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.

XXV. Jahrgang.

Redaction: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Eulenburg und Dr. J. Schwalbe, Berlin. — Verlag: Georg Thieme, Leipzig.
Lichtensteinallee 3. Am Karlsbad 5. Seeburgstr. 53.

INHALT.

I. Ueber den Begriff der „cumulativen“ Wirkung. Von Prof. Dr. L. Lewin in Berlin. S. 701.

II. Untersuchungen über das Wesen des Diabetes mellitus. Vorläufige Mittheilung. Von Prof. Dr. H. Leo in Bonn. S. 705.

III. Aus der inneren Abtheilung des Krankenhauses Bethanien in Berlin: Ueber Verlauf und Prognose des tuberkulösen Pneumothorax. Von Dr. U. Rose, Assistenzarzt. S. 706.

IV. Ein Fall von Weil'scher Krankheit mit Sectionsprotokoll. Von Dr. W. Richter in Döbeln. S. 709.

V. Ein Fall von gleichzeitigem Auftreten zweier verschiedenartigen Hirntumoren. Von Stabsarzt Dr. Behrendsen in Berlin. S. 710.

Feuilleton: Reiseerinnerungen. Athen und Konstantinopel und ein deutsches Reformwerk in der Türkei. (Schluss.) Von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. M. Schede in Bonn. S. 712.

Auswärtige Correspondenzen: St. Petersburger Brief. Von Dr. Kallmeyer in St. Petersburg. S. 714.

Öffentliches Sanitätswesen: Mittheilungen über die Verbreitung von Volksseuchen. — A. Fournier, Sociale Gefahren der Syphilis. Ref. Priv.-Doc. Dr. M. Sternberg (Wien). S. 715.

Kleine Mittheilungen. S. 716.

I. Untersuchungen über den Begriff der cumulativen Wirkung.

Von L. Lewin.

I. Allgemeines über Arznei- und Giftwirkung.

Es hat nie an Aerzten gefehlt, die den Versuch unternahmen, das Wesen von Arzneiwirkungen zu erklären. Vom Alterthum an, durch die Jahrtausende hindurch, war es manchem von denen, die sichtbare Wirkungen von Arzneistoffen an ihren Kranken ablaufen sahen, ein Bedürfniss, den Mechanismus dieser Vorgänge sich selbst klarzumachen, und die neuere Zeit hat ja eine besondere Disciplin, die Pharmakologie, geschaffen, die als wesentliche Aufgabe ansieht, die feineren Vorgänge der Heil- und Giftwirkungen von Stoffen mit allen Hilfsmitteln chemischer, physikalischer und biologischer Forschung zu verfolgen. Eine grosse Zahl aufklärender Ergebnisse ist dadurch geliefert worden. Aber so erfreut man auch über diese wirklichen Fortschritte mühevoller Forschungen sein muss, die nicht nur der Therapie, sondern auch der Biologie und der Pathologie — der letzteren vielleicht als der wesentlichsten Bereicherung, die sie je erfahren hat — zu gute gekommen sind, so muss dem kritischen Geiste, der das Facit dieser Bemühungen, soweit sie sich auf die Ergründung des Wesens pharmakodynamischer oder toxischer Vorgänge erstreckten, zu ziehen versucht, doch schliesslich wieder das Wort von Albrecht v. Haller entgegenhören:

„Ins Innere der Natur
Dringt kein erschaff'ner Geist,
Glückselig, wem sie nur
Die äussere Schale weist.“

Schon vor mehr als einem Menschenalter versuchte freilich Goethe diesen Ausspruch zurückzuweisen — in der allein zulässigen Beziehung sicherlich mit einer viel geringeren sachlichen Berechtigung, als es heute von Berufenen, am Werke Beteiligten, geschehen könnte. Denn es sind z. B. Physik und Chemie tiefer als je in das Wesen der Materie und mancher ihrer Kräfte eingedrungen, und die Zukunft ist hier glückverheissend. Für den Dichter freilich „hat die Natur weder Kern noch Schale — alles ist sie ihm mit einem Male“. Was aber Haller meinte, ist auch heute noch wahr und wird wohl ewig wahr bleiben; denn in der Biologie giebt es wirklich Kern und Schale!

Die unendlich zahlreichen äusseren Erscheinungsformen belebter, gesunder und kranker Wesen und manches von dem inneren Getriebe derselben haben wir erkannt oder sind wir zu sehen oder sicher zu erschliessen im Stande — aber keinem Sterblichen

ist es bisher vergönnt gewesen, einen Einblick in das Wesen der Energie, resp. des formativen Reizes zu gewinnen, der aus dem befruchteten Ei das Hühnchen, aus dem Samenkorn den Roggenhalm schafft, die zwingende Nothwendigkeit zu erklären, die dazu führt, dass ein ermüdeter Mensch schläft, dass das Gehirn denkt, der Ureter sich bewegt, dass tausendstel Gramme Strychnin die denkbar grösste Muskelleistung veranlassen, Morphin den Schmerz, und die Digitalis das unruhige Pochen des Herzens verschwinden lässt.

