

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.)

## Ueber die Gewöhnung an Gifte.

Von

**M. J. Rossbach.**

---

Bekanntlich gibt es eine grosse Zahl von Giften, an die sich der Organismus der Menschen und der Thiere bei längerem Gebrauche so gewöhnt, dass schliesslich enorme Mengen, an denen ein nicht gewöhnter Organismus unfehlbar sterben müsste, ohne Schaden vertragen werden; ich nenne Morphin, Nicotin, Atropin, Alkohol. Es sind, wie ich ausdrücklich hervorhebe, nur organische Gifte, an die sich der thierische Organismus in erwähnter Weise anpassen kann; eine Gewöhnung an anorganische Gifte, bezw. an immer grössere Gaben derselben findet nicht statt<sup>1)</sup>.

Eine irgendwie annehmbare Erklärung dieser merkwürdigen Thatsache der Gewöhnung ist bis jetzt noch nicht aufgestellt worden; die gegebenen sind sämmtlich unrichtig und unbewiesen, so z. B. die Meinung Christison's, dass die Wirkung der Gewohnheit erklärt werden könne durch die im Körper stattfindenden partiellen Zersetzungen; die Wirkung der Gewohnheit sei weiter nichts, als eine vermehrte Kraft, welche der Magen erlangt hat, das Gift zu zersetzen.

Ich habe mich desshalb schon seit Jahren mit diesem interessanten Gegenstand beschäftigt und versucht, von verschiedenen Seiten aus, in das Geheimniss dieser, bis jetzt merkwürdigerweise noch nie in Angriff genommenen Frage einzudringen. Die Ergebnisse dieser Studien und Beobachtungen an Menschen und Thieren fasse ich hier kurz zusammen. Die chronische Atropinvergiftung, die Herr v. Anrep auf meinen Wunsch in meinem Institute experimentell in der Richtung auf Gewöhnung studirt hat, ist bereits für sich veröffentlicht<sup>2)</sup>.

---

1) Es wird dies zwar für Arsenik behauptet; ich selbst bin aber noch nicht vollkommen davon überzeugt.

2) Vgl. den vorhergehenden Aufsatz.

1. Zuerst muss ich hervorheben, dass die Gewöhnung an die Gifte immer sehr rasch eintritt; dass einige nach den ersten Gaben eintretende Symptome sehr bald einer vollständigen Euphorie weichen; sowie, dass man in verhältnissmässig kurzer Zeit immer grössere Giftgaben ohne Steigerung der Vergiftungssymptome verträgt.

Ich habe bei einer grossen Zahl von Kranken, denen ich zum ersten Male Morphin verabreichte, genau auf die Zeit geachtet, bis zu welcher die im Beginn belästigenden Symptome der Appetitlosigkeit, Uebelkeit, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schlagsucht aufhörten und bis zu welcher die Kranken trotz gleichbleibender Morphingabe in ihrer gewöhnlichen Thätigkeit nicht mehr gestört wurden. Gewöhnlich schon am 3., längstens am 8. Tage (vom Beginn des Einnehmens an gerechnet) war dieser Zustand der Gewöhnung eingetreten.

I. Frau Sch.; an Kehlkopfgeschwüren und Lungenphthise leidend und von heftigen, Tag und Nacht ununterbrochenem Husten gequält, erhielt am 1. Tage Morphinum muriat. in 2 stündlichen, stark mit Wasser verdünnten Einzelgaben von 0,003 gr, sodass sie in 24 Stunden 0,03 gr verbraucht.

Husten wird sogleich am 1. Tage bedeutend seltener; in den seltneren Anfällen wird der Schleim viel leichter und ohne lang fortdauernde Hustenstösse ausgeworfen.

Dabei dauert der Schlaf in der Nacht 5 Stunden ununterbrochen an, um nach einem Hustenanfall sogleich von Neuem zu beginnen.

Am 2. Tage dieselbe Morphingabe, wie am ersten Tage.

Der Husten bleibt erleichtert. Dabei aber klagt die Kranke über Benommenheit des Sensorium's, Kopfweh, allgemeine Abgeschlagenheit. Appetit fast ganz geschwunden; jedoch keine Uebelkeit.

Am 3. Tage dieselbe Morphingabe und dasselbe Allgemeinverhalten, wie am 2. Tage.

