

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. 31.

INHALT.

I. Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Prof. Dr. L. Lewin in Berlin: Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. III. Von Prof. Dr. L. Lewin.

II. Aus dem Augustahospital in Köln: Zur Ankylostoma-Anämie. Von Geh. San.-Rath Prof. Dr. O. Leichtenstern.

III. Aus der medicinischen Universitätsklinik in Würzburg: Beiträge zur Kenntniss der Antipyrinintoxication. Von Dr. G. Graul.

IV. Aus dem physiologisch-chemischen Universitätslaboratorium in Upsala: Ueber Parachymosin. Von Dr. I. Bang in Christiania.

Aus der ärztlichen Praxis: Ein Fall von Pubertas praecox. Von Dr. Klein in Bremen-Woltmershausen.

Tropenhygiene und Tropenkrankheiten: Erinnerungen an Südostafrika. Von Dr. Helkenberg in Berlin.

Standesangelegenheiten: Publicationen von Krankengeschichten und ärztliches Berufsgeheimniss. Von Dr. S. Auerbach in Frankfurt a. M. — Aerztliche Rechtsfälle. Von Dr. jur. Biberfeld in Berlin. **Zur Curpfuscherei:** Curpfuscherei in Frankreich. — „Ocularium“. — Keidel & Co.

Correspondenzen und Erwiderungen: Die sogenannten Xerobacillen und die Pseudodiphtheriebacillen des Auges. Von Dr. F. Schanz in Dresden.

Kleine Mittheilungen.

I. Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Prof. L. Lewin in Berlin

Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität.

Dritte Mittheilung.

Von L. Lewin.

III. Die Immunität der Kaninchen und Meerschweinchen gegen Belladonna und Atropin.

Es scheint nunmehr anerkannt zu werden, was ich an dem Igel durch die bisher mitgetheilten Versuche glaube erhärtet zu haben, dass die angeborene Widerstandsfähigkeit mancher Thiere gegen bestimmte Gifte nicht in einem Antitoxin begründet ist, das sich im Blutserum nach Maassgabe des eingeführten Giftes bildet. Da die Sicherheit eines solchen inductiven Ergebnisses, das Verallgemeinerung finden soll, mit der Zahl der Untersuchungen an verschiedenen Thieren und mit verschiedenen Giften wächst, so habe ich zum Theil aus diesem Grunde, zum Theil um die Frage nach dem Wesen der Toleranz für Gifte weiter zu verfolgen, seit dem Sommer 1897 Fütterungsversuche an Kaninchen mit Belladonna und Atropin unternommen, die jetzt beendet wurden.

Noch ein Anderes bestimmte mich, diese Versuche durchzuführen. Als Gifte hatte ich bisher das Cantharidin und das Schlangengift, also ein Säureanhydrid und ein Eiweissgift, einen Körper, der wesentlich örtlich wirkt, und einen solchen, der neben einer örtlichen noch allgemeine Wirkungen äussert, beide aber schwer oder gar nicht nachweisbar, benutzt. Es war wünschenswerth, das Verhalten auch von Alkaloiden in solchen Thierleibern zu verfolgen, die gegen dieselben als widerstandsfähig gelten. Sehr gut eignet sich hierzu die Belladonna mit ihren zahlreichen, einander nahe verwandten basischen Stoffen, die leicht resorbierbar und — was besonders wichtig ist — pharmakologisch nachweisbar, gut gekannte Angriffspunkte für ihr Wirken besitzen. Seit langer Zeit weiss man, dass die Belladonna in sehr grossen Mengen und lange, besonders von Nagethieren, getragen werden kann. Und weiter wurde erwiesen, dass auch eine natürliche Toleranz für Atropin bei vielen Thieren, voran wieder bei Nagern, aber auch bei Beuteltieren, Hunden, Hühnern, Tauben etc. besteht. Kaninchen können ohne Schaden Dosen von Atropin aufnehmen, die bei einem erwachsenen Menschen sicher den Tod veranlassen würden. Durch allmählich sich erhöhende Dosen des Giftes ist diese Toleranz noch einer ausserordentlichen Steigerung fähig.

1. Experimentelle Darstellung der Belladonna- und Atropin-Immunität.

Die erwähnten Eigenschaften der Belladonna begünstigten die Pläne für ein experimentelles Vorgehen. Es handelte sich zuvörderst darum, Belladonna-, resp. Atropin-satte Thiere herzustellen und dann die prophylaktischen oder curativen Eigenschaften ihres Blutserums gegenüber solchen mit Atropin behandelten Thieren zu prüfen, deren relative Immunität durch kleinere Dosen begrenzt ist, als diejenige der Serum liefernden Thiere.

Um eine Vorstellung von der Breite der Toleranz zu geben, die durch das Verzehren einzelner Theile dieser Pflanze zu Tage tritt, führe ich den folgenden Versuch an, der in ähnlichem Umfange bisher noch nicht ausgeführt wurde. Zur Schätzung des Atropingehaltes der eingeführten Belladonnablätter und Belladonnafrüchte sei bemerkt, dass nach guten Untersuchungen der ersteren, wenn sie von kultivirten Pflanzen stammen, durchschnittlich in der Reifezeit 0,4% und die letzteren ca. 0,3% Atropin enthalten, wozu natürlich noch beträchtliche Mengen der anderen, homonym wirkenden Alkaloide hinzukommen. Von den Tollkirschen können 3—4 Stück bei Erwachsenen Vergiftung erzeugen.

I. Versuch. 18. Juni 1897. Ein mittelgrosses Kaninchen erhält 54 g Belladonnablätter. Nachdem die ersten Blätter begierig verzehrt sind, wird der Rest stundenlang nicht berührt, schliesslich aber verschlungen.

19. Juni, 47 g Blätter.

20. Juni, 56 g Blätter. Pupillen erweitert. Die Blätter werden in kleinen Portionen verzehrt. Daneben wird etwas Hafer gereicht.

21. Juni, 68 g Blätter mit einigen Blüthen. Die Blätter hatten eine Länge von 14—18 cm.

22. Juni, 62 g Blätter, begierig gefressen, in 10 Minuten aufgefressen.

23. Juni, 48 g Blätter.

24. Juni, 78 g Blätter.

25. Juni, 52 g Blätter. Der reichlich gelassene Harn enthält mydriatische Alkaloide.

26. Juni, 44 g Blätter.

27. Juni, 50 g Blätter.

28. Juni, 48 g Blätter. Entleerung dünnen Kothes. Beschleunigte Herzthätigkeit.

29. Juni, 70 g Blätter. Frisst die Blätter, lässt aber den sonst beliebten Kohl, nachdem es ihn angeknabbert hat, liegen.

30. Juni, 72 g Blätter.

Es sind demnach in 13 Tagen 749 g Belladonnablätter mit einem Gehalt von ca. 3 g Atropin, ohne Hyoscyamin, Scopolin, Atroscin etc. aufgenommen worden. Die erkenn-

baren Functionsänderungen bestanden in Pupillenerweiterung, anfänglicher Verminderung und späterer Vermehrung der Harnmenge für einige Tage und Diarrhoen.

II. Versuch. 27. October 1898. Grosses weisses Kaninchen erhält 68 g Belladonnablätter, die sofort verzehrt werden.

28. October, 52 g Blätter und 6 Tollkirschen. Die Blätter werden verzehrt, die Tollkirschen nur angefressen.

29. October, 15 g Blätter und 16 Tollkirschen. Die Tollkirschen von gestern und die heutigen werden verzehrt; die Kerne werden Anfangs noch ausgespien, später aber auch verschluckt. Seit 26 Stunden kein Harn gelassen.

30. October, 14 Tollkirschen.

31. October, 15 Tollkirschen und 20 g etwas welke Blätter.

1. November, 21 Tollkirschen über den Tag vertheilt.

2. November, 27 Tollkirschen bis 1 Uhr. Eine förmliche Harnfluth, Starke Mydriasis, 24 Tollkirschen bis 5 Uhr. Der Harn enthält Atropin.

4. November, 17 Tollkirschen mit 42 g Blättern und Stengeln. Gerste wird unberührt gelassen, so dass sie aus dem Käfig entfernt wird.

5. November, 20 Tollkirschen bis 1 Uhr und 80 g Blätter und Stengel. 21 Tollkirschen bis 4 Uhr. Starke Herzbeschleunigung.

7. November, 19 Tollkirschen.

8. November, 48 Tollkirschen in 40 Minuten verzehrt. 44 Tollkirschen im Laufe des Nachmittags.

9. November, 7 Tollkirschen.

10. November, 50 Tollkirschen bis 1 Uhr. Mohrrüben werden zu Gunsten der Tollkirschen verschmäht. 12 Tollkirschen bis 5 Uhr.

11. November, 14 Tollkirschen.

Hiernach sind in 14 Tagen 375 Stück Tollkirschen und 235 g Belladonnablätter verzehrt worden. Rechnet man das Gewicht der Tollkirsche durchschnittlich zu 3 g, so hat das Thier in dieser Zeit 1 Kilo Tollkirschen nicht nur gefressen, sondern auch, wie die Mydriasis und der Atropingehalt des Harns erweisen, assimiliert. Es würden damit und mit den Belladonnablättern in 14 Tagen über 4 g Atropin, ohne anderweitige Alkaloide, den Eingang in seinen Körper gefunden haben.

Meerschweinchen habe ich ebenfalls mit den Blättern gefüttert, z. B. mit 94 g in 5 Tagen, ohne dass anderes als Pupillenerweiterung als Functionsänderung sichtbar wurde. Doch traf ich auch auf Exemplare, die nur mit Widerstreben und höchstens 2 Tage lang Belladonna-Rationen aufnehmen wollten.

Die Sättigung des Kaninchenkörpers mit Atropin lässt sich ohne grosse Mühe vollziehen. Dieselbe erreichte ich bei Thieren theils durch ein- bis dreimalige subcutane Einführung von Dosen von 0,1—0,4 g Atropinsulfat, theils durch allmähliches Aufsteigen der Mengen von 0,01—0,2 g.

Die Toleranz hat auch bei diesen, scheinbar immunen Thieren eine Grenze. Sie wird eingeschränkt durch einen allgemeinen Schwächezustand, der sich, abhängig von der angeborenen Disposition des Einzelindividuums, nach längerer oder kürzerer Zeit durch die immer eintretenden Störungen der Herzthätigkeit bemerkbar macht, die zwar zeitweilig durch uns unbekannte Einflüsse derart compensirt werden, dass sie nicht lebensgefährlich werden, die aber schliesslich doch bewirken, dass die Thiere zu Grunde gehen.

Allen mit Belladonnablättern, Tollkirschen oder Atropinsulfat behandelten Thieren wurde Blut durch Venäsection entzogen, um Serum daraus zu gewinnen. Die Lebensfähigkeit verringerte sich dadurch auffällig, so dass ich Thiere, die vorher nur geringe Störungen aufwiesen, selbst wenn die Blutentziehungen in grösseren Tagesintervallen vorgenommen wurden, bald durch allgemeinen Körperverfall zu Grunde gehen sah.

Wirkung des Atropins auf Meerschweinchen.

Als Versuchsthiere zur Prüfung eines eventuellen Einflusses des den Atropin-Thieren entnommenen Blutserums, benutzte ich Meerschweinchen. Es war hier zuvörderst nothwendig, eine Fixirung des Toleranzumfanges für Atropin und eine Festlegung der Symptomatologie der Atropinvergiftung vorzunehmen. Darüber giebt der folgende Versuch als Paradigma Aufklärung.

III. Versuch. 10. Mai 1897. Einem Meerschweinchen (360 g) werden 0,01 g Atropinum sulfuricum subcutan injicirt. Danach stellt sich eine allgemeine Unruhe ein. Futter wird gut aufgenommen.

11. Mai. 10 Uhr 24 Minuten. Injection von 0,05 g Atropin. 3 Uhr 30 Minuten. Injection von 0,05 g Atropin. Danach wird die Aufregung stärker, und der Kopf macht von Zeit zu Zeit kurze, unfreiwillige, zuckende Bewegungen.

14. Mai. 0,1 g Atropinum sulfuricum. Sehr starker Bewegungsdrang. Es wechseln anhaltendes Umherlaufen mit Ruhepausen, in denen das Thier

mit geschlossenen Augen dasitzt. Nach 2 Stunden nehmen die ruckweisen Bewegungen des Kopfes nach oben, unten und den Seiten zu. Die Hinterbeine gleiten aus, Drehbewegungen um die Längsachse.

16. Mai. Scheinbar wieder gesund. Injection von 0,2 g Atropinum sulfuricum. Nach 30 Minuten erscheint die motorische Unruhe, die, wie aus dem Verhalten gegenüber einem anderen Thiere in demselben Käfig hervorgeht, mit psychischer Erregung verbunden ist. Maximale Mydriasis. Die Ohren sind stark geröthet, ihre Gefässe erheben sich reliefartig. Das Herz jagt. Nach 1½ Stunden legt sich das Thier platt auf den Bauch, ist unfähig, sich zu erheben. Zittern am ganzen Körper, Krämpfe am Kopf und den Gliedmaassen, bei beschleunigter, beschwerlicher Athmung. Der Tod erfolgt nach 4¼ Stunden.

Aus diesem und ähnlichen Versuchen geht hervor, dass ein Meerschweinchen unter motorischen und psychischen Excitationsphänomenen, Herz- und vasomotorischen Störungen zu Grunde geht, wenn ihm 0,05—0,07 % seines Körpergewichts Atropin auf einmal eingeführt werden.

2. Versuche einer prophylaktischen und curativen Atropin-Serumtherapie.

Die Symptome, die durch grössere Dosen von Atropin bei dem nervös leicht erregbaren Meerschweinchen erzeugt werden, sind leichter, auch quantitativ, zu erkennen, als beim Kaninchen. Die Immunitätsgrenze wird bei jenem schnell überschritten, so dass sie sich oberhalb derselben wie auch nicht partiell immune Thiere verhalten und die Gifteinwirkung dann einer genauen Analyse zugänglich ist. Ja, so nahe liegen hier die Sperre der natürlichen Immunität und das offene Thor für die Vergiftung, dass die Einwirkung eines, eventuell ein Atropin-Antitoxin enthaltenden Serums, unter allen Umständen auch in leichten Abstufungen seiner günstigen Beeinflussung einer Vergiftung zur Beobachtung kommen müsste.

Das Blutserum, das ich in genügender Menge von den Thieren erlangen konnte, spritzte ich theils frisch, theils mit concentrirter wässriger Thymollösung haltbar gemacht ein. Es sind nun fast 25 Jahre, dass ich diese Eigenschaft des Thymols erwies, und vielleicht ist es angebracht, in unserer schnelllebigen, nur das Neue anbetenden Zeit, da ausserdem noch weitere exacte Belege für diese Thatsache vorhanden sind, wieder darauf hinzuweisen, dass die Zersetzung organischer Massen durch das ungiftige Thymol so gut wie durch die giftige Carbolsäure verhindert wird. Die Thiere vertrugen die Serumeinspritzungen im Ganzen gut. Ich werde auch hier nur einige Versuche beschreiben.

IV. Versuch. Ein Meerschweinchen von 403 g Gewicht erhält vom 22. Juni 1897 bis zum 27. Juli 1897 37 ccm Blutserum von Kaninchen, die reichlich mit Belladonnablättern gefüttert worden waren.

Am 27. Juli werden ½ Stunde nach der letzten Serumeinspritzung 0,18 g Atropinsulfat injicirt.

Nach 40 Minuten ist die Unruhe bereits sehr bemerkbar; das Thier bewegt sich meist von einer Seite eines Käfigwinkels zur andern, berührt mit der Schnauze unaufhörlich bald hier bald da die Drahtstäbe, der Kopf zuckt in der beschriebenen Weise, und die Pupillen sind erweitert. Die Ruhepausen dieser Erregung, die in den ersten zwei Stunden noch von Zeit zu Zeit eintreten, hören später auf. In dem Bewegungsdrange seines zweifellos vorhandenen Atropin-Deliriums unterrennt das Thier seinen Gefährten im Käfig, indem es seinen Kopf unter dessen Leib steckt und es ans dem Gleichgewicht bringt, und wiederholt dies unaufhörlich bis eine Ermattung der Extremitäten mit Abstrecken derselben erfolgt.

Am 28. Juli Morgens wird es todt gefunden.

V. Versuch. Ein Meerschweinchen (378 g) erhält vom 2. October 1898 bis zum 12. December 1898 von Thieren, die theils mit Belladonnablättern, theils mit Tollkirschen lange ernährt worden waren, 64 ccm Blutserum subcutan eingespritzt. Eine Injection von 0,1 g Atropinsulfat schuf die geschilderten Erscheinungen einschliesslich einer beginnenden Vaguslähmung, und eine am nächsten Tage vollzogene Beibringung von 0,18 g tödtete das Thier.

Um unter allen Umständen dem Einwande zu begegnen, der ja nach dem Gesagten hinfällig ist, dass die Thiere, die die Belladonna-theile gefressen hatten, vielleicht nicht genug Atropin-Antitoxin in ihrem Blute gebildet haben konnten, um prophylaktisch die Atropinsymptome abzuwenden, benutzte ich für zwei Versuche auch das Serum von chronisch mit Atropinsulfat behandelten Kaninchen.

VI. Versuch. Ein Meerschweinchen (297 g) erhielt vom 14. Januar 1898 bis 26. Februar 1898 42 ccm Blutserum von Atropin-Kaninchen, die bis zu einem Gesamtverbrauche von 1,5—2,5 g Atropin gelangt waren. Die acute Intoxikation mit 0,15 g Atropin vollzog sich bei diesem Meerschweinchen genau in der geschilderten Weise, und es gelang auch nicht, dadurch die Symptome zu mildern, dass während der Periode der

Ausbildung der Vergiftung noch 7 cem Blutserum subcutan injicirt wurden.

3. Schlüsse aus den Serum-Versuchen.

Die Ergebnisse der Versuche sind klar und, wie ich glaube, einwandfrei. Man ist weder im Stande, prophylaktisch noch curativ mit dem Serum, das von atropingesättigten Kaninchen stammt, Meerschweinchen vor den Folgen einer Atropinvergiftung zu schützen. Ich habe selbstverständlich davon Abstand genommen, andere Resorptionswege für das Serum zu wählen als das Unterhautzellgewebe, weil dieses die besten Aussichten für eine vollständige Hineinbeförderung in die Blutbahn giebt. Derjenige Weg, der hier und da neuerdings gewählt worden ist, das Serum direkt in die Gehirnmasse zu injiciren, muss nach pharmakologischen, elementaren Grundsätzen a priori falsch sein und ist kürzlich auch, was verdienstlich ist, für das Tetanus-Antitoxin direkt als zwecklos erwiesen worden.¹⁾ Es wird — obschon es dessen gar nicht bedürfte — sicher sehr bald auch die Fehlerhaftigkeit einer weiteren Angabe erwiesen werden, nach welcher Unschädlichkeit der Gifteinführung in das Blut bei cerebraler Giftempfindlichkeit bestehen könne.

Wie sollte denn auch eine intracerebrale Injection mehr wirken oder nützen als die subcutane? Wäre das Gehirn eine offene Irrigationsfläche, auf die man ein Gegengift für ein auf ihr enthaltenes Gift in beliebig grossen Mengen aufbringen könnte, so wäre vielleicht ein Erfolg zu erzielen, obschon der Toxikolog aus Analogieen auch hierauf keine grossen Hoffnungen setzt, denn der endliche Erfolg würde davon abhängen, ob die Wahlverwandtschaft des Gegengiftes zum Gifte grösser ist, als die des Giftes zu den Gewebsbestandtheilen des vergifteten Organes. Eigenthümlicherweise scheinen aber die Bindungen von anorganischen und organischen Giften, die nicht in Gas- oder Dampfform übergehen können, mit Körperbestandtheilen meistens so fest zu sein, dass durch unser Zuthun eine Lösung der Verbindung nicht erzielt werden kann, wohl aber gewisse Vorgänge in der Chemie des Zelleibes dies, oft aber erst nach sehr langer Zeit bewirken.

Die naive Anschauung, die der intracerebralen Injection zu Grunde liegt, das Gegengift durch Imbibition oder Diffusion sich über das Gehirn verbreiten zu lassen oder direkter zu wirken, erinnert mich an den Versuch, den ich einmal vorgeführt sah: bei einem Thiere durch Kataphorese Jod von der einen Seite des Kopfes durch das Gehirn hindurch fliessen zu lassen, so dass eine Stärkelösung auf der andern Seite gebläut würde. Beide entbehren der Kenntniss elementarer Vorgänge im Thierkörper. Weder findet durch Organe, wie das Gehirn, eine Diffusion statt, weil hierfür die physikalischen Bedingungen die denkbar ungünstigsten sind, noch vermag dies die Kataphorese zu thun. Ueberall giebt es Capillaren und überall Lymphbahnen, in die das eingeführte Gegengift oder die durch Kataphorese fortzubewegende Substanz eintreten können. Ein parenchymatöses Organ kann, wenn überhaupt, nur auf dem Wege der Zuführung durch den Kreislauf von fremden Substanzen in allen seinen Theilen getroffen werden. Und wenn es selbst gelänge, im Gehirn z. B. durch multiple Injectionen einen grösseren Bezirk mit einem Gegengift zu durchtränken, und wenn selbst die chemische Affinität des Giftes zum Gehirnsubstrat dadurch gelöst würde, so wäre immer noch nichts Wesentliches erreicht, da irgend ein anderer nicht getroffener und nicht zu treffender Gehirntheil vielleicht so viel von dem Gift gebunden haben kann, dass alle Bemühungen vergeblich werden. Injectionen von Giften in das Gehirn macht man in seiner pharmakologischen Jugend — ich habe mir sogar hierfür vor 20 Jahren einen besonderen Trepan verfertigt — und überzeugt sich schnell, dass die Idee, die zu einem solchen Experiment führt, falsch sein muss, aber eine falsche Ueberlegung und ein schlechtes Experiment soll weder veröffentlicht noch gar gelobt werden!

So habe ich also das Serum vom Unterhautzellgewebe aus als dem besten Resorptionsorte aufnehmen lassen, und der Erfolg entspricht nicht der Annahme, dass die natürliche Immunität sich aufbaue auf einem von dem Thiere gegenüber dem eingeführten Gifte in seinem Blute erzeugten Gegengifte. Wäre ein solches Gegengift die Ursache der relativen Immunität, so würde man nach einem Analogieschlusse die Uebertragbarkeit verlangen können. Hinter den Einwand könnte man sich auch nicht verschanzen, dass jedes immune Thier für das gleiche Gift ein besonderes Anti-

toxin bildet, denn ich verfüge auch über einen Versuch, der beweist, dass das Serum eines mit Atropin behandelten Meerschweinchens ein anderes vor den Atropinwirkungen zu schützen ausser Stande ist. Aber selbst nach den bisherigen absolut negativen Ergebnissen der Serumtherapie bei der natürlichen Immunität wäre es unwissenschaftlich, zu sagen, dass dieser Nichterfolg ausnahmslos sei. Denn so wie bisher das Diphterieheilserum — vorausgesetzt dass die Erfolge weiter die Gebraucher befriedigen — das allem Anscheine nach einzige, in genügender Breite wirksame, übertragbare Serum bei der nicht angeborenen Immunität darstellt, so könnte vielleicht noch einmal ein Stoff gefunden werden, der ein Blutantitoxin da bilden hülfe, wo die natürliche Immunität uns eines der schwersten Räthsel biologischer Vorgänge stellt: zu begreifen oder auch nur zu ahnen, wie das zehn- bis hundertfache einer den Menschen schwer schädigenden Giftmenge von gewissen Thieren vertragen wird.

Immerhin würde ein solcher Fall nur eine Ausnahme darstellen, und die Annahme gesetzmässig sein, dass die natürliche Giftimmunität auf anderen Gründen als der Bildung von Blutantitoxinen beruhen müsse.

4. Betrachtungen über Heilwirkung, Giftwirkung und Nichtwirkung chemischer Stoffe.

Schon die in den früheren Mittheilungen dargelegten Ergebnisse nöthigten mich zu der Annahme, dass die natürliche und durch häufigere Giftzufuhr noch gesteigerte Toleranz mancher Lebewesen aus der grösseren Widerstandsfähigkeit der Gewebe entspringen müsse. Es ist schwer, sich den entsprechenden Mechanismus vorzustellen; denn um eine Nichtwirkung zu begreifen, müsste man wissen, wie sich in letzter Instanz eine Wirkung eines in den Thierkörper eingeführten Stoffes als Heilwirkung oder Giftwirkung vollzieht. Dies liegt aber an der Grenze menschlicher Erkenntniss, und noch immer halte ich und mit mir viele Andere den Satz für richtig¹⁾: „Das Räthsel des Entstehens einer Ganglienzelle ist nicht grösser als das des Unterganges ihrer Functionen durch Morphinwirkung.“ Nur Vermuthungen können wir über Heil- und Giftwirkungen haben. Ich will versuchen, die Möglichkeiten, die in Frage kommen könnten, von meinem biochemischen Standpunkte aus, nach welchem Functionsänderung durch Reizung oder Lähmung in letzter Instanz chemische Einwirkungen sind, vollständiger klarzulegen, als dies bisher geschehen ist.

Als Voraussetzung nehme ich an, dass die Resorption der dem Organismus zugeführten Stoffe sich normal vollzieht und damit ein Hingelangen derselben zu ihren Wirkungsheerden ermöglicht ist.

Heilwirkung:

Functionsänderung durch zeitweilige, umgrenzte chemische Beeinflussung von Krankheitsproducten oder normalen chemischen Producten des Zelleibes oder der Körpersäfte. Die endogene Regulation des veränderten Chemismus ist sicher.

Giftwirkung:

Functionsstörung durch langdauernde, in ihrem Umfange nicht zu begrenzende, chemische Beeinflussung von Producten des Zelleibes oder der Körpersäfte, wodurch neue giftige Körper gebildet oder für die Function nothwendige normale ausgeschaltet werden. Die endogene Regulation des veränderten Chemismus ist möglich oder unmöglich.

In einer späteren Mittheilung werde ich die vorhandenen Erfahrungsthatfachen als Belege für die vorher formulirten Sätze mittheilen. Der Begriff der Function oder der Functionsänderung muss hier seinem Wesen nach unerörtert bleiben. In letzter Instanz wird er wohl auf Atombewegungen zurückzuführen sein.

Nichtwirkung:

1. Fehlen der chemischen Beziehungen der eingeführten Substanz oder ihrer Zersetzungsproducte zu Krankheitsstoffen²⁾ oder normalen Producten der Zelle.

¹⁾ L. Lewin, Lehrbuch der Toxikologie, 1. Aufl. 1885, S. 9. 2. Aufl. S. 7. — Vid auch die vorzügliche: Pathogenese innerer Krankheiten von Fr. Martius, 1899, S. 94.

²⁾ Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel, 3. Aufl. 1899, S. 2.

¹⁾ F. Blumenthal und Jacob, Berl. kl. Wochenschr. 1898, No. 49.

2. Unmöglichkeit, dass die eingeführte Substanz auf functionell wichtige chemische Stoffe wirkt, weil wegen einer besonderen individuellen Anlage oder der durch die Stellung des betreffenden Lebewesens in der Thierreihe bedingten besonderen Organisation und davon abhängigen Histochemie diese Stoffe, deren Beeinflussung sonst Wirkung, resp. Vergiftung erzeugen würde, dem eingeführten Medicamente oder Gifte nicht oder nicht genügend zur Verfügung stehen.

3. Functionelle Unwirksamkeit der eingeführten Stoffe, weil auf Grund einer individuellen Anlage oder der Stellung des betreffenden Lebewesens im zoologischen System die sonst chemisch reactiven Bestandtheile der Angriffspunkte isomere oder andere, nicht, oder nicht auf die gewöhnlichen Dosen reagirende chemische Modificationen darstellen.

4. Bindung der in einer gewissen Menge eingeführten Substanz mit chemischen Producten des Zelleibes oder der Säfte zu neuen Stoffen, die die Zellen weder zu einer Aenderung ihrer Function veranlassen, noch functionelle Ausfallserscheinungen bedingen.

5. Bis zu einer gewissen Grenze könnten, entsprechend der durch ein Gift erzeugten Functionsstörung sofort automatisch wirkende, compensatorische, chemische oder andere Kräfte lebendig werden, die die ersteren paralisieren.

Es giebt gewiss anatomische Gründe, z. B. eigenthümliche Gefässanordnungen, die eine Arznei- oder Giftwirkung nur theilweise oder gar nicht eintreten lassen. Ich habe darauf schon im Jahre 1881 zusammenhängend hingewiesen. Ich brauche z. B. nur daran zu erinnern, dass die Erweiterung der Pupille durch direktes Einbringen von Atropin in das Auge um so schneller erfolgt, je dünner die Hornhaut ist. Deshalb erfolgt die Mydriasis bei jungen Individuen schneller als bei alten und nach Abtragen einzelner Hornhautlamellen schneller als bei intacter Hornhaut.

Es ist indessen weder diesem Factor, der also nur ein mechanisches Hinderniss darstellen würde, noch einer schnellen Elimination oder einer mangelhaften Resorption auch nur annähernd diejenige Bedeutung für eventuelle Nichtwirkungen zuzuschreiben, wie den vorgenannten biochemischen Verhältnissen. Für das Verhalten des Atropins bei Kaninchen und Meerschweinchen kommen sie nicht in Betracht, da bei ihnen das zeitweilige Vorhandensein von Alkaloid im Gehirn und Harn von Anderen und mir nachgewiesen wurde.

5. Versuche einer prophylaktischen Therapie der Atropinvergiftung durch Einbringung von Gehirn und Rückenmark natürlich immuner und mit Atropin behandelter Thiere.

Die geschilderten Wirkungen des Atropins bei Meerschweinchen sind wesentlich cerebraler Natur, und der Selbstschutz, der sich in einer gewissen Breite bei Kaninchen nach Atropinaufnahme bemerkbar macht, kann, solange nicht ein besonderes Entgiftungsorgan bei ihnen nachgewiesen ist, nur in dem gleichen Organ liegen. Welche der fünf aufgeführten Möglichkeiten hierbei eine Rolle spielen, ist nicht zu entscheiden. Eine wichtige Frage lässt sich aber experimentell zum Austrag bringen, nämlich, ob sich, da der Schutz dieser Thiere nicht durch übertragbare Blutantitoxine zu Stande kommt, übertragbare Schutz-, resp. Heilkörper im Centralnervensystem normaler oder atropinisirter Kaninchen finden, die, prophylaktisch oder curativ angewandt, der Vergiftung entgegenwirken. Denn man könnte ja die Vorstellung hegen, dass, wenn die vierte Möglichkeit als in Frage kommend angesehen wird, d. h. dass das Atropin im Gehirn zu einem unschädlichen Körper gebunden wird, ein relativ immunes Thier dann durch hohe Giftdosen zu Grunde gehen würde, wenn die vorhandenen bindungsfähigen Gehirnbestandtheile nicht mehr in genügender Menge zur Verfügung stehen.

Ich habe deswegen sowohl von normalen als auch den mit Belladonna und Atropin behandelten Kaninchen nach dem Tode Gehirn und Rückenmark herausgetrennt und diese Theile mit Wasser zu einer feinen Emulsion verrieben frisch angewandt, oder unter Benutzung von Thymolwasser conservirt. Bis auf ein einziges Thier, das Lähmungssymptome bekam, vertrugen die Meerschweinchen

die subcutane Injection dieser Emulsionen, die scheinbar Anfangs schmerzhaft ist, gut. Ich gebe nur die folgenden Versuche als Belege.

Versuch VII. Ein Meerschweinchen (330 g) erhält 27 Tage lang subcutane Injectionen der Emulsion (Gehirn und Rückenmark) von normalen Kaninchen und am 28. Tage 0,15 g Atropinsulfat.

Excitationssymptome. Tod nach 42 Minuten unter Dyspnoë.

Versuch VIII. Einem Meerschweinchen (394 g) werden 47 Tage lang subcutane Injectionen der Emulsion (Gehirn und Rückenmark) von normalen Kaninchen gemacht. Am letzten Injectionstage erhält es 0,2 g Atropinsulfat. Der Tod erfolgte nach 5¼ Stunden. Die Symptome waren die üblichen.

Versuch IX. Ein Meerschweinchen (318 g) wird 32 Tage lang mit steigenden Mengen Gehirnemulsion von stark atropinisirten Kaninchen subcutan behandelt. Einen Tag nach der letzten Injection wird Atropin injicirt. Ich beschreibe zum Vergleiche mit den früher geschilderten Symptomen die Krankheitserscheinungen.

Nach einer Injection von 0,05 g Atropinsulfat: Zittern des Kopfes, zeitweiliges Zucken des Kopfes; beisst eine Mohrrübe an, lässt aber das theilweise Zerkleinerte wieder aus dem Maule fallen, wahrscheinlich wegen eines vorhandenen Schlundkrampfes. Ruhelosigkeit, Athemstörungen.

Am nächsten Tage scheinbare Restitution. Nach einer Injection von 0,15 g Atropinsulfat: Sehr starke psychische und motorische Erregung, Umherjagen im Käfig, Zucken und später förmliches Geworfenwerden des Kopfes nach den Seiten und nach oben, zeitweiliges Zucken der Hinterläufe, Zittern, beisst in alle Hindernisse auf seinen Wegen, zerreisst eine hingelegte Zeitung, nagt eine todte Maus an; Durchfall mit Entleerungen von Blut, maximale Pupillenerweiterung; pralles Gefülltssein der Ohrgefässe; die Zuckungen nehmen zu, darauf erfolgt allmählich Extremitätenlähmung, Athemnoth und unter solchen nach 4½ Stunden der Tod.

Versuch X. Ein Meerschweinchen (347 g) erhält 42 Tage lang Gehirnemulsion von mit Belladonna und Atropin behandelten Kaninchen. Es vergifteten und tödteten 0,2 g Atropinsulfat das Thier unter den gleichen Erscheinungen, wie sie geschildert wurden.

Die Epikrise dieser Versuche ist lehrreich. Es ist durch sie erwiesen:

1. dass die angeborene Immunität auch für Belladonna-Alkaloide nicht darauf beruhen kann, dass sich Schutzkörper gegen diese Gifte im Blute finden, und

2. dass es bei der angeborenen Immunität auch keine übertragbaren Schutzkörper, oder „giftbindende Substanzen“ in den Organen giebt, auf die Gifte — hier das Atropin — bei nicht immunen Thieren wirken.

Somit steht die natürliche Immunität für die verschiedenartigsten Stoffe bezüglich dieser Schutzverhältnisse in einem absoluten Gegensatz zu der erworbenen Immunität, für die dieselbe von den Serum- und Organotherapeuten, soweit Bacteriengifte in Frage kommen, theoretisch und praktisch verwertet werden. Soweit es sich bei der erworbenen Immunität aber z. B. um Alkaloide handelt, scheint auch diese schon nach den vorhandenen Ergebnissen sich so zu verhalten, wie ich es für die natürliche erwies. So bleibt nur noch eine Position übrig, die die Bildung von Schutzkörpern im Blute und in Organen bei Infectionsgiften etc. zur Grundlage hat und die wohl vielfach angegriffen aber direkt noch nicht beseitigt ist. Ueber sie habe ich aus eigener Erfahrung kein Urtheil. Mir will aber scheinen, als wenn dieselbe schwankt.

Das Räthsel der natürlichen Immunität bleibt demnach ein Räthsel. Ueber die Vorstellung des grösseren Widerstandscoefficienten der Gewebe kommen wir nicht hinaus, und es bleibt jedem überlassen, eine der fünf Möglichkeiten als Grund desselben anzuspochen.

Nicht anders kann es sich mit der Gewöhnungsimmunität verhalten, bei der die Gewebe durch die allmähliche Veränderung ihrer biochemischen Functionen einen erhöhten Widerstandscoefficienten gegen ein bestimmtes Gift bekommen, der schliesslich der natürlichen Immunität gleichkommen kann. So natürlich gestaltet sich die Assimilation oder besser die Aufnahme des Gewöhnungsgiftes in die entsprechenden Zellgruppen, dass ihr Fehlen Kranksein erzeugt, wie die längere Enthaltung von Salzen den krankhaften Zustand des Salzhungers veranlasst. Darüber hat vor 1700 Jahren auch schon Galen nachgedacht, als er hörte, dass eine alte Athenienserin sich an grosse Dosen von Schierling dadurch gewöhnt habe, dass sie mit kleinen begonnen hatte. Das Unbegreifliche, was in dieser Thatsache liegt, erklärt er so:

„Ἐξ ἀρχῆς μὲν γὰρ ἐνικλήθη τὸ βραχὺ δι' αὐτὴν τὴν ὀλιγότιτα, τῷ δὲ ἐθισμῷ σύμφοτον ἐγένετο,“ d. h. der kleinen Dose wurde im Anfang der Organismus eben durch seine Kleinheit Herr, und später wurde das Gift durch die Gewöhnung ein gleichsam natürlicher Bestandtheil der Gewebe.
