

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 bezw. 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. Siebel¹⁾ 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 Milz²⁾ 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.

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 104, 1886, p. 540.

²⁾ Ann. Past. 1892, p. 488.

1. Er **resorbiert** sie bei äusserlicher Applikation **von der Haut aus gar nicht** oder doch so langsam, dass ihre auf einmal zur Wirkung kommende Menge stets minimal bleibt. Wir haben diesen Fall schon oben kurz erwähnt, müssen aber hier darauf zurückkommen. Dass die meisten in praxi zur Verwendung kommenden Gifte in den Magendarmkanal, den Urogenitaltraktus, in Wunden und in das Unterhautzellgewebe appliziert werden und von hier aus ihre schädliche Wirkung auch thatsächlich entfalten, unterliegt leider keinem Zweifel. Anders ist es dagegen bei der Applikation auf die äussere Haut. Die normale Haut hat die Aufgabe, das Eindringen von Giften nach Möglichkeit zu verhindern. Aber schon die unscheinbarsten Risse, Epitheldefekte, Hautkrankheiten und Wunden heben diese Impermeabilität auf. Ebenso wird diese Undurchlässigkeit durch Entfernung des schützenden Hauttalges, also z. B. bei jeder Vorbereitung der Hände zu einer chirurgischen Operation, sehr herabgesetzt. Weiter wird sie durch erhöhte Temperatur, durch alle den Blutfluss in der Haut vermehrenden Massnahmen, sowie durch mechanisches Einpressen und Einreiben sehr erniedrigt. Endlich ist sie für flüchtige, für ätzende und für sowohl mit Wasser als mit Fett mischbare Substanzen überhaupt kaum vorhanden. Dass sie sich für Gase, wie Schwefelwasserstoff, und für Dämpfe, wie von Chloroform und Aether, als durchgängig erwiesen hat, braucht nach dem Gesagten wohl kaum noch hervorgehoben zu werden. Betreffs aller neueren hierher gehörigen, zum Teil recht mühsamen Arbeiten sei auf die Zusammenstellung von Kionka¹⁾ verwiesen. Wir resümieren hier nur den Satz, dass ein Bad der Extremitäten in einer Lösung von Giften, wie Strychnin, Atropin, Pilocarpin etc., den Menschen, den Hund und das Kaninchen nicht krank zu machen braucht, da die Haut diese Gifte eben nicht aufnimmt. Ganz anders ist dies jedoch bei Fröschen, deren Haut auch für indifferente Stoffe leicht durchgängig ist. Bepinseln derselben mit Strychnin macht daher bei ihnen rasch Tetanus.

2. Der Organismus **eliminiert** die schon in den ersten Wegen befindlichen Gifte **sehr schnell wieder** und zwar

a) ohne sie vorher vom Magendarmkanal aus aufgesogen zu haben. Hierher gehört das primäre Erbrechen und der primäre Durchfall nach Genuss giftiger Stoffe. Dieses Mittel der Selbsthilfe ergreift der Organismus in den meisten Fällen und rettet dadurch den sonst unfehlbar verlorenen Patienten.

b) Rasche Elimination nach vorheriger Resorption. Diese Ausscheidung kann ebenfalls in den Magendarmkanal (durch Speicheldrüsen, Magendrüsen, Galle, Pankreas, Darmdrüsen) erfolgen und hier zu sekundärem Erbrechen und Durchfall Veranlassung geben. Weiter kann rasche Ausscheidung durch Nieren, Lunge und Haut erfolgen. So lässt sich beispielsweise durch Eingeben von Kurare in mässigen, wenn auch oft wiederholten Mengen keine komplette Kurarisierung hervorbringen, weil die Ausscheidung des Giftes ebenso schnell stattfindet als die Resorption. Ein letzter Weg der Ausscheidung für einzelne Stoffe sind die Milchdrüsen. Die sekundäre Ausscheidung durch die Drüsen der Darmschleimhaut betrifft namentlich die des Dickdarms; man hat sie früher viel zu wenig beachtet. Die Ausscheidungsorgane können bei der Ausscheidung erkranken.