Am 4. Tage dieselbe Morphingabe. Husten noch besser geworden; sehr erleichterter Auswurf.

Dagegen vollständige allgemeine Euphorie, kein Kopfweh, keine Müdigkeit, keine Schlagsucht; nur des Nachts guter fester Schlaf. Appetit noch gering.

Am 5. Tage dieselbe Morphingabe.

Ausser dem seltneren Husten Allgemeinbefinden und auch Appetit gut; letzterer jetzt sogar besser wie vor der Morphinmedication.

II. Frau J. ebenfalls hochgradig phthisisch erhält täglich ebenfalls innerhalb 24 Stunden 0,03 gr Morphin in getheilten stark mit Wasser verdünnten Einzelgaben.

Am 2. Tage zeigte sich Uebelkeit, Kopfweh, Benommenheit, am 3.

Tage bereits vollständige Euphorie. Da der in der ersten Zeit sehr geminderte Husten schon in der zweiten Woche wieder stärker wird, steigt die Kranke mit der täglichen Morphingabe in einem Jahre allmählig auf 0,04, 0,05, 0,06, — 0,09gr und bereitet sich auf diese Weise ein behagliches Dasein. Die immer mehr ansteigenden Gaben beruhigen und lindern die Hustenanfälle, ohne das übrige Allgemeinbefinden (Appetit, Denken u. s. w.) wesentlich zu afficiren.

III. Herr D., seit langer Zeit an Schlaflosigkeit leidend, bekommt als Schlafpulver Morph. muriaticum 0,01 gr. Es erfolgt darauf guter Schlaf, des Morgens beim Aufwachen Kopfweh, Uebelkeit, Benommenheit.

Am 2. Abend Wiederholung der vorigen Morphingabe; wieder Schlaf und beim Erwachen wieder katzenjämmerlicher Zustand.

Am 3. Abend Wiederholung derselben Morphingabe mit gleicher Schlafwirkung; des Morgens kein Kopfweh, keine Uebelkeit; noch mangelhafter Appetit.

Am 4. Morgen, nach Abends voraus genommener gleicher Morphingabe, vollständiges Wohlbefinden. Dieses bleibt auch in den nächsten Tagen erhalten, trotz fortgereicherter gleicher Morphingabe.

Von diesem Verhalten habe ich eigentlich nur Ausnahmen bei nervösen und hysterischen Personen gesehen, die sich überhaupt nicht gut mit Morphin behandeln lassen; alle anderen, seit sieben Jahren von mir mit Morphin behandelten Kranken haben sich in der angegebenen kurzen Zeit gut an das Morphin gewöhnt. Da ich weiss, dass auch andere Aerzte dieselbe Erfahrung machten, erachte ich die Anführung weiterer Beispiele für überflüssig.

Auch die Uebelkeit und das ganze Vergiftungsbild nach den ersten Rauchübungen kehrt schon bei der 3. und 4. Cigarre nicht mehr wieder; die zuerst giftige Cigarre ist daher sehr rasch ein wirkliches Genussmittel.

Die Gabe für alkoholische Getränke, welche nicht berauscht, wächst für viele Menschen sehr rasch bis zu einer anfänglich nicht für möglich erachteten Höhe.

Mag man Hunde mit kleinen oder mit grossen Atropingaben längere Zeit vergiften, stets findet man nach wenigen Tagen, dass eine Reihe allgemeiner Vergiftungssymptome nicht mehr auftritt, nämlich die Hyperästhesie der Haut, das Zittern des ganzen Körpers, die heftige Unruhe u. s. w. Wenn man die Thiere dann in ihrem allgemeinen Verhalten beobachtet, kann man sie schon nach 5—10 Einspritzungen nicht mehr von ganz normalen, unvergifteten Thieren unterscheiden; sie sind so munter, so lebhaft und von demselben guten Appetit, wie letztere.

2) Wenn man Thiere und Menschen, welche an Gifte durch längere Verabreichung gewöhnt worden sind, genauer in's Auge fasst und namentlich auf das Verhalten der einzelnen Organe Rücksicht nimmt, macht man ausnahmslos die Erfahrung, dass nicht alle Organe sich in gleicher Weise an das Gift gewöhnen, sondern dass verschiedene Organe desselben Organismus sich verschieden zum Gift, bezw. zu dessen längerer Verabreichung verhalten.

