jahren 1813 bis 1821 veröffentlichte Magendie nebst einem runden Dutzend physiologischer Arbeiten nicht weniger als sechs pharmakologische Wirkungsanalysen der Wirkstoffe Emetin, Morphin, Blausäure, Strychnin und Chinin<sup>102</sup>. Als Arzt an den Pariser Krankenhäusern Hôtel-Dieu und Salpêtrière hatte er auch Gelegenheit, pharmakologische und therapeutische Wirkungen der neuen Substanzen an Patienten zu testen und neue Behandlungsmethoden vorzuschlagen.

100 Über die ersten Isolierungen von Alkaloiden s. Friedrich und Seidlein 1984; Leake 1975; Lesch 1981; Weatherall 1990.

101 Magendie und Pelletier 1816 und 1817.

102 Magendies pharmakologische Publikationen 1813–1821 (ohne Magendie und Pelletier 1816 und 1817): *De l'influence de l'émétique sur l'homme et les animaux*, 1813; *Note sur l'emploi de quelques sels de morphine comme médicament*, 1818; *Recherches physiologiques et chimiques sur l'emploi de l'acide prussique ou hydrocyanique dans le traitement des maladies de poitrine, et particulièrement dans celui des phthisies pulmonaires*, 1819; *Note sur les effets de la strychnine sur les animaux*, 1819; *Fièvre intermittente pernicieuse guérie par une faible dose de sulfate de quinine*, 1821. Publikationsorte s. Deloyers 1970. In den 1820er Jahren kam dazu: *Action exercée sur les animaux et sur l'homme malade par le nitrosulfate d'ammoniaque*.

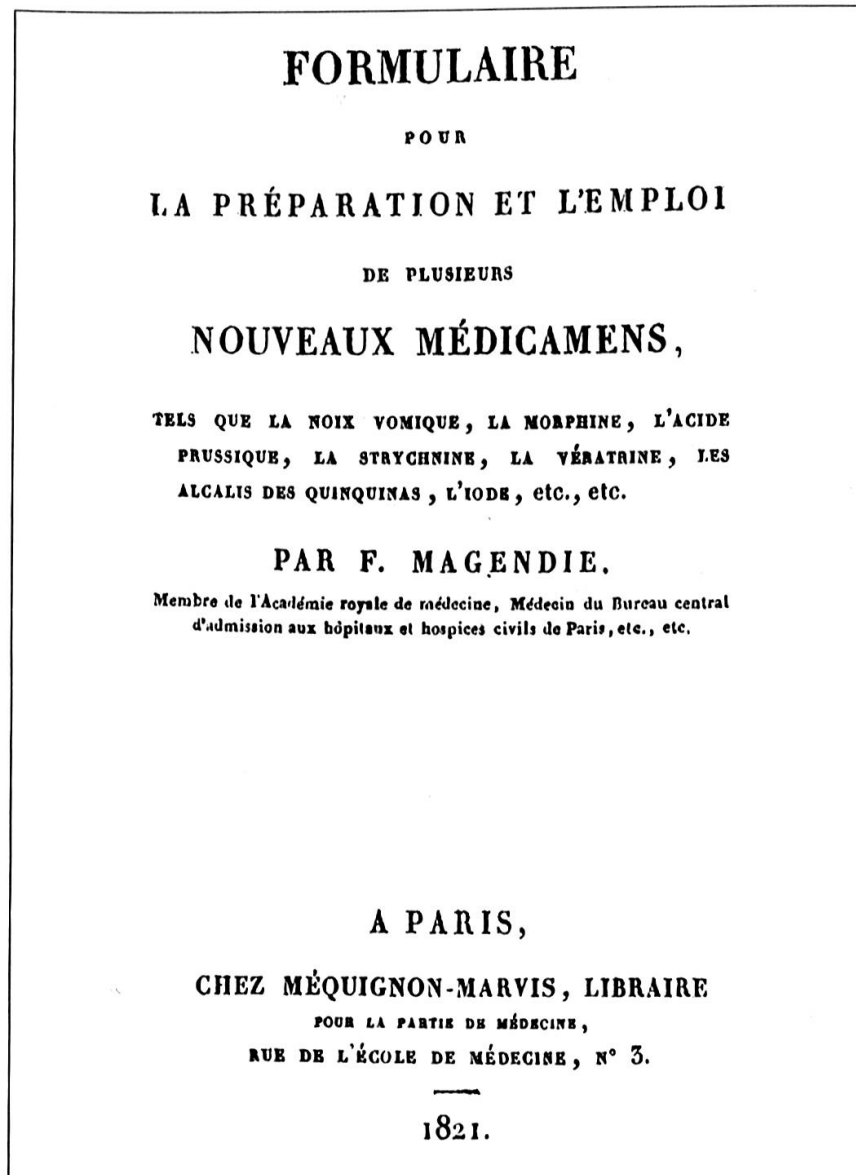


Abb. 2. Titelblatt von Magendies *Formulaire* ... von 1821.

