

Zeitschrift für angewandte Chemie

und

Zentralblatt für technische Chemie.

XXIII. Jahrgang.

Heft 12.

25. März 1910.

Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie.

Mitgliederversammlung am 25./2. 1910 in Berlin.

Vors. Prof. Dr. Thomas: M. H.! Der Anregung einer Anzahl Mitglieder unserer medizinisch-pharmazeutischen Fachgruppe folgend, hat der Vorstand beschlossen, auch in diesem Jahre ebenso wie im vorigen eine Sitzung unserer Fachgruppe hier in Berlin abzuhalten, und wir können zu unserer großen Freude feststellen, daß Sie in großer Zahl unserem Rufe gefolgt sind. Ich habe die Ehre, eine größere Reihe von Gästen unter uns begrüßen zu dürfen, und unter diesen besonders die beiden Votr., Prof. Dr. Lewin und Reg.-Rat Dr. Rathenau. Seien Sie uns herzlich willkommen und nehmen Sie unseren ergebensten Dank dafür entgegen, daß Sie sich freundlich bereit erklärt haben, uns heute Abend durch Vorträge zu erfreuen.

Ich möchte sofort in die Tagesordnung eintreten lassen und bitte Prof. Lewin, das Wort zu seinem angekündigten Vortrage zu nehmen.“

Das Zustandekommen von Vergiftungen in chemischen Betrieben und die Hilfe dagegen.

Von Prof. L. LEWIN.

1. Umfang und Bedeutung der Toxikologie.

„M. H.! Die Lehre von den Giften ist innig verknüpft mit der Lehre vom Menschen, seinem Tun und Leiden. Sie kann als der Angelpunkt der Medizin bezeichnet werden. Ihren Umfang und ihre Bedeutung erkennen nur wenige. Man sieht nicht, wie bedeutungsvoll die Gifte auch in das Leben der Völker schon zu einer Zeit eingegriffen haben, in der man viel weniger kompliziert in den individuellen Bedürfnissen wie heute war, und mangels an Wissen will die Erkenntnis noch nicht wachsen, daß sie gerade jetzt den Gegenstand emsigsten Studiums bilden müßte, wo ihre Verwendungen sichtlich von Tag zu Tag zunehmen, wo es nur wenige Betriebe gibt, die den Menschen mit Gegenständen für sein Leben versorgen, in denen nicht Gifte reichlich Benutzung finden. In kleinen Werkräumen und in den mächtigen Hallen der Großindustrie müssen Menschen damit arbeiten, und aus jenen Räumen strömen viele giftige Erzeugnisse wieder hinaus in die Lebensflut, in die Hände der Menschen zu weiterer Bearbeitung oder zu persönlichem Gebrauch. Fast unübersehbar ist der Kreislauf der Gifte im Leben der Völker.“

Ihre chemische Energie wird ausgenutzt, gleichgültig, ob auf dem Gebiete der Technik oder der Medizin. Was da ist, ist wert gebraucht zu werden.

Vom Mineral bis zu alkaloidhaltigen Pflanzen, bis zum Steinkohlenteer und bis zu tierischen Produkten. Und für alles, was mit solcher Energie versehen ist, reift der Tag, wo ihm der Verwendungszweck ersteht.

In letzter Instanz ist, allem Ermessen nach, auch die Energie, die wir als toxicische bezeichnen, eine chemische. Wahrscheinlich röhrt die denkbar höchste Muskelarbeit, die das Strychnin erzeugt, oder die Ausschaltung von Großhirnzentren durch Morphin oder Paraldehyd oder Veronal, oder die Erzeugung von Blasengeschwüsten durch Teerprodukte, oder die Mehrarbeit der linken Herzklammer durch Digitalis von chemisch-reaktiven Vorgängen her.

So reift die Erkenntnis, daß die Zahl der Gifte fast unübersehbar groß sein muß, größer als sie lehrbuchmäßig je zum Ausdruck kommen kann. Jede neue Vermutung, die in bezug auf die Gift-eigenschaft eines Stoffes aufkommt und gewöhnlich vorerst bezweifelt wird, hat bereits eine gewisse positive Unterlage, und die Vermutungen werden zu Wahrscheinlichkeiten oder Gewißheiten, wenn sie sich häufen, und schließlich einen Induktionsschluß zu machen gestatten.

Die Empirie ist, soweit Vergiftungen von Menschen in Frage kommen, sicherlich die beste Lehrmeisterin. Denn abgesehen von allem anderen liefert sie die Erkenntnis, die das Tierexperiment allein nicht zu liefern vermag. Sie lehrt uns z. B. alle jene Störungen erkennen, für die es keine sichtbaren körperlichen Unterlagen gibt, die zahlreichen Störungen in den Funktionen des Nervensystems, die dem Menschen wohl noch die Arbeit gestatten, wenn Wille oder Notwendigkeit es erheischen, ihn aber trotzdem minderwertig sein lassen und die frische, freie Entfaltung seiner körperlichen, seelischen und geistigen Kräfte hindern.

Wie sollen z. B. körperliche Funktionsstörungen am Tier zu erkennen sein, die das an und in den Körper gedrungene Phenylhydrazin erzeugt, wie ich sie an mir in der Gestalt allgemeiner Schwäche, dauerndem Krankheitsgefühl, Appetitstörungen u. a. m. erfahren habe, und wie sie Emil Fischer nach der Mitteilung, die ich nach seinen Aufzeichnungen vor einigen Jahren veröffentlicht habe, fünf Jahre lang ertragen mußte, in denen er ‚halb-krank‘ dadurch geworden war?