3) Es giebt einzelne Organe, bei denen keineswegs eine Gewöhnung an das Gift in dem Sinne stattfindet, dass sie nicht mehr wie ursprünglich reagiren.

Morphin bewirkt bei vielen Menschen wochen-, seltener monatelang, bei immer der gleichen Gabe (0,01) Schlaf, bei örtlicher Einspritzung Aufhebung der Schmerzen, unangenehmer Empfindungen: d. i. ein Theil der Grosshirnrinde, die sensiblen Nerven reagiren lange Zeit in gewohnter Weise, gewöhnen sich also nicht oder nur höchst langsam an das täglich verabreichte Gift in der Weise, dass sie nicht mehr beeinflusst würden.

Auf Tabakrauch beobachtet der Gewohnheitsraucher, auch wenn er immer bei derselben täglich zu consumirenden Menge stehen bleibt, Jahrelang den gleich günstigen Einfluss auf Denken, Arbeitsenergie u. s. w.; das Gleiche gilt vom Kaffee und Thee.

Bei lange Zeit fortgesetzten Atropingaben reagiren einige der am meisten empfindlichen Organe die ganze Zeitdauer der Vergiftung hindurch ebenso, wie nach einer einmaligen Vergiftung; die Pupille erweitert sich immer und immer wieder ad maximum, auch wenn die Gabe wochenlang die gleich kleine bleibt; ebenso versiegt auch die Speichelsecretion immer wieder von Neuem und wird der Herz-Vagus immer wieder gelähmt. Diese Empfindlichkeit der Pupille, der Speichelnerven, des Herzvagus bleibt auch bei wochenlang fortgesetzter Einwirkung sehr grosser Gaben ungeschwächt bestehen.

Es werden demnach gerade diejenigen Organe, welche im normalen Zustande am empfindlichsten sind, und im gesunden Zustande schon auf ungemein kleine Gaben reagiren, in dieser ihrer Empfindlichkeit am wenigsten durch chronische Atropinvergiftung beeinflusst.

4) Dagegen dauern die Vergiftungserscheinungen an den sich, hinsichtlich der Wirkungsqualität, nie an die Gifte gewöhnenden

Organen und Organtheilen viel weniger lang, wenn man wochenlang täglich ein Gift einwirken lässt, als wenn man das Gift zum ersten Mal einverleibt; mit anderen Worten: die Wirkung der erst gereichten Gabe dauert viel länger, als die Wirkung der hundertsten, im Uebrigen gleich grossen Gabe.

Besonders genau sind diese Verhältnisse in den Anrep'schen chronischen Atropinvergiftungsversuchen beobachtet; dieselben zeigen sowohl an der Pupille, wie an den Speicheldrüsen und dem Herzvagus dieses raschere Verschwinden der Wirkung späterer Giftgaben durchaus übereinstimmend, gleichgiltig, ob immer nur kleine oder grosse Gaben verabreicht werden.

So dauern auch eine Reihe von Morphinwirkungen (auf Grosshirn, sensible Nerven), von Alkohol bei längerer Gewohnheit immer kürzere Zeit an; darin liegt es ja begründet, dass Morphinsten, Trinker in immer kürzeren Intervallen wieder ein frisches Bedürfniss nach dem gewohnten Gifte bekommen.

5) Eine zweite Reihe von Organen reagirt im späteren Vergiftungsverlaufe anders wie im Beginn der Vergiftung.

Während in der ersten Zeit nach Beibringung kleinster Atropingaben der Herzschlag ungemein frequent wird in Folge von Lähmung der herzhemmenden Apparate, wird allmählig die Pulsbeschleunigung nach jeder neuen Atropinvergiftung (mit kleinsten Gaben) immer geringer und geht immer schneller vorüber; schliesslich tritt die Pulsbeschleunigung gar nicht mehr oder höchst unbedeutend ein; es zeigt sich jetzt auch eine entschiedene Schwäche des Herzschlags; sowohl unmittelbar nach Atropinverabreichung, wie auch, wenn einige Tage kein Atropin mehr gegeben wird, zeigt sich der Puls schwächer und langsamer wie in dem früheren normalen Zustande, bevor mit den chronischen Vergiftungsversuchen begonnen worden war. (v. Anrep.)

