Einleitung.

Frühere Eintheilung der Gifte. — Protoplasma und Giftwirkung. — Unterschiede in der Resistenz der Organismen gegen verschiedene Einflüsse. — Physiologisches System der toxischen Wirkungen.

ie Art und Weise der Eintheilung der Gifte war seither lediglich empirisch, wenn nicht geradezu willkürlich. So finden wir bei Taylor (1862) eine Eintheilung in mineralische, vegetabilische, neurotische, Spinal- und Cerebrospinalgifte. Es werden die Canthariden zu den vegetabilischen Giften gerechnet, Chloroform mit Morphin, Picrotoxin mit Blausäure zusammen aufgeführt und als neurotische Gifte bezeichnet. Ein solches System konnte nicht nach dem Geschmacke der Forscher sein und wurde von namhaften Toxicologen auch nicht acceptirt. So schreibt L. Hermann in seinem ausgezeichneten Werke »Experimentelle Toxicologie« (1874).

*Eine systematische Eintheilung der Gifte aufzustellen ist vor der Hand fast unmöglich. Gegen jede der in den Lehrbüchern benützten Eintheilungsprincipien lassen sich gegründete Einwände erheben. Die Gifte nach ihrem Ursprung in mineralische, pflanzliche und thierische und in giftige Chemikalien einzutheilen und die Unterabtheilungen nach naturhistorischen resp. chemischen Systemen zu treffen, hat nicht mehr Werth als eine alphabetisch-lexicalische Eintheilung. Verwandtes wird weit auseinander gerissen und Heterogenes steht zusammen. Die Eintheilung nach der Wirkungsart wäre die richtige, wenn sie bei unseren heutigen Kenntnissen möglich wäre. Aber diess ist nicht der Fall. Rubriken wie narkotische, scharfe, zymotische Gifte knüpfen an unverständliche Phrasen an und sind daher verwerflich. Muskelgifte, Nervengifte, Herzgifte, Blutgifte sind, obwohl diese Benennungen schon etwas Loew, Natürl. System der Giftwirkungen.

klarer lauten, vermuthlich ebenfalls nicht die Titel einer idealen Toxicologie, sondern man wird dereinst die Gifte nach denjenigen elementaren Eigenschaften einzutheilen haben, denen sie ihre Hauptwirkung verdanken.« Seitdem sind die toxicologischen Werke von Lewin, Fröhner, Kobert und die Vorlesungen über Pharmakologie von Binz erschienen, aber weder in diesen, noch in den Handbüchern der Arzneimittellehre von Nothnagel und Rossbach, von Husemann und von Harnack sind weitere Versuche in der von Hermann angedeuteten Richtung zu finden. Kobert theilt die Gifte ein in solche mit groben anatomischen Veränderungen, solche mit geringeren und solche ohne anatomische Alteration im Gefolge; er behält auch in seinem neuesten Werke: »Lehrbuch der Intoxicationen«, im Wesentlichen diese Eintheilung bei. Binz sagt (l. c.): »Ich folge der klinischen Eintheilung, so weit bis heute das schon möglich ist. Sie hat ihre Mängel, wie die übrigen sie haben, aber ihr Vorzug besteht darin, dass sie zur Schaffung eines natürlichen Systems hinführt«.

Die Toxicologie gehört zu den interessantesten Gebieten der Physiologie. Die Giftwirkungen sind physiologische Reactionen gegenüber schädlichen Reagentien, welche in einzelligen Organismen meist zum Tode führen, in hochorganisirten Wesen aber durch eine eingeleitete Gegenströmung oder rasche Eliminirungsvorgänge mit der Wiederherstellung der normalen Beschaffenheit enden können. Eine Schädigung von nicht persistirenden Zellen kann hier wieder überwunden werden, schwerer aber eine Schädigung der persistirenden Ganglienzellen. Während die Symptome bei einzelligen Organismen wenig complicirt erscheinen, sind dieselben bei höheren Thieren oft überaus verwickelt und können sich äussern an Nerven und Muskeln, im Darm und Blut, es können Stoffwechsel und Temperatur beeinflusst werden.