Die toxikologische Wissenschaft kann auf dem Gebiete der Betriebsgifte a priori vieles erschließen. Aber ihre größte Bedeutung liegt darin, daß sie empirische Erkenntnis bestätigen und begründen, andererseits aber auch den empirischen Irrtum erweisen kann. Sie hat z. B. den Beweis erbrac^t daß das Kupfer nicht, wie man fälschlich schlie-

zu können glaubte, Vergiftungssymptome erzeugt, die völlig ähnlich den Bleisymptomen sind und verlaufen, sondern daß das Kupfer geradezu als ein Nichtgift bezeichnet werden kann. Sie liefert den Schlüssel zur ätiologischen Krankheitserkenntnis. Dies hat sie nicht nur auf dem Gebiete der Vergiftungskrankheiten, sondern auch auf dem der Erkrankung aus anderen inneren und äußerlichen Ursachen reichlich bisher geleistet.

Aber die Toxikologie ist nicht die Disziplin, die zu beherrschen man vermeinen kann, wenn man schon einige Male ein Tier mit Gift gefüttert oder ihm den Inhalt einer Pravazischen Spritze unter das Fell entleert hat und protokollieren kann, daß darauf Symptome oder gar der Tod gefolgt sei. Die Gifigkeit oder Ungifigkeit eines Stoffes läßt sich auch nicht durch Majorität entscheiden. Wenn z. B. Eosin ein Gift ist — und es ist ein solches —, dann kann kein Konzil es anders machen.

Die Toxikologie im weitesten Umfange ist die Lehre vom Leben unter bekannten krankmachenden Bedingungen. Man kann von ihr sagen, was Paracelsus von der Arznei sagte: „Hätt kain wächsene nasen, lasst sich nit mit schwetzen gewinnen, sonder mit den wercken und zeychen...“ Eine sehr lange Erfahrung und viel Wissen gehört dazu, um nicht nur die zahlreichen Variationen der so gestörten Lebensvorgänge ätiologisch richtig einzuschätzen, sondern auch um die krankmachenden Bedingungen in ihrer Tragweite in chemischer, physikalischer und medizinischer Hinsicht zu beurteilen. Derartige intime Kenntnisse kann kein toxikologischer Laie von heute auf morgen erwerben, weil es außer den größten Abänderungen der normalen Lebensvorgänge durch Gifte noch viel zahlreichere und gefährlichere gibt, die still und langsam in den Mahlgängen der Körpermühle entstehen, die der Wissende trotzdem schon früh zu erschließen vermag, und die später erst als grobe funktionelle Störung zutage treten — oft erst, wenn Abhilfe zu spät ist.

Die chemische Industrie im weitesten Umfange des Begriffes bedarf der Grundlagen toxikologischer Erkenntnis. Die in ihr tätigen Männer finden sich eigentlich fortlaufend in dem Bannkreise von Stoffen, die zum überwiegenden Teil mit biochemischen Energien in ihren so verschiedenen Äußerungsformen versehen sind. Es ist unmöglich, auch nur halbwegs vollständig eine Übersicht über dieselben zu geben, weil ihre Zahl fast unübersetbar groß ist. Von dem Augenblick an, wo der junge Adept anfängt, praktisch qualitativ-analytisch zu arbeiten, bis dahin, wo er selbstdenkend, auch fabrikatorisch, chemische Stoffe zu seinen täglichen Umgangsgenossen hat, ist er ihrem Eindringen in seinen Körper ausgesetzt.

Das so wichtige Wissen ist nicht genügend verbreitet über die toxische Tragweite der Aufnahme von giftigen Gasen und Dämpfen, über die Folgen des Einatmens und Verschluckens von pulvelförmigen alkaloid- und glykosidhaltigen Stoffen oder Giften aus der aliphatischen oder aromatischen Reihe, wie sie zu Tausenden für nichtmedizinische und medizinische Zwecke Verwendung finden.

Man kann es als Wahrheit aussprechen, daß die Gifigkeit aller dieser Produkte die Regel, und die Nichtgifigkeit die Ausnahme sei. Und dabei braucht man dem Begriffe der Gifigkeit nicht einmal seine wissenschaftliche Bewertung, sondern nur die laienhafte, landläufige zukommen zu lassen. Bis weit in die heterocarbocyclische Reihe hinein sind die Gifte dicht gesät und darunter die für den Menschen wichtigsten, die giftigen Eiweiße, die, wenn sie im Körper selbst aus falschen Zerfallsrichtungen des normalen, zirkulierenden und Organeiweiß entstehen, die sogenannten Krankheiten entstehen lassen, und, wenn sie fertig gebildet, z. B. als Schlangen- oder Fischgift, oder in zersetzen Nahrungs- und Genußmitteln eingeführt werden, eine akute oder chronische Vergiftung, d. h. Störungen erzeugen können, die einer Krankheit zum Verwechseln ähnlich aussehen — weil es nämlich kaum irgend ein aus inneren Ursachen entstehbares Leiden gibt, das, einschließlich mancher Geschwulstformen, nicht auch durch Gifte kommen kann. Dies darf ja nicht wundernehmen, weil letztens alles, was Leben in jedem Sinne, also auch krankhaftes heißt, im wesentlichen durch chemische Prozesse erhalten und fortgeführt wird. Daß wir die Vorgänge selbst nicht analytisch zu erkennen vermögen, beweist hiergegen nichts. Da wir ja kaum die Schwelle der vollen Erkenntnis auch einfacher Lebensvorgänge überschritten haben, da Krankheit und Vergiftung in ihren erkennbaren Äußerungen übereinstimmen, auftreten und verlaufen können, so ist es erklärlich, wie schwer das Erkennen einer durch Vergiftung erzeugten Krankheit werden kann. Und da ferner unter der großen Zahl von Giften aus der anorganischen und organischen Reihe natürlicher und synthetischer Herkunft, aus dem Pflanzen- und Tierreich, viele, soweit dies feststellbar ist, ihre chemische Energie völlig gleich zu einem toxischen Ausdruck bringen, so wächst dadurch die Schwierigkeit des ursächlichen Erkennens eines solchen Leidens noch weiter — fast bis zur Unmöglichkeit.

