

## V.

# Ueber die physiologische Wirkung des schwefelsauren Atropins.

Von S. Botkin in St. Petersburg.

**D**ie Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Atropins begann ich mit Vergiftungsversuchen an Fröschen, welche die befriedigendsten Resultate gaben \*). Haben die Vergiftungsversuche mit Atropin und schwefelsaurem Atropin bis jetzt zu keinem positiven Resultat geführt, so lag dies an der geringen Empfindlichkeit der Frösche, Kaninchen, Hunde gegenüber diesem Alkaloid, welche eine sehr grosse Dosis erheischen, um das vollständige Bild der Vergiftung zu entfalten. Ausserdem wird das schwefelsaure Atropin, welches gewöhnlich zu diesen Versuchen dient, in wässriger Lösung zersetzt und damit in seiner Wirkung wesentlich geschwächt. (Als Pulver in schlecht verschlossenen Gläsern aufbewahrt, verliert es ebenfalls an Wirkung.)

Von einer (bei 26° Cels.) frisch bereiteten concentrirten wässrigen Lösung schwefelsauren Atropins injicirte ich 1 Cubikcentim. unter die Rückenhaut eines Frosches, der sogleich unter die Glasglocke gesetzt wurde. Sofort nach der Injection hüpfte der Frosch heftig, wurde aber nach einigen Secunden regungslos und begann nach Luft zu schnappen; nach 5 Minuten waren die Extremitäten gelähmt: sie reagirten weder auf Kneipen, noch auf Betupfen mit Essigsäure; doch gelang es zuweilen durch Reizung einer vom Injectionsort entlegeneren Stelle, Reflex in den hinteren Extremitäten hervorzurufen. Acht Minuten nach der Vergiftung schwinden die letzten Spuren der Reflexerscheinungen und die sensible und motorische Lähmung ist eine vollständige; Schnitte an der Bauch-

\*) Botkin, Vorläufige Mittheilung über die Wirkung des Sulphas atropini. Petersburger medicinische Zeitschrift. 1861. 3. Heft. 1. August.

haut, das Ablösen des Brustbeins rufen nicht die geringste Reaction an den Muskeln hervor; die Herzbewegungen dauern fort, aber verlangsamt, gewöhnlich zu 20—30 Schlägen in der Minute; die Vorhöfe, besonders der rechte, sind vom Blut ausgedehnt, die Leber dunkler gefärbt als normal; die Reizung des Vagus ändert nichts am Rhythmus der Herzbewegung; die Durchschneidung des Rückenmarks löst keine Spur von Bewegung in den hinteren Extremitäten aus, gleichwie die Application der Electroden des constanten Stromes an den Nerven in beiden Richtungen. Legt man dagegen die Electroden unmittelbar an den Muskel an, so erfolgt dessen Contraction, ebenso rufen die am Nerven applicirten Electroden der secundären Spirale des unterbrochenen Stromes nicht die geringste Bewegung in den entsprechenden Muskeln hervor, während deren unmittelbare Application an den Muskel diesen tetanisirt.

Dieses Bild der vollständigen Vergiftung der Frösche mit schwefelsaurem Atropin trat vor oder nach bezeichnetem Zeitraum ein, je nach der Quantität und Frische des Giftes und je nach der Individualität des vergifteten Frosches; so konnte ich schon nach 5 Minuten die vollständige Vergiftung eines Frosches beobachten, dem ich 0,2 Ccm. einer concentrirten Lösung schwefelsauren Atropins unter die Rückenhaut injicirt hatte. War die Quantität des Giftes eine ungenügende oder wurde zu früh nach seiner Anwendung zur Untersuchung geschritten, so wurde auf Durchschneidung des Rückenmarks und gewöhnlich auch auf Durchschneidung des Ischiadicus Contraction an den hinteren Extremitäten beobachtet. Zuweilen trat dieselbe unter diesen Umständen nicht ein, wohl aber bei der darauf vorgenommenen Reizung des Nerven durch den starken unterbrochenen Strom; allein es tritt dann gewöhnlich nicht Tetanus, wie bei gleicher Reizung des normalen Nerven, sondern eine einmalige Schliessungszuckung, welche häufig bei wiederholter Reizung, selbst mit verstärktem Strom, ausbleibt.