Das Hauptmoment an einer Giftwirkung ist der primäre Charakter der Störung, der Grund der Wirkung und da die Lösung dieser Frage mit dem Wesen des Protoplasmas aufs Innigste zusammenhängt, so bildet eine physiologische Eintheilung der Gifte das allein richtige System. Manche Arten von Giftwirkungen sind geeignet, Einblicke in den chemischen Charakter des Protoplasmas thun zu lassen und wird in Zukunft diese Seite der Toxicologie, welche die Giftwirkung mit der chemischen Constitution

verschiedener organischer Gifte in Beziehung bringt, wohl noch intensiver studirt werden, als es bis jetzt geschah; denn in dem Eiweiss des lebenden Protoplasmas haben wir einen Körper von ganz bestimmter chemischer Constitution, der in bestimmter Weise mit gewissen Atomgruppirungen reagiren muss.

Nencki und Boutmy bemerken sehr richtig: »Pourquoi une combinaison chimique agit-elle sur l'organisme d'une manière parfaitement définie, tandis qu'une autre combinaison très proche de la première par sa composition n'a aucune influence sur ce même organisme? Cela tient d'une part à la structure chimique de l'organisme vivant, e d'autre part à la structure chimique de la combinaison, que nous faison reagir sur cet organisme. « (Arch. des sc. biol. publiées par l'Institut impérial de médecine expérimentale à St. Pétersbourg 1892, p. 61).

Als Hermann 1874 es aussprach, dass wir noch weit davon entfernt seien, ein einigermassen befriedigendes System der Giftwirkung aufzustellen, huldigte man allerdings in vielen Kreisen noch der Unerforschlichkeit des Protoplasmas, welches man oft zudem noch als ein Mixtum compositum auffasste, in welchem die verschiedenartigsten eingebetteten Stoffe mit an der Lebensbewegung sich betheiligen sollten. Freilich war bei dieser Anschauung es völlig räthselhaft, worin dann der Unterschied zwischen lebendem und totem Protoplasma bestehen sollte; denn die Stoffe, »durch deren Zusammenwirken« die Lebensthätigkeit zu Stande kommen sollte, sind ja in der toten Zelle auch noch da. Erst mit der logischen Folgerung Pflügers (1875), dass der Eiweissstoff des Protoplasmas beim Absterben sich verändern müsse, war der erste Anstoss zur Erkenntniss der lebendigen Beschaffenheit gethan.

Fassen wir nun nicht nur das Eiweiss des lebenden Protoplasmas als einen äusserst labilen Stoff auf, der sehr leicht veränderlich ist und dabei in einen stabilen Stoff, in inerte Masse, übergeht, — sondern fassen wir auch den molecularen, oder wenn man will den micellaren, Aufbau des lebenden Protoplasmas als eine labile Structur auf, in welcher die anziehenden und abstossenden Kräfte der activen Eiweissmolecule gerade im Gleichgewicht sind, eine Construction, welche mit Aenderung des chemischen Characters der labilen Eiweissmolecule sofort zusammenfällt, indem die anziehenden Kräfte das Uebergewicht gewinnen, so wird nicht nur der durch die verschiedenartigsten mechanischen Störungen eingeleitete Absterbeprocess leichter begreiflich, sondern verliert auch das Wesen der Giftwirkung das Mysteriöse, das es besass.

Als einen labilen Bau aus labilem Material müssen wir das lebende Protoplasma betrachten, wenn auch der moleculare Aufbau bei den verschiedenen Eizellen, Drüsenzellen, Muskel- und Nervenzellen bedeutend wechselt, wenn auch das labile Eiweiss verschiedener Organismen nicht immer identisch ist, sondern auch in zahlreichen isomeren (besonders stereoisomeren) Modificationen vorhanden sein kann.¹)

Die Unterschiede im Verhalten verschiedener Organismen gegen das gleiche Gift hängen vorzugsweise mit der verschiedenen Resistenz des Protoplasmas zusammen.

