XIII.

Aus dem pharmakolog. Institut in Zürich.

Ueber die Ursache der Angewöhnung an Arsenik.

Von
M. Cloetta.

Seitdem unter der Ägide der Serum- und Immunitätsforschung die Frage der Angewöhnung an Medikamente wieder ein besonderes Interesse gewonnen hat, haben auch in den letzten Jahren mehrfache Versuche zur Klärung dieser Frage stattgefunden, wobei speziell das Morphin und der Arsenik als Objekte gewählt wurden, weil ja mit diesen beiden Stoffen nach den bisher vorliegenden praktischen Beobachtungen sich wirklich ein hoher Grad von Angewöhnung erzielen läßt. Während die Verhältnisse beim Morphin von Faust¹⁾ und mir²⁾ erörtert und klar gelegt worden sind und über einen in dieser Kategorie gehörenden Stoff, das Coffein, nächstens berichtet werden soll, möchte ich im folgenden die Bedingungen mitteilen, unter denen es zur Angewöhnung an Arsenik kommen kann.

Die Arsen-Literatur, so groß sie ist, kann nur mit Vorsicht benutzt werden, da einesteils über die Höhe der Dosen ungenaue Angaben vorliegen, andernteils es sich um beinahe phantastische Berichte handelt. Das Wesentliche aus derselben findet sich bei Hausmann³⁾, welcher auch einige Versuche über Angewöhnung ausgeführt hat.

Aus dem vorliegenden Material scheint in der Hauptsache hervorzugehen, daß 1) die Angewöhnung bei Menschen — es kommen namentlich die bekannten Fälle aus Steiermark in Betracht — sich nur auf die arsenige Säure in Substanz bezieht, und daß 2) die höchsten Dosen doch nicht so enorm gewesen sind. Wenn man berücksichtigt, daß Vergiftungen mit Mengen von 0,5 g überstanden

1) Faust, dieses Archiv Bd. XLIV.

2) Cloetta, „ „ „ L.

3) Hausmann, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 52.

wurden, so ist doch die ungestrafte Zufuhr von einem halben Gramm noch nicht der Ausdruck einer so hoch gehenden Immunität wie sie beim Morphin oder bei Toxinen erreicht werden kann. Immerhin ist aber hierbei zu berücksichtigen, daß es sich bei den beobachteten Arsenessern um die tägliche Zufuhr solcher Gaben handelte, was natürlich eine ganz andre Bedeutung hat als das Überstehen einer einmaligen, selbst sehr großen Dosis.

Tatsächlich muß also doch zugegeben werden, daß bei den Arsenessern ein erheblicher Grad von Giftfestigkeit vorzuliegen scheint, deren Ursachen nachzugehen ich mir als Aufgabe gestellt.

Hausmann hat bei seinen Untersuchungen als Versuchstier das Huhn gewählt, das schon von Natur aus wenig empfindlich für Arsenik ist. — Ich habe mich absichtlich an empfindliche Tiere, d. h. Kaninchen und Hunde gehalten, denn auch beim Menschen besteht im allgemeinen eine hohe Empfindlichkeit für Arsen und hat gerade deshalb die Angewöhnung bei ihm ja ein besonderes Interesse.

Im allgemeinen sind die experimentellen Resultate früherer Forscher bei diesen Tieren nicht glänzend gewesen. Tanger und Flaudin¹⁾ geben an, daß ein Hund nach 9 monatlicher Behandlung 0,9 g As_2O_3 in Pulverform ertrug. Hausmann brachte einen Hund bis zu einer Toleranz von 0,02 g pro Kilo; bei 0,025 g erkrankte das Tier schwer.

Bei Kaninchen soll nach Busscher²⁾ 0,025 g pro Kilo in Substanz rasch und sicher töten; bei Hunden 0,3—0,4 g. Damit stimmen die Ergebnisse von G. Brouardel³⁾, der für Kaninchen folgende letale Dosen aufstellte:

Intravenös 0,7 mg, subkutan 1 mg, intern 2—3 mg per 100 g Gewicht. Nicht übereinstimmend damit findet Rouyer⁴⁾, daß 3 mg per Kilo regelmässig den Tod in 8 Stunden herbeiführen.

In eingehender Weise hat sich auch Besredka⁵⁾ mit dieser Sache beschäftigt. Als Schüler Metschnikoffs ist er allerdings zu einer ganz neuen Auffassung der Immunität gelangt, unter Herbeiziehung der Leukocyten als erklärendes Moment. Auch er konnte feststellen, daß bei subkutaner Injektion eine erhebliche Gewöhnung

1) Cit. n. Hausmann.