2. Die Art, wie Vergiftung und Entgiftung zustande kommen.

Vergiftung setzt eine Berührung mit Geweben voraus. Handelt es sich um erkennbar gewebeverändernde Gifte, so kann die Berührung mit der Haut mehr oder weniger schwere, schnell, gewöhnlich aber langsam sich ausbildende und verschieden lange anhaltende Leiden hervorrufen. Ich habe die Überzeugung, daß alle diese Verschiedenheiten — abgesehen von den Schwankungen individueller Gewebswiderstände und äußeren Verhältnissen (Dauer und Innigkeit der Berührung) — begründet sind in eigenartigen Reizqualitäten, die jedem oder Gruppen der betreffenden Stoffe zukommen. Dies erkennt man z. B. an den scheinbar gleichen und doch im Auftreten und im Verlaufe von einander verschiedenen Wirkungen, die Brom oder Fluorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oder Carbonsäure oder Guajacol oder Ätzalkalien oder Acrolein oder Dimethylsulfat oder Senföl oder Rhusarten oder Acridin an der Haut erzeugen.

Die bisher erkennbar gewesenen chemischen Grundlagen allein, wie z. B. die Eiweißfällung oder eine Reduktionswirkung, geben keine genügende Erklärung für die Verschiedenartigkeit der so entstehbaren Hautleiden.

So kann ein derartiges, an die Haut gelangtes Gift unter günstigen Bedingungen seine Energie an dieser erschöpfen. Das erzeugte Hautleiden kann nach einer wechselnden Zeit ein Ende nehmen. Eine Aufnahme in die Blutbahn braucht nicht zu stehen zu kommen.

Es gibt aber Verhältnisse, die das letztere ermöglichen.

a) Stoffe, die den chemisch so zweckmäßigen Bau der Haut stören, können in sie bis zu den gefäßführenden Schichten vordringen und von da weiter in den Körper gelangen. Flüchtige Stoffe wie: Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton, Schwefelkohlenstoff, Benzol lösen die fettartigen Schutzmittel der Haut und dringen ein, und die in solchen flüchtigen Stoffen gelösten Substanzen gehen mit ihnen mit. Deswegen ist beim Arbeiten mit solchen Lösungen, z. B. den alkoholischen Extrakten alkaloid- oder glykosidhaltiger Pflanzen, die größte Vorsicht geboten. So sah ich nach dem Benetzen einer größeren Hautfläche mit alkoholischer Phenylhydroxylaminlösung eine schwere Allgemeinvergiftung entstehen. Wie Schwefelkohlenstoff, Benzol, Nitrobenzol, Anilin, Toluol, Terpentinöl u. a. auf diesem Wege schwere Körperschäden erzeugen, davon geben die toxikologischen Erfahrungen reichlich Kunde.

b) Leidet der konstruktive Bau der Haut z. B. durch Stoffe, denen entzündungserregende oder ätzende Wirkungen zukommen, so wird ihr Widerstand gegen das Eindringen von Fremdartigem gleichfalls gebrochen.

Die Haut wird dadurch krank, weil eine Wundfläche der Schutzdecke beraubt ist. Lymphgefäß oder Blutgefäß, die mehr oder minder jetzt an ihr freiliegen, wehren dem Eintritt von Giften, durch welche sie bloßgelegt wurden, nicht mehr und gestatten auch, daß andere giftige Stoffe oder pilzliche Lebewesen eindringen und Vergiftung oder Infektion erzeugen. Gerade die letztere ereignet sich in Betrieben auf die angegebene Weise, besonders aber von Wunden aus, die bereits bestanden, aber durch das auf sie einwirkende Gift verschlechtert wurden. Allgemeine Vergiftungen durch Stoffe, welche auch die Wunden schlugen, kommen leicht zustande. So kann z. B. eine Hautverätzung durch Carbolsäure schwer vergiftende Mengen derselben in die Blutbahn eintreten lassen.

c) Durch länger-dauernden mechanischen Druck können auch kleinste Teilchen von Stoffen, wie z. B. Quecksilberkugelchen, aber auch Blei und andere in die Haut dringen und von hier nach einer weiteren chemischen Umwandlung in die Blutbahn gelangen. Für manche Bleiarbeiter kann dieses Verhalten der Haut eine Quelle von Vergiftung werden. In die oberflächlichsten Hautschichten dringen durch hohen Druck und lange Berührung mit Wasser, wodurch Hautquellung entsteht, auch in Wasser gelöste Stoffe.

Viel leichter als die Aufnahme mancher Gifte von der Haut aus vollzieht sich dieser Vorgang

von den Körperstellen aus, die mit einer Schleimhaut versehen sind. Mit der Größe der Schleimhautfläche, der Höhe ihrer Wärme — die bei entzündlichen Zuständen die normale Grenze übersteigt — und der Dauer der Berührung mit dem Gifte wächst, unter sonst gleichen Bedingungen, die Menge, die von dem letzteren in das Blut eintritt. Die gesunde Blasenschleimhaut läßt jedoch Gifte nicht in den Körper eintreten — eine teleologisch bedeutungsvolle Einrichtung, die für den Menschen absolut erforderlich ist, weil sie ihn vor der Aufnahme giftiger Stoffe seines eigenen Harnes schützt. Gewisse eiweißartige Giftstoffe und krankmachende Pilze verlangen oft noch, um ein- und vordringen zu können, eine Verletzung des schützenden Schleimhautüberzuges, des Epithels, die auf mechanischem oder chemischem Wege entstehen kann. Wie vorzüglich dieser Überzug schützt, ist daraus zu ersehen, daß die im Bindegewebe vieler, ja vielleicht aller Menschen vorkommenden krankmachenden Pilze, ohne Schaden zu erzeugen, dort verweilen.

Das Eindringen von Giften durch die Schleimhäute in die Säftebahnen findet natürlich auch an den Schleimhäuten des Mundes und von dort weiter an denjenigen des Magens und Darmes statt. Auch Gifte, die man nur schwer im Glase zur Lösung bringen kann, werden an diesen Stellen auf eine uns oft unerklärliche Weise gelöst oder aus dem Ursprungsmaterial isoliert und damit befähigt, in den Kreislauf des Blutes zu gelangen. So kommen wesentlich die Vergiftungen in Betrieben mit den pulvelförmigen, dem Mineralreich oder dem Pflanzenreich oder der künstlichen Herstellung entstammenden Giften zustande. Sie vollziehen sich um so leichter und schneller, je mehr die bezeichneten Schleimhäute von ihrem natürlichen Zustand abweichen, vor allem, wenn die feine Schutzdecke der Schleimhaut verwundet ist.