Der verschiedene Aufbau, die abweichende Labilität der verschiedenen Eiweissarten im Protoplasma verschiedener Herkunft, eingebettete Stoffe, variirender Wassergehalt und andere Umstände bringen es mit sich, dass der Resistenzgrad gegen verschiedene Einflüsse ungemein wechselt. Wasserarme Objecte, wie Samen und Sporen vertragen z. B. weit höhere Temperatur als wasserreiche. — Heisses Wasser tötet schneller als heisse Luft. Gerstenkörner sterben nicht nach 15 Minuten in Luft von 75°, aber rasch in Wasser von 75°, nach Just sollen Haferkörner sogar eine trockene Hitze von 122° aushalten können. Blätter sterben durchschnittlich bei 46° nach 10 Minuten, doch halten viele Gewächse noch 50 °C. eine Viertelstunde lang aus. Nach Darwin hält das Protoplasma der Droseratentakel kurze Zeit 62 °C, warmes Wasser aus. Das Absterben pflanzlicher Objecte manifestirt sich sofort an dem Schlaffwerden, an dem Permeabelwerden, Trübwerden und Loslösen des Plasmaschlauches, auch Austreten von Farbstoffen. Merkwürdig ist

¹) Vgl. O. Loew, Centralbl. f. Bacteriologie 12, 457. — Ich habe schon im Jahre 1887 (Pflüg, Arch. 40, 437) das lebende Protoplasma als einen labilen Bau aus labilem Material definirt. Es gereicht mir zur grossen Freude, dass Rosenbach (Mechanik des Nervensystems, D. Med. Wochenschr. 1892) zur gleichen Anschauung gelangt: ›Das lebende Gewebe unterscheidet sich vom toten besonders dadurch, dass der heterodynamische Gleichgewichtszustand des lebenden Gewebes kein stabiler, sondern ein labiler ist. Selbst die Atome müssen im lebenden Gewebe zur Maschine angeordnet sein, so dass schon ein lebendes Molecul allein als Ganzes Arbeit leistet. €

das Anpassungsvermögen mancher Algenarten an hohe Temperatur. Obgleich die meisten Arten bei gegen 45° absterben, gibt es solche, welche im 53° warmen Wasser von Carlsbad, im 85° warmen Wasser von Ischia, ja nach Brewer sogar in den 93° zeigenden Thermen am Plutoncreek in Californien leben. Weed fand Algen (Protococcus, Conferven, Oscillarien, Desmidiaceen und Diatomeen) im 70—85° warmen Wasser des Yellowstonegebiet,¹) Boussingault in 60° heissen Quellen von Venezuela. Ich selbst fand eine äusserst üppige Algenvegetation in den 48° zeigenden Thermen des Cañon San Diego bei Jemez in Neu-Mexico.²)

Die Zellen der Bierhefe (Saccharomyces cerevisiae) sterben bald in 75° warmen Wasser, in trockener Luft dagegen sollen sie nach Luerssen 100—130° vertragen. Erstaunlich ist die Resistenz mancher Spaltpilze gegen höhere Temperatur; so kann nach Nägeli der Bacillus subtilis stundenlang ohne Schaden im kochenden Wasser verweilen, der Bacillus thermophylus entwickelt sich noch lebhaft bei 50—65° (Miquel) und soll noch bei über 80° Fäulniss erregen können. — Das Protoplasma des Schleimpilzes (Aethalium septicum) coagulirt bei 40° (Kühne.) Thierische Zellen dürften wohl nur selten mehr als 50° vertragen können. — Nach Kühne sterben Meerwasseramoeben schon bei 35°, während Süsswasseramoeben erst bei 40—45° zu Grunde gehen.

55° heisse Speisen greifen die Zellen der lebenden Magenwand bedeutend an, es entsteht Schleimhautcatarrh, 60° heisse Speisen führen Geschwürsbildung herbei (Späth).

Ebenso wie gegen Hitze ist die Resistenz auch gegen sehr niedere Temperatur verschieden. Bei den Spross- und Spaltpilzen ist die Resistenz am grössten. Bierhefe wird durch eine Temperatur von —113°, Fäulniss-Bacterien nicht durch eine von —80° geschädigt. Erysipelstreptokokken können lange Zeit auf —17° abgekühlt werden, ohne Schaden zu nehmen (Emmerich). Samen sind resistenter als entwickelte Pflanzen. Nach De Candolle keimten Samen noch nachdem sie zwei Stunden einer Temperatur von —80° ausgesetzt waren. Fäden der Alge Spirogyra sind nach kurzer Zeit bei —14° abgestorben. Sehr empfindlich sind

¹⁾ Botanisches Centralblatt 1890.