Schon aus dem Angeführten ergibt sich, dass das schwefelsaure Atropin die Erregbarkeit des Nerven tödtet, die des Muskels dagegen intact lässt; wir sahen die vergifteten Frösche gelähmt und die Muskeln gegen unmittelbare Reizung vollständig reagiren,

während die Reizung derselben mittelst des Nerven keine Wirkung zeigte. Ehe wir jedoch diese Erscheinung weiter verfolgen, wollen wir die Frage erörtern, auf welche Theile des Nervensystems dieses Gift vorzüglich wirkt: ob nämlich die Erregbarkeit des Nerven im Centrum oder in der Peripherie desselben vernichtet wird.

Zur Lösung dieser Frage wurde einem gesunden Frosch die Schenkelarterie einer Seite unterbunden und darauf derselbe in der schon angegebenen Weise vergiftet; schon nach einigen Minuten war das nicht operirte Bein halbparalytisch, während das Bein mit der unterbundenen Arterie Sensibilität und Motilität normal bewahrte. Zehn Minuten nach Einführung des Giftes war vollständige Bewegungslähmung des nichtoperirten Beines eingetreten; der Frosch zog es auf Kneipen, Betupfen mit Essigsäure u. s. w. nicht zurück; allein jede derartige Reizung dieses gelähmten Beines rief Bewegungen im operirten Gliede hervor. Dies währte jedoch nur 15 Minuten, alsdann erfolgten keine Contractionen mehr im Beine mit der unterbundenen Arterie auf Reizung des anderen, gelähmten Beines, wohl aber reagirte das erstere, nicht gelähmte, auf die unmittelbare Reizung desselben durch Kneipen, Essigsäure. Die Durchschneidung des Ischiadicus am vergifteten Fuss, sowie seine Reizung durch den unterbrochenen Strom, waren von keiner Contraction in den entsprechenden Muskeln gefolgt, dagegen verhielt sich der Ischiadicus am Bein mit der unterbundenen Arterie normal. Die abpräparirten Gastrocnemii beider Beine wurden in gleicher Richtung auf die Zinkelectroden von Meissner \*) gelegt und bei Einwirkung eines Stromes von gleicher Stärke und Richtung auf die Muskeln wahrgenommen, dass der Muskel von dem Bein mit unterbundener Arterie schon bei schwächerem Strom zuckte, als der Muskel von dem vergifteten Bein. Gleiche Resultate ergab die Vergiftung der Frösche nach vorläufiger Unterbin-

\*) Die Enden dieser Electroden bestehen aus 2 amalgamirten Zinkplättchen, welche auf einer Glasplatte in gewisser Entfernung von einander befestigt sind; diese Plättchen werden mit einer in schwefelsaurer Zinklösung getränkten Papierschicht und diese letztere mit einer anderen in Eiweiss getränkten Papierschicht bedeckt. Auf diese endlich legt man den zu prüfenden Muskel.

dung der Art. iliaca, so wie nach Anlegung einer Ligatur en masse mit Schonung des Ischiadicus.

Auf Grund dieser Versuche gelangen wir zu folgenden Schlüssen: Das Gift wirkt auf die Nerven durch das Blut; durch die Gefäßunterbindung von der peripheren Nervenausbreitung getrennt, bleibt es wirkungslos für den ganzen Theil, dem die Blutzufuhr abgeschnitten ist. Die Nervenirregbarkeit schwindet unter dem Einfluss dieses Giftes zuerst nicht im Centrum, sondern in den peripheren Verzweigungen; vorerst werden die Bewegungsnerven beeinflusst, indem die Reizung des gelähmten Gliedes Bewegungen im nichtgelähmten hervorruft; in einem späteren Stadium der Vergiftung werden auch die peripheren Endigungen der sensiblen Nerven in Mitleidenschaft gezogen, indem der zuletzt erwähnte Effect ausbleibt, während die