DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Neunzehnter Jahrgang.

Redacteur Geh. Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Ueber die Bestimmung der Giftigkeit verschiedener Stoffe.

Von Dr. P. Grützner in Tübingen.

Alle Welt wird wohl darin übereinstimmen, dass man von verschiedenen Stoffen denjenigen als den giftigsten bezeichnet, von dem die kleinste Menge unter sonst gleichen Bedingungen einen bestimmten Organismus schädigt, beziehungsweise tödtet. So wird jedermann Atropin oder Nikotin für starke Gifte halten, weil schon einige Milligramm höchst verderblich auf den menschlichen Organismus wirken können, während beispielsweise Carbonsäure oder Jodkalium viel weniger giftig sind, da von ihnen vielleicht erst die zehn- oder hundertfache Menge in ähnlicher Weise schädlich oder tödtlich wirkt.

Fragen wir nun aber genauer, wie bestimmt und misst man denn die gleichen Mengen irgend welcher Stoffe, so stösst man sofort auf Schwierigkeiten und Inconsequenzen. Denn man bestimmt sie in der Regel durch das Gewicht, gerade so wie man — nebenbei bemerkt — im Handel auch jetzt mehr und mehr die Waage statt des Raummaasses einführt. Es ist dies aber durchaus willkürlich, und wenn wir genaue und bequeme Bestimmungen besässen, die verschiedenen Gifte abzumessen, statt abzuwägen, so könnte und würde man ganz sicher die Maasseinheiten den Vergleichen zugrunde legen. Dies würde aber die Stellung vieler Gifte in dem Grade ihrer Giftigkeit ausserordentlich verschieben; denn wenn 1 g einer specifisch sehr schweren und 1 g einer specifisch sehr leichten Substanz gleich giftig sind, so würden sie eben, nach dem Maasse gemessen, sehr verschieden giftig sein.

Ich betone diese banal erscheinenden Thatfachen deshalb, damit jedermann einsehe, dass die jetzt übliche Bestimmung der Giftigkeit verschiedener Körper etwas rein willkürliches ist; denn unter der Menge eines Körpers kann man ebenso wohl sein Gewicht, wie sein Volumen verstehen.

Wenn man nun in verschiedenen toxikologischen Untersuchungen¹⁾, namentlich sobald es sich um die vergleichende Wirkung chemisch ähnlicher oder nahestehender Körper handelt, Angaben derart liest, dass z. B. von den drei Halogenen oder deren Salzen das Jod beziehungsweise sein Salz schwächer als das Brom, und dieses wieder schwächer als das Chlor auf gewisse Organismen oder Organe einwirkt, so ist mit derartigen Angaben im Grunde genommen sehr wenig gesagt, was das Wesen dieser giftigen Stoffe anlangt; denn es hat eigentlich kein wissenschaftliches Interesse, zu wissen, wie stark die Giftwirkung eines Gewichtstheiles von Jod oder Jodkalium im Vergleich zu einem Gewichtstheile von Brom oder Bromkalium ist. Oder anders ausgedrückt, es hätte ebenso viel Sinn und wäre ebenso berechtigt, zu fragen, wie stellt sich denn die Giftigkeit gleicher Maasstheile von Jod- und Bromkalium zu einander? Denn weder die Maass- noch die Gewichtseinheit ist ein den Stoffen eigenthümlich Zukommendes, ihnen Inhärentes.

Wohl aber ist nach unseren heutigen Kenntnissen etwas jedem chemischen Stoffe eigenthümlich, nämlich die relative Menge, mit welcher er in chemische Beziehung zu anderen Körpern tritt. Es ist dies, wie bekannt, sein Aequivalentgewicht, seine chemische Einheit. Diese und nichts anderes müssen wir, wenn

wir logisch handeln wollen, auch als vergleichende Einheit nehmen, wenn es sich um die Bestimmung der Giftwirkung von Stoffen, namentlich von chemisch verwandten Stoffen handelt. Jede Giftwirkung ist doch schliesslich eine chemische Wirkung zweier oder mehrerer Stoffe aufeinander. Wenn aber zwei Stoffe aufeinander wirken, so wirken sie eben nach Maassgabe ihrer chemischen Menge, ihres Moleculargewichtes, nicht ihrer Gewichtseinheit.