1821 erschien als Frucht von Magendies Arbeiten auf pharmakologischem Gebiet sein *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments, tel que la noix vomique, la morphine, l'acide prussique, la strychnine, la vératrine, les alcalis des quinquinas, l'iode, etc. etc.*<sup>103</sup>, ein Büchlein von 84 Seiten, vom Autor als Information für Ärzte und Apotheker bestimmt (Abb. 2).

Im Vorwort macht Magendie auf die neuen, aus der Physiologie und Chemie hervorgegangenen, wertvollen Medikamente aufmerksam, welche

<sup>103</sup> Magendie 1821.

jedoch noch oft von den praktischen Ärzten abgelehnt würden. Unter den Gründen, welche den Fortschritt der *Materia medica* so lange verzögert haben, nennt der Autor den Irrglauben, dass Pharmaka auf Tier und Mensch ganz verschieden wirken sollen, sowie das Unvermögen, die Wirkstoffe aus den rohen Medikamenten zu isolieren. Er verweist auf seine zehnjährige Erfahrung im Laboratorium und am Krankenbett und äussert sich zur Sicherheit der von ihm geprüften Substanzen:

Ma certitude est telle à cet égard que je n'hésite point à essayer sur moi-même les substances que j'ai reconnues innocentes sur les animaux. Je ne conseillerais à personne de faire l'expérience en sens inverse<sup>104</sup>.

Die im *Formulaire* aufgeführten Pharmaka seien auf ihre physiologischen Wirkungen und ihre therapeutische Brauchbarkeit geprüft worden. Sie wirkten in geringen Dosen und seien nicht durch Begleitstoffe verunreinigt, welche ihre Wirkung maskieren oder aufheben. Sie seien sorgfältig an Tieren und am gesunden oder kranken Menschen studiert worden, und ihre chemischen Eigenschaften sowie ihre Darstellungsweisen seien bekannt.

Im *Formulaire* werden sodann die in seinem Titel aufgeführten Substanzen behandelt, zusätzlich auch Narcotin, Emetin, Solanin, Delphin und Gentiainin. Am Beispiel der Brechnuss wird darauf hingewiesen, dass noch der alkoholische Extrakt von variabler Wirkungsstärke sei und dass erst für die reine Wirksubstanz Strychnin exakte Dosis-Wirkungs-Angaben gemacht werden können. Die reproduzierbare Wirkung aufsteigender Strychnin-Dosen bis zur Asphyxie konnten beim Hund gezeigt werden. Im Gegensatz zu anderen Stimulantien bleibe die Wirkung nach Durchtrennung des Rückenmarks bestehen. Auch menschliche Vergiftungsfälle mit Strychnin werden geschildert, und das Fehlen postmortaler Läsionen bei Hund und Mensch wird betont. Schliesslich werden als Indikationen für Strychnin Schwäche, Lähmungen, Impotenz und Inkontinenz genannt und die entsprechend anzuwendenden Dosierungen angegeben.

Im Kapitel über Morphin stellt Magendie lakonisch fest:

Rien ne montre mieux l'imperfection de la science des médicaments, nommée si singulièrement matière médicale, que l'histoire de l'opium<sup>105</sup>.

Die Beurteilungen von Opium hätten in der Vergangenheit vom starken Gift bis zur Panacee gereicht; es habe eine Konfusion der Wirkungsangaben geherrscht. Der Schritt vom Opium zum Morphin sei jedoch der schlechthin wissenschaftliche Fortschritt und erlaube es nunmehr, mit Tatsachen umzu-

104 Magendie 1821, Préface, p. V.

105 Magendie 1821, p. 13.

gehen. Auch vom Alkaloid Emetin werden die im Vergleich zur Droge Ipecacuanha grössere Wirksamkeit und die geringeren Nachteile erwähnt. Die seit 1780 bekannte Blausäure (Cyanwasserstoff) wird von Magendie trotz ihrer hohen Toxizität als «eines der interessantesten pectoralen Mittel» betrachtet und als «acide prussique médicinal» bei erhöhter Irritabilität der Lunge, bei Asthma und früher Tuberkulose empfohlen. Schliesslich ist auch die Aufnahme des erst wenige Jahre zuvor entdeckten Jods ins *Formulaire* und die Erwähnung seiner Wirkung bei Kropf bemerkenswert.