¹⁾ Lubarsch u. Ostertag, Ergebnisse der allgem. Path. u. path. Anat. Jg. 6, 1899, Abschnitt: allgem. Aetiologie.

3. Der Organismus **deponiert** und **fixiert**¹⁾ die Gifte auf noch nicht genügend untersuchte Weise in einzelnen Organen, namentlich

a) in der Leber, welche geradezu als ein Giftfilter anzusehen ist, wenigstens was Metalle, Arsenik, Alkaloide (z. B. Strychnin) und Enzyme anlangt. Dabei spielen vermutlich die Gallensäuren und Nukleinsäure eine wichtige Rolle. Die Deponierung kann man sich kaum anders vorstellen, als in einer Umwandlung der leicht löslichen Gifte in schwerer lösliche Verbindungen (gallensaure Alkaloide, in Metallnukleinate oder in Metallalbuminate). Da aber diese Verbindungen bei keinem Gifte ganz unlöslich sind, so besteht der Nutzen der Leber wenigstens darin, dass die akuten Vergiftungen durch sie einen protrahierteren und daher milderem Verlauf bekommen. — Der exakte Beweis, dass die Leber die Giftigkeit vieler Substanzen mindert, ist schwer zu führen. Man kann die Ergebnisse der darüber (seit 1873) angestellten Tierversuche in mehrere Gruppen bringen. Während Héger und Jacques nachgewiesen haben wollen, dass die Leber die Gifte aufspeichert (*il les arrête et les emmagasine*), fanden Schiff und Lautenbach, dass das Organ dieselben zerstört, und René und Jussewitsch (1886), dass die Leber ganz ohne Einwirkung auf die Gifte ist. Diese Verschiedenheit der Ansichten veranlasste G. H. Roger²⁾, die Frage nochmals experimentell zu prüfen. Dabei ergab sich, dass giftige Alkaloide wie Strychnin, Veratrin, Chinin, Atropin, Hyoscyamin, Morphin bei der Injektion verdünnter Lösungen in die Pfortader nur halb so stark wirken als bei Injektion derselben Lösungen in die Jugularvene; ja Kurare wirkte sogar dreimal schwächer als bei der letztgenannten Art der Injektion. Der giftabschwächende Einfluss der Leber erwies sich direkt abhängig von der Menge des vorhandenen Glykogens. Die Leber des Hungertieres wirkte um so weniger entgiftend, je glykogenfreier sie war; die entgiftende Kraft liess sich sofort durch Einspritzen glykogenbildender Substanzen (Glykose etc.) wieder hervorrufen. Zur Erklärung dieser Fakta nimmt Roger an, die Alkaloide bildeten mit dem Glykogen in der Leber in ähnlicher Weise Paarungen, wie einige Stoffe (z. B. Ammoniak) dies beim Erhitzen mit Glykoselösungen nach Tanret thun. Nach W. F. de l'Arbre³⁾ bilden Strychnin, Brucin, Chinin, Cinchonin und andere Alkaloide beim Kontakt mit Galle gallensaure Verbindungen, welche meistens in Wasser relativ schwer löslich sind. Je mehr Alkaloid vorhanden ist, desto besser sei es, denn bei Anwesenheit von zu wenig Alkaloid löse der Ueberschuss von gallensaurem Natron die vorher ausgefällte Verbindung wieder auf. Ipsen⁴⁾ bestreitet, dass die Leber im stande sei, Strychnin zu fixieren, aber Roger⁵⁾ tritt von neuem dafür ein.

b) Deponierung in den Knochen und zwar viel festere als in der Leber findet statt bei Fluornatrium und Fluorkalium (als Flussspat), bei Wolframsalzen und bei Barytsalzen. Natürlich findet sich fast immer nur ein sehr kleiner Teil des eingeführten Giftes im Skelett vor, aber diese Deponierung ist dadurch interessant, dass sie jahrelang anhält.

c) Deponierung in der Milz findet bei den meisten Schwermetallen statt.

d) Deponierung im Centralnervensystem kommt bei Strychnin, Blei, Arsenik etc. in Betracht.

