

unter Umständen krampfartige Wirkung bedingen. — Durch Esterbildung der freien Karboxylgruppe kann die spezifische Wirkung einer Base verstärkt, ja erst hervorgerufen werden; dies gilt z. B. vom Kokain. Durch Eintritt aromatischer Säurereste in die Tropine entstehen die Tropeine, d. h. die wirksamen Solanaceenalkaloide und ihnen ähnlich wirkende künstliche Basen. In sehr vielen Fällen erhalten Substanzen durch die Gruppen  $-\text{OH}$  und  $-\text{NH}_2$  einen besonderen, oft süßen Geschmack; man hat diese als sapiphore Gruppen bezeichnet. Sie müssen allerdings, um sapiphor zu wirken, mit entgegengesetzten kombiniert sein, und zwar die Hydroxylgruppe mit der Methylgruppe und die Amidogruppe mit der Karbonsäuregruppe. Erforderlich ist ferner ein gewisses harmonisches Verhältnis zwischen Alkyl und Hydroxyl, wobei letzteres auch durch Keton- oder Aldehydsauerstoff ersetzt werden kann. Die Zahl der Alkylgruppen kann die der Hydroxyle um eine übersteigen; falls wir diese durch Phenyl ersetzen, wird der Geschmack ein bitterer. Bei den Dioxy- und Trioxyphenolen bedingt die Metastellung süßen, die Orthostellung bitteren Geschmack. Im Gegensatz dazu erfordern die beiden anderen Süßigkeit des Geschmackes bedingenden Gruppen, d. h.  $\text{NH}_2$  und  $\text{CO.OH}$ , gerade Orthostellung. Aliphatische mehrwertige Alkohole sind stets süß.

Manche Substanzen wirken mehr physikalisch als physiologisch. So ist Gummi arabicum an sich selbst vom Blute aus unwirksam, falls es genügend verdünnt ist; zu konzentriert eingespritzt, stört es den Blutumlauf, da es das Blut zu dickflüssig macht. Natriumoxalat ist an sich kein Nierengift, wirkt aber dadurch, dass es sich in der Niere mit den in Ausscheidung begriffenen Kalksalzen zu ganz unlöslichem Calciumoxalat umsetzt, mechanisch verstopfend auf die Harnkanäle und die dieselben umspinnenden Lymphgefäße.

## VII. Wirkungsweise der Mittel.

Nichts wäre unrichtiger, als glauben zu wollen, dass die Stärke der chemischen Umwandlung einer Substanz der Intensität ihrer pharmakologischen Wirkung proportional sein müsse. Hier besteht eben ein tiefgreifender Unterschied zwischen organischen Nahrungsmitteln einerseits und Arzneimitteln und Giften andererseits. Der Wert eines Nahrungsmittels für den Stoffwechsel kann daher auch extra corpus durch den kalorimetrischen Verbrennungsversuch festgestellt werden: je mehr Kalorien das Nahrungsmittel im Apparat bei der Verbrennung liefert, desto mehr wird es dem Menschen als Nahrung nützen. Wollte man dagegen die Gifte nach ihrem kalorimetrischen Wert beurteilen, so würde man die meisten für sehr unwirksam erklären müssen. Man kann die Gifte eben nicht mit den Nahrungsmitteln vergleichen, sondern nur mit den katalytisch wirkenden Fermenten. Bei Fermenten und Giften ähnelt die Wirkung oft dem ins Pulverfass fallenden Funken, d. h. sie ist eine auslösende, sie verwandelt Spannkraft in lebendige Kraft, potentielle Energie in kinetische. Bei den Giften kann die Wirkung aber — im Gegensatz zu den Fermenten — auch umgekehrt sein, d. h. sie kann die normale Lebensthätigkeit des Organismus hemmen und lahmlegen. Um beim obigen Bilde zu bleiben, müssen wir sagen, dass in diesem Falle die Gifte wie ins Pulverfass fallender Regen wirken und dadurch die normalerweise leicht auszulösende Kraftentwicklung einzelner Organsysteme des Organismus unmöglich machen. Bei den Toxinen reden Ehrlich und seine Anhänger von haptophoren und