Es kommt diese Veränderung in der Herzthätigkeit allerdings nicht daher, dass vielleicht die Herzhemmungsapparate nicht mehr, oder in anderer Weise ergriffen würden (denn in jedem Stadium der chronischen Vergiftung zeigt sich kurz nach Atropinisirung der Vagus immer gelähmt); sondern daher, weil auch bei gleichbleibender Kleinheit der Atropingabe schliesslich andere Herztheile ergriffen werden, als im Beginn der Vergiftungsreihe, namentlich weil jetzt auch die motorischen Herznerven und der Herzmuskel

selbst mit angegriffen werden; letztere können in Folge dieser Schwächung nicht mehr so schnell arbeiten, auch wenn die hemmende Function des Vagus immer noch ganz beseitigt wird.

6) Endlich giebt es Organe, die sich so an das Gift gewöhnen, dass man nach längere Zeit fortgesetzter Vergiftung gar keine Funktionsanomalien an ihnen mehr bemerkt. Es sind dies meist Organe von sehr hervorragender Bedeutung, so dass ihre schliessliche Indifferenz dem ganzen Körper die Signatur aufdrückt.

Die ersten Rauchversuche rufen eine ganze Reihe schwerer Symptome im Nerven — und Digestionsapparate hervor: Kopfschmerz, Schwindel, Schläfrigkeit, undeutliches Sehen und Hören; grosses Schwächegefühl, Uebelkeit, Erbrechen, Stuhldrang, Zittern der Extremitäten, Schütteln des ganzen Körpers u. s. w.; alle diese Symptome treten später nie mehr auf und nichts erinnert später den Gewohnheitsraucher an das hochgradige Ergriffenewesensein der Unterleibsorgane, als höchstens Unterdrückung des Hungergefühls und eine mässige Anregung der Darmperistaltik.

Die ebenfalls von den Unterleibsorganen, namentlich dem Magen ausgehenden üblen Nachwirkungen des Morphin- und Alkoholgenusses schwinden nach kurzer Genusszeit vollständig und der Morphiophag, so gut wie der Trinker verspüren nie mehr den dem Genusse nachfolgenden Jammer. (Vgl. I.)

Nach kleinen und noch mehr nach grossen Atropingaben zeigen die Hunde eine bedeutende Hyperästhesie, Zittern am ganzen Körper, Zuckungen an den hinteren Extremitäten, Appetitlosigkeit, trauriges Wesen. In wenigen Tagen vertragen sie selbst grössere Gaben ungestraft, bleiben munter und fröhlich, so dass sie von gesunden Hunden weder in ihrem Hunger, noch in ihrem allgemeinen Verhalten unterschieden werden können. Hier gewöhnten sich sonach das Rückenmark und Gehirn sowie die Verdauungsorgane rasch an das Gift.

7) Alle vorstehenden Sätze haben eine durch die Gabengrösse beschränkte Geltung und sind der Ausdruck für eine mit kleinen und mittleren Gaben monatelang fortgesetzte chronische Vergiftung. Jeder Organismus besitzt hinsichtlich der Giftgabe, die er ohne oder mit nicht in die Augen fallendem Nachtheil durch Gewöhnung ertragen kann, eine Grenzlinie, über die er nicht ungestraft hinausgehen darf.

Auch wenn man noch so langsam und vorsichtig mit der Grösse der Giftgabe steigt, endlich kommt eine Gabe, die wieder giftig wirkt. Je nach der Grösse aber dieser wieder giftigen Gaben und der verschiedenen schnellen Steigerung der Gabengrösse sind die nun auftretenden Vergiftungserscheinungen verschieden.

8) Uebersteigt die endliche, wieder giftig wirkende Gabe diejenige Giftgabe, an die sich der Organismus gewöhnt hat, um ein ganz Bedeutendes, dann wirkt diese neue enorm grosse Gabe auf den an das Gift gewöhnten Körper ähnlich, wie eine kleinere Gabe auf den des Giftes ungewöhnten Körper, also etwa wie die erste dem Körper überhaupt gereichte Gabe; mit anderen Worten: die Wirkungsqualität einer enorm grossen Giftgabe auf den an kleinere Giftgaben gewöhnten Körper ist ähnlich der einer kleinen Giftgabe am normalen Organismus.