e) Deponierung in Leukocyten. Dies berührt sich mit der von der Pathologie her bekannten Phagocytose⁶⁾. Während man früher glaubte, dass nur korpuskuläre Elemente von Phagocyten aufgenommen werden, steht die Toxikologie jetzt auf dem Standpunkte, auch für gewisse gelöste Gifte, wie z. B. für ins Blut eingespritzte Salze der Schwermetalle, eine Ablagerung in Phagocyten nachweisen zu können. Ohne Zweifel handelt es sich dabei zum Teil um ein Binden der Gifte an die Nukleine der Kerne. Dass die Nukleine im stande sind,

¹⁾ Vergl. betreffs alles weiteren Alex. Ellinger, Die chemischen Mittel des Organismus zu seiner Entgiftung. D. m. W. 1900, Nr. 36, p. 580.

²⁾ Action du foie sur les poisons. Thèse pour le doctorat en médecine. Paris 1887, p. 239.

³⁾ Ueber die Verbindung einzelner Alkaloide mit Gallensäuren. Diss. Dorpat 1871.

⁴⁾ Vj. f. g. M. [3 F.] Bd. 4, 1892, Heft 1.

⁵⁾ Arch. de Physiol. 1892, Nr. 1, p. 24.

⁶⁾ Metschnikoff, La Pathologie comparée. Paris 1893.

Metalle (z. B. Silber), Metalloide (z. B. Arsen), Alkaloide (z. B. Strychnin), ja selbst Stoffe wie Ricin und Tetanustoxin chemisch zu binden, hat namentlich H. Stassano¹⁾ dargethan.

4. Der Organismus **paart** die Gifte mit oder ohne vorhergehende Hydroxylierung. Die erste Paarung ist schon 1824 von Wöhler²⁾ gefunden worden, die zweite aber erst 1879 von Baumann. Seit dieser kurzen Zeit sind noch sechs weitere Formen von Paarung entdeckt worden. Durchweg ist das Paarungsprodukt weniger giftig als die eingeführte Substanz. Durch die Paarung wird das Molekül der eingeführten Substanz vergrößert und sie, selbst falls sie der aliphatischen Reihe angehört, vor völliger Verbrennung geschützt (Chloralhydrat); meist betrifft jedoch die Paarung cyclische Substanzen. Der Ort der Paarung kann ein bestimmtes Organ sein (z. B. die Niere), mit Hilfe dessen sich dieselbe sogar extra corpus ausführen lässt; in anderen Fällen paaren mehrere Organe oder sogar der ganze Organismus. Wir betrachten hier nur die wichtigsten Paarungen:

a) Paarung mit **Schwefelsäure** zu einer Aetherschwefelsäure, deren Salze im Harn erscheinen, ist die häufigste und wichtigste aller Paarungen. Sie wurde von Baumann³⁾ gefunden und bezieht sich auf Phenole, welche dabei dieselbe Rolle spielen wie die Alkohole bei der Bildung der Aetherschwefelsäuren. Es findet Vereinigung unter Wasseraustritt statt; die Schwefelsäure wird dabei aus einer zweibasischen in eine einbasische umgewandelt. Baumann zeigte, dass diese Paarung auch ohne Vergiftung jederzeit namentlich bei Pflanzenfressern vor sich geht. Beim Zerfälle der Eiweissstoffe im Organismus, namentlich unter Einwirkung der Darmbakterien, entstehen beim Menschen und in noch höherem Grade bei pflanzenfressenden Säugetieren Phenol, $C_6H_5.OH$, mehrere Kresole, $CH_3.C_6H_4.OH$, Brenzkatechin, $C_6H_4.(OH)_2$, Indol, $C_8H_7.N$, und Skatol, $CH_3.C_8H_6.N$. Die ersteren gehen ohne weiteres in gepaarte Schwefelsäuren über; letztere beiden müssen, um diese Bindung eingehen zu können, erst durch Hydroxylierung in Indoxyl, $C_8H_6.N.OH$ bzw. Skatoxyl, $CH_3.C_8H_5.N.OH$ übergeführt werden. Ohne diese Paarung würden die genannten Stoffwechselprodukte uns vergiften. Eine analoge Paarung erfahren nun auch einzelne als Arzneimittel oder Gifte eingeführte Substanzen, wie z. B. das Kairin. Während dieses an sich ein starkes Blut- und Nervengift ist, besitzt die daraus entstehende Kairinschwefelsäure keinerlei störende Wirkungen. Sobald der Organismus infolge der grossen Menge der zu paarenden Substanz nicht mehr Schwefelsäure genug zur Verfügung hat, benutzt er statt dieser Paarung die folgende.