Bis zu einer gewissen Grenze können wir erkennen, wie das Belebte ist, aber nicht warum es wird, wie es ist.

„Reiz“ ist das helfende Wort in der Erkenntniss Noth, und wir benutzen es zu der Erklärung, indem wir einmal aus einem Reiz die Erregung, und ein anderes Mal, wenn die Erscheinungsform dazu zwingt, die Lähmung, einmal Gewebsneubildung und ein anderes Mal Gewebszerfall daraus entstehen lassen.

Ueber diese Paradoxen helfen wir uns meistens dadurch hinweg, dass wir weniger die Qualität des Reizes — obschon auch diese in Frage kommt — als vielmehr die Abstufungen in der Reizstärke als entscheidend für deren endliche biologische Wirkung ansehen.

Wir lassen, weil eine grosse Zahl empirischer und experimenteller Erfahrungen uns die Unterlage hierfür geben, Erregung durch kleine, und Lähmung von Organfunctionen durch grosse Dosen zu Stande kommen, sind aber nicht im Stande, scharfe Begrenzungen in der erforderlichen Reizgrösse vorzunehmen, weil ausser der individuellen, sehr verschieden grossen Reizempfänglichkeit der einzelnen Organe und Systeme des thierischen Körpers sich einer solchen exacten Feststellung ein absolutes Hinderniss, nämlich die Verschiedenheit der Gattungs-, Art- und Varietätenempfindlichkeit gegen äusserliche und innerliche Einflüsse entgegenstellt.

Recht häufig sind wir aber auch in der Toxikologie in der Lage nachzuweisen, dass die Annahme der Erregungswirkung kleiner und Lähmungswirkung grosser Dosen von Giften Lücken oder Ergänzungen nöthig haben muss. Es kann eine Vergiftung, z. B. die chronische mit Arsenik, sich so abspielen, dass im Nervensystem Erregung eintritt, die sich durch Schmerzen kund giebt, darauf motorische Lähmung erfolgt, eventuell mit Erloschen sein der electrocutanen und Erhöhung der elektromuskulären Sensibilität. Mitten in der Arsenlähmung können nunmehr motorische Reizerscheinungen, z. B. als Flexionskrämpfe, athetosisartige Bewegungen oder Zittern vorkommen.

Es ist für das Auftreten und den Ablauf dieser Symptomen-
gruppen nicht erforderlich, dass stets ein neuer Zufluss

von Gift in den Organismus hinein stattfindet, da schon die acute Arsenikvergiftung, d. h. die einmalige Zuführung des Giftes, die Aufeinanderfolge von: Reizung, Lähmung und Reizung veranlassen kann. Bedenkt man, dass nach der Aufnahme von Gift gewöhnlich auch alsbald die Ausscheidung beginnt, der Körper sich der eingedrungenen Schädlichkeit durch alle Drüsen zu entledigen bestrebt ist und dieses Bestreben in mehr oder minder grossem Umfange auch bethätigt, solange er noch Gift in sich birgt, so wird die angeführte Reihenfolge der Vergiftungssymptome dadurch nur noch räthselhafter, wenn man sie nicht etwa — wozu hier keine zwingende Veranlassung vorliegt — aus dem Angreifen anderer Organe als derjenigen resultiren lassen will, von denen die Lähmung ausging.

Aus vielen anderen ähnlichen Beispielen, die noch gegeben werden könnten, geht hervor, dass, wenn wir auch verstandesmäässig nicht anders können, als Functionen unter dem Einflusse von Reizen entstehen und ablaufen zu lassen, wir doch unendlich weit davon entfernt sind, zu wissen, welche Veränderungen in den Geweben ein chemischer oder andersartiger Reiz hervorbringen muss, um in gesetzmässiger Weise eine der vielfältigen Erregungs- oder Lähmungsformen zu veranlassen, oder zu ahnen, warum die Aufeinanderfolge von Erregung und Lähmung, oder die umgekehrte, das Entstehen von Gewebsneubildung oder Gewebszerfall an demselben Organ unter dem Einfluss von chemisch-reactiven Körpern so abläuft, wie es meistens geschieht, nämlich wechselnd, scheinbar ohne Gesetz, und nicht wie es der theoretischen Construction nach geschehen müsste.

Mit den hier skizzirten Vorgängen in innigem Zusammenhange steht derjenige, der als Cumulativwirkung bezeichnet wird.

Die weiteren Auseinandersetzungen werden lehren, wie das Begreifen dieser Wirkung im Stande ist, manchen dunklen Punkt in der Arznei- und Giftwirkung aufzuklären.