Die Aufnahme von Gasen und Dämpfen erfolgt fast immer von der Lunge aus, wohin oft genug auch fein staubförmige Gifte gelangen, um dort, durch die Gewebszellen und Gewebsäfte löslich gemacht, falls sie nicht löslich sein sollten, in den Körper überzugehen. Dies ist einer der gewöhnlichsten Wege für Vergiftungsunfälle im Betriebe.

Wir besitzen keinerlei Anhaltspunkte dafür, wie sich der Übergang gelöster Stoffe von einer Schleimhaut in die Blutbahn vollzieht. Oft habe ich es in der Vorlesung gezeigt, wie ein Frosch, der auf einer mit einer Strychninlösung stark befeuchteten Platte 10—12 Minuten lang belassen wird, sicher in Starrkrampf verfällt. Spielt die Diffusion in diesem Versuche eine Rolle? Oder in dem anderen, den man so anstellen kann: man legt die äußere Halsschlagader eines Tieres auf eine größere Strecke frei, schiebt unter sie eine Glasplatte und bringt auf diese eine Strychninlösung. Nach einiger Zeit tritt auch hierdurch Starrkrampf oder, wenn man z. B. eine Hydroxylaminlösung auf die Glasplatte gebracht hat, eine Blutvergiftung ein.

Wenn die Diffusion eine Rolle hierbei spielt, so kann sie nur klein sein. Für bedeutungsvoller halte ich die Annahme, daß das strömende Blut

oder die strömende Lymphe ansaugend auf die Umgebung des Gefäßes wirkt und dadurch Fremdes in die Gefäßbahn gelangen läßt. Je blutreicher eine solche aufnehmende Stelle ist, um so schneller und reichlicher vollzieht sich der Übergang des fremden Stoffes.

Wo bleibt das aufgenommene Gift? Sieht man von der meistens nicht umfänglichen Zerstörung und dem sicher kaum nennenswerten Übergang in ungiftige Produkte ab, die manche Gifte im menschlichen Leibe erfahren, so bleiben zwei Möglichkeiten ihres Verbleibs übrig, nämlich die Ausscheidung und die Ablagerung. Wohin werden körperfremde Stoffe ausgeschieden? Alle praktische Erfahrung läßt die Annahme zulässig erscheinen, daß der menschliche Leib das eingeborene Bestreben hat, alle in ihm entstandenen oder von außen in ihm hineingelangten, ihm fremdartigen, nicht assimilierbaren chemischen Stoffe schnell und auf dem bequemsten Wege abzustoßen. Als Ausführungsweg stehen ihm in reicher Zahl die Drüsen zur Verfügung, die er auch unter normalen Verhältnissen benutzt, um sich von denjenigen Abnutzungsprodukten seines Zellenlebens und seiner Säfte zu befreien, die nicht nur als gleichgültiger Ballast fortgeschafft werden müssen, sondern auch als Stoffe, die, mit nicht geringen chemischen Wirkungen versehen, bei längerem Verweilen Giftwirkungen zu äußern vermögen. Im allgemeinen kann man als wahr annehmen, daß bis auf gewisse Widerstände, die in ihren besonderen chemischen und physikalischen Eigenschaften liegen, oder bis auf Abweichungen, die durch die Veranlagung der betroffenen Person begründet sind, die Ausscheidung giftiger Stoffe in einem geraden Verhältnisse steht zu der Größe der Drüsen, d. h. der Flüssigkeitsmenge, die sie liefern, und zu ihrer Wärme. Obenan stehen die Nieren und die vielen Darmdrüsen, dann die Schweiß- und Speicheldrüsen. So kann, wenn nicht sehr große Giftmengen aufgenommen wurden, eine Entlastung des Körpers in absehbarer Zeit auf dem bezeichneten Wege zustande kommen, besonders wenn der Heilplan danach eingerichtet ist.

Gifte können auch nach nur einmaligem Eindringen für längere oder kürzere Zeit im Körper deponiert bleiben und entweder ein verhältnismäßiges Gesundsein oder ununterbrochenes oder nur zeitweiliges Kranksein durch erneutes Übergehen der Gifte aus den Depots in die Säftebahnen veranlassen.

Wiederholt war ich in der Lage, diesen Nachweis erbringen zu können. So erzeugte z. B. in einem Falle eine eingeschossene Bleikugel weit über anderthalb Jahrzehnt keine Störungen, bis dann das im Körper angesammelte und in den Kreislauf übergegangene Blei eine Bleivergiftung veranlaßte. Aber nicht nur dadurch, daß chemische Bindungen von Giften mit festen und flüssigen Körperbestandteilen zustande kommen, kann Vergiftung entstehen, auch nicht nur dadurch, daß das Gift wieder löslich wird und in größerer Menge in den Säftebahnen sich bewegt und seine Wirkung auch überall da entfalten kann, wo es zuerst nicht eingewirkt hat, sondern auch das ist möglich: daß nach dem Ablauf einer akuten Gesundheitsstörung,

und nachdem das Gift den Körper verlassen hat, trotzdem über kurz und lang ein neues und oft langwieriges Leiden einsetzt. Als Beispiel hierfür führe ich das Kohlenoxyd an. Nach der akuten Vergiftung, die es hervorgerufen hat, und nachdem es längst von dem Atmungsprozeß genötigt worden war, seine Verbindung mit dem roten Blutfarbstoff aufzugeben und aus dem Körper zu entweichen, erscheinen Krankheitssymptome, die aus einem mangelnden Ausgleich der anfangs durch das schlecht gewordene Blut gestörten Funktionen abgeleitet werden müssen.