b) Paarung mit **Glukuronsäure** oder **Glykuronsäure** ($C_6H_{10}O_7$) findet z. B. beim Kampfer ($C_{10}H_{16}O$) statt, der erst zu Kampferol ($C_{10}H_{16}O_2$) hydroxyliert und dann zu Kampfoglukuronsäure gepaart wird, welche die giftigen Wirkungen des Kampfers nicht mehr besitzt. Das Chloralhydrat ($CCl_3COH + H_2O$) wird erst zu Trichloräthylalkohol ($CCl_3.CH_2.OH$) reduziert und dann zu Trichloräthylglukuronsäure (Urochloralsäure) gepaart. Das Borneol und Menthol endlich, sowie die beiden Naphthole können, da sie ein Hydroxyl enthalten, ohne vorherige chemische Umwandlung mit Glukuronsäure gepaart werden. Dasselbe gilt von dem in den Mangoblättern enthaltenen Euxanthon ($C_{13}H_8O_4$). Bekanntlich füttert man mit diesen Blättern systematisch Kühe und bringt die im Harn dieser Tiere dann auftretende Euxanthinsäure s. Euxanthonglukuronsäure resp. deren basisches Magnesiumsalz unter dem Namen *Jaune Indien* als gelbe Malerfarbe in den Handel. Nach einigen Jahren gehen die Kühe dabei aber doch zu Grunde, weil die ihnen fortwährend zugeführte Giftmenge zu gross ist. Manche Substanzen werden von verschiedenen Organismen in verschiedener Weise entgiftet. So wandelt der Mensch einen grossen Teil von eingegebenem Thymol in Thymolglukuronsäure um, der Hund aber nicht einmal eine Spur. Die zu den Paarungen nötige Glukuronsäure

¹⁾ Compt. rend. T. 131, 1900, p. 72.

²⁾ Annalen der Chem. u. Pharm. Bd. 43, 1842, p. 108 und Bd. 65, 1848, p. 336.

³⁾ Pflügers Arch. Bd. 12, 1876, p. 69 und Bd. 13, 1876, p. 285.

findet sich nach Schmiedeberg im Knorpel mit Glukosamin gepaart als Chondrosin¹⁾ vorrätig. Die Gesetzmässigkeit der Paarung mit Glukuronsäure ist erst in allerletzter Zeit erkannt worden. Nach O. Neubauer²⁾ unterliegen derselben von aliphatischen Substanzen die sekundären Alkohole und in geringerem Grade auch die primären, sowie die Ketone einschliesslich des Acetophenons, letztere nach vorheriger Reduktion zu Alkoholen. Nach Emil Fromm und Herm. Hildebrandt³⁾ unterliegen auch sehr zahlreiche Bestandteile der ätherischen Oele der Glukuronsäurepaarung. Die Terpene ($C_{10}H_{16}$) werden dabei vorher zu Terpenolen ($C_{10}H_{15}OH$) oxydiert. Die Kampferisomere ($C_{10}H_{16}O$) werden, soweit sie die $-OH$ -Gruppe enthalten, direkt gepaart; dies gilt z. B. für das Sabinol. Falls sie die Karbonylgruppe ($=CO$) enthalten, werden sie vorher zu Kampferolen oxydiert oder durch Hydratation in Substanzen von der Formel $C_{10}H_{18}O_2$ umgewandelt; dies gilt z. B. vom Thujon.