toxophoren Gruppen. Wir können diese Ausdrücke natürlich auch in der übrigen Toxikologie gelegentlich mit verwenden, nur müssen wir behaupten, dass häufig die haptophore Gruppe, d. h. diejenige, mittels der sich das Gift (z. B. in den Ganglienzellen der Hirnrinde) „verankert“, gleichzeitig auch die toxophore ist. An derartigen Theorien über die Wirkungsweise der Gifte hat es übrigens nie gefehlt. So stellte z. B. der Engländer Richard Mead 1702 die berühmt gewordene Theorie auf, die Wirkung aller Gifte beruhe auf gewissen krystallinischen Partikelchen, „Spiculae“, welche in rein mechanischer Weise die festen Teile des Blutes, sowie die Gefässe und Nerven alterieren sollten. Mit solchen Theorien ist aber bisher nicht viel gewonnen worden, so dass wir hier die übrigen beiseite lassen müssen. Wir sind eben von dem Begreifen der endlichen Ursache der Wirkungen vieler Gifte noch weit entfernt: „Das Rätsel des Entstehens einer Ganglienzelle ist nicht grösser als das des Untergangs ihrer Funktionen durch Morphinwirkung“ (Lewin). Das Wenige, was wir über die Wirkungsweise wissen, ist folgendes. Man unterscheidet im allgemeinen zwei Arten der Giftwirkung, die lokale und die entfernte Wirkung.

1. Unter **lokaler Wirkung** versteht man diejenigen Erscheinungen und Veränderungen, welche das Gift an seiner Applikationsstelle hervorbringt. Manche Agentien, wie die konzentrierten Säuren, die Laugen und die Salze der Schwermetalle, welche eine grosse Verwandtschaft zu den Proteinstoffen haben, verbinden sich mit diesen zu lebensunfähigen Verbindungen und bringen dadurch direkt primäre Nekrose oder Gangrän, d. h. völliges Absterben und Untergang der betreffenden Gewebe hervor. Die konzentrierten Säuren und Alkalien wirken ausserdem als heftige Reize und verursachen dadurch auch noch reaktive Entzündung mit oder ohne sekundäre Gangrän anderer Teile.

Das schwer zu entbehrende Wort Entzündung besagt, wie namentlich von R. Thoma mit Recht betont worden ist, eigentlich nichts Bestimmtes mehr, da jedes Zeitalter und jede pathologische Schule ihm einen anderen Sinn gegeben haben. Thoma will es daher durch das nicht misszuverstehende Wort Veränderung ersetzt wissen. Da jedoch die Mehrzahl der Pathologen es noch alltäglich benutzt, können wir hier es auch nicht ganz fallen lassen. Die reaktive Veränderung, von welcher wir zu reden haben, kann sich äussern als Rötung, Schwellung (mit und ohne Oedem), Bildung von Blasen, Pusteln, Auftreten von Blutextravasaten und in echter Eiterung. Die dabei auftretenden subjektiven Empfindungen können sich als Prickeln, Jucken, Brennen, Stechen, Abgestorbensein, Kältegefühl, sowie als einfacher undefinierbarer Schmerz äussern. Es giebt natürlich viele Substanzen, welche je nach der Konzentration verschieden wirken. So machen Kadaverin und das Tuberkelbacillusgift bei grosser Verdünnung im Unterhautzellgewebe überhaupt keine Veränderungen; etwas konzentrierter erregen sie Eiterung und noch konzentrierter Nekrose in der Umgebung der Applikationsstelle. Bei allen Stoffen, welche nicht grobe chemische Veränderungen der Haut hervorrufen, ist die Wirkung bei Aufbringung auf die intakte Haut viel geringer als bei Einspritzung in oder unter dieselbe. — Bei der vorhin genannten Eiterung müssen wir einer Frage Erwähnung thun, welche die Pathologen jahrelang aufs lebhafteste beschäftigt hat, nämlich ob diese Eiterung ohne Bakterien vor sich geht. In der That kann Eiterung ohne Mikroorganismen sich entwickeln, meistens geht sie jedoch unter Anwesenheit derselben vor sich und wird durch deren Stoffwechselprodukte und vitale Thätigkeit noch wesentlich gesteigert.