Nach der ersten Auflage des *Formulaire* von 1821 sind von Magendie kaum mehr eigenständige Publikationen pharmakologischen Inhalts erschienen, weil er alle folgenden Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet in die neuen Auflagen des *Formulaire* einfliessen liess<sup>106</sup>. Bis zur achten Auflage von 1835 ist dessen Umfang von 84 auf 458 Seiten angewachsen. Im Titel dieser Auflage werden nebst den in der ersten Auflage aufgeführten Substanzen noch Codein, Cinchonin, Salicin, Chlor, Brom, Quecksilberjodid, Kaliumcyanid, Crotonöl, Gold- und Platinsalze, Calciumchlorid, Bicarbonate, Phosphor, Milchsäure, Senföl und verschiedene andere genannt. Im Vorwort zu dieser achten Auflage stellt der Autor nunmehr fest, dass nichts schwieriger sei als die exakte Wirkungsbestimmung eines Pharmakons. Er erwähnt neben seinen guten Beziehungen zu den Chemikern, dass es laufend neue chemische Verbindungen zu testen gilt. Wenn experimentelle Hinweise auf einen medizinischen Nutzen vorlägen, werde der Versuch an Patienten vorgenommen. Selbst Beziehungen zwischen chemischer Struktur und physiologischer Wirkung werden angedeutet. Zum therapeutischen Fortschritt durch die neuen Wirkstoffe meint Magendie:

Quel praticien donnerait aujourd'hui le quinquina en poudre ou en extrait, de préférence au sulfate de quinine ou à la salicine? Quel médecin, instruit et expérimenté, n'estime pas la morphine au-dessus de toutes les anciennes préparations d'opium, ne reconnaît pas la strychnine comme le plus énergique excitant du système nerveux, n'a pas recours à l'iode pour combattre des lésions de la nutrition, [...]?<sup>107</sup>

Das Schema, nach welchem jedes Medikament im *Formulaire* behandelt wird, ist in der achten Auflage wesentlich systematischer und ausführlicher als in der ersten. Es lautet:

- Herstellung,
- physikalische und chemische Eigenschaften,
- physiologische Eigenschaften (Wirkung auf Tiere),

<sup>106</sup> Magendie 1821, Auflagen: 2. (1822), 3. (1822), 4. (1824), 5. (1825), 6. (1827), 7. (1836), 8. (1836), 9. (1838). Ab 1830 entstanden deutsche, niederländische, italienische und skandinavische Übersetzungen.

<sup>107</sup> Magendie 1821, 8. Auflage, Préface.

- Wirkung auf den gesunden Menschen,
- Wirkung auf den kranken Menschen,
- Indikationen,
- Darreichungsformen.

Erwähnenswert ist schliesslich, dass in dieser achten Auflage nicht weniger als 75 Chemiker-Apotheker und 120 Mediziner aus Frankreich, Grossbritannien, Deutschland, der Schweiz, Italien, den USA, Polen und Schweden zitiert werden<sup>108</sup>.

Ackerknecht bezeichnet Magendies *Formulaire* als das «grundlegende Dokument der neuen Richtung»<sup>109</sup>, und im weiteren Sinn gilt für ihn:

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass das Reich der modernen experimentellen Pharmakologie mit François Magendie beginnt, durch den das Tierexperiment ein entscheidender Faktor in der Therapie wird<sup>110</sup>.

Neben einer umfangreichen Literatur über Magendie als Physiologen gibt es auch diverse Studien über seinen Beitrag zur Pharmakologie, so etwa von Bonnemain, Earles, Lesch, Olmsted, Stille<sup>111</sup>. Leake fasst die wichtigsten pharmakologischen Beiträge Magendies wie folgt zusammen:

Actually Magendie and his pupils [...] did lay the foundations for the modern science of pharmacology by clearly outlining the fundamental scientific problems with which pharmacology is concerned, and which are not within the scope of any other scientific discipline. These are: 1) the dose-effect relationships [...]; 2) factors, both time and chemical, involved in the absorption distribution, chemical transformation and removal of drugs into and out of living material [...]; 3) the localization of the site of action of a drug [...]; 4) the specific mechanism of the action of a drug [...]; and 5) the relation between the chemical constitution of a drug and its biological activity [...]<sup>112</sup>.