2) Busscher, Arch. int. de pharmacod. et de thérapie, Bd. X.

3) G. Brouardel, Étude sur l'arsenicisme, Thèse de Paris. 1897.

4) Rouyer, Essai sur les doses toxiques et les contre poisons de quelques composés arsineaux. Thèse de Nancy. 1875.

5) Besredka, Ann. de l'institut Pasteur. 1899.

nicht eintritt, wenn man die Injektionen jeden Tag einmal in ganzer Dosis macht und nur wenn man zur Zeit der entwickelten Leukocytose, bedingt durch eine kleine Dosis, eine 2., 3. und 4 Injektion ausführte, so ertrug das Tier die Dosis, die es sonst nicht ertragen hätte. Es zeigte sich bei intraperitonealer Injektion eine starke lokale Leukocyten-Ansammlung und die Leukocyten waren mit Arsenik beladen, den sie dann auf irgend eine Weise wahrscheinlich unschädlich machen und durch die Nieren zur Ausscheidung bringen. Es würde sich daher bei dieser Angewöhnung um einen besondern Zustand der chemotaktischen Empfindlichkeit des Körpers handeln und die Leukocyten könnten so die Aufgabe, den Körper vor der Vergiftung zu schützen, erfüllen.

Nun hat allerdings Morishima ¹⁾ die Befunde von Besredka nicht anerkannt, weil jener eine nicht sicher tödliche Dosis angewandt habe. Es wurden die Versuche Besredkas aber durch Metschnikoff aufrecht erhalten.

Für unser eigentliches Thema, die Erklärung der Verhältnisse bei den Arsenikessern, kommen die Besredka'schen Versuche sowieso zunächst nicht in Betracht, weil die Zufuhr bei diesen Leuten ja stets per os erfolgte und bis jetzt eine Leukocytose nach dieser Anwendungsweise nicht beobachtet wurde und auch nicht wahrscheinlich ist.

Meine eigenen Versuche habe ich in der Weise begonnen, daß ich Kaninchen und Hunde durch langsam steigende Gaben von gelöstem Arsenik giffest zu machen suchte. Es zeigte sich zunächst eine ganz bedeutende Empfindlichkeit der Tiere. Mengen von 1 mg riefen sowohl bei Hund wie Kaninchen recht starke Darmstörungen hervor und habe ich deshalb mit Bruchteilen von Milligramm beginnen müssen. Es ist so im Verlaufe von einigen Monaten regelmässig gelungen eine leichte Angewöhnung zu erzielen, doch bin ich auch bei Kaninchen durchschnittlich nicht weiter als 30 — 38 mg pro die gekommen. Die Darreichung geschah immer in Form von Trinkwasser. Um den Tieren Durst zu machen, erhielten sie sonst nur Hafer- und Maisfütterung. Es scheiterte dann aber die weitere Steigerung der Zufuhr nicht an den Giftwirkungen, sondern an der Verweigerung der Annahme durch die Tiere. So wie der As_2O_3 -Gehalt im Wasser wieder etwas herabgesetzt wurde, saufen sie das Wasser wieder regelmässig aus. Daß aber die Gift-

1) Morishima, Arch. int. de pharmacodyn. et de thérapie. Bd. VII.

festigkeit keine erhebliche gewesen sein kann, geht z. B. aus folgendem Versuche hervor:

Kaninchen seit 13 Monaten mit As_2O_3 gefüttert, mit 0,3 mg beginnend, war bis 34 mg pro die gelangt; jede weitere Steigerung war unmöglich. Es wurden dem Tier nun abends und morgens je 18 mg As_2O_3 mit der Schlundsonde gelöst eingegeben. Am Abend des 3. Tages starb das Tier. Das Gewicht hatte anfangs 1800 g betragen und war auf 2300 g gestiegen.

Nun ist ja sicher in diesem Falle eine Immunisierung erzielt worden, weil normale Tiere von ca. 2 Kilo Gewicht 3 Tage hintereinander nicht einmal 20 mg As_2O_3 , täglich verabreicht, ertragen, aber sie ist doch nicht so bedeutend, daß sie mit den Arsenikessern direkt verglichen werden kann, und namentlich ist hier das Tier gegen jede Steigerung empfindlich geblieben. Ähnlich verlief noch ein zweiter Fall.