Hätten wir beispielsweise je 1 g Chlor, Brom und Jod und brächten dieselben mit Kalilauge zusammen, so würden wir sehen, dass eben das Gramm Jod sehr wenig Kali braucht, um Jodkali zu bilden; das Brom und namentlich das Chlor aber viel mehr Kali für sich in Anspruch nehmen, um die entsprechenden Verbindungen zu erzeugen. Das Jod wäre hiernach, wenn ich so sagen darf, der schwächste Salzbildner, wie er auch am schwächsten auf die Bakterien wirken soll (s. o.), oder wenn es sich um die entsprechenden Säuren handelte, die schwächste Säure, denn sie wird schon durch die kleinste Menge von Lauge gesättigt.

Ganz denselben Fehler macht man nun, wenn man die physiologische Wirkung dieser drei Halogene und ihrer Salze ihrem Gewichte nach vergleicht; denn in einem Gramm Chlornatrium sind eben ausserordentlich viel mehr chemische Einheiten enthalten als in einem Gramm Jodnatrium. Dasjenige aber, was wirkt, ist die chemische Einheit; sind z. B. in einer Zelle 100 Moleküle d. h. chemische Einheiten irgend eines Stoffes, sagen wir eines Eiweissstoffes, so sind 100 Moleküle Jod, beziehungsweise 100 Moleküle Brom oder 100 Moleküle Chlor nöthig, um alle diese 100 Eiweissmoleküle zu sättigen, unter der einfachen Voraussetzung natürlich, dass sich die Moleküle dieser verschiedenen Stoffe in gleichen Mengen mit einander verbinden. Man wird also, um überhaupt die Wirkung dieser drei Stoffe auf die lebende Zelle mit einander vergleichen zu können, die gleiche Anzahl Moleküle der drei Halogene anwenden müssen. Verwendete man vom Jod etwa nur 25, vom Brom etwa nur 50 und vom Chlor 100 Moleküle, so ist es jedem klar, dass im ersten Falle etwa 75 Eiweissmoleküle, im zweiten 50 ungesättigt und unbeeinflusst bleiben müssen, während das Chlor sich mit allen 100 Molekülen verbinden kann, dass man also hier Dinge miteinander vergleicht, die mit den rein chemischen Eigenschaften der Stoffe gar nichts zu thun haben.

So verfährt aber Jemand, der gleiche Gewichtstheile der Halogene in ihren Wirkungen miteinander vergleicht; vorausgesetzt natürlich, dass ihre Moleculargewichte in dem Verhältniss von 1:2:4 ständen, was ja ungefähr zutrifft.

Obwohl diese Betrachtungen meines Erachtens ganz selbstverständlich sind, so sind sie doch noch nicht in Fleisch und Blut der Forscher und Aerzte übergegangen; denn wenn man die verschiedensten, selbst neueren toxikologischen Untersuchungen daraufhin ansieht, so sind fast immer gleiche Gewichtstheile chemisch verwandter Körper mit einander in ihren Wirkungen verglichen. Es ist dann auch ganz selbstverständlich, dass chemisch nah verwandte Körper physiologisch sich oft ganz verschieden verhalten und sich ganz anders in ihren Wirkungen ordnen, als man nach ihrer Stellung im chemischen System erwarten sollte. Sehr einfach, sie sind eben ganz falsch dosirt. Die mit den hohen Moleculargewichten kommen bedeutend zu kurz.

Als belehrendes Beispiel diene folgende Thatfache. Ich verglich kürzlich eine Kochsalzlösung von 5,85 % mit einer Jodnatriumlösung von 14,95 % (die nebenbei bemerkt, äquimolecular sind) in ihren Wirkungen auf sensible und motorische Nervenstämmen und fand letztere ausserordentlich viel wirksamer, als erstere.