2. Unter **entfernter Wirkung** versteht man die nach Aufnahme eines Giftes ins Blut auftretenden Allgemeinerscheinungen, wie Somnolenz, Kollaps, Fieber, und Erkrankungen anderer Organe, wie der Nieren nach Kantharidin, des Gehirns nach Opium, des Dickdarmes nach Merkurialien. Natürlich ist auch diese entfernte Wirkung im Grunde eine lokale, hervorgebracht durch das überall zirkulierende vergiftete Blut oder durch das an jener Stelle sich anhäufende oder hier zur Ausscheidung kommende Gift.

Dieser jetzt über jeden Zweifel erhabenen Erklärung, dass auch die entfernte Wirkung in letzter Instanz eine lokale ist, stand lange Zeit die sympathische Theorie gegenüber, welche nicht Blut und Blutgefässe, sondern die Nerven als die Bahn betrachtet, welche die entfernten Wirkungen vermitteln sollte. Die Hauptstütze für diese Anschauung fand man in der grossen Geschwindigkeit, mit der manche Gifte, z. B. Blausäure und Nikotin, ihre entfernten Wirkungen entfalten, welche zu gross sei, als dass in dieser kurzen Zeit das Gift mit dem Kreislauf zum Herzen und Gehirn gelangt sein könnte. Aber exaktere Versuche haben gezeigt, dass in Wirklichkeit diese Zeit nie kürzer ausfällt, als erforderlich ist, um das Blut und mit ihm das Gift von der Applikationsstelle zu den Centralorganen zu bringen, wozu ja überhaupt kein ganzer Kreislauf nötig ist, abgesehen davon, dass jene grosse Schnelligkeit der Wirkung nur flüchtigen Stoffen zukommt, von welchen z. B. bei der Aufnahme durch den Mund leicht ein Teil durch Einatmung in die Lunge gelangt und von dort ja nur einen sehr kurzen Weg zum Herzen zu durchlaufen hat. Ebenso ist ein anderer Scheingrund, nämlich dass die Schnelligkeit der Wirkung dieselbe sei, gleichgültig, ob das Gift auf eine dem Herzen näher oder ferner gelegene Stelle gebracht werde, durch direkte Versuche längst widerlegt worden. Von den vielen Gründen, welche für die erste Ansicht, nämlich dass das Blut der Vermittler ist, sprechen, wollen wir kurz die hauptsächlichsten anführen:

a) Die Thatsache, dass das Gift von der Applikationsstelle in demselben Masse, als die entfernten Wirkungen auftreten und zunehmen, verschwindet.

b) Die schlagenden Tierversuche von Magendie, Joh. Müller, Emmert u. a. Diese Autoren durchschnitten z. B. alle Weichteile eines Beines bis auf die Vene, so dass also die Vene die einzige Verbindung der Extremität mit dem Körper war; ja sie durchschnitten sogar noch diese Vene und verbanden die getrennten Schnittenden durch eine eingeschobene Federspule; dennoch trat bei Applikation des Giftes auf diese Extremität die Wirkung auf den Körper ein, während dieselben Versuche bei Durchschneidung sämtlicher Weichteile, mit Ausnahme der Nerven und Knochen, stets negative Ergebnisse lieferten.

c) Die durch die Fortschritte der analytischen Chemie ermöglichte Auffindung der Gifte nicht nur im Blute, sondern auch in den verschiedensten Organen, in normalen und pathologischen Sekreten, ja selbst im Fötus. Ferner gehört hierher die Giftigkeit der Milch vergifteter Tiere, von der schon S. 20 die Rede war.