²⁾ Petermann's Geogr. Mittheilungen 1874.

die meisten Pflanzen der Tropen, während die Fichten Sibiriens monatelang durch und durch gefroren sein können ohne Schaden zu nehmen. Insecteneier können längere Zeit das Gefrorensein ertragen; nicht aber Fische, Frösche und Käfer (Kochs, Biol., C. 10). Nach Mc. Kendrik und Coleman sollen aber durch und durch gefrorene Frösche bei langsamem Aufthauen weiterleben können (Meetings of the Royal Institut 1885). Nach Jumelle (Ch. C. 91, II) assimiliren Pinus, Juniperus und die Flechte Evernia Prunastri selbst noch bei —40° Kohlensäure. — Den Körper der Kaninchen hat Richet von +36,5 bis auf +17° abgekühlt, dabei aber schon Störungen eintreten sehen; das Nervensystem versagt allmälig den Dienst.

Vom directen Sonnenlicht schädlich beeinflusst werden Bacterienarten, wie Duclaux, H. Buchner u. A. beobachteten. Der Resistenzgrad hängt hier mit der Ernährung zusammen. In Fleischbrühe cultivirte Spaltpilze (Tyrothrix Scaber) sind weniger resistenzfähig als in Milch cultivirte. 1)

Gegen das Austrocknen sind resistent Spaltpilze, manche Flagellaten, Sporen; von höher stehenden Pflanzen wären besonders die Crassulaceen zu erwähnen. In luftleerem Raume, zwei Monate lang neben wasserfreier Phosphorsäure auf bewahrte Bohnen- und Rettigsamen behielten ihre Keimkraft (Kochs). Moose, welche auf trockene Standorte angewiesen sind, können im trockenen Zustande einige Jahre auf bewahrt werden und wieder bei Befeuchtung aufleben. Doch dürfte wohl kein Moos existiren, das nach fünf Jahren wieder auf leben könnte. Moossporen dagegen keimen selbst nach 50 Jahren trockener Auf bewahrung wieder auf. Eier von Rotatorien (nicht aber die Rotatorien selbst) und Larven von Tylenchusarten können Jahre lang Austrocknung vertragen. 3)

Die Resistenzfähigkeit beim Aushungern hängt mit der Intensität des Stoffwechsels und der Menge des gespeicherten Nähr-

¹⁾ Duclaux, C. r., 100.

²) Schröder, Untersuchungen aus dem Bot. Inst. zu Tübingen, Leipzig 1886, Um eine Wasserentziehung handelt es sich offenbar auch bei Behandlung mit concentrirtem Glycerin. Dasselbe desshalb aber als ein Protoplasmagift zu definiren, wie es in dem kürzlich erschienenen Lehrbuch der physiologischen Chemie von Neumeister geschah, ist völlig ungerechtfertigt.

³⁾ Bauer, Biol. C. 7, 651.

materials zusammen, sowie mit der Fähigkeit, die Lebensthätigkeiten zeitweilig zu unterbrechen, wie bei den Spaltpilzen. Es mag hier erwähnt werden, dass Algen sehr grosse Unterschiede zeigen, Spirogyren halten kaum einige Wochen aus, wenn sie keine Kohlensäure assimiliren können (z. B. im Dunkeln), Nitella aber bis acht Monate (Bokorny).

Die Resistenz gegen mechanische Eingriffe ist ebenfalls sehr verschieden; sehr empfindlich ist z. B. Spirogyra, resistent Vaucheria. Amoeben, ferner Hydra vertragen bedeutende Eingriffe, Infusorien aber nicht.

