

Samen gegen Tierfrass bilden sollen. G. B. de Toni, welcher 1893 die Lokalisation des Nikotins in den verschiedenen Teilen der Tabakpflanze studierte, fand es in Zweigen, Blattstielen, Blattflächen, Blütenstielen, Kelch und Blumenkrone immer in den Epidermiszellen, in der Wurzel aber in den Schichten dicht unter der Epidermis. Er hält es für ein Exkret, entstanden durch Reduktion sauerstoffhaltiger Substanzen. — Von den Glykosiden dürfte die in Rinden, Wurzeln und Früchten so häufige Gruppe der Saponinsubstanzen als Reservestoffe betrachtet werden können.

V. Bedingungen der Giftwirkung.

Wir haben früher (S. 12) erörtert, dass es keine Substanz giebt, welche unter allen Umständen giftig wirkt, dass es aber auch umgekehrt keine Substanz giebt, welche — sei sie auch noch so harmlos — nicht unter Umständen einmal giftig wirken könnte. Daraus geht hervor, dass die näheren Umstände erst die Giftwirkung bedingen, d. h. die Wirkung zur Giftwirkung machen. Wir müssen diese Bedingungen daher besprechen. Sie betreffen zum Teil die fragliche Substanz selbst, zum Teil den Organismus des zu vergiftenden Individuums, zum Teil aber auch die umgebende Aussenwelt.

1. Von seiten der **Aussenwelt** kann von Einfluss sein:

- a) Die Belichtung. Hautstellen, welche mit Höllenstein bestrichen sind, werden am Licht rasch schwarz, im Dunkeln aber nur langsam. Die Buchweizenvergiftung der Schweine und Schafe tritt nur an besonders hellen Tagen und nur bei hellfarbigen Tieren ein. Weiter hat Tappeiner¹⁾ nachgewiesen, dass die Lösungen gewisser fluoreszierender Stoffe (wie z. B. Phosphine) ihre intensive Giftwirkung auf Paramäcien gerade ihrer Fluoreszenz verdanken, so dass dieselben Lösungen, welche bei Nacht ungiftig sind, am Tage entsprechend der Belichtung giftig werden.
- b) Die Temperatur der Umgebung. Der Trunkene stirbt, wenn er im Winter im Freien einschläft, an einer Alkoholdose, welche ihm im Sommer keine Lebensgefahr bringt. Wirkt hierbei die Kälte der Umgebung schädlich, so wirkt sie umgekehrt bei Einspritzung beliebiger Gifte unter die Haut der Glieder nützlich. J. v. Kossa²⁾ konnte nämlich nachweisen, dass Cyankalium, Strychnin, Pikrotoxin etc. bei Kaninchen ganz ungiftig sind, wenn sie in toxischer Dose in ein stark abgekühltes Ohr gespritzt werden, während sie vom nicht abgekühlten Ohre aus prompt wirken. Zur Erklärung dieser auffallenden Thatsache nimmt er an, dass die Resorption in dem abgekühlten Gliede ausserordentlich langsam vor sich geht. M. Zeehuisen³⁾ konnte an Tauben nachweisen, dass bei abgekühlten Tauben Apomorphin und Morphin auf das Gehirn viel schwächer einwirken als bei nicht abgekühlten Tieren.
- c) Der Luftdruck. Gifte, welche die respiratorischen Funktionen des Blutes, z. B. durch Methämoglobinbildung, herabsetzen, wirken auf hohen Bergen, im Luftballon und in der pneumatischen Kammer mit verdünnter Luft giftiger als bei gewöhnlichem oder gar bei erhöhtem Luftdrucke.

2. Von seiten des **Agens** kommt in Betracht:

- a) Die Qualität. Die vom Volke schlechthin als Gifte bezeichneten Substanzen besitzen in hohem Grade die Fähigkeit, das Getriebe des Organismus zu stören; Substanzen wie Zucker und Kochsalz besitzen sie nur in äusserst geringem Grade.