Es wird nicht selten beobachtet, dass nach häufigerer Verabfolgung eines Medicamentes wohl anfangs die gewünschten Wirkungen, dann aber, entweder in langsamer Entwicklung oder plötzlich, Symptome entstehen, die als Giftwirkung aufgefasst werden müssen und meistens ihrem Wesen nach die entgegengesetzte der beabsichtigten darstellen. Auch die einmalige Einführung eines Heilkörpers kann gelegentlich derartiges veranlassen. Es geschieht dies gewöhnlich in der Form, dass unmittelbar an die erwartete Wirkung, oder nach einem verschieden langen Intervall, wie man sagt als Nachwirkung, sich körperliche Reactionen anschliessen, die wenn auch nicht immer gefährlich, so doch stets unangenehm sind. Wie Heilkörper können sich auch acut oder chronisch aufgenommene Gifte verhalten, die nicht selten noch eine geraume Zeit, nachdem ihre Zufuhr beendet ist, Kranksein bedingen.

Man erkennt sofort, dass diese hier abzuhandelnden Verhältnisse auch tief in diejenigen Vergiftungen eingreifen, die wir als Infectionskrankheiten bezeichnen. Als Beispiel brauchte nur die Dauerwirkung des syphilitischen Giftes angeführt zu werden, das seine Verheerungen noch Jahre lang nach den ersten von ihm veranlassten Symptomen auftreten lassen kann.

Der Begriff der cumulativen Wirkung, um den es sich hier handelt, ist selbstverständlich in seinem letzten Wesen nicht zu erkennen, da er den Begriff der Wirkung einschliesst. Immerhin lassen sich an der Hand von praktischen Erfahrungen, innerhalb der möglichen Grenzen des Erkennens, einige Anhaltspunkte für das Begreifen der hier in Frage kommenden, für jeden Zweig medicinischen Wissens fundamental wichtigen Verhältnisse gewinnen.

II. Die Analyse des Begriffes der cumulativen Wirkung.

Ich habe schon früher einmal versucht, den Begriff der „gehäuften Wirkung“ etwas exacter zu fassen, als es bis dahin geschehen war. Was damals in Umrissen gegeben worden ist, soll in dem Folgenden eingehender entwickelt werden.

Jede Endwirkung einer im thierischen Organismus reactionsfähigen Substanz setzt eine Cumulation von einzelnen, kleinen, ihr vorangegangenen Wirkungen voraus, ganz in ähnlicher Weise wie die genügende, endliche, mechanische Erweiterung des Muttermundes bei der Geburt nur durch viele kleine, aufeinander folgende Dehnungen zu Stande kommen kann. Bei gewissen Krankheiten ist das so ge-

nannte Incubationsstadium nichts anderes als das Cumulationsstadium kleiner Wirkungen eines metabolischen, d. h. eines Krankheitsgiftes.

Arzneiwirkungen entstehen in ähnlicher Weise. So vermag Morphin nur Schlaf zu erzeugen, nachdem die Summation vieler kleiner, die entsprechenden Gehirncentren treffender lähmender Impulse stattgefunden hat. Von der Resorptionsstelle aus strömt das Mittel an das Gehirn heran. In schnellem Angriff muss hier eine Wirkung ausgeübt werden, weil das eben herangelangte, morphinbeladene Blut wieder aus dem Gehirn abströmt. Dieser Vorgang wiederholt sich in unmittelbarer Aufeinanderfolge sehr oft, bis der feinere Lähmungsmechanismus der Ganglien sich in der nothwendigen Tiefe vollzogen hat. Nach einer gewissen Zeit sind die Ganglien von dem Banne des Morphins befreit und fungiren in ihrer gewohnten Weise.

So vollziehen sich in der Norm alle pharmakodynamischen Vorgänge. Die Voraussetzung für einen solchen Ablauf ist, wie leicht ersichtlich:

1. dass das zu beeinflussende Organ nicht mit einem Male von dem Medicament überschwemmt wird, dass z. B. nicht ein Uebermaass von Chloroform an das Gehirn gelangt, dies jäh lähmt, so dass die folgenden Mengen nur noch Gelegenheit haben, es zu tödten;

2. dass in einer gewissen Zeit eine Befreiung des beeinflussten Organs von dem eingeführten Mittel eintritt, oder bei fortgesetzter Anwendung desselben so viel regelmässig wieder ausgeschieden wird, dass eine Giftwirkung durch Ueberschwemmung nicht erfolgen kann;

3. dass die einmal durch das Arzneimittel eingeleitete Functionsänderung sich wieder zurückbilde.

Sehen wir von den Wirkungen der Fermente und Enzyme ab, die vermöge ihrer besonderen Eigenschaften nicht mit anderen medicamentösen Stoffen verglichen werden können, so ereignen sich auf Grund einer cumulativen Wirkung recht häufig Zufälle, die als Grundlage eine oder mehrere der angeführten drei Möglichkeiten haben.