Aber nicht nur bei verschiedenen Organismen bemerken wir eine verschiedene Resistenz, sondern auch bei den verschiedenen Zellen ein- und desselben Organismus, - Nervenzellen sind empfindlicher wie Drüsenzellen, - ja bei den verschiedenen Theilen einund derselben Zelle. So ist z. B. bei den Pflanzenzellen leicht zu constatiren, dass bei schädlichen Einflüssen in der Regel zuerst der Zellkern und die Chlorophyllkörper leiden, und später erst das Cytoplasma afficirt wird — oft nur secundär in Folge jener Störungen. Ein sehr schönes Object ist in dieser Beziehung die Alge Spirogyra mit dem gelappten, schraubenförmig gewundenen Chlorophyllband und einem kugeligen oder linsenförmigen Kern, der durch Plasmastränge mit dem Chlorophyllband verbunden ist. Trübung, Contraction, Verquellung des Kernes, Einziehung der Plasmastränge in Folge dessen der Kern aus seiner normalen Lage geräth, Einziehung der Lappen des Chlorophyllbandes, Verlust der spiraligen Anordnung desselben sind leicht zu beobachtende Erscheinungen, die oft erst beträchtlich später die Gerinnung des Cytoplasmas und Loslösung desselben von der Cellulosewand nach sich ziehen, was den Verlust des Turgors mit sich bringt.

Verschiedene Beobachter constatirten, dass bei Steigerung der Temperatur auf 40—50 ^o bei ein- und derselben Pflanzenzelle zuerst die Chlorophyllfunction und dann erst die Athmung leidet.

Kreusler¹) fand bei Blättern von Rubus, Prunus und Ricinus, dass bei 45—50 ° die Function des Chlorophyllkörpers, die Assimilationsthätigkeit aufhört, die Athmung aber erst bei über 50 °. Klebs (Ueber die Organisation einiger Flagellatengruppen) schreibt:

¹⁾ Landw. Jahrb. 1890.

»Die Chlorophyllträger stellen die empfindlichsten Organe der Euglene dar, welche immer zuerst unter der Ungunst äusserer Umstände leiden; « »sie sterben beim Erwärmen auf 42—45 ° am frühesten von allen Organen«.

Quecksilberdämpfe schädigen nach Jodin (1887) zuerst die Chlorophyllfunction, ebenso verdünnter Aetherdunst. Ohne Zweifel ist da, wo die Organisation am labilsten ist, in der Regel auch die Leistungsfähigkeit am bedeutendsten oder die Art der Arbeit eine besonders schwierige (Ganglienzellen, Chlorophyllkörper), aber auch die Empfindlichkeit am grössten; der Zusammenhang wird bei einiger Ueberlegung Jedem leicht klar werden. Schwierigere Arbeit erfordert gesteigerte Kräfte, weitere, intensivere Schwingungen; je intensiver aber die Schwingungen, desto leichter findet aber auch Umlagerung labiler Molecule statt. Erwärmtes Plasma arbeitet intensiver, ist aber auch der Lebensgränze näher. Es ist klar, dass ein bis zu einem gewissen Grade erwärmtes Protoplasma weit empfindlicher wird, da die Labilität bis nahe zu dem Punct zunimmt, wo plötzliche Umlagerung im labilen Eiweiss, der Tod, erfolgt. Die Versuche von Richet (1887) an Fischen und an Mikroorganismen bei Einfluss von Giften sind in dieser Beziehung sehr lehrreich. Eine 3procentige Carbolsäure tötete gewisse Spaltpilzarten bei 18° nach 24 Stunden, bei 36° aber schon nach 6-8 Stunden.

Weit bedeutender und weit interessanter als die Unterschiede in der Resistenzfähigkeit gegenüber obengenannten schädlichen Einflüssen sind diejenigen gegenüber Giften. Giftwirkung ist bekanntlich ein sehr relativer Begriff; Gifte können bei weitgetriebener Verdünnung sogar zum Nährstoff werden, so z. B. für Bacterien Phenol¹), Essigäther und Aethyläther²); ein Körper, der in die Blutbahn injicirt giftig wirkt, kann möglicherweise wirkungslos sein, wenn per os dargeboten. Die höheren Fettsäuren, welche als Glyceride wichtige Nährstoffe darstellen, wirken, als Natriumsalze in die Blutbahn injicirt, stark giftig (Munk). Die Giftwirkung wird oft modificirt durch äussere Einflüsse, nicht nur durch die Temperatur, wie erwähnt, sondern auch z. B. durch den Luftzutritt bei verschiedenen Spaltpilzarten, es kann hier unter Umständen das

¹⁾ Nägeli, Ber. Bayr. Ak. d. W. 1879, S. 313.