Mehr Material zu gewinnen war sehr schwierig, weil eine Reihe von Tieren während der Immunisierung zugrunde ging und für die Versuchstiere stets ganz isolierte Stallungen eingerichtet werden mußten. Auch bei den Versuchen mit Hunden hatten wir anfangs Schwierigkeiten, indem die Tiere mehrfach an Darmstörungen eingingen. Es gelang aber auch hier bei Verwendung der Lösung nicht, die Tiere über einen gewissen Grad hinaus, ca. 25—35 mg As_2O_3 pro die, zu immunisieren, indem auch sie wie die Kaninchen die Weiteraufnahme verweigerten, und man gelangte somit auch bei diesen Tieren nur zu einer sehr bedingten Immunität. Bei der auf diese Art erzielten Immunität fällt nun von vornherein gegenüber der durch Morphin bedingten, abgesehen von dem geringeren Grade derselben, auf, daß ein Bedürfnis nach Steigerung der Dosen vollkommen fehlt, sowie auch der Umstand, daß plötzliches Aussetzen der Zufuhr keine Abstinenzerscheinungen hervorrief.

Bis dahin also war noch keine Erklärung für das Ertragen der bekannten hohen Arsendosen gewonnen worden. Zwei Beobachtungen aber ermöglichten die Anbahnung der richtigen Versuchsanordnung:

Ein Patient, mit *lichen ruber planus* hat längere Zeit von seinem Arzte As_2O_3 in Substanz als Pillen bekommen und war bei einer täglichen Dosis von 28 mg angelangt. Da die Wirkung eine ungenügende war, wurde ein Versuch mit Injektion gemacht und hierfür ein Drittel der Menge = 10 mg verwendet. Das Resultat war eine Arsenvergiftung, von der sich Patient übrigens rasch erholte

und die lediglich den Vorteil hatte, daß ich von der Sache Kenntnis erhielt. — Ich machte daraufhin folgendes Experiment:

Ein Kaninchen, das seit 8 Monaten mit As_2O_3 in Lösung immunisiert war, zuletzt täglich 38 mg intern erhielt und dieses Quantum auch regelmässig zu sich nahm, bekommt an Stelle dieser Art der Zufuhr einmal versuchsweise eine Injektion. Um die Wirkung nicht zu stark und rasch auftreten zu lassen, wurden am Abend 16 mg eingespritzt und am folgenden Morgen nochmals 14 mg, in toto also 8 mg weniger in 24 Stunden als das Tier mit seiner Nahrung gewöhnlich aufnahm. 20 Stunden nach der zweiten Injektion starb das Tier.

Wir stehen also vor der Tatsache, daß die Angewöhnung bei innerer Darreichung von As_2O_3 nicht schützt gegen eine, auch ziemlich geringere Dosis bei subkutaner Injektion. — Das legte mir natürlich den Gedanken nahe: es möchte die Arsen-Immunität vielleicht eine lokale sein, in dem Sinne, daß das Gift bei interner Anwendung im Darne entweder in eine ungiftige Verbindung verwandelt, oder überhaupt nicht mehr resorbiert würde. Es wurden deshalb analytische Versuche über Ausscheidungen des Arsens im Harn und Kot ausgeführt, fussend auf der Annahme, daß der im Körper kreisende Arsen in überwiegender Menge durch die Nieren zur Ausscheidung komme.

Methode.

Bei der Analyse folgte ich im ganzen den Angaben von E. Ludwig. Der Urin wurde zu Syrup eingedampft, der Kot zerrieben, die Organe zermahlen, und dann mit konzentrierter Salzsäure versetzt, in einen Ballon gebracht, der ein eingeschliffenes, weites, 2 Meter langes Steigrohr hatte. Es wurde bis zur völligen Lösung der Masse gekocht und dann in kleinen Partien K_2ClO_3 eingetragen, bis die schwarze Masse hellgelb geworden; dann wurde vom Ungelösten nach Verdünnung mit Wasser abfiltriert und H_2S durch das Filtrat geleitet, der Niederschlag mit H_2S -haltigem Wasser gewaschen, in verdünntem Ammoniak gelöst und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit HNO_3 behandelt, mit Wasser verdünnt und mit Soda neutralisiert, hierauf zur Trockne eingedampft. In kleinen Portionen wird diese Masse in geschmolzenen Salpeter eingetragen und aus dieser Schmelze dann das Arsen mit ammoniakalischer Magnesialösung gefällt, nachdem vorher durch HCl die Kohlensäure und salpetrige Säure unter Erwärmen entfernt worden waren.