Der Trinker wird durch übergrosse Gaben Weingeist wieder berauscht; dem Raucher wird nach unmässigem Excess im Rauchen wieder übel, wie nach der ersten Cigarre; der Morphioophage fällt auf eine sehr grosse Gabe Morphin wieder in tiefen Schlaf. Ein Hund, der schliesslich ohne sichtbaren Effect 1,0 gr Atropin verträgt, zeigt auf eine Gabe von 2,4 gr alle Erscheinungen einer acuten Vergiftung, wie er sie nach den allerersten Gaben gehabt hatte.

9) Wird dagegen mit der Grösse der Giftgabe nur allmählig gestiegen, so dass immer zwischen der Gabengrösse des voraus- und nachfolgenden Tages kein grosser Unterschied ist — und dieses ist ja der häufigste Fall bei Menschen, die sich einem giftigen Genussmittel hingeben — dann kommt endlich noch einmal eine Zeit, wo das Gift wieder giftig wirkt, selbst wenn die weiteren Gaben gar nicht mehr gesteigert werden. Aber die jetzt auftretenden Vergiftungserscheinungen gleichen nicht mehr dem acuten Vergiftungsbild der ersten Zeit, sondern haben einen ganz neuen Character. Namentlich zeigen sich jetzt viel mehr Organe und Functionen in sichtbare Mitleidenschaft gezogen, als bei einer acuten Vergiftung; und dieselben Organe, die bei acuter Vergiftung eine bestimmte Functionsänderung zeigten, verfallen jetzt oft in ganz andere, ja entgegengesetzte Functionsanomalien.

Derselbe Morphioophage, der auf Morphin im Anfang Schlaf, später nur Schmerzlosigkeit und keinen Schlaf durch Morphin mehr bewirkte, verfällt, wenn schliesslich die Morphiumsucht als

Krankheit auftritt, nun in die gegentheiligen Symptome der Unruhe, Schlaflosigkeit, Hyperästhesie, Neuralgie, erhöhten Reflexerregbarkeit. Ausserdem zeigen sich jetzt auch wieder Erkrankungen der Schleimhäute: Appetitlosigkeit, Uebelkeit, Erbrechen; des Kreislaufs und des Athmens (Herzklopfen, Beklemmung); der Nieren (Albuminurie); der Haut (Ausschläge); tiefgreifende Ernährungsstörungen u. s. w. (Levinstein.)

Der Gewohnheitstrinker bekommt schliesslich keinen Rausch mehr, wohl aber andere schwere Symptome von Seiten des Gehirns (Abnahme des Verstandes, des Gedächtnisses, Verlust des Characters, Wahnsinnserscheinungen); von Seite der Schleimhäute: Aufstossen, Erbrechen, Stuhlverstopfung und ebenfalls hochgradige Ernährungsstörungen.

Der Raucher erkrankt schliesslich zunächst an seinen Schleimhäuten (Conjunctivitis, Nasen-, Rachen-, Kehlkopf-, Magenkatarrh), sodann in verschiedenen Nervenbezirken (Herzklopfen, Delirium cordis; Gliederzittern, psychische Reizbarkeit, hypochondrische Stimmung, Abnahme der Sehschärfe).

Ein Hund, der an Atropin gewöhnt war, wird schliesslich nach immer weiterer Steigerung atropinkrank, aber ganz anders, wie nach den ersten Gaben; er wird jetzt apathisch, mürrisch, matt, schläfrig, verliert seinen Appetit und magert ausserordentlich ab.

10) Es ist dagegen nur scheinbar, dass die Verträglichkeit der Gifte im Laufe der Zeit wieder abnimmt, dass also die Zeitdauer der Giftnwendung einen Einfluss auf die Verträglichkeit hat. Denn, wenn man bei Menschen und Thieren im Laufe der Zeit die Gabengrösse nicht immer mehr steigert, wenn man bei einer gewissen mittleren Giftgabe (einer für einen Ungewohnten sogar stark giftigen Gabe) stehen bleibt: kann man sich überzeugen, dass diese Gewohnheitsgifte bis an's normale Ende des Lebens wenigstens von Vielen ungestraft vertragen werden. Beweis sind die Tausende, die bis in's höchste Alter ohne störende Erscheinungen Tabak, Alkohol, Kaffee, Opium vertragen.