Jedes Lebewesen verfügt gegen einen ihn treffenden Schaden über ein gewisses Maß abwehrender und regulatorischer Energie, deren Größe einen ebenso schwankenden Wert darstellt, wie die Energie der normalen Lebensvorgänge. Die Betätigung der Selbsthilfe erfolgt stets in irgend einem Umfang, hört aber auf, wenn die chemisch-reaktive Kraft des Giftes die vitale Energie am Orte der Giftwirkung oder allgemein ausschaltet. Auch mit der Reservekraft, über welche die betroffenen Gewebe verfügen, wird ein Ausgleich der Schädigung nicht dann mehr so, wie es die Regel will, herbeigeführt. So ist es mit Wunden, die, statt zu heilen, sich immer mehr in die Fläche und in die Tiefe ausbreiten, weil die an ihnen bestehende Zersetzung immer wieder neue giftige Produkte schafft, so ist es mit innerlichen, infektiösen oder nicht infektiösen Krankheiten, z. B. einer kroupösen Lungenentzündung, die, statt mit einer Krisis zu enden, anfängt, chronisch zu werden und mit Zerfall des Lungengewebes endet, und so ist es mit Vergiftungen. Hat ein Mensch Kohlenoxyd aufgenommen, so ist die Wahrscheinlichkeit nicht gering, daß der Körper den ihm zugefügten Schaden durch seine ausgleichenden chemischen und andersartigen Kräfte bewältigt. Statt dessen können andere, vielgestaltige Verlaufarten, z. B. Schwellungen an irgend einer Körperstelle mit darauf folgendem eiterigen Zerfall oder Geisteskrankheit oder Blindheit oder der Tod eintreten — Folgen einer dem Wesen nach unerklärlichen, vielleicht auf einer Zellener schöpfung beruhenden körperlichen Unzulänglichkeit.

3. Der Einfluß der Individualität auf das Zustandekommen und den Verlauf von Vergiftungen.

In Tieren und Menschen findet man eigenartige Veranlagungen, die schon in der Verschiedenheit der normalen physiologischen Verrichtungen zutage treten. Kaum eine Funktion von Körperorganen von der Gehirn- und Rückenmarkstätigkeit an bis zu der Arbeit der Drüsen, der Assimilation von Nahrung, den allgemeinen Stoffwechselvorgängen, der Bewegung innerer Organe, der Kraftentfaltung muskulöser Teile, vollzieht sich bei verschiedenen Lebewesen in gleichstarker Weise. Diesen Verschiedenheiten in der Höhe physiologischer Leistung gleichzustellen sind diejenigen der reaktiven Äußerungen auf körperfremde Einflüsse. Nichts hat, von der ältesten Zeit bis heute, biologisch Ärzte und Laien so in Staunen gesetzt, wie die Tatsache, daß Krankheitsursachen, einschließlich der Gifte, einen so verschiedenartigen Resonanzboden bei dem einzelnen Menschen und Tier finden.

Keine Art der Schädigung bedingt hier eine Ausnahme, und so wird schon in sehr früher Menschheitsgeschichte mitgeteilt, wie Verwundungen den einen töten und schwerere den anderen freiließen, wie eine Frau ohne Schaden Schierling habe nehmen können, wie gewisse Tiere giftige Pflanzen in Mengen aufnahmen, durch die der Mensch und andere Tiere vergiftet werden könnten. Galen, der große medizinische Geist, dem man mehr als ein Jahrtausend in seinen Anschauungen nachging, und der dann von so manchem, der ihn nicht kannte, als Irreführer bezeichnet wurde, hat über dieses Kapitel der Toleranz für Schädlichkeiten auf der Grundlage der Gewöhnung und Nichtgewöhnung Betrachtungen angestellt, die mehr wert sind, als die modernen, mit griechischen und lateinischen Flickwörtern aufgeputzten, für den Kundigen völlig bedeutungslosen Umschreibungen der einfachen, aber unerklärlichen Wahrheit, daß eben die reaktive Kraft der Gifte bei gewissen Individuen unter sonst gleichen Verhältnissen kleiner oder größer ist, als bei anderen, oder überhaupt sich bricht an einer bestimmten eigenartigen Organisation des Betroffenen.

Welch langes Register würde es werden, wollte ich allein hier aufzählen, was mir an vielgradiger Toleranz oder abnormer Empfindlichkeit von Tieren und Menschen gegen Gifte bekannt ist. Weit unten im Tierreiche müßte man beginnen, und hoch hinauf bis zu Menschen muß man gehen, um eine Schätzung dieser so eigentümlichen Verhältnisse zu gewinnen. Jahrelanger Arbeit hat es bedurft, um nur erst auf diesem verhältnismäßig so kleinen biologischen Gebiete das Tatsachenmaterial, so gut es ging, festzustellen. Was ich in meinem Handbuch der Nebenwirkungen der Arzneimittel und meiner Toxikologie zur Darlegung brachte, ist dabei wahrscheinlich nur ein kleiner Teil des wirklich Möglichen und Geschehenden. Aber schon das, was wir wissen, ist so eigenartig, daß man es als wunderbar bezeichnen kann.

Wie kommt es, daß *Tylenchus tritici*, das Weizenälichen, in Glycerin leben und sogar vorzüglich gedeihen kann und von Belladonna, Morphin, Atropin, Curare, Strychnin unbeeinflußt bleibt? Wie geschieht es, daß *Galeria melonella*, die Bienenmotte, die Tuberkulosebaciillen des Menschen, Rindes und der Vögel verträgt, wie, daß die Larve von *Deiopeia pulchella* sich von der Calabarbohne nähren kann, wie, daß Enten, Hühner, Tauben durch innerlich verabfolgtes Opium nicht vergiftet werden, daß der Nashornvogel Strychnossamen frisbt, oder, wie nach meinen Beobachtungen, Mäuse *Lolium temulentum* schadlos verzehren, und Kaninchen beliebige Mengen Belladonnablätter oder Tollkirschen als Futter aufnehmen können? Warum vertragen Kaninchen selbst granimweise Cocain oder Haschisch ohne Symptome, oder Hühner und Schildkröten ebenso hohe Dosen von Abrin, oder Schweine *Rhizoma Filicis*? Es ist wohl möglich, daß in dem einen oder dem anderen Falle doch Symptome vorhanden sind, die wir nicht zu erkennen vermögen, aber warum fehlen dann diejenigen, die bei anderen Tieren durch die gleichen Gifte zu erzielen sind? Und nun gar das Verhalten gewisser Menschen gegen Gifte, und zwar gegen solche, an die sie ihren Körper nicht haben ge-