Probeversuch. 0,1 g reine As_2O_3 zu 500 ccm Harn gelöst zugesetzt, ergeben 0,179 g arsensaure Ammoniak-Magnesia = 0,0983 As_2O_3 .

Kaninchen, seit 10 Monaten mit As_2O_3 immunisiert, zuletzt tägliche Aufnahme von 33 mg. Es werden morgens und abends mit der Schlundsonde je 14 mg As_2O_3 3 Tage lang eingeführt. Der Urin dieser 3 Tage, sowie des 4. Tages wird gesammelt und analysiert.

Gefunden 7 mg = 1,7 mg pro die; im Kot von einem Tage wurden gefunden 19 mg.

Es wäre ja nun denkbar, daß die gewöhnliche Ausscheidung durch die Nieren bei der chronischen Zufuhr sich ändert und vielleicht ersetzt wird durch eine Ausscheidung in den Darm, sodaß man dann das bereits durch den Körper gegangene Arsen wieder in den Fäzes findet, wie es ja auch beim Eisen der Fall ist. Damit stimmt nun aber schlecht, daß die Giftfestigkeit dieser Tiere gegen Injektionen nicht eine größere ist, und ferner spricht gegen diese Annahme das Ergebnis der Organ-Analyse. Wenn wirklich die gesamte Arsenmenge (33 mg) täglich resorbiert worden wäre, so müßte es sicher doch zu einer erheblichen Arsen-Anreicherung im Körper gekommen sein und es müßte auch die Leber, wenn das Tier während der Verdauung der Arsen-Mahlzeit getötet wird, einen erheblichen Arsengehalt aufweisen. Es wurde daher das betreffende Kaninchen durch Schlag getötet, die Leber entnommen und analysiert. Bei der Sektion des Tieres zeigten die Organe gar keine Veränderung, die Leber war von normaler Farbe, das Herz sehr kräftig, die Nieren in Ordnung und nur das perirenale Fett außerordentlich stark entwickelt.

In der Leber wurden gefunden 25 mg As_2O_3 .

Es erscheint somit nach diesem Befunde als ausgeschlossen, daß größere Mengen Arsenik resorbiert waren, denn bei den hohen Tagesdosen hätte undedingt eine Anreicherung stattfinden müssen.

Am schönsten ließ sich aber der Verlauf der Angewöhnung bei einem Hunde verfolgen, den ich schließlich zu einem so hohen Grade der Angewöhnung brachte, wie er bis jetzt überhaupt noch nicht beobachtet wurde.

Ein 7 Kilo schwerer Foxterrier erhielt anfänglich 0,5 mg As_2O_3 in Lösung, da er bei 2 mg bereits mit starkem Durchfall reagiert hatte. Langsam konnten dann die Dosen gesteigert werden, sodaß er bei völligem Wohlbefinden nach 11 Monaten eine tägliche Zufuhr von 25 mg gut ertrug. Es wurde nun die Arsenzufuhr 2 Tage aus-

gesetzt, was der Hund ganz gut ertrug, ohne die geringsten Abstinenzerscheinungen zu zeigen und dann erhält er innerhalb 5 Tagen 125 mg gelöster arseniger Säure mit dem Futter zugeführt. Der Urin dieser 5 + 1 Tag wird analysiert, gefunden : $0,0248 \text{ As}_2\text{O}_3 = 4,1 \text{ mg pro Tag}$. Auch bei diesem Tier zeigte sich die Eigentümlichkeit, daß eine weitere Zufuhr von As_2O_3 in Lösung an dem Widerwillen des Hundes scheiterte. Ich war daher genötigt, dem Tier den Arsenik in Form des reinen krystallinischen Pulvers in Fleisch eingerollt zu verabreichen und die weitere Zufuhr gelang so sehr gut. Während man nun aber bei Zufuhr der Lösung uur sehr vorsichtig mit den Dosen hatte steigen können, war dies jetzt nicht mehr der Fall.

Am 10. Februar wurde mit 30 mg in Substanz begonnen, am 5. März ertrug der Hund bereits 100 mg. Nachdem er nun während 8 Tagen stets diese Menge zu sich genommen hatte, wurde eine Analyse vom Kot und Harn ausgeführt und zwar wurde der Versuch auf 3 Tage ausgedehnt, um die kleinen Tages-Schwankungen zu verringern. Im Urin der 3 Tage wurde gefunden : $0,0070 \text{ As}_2\text{O}_3 = 2,3 \text{ mg pro die}$, im Kot der 3 Tage $0,338 \text{ As}_2\text{O}_3 = 112 \text{ mg pro die}$. — Dieser Befund ist nun nach zwei Richtungen hin interessant:

1. zeigt er übereinstimmend mit dem vorigen Versuche, daß die Ausscheidung durch die Nieren eine sehr geringe und dagegen die Ausfuhr im Kot eine sehr hohe ist, sodaß sie sich mit der Einfuhr deckt.