¹⁾ Münch. m. W. 1900, Nr. 1, p. 5. — O. Raab, Ztschr. f. Biol. Bd. 39, 1900.

²⁾ Arch. exp. Path. Bd. 36, 1895, p. 120.

³⁾ Inn. Cbl. 1895, S. 1.

- b) Die Quantität. Selbst für unsere heftigsten Gifte giebt es eine Kleinheit der Dosis, bei welcher jede Wirkung auf den Organismus aufhört. Diese liegt übrigens meist noch über der von den Homöopathen benutzten Quantität. — Von dieser unwirksamen Dosis aufsteigend kommen wir, falls wir uns an die alte Nomenklatur halten, zunächst zu der Dosis *pharmaco-therapeutica*, welche an Patienten gewisser Art heilsam zu wirken im stande ist. Alsdann treffen wir auf die Dosis *toxica*, welche gefährliche Erscheinungen, aber nicht den Tod im Gefolge hat. Zuletzt endlich kommt die Dosis *letal*, welcher der Organismus für gewöhnlich erliegt. — Selbst für recht unschuldige Nahrungsmittel giebt es eine Höhe der Gabe, welche schädlich wirkt. Grosse Dosen Zucker oder Kochsalz machen den Menschen krank. Nach W. v. Knieriem¹⁾ wirkt bei Schweinen sowohl reine Roggenfütterung als reine Wickenfütterung giftig. Ausschliessliche Fütterung mit Erdnusskuchen tötet unter Umständen Pferde und Rinder.
- c) Die physikalischen Eigenschaften des Giftes, besonders Temperatur, Grad der Löslichkeit, und, falls diese gross ist, die Konzentration der Lösung sind von grossem Einfluss auf das Zustandekommen der Vergiftung überhaupt und speziell auf die Heftigkeit der Symptome. Verdünnte Schwefelsäure ist ein angenehmes säuerliches Getränk; konzentrierte das heftigste Aetzgift. Arsenik und Phosphor in Substanz wirken ungleich schwächer als in Lösung. Im erhitzten Zustand wirken alle Gifte stärker als kalt.
- d) Das Alter des Giftes. Dieser Punkt spielt in der Praxis des Lebens eine grössere Rolle als man denkt, da viele Gifte bei langer und namentlich unzweckmässiger Aufbewahrung sich zersetzen. Zutritt von Luft, Licht, Feuchtigkeit und Bakterienkeimen wirkt auf fast alle organischen Gifte zersetzend ein. Am leichtesten zersetzlich sind Akonitin, Physostigmin und Blausäure, und zwar selbst in bakterienfreien Lösungen.

3. Unter den Umständen, welche von seiten des **Organismus** die Giftwirkung modifizieren können, sind besonders folgende zu nennen:

- a) Die Stellung des Organismus in der Tierreihe. Nichts ist falscher, als von einzelnen zufällig gewählten Versuchstieren aus Schlüsse auf den Menschen ziehen zu wollen. Das Kaninchen verträgt mehr Morphin als der 50mal schwerere Mensch. Die Ziege bleibt bei Dosen von Morphin, Blei, Nikotin, Cytisin etc., welche den Menschen tödlich vergiften würden, ganz gesund. Fütterung mit Amygdalin ist bei Hunden ohne Wirkung, während Kaninchen daran sterben. Der Igel ist relativ immun gegen Blausäure, Krotonöl, Schlangengift und Kantharidin. Auf die Kröte wirkt Digitalin in Dosen, gegen welche der Frosch ausserordentlich empfindlich ist, fast nicht ein. Der Feuersalamander ist 32mal unempfindlicher gegen Kurare als gleichgrosse Frösche; *Rana temporaria* und *esculenta* verhalten sich gegen Koffein sehr verschieden. Auf Insekten sind unsere stärksten Herznervengifte ohne Einwirkung. Die Schnecke erträgt leicht eine Dosis Strychnin, welche einen Menschen auf der Stelle töten würde. Wir kommen auf diese wichtigen Thatsachen im Kapitel der physiologischen Methodik zurück.
- b) Der Applikationsort. Fast alle Gifte wirken vom subkutanen Gewebe aus stärker als bei innerlicher Darreichung. Von Ausnahmen nenne ich die Myronsäure des Senfs, denn sie wirkt bei Einspritzung unter die Haut, ja selbst ins Blut gar nicht, bei Eingabe per os aber bei Herbivoren sehr stark (Kobert); dasselbe gilt vom Amygdalin (Grisson). Die scheinbare Ausnahme vom Gesetz erklärt sich bei beiden Substanzen dadurch, dass zwar im Magendarmkanal, aber nicht im subkutanen Gewebe, aus der an sich ungiftigen Substanz eine giftige abgespalten wird, und zwar im ersten Falle ätherisches Senföl, im zweiten Blausäure. — Manche Substanzen wirken vom Darmkanal aus deshalb in mässigen Dosen nicht giftig, weil sie nur äusserst langsam resorbiert werden (Salze des Mangans, Wolframs); andere deshalb nicht, weil sie fast ebenso