Diese Möglichkeiten bauen sich aber auf verschiedenen biologischen Verhältnissen auf. Eine cumulative Wirkung kann zu Stande kommen mit und durch Anhäufung des wirksamen Stoffes am Wirkungsorte und ohne eine solche. Die weitere Ueberlegung führt dazu, folgende Eintheilung zu machen:

1. Chemische Cumulation. a) Die chemische, zeitlich feste Bindung der eingeführten Substanz mit Geweben, resp. Gewebssäften, mit denen eine Wahlverwandtschaft besteht.

- b) Die Haftung des aufgenommenen Stoffes an Geweben oder in Organsäften.

- c) Das mechanische Eindringen von Stoffen in Gewebe und deren Deponirung für eine gewisse Zeit.

- d) Das lange Verweilen des eingeführten Mittels im Körper durch besondere Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse.

2. Functionelle Cumulation. Die durch die aufeinanderfolgenden Wirkungsimpulse eingeleiteten Functionsänderungen bleiben bestehen oder, was das gewöhnlichere ist, wachsen noch an, auch ohne dass das wirksame Mittel noch an dem Wirkungsorte überhaupt oder in solchen Mengen vorhanden ist, die eine Erklärung für die auftretenden Cumulativerscheinungen abgeben könnten.

I. Die chemische Cumulation.

a) Die chemische Bindung.

Es kann kein Zweifel darüber herrschen, dass in letzter Reihe alle Arzneimittel-, resp. Giftwirkungen auf rein chemische oder physikalisch-chemische Vorgänge, z. B. die Aenderung der Molekularstruktur gewisser Gewebe zurückzuführen sind. Diese Annahme, die von jeher von allen denen getheilt worden ist, die über solche Fragen nachzudenken gewohnt sind, ist jetzt, verbrämt mit allerlei inhaltlosem Wortgeklänge, als neue Erkenntniss verkündet worden. Als wenn neue Wortbildungen allein neue Einsicht schüfen! Gerade in der Toxikologie versuchen sich so Viele, die da meinen, fundamentale Fragen derselben mit dem griechischen Lexikon in der Hand lösen zu können und toxikologische Aufklärungen zu geben, wenn sie z. B. einen zusammengesetzten Giftkörper in Hyper-, Meta-, Kata-, Epi- und andere Präpositionsgifte zerlegen.

Bindungen mit Körperbestandtheilen gehen viele Stoffe ein.

Die Bindung kann zur Bildung löslicher Producte führen, die von der Bildungsstätte fortshawembar sind (Wirkung des Chloroform, Aether, Bromäthyl, Schwefelkohlenstoff auf Mark- und Myelinstoffe) und an anderen Körperstellen wieder zerlegt werden, oder zur Bildung unlöslicher, am Bildungsorte verbleibender.

Manche Gifte, wie z. B. Metalle und Metalloide, können nur in gebundenem Zustande in die Blutbahn eintreten. Sie gehen mit Eiweiss und Eiweissderivaten Verbindungen ein, die zum grösseren Theil in Chloralkalien löslich sind. Als gelöste Albuminate kreisen sie eine Zeit lang im Körper. Es wäre nicht zu erklären, weswegen sie, wie viele es thun, übermässig lange im Körper verweilen und eventuell Störungen veranlassen, wenn man nicht die weitere Annahme als möglich zuliesse, dass die Dissociation sie irgendwo in den Organen in ihren ursprünglichen oder einen anderen reactionsfähigen Zustand übergehen lässt, oder das Gleiche durch rein chemische Vorgänge bewirkt wird. Damit wäre das scheinbare Paradoxon erklärt, dass ein in Körpersäften lösliches Metallalbuminat nicht schnell und ganz den Körper verlässt, und man hätte nicht nöthig, weiter auf besondere, in den physikalischen Eigenschaften der Substanz selbst liegende Schwierigkeiten der Ausscheidung zurückzugreifen.

Bis zu einer gewissen Grenze braucht die chemische Giftbindung keine Functionsstörungen zu veranlassen. Erst wenn durch Cumulation eine bestimmte Toleranzschwelle überschritten ist, erscheinen Vergiftungssymptome, die ihren Grund haben können in: Zellreizung, Zelllähmung oder Zelltod.

Gewissermaassen ein Paradigma für diese Verhältnisse bildet das in den Körper eingeführte Quecksilber. Es ist hier nicht der Ort, auf die genugsam bekannte Symptomatologie der allgemeinen Quecksilber-Cumulativwirkungen, oder der örtlichen, die nach subcutaner Einspritzung von fein vertheiltem metallischem Quecksilber oder von unlöslichen Quecksilberverbindungen zu Stande kommen, oder auf analoge, sehr oft verkannte Wirkungen des Arsens, des Eisens, des Bleies u. a. m. einzugehen.