2. aber ist beachtenswert, daß trotz der Steigerung der Dosen von 25 auf 100 mg die Ausscheidung im Urin nicht prozentualiter angestiegen, sondern zurückgegangen ist. Es würde dieser letztere Umstand als Beleg dienen können für meine Vermutung, daß die Angewöhnung eine lokale sei und es würde dies darauf hindeuten, daß mit der Steigerung der Dosen die lokale Immunität anwächst und dadurch der Organismus vor der Intoxikation bewahrt bleibt. Dieses Verhalten zeigte sich noch mehrfach bei weiterer Beobachtung, indem beim raschen Steigen der Arsendosen vorübergehend wohl eine größere Ausscheidung im Urin eintrat, ein Verweilen aber auf diesen Dosen während einiger Zeit die resorbierten Mengen bald wieder absinken ließ.

Bis zum 10. Oktober war der Hund bereits auf 500 mg pro die angelangt. Die Untersuchung des während 3 Tagen gesammelten Urins ergab $0,058 \text{ g As}_2\text{O}_3 = 19,3 \text{ mg pro die}$. Bis zum 10. Dezember bekommt der Hund nun täglich dieselbe Dosis von 500 mg

und es wird daraufhin wiederum eine Analyse des während 3 Tage gesammelten Urins ausgeführt. Gefunden: 0,029 g = 9,7 mg pro die.

Am 10. Mai des folgenden Jahres war die tägliche Dosis auf 800 mg gestiegen und es wurde auch jetzt, nachdem der Hund einige Tage auf dieser Dosis verharret, wiederum der Urin von 3 Tagen untersucht. Gefunden: 0,0265 g As_2O_3 = 8,8 mg pro die. Voraussichtlich wäre bei längerem Verweilen auf dieser Dosis die resorbierte Menge noch weiter zurückgegangen.

Auf Grund der vorliegenden Befunde glaubte ich nun bei diesem Tier eine so große Immunität erreicht zu haben, daß die Dosen wohl unbedenklich und rasch gesteigert werden könnten. Es wurden deshalb 1500 mg arsenige Säure in eine Servelatwurst verpackt und dem Hunde verabreicht. Es bedeutet dies also eine plötzliche Steigerung von 700 mg, was aber das Tier ohne jede Störung ertrug, auch bei fortgesetzter Darreichung in den folgenden Tagen. Nachdem der Hund diese Dosis 10 Tage lang ertragen, steigerte ich wiederum ganz unvermittelt die Dosis um 1000 mg, sodaß der Hund nun 2,5 g, auf einmal erhielt. Auch diese Dosis wurde nun 10 Tage lang ohne Störung genommen und wurde jetzt nochmals der Urin von 3 Tagen gesammelt und analysiert. Gefunden: 0,0187 g As_2O_3 = 6,2 mg pro die. — Der Hund hatte in den einunddreiviertel Jahren um 1 Kilo zugenommen, wog also jetzt 8 Kilogramm und bekam somit zuletzt 0,414 g As_2O_3 pro Kilogramm Körpergewicht; auf einen Steiermärker von 80 Kilogramm Gewicht übertragen, würde dies eine tägliche Dosis von 25 g As_2O_3 ausmachen. — Mein Hund darf also wohl den Anspruch erheben, den Weltrekord für das Arsenikessen geleistet zu haben. Es hätte auch zweifelsohne diese Dosis noch weiter bedeutend gesteigert werden können, doch hatte ein solches Vorgehen kein besonderes Interesse mehr.

Um allen Zweifeln gegen die Auffassung über die Art dieser Immunität zu begegnen, blieb nun noch übrig den Beweis dafür zu erbringen, daß das Tier wirklich nicht giftfest gegen resorbierten Arsenik sei.

Zunächst wurde daher die letale Dosis für den Hund bei subkutaner Injektion festgestellt.

Ein Hund von 9 Kilogramm erhält 20 mg As_2O_3 subkutan: schwere Vergiftung, Erholung nach 3 Tagen. Hund von 8,5 Kilogramm erhält 40 mg As_2O_3 subkutan: letale Vergiftung in 12 Stunden mit charakteristischen Erscheinungen.