¹⁾ Z. B.: L. Buchholtz, Antiseptica und Bakterien. Arch. f. exper. Pathologie u. s. w. 1875, Bd. 4, p. 1, oder: de la Croix, ebenda 1881, Bd. 13, p. 175, oder: O. Löw, Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893 u. s. w.

Hieraus folgte also für mich, dass das Jodnatrium viel wirksamer ist als das Chlornatrium.

Als ein mir befreundeter, naturwissenschaftlich gebildeter Herr, sowie auch verschiedene Studenten der Medicin, die bei den Versuchen zugegen waren, zufällig die Etiquetten der beiden Lösungen sahen, so glaubten sie, ich hätte mich geirrt — denn ich hätte ja zwei ganz verschieden starke Lösungen, eine von 5,85 und eine von 14,95 % miteinander verglichen; es müssten doch selbstverständlich beide Lösungen gleich stark, gleich concentrirt genommen werden, wenn man sie in ihren Wirkungen miteinander vergleichen wollte. Nun ich glaube den Leser davon überzeugt zu haben, dass, obwohl dies bisher nahezu ausnahmslos geschehen ist und noch geschieht, es doch falsch ist, d. h. falsch eben insofern, als man aus derartigen Versuchen keine Schlüsse ziehen kann auf die chemischen und toxikologischen Wirkungen der Stoffe an sich, und noch viel weniger die Giftigkeit der untersuchten Stoffe mit einander zu vergleichen berechtigt ist.

Ein weiteres Beispiel dürfte hier ebenfalls seinen Platz finden. Es ist allgemein bekannt, dass, wenn man in reinem Wasser Salze auflöst, der Gefrierpunkt dieser Lösungen herabgesetzt wird. Es liesse sich auch leicht zeigen, dass dies in um so bedeutenderem Grade geschieht, je mehr man von ein und demselben Salz im Wasser löste. So gefriert destillirtes Wasser bei 0° C; solches, welches die nachfolgenden Mengen von Chlorkalium gelöst enthält, gefriert nach den Untersuchungen von Rüdorff¹⁾ bei folgenden Temperaturen unter 0°:

Eine Lösung von 1 KCl : 100 H ₂ O	gefriert bei	—0,45° C
" " " 2 " " " "	"	—0,9° "
" " " 4 " " " "	"	—1,8° "
" " " 6 " " " "	"	—2,65° "
" " " 8 " " " "	"	—3,55° "
" " " 10 " " " "	"	—4,4° "

Nicht immer besteht eine derartige genaue Proportionalität, aber im allgemeinen trifft das Gesetz durchaus zu.

Als man nun aber verschiedene Salze in ihrer Fähigkeit, den Gefrierpunkt des Wassers herabzusetzen, miteinander verglich und gewissermaassen selbstverständlich gleiche Gewichtsmengen oder gleichprocentige Lösungen dieser Salze verwendete, ergaben sich den sorgfältigsten Untersuchern auch nicht die geringsten Analogieen oder irgend welche nennenswerthen Gesetzmässigkeiten zwischen den gleichprocentigen Lösungen der verschiedenen Salze. Erst als man anfang, gleichmoleculäre oder äquimoleculare Lösungen, also solche miteinander zu vergleichen, die in der Masseinheit (etwa im Liter) gleichviel chemische Einheiten enthielten, wie dies Coppel und Raoult thaten, erst dann traten, und zwar sehr einfache Gesetzmässigkeiten zu Tage. Ein Molecul des einen Salzes erwies sich nämlich im allgemeinen dem eines anderen Salzes in seinen Wirkungen als nahezu gleichwerthig. Es ergab sich das bekannte Raoult'sche Gesetz, welches anssagt, dass ein Molecul eines Salzes (bezw. eines zusammengesetzten Stoffes), in hundert Moleculen einer Flüssigkeit gelöst, deren Erstarrungspunkt um eine nahezu constante Grösse, nämlich um 0,62° C erniedrigt.