Sind diese durch die chemischen Eigenschaften ihrer Veranlasser noch erklärbar, so fehlt uns bei einigen Eiweissgiften jeder Anhalt, um ihre langdauernden, sich oft über viele Jahre erstreckenden Wirkungen zu verstehen. Und doch könnte das syphilitische Gift nicht so stören und zerstören, wenn es nicht nach seinem Eintritt in die Säftemasse irgendwo feste Bindungen mit Geweben einginge, um bei gelegentlichen Stoffwechseländerungen in diesen wieder löslich zu werden. Dadurch erhält es die Möglichkeit, zeitlich den Schauplatz seiner Thätigkeit zu ändern. Es findet in einem gewissen Zeitraume erkennbar weder Verbrauch, resp. Zerstörung statt, noch geht eine Veränderung des Giftes durch Ausscheidung vor sich. Wollte man nicht dem syphilitischen Gift Enzymwirkungen zuschreiben, oder es von niederen Pilzen oder Protozoen producirt ansehen — wozu bisher keine Veranlassung vorliegt —, so bleibt für die Erklärung seiner so merkwürdigen Wirkungen nur die chemische Cumulation übrig, die aus uns unbekannten Gründen eng regionär werden kann. Um eine functionelle Cumulation kann es sich nicht handeln, da die zeitweilige Recrudescenz syphilitischer Vergiftungssymptome an den verschiedensten Körperstellen und Geweben, auch solchen, die functionell nicht miteinander zusammenhängen, mit voller Sicherheit auf eine Anwesenheit des Giftes selbst im Körper schliessen lässt.

Manches andere Proteingift könnte hier noch angeführt werden, das sich analog verhält, einschliesslich derjenigen, die von den Eltern auf den Fötus übergehen und hier zeitweilig latente, zeitweilig sehr in die Erscheinung tretende Symptome erzeugen.

b) Die Haftung von Giften.

Mit Haftung will ich die Eigenschaft gewisser, meistens flüchtiger Stoffe bezeichnen, ohne erkennbare chemische Verbindungen mit Geweben einzugehen, an diesen, in Folge ihrer Unlöslichkeit in Wasser oder verdünnten Alkalien, wesentlich durch Eindringen in die Gewebsschichten als Dampf länger zu verweilen und zu wirken, als dies andere, chemisch ebenfalls schwer oder gar nicht reactive Stoffe thun. Es gehören unter anderen hierher: die ätherischen Oele, Terpene, Kampher, die sehr langsam in den Säftestrom aufgenommen werden und langsam, theils unverändert durch die Lungen, oder in mehr oder

minder verändertem Zustande, auch als gepaarte Verbindungen den Körper verlassen.

Das Haftvermögen an den Geweben ist an manchen von dieser Gruppe erzeugten Wirkungen ursächlich betheiligt. Es muss an Geweben innerhalb des Körpers so bestehen, wie es sich an der äusseren Haut kund giebt. In stetigem Wechsel des Aggregatzustandes dringt z. B. der Laurineen-Kampher in den Geweben bis zu seinen letzten Wirkungsorten vor. Als Dampf imprägnirt er für eine gewisse Zeit die Gewebe, und das Haftvermögen in diesen vergrössert sich beim Uebergang in den festen Zustand, der in einem gegebenen Augenblicke nach physikalischen Gesetzen sich vollziehen muss. Daher auch das gar nicht seltene Vorkommen abnormer Kampherwirkungen lähmungsartiger Natur seitens des Herzens und des Gehirns, die leider so oft verkannt werden und die als chemische Cumulativwirkungen anzusprechen sind.

Die Haftung bedingt, meiner Ansicht nach, auch zu einem nicht geringen Theile die lange anhaltende Wirkung der in Wasser unlöslichen Alkohole, z. B. des Amylalkohols. Benetzt man sich mit ihm die Hand, so muss man viel Wasser anwenden, um ihn von dieser abzuwaschen. Man begreift, dass das analoge Verhalten im Magen ein leicht nachweisbares langes Verweilen an und in den Magengeweben und das Hineingelangen in das Gehirn, abgesehen von der grösseren Verderblichkeit dieses Alkohols an sich, eine nachhaltigere Wirkung hervorrufen muss. Ganz ähnlich wird es sich mit parfümirtem, d. h. durch ätherische Oele in der Wirkung verstärktem Aethylalkohol verhalten.

c) Das mechanische Eindringen von Giften und deren Deponirung in Geweben.