¹⁾ Chem. Cbl. 1900, II, p. 395.

schnell, als sie resorbiert werden, auch wieder ausgeschieden werden (Kurare); noch andere deshalb nicht, weil sie im Darmkanal in ungiftige umgewandelt werden (Schlangengift, Spinnengift, Ergotinsäure). — Applikation in den gefüllten Magen wirkt bei allen Giften schwächer als Applikation in den leeren. — Nicht zu vergessen ist natürlich auch, dass aus dem Magen und Darm der Organismus die Gifte wieder entleeren kann, vom Unterhautzellgewebe aber können wir sie nicht einmal mit Kunsthilfe wieder fortschaffen. Die Nichtbeachtung dieser Thatsache hat bei der modernen Syphilisbehandlung mittels Subkutaninjektion von Quecksilberpräparaten schon manchen Todesfall verursacht. — Einreiben in die gesunde Haut wirkt anders als in entzündete oder in verwundete Hautstellen. Wir werden über die Verschiedenheit der Resorption der Gifte von verschiedenen Körperstellen aus im nächsten Kapitel noch zu sprechen haben; hier sei nur betont, dass von allen parenchymatösen Organen und von den Körperhöhlen aus gut resorbiert wird.

- c) Somatische und individuelle Verhältnisse wie Alter, Konstitution, Ernährungszustand, Gewöhnung, Idiosynkrasie. Man fasst alle diese Punkte neuerdings unter dem Gesamtnamen Disposition zusammen. Man redet von einer Disposition der Gattung, der Familie, des Alters, des Individuums, ja selbst der Organe und der Zellen.

Disposition der Gattung. Man versteht darunter alles, was wir sub a besprochen haben, mit besonderer Betonung des Umstandes, dass der Mensch sich anders verhält als die meisten Tiere.

Disposition der Familie. Es giebt z. B. Familien mit Neigung zu Apoplexien, bei denen man daher von blutdrucksteigernden Mitteln besonders schlimme Folgen befürchten muss. Weiter giebt es Familien mit ganz auffallender Neigung zum Erbrechen, bei denen ein sonst unschuldiges Digitalisinfus unstillbares Erbrechen und lebensgefährlichen Collaps hervorruft. Es giebt Familien mit so empfindlicher Haut, dass ein einmaliges Anfassen der Giftprimel oder eine einzige Einreibung von Krotonöl hohes Fieber und Entzündung eines grösseren Theiles der Körperoberfläche hervorruft etc.

Disposition des Alters. Sie bringt es mit sich, dass Kinder gegen Opium und Greise gegen vasomotorische und gegen Erbrechen erregende Gifte (infolge von Atherom der Gefässe) besonders empfindlich sind.