²⁾ Loew, Biol. C. X, 585.

eindringende Gift durch Oxydationsthätigkeit wieder unschädlich gemacht werden. Ein Gift, welches für alle Arten von Lebewesen bei einer gewissen Concentration tötlich wirkt, wird bei weitgetriebener Verdünnung den resistenteren Zellen nicht mehr verhängnissvoll werden, sondern nur den labileren. Ja jenseits einer bestimmten Gränze der Verdünnung üben Gifte oft Reizerscheinungen aus, wodurch gewisse Functionen (der Gärvorgang bei Sprosspilzen z. B.) beschleunigt werden (Hugo Schulz, Biernacki). Doch wenn wir von solchen Umständen absehen, wird es berechtigt sein, zunächst die Gifte einzutheilen in:

A. Allgemeine, die bei mässiger Concentration auf alles Lebende tötlich wirken,

B. Specielle, welche gewissen Classen von Organismen nicht schaden.

Ich habe diese Eintheilung bereits früher vorgeschlagen¹), sie ist jedenfalls bezeichnender, als die öfters beliebte Eintheilung in Plasmagifte und Nervengifte; denn erstens gibt es Gifte, welche nicht für alle Arten Protoplasma giftig sind, und zweitens beruht die Wirkung auf die Nerven eben doch wieder in der Wirkung auf das Plasma der Nerven und Ganglien.

Die allgemeinen Gifte sind dadurch charakterisirt, dass sie in erster Linie den chemischen Charakter des aktiven Proteïnstoffes, aus dem das lebende Protoplasma aufgebaut ist, verändern. Es reicht hin, dass die äusserste Schichte eines Protoplasten angegriffen wird, um dann den Absterbeprozess unter Umlagerung im aktiven Eiweiss des gesammten Plasmas und Structurstörung (Contraction) einzuleiten.

Es braucht also nur ein kleiner Theil einer Zelle in specifischer Weise mit einem Gifte zu reagieren. Die Art der Einwirkung ist wenigstens theilweise zu erschliessen aus specifischen Eigenschaften der Giftsubstanzen.

Hiebei müssen freilich oft einander chemisch sehr nahe stehende Verbindungen getrennt werden, so z. B. Chloroform CHCl₃ und Jodoform CHJ₃, die freie schweflige Säure als allgemeines Gift muss getrennt werden von ihren Salzen, welche specielle Gifte sind.

¹⁾ Pflüg. Arch. 35, 525 und 40, 438.

Wir können folgende Gruppen aufstellen:

A. Allgemeine Gifte.

- 1. Die oxydirenden Gifte,
- 2. die katalytischen Gifte,
- 3. die durch Salzbildung wirkenden Gifte,
- 4. die substituirenden Gifte.

B. Specielle Gifte.

- Gifte, welche nur in Plasmaeiweiss von bestimmter Configuration und Labilitätsgrad eingreifen: die toxischen Proteïnstoffe.
- 2. Gifte, welche vorzugsweise structurstörend in den Zellen wirken, indem sie sich an das aktive Plasmaeiweiss anlagern: organische Basen.
- 3. Gifte, welche indirekt wirken, indem sie entweder
 - a) die Athmungsthätigkeit behindern, oder
 - b) durch ihre Zersetzung Schaden bringen, oder
 - c) den Quellungszustand organischer Gebilde verändern.

Wenn hier manche Gifte zusammengefasst werden, deren Vergiftungssymptome bei Wirbelthieren keineswegs ganz übereinstimmen, so kann das die Eintheilung noch nicht als unrichtig erscheinen lassen; denn die Unterschiede in der Sensibilität verschiedener Nerven sind verschiedenen Giften gegenüber nicht immer die gleichen, manche Gifte haben ferner Nebenwirkungen durch Spaltungsprodukte, welche sie liefern, oder sie haben eine zweifache Giftwirkung, indem sie den Giftcharakter von zwei Klassen von Giften in einem Molecul vereinigen; sie können ferner Unterschiede in der chemischen Energie, der osmotischen Fähigkeit zeigen, sie können in grösseren Dosen oft weit verschiedene Symptome zu Stande bringen, als in geringeren, von der Haut aus anders wirken, als vom Darme aus; kurzum, das oft äusserst verwickelte Bild der Vergiftung bei Wirbelthieren ist die Folge des Zusammenwirkens verschiedener Faktoren primären und sekundären Charakters.