Der Satz: „Corpora non agunt nisi soluta“ hat heute nicht mehr die uneingeschränkte Geltung wie zu der Zeit seiner Formulirung. Wir wissen, dass sehr kleine körperliche Gebilde in den Säftestrom eindringen und von diesem weiter getragen werden können. Ich habe Thiere mit Lycopodiumsporen gefüttert und Sporen im Harn nachweisen können. Aber nicht nur das Experiment wies die Möglichkeit des Transportes körperlicher Gebilde durch Lymphe und Blut nach, auch die Klinik hat in früherer Zeit mehr wie einmal unangenehme Symptome nach dem arzneilichen Gebrauch derartiger Stoffe beobachtet, deren Deutung sie aber nicht unternahm. So erschienen nach dem Einnehmen von Indigo Gelenkschwellungen, ebenso nach der in einer früheren Zeit beliebten Anwendung von Kohle. Ob die weissen Blutzellen allein die Träger solcher Fremdkörper darstellen, oder ob diese, was ich aus meinen Beobachtungen mit Ultramarin erschliesse, auch ohne solche Begleitung weite Wanderungen im Körper vornehmen können, ist für die hier vorliegende Frage: ob solche Stoffe durch ihre Cumulation an gewissen Körperstellen Schaden anzustiften vermögen, belanglos. Die Frage selbst muss aber bejaht werden. Lügen nicht auch andere Beweise vor, so würden schon allein die Staubinhalationskrankheiten hierfür ausreichen. Es ist aber sicher, dass alle chemisch und biologisch direkt nicht reactiven Farbstoffe durch ihre reichliche Einlagerung in functionell wichtige Körpertheile, z. B. in Gehirn und Rückenmark, oft recht schwere Störungen veranlassen können, die um so länger anhalten, je schwieriger die Ausscheidung sich gestaltet. Diese wird aber zum Theil von der Löslichkeit der Farbstoffe und deren Eindringungsvermögen in die Gewebe, zum Theil von deren mehr oder minder starken Beziehungen zu den Farbstoffen abhängen. Solche Beziehungen haben übrigens meiner Meinung nach keinen so grossen naturwissenschaftlichen Werth, dass man darauf irgend eine Charakteristik oder eine Eintheilung aufbauen kann — keinesfalls würde eine solche mehr Werth beanspruchen, als wenn man Menschen in Austern liebende und verabscheuende, ostreophile und ostreophobe, eintheilen wollte.

Es braucht eine mechanische Cumulativwirkung nicht immer nur direkt durch einen eingeführten Stoff zu Stande zu kommen. Auch durch Umsetzung mit gewissen Körperbestandtheilen können Einlagerungen zeitlich unlöslicher Stoffe entstehen, die unter Umständen schweren Schaden bedingen. Ich erinnere z. B. an die Einlagerungen von Schwefelwismuth, nach dem häufigeren Einnehmen von Magisterium Bismuti, die im ganzen Intestinaltractus sich bemerkbar machen und mit lange anhaltenden Functionsstörungen einhergehen können.

d) Das lange Verweilen des eingeführten Mittels im Körper durch besondere Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse.

Während bei den bisher abgehandelten Gruppen der Cumulation chemische, physikalisch-chemische oder rein physikalische Verhältnisse eine bedingende Rolle spielen, handelt es sich bei dieser Gruppe, soweit die Gründe in die Erscheinung treten, mehr um die biologischen Verhältnisse der Ueberführung der betreffenden Stoffe in die Blutbahn, oder deren Wiederausscheidung, oder deren langsamer Flächenwirkung. Eine jede neu eingeführte Dosis eines wirkungsfähigen Stoffes findet noch Reste der vorangegangenen im Blute, so dass durch Aufsummung einzelner, an sich nicht giftiger Mengen giftige entstehen. Der Zustand der Ausscheidungsorgane, sowie die endosmotischen Äquivalente der betreffenden Stoffe können an dem Zustandekommen einer solchen Giftwirkung theilhaftig sein.

Führt man eine drastische Dosis Podophyllin ein, so erfolgt die Wirkung in der Regel nach 7—8 Stunden. Wartet man diese Zeit nicht ab, sondern giebt innerhalb derselben eine zweite Dosis, so tritt eine Cumulation der Wirkung ein, die selbst Blutungen der Darmschleimhaut veranlassen kann. Hier handelt es sich um eine Flächen- oder Contactwirkung, für die nur ein Eindringen des Mittels in und durch die Epithelschicht erforderlich ist.