c) Paarung mit **Amidoessigsäure** oder **Glykokoll** ($C_2H_5NO_2$) findet, wenn auch nur teilweise, bei Benzoesäure, Ortho-oxy-benzoesäure (d. h. Salicylsäure), Paraoxybenzoesäure, Metachlor-benzoesäure, Anisäure, Phenylessigsäure, Thiophensäure, Furfurol etc. statt. Das Produkt nennt man bei der Benzoesäure Hippursäure; bei den anderen Säuren hängt man einfach -ur an, also Salicylursäure, Paraoxybenzursäure etc. Beim Furfurol heisst der Paarling Pyromykursäure⁴⁾. Dieser Ausdruck wird verständlich, wenn man erfährt, dass das Furfurol vor der Paarung zu Brenzschleimsäure oxydiert wird. Die Paarlinge sind sämtlich ungiftig. Während der Ort der Schwefelsäurepaarung und der Glukuronsäurepaarung nicht mit Sicherheit bekannt ist, können wir die Glykokollpaarung sogar extra corpus an einem „überlebenden“ Organe ausführen. Durch klassische Versuche zeigten nämlich Schmiedeberg und Bunge⁵⁾, dass der Hund die Hippursäure nur in der Niere bildet, und dass diese Bildung noch der herausgeschnittenen Niere desselben zukommt, wofür diese mit gut arterialisiertem Blute, dem man benzoesaures Natrium und Glykokoll zugesetzt hat, durchströmt wird. Bei Kaninchen und wohl auch bei anderen Pflanzenfressern kommt diese Paarungsfunktion nach Salomon und Salkowski⁶⁾ jedoch auch anderen Organen zu. Dass der Mensch seine Hippursäure wenn nicht ausschliesslich, so doch grösstenteils in der Niere bildet, geht daraus hervor, dass nach Jaarsveld und Stokvis⁷⁾, sowie nach Fr. Kronecker⁸⁾ schwere Nierenkrankungen diese Paarung wesentlich einschränkt. Beim Hunde stört nach Weyl und Anrep⁹⁾ schon Fieber diese Synthese. In überlebenden Nieren wird sie nach A. Hoffmann¹⁰⁾ sistiert, falls diese Organe mit Kohlenoxyd oder mit Chinin vergiftet werden. Araki¹¹⁾ hat für lebende Kaninchen diese Wirkung des Kohlenoxyds nachgeprüft und bestätigt. Eine zweite Bestätigung an Kaninchen lieferte Katsuyama¹²⁾. Dass auch Phosphor die Hippursäurebildung in der Niere schädigt, zeigte Hauser¹³⁾. Dasselbe fand Oé¹⁴⁾ für mit Arsen oder Antimon vergiftete Kaninchen. Aus allem Angeführten ersehen wir, dass sowohl Blutgifte als Protoplasmagifte die Paarung zu Hippursäure schädigen, ja ganz verhindern. Dass auch die Paarung zu Aetherschwefelsäure durch Blutgifte (Amylnitrit) geschädigt wird, wie Katsuyama (l. c.) gefunden hat, sei zum Schluss noch bemerkt.

d) Paarung mit **Merkaptursäure** betrifft das Brombenzol, C_6H_5Br , und liefert Bromphenylmerkaptursäure. Diese Substanz wird uns später bei Besprechung des Cystins beschäftigen.

¹⁾ O. Schmiedeberg, Arch. exp. P. Bd. 28, 1891, p. 354.

²⁾ Arch. exp. P. Bd. 46, 1901, p. 133.

³⁾ Z. phys. Chem. Bd. 33, 1901, p. 579.

⁴⁾ M. Jaffe und R. Cohn, Chem. Ber. Jg. 20, 1887, p. 2311.

⁵⁾ Arch. exp. P. Bd. 6, 1876, p. 233.

⁶⁾ Z. phys. Chem. Bd. 3, 1879, p. 365.

⁷⁾ Arch. exp. P. Bd. 10, 1879, p. 269.

⁸⁾ Ibid. Bd. 16, 1883, p. 344.

⁹⁾ Z. phys. Chem. Bd. 4, 1880, p. 189.

¹⁰⁾ Arch. exp. P. Bd. 7, 1877, p. 233.

¹¹⁾ Z. phys. Chem. Bd. 19, 1894, p. 422.

¹²⁾ Ibid. Bd. 34, 1901, p. 83.