Wenn man nun — wie es schon verschiedene Forscher gethan haben — gar Beziehungen zwischen dem Atomgewicht und der physiologischen Wirkung verschiedener, namentlich chemisch nahestehender Elemente oder deren Verbindungen feststellen will, so ist es von vornherein völlig aussichtslos, gleiche Gewichtsmengen dieser Körper miteinander zu vergleichen. Es wäre ein reiner Zufall, wenn sich da ein Parallelismus zwischen den chemischen Eigenschaften und den physiologischen oder toxikologischen Wirkungen ergeben würde. Nur bei Verwendung gleicher chemischer Mengen hätte man einige Aussicht auf Erfolg. Dass dieselbe immer noch schwach ist, begründet Lauder Brunton²⁾ ganz mit Recht in folgenden Worten: „Das Verhältniss zwischen Atomgewicht und physiologischer Wirkung ist jedenfalls kein einfaches, wie wir auch bei reiflicher Erwägung nicht anders erwarten können; denn die giftige Wirkung eines Elementes ist von seinem Einflusse auf Muskeln, Nerven, Nervencentren, Blut und auf die Verdauungs- und Secretionsorgane abhängig; diese Organe sind in ihrem Baue sehr verschieden, und während es möglich ist, dass die Elemente einer bestimmten Gruppe in mit ihrem Atomgewicht wechselnde Beziehungen zu einem einzelnen Organe oder Gewebe treten können, ist es doch kaum zu erwarten, dass das gleiche für alle Organe gilt. So kann ein Element mit einem bestimmten Atomgewicht gefährlich werden, weil es die Muskelkraft eines Thieres schwächt, während ein anderes mit höherem oder

niedrigerem Atomgewicht noch schneller den Tod herbeiführt, weil es das Nervensystem oder das Herz angreift.

Was wir vermissen, ist nicht der allgemeine Zusammenhang zwischen Atomgewicht und giftiger Wirkung, sondern eine genaue Kenntniss der besonderen Beziehungen jeder Elementgruppe zu jedem Organ oder Gewebe des Körpers.“

Von ganz den gleichen Gesichtspunkten aus, die sich namentlich in dem letzten Absatz ausgesprochen finden, habe ich schon seit geraumer Zeit äquimoleculare Lösungen chemisch verwandter Körper in ihren physiologischen Wirkungen nicht auf den ganzen Organismus, sondern auf einzelne Organe (Nerven, Muskeln, Epithelien) untersucht und setze diese Bemühungen augenblicklich noch weiter fort. Sie sind auch nicht fruchtlos, sondern sie ergeben in der That einen Parallelismus zwischen den chemischen und physiologischen Eigenschaften chemisch verwandter Stoffe.

Dass bei allen zusammengesetzten Körpern, namentlich aber bei den organischen, neben ihrem Atomgewicht oder ihrer chemischen Einheit natürlich noch ihr innerer Bau, ihre Structur zu berücksichtigen ist, darauf sei hier als allgemein bekannt nur flüchtig hingewiesen¹⁾ und zum Schluss noch einmal betont, dass man die Giftigkeit verschiedener, namentlich chemisch verwandter Stoffe nur in der Weise feststellen kann, wenn man gleiche Aequivalente, nicht gleiche Gewichtsmengen derselben miteinander vergleicht.

¹⁾ Siehe W. Ostwald, Lehrbuch der allgemeinen Chemie. Leipzig 1885, Bd. 1, p. 406 u. ff.

²⁾ Siehe hierüber das ungemein lehrreiche und empfehlenswerthe Handbuch der allgemeinen Pharmakologie und Therapie von T. Lauder Brunton, deutsch von J. Zechmeister, Leipzig 1893, p. 31, und P. Grützner, Pflüger's Archiv für die ges. Physiol. Bd. 53, p. 83.

¹⁾ Siehe auch G. Löw, Ein natürliches System der Giftwirkungen.