wöhnen können, die vielleicht zum ersten Male von ihnen aufgenommen werden! In jedem Teil ist das viertausendfältige Tatsachenmaterial der Nichtempfindlichkeit, Unter- oder Überempfindlichkeit von Menschen gegen Gifte ein absolutes Rätsel. Diese individuellen Reaktionsarten sind ihrem Wesen nach heute noch so ein Mysterium, wie sie alten Forschern erschienen. Nicht der kleinste Lichtstrahl ist in dieses Dunkel bisher zu bringen gewesen. Auch das beste Nachdenken vermag nicht den Pfad zur Erkenntnis zu finden, warum winzige Mengen von Ipecacuanhastaub in der Luft bei einem Menschen unangenehme Gesichtsschwellungen macht und demgegenüber Arbeiter, die die Droge in großen Mengen pulvern und massig den Staub an und in ihren Körper bekommen, freibleiben? Oder gar, warum die meisten Menschen durch die Berührung, einige sogar durch irgendetwas, was von *Rhus toxicocendron* bei Windbewegung durch die Luft fortgehen kann, eine unangenehme und ev. langwierige Hautkrankheit bekommen, andere aber nicht nur ungestraft die Pflanzen berühren, sondern sie sogar kauen, oder ihren Saft sich in das Auge bringen können?

„*Horum enim obscurae sunt causae et adeo occultae ut percipi a nemine possint: latent enim obscuritate involutae naturae*“ sagte ein nachdenkender Arzt am Ende des 16. Jahrhunderts, der gleichzeitig seinen Verdruß darüber zum Ausdruck brachte, daß zu seiner Zeit Ärzte der Meinung waren, alle diese Dinge ließen sich „ad qualitates manifestas reducere.“

Auch in unserer Zeit glaubte man, mancherlei auf diesem Gebiete erklären zu können. Aber allen diesen Versuchen muß ein wissenschaftlicher, d. h. ein Wirklichkeitswert versagt werden, weil sie widerlegt werden können. Weder die angeborene, noch die durch Gewöhnung oder andere Einflüsse erworbene Immunität ist durch die völlig unerweisbaren, dem philosophischen Calcul entstammenden Nurwortstoffe, denen man den Namen Antitoxin gegeben hat, dem Verständnis näher gerückt. Es gibt kein einziges chemisch gekanntes Gift, das beliebig lange Zeit Tieren eingeführt, ein Gegen-gift im Blute entstehen läßt, dem die Fähigkeit zukommt, in irgendeiner Weise das Gift unschädlich, oder, vorbeugend, eine Giftwirkung unmöglich zu machen. Auch ist es zu erweisen, daß bei Tieren, wie dem Igel, die eine angeborene große oder sehr große Widerstandsfähigkeit gegen manche Gifte besitzen, diese Eigenschaft nicht im Blute liegt, und daß ihr Blutserum, auf andere Tiere übertragen, diese vor einer bestimmten Vergiftung nicht schützt, die der Igel überstehen würde. Die sog. Serumtherapie schließt kein Prinzip ein. Kein Alkaloid, kein Glykosid, keine blutverändernden oder anderswie giftigen, chemisch bekannten Substanzen aus der Reihe der anorganischen oder organisch-synthetischen Stoffe kann durch die Serologie verhindert werden, seine Giftwirkung zu entfalten, und auch nicht mit Eiweißstoffen, wie dem Abrin, oder dem Schlangengift ist dies zu erzielen.

Somit ist auf diesem Wege eine Erklärung in-

dividueller Widerstandskraft gegen Gifte unniöglich. Übrig bleibt nur die Annahme, daß der Bau der scheinbar gleichen, den giftigen Angriffen ausgesetzten Organe bei solchen Menschen ein eigenartiger sein müsse, ebenso wie er eigenartig sein muß bei jenen, die durch Einflüsse krank werden, die an anderen, sonst Durchschnittsempfindlichen, kaum einen Eindruck machen. Desgleichen muß es eine individuell verschiedene Energetik einzelner oder vieler körperlichen Vorgänge geben, die die Alten Lebenskraft nannten, die zuwege bringt, daß Störungen durch Gifte bei dem einen nur leichte, bald wieder ausgeglückene Eindrücke machen, bei anderen dagegen tiefgehen und schwere, langwierige Nachleiden erzeugen. Das Unfaßliche wird auf diesem Gebiete zum Ereignis, daß z. B. von zwei Menschen, die in dem gleichen Raume der gleichen Einwirkung von Kohlenoxyd ausgesetzt sind, der eine leicht erkrankt, der andere aber stirbt oder mit einem oft unheilbaren Gehirnleiden, oder einer Lungenentzündung oder einem Lungenzerfall oder anderen gewöhnlichen Ernährungsstörungen den Giften seinen Tribut zahlt. Und der Grund? *Nescimus et ignorabimus!*

4. Die Zeichen der Vergiftung.

Die Symptome, die von Giften erzeugt werden können, sind so groß an Zahl, wie die Leidenssymptome, die überhaupt an Menschen entstehbar sind. Es gibt kein Organ des menschlichen Leibes und keine seiner Funktionen, die nicht Störungen erleiden und, genau so wie bei anderen Krankheiten, oft auch andere, nicht direkt getroffene in Mitleidenschaft zu ziehen vermögen.