Disposition des Individuums. Sie wird theils durch Gewohnheiten erworben, theils hängt sie von Konstitution und Ernährungszustand ab. Wer täglich seinem Körper Alkohol, Morphin, Opium, Kokain, Haschisch, Koffein, Nikotin, Arsenik etc. zuführt, verträgt schliesslich davon enorme Mengen, ja, er verträgt sie nicht nur, sondern braucht sie, um normal zu bleiben. Schliesslich kommt er in ein Stadium, wo die Unterdrückung der Zufuhr des gewohnten Giftes wie ein starkes Gift wirkt: der Organismus funktioniert nicht mehr in genügender Weise, um auch nur einen Tag noch ohne Störung leben zu können. Wir haben es in solchem Falle mit einer Vergiftung zu thun, die durch Entziehung von Gift zu stande kommt. Somit sehen wir, dass die Gewöhnung in der Lehre von den Intoxikationen von grösster Wichtigkeit ist. Ein berühmter, hierher gehöriger Fall kam in China vor, wo bei einem grossen Festmahle alle Europäer unter Durchfall erkrankten, während alle Chinesen gesund blieben. Es stellte sich nämlich heraus, dass dort statt Butter die Speisen in Ricinusöl gebraten werden, was auf daran gewöhnte Chinesen ohne Einfluss ist, auf Europäer aber laxierend wirkt. — Den Einfluss des Ernährungszustandes hat man namentlich an ausgehungerten Landstreichern schon oft beobachtet, indem diese durch giftige Beeren, verdorbene Speisen etc. schon in Dosen getötet werden, welche bei anderen Individuen höchstens Erbrechen verursachen würden. An Tieren hat z. B. V. Aducco¹⁾ den Einfluss des Hungerns auf die relative Empfänglichkeit für Gifte studiert und gefunden, dass dieselbe für Kokain, Strychnin und Phenol gesteigert wird. Für Digitalin hat Th. Jordan²⁾ dasselbe bewiesen, während Lo Monaco und Trambusti³⁾ für Phosphor merkwürdigerweise nachgewiesen haben wollen, dass gute Ernährung die Giftwirkung steigert. — Den

¹⁾ Inn. Cbl. 1894, p. 700.

²⁾ Med. Cbl. 1895, Nr. 5.

³⁾ Inn. Cbl. 1894, p. 701.

Einfluss der Konstitution kann man z. B. an skrofulösen Kindern beobachten, die auf manche Gifte stärker reagieren als gesunde. Unter die Rubrik der Disposition des Individuums gehört endlich auch die so ausserordentlich merkwürdige Idiosynkrasie.