Ich entschloß mich nun, mein immunisiertes Tier dem Beweis

zum Opfer zu bringen. Am 20. Juni hatte der Hund noch 2,5 g As_2O_3 intern erhalten, am 21. morgens bekam er 40 mg, also den 62. Teil der gewöhnlichen Tagesdosis subkutan. Nach 5 Stunden ist das Tier bereits tot. Der Dickdarm zeigt gegen den Dünndarm scharf abgegrenzt eine ausgesprochene akute Arsenik-Colitis. Es ist diese starke Erkrankung des Colons offenbar bedingt durch partielle Ausscheidung des Arsens in der Schleimhaut und spricht also auch dieser Befund auf das deutlichste gegen eine irgend erhebliche Resorption der früheren Dosen mit Ausscheidung auf diesem Weg. Der Dünndarm war ohne Besonderheit. Außerdem wurden von dem Tier noch untersucht Leber und Hirn, gefunden in der Leber 32 mg As_2O_3 , im Hirn 23 mg. Auch diese geringen Mengen sprechen ja selbstverständlich gegen jede bedeutende Resorption der kolossalen Tagesdosen.

Wir finden also übereinstimmend bei Mensch, Hund und Kaninchen eine deutliche Toleranz gegen selbst sehr hohe Dosen von Arsenik, vorausgesetzt, daß die Darreichung innerlich und in Form des Pulvers geschieht. Diese Giftfestigkeit ist aber, was den Körper anbetrifft, nur eine scheinbare. Sie ist bedingt durch eine immer mehr sich steigernde Ablehnung der Resorption von Seiten des Darms, wie dies aus folgender Tabelle am deutlichsten sich ergibt:

Tagesdosen per os.	Im Urin ausgeschieden per Tag.	Resorption in %
25 mg	5 mg	20 Proz.
100 "	2,3 "	2,3 "
500 "	19,3 "	3,8 "
500 " (2 Monate später)	9,7 "	1,9 "
2500 "	6,2 "	0,25 "

Etwas günstiger ist entschieden die Resorption des Arsens bei der Darreichung in gelöster Form. Es läßt sich, wie aus Obigem hervorgeht, auf diese Weise aber auch keine so starke Immunität erzielen; immerhin tritt auch hierbei nach und nach eine verringerte Resorption ein und wird der Körper in toto lange nicht in dem Grade immunisiert, wie man es aus der Höhe der Dosen erwarten dürfte.

Ähnlichen Überlegungen haben bezüglich Bakterien Wassermann und Citron¹⁾ Ausdruck gegeben, indem sie darauf hinwiesen,

1) Wassermann u. Citron, Deutsche med. Wochenschr. 15. 1905.

daß der Darm vom Menschen virulente Typhusbazillen scheinbar als Saprophyten beherbergen kann, weil diese offenbar nicht mehr die Fähigkeit besitzen, bei diesem Individuum in die Gewebe einzudringen, konform der Ansicht von R. Pfeiffer, daß eine Zelle die Fähigkeit gewinnen kann, ein sie spezifisch schädigendes Agens nicht mehr auf sich wirken zu lassen.

Selbstverständlich fällt es mir nicht ein, diese beiden Vorgänge mit einander in direkte Parallele zu setzen, die Bedingungen sind dabei ja zu heterogen; aber der Erwähnung wert schienen sie mir doch an dieser Stelle.

Es scheinen mir diese Versuche, abgesehen von der Erklärung der Angewöhnungserscheinungen, auch für die Therapie einige Bedeutung zu haben. — Es muß nach dem Vorstehenden als völlig irrationell betrachtet werden, wenn man durch Verabreichung steigender Dosen von Arsenik in Substanz per os eine sich steigernde Wirkung auf den Gesamtkörper zu erzielen sucht. Es soll vielmehr dort, wo es sich um eine tatsächliche Arsenwirkung im Körper handeln muß, nur die arsenige Säure in Form der Lösung zur Anwendung kommen. Innerhalb der therapeutischen Grenze wird hierbei die lokale Immunität (Resorptionsverweigerung) nicht so sehr zum Ausdruck kommen.

Die einzige sichere Darreichung des Arsens für lange Kuren mit steigenden Dosen dürfte nach allem nur die subkutane Injektion sein. Selbstverständlich dürfte man sich bei der Dosierung nicht an die bisherigen Normen bei innerer Darreichung halten.