Auch Magendies physiologische Techniken und deren Anwendung auf pharmakologische Fragestellungen sind Gegenstand verschiedener Untersuchungen<sup>113</sup>. Er begründete also eine auf physiologischer Grundlage und Methodik stehende Pharmakologie. Dass sein Zeitgenosse BROUSSAIS den Ausdruck «physiologische Medizin» für sich in Anspruch nahm, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass dieser weder Physiologe noch Experimentator war und dass sich für ihn fast alle Krankheiten auf Gastro-Enteritiden und die Therapie auf den exzessiven Einsatz von Blutegeln reduzierten. In Wirklichkeit war es sein Antipode Magendie, der eine physiologische Medizin vertrat, und

108 Lesch 1984.

109 Ackerknecht 1958b.

110 Ackerknecht 1969, p. 33.

111 Zu Magendie als Pharmakologe s. Ackerknecht 1962 und 1970; Bonnemain 1983; Earles 1961a; Lesch 1984; Olmsted 1981; Stille 1994.

112 Leake 1975, p. 123.

113 Earles 1961a; Olmsted 1981.

dies Jahrzehnte bevor WUNDERLICH diesen Begriff wieder aufgreifen sollte (s. Kap. 6.1). Als «der skeptischste Kliniker der Pariser Schule»<sup>114</sup> versucht Magendie die Physiologie auf Pharmakologie und Medizin anzuwenden, wenn auch viel zu früh, um damit therapeutisch erfolgreicher zu sein als andere Ärzte seiner Zeit. Immerhin war er ein erbitterter Gegner der noch grassierenden Aderlass-Therapie.

Das eigentlich Neue in Magendies Pharmakologie und selbst in seiner Physiologie waren nicht seine einzelnen Entdeckungen, sondern seine experimentelle Methodik in ihrer ganzen Konsequenz und Modernität. Gleichzeitig gab er der Pharmakologie ihre zweite Grundlage: Wie er von der anatomischen zu einer chemischen Physiologie schritt, so machte er die Chemie zu einer unabdingbaren Helferin der Pharmakologie, indem er sich sofort nach der Herstellung von Reinsubstanzen dieser als Pharmaka bediente. Nur sie konnten als Werkzeuge zur Erforschung von Wirkungsmechanismen dienen, und nur mit ihnen liess sich Sicherheit in der therapeutischen Dosierung erreichen. Magendie schloss sich deshalb als Experimentalphysiologe den Pariser Chemikern an, und der Beginn dieser Zusammenarbeit 1817 wird von Lesch als Beginn der modernen Pharmakologie bezeichnet<sup>115</sup>.

Schliesslich darf der mögliche Einfluss eines weiteren damals zur Wissenschaft gewordenen Gebiets nicht übersehen werden: der forensischen Medizin. A. R. McIntyre weist darauf hin, dass die meisten potenten Pharmaka jener Zeit Frucht toxikologischer Studien waren<sup>116</sup>. Begründer der experimentellen gerichtsmedizinischen Toxikologie ist Mathieu J. B. ORFILA (1787–1853). Zwischen ihm und Magendie gibt es zahlreiche Parallelen. Orfila war nicht nur Zeitgenosse Magendies, sondern (als spanischer Immigrant) ebenfalls in Paris und als Professor an der medizinischen Fakultät tätig. Er war Arzt, Chemiker, Toxikologe und Gerichtsmediziner (auch Sänger und Salonlöwe). Nach seiner *Allgemeinen Toxikologie*<sup>117</sup>, einem Frühwerk von 1814/15, geht es in seiner Wissenschaft grundsätzlich darum, in Tierversuchen die zum Tode führenden Wirkungen und Wirkungsmechanismen von Giften nach Applikation hoher Dosen festzustellen, «autant que l'état actuel de la physiologie le permet»<sup>118</sup>. Seine Toxikologie ist wie Magendies Pharmakologie auf die Physiologie gestützt. Von der Pharmakologie, der mit kleinen (un-toxischen) Dosen arbeitenden Schwesterwissenschaft der Toxikologie, schreibt Orfila:

114 Ackerknecht 1970.

115 Lesch 1984.

116 McIntyre 1969.

117 Orfila 1814 und 1815.

118 Orfila 1814, vol. 1, p. VII.



Laissons donc aux médecins observateurs le soin d'enrichir la thérapeutique. Ils peuvent administrer à petite dose une foule de substances vénéneuses sans aucun danger, examiner comparativement l'état des organes avant ou après leur ingestion, multiplier les observations, et tirer des conséquences rigoureuses; par ce moyen, l'art de guérir fera des acquisitions précieuses, et l'on ne verra plus entre les mains des Elèves ces nombreux ouvrages de matière médicale où le vague, l'incertitude et l'erreur remplacent la précision, l'exactitude et la vérité<sup>119</sup>.