¹³⁾ Arch. exp. P. Bd. 36, 1895, p. 165.

¹⁴⁾ Z. d. med. Ges. zu Tokio Bd. 13, p. 847.

e) Paarung mit **Methyl** tritt z. B. ein nach Eingabe des essigsäuren Pyridins. Dieses erscheint nämlich nach Wilh. His im Harn als Methylpyridylammoniumhydroxyd. Von unorganischen Stoffen paart sich das Tellur nach Fr. Hofmeister¹⁾ bei Eingabe verschiedener seiner Salze mit Methyl zu Methyltellurid, $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$.

f) Paarung mit **Karbaminsäure** (unter Wasseraustritt) betrifft gewisse Amidosäuren und liefert Uramidosäuren. Diese sind durch die Gruppe $-\text{CO}.\text{NH}_2$ ausgezeichnet. So wird die Amidobenzoessäure nach Salkowski zu Uramidobenzoessäure. Das Taurin, welches seiner Struktur nach Amidoäthylsulfosäure ist, wird nach der Paarung als Taurokarbaminsäure bezeichnet.

g) Paarung mit **Akrylsäure** hat keine praktische Bedeutung.

h) Paarung mit dem sogen. **disponibeln Schwefel** des Organismus, welcher aus manchen Eiweissstoffen sich leicht abspaltet, kommt bei der Blausäure und dem Cyankalium in Betracht und wandelt diese gefährlichen Gifte in die viel ungiftigeren entsprechenden Rhodanverbindungen um.

5. Der Organismus wandelt die Gifte in noch anderer Weise in unschädlichere um.

a) Entgiftung durch **Spaltung** verläuft meist mit **Hydratation**. Da das Giftmolekül dabei in zwei ungefährliche Substanzen zerfällt, ist dies das direkte Gegenteil der Paarung. So wird das Molekül des Tannins schon im Darmkanal unter Wasseraufnahme fast völlig in zwei Moleküle Gallussäure zerlegt. Ester werden verseift. Ebenso können einzelne Glykoside zerlegt werden. So scheinen die Ergotinsäure und mehrere Saponinsubstanzen im Darmkanal unter Zuckerabspaltung zerlegt und dadurch entgiftet zu werden. Es darf dabei jedoch nicht verschwiegen werden, dass durch die Zerlegung von Glykosiden und Estern im Darmkanal auch umgekehrt erst Gifte (Blausäure, Salicylsäure, Senföl) in Freiheit gesetzt werden können. — Methylabspaltung kommt bei Koffein und Theobromin vor. Hat eine in den Organismus eingeführte aromatische Verbindung eine der Fettreihe zugehörige grössere Seitenkette, so wird meist diese im Organismus „aboxydiert“. Dadurch werden z. B. Aethylbenzol, Propylbenzol und Benzylalkohol zu Benzoessäure. Das Gleiche gilt von der Phenylpropionsäure und der Zimtsäure. Falls am Benzolkern mehrere Seitenketten vorhanden sind, wird stets eine derselben zu Karboxyl oxydiert. Dadurch wird z. B. aus Xylol Toluylsäure und aus Cymol Kuminsäure. Von einigen aromatischen Amidosäuren mit drei Kohlenstoffatomen in der Seitenkette findet man nach innerlicher Darreichung bei normalen Menschen und Hunden in den Exkreten nichts wieder, da sie bis zu den Endprodukten des Stoffwechsels verbrannt werden. Solche Substanzen sind die Amidozimtsäure, die Amidophenylpropionsäure und das Tyrosin. Auch die Phtalsäuren werden nach N. Invalta²⁾ wenigstens beim Hunde völlig zerlegt. Der früher für ausnahmslos gültig gehaltene Satz, dass Substanzen mit cyclischem Kern im Organismus nicht völlig verbrannt werden, aliphatische Substanzen dagegen wohl, muss also eingeschränkt werden. Gewisse Krankheiten und Vergiftungen (z. B. durch Phosphor) heben übrigens die Fähigkeit des Organismus, Tyrosin und verwandte Substanzen zu verbrennen, auf.