Die individuelle Eigenart und das individuelle Glück schaffen die Variationen, während den Giften an sich die typischen Grundwirkungen zukommen. Die Störung der Gesundheit kann nacheinmaliger Einwirkung alsbald, oder nach einer Inkubationszeit von verschiedener Dauer eintreten. Das erstere ist das gewöhnlichere. Ich vermag aber jetzt nach allem, was ich selbst gesehen und erfahren habe, die noch verbreitete Meinung als nicht richtig anzuerkennen, daß die Vergiftungen sich allgemein z. B. von den Infektionskrankheiten durch das Fehlen eines Inkubationsstadiums unterscheiden. Im Grunde genommen ist ein Inkubationsstadium ja nichts anderes, als die Entwicklungszeit bis zu sichtbaren Symptomen. Dies schließt nicht aus, daß in ihr bereits subjektiv unmerkliche, krankhafte Veränderungen vorhanden sind, deren Summation nach einiger Zeit erst fühl- und erkennbare Symptome macht. So lernte ich eine solche Spätwirkung sogar von Kohlenoxyd kennen, das unter allen Umständen alsbald bei der Einatmung Blutveränderungen erzeugt haben mußte. *Rhus toxicodendron* kann unter Umständen selbst erst nach Tagen Hautveränderungen sichtbar werden lassen. Ja, nach Giften, die schwere Allgemeinerscheinungen machen, wie z. B. nach Phosphor, können die ersten Symptome nach Stunden oder sogar erst nach 1—2 Tagen auftreten. Die Schwerlöslichkeit des Giftes, der Zustand der Magenfüllung, die Möglichkeit eines schnellen Hindurchgehens durch den Pfortner in den Darm und das zeitliche Eingebettet-

werden in den Darminhalt und viele andere Umstände können solche Inkubationen zuwege bringen.

Ganz unberechenbar ist das Erscheinen der Vergiftungssymptome nach der häufigen Aufnahme sehr kleiner Giftmengen, weil hier der Organismus als Abwehrmaßregel, soweit es möglich ist, für die Ausstoßung des Giftes sorgt. Immerhin sollten diejenigen, die mit Giften berufsmäßig umgehen, Krankheitsäußerungen wohl beachten und an die Möglichkeit ihres ursächlichen Zusammenhangs mit Giften denken. Dies soll keine hypochondrische Überängstlichkeit veranlassen, sondern nur Veranlassung geben, Zeichen nicht zu übersehen, deren lange Nichtbeachtung unangenehme und schwer zu beseitigende Folgen zeitigen kann. Eigenes Wissen oder Nachfragen wird auf diese Weise manches beginnende Leiden im Keime ersticken, das ein Nichtwissen unheilvoll anwachsen läßt, gleichgültig, ob es sich hier um Störungen im zentralen oder peripherischen Nervensystem, um Herz- oder Lungenleiden, um Störungen im Magendarm- oder im Harnapparat oder an der Haut handelt.

5. Die Hilfe.

Da die Gifte in der Welt nicht ausschaltbar sind, und da ihre Produktion und ihre Verwendung sich nicht automatisch vollziehen, werden Menschen mit ihnen stets in größerem oder geringerem Umfange in Berührung kommen müssen. Somit muß für die Abhaltung oder das geringste Maß von Schädigung gesorgt werden. Nach meiner vollen Überzeugung, die sich auch auf vieles Selbsterlebte, Selbstgesogene stützt, ist die beste Hilfe gegen Vergiftungen im Betriebe das erforderliche Wissen über Gifte und Vergiftungsgrundlagen. Ich habe es hundertfach gesehen, wie unbedacht mit Stoffen umgegangen wird, deren wiederholtes Eindringen in den Körper nicht sofort, aber zu irgend einer Zeit Folgen haben muß, und fast jedesmal konnte es anders gemacht werden! Und nicht immer waren es nur ausführende Hände, sondern recht oft auch anordnende Köpfe, denen das Bewußtsein der Gefahr gewisser Hantierungen mit Giften fehlte. Wie lange ist es her, daß allen Ernstes mir gegenüber bezweifelt wurde, daß leicht stäubende Bleiglättung giftig sei? Wie oft machte ich aber auch andererseits die Beobachtung, daß, trotz mehrmaliger Warnung zur Vorsicht, immer wieder der Arbeitende sich der Gefahr aussetzte, Gift in seinen Körper dringen zu lassen? Kommt bei der ersten Gruppe der Gefahrlaufenden das Nichtwissen in Frage, so bei dieser zweiten Gruppe die Eitelkeit, sagen zu können: Viele Male habe ich bereits in der gleichen Weise gearbeitet, bin noch nicht krank geworden und werde nicht krank werden. Das sind die „starken Männer“, die auf ihre scheinbar unüberwindliche Körperkonstitution pochen, bis sie eines Tages die Überzeugung bekommen, daß sie sich geirrt haben. Nein! Gifte gestatten in bezug auf ihr Wirken kein negierendes Selbstbewußtsein! Ihre Energieentfaltung vollzieht sich nach Naturgesetzen. Darum ist der beste Schutz gegen sie das auch nur elementare Wissen über sie. Jeder, der Gifteinflüssen ausgesetzt

ist, sollte zu irgendeiner Zeit ein solches Wissen erwerben, das auch dem Nichtmediziner leicht mitteilbar ist.

Wertvoller ist dieses Wissen und die auf ihm begründete Vorsicht als mechanische Schutzmaßregel, von der viele den höchsten Schutz erwarten. Das eine kann und soll das andere nicht ausschließen. Weit ist die Technik vorgeschritten in der Ausbildung von Methoden, Arbeitsräume möglichst frei von Schädlichkeiten, die in ihnen entwickelt werden, zu halten. Auch die schlimmsten Gegenstandswiderstände können hier schließlich überwunden werden, z. B. die Beseitigung von giftigem Staube durch örtliche Absaugung, und selbst die große Menge nitroser Gase, die sich in Werken beim Beizen aus vielen Tausenden von Kilogrammen Kupferlegierungen täglich entwickeln. Den Beweis habe ich jetzt durch eine neue Einrichtung in einem großen Werke erbracht.