Im gleichen Werk erwähnt Orfila, er habe in den vergangenen drei Jahren 800 Experimente durchgeführt. Die heutige Bewertung ihrer Qualität ist schwankend. Während Weatherall meint, Orfila selbst sei kein grosser Experimentalist gewesen<sup>120</sup>, stellt Coley fest:

Orfila carried out experiments on animals and was able to detect and recover from the organs and tissues most of the organic and mineral poisons then known. His most significant discovery was that poisons are absorbed selectively in different organs<sup>121</sup>.

Dies lässt auf einen für seine Zeit schon respektablen Stand experimenteller Forschung schliessen. In den folgenden Jahren und Jahrzehnten hat Orfila weitere Werke über Gerichtsmedizin und Vergiftungen sowie ein Lehrbuch der medizinischen Chemie verfasst<sup>122</sup>.

Von Wichtigkeit erscheint daher die Frage der fachlichen oder persönlichen Beziehungen zwischen Orfila und Magendie. Wer hat wen beeinflusst und wann? In der Magendie-Monographie von Deloyers kommt Orfila als Wissenschaftler der Zeitepoche überhaupt nicht vor<sup>123</sup>, in derjenigen von Olmsted wird lediglich erwähnt, dass Magendies Resultate von 1809 zur Toxizität des javanischen Pfeilgifts in Orfilas *Allgemeine Toxikologie* aufgenommen wurden und dass beide als Herausgeber von *Le nouveau journal de médecine, chirurgie et pharmacie* amtierten<sup>124</sup>. Der Biograph Orfilas, A. Fayol, erwähnt Magendie mit Ausnahme eines belanglosen Kontakts überhaupt nicht<sup>125</sup>.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Magendie ein Pionier der modernen Pharmakologie ist, der eigentlich keine direkten Vorläufer hatte. Eher haben ihn Zeitgenossen, die ihn anspornten, oder solche, deren Arbeitsweise Magendie ablehnte, zu Neuem motiviert. Neu war insbesondere seine experi-

119 Orfila 1815, vol. 2, p. V–VIII.

120 Weatherall 1993, vol. 2, p. 919.

121 Coley 1991, p. 411.

122 Orfilas wichtigste Werke neben der *Allgemeinen Toxikologie* von 1814/15 sind: *Les éléments de chimie médicale*, 1817; *Secours à donner aux personnes empoisonnées ou asphyxiées*, 1818; *Traité de médecine légale*, 1823, sowie zahlreiche Mitteilungen über den Nachweis einzelner Gifte.

123 Deloyers 1970.

124 Olmsted 1981, p. 44 und 81.

125 Fayol 1930, p. 143.

mentelle Methode in der Physiologie, die er auf pharmakologische Probleme übertrug. Und neu war ebenfalls sein sofortiger und enthusiastischer Einsatz der gerade zu einer ersten Reife gelangten Chemie in Form von isolierten Wirkstoffen. Magendie hat keineswegs die moderne Pharmakologie als selbständiges Lehrfach, als selbständige Wissenschaft geschaffen und schon gar nicht ein pharmakologisches Institut gegründet. Wie hätte er dies tun können, wo selbst die Physiologie noch keineswegs institutionalisiert war und erst noch um ihre Anerkennung und Ablösung von der Anatomie zu kämpfen hatte? Magendie war zu seiner Zeit wohl der erste «hauptamtliche» Physiologe; alle andern Physiologen waren Anatomen, Chirurgen, Internisten, Dermatologen etc. Er wurde als experimenteller Physiologe von seinen Kollegen wenig verstanden und als Arzt nur von seinen Patienten geschätzt. Die Pariser Schule war für ihn noch nicht bereit, und die Anerkennung verlief langsam und bedurfte eines Schülers wie Claude BERNARD (s. Kap. 5.2). Neben der Neubegründung der Physiologie besteht also Magendies Grosstat darin, die moderne Pharmakologie als Methode initiiert zu haben. Zur Definition und Institutionalisierung eines selbständigen und anerkannten medizinischen Fachgebiets mit Professuren und Instituten bedurfte es noch eines langen Weges mit zahlreichen Irrungen. Die Pharmakologie blieb vorläufig in den Händen derjenigen, welche mit Pharmaka therapierten, also im wesentlichen eine Domäne der Internisten.