Das Wort Idiosynkrasie lautet im Griechischen ἰδιοσυγκρασία, ἰδιοσύνκρσις, ἰδιοσυγκρασία und findet sich schon bei Dioskorides¹⁾, Galen, Sextus Empiricus, Ptolemäus etc. Die alten Lexikographen haben es meist mit propria et peculiaris corporis concretio et constitutio erklärt. Das Wort ist im Geiste der hippokratischen Schule gebildet, welche darunter eine so absonderliche (ἴδιος = eigentümlich) Mischung (συναρμύνησι = ich mische) der Körpersäfte verstanden wissen wollte, dass auf Arzneimittel und Gifte eine abnorme Reaktion (κρίσις) eintritt. Der Begriff gehört noch heute sowohl in die Pharmakotherapie als in die Toxikologie. In der letzteren verstehen wir darunter die zwei Thatsachen, 1. dass manche Menschen auf manche Arzneimittel selbst in minimalen Dosen abnorm stark reagieren, sowie 2., dass manche Menschen nach dem Genusse, ja selbst nach dem Riechen gewisser für andere Menschen gleichgültiger, ja selbst sehr angenehmer Stoffe ernstlich erkranken. Die Idiosynkrasie kann angeboren sein und ganze Familie betreffen. Nicht selten kommt sie neben Hypochondrie, Hysterie, Epilepsie vor. Bei einzelnen Frauen tritt sie periodisch zur Zeit der Menstruation und Schwangerschaft auf. Von hierher gehörigen Arzneimitteln sind Kalomel, Morphin, Terpentin, von Speisen Krebse, Himbeeren, Hammelfleisch, Fische, Champignons, Butter, Eier, Honig, Kakao, Bohnen, von Gerüchen Moschus, Kloakengase, Blumenduft, Krötengeruch zu nennen. Die Erkrankungserscheinungen bestehen bei Arzneimitteln in den diesen Mitteln in sehr grossen Dosen zukommenden Wirkungen, namentlich auf die Haut (Arzneiexantheme), manchmal auch in Excitation, wo wir Depression erwarten, bei den übrigen Stoffen aber in Symptomen, die wir mit Staunen rubrizieren, aber gar nicht erklären können. Dahin gehört die nach Genuss von Krebsen, Erdbeeren, Himbeeren und anderen roten Speisen so oft zu beobachtende Urticaria, dahin das Niesenmüssen, wenn Kröten in der Nähe sind, dahin stenokardische Anfälle nach Bohnengenuss, dahin Kolik nach einer einzigen Tasse Kakao, dahin Ohnmachten, Illusionen, Hallucinationen und andere nervöse Erscheinungen infolge des herrlichen Duftes der Rose, Hyazinthe, des Veilchens, der Lilie, der Aurikel. Auch zugegeben, dass hier manchmal Hysterische den Arzt täuschen, indem sie sich interessant machen wollen, giebt es doch genug Fälle, wo das Individuum durch Einfluss der betreffenden Substanz erkrankt, selbst wenn die Einwirkung eine unbewusste war. — Sehr häufig ist die Idiosynkrasie angeboren, ja sie kann erblich sein; in gewissen Fällen wird sie aber auch erst erworben, ohne dass wir wüssten wodurch. Hier spielt das „Mysterium der Individualität“ noch eine der Wissenschaft sehr unliebsame Rolle, die teils den Arzt in Verdacht bringen kann, eine Medizinalvergiftung begangen zu haben, teils seiner Diagnose Rätsel aufgibt, die er zu lösen nicht im stande ist. — Das Gegenteil der besonders hohen Empfindlichkeit für einen Giftstoff ist die Immunität. Wir werden den schon S. 20 erwähnten Begriff der Immunisierung und den der Immunität später besprechen.

Die Pathologie unterscheidet nach Bollinger weiter noch eine Disposition der Organe (z. B. der Nieren), ja der Zellen. Auch für die Lehre von den Intoxikationen muss daran festgehalten werden, dass einzelne Organe, ja Gewebsarten von gewissen Giften besonders stark angegriffen werden, so die Gefässwandungen von Phosphor, das Bindegewebe vom Alkohol, das Nierenparenchym von den Schwermetallen, die weissen Blutkörperchen von gewissen Bakterienstoffwechselprodukten. Dies führt uns zur Besprechung des Chemotropismus²⁾, der auch Chemotaxis und von den Franzosen Chimiotaxisme genannt wird und von der Botanik in die wissenschaftliche Medizin übergegangen ist. Unter positivem resp. negativem Chemotropismus versteht man eine merkwürdige anziehende resp. abstossende Wirkung, welche gewisse in Wasser lösliche Substanzen auf frei bewegliche pflanzliche oder tierische Zellen aus-

¹⁾ De venenis eorumque praecautio et medicatione. Ausgabe von Sprengel Bd. 2, p. 4.

²⁾ W. Pfeffer, Lokomotorische Richtungsbewegungen durch chemische Reize. Ber. d. Deutsch. bot. Ges. 1883. — Stahl, Zur Biologie der Myxomyceten. Bot. Ztg. 1884. — W. Pfeffer, Ueber die chemotaktische Wirkung von Bakterien, Flagellaten u. Volvocineen. Unters. aus d. bot. Inst. zu Tübingen Jg. 1888.