b) Als Beispiel der Entgiftung durch **Neutralisation** diene das Verhalten der Säuren, die vom Organismus in ihre meist weniger giftigen oder ganz ungiftigen Alkalisalze umgewandelt werden, soweit dies möglich ist. Wir kommen im speziellen Teil bei den Säuren darauf zurück. Ueberschüssige Alkalien sucht der Organismus im Magen durch Magensäure und im Blute durch massenhaften Zerfall von Blutkörperchen zu decken, indem dabei Glycerinphosphorsäure aus dem Lecithin gebildet wird.

c) Das bekannteste Beispiel der Entgiftung durch **Oxydation** bietet der Phosphor, welcher dabei in Phosphate übergeht. In ähnlicher Weise werden die enorm giftigen Sulfide in Sulfate umgewandelt, welche relativ ungiftig sind. In analoger Weise werden die organischen Säuren und ihre Salze bis zu

¹⁾ Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 198.

²⁾ Z. phys. Chem. Bd. 13, 1888, p. 26.

Karbonaten verbrannt, wobei endlich zugleich die gefährliche Alkaleszenzverminderung durch diese Säuren in eine Alkaleszenzerhöhung übergeht, denn selbst die sauren Karbonate der Alkalien reagieren alkalisch.

d) Entgiftung durch **Reduktion** findet z. B. bei den jodsauren, chloresäuren und überchlorsauren Salzen statt, die zum Teil als Chloride und Jodide, welche viel weniger giftig sind, ausgeschieden werden. Ueber den Ort der Reduktion sei nur so viel gesagt, dass es für viele Stoffe der Darm ist.

e) Entgiftung durch **eigenartige Umwandlung** findet bei einzelnen Giften statt, ist aber noch wenig studiert. Sicher ist nach W. v. Schröder¹⁾ und anderen nur, dass beim Säugetier das giftige Ammoniak zu ungiftigem Harnstoff wird. Der Ort der Umwandlung ist die Leber. Die Vögel wandeln das Ammoniak nicht in Harnstoff, sondern in Harnsäure um. — Aromatische Kohlenwasserstoffe (z. B. Benzol) werden hydroxyliert und dann gepaart.

6. Der Organismus lässt das eingedrungene Gift unverändert, bildet aber **Gegengifte**, d. h. er **immunisiert** sich. Es ist hier nicht der Ort, die Riesenlitteratur anzuführen, welche allein schon für die Immunisierung gegen die Toxine der Mikroben durch Bildung von Antitoxinen in den letzten 15 Jahren sich angesammelt hat. Ganz in gleicher Weise giebt es eine Immunisierung gegen viele Enzyme, gegen Schlangengifte, gegen Spinnengifte, Skorpionengifte, gegen Ricin, Abrin, Krotin, ja gegen Krotonöl und wohl noch viele andere tierische und pflanzliche Gifte. Ob es auch eine Immunisierung gegen unorganische Gifte, wie z. B. gegen Arsenik, giebt, ist zur Zeit noch unentschieden.

2. Verbleib der Gifte am und im Boden.

Für die praktische Toxikologie ist es von Interesse, auch den Verbleib der Gifte, welche durch Verschütten, heimliche Beseitigung oder nach der Entleerung mittels Erbrechen, Durchfall oder Harnlassen auf den Boden gekommen sind, kurz zu besprechen.

Unorganische Gifte, wie Quecksilber, Blei, Arsenik, Antimon, bleiben dauernd, was sie sind, und können auf den Dielen des Zimmers, falls man die obersten Schichten abhobelt, oft noch nach langer Zeit spurweise nachgewiesen werden. In der freien Natur versickern sie mit den atmosphärischen Niederschlägen rasch. Unorganische Säuren und Alkalien verlieren allmählich ihre sauren bezw. basischen Eigenschaften; flüchtige Stoffe, wie Ammoniak, verschwinden ungemein rasch völlig. Sind die unorganischen Gifte in Senkgruben ohne Abfluss eingegossen worden, so verhalten sie sich, wie wenn sie in ammoniakalischer Lösung reduzierenden chemischen Einflüssen ausgesetzt werden, bleiben aber sehr lange nachweisbar.