Kleine Betriebe ertragen, was ich sehr wohl weiß, nicht die Kosten solcher Anlagen. Aber viele, wenig oder gar nicht kostspielige Methoden gibt es für den individuellen Schutz: Respiratoren mit zweckmäßigen Einlagen, die beim Arbeiten im giftigen Staube getragen werden müssen, Handschuhe für Stoffe, die die Haut angreifen, oder, wie Cyankalium, in und durch die Haut gehen, Brillen beim Arbeiten mit spritzenden Ätzstoffen, oder die Augen angreifenden Gasen und Dämpfen, gut ventilierte Abzüge, mehrmals tägliches Wegwischen von giftigem Staub von Arbeitstischen, erstmaliges Festhalten des Staubes auf dem Fußboden durch Bestreichen desselben mit Westrumit und vieles andere Ähnliche.

So, m. H., bricht man die unheimliche Gewalt der Gifte und verhindert dadurch Krankwerden. Beherrschen und verbreiten Sie auch nur die Grundlagen toxikologischen Wissens, und Sie werden sich und andere schützen.

Vor s.: „M. H.! Lassen Sie mich aussprechen, was Sie zweifellos durch Ihren reichen Beifall haben zum Ausdruck bringen wollen: Das Gefühl der Verpflichtung, unseren herzlichen Dank dem geistvollen Redner auszusprechen für seine anregenden und fesselnden Ausführungen.“

Wortzeichenschutz für Arzneimittel.

Von Regierungsrat Dr. RATHENAU, Berlin.

Vortrag, gehalten am 25. Februar 1910 im Verein deutscher Chemiker, Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie.

Meine Herren!

Wenn ich — der ehrenvollen Aufforderung Ihres Vorstandes nachkommend — Sie einlade, mir auf das umstrittene Gebiet des Wortzeichenschutzes für Arzneimittel zu folgen, so bin ich mir der Schwierigkeiten meiner Aufgabe vollauf bewußt. Muß ich doch Fragen erörtern, die nicht auf rein juristischem Gebiet und mir als Juristen ferner liegen, als den Herren von der chemischen Industrie, den Ärzten und Apothekern. Wenn ich es dennoch wage, heute vor Ihnen zu sprechen, so geschieht es einmal, weil ich mich mit der Materie schon mehrfach beschäftigt habe, sodann, weil ich glaube, daß vielleicht ein Unparteiischer am ehesten imstande

ist, einen Ausweg aus diesem Labyrinth der Interessengegensätze zu zeigen; endlich weil ich hoffe, daß eine mündliche Aussprache wertvolles Material für die bevorstehende gesetzgeberische Neuregelung des Apotheker- und Geheimmittelwesens einerseits — selbst wenn diese nicht reichs-gesetzlich erfolgen sollte — und des Warenzeichenrechts andererseits bieten wird. Es bedarf keiner ausdrücklichen Betonung, daß, wenn ich mir hier erlaube, Vorschläge de lege ferenda zu machen, ich dies einzig und allein auf Grund meiner persönlichen wissenschaftlichen Anschauung tue, nicht als Mitglied der Behörde, der anzugehören ich die Ehre habe.

Um nun ohne viele Umschweife medias in res zu gehen, will ich zunächst voraussetzen, daß sich auf dem Gebiete des Arzneimittelverkehrs durch die Ausdehnung des Wortzeichenschutzes Mißstände herausgebildet haben; worin dieselben im einzelnen bestehen, werden wir später sehen; vorerst müssen wir uns darüber klar werden, ob es nicht angezeigt erscheint, den Wortzeichenschutz für Arzneimittel überhaupt zu beseitigen; dies wird bekanntlich von Seiten der Apotheker und auch der Ärzte mit Eifer erstrebt, und hat noch neuestens beachtliche Unterstützung von juristischer Seite gefunden, so in Deutschland von Freund¹⁾, in Österreich von Adler²⁾. Ich meine jedoch, es sollte zu dieser Kur à la Dr. Eisenbarth nur geschritten werden, wenn wirklich alle anderen Hilfsmittel versagt haben. Denn die Beseitigung des Wortschutzes für Arzneimittel würde eine einzig dastehende Ausnahme von der Regel bilden, daß für jede Ware Zeichen eingetragen werden dürfen. Auch ist der Zeichenschutz gerade für Arzneimittel aus den verschiedensten Gründen ein unabsehbares Bedürfnis. Denn die pharmazeutischen Produkte und Präparate sind in besonders hohem Maße auf das Vertrauen des konsumierenden Publikums und der dieses Publikum führenden Ärzteschaft angewiesen. Verdient doch gerade die Reinheit, Echtheit und Güte der zu ihrer Herstellung verwendeten Mittel, die Kunst, Sorgfalt und absolute Gleichmäßigkeit ihrer Herstellung einen Schutz gegen minderwertige Nachahmungen³⁾. Und ist es nicht ein charakteristisches Zeichen für die Notwendigkeit des Warenzeichenschutzes für Arzneimittel, daß gerade die Kreise, die am lautesten nach seiner Beseitigung rufen, selbst zur Schaffung eines Warenzeichenunternehmens geschritten sind, dessen einiger Zweck jedenfalls der ist, durch das Vereinswarenzeichen die gleichmäßige und unter Kontrolle stehende Herstellung der Arzneimittel zu gewährleisten⁴⁾? Wollte man den Wortzeichenschutz beseitigen, wie sollte dann praktisch der Ausschluß pharmazeutischer Produkte und Präparate vom Wortzeichenschutz gehandhabt werden? Umgehungen wären hier Tür und Tor geöffnet. Zu alledem kommt meines

¹⁾ Freund, Über die Wortmarke in „Studien zur Förderung des gewerblichen Rechtsschutzes“, Festgabe für Kohlre 1909, S. 370.

²⁾ Adler, System des österr. Markenrechts 1909, S. 164.

³⁾ Vgl. auch Braun et Capitaine, Les marques de fabrique et de commerce, 1908, Nr. 57.

⁴⁾ Apothekerztg. 1907, S. 1028.