Schlimmer liegen die Verhältnisse bei Stoffen, die, um zu wirken, in den Kreislauf eintreten müssen. Jodoform, das in grossen Mengen auf Wunden gebracht wird, geht vermöge seiner schweren Löslichkeit nur relativ langsam in den Kreislauf über, langsam vollziehen sich seine entfernten Wirkungen, und nur langsam die Ausscheidung. So kann es nicht Wunder nehmen, dass in einem gegebenen Augenblicke Summationswirkungen zu Tage treten, die das Individuum eventuell für lange Zeit schwer krank machen oder tödten.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Digitalis und ihr pharmakodynamisch verwandten Stoffen. Erst mehrere Stunden nach dem Einnehmen erscheinen die ersten Wirkungen seitens des Herzens. Diese durch eine Dosis bedingten Functionsänderungen halten viele Stunden an. Verschiedenheiten bezüglich der Wirkungsdauer müssen natürlich vorhanden sein, je nach der Schwere der Erkrankung, gegen die das Mittel gebraucht wird, und der individuellen Empfindlichkeit des Herzens. Aber gerade die lange Dauer der Wirkung legt es dem denkenden Arzte nahe, die so oft eingeleitete unsinnige Therapie zu meiden, die Digitalis stündlich oder zweistündlich zu verabfolgen. Hier deckt sich die Cumulativwirkung mit einem vollen Umschlag der gewünschten Wirkung in ihr Gegentheil, nämlich eine Herzlähmung. Nicht wenige Menschen fielen und fielen vorzeitig einer solchen Digitalisanwendung zum Opfer.

Auf derselben Grundlage bauen sich jene Störungen auf, die man nach längerem Gebrauch des schwer löslichen und schwer resorbirbaren Sulfonal und anderer Diäthylsulfone auftreten sieht.

Wenn die Ausscheidungsorgane, die einen bestimmten, im Körper befindlichen fremden Stoff entfernen sollen, nur unzureichend oder gar nicht fungiren, dann kann es zu verhängnisvollen Cumulativwirkungen kommen. So können z. B. Bleikugeln, die viele Jahre irgendwo in einem Gewebe steckten und wahrscheinlich Jahre lang regelmässig Blei abgegeben und durch die Nieren, oder sonstwohin, haben ausscheiden lassen, ohne sonst ihren Träger sonderlich zu belästigen, unter gewissen Ausscheidungsstörungen Vergiftung veranlassen.¹⁾

2. Die functionelle Cumulation.

Die functionelle Cumulation setzt nicht das Vorhandensein des Arzneimittels in dem angegriffenen Organe voraus. In den typischsten Fällen dieser Art ist das Fehlen desselben sogar nachzuweisen. Es handelt sich hier um einen Mangel an Regulation einer einmal eingeleiteten Functionsänderung, die sich gewöhnlich bei längerem Bestehen noch vertieft und sich auch wohl räumlich, z. B. im Gehirn und Rückenmark, ausdehnt. Sichere Gründe für eine solche Cumulativwirkung anzugeben, ist schwer. Dieselben Verhältnisse, die bei gewissen Krankheiten ein Chronischwerden veranlassen, walten auch hier ob, und nicht als die belangloseste die Individualität.

Philoktet wird auf Lemnos von einer giftigen Schlange in den Fuss gebissen. Die Wunde wird brandig und so übelriechend, dass man den Kranken nothgedrungen auf der Insel belassen muss. Bis zum zehnten Jahre des trojanischen Krieges bleibt er dort, und Sophokles lässt ihn um diese Zeit anrufen:

„ ἡ δ' ἐμὴ νόσος
„ αἰεὶ τεθνήλη κατὰ μέζον ἔρχεται“

„ doch mein Leiden ist
„ In vollem Wachsthum, und gewinnt stets neue Kraft.“

Lessing hat gelegentlich, in Unkenntniss der Möglichkeit eines solchen Zustandes gemeint aussprechen zu können: „Ein natürliches Gift, das neun Jahre wirkt, ohne zu tödten, ist noch dazu weit unwahrscheinlicher, als alle das fabelhaft Wunderbare, womit es der Grieche (Sophokles) ausgerüstet hat.“ Ich halte solche Folgen eines Schlangenbisses für sehr möglich, da man ja sogar einen Fall von Schlangenbiss kennt, in dem 28 Jahre lang zur Jahreszeit der Verletzung ein lokaler, sechs Monate anhaltender Pemphigus mit schweren Allgemeinerscheinungen auftrat, und es weitere Fälle giebt, bei denen Flexionskrämpfe und andere Symptome jahrelang erschienen.

Eine Atropinmydriasis oder die Cornealanästhesie nach Cocaïn oder Erythrophylacin kann unter Umständen intensiver sein und ein Vielfaches der Zeit bestehen, die sie sonst nach Anwendung dieser Mittel andauern würden.

Während hier rein örtlich cumulative Wirkungen als eine Fortsetzung der primären, gewünschten entstehen, giebt es eine Fülle anderer Arzneimittel und Gifte, die, nachdem sie längst den Körper verlassen haben, doch noch dadurch indirekt weiter wirken, dass die durch sie primär gesetzten, rein functionellen oder histologischen Veränderungen sich in einer ganz anderen Art, bisweilen vielleicht unter dem Einflusse gewisser vom kranken Körper erzeugter, metabolischer Gifte, weiter entwickeln.

Gemeinhin bezeichnet man solche Wirkungen als Nachwirkungen. Sie sind echte functionelle Cumulationen.

Die Verhältnisse liegen hier auf pharmakodynamischem Gebiete genau so wie auf klinischem. Ein Alpinist, der von einer sehr anstrengenden Hochgebirgstour heimkehrt, könnte meinen, dass durch eine entsprechende Ruhe jedesmal die starke Inanspruchnahme der Leistungsfähigkeit seiner Körpermuskeln und seines Herzens wieder ausgeglichen wird. Demgegenüber lehrt die Erfahrung genugsam, dass nicht wenige derjenigen, die den Herzmuskel für eine gewisse Zeit auf die höchste Arbeitsleistung einstellen und damit in ihm degenerative Vorgänge in Folge von gewaltsamen Stoffwechseländerungen hervorrufen, eine mehr oder minder lange latente Weiterentwicklung der eingeleiteten pathologischen Veränderungen veranlassen. Die Causalität solcher Leiden kann dann nicht bezweifelt werden.

Es genügt für die Pharmakodynamik, auf einige Thatfachen hinzuweisen, von denen ich viele in meinem Handbuche der „Nebenwirkungen der Arzneimittel“ behandelt habe.

Es ist bekannt genug, dass nach dem Ueberstehen einer Inhalationsanästhesie durch Chloroform, Aether etc. gemeinhin, soweit dies feststellbar ist, eine Restitution erfolgt. Es giebt aber Fälle, in denen ein solcher, tief in die Oekonomie nicht nur des Gehirns, sondern auch des Gesamtorganismus eingreifender Vorgang nicht von einer Regulation gefolgt ist und entweder nach Tagen oder Wochen den Tod, oder ein noch nach Monaten oder Jahren sichtbar werdendes Kranksein veranlasst. Hier ist ein Vorhandensein des krankmachenden Mittels in den erkrankten Organen nach so langer Zeit absolut anzuschliessen. Theoretisch und nach Thierexperimenten wächst die Möglichkeit solcher Folgen mit der Zahl der in gewissen Zeiträumen vorgenommenen Narkotisirungen. Es ist bemerkenswerth, weil kaum bekannt, dass solche Cumulativwirkungen des Chloroforms schon drei Jahre nach seiner ersten Anwendung beschrieben wurden.

Es giebt Gifte, die acut eine Erkrankung des Blutes mit ihren Consequenzen veranlassen, aber nachdem sie längst aus dem Körper ausgeschieden worden sind, Zustände zur Weiterentwicklung bringen, die einer lange bestehen bleibenden perniciosösen Anämie gleichen.

Am besten lehren eine solche functionelle Cumulation jene gelegentlich vorkommenden Folgen einer Kohlenoxydvergiftung kennen, die u. a. in schweren materiellen Veränderungen im Gehirn bestehen. Die durch eine Kohlenoxydvergiftung bedingten

¹⁾ E. Küster und L. Lewin, Langenbeck's Archiv Bd. XLIII, Jubiläumshft.

Stoffwechselstörungen, die nach der längst vollzogenen Ausscheidung des Giftes so bizarre Formen wie: Diabetes, Haemoptoë, käsige Pneumonie, Decubitus, Hautausschläge etc. annehmen können, gewinnen schliesslich sogar erst nach vielen Monaten im Gehirn eine Ausdehnung, wie sie kaum nach anderen Giften beobachtet werden. Es können hier entstehen: Blutaustritte auf die Hirnhäute, Capillarpoplexien des Gehirns, Erweichungsheerde, Atrophie der Ganglien u. a. m. — also Veränderungen, die ohne Kenntniss der Aetiologie als Erkrankungen sui generis und nicht als Vergiftungen gedeutet werden würden. Wer aber trotz dieser Kenntniss z. B. zu Ungunsten eines in seinem Berufe so geschädigten Arbeiters den direkten Zusammenhang leugnet, der vergeht sich gegen die Wissenschaft, die diese Dinge längst festgelegt hat, die auch lehrt, dass Arbeiter in mit Schwefelkohlenstoff arbeitenden Betrieben noch lange nach dem Vermeiden jeder Berührung mit dem Mittel, und nachdem dieses längst den Körper verlassen hat, an mannigfachen Störungen im peripherischen und centralen Nervensystem leiden können, und die es genugsam dargethan hat, dass noch Jahr und Tag, nachdem der mit Mutterkorn vergiftete Mensch das letzte Gramm davon aufgenommen und ausgeschieden hat, Rückenmarksstörungen auftreten können, die sich symptomatologisch und pathologisch-anatomisch nur wenig von einer Tabes aus unbekannten Ursachen zu unterscheiden brauchen.

So sollen die vorstehenden Auseinandersetzungen ausser der Festlegung des Begriffes der Cumulation durch Parallelisirung auch das begründen helfen, was ich mehrfach ausgesprochen habe, dass alles uns dazu drängt, spontan, d. h. aus inneren Ursachen entstehende Krankheiten als Vergiftungen anzusehen.