Das Verhalten organischer Stoffe am und im Boden ist schon wiederholt der Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen. An den Dielen des Bodens haften sie wie unorganische Gifte. In Berührung mit Erde im Freien unterliegen sie jedoch nicht nur dem einfachen Gesetze des Versickerns, sondern sie werden unter Einwirkung der Bodenbakterien rasch und vollständig, und zwar meist durch Oxydation, zerstört oder wenigstens in ungiftige umgewandelt. Man hat derartige Versuche in langen Glasröhren,

¹⁾ Arch. exp. P. Bd. 15, 1882, p. 364.

welche mit Erde oder Sand gefüllt waren, angestellt. Man liess oben auftropfen und sammelte die am untern Ende nach einiger Zeit abtropfende Flüssigkeit und prüfte sie chemisch und pharmakologisch. Fast immer war das Ergebnis, dass das Gift verschwunden war. Auch mit Berkefeldschen Kieselgurfiltern¹⁾ waren die Ergebnisse nicht anders. Wie lange sich organische Gifte in Senkgruben halten, ist mir unbekannt. Im Wasser von Flüssen verschwinden sie wie im Boden ausserordentlich rasch, während Farbstoffe sich darin bekanntlich lange halten können.

IX. Statistik der Intoxikationen.

Obwohl für die medizinischen Wissenschaften eine möglichst international gehaltene, wissenschaftlich exakt durchgeführte Statistik der Intoxikationen von grösstem Werte wäre, so muss ich doch behaupten, dass es eine solche nicht giebt und leider wohl auch nie geben wird. Dies erklärt sich daraus, 1. dass manche Vergiftungen überhaupt nicht erkannt werden; 2. dass die Vergiftungen durch Genussmittel meist nicht mitgezählt werden; 3. dass fast bei jeder Vergiftung einzelnen Menschen daran liegt, dieselbe nicht bekannt werden zu lassen. Dies betrifft z. B. den Arzt, wenn er infolge eines ungenauen Rezeptes vielleicht mit daran schuld ist; es gilt vom Fabrikherrn, wenn er durch mangelhafte hygienische Einrichtungen die Vergiftung hat zu stande kommen lassen; es gilt für die Hinterbliebenen eines Säufers, Morphinisten und Selbstmörders, welche das Gerede der Mitmenschen fürchten etc. So kommt es, dass die Zahl der Vergiftungsfälle, welche überhaupt bekannt wird, hinter der Zahl der wirklich vorgekommenen durchweg sehr erheblich zurückbleibt. Ein weiterer, die Statistik medizinischer Publikationen entwertender Umstand ist der, dass wir bei wissenschaftlichen Arbeiten nur solche Fälle zu zählen und in eine kasuistische Tabelle einzurangieren pflegen, welche in wissenschaftlichen Fachjournalen beschrieben sind, während häufig eine weitere, oft recht grosse Anzahl zwar zur Kenntnis der Obrigkeit kommen, aber nicht in medizinischen Journalen veröffentlicht werden. Eine wirkliche Statistik aber hat sich natürlich nicht nur an die ausführlich beschriebenen, sondern an alle vorgekommenen Fälle zu halten. Für diese ist daher die relativ beste Quelle das statistische Bureau des betreffenden Landes und seine amtlichen Jahresberichte. Da bei der Abfassung derselben aber niemals ein Fachpharmakolog zu Rate gezogen wird, so werden zweifelhafteste Fälle mitgezählt, es werden die einzelnen Gifte nicht richtig voneinander geschieden, und das Ergebnis ist, dass die veröffentlichte Statistik pharmakologisch wenig Wert besitzt, selbst wenn man davon absieht, dass jeder Staat nach eigener Methode seine Statistik einrichtet.

Bei uns in Deutschland existiert seit 1872 an Stelle der früheren Bureaus ein Kaiserliches Statistisches Amt. Seine Veröffentlichungen sind 1. Statistik

¹⁾ Deutsche Medizinalztg. 16. Januar 1893; Pharm. Centralhalle 2, März 1893. R. Otto, Zur Entgiftungskraft des Bodens. Ibid 1893, Nr. 15.