üben. Die Zellen selbst werden als positiv oder negativ chemotropisch bezeichnet. So übt z. B. auf die in Wasser suspendierten Samenfäden der Farne nach Pfeffer eine an einem Ende offene Kapillarröhre mit verdünnter Aepfelsäure eine solche Anziehung aus, dass die Fäden in die Kapillare hineinschlüpfen. Es muss jedoch zu diesem Zweck die Aepfelsäure sehr verdünnt (etwa 0,001^o/oig) sein, da konzentrierte Lösung (etwa 5^o/oig) umgekehrt, also abstossend wirkt. Der Reiz ist also nach den verschiedenen Konzentrationsgraden ein verschiedener. Ferner ändert sich die Reizempfänglichkeit der Samenfäden, wenn sie nicht in Wasser, sondern in einem Medium suspendiert sind, welches selbst Aepfelsäure enthält, in dem Sinne, dass die Samenfäden unempfindlich gegen schwache Lösungen werden, während stärkere Lösungen, die vorher abstossend wirkten, jetzt anziehende Eigenschaften auf die Fäden äussern. Für Leukocyten der höheren Tiere ist die Chemotaxis von Metschnikoff, Ribbert und Gabritschewsky, namentlich aber von H. Buchner¹⁾ nachgewiesen worden. Für die Toxikologie hat dieselbe insofern grosse Bedeutung, als die Stoffwechselprodukte vieler Mikroorganismen eine anziehende, also positiv chemotaktische Wirkung auf die weissen Blutkörperchen ausüben und auf diese Weise heftige Eiterung erregen können. Weiteres darüber findet sich bei O. Hertwig²⁾ sowie bei J. Massart und Ch. Bordet³⁾, auf die ich hiermit verweise. Soviel steht jedenfalls fest, dass die Leukocyten gegen einzelne Bakterienstoffwechselprodukte und sonstige Gifte eine spezifische Disposition besitzen. Dass Zimtsäure für Leukocyten positiv chemotaktisch wirkt, hat Landerer⁴⁾ bewiesen, und zwar an Menschen. Nach L. Michelson⁵⁾ kann man das Verschwinden der Leukocyten aus dem Blute nach Injektion von Blutegelextrakt, Krebsmuskelauszug, Kurare, Robin, Curcin, Abrin, Ricin als negative Chemotaxis deuten.

VI. Ueber die Beziehungen zwischen Atomgewicht und Wirkung, sowie zwischen chemischer Konstitution und Wirkung.

1. Betreffs der **Beziehungen zwischen Atomgewicht und pharmakologischer Wirkung** muss zunächst daran erinnert werden, dass Lothar Meyer und Mendelejeff bekanntlich einen Zusammenhang zwischen Atomgewicht und physikalisch-chemischen Eigenschaften der Elemente entdeckt haben. Sie ordneten die Elemente nach der Grösse des Atomgewichtes und fanden eine stufenweise Aenderung der Eigenschaften, d. h. nach einer gewissen Anzahl von Elementen kommt man von jedem Gliede aus immer wieder zu einem Gliede, welches mit einem früheren Aehnlichkeit besitzt. Dies wiederholt sich in der ganzen Reihe 8mal und so entstehen 8 Perioden. Die ganze Anordnung nach diesem Gesichtspunkte nennt man daher das periodische System der Elemente. Dasselbe erlaubt von einem neuen Elemente, sobald nur dessen Atomgewicht bekannt ist, im voraus die wichtigsten physikalischen und chemischen Eigenschaften ungefähr zu bestimmen. Es liegt nun nahe, eine ebensolche Gesetzmässigkeit auch der pharmakologischen Eigenschaften der Elemente ausfindig zu machen; bis jetzt

¹⁾ B. kl. W. 1890, Nr. 47.

²⁾ Ueber die physiol. Grundlage der Tuberkulinwirkung. Eine Theorie der Wirkungsweise bazillärer Stoffwechselprodukte. Jena 1891.

³⁾ Le chimiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne. Annales de l'Institut Pasteur 1891.

⁴⁾ D. m. W. 1893, Nr. 9—10.

⁵⁾ Experim. Studien über Lymphagoga. Diss. Dorpat 1892.