11) Setzt man in verhältnissmässig kurzer Zeit, also nach Wochen, Monaten, ja bei manchen Giften und manchen Individuen nach Jahren, mit dem Genuss des gewohnten Giftes aus, so tritt in wenigen Tagen schon eine vollständige Rückkehr zur Gesundheit ein.

Haben grosse Giftgaben dagegen sehr lange Zeit auf den

Organismus eingewirkt, dann tritt eine Rückkehr zur Norm entweder gar nicht mehr, oder erst nach längerer Zeit ein. Die Beispiele für diese beiden Sätze sind für Alkohol, Morphin, Nicotin u. s. w. so häufig und allgemein bekannt, dass ich auf Vorführung selbst beobachteter Fälle wohl verzichten kann. (Vgl. auch 9.)

12) Stets aber führt namentlich im letzteren Fall, wenn sehr grosse Giftgaben sehr lange auf den Körper eingewirkt haben, das Aussetzen des gewohnten Giftes unmittelbar zu Krankheitserscheinungen. Es schwinden also nach dem Aussetzen nicht etwa die durch den langen Giftgenuss eingetretenen Störungen allmählig und machen der Gesundheit Platz; sondern es treten zwischen diesen beiden Zuständen, der chronischen Intoxication und der späteren Gesundheit neue Krankheitsbilder auf, die nur der Entbehrung des gewohnten Genussmittels zugeschrieben werden können.

13) Nach dem Aussetzen sehr vieler gewohnheitsmässig eingenommener Gifte (Alkohol, Opium, Tabak, Kaffee, Thee) beobachtet man Schwächung des Denkens, der Lust zur Arbeit; ferner entsteht oft allgemeines Körperzittern (Tremor). Man kann annehmen, dass dasselbe bedingt sei durch Schwächung des an den motorischen Centralherden ansetzenden Willensreizes, also hemmender Centra (und durch vermehrte Reizung motorischer Centra?)

Nach dem Aussetzen des Alkohols und des Morphins, nicht dem der andern oben genannten Gifte, können sogar Störungen in der Geistesthätigkeit, vollständige Psychosen eintreten, das Delirium tremens acutum Morphiophagorum et Potatorum (vgl. Levinstein).

14) Diese Abstinenzerscheinungen verschwinden vollständig oder werden wenigstens sehr gemindert, wenn das gewohnte Gift von Neuem verabreicht wird.

### Schlussbetrachtungen.

Aus dieser Reihe von Beobachtungsthatsachen lassen sich auf die Vorgänge im Innern des Organismus bei der Gewöhnung an Gifte und auf deren Ursachen einige Schlüsse ziehen:

1) Im Stadium der vollkommenen Reparationsmöglichkeit werden jedenfalls die vom Gift ergriffenen Organe lange Zeit in ihrem physikalischen und chemischen Gefüge nicht sehr hochgradig ergriffen; darauf deutet der rasche Eintritt der Gewöhnung und die rasche Wiederherstellung nach längerem Gebrauch der Gifte sowie nach enorm grossen Gaben hin.

Auch diejenigen Qualitäten der vom Gift angegriffenen Organe, von denen die Reaction derselben gegen die Gifte abhängt (mit anderen Worten: die charakteristische Reaktionsfähigkeit der Organe) scheinen lange Zeit nicht wesentlich geändert zu werden; dafür spricht einmal, dass eine Reihe von Organen lange Zeit auf dieselbe Giftgabe immer in gleicher Weise reagirt; sodann, dass die nicht mehr reagirenden Organe in gewohnter Weise reagiren, wenn man eine stärkere als die gewöhnliche Gabe gibt.

2) Im Stadium der unvollkommenen Reparationsmöglichkeit das immer aber erst nach sehr langem und starkem Giftgenuss eintritt, deutet Alles auf eine starke Veränderung der chemischen Constitution der Gewebssubstrate hin und ist auch sogar makroskopisch an einer ganzen Reihe von allerdings eigentlich mehr secundär erkrankten Organen wahrzunehmen (Leber u. s. w.).