Somit kann es keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die entfernte Wirkung der Gifte fast ausschliesslich durch ihre Aufnahme in die Gewebssäfte zu stande kommt, und zwar bei sehr schnell wirkenden Stoffen durch die Aufnahme ins Blut, bei langsamer wirkenden zum Teil zunächst durch die Aufnahme in die Lymphe. Nur beim sogen. reflektorischen Shock kommt die Wirkung ohne Vermittlung des Blutes lediglich auf nervösem Wege zu stande. Wir werden über diesen Shock später (bei den Symptomen) noch zu sprechen haben.

3. Sowohl bei entfernter als bei lokaler Wirkung kann eine Substanz als **Protoplasmagift** auftreten. Was heisst dies? Nach Kunkel versteht man unter Protoplasmagift ein solches, welches schon in kleiner Dose zwar alle lebenden protoplasmatischen Gebilde zu schädigen, ja

abzutöten im stande ist, welches jedoch dabei keine grob chemische direkt erkennbare Aenderung der betreffenden Gebilde hervorruft, obwohl natürlich unter allen Umständen irgend eine chemische Umsetzung dem Absterben zu Grunde liegt. Protoplasmagift ist bei Lichte besehen also ein Verlegenheitsausdruck, aber einer, den wir zur Zeit noch nicht entbehren können.

## VIII. Verbleib der Gifte.

Wir besprechen zunächst den Verbleib der Gifte im Organismus und dann den Verbleib derselben ausserhalb des Organismus.

### 1. Verbleib der Gifte im Organismus.

Die Voraussetzung für die Wirkung der Gifte ist natürlich deren Gelöstsein bzw. Gelöstwerden. Ungelöste Stoffe werden, falls sie in groben Klumpen vorhanden sind, vom Organismus überhaupt nicht aufgenommen. Sind sie jedoch als gut suspendiertes sehr feines Pulver vorhanden, so können sie wohl zur Resorption kommen. Die bei der Schmierkur mit grauer Quecksilbersalbe oder mit Credéscher Silber-salbe in die gesunde Haut geriebenen Metallpartikelchen werden doch allmählich teils als solche in die Lymphwege geschafft, teils gelöst. Das Gleiche gilt von den Kupfer-, Eisen-, Gold-, Silberteilchen, welche die Hände der Metallarbeiter anfangs nur beschmutzen, später auch die tieferen Schichten der Epidermis erfüllen. Es gilt endlich auch von den Kohle-, Zinnober-, Schiesspulver- und Indigo-körnchen, welche bei der Tätowierung künstlich der Haut einverleibt werden. Als feine Emulsion ins Blutgefässsystem eingespritzte Pulver von Indigo, Karmin, Kohle werden nach W. Siebel<sup>1)</sup> teils durch Leukocyten des Blutes, teils durch die Zellen der Milzpulpa, teils durch das Knochenmark, teils durch die Kapillaren der Leber aufgefangen. Nach Wérigó ergreifen die Leukocyten diese Fremdkörper schon mehrere Minuten nach der Injektion, namentlich in den Endothelzellen der Leberkapillaren. In der Milz<sup>2)</sup> werden die Körnchen durch die Pulpazellen zurückgehalten. Der in Pulverform eingespritzte amorphe Phosphor verhält sich nur insofern anders als Kohle und Indigo, als er langsam sich löst und dabei aus der ungiftigen Modifikation in die giftige übergeht.

Gelöste Gifte kommen viel leichter zur Wirkung. Sie gelangen, gleichgültig wo sie appliziert sind, schliesslich meist doch ins Blutgefässsystem, kreisen in diesem und damit in den verschiedensten Organen und entfalten dabei ihre verderblichen Wirkungen. Der Organismus besitzt aber eine Reihe von Mitteln, vermittelt deren er Gifte, trotzdem sie gelöst und in Menge vorhanden sind, ganz oder teilweise unschädlich macht.

<sup>1)</sup> Virch. Arch. Bd. 104, 1886, p. 540.

<sup>2)</sup> Ann. Past. 1892, p. 488.