3) In beiden Stadien zeigt sich die merkwürdige Thatsache, dass nach eingetretener Gewöhnung das Gift nicht nur nicht mehr ein dem Organismus feindseliger Körper, sondern ein für den scheinbar normalen Ablauf der Lebensvorgänge nothwendiger geworden zu sein scheint. Der Organismus findet sich nur noch wohl und behaglich und von normalem Kraftgefühl, wenn das Giftmolekül in ihn eingetreten ist; wird nach dessen Ausscheidung sogleich im höchsten Grade unbehaglich, ja zeigt schwere krankhafte Symptome, namentlich in den leichteren Graden von Schwäche (Zittern) und dabei ein fast unbändiges Verlangen nach neuer Einverleibung. Die Morphiophagen, die ich beobachtet und denen ich das Gift entzogen habe, unter anderem ein Arzt und

dessen Frau zeigten ein wilderes Verlangen nach dem Gift, als ein stark Hungernder nach Speisen; der Arzt zertrümmerte den Schrank, in dem das Gift aufbewahrt war und dessen Schlüssel ich zu mir genommen hatte, nur um wieder zu seinem Gifte zu gelangen.

Es ist, als ob das Giftmolekül nach und nach unter den Körpermolekülen einen bleibenden Zwischenraum einnähme und nach seinem Ausscheiden eine Lücke liesse; oder, als ob das Giftmolekül sich zum Range eines für den Körper nothwendigen Nahrungsmittels emporgearbeitet hätte, so dass der Körper, wie er nicht ohne seine Salze u. s. w. so nun auch nicht mehr ohne dieses Gift leben könne. Es bestände nur der wesentliche Unterschied, dass die Nahrungsstoffe sämmtlich viel länger entbehrt werden können ohne schwere Erscheinungen zu bedingen, weil der Körper immer einen Ueberschuss davon hat und Einrichtungen zum Zurückhalten der nothwendigsten, während die Gifte nur kurz verweilend und immer nur in verhältnissmässig kleinen Mengen einführbar, viel rascher wieder ersetzt werden müssen.

Man könnte auch sagen, dass manche Gifte an Stelle der normalen, jedem normalen Körper verliehenen Reize getreten seien; gegen diese letzteren selbst scheint der Organismus bei längerem Gebrauch der Gifte zu wenig reizbar sich zu verhalten; mit anderen Worten: die Empfindlichkeit der Organe gegen die normalen Reize (Kohlensäure, Fermente) ist durch chronischen Giftgenuss herabgesetzt und die Gifte können dann die Stelle der normalen Reize vertreten; wird die Giftzufuhr ausgesetzt, dann fehlt dem Körper jeder Reiz und desshalb tritt dann die tiefe Depression vieler Functionen ein.

4) Als die Ursachen, warum ein Organismus bei längerer Gifteinfuhr die Gifte besser verträgt, sich an dieselben gewöhnt, sind folgende Möglichkeiten denkbar:

a) Nach längerem Gebrauch wird ein Gift vielleicht ungemein langsam und unvollständig resorbirt, d. i. in die Blutbahn aufgenommen, so dass hiedurch in jeder Zeiteinheit immer gleichsam nur minimale Giftmengen einwirken und demnach nur sehr geringfügige Wirkungen ausführen können. Bis neue Giftmengen wieder in die Blutbahn kämen, wären die bereits früher eingetretenen schon wieder mit dem Urin ausgeschieden.

Gegen diese Annahme spricht schon die einfache Thatsache,

dass es bei einem Gewohnheitsgiftnehmer gleich bleibt, ob er das Gift seinem Magen einverleibt, oder unter die Haut spritzt. Ich habe ausserdem noch zwei Versuche an Hunden gemacht, um eine sichere Antwort zu erhalten. Nachdem ich 5 Wochen lang dem einen Hunde kleine Mengen Atropin's in den Magen, dem andern unter die Haut gespritzt hatte und schliesslich fast keine, als die von Anrep geschilderten schwachen Atropinsymptome mehr eintreten sah, spritzte ich dieselbe Giftgabe beiden Hunden unmittelbar in eine Fussvene. Es zeigte sich hiernach keine stärkere Reaction, als nach den früheren Einverleibungsmethoden.

Es ist demnach obige Annahme hinfällig.

b) Viel wahrscheinlicher schon ist die Annahme, dass die Gifte im Laufe der Zeit immer weniger vom Organismus festgehalten, desshalb denselben rascher wieder mit dem Urin verlassen. Dafür spricht die Beobachtung, dass gerade die giftempfindlichsten Organe im Laufe der Gewöhnung immer kürzere Zeit Vergiftungssymptome zeigen, sowie dass in immer kürzeren Zwischenzeiten sich das Bedürfniss nach neuen Giftgaben wieder einstellt.

c) Aus den oben mitgetheilten Beobachtungen geht hervor, dass einige Organe gar keine Beeinflussung mehr zeigen; dies könnte daher rühren, dass dieselben ihre Affinität zu den Giften eingebüsst haben, indem diejenigen Organsubstrate, welche in Folge ihrer Verwandtschaft früher mit dem Gifte Verbindungen eingingen, in Folge dieser neuen Molecularzustände zu Grunde gegangen sind. (Es liegt hier ungemein nahe, auf ein ähnliches Verhalten des Körpers gegen Gifte hinzuweisen, die man gegenwärtig als organisirte betrachtet, insofern der Körper nach Durchseuchung mit einem Infectionsgift später nicht mehr von demselben afficirt wird.)

Dagegen spricht aber die weitere Beobachtung, dass bei schon eingetretener Gewöhnung grössere Giftgaben an diesen scheinbar unempfindlichen Organen wieder die alten Functionsstörungen hervorrufen; sodann die Thatsache, dass bei überlangem Giftgenuss sich degenerative Processe auch an den Organen zeigen, die lange Zeit unempfindlich gegen das Gift schienen; ferner die Fälle von plötzlicher Entziehung des Giftes, wo im ersten Stadium der Abstinenz gerade von Seiten derjenigen Organe, die sich beim Genuss des Giftes am wohlsten befanden, die stürmischsten Reactionerscheinungen auftreten.

d) Eine Reihe der oben mitgetheilten Beobachtungen (5. 9.) spricht dafür, dass im Laufe der Gewöhnung das gewohnheitsmässig genommene Gift sich anders im Organismus vertheilt, namentlich auf ein viel grösseres Territorium und auf eine grössere Zahl von Organen und Organtheilen einwirkt, so dass dann z. B. von einer gleich gross bleibenden Giftgabe immer kleinere Mengen auf je ein Organ kommen können. Man könnte dann immer annehmen, dass die ursprünglich gegen das Gift empfindlichen Organe diese Empfindlichkeit beibehalten, aber keine Reaction mehr zeigen können, weil zu wenig Gift auf sie kommt und sie sich in das Gift mit viel mehr Organen theilen müssen, als im Anfang. Es müssten bei dieser Annahme eine Reihe von neuen Organen durch längere Berührung mit dem Gift gleichsam erst verwandtschaftlichere Eigenschaften erhalten haben.

Umgekehrt aber könnte man allerdings auch annehmen, es würden immer mehr Organe der Giftwirkung unterworfen, weil die früheren Hauptangriffspunkte nicht mehr die ursprüngliche Anziehungskraft auf die Gifte ausüben und demnach diese in immer grösseren Mengen nun auch auf andere Organe einwirken können. Doch sprechen gegen diese Annahme die in 4 c entwickelten Gründe.

e) Ferner ist denkbar, dass die Gifte, an die sich der Organismus gewöhnen kann, schon im Anfang auf alle Organe ohne Ausnahme einwirken, auf einen Theil aber nur so schwach, dass im Anfang diese Wirkung für unser Auge und unsere Untersuchungsmethode nicht sichtbar ist. Wenn wir die Erklärung acceptiren, dann müssten wir allerdings eine ungemein schwache Wirkung annehmen, weil eine deutlich erkennbare Wirkung bei manchen Organen erst nach Jahrzehnte langem Giftgenuss eintritt.

Wir haben somit einen klareren Einblick in die möglichen Ursachen der Anpassung des thierischen Organismus an Gifte gewonnen, so dass eine definitive experimentelle Inangriffnahme des Gegenstandes nunmehr möglich ist. Wir haben auch bereits nach zwei Richtungen hin damit begonnen und hoffen, bald weitere Mittheilungen folgen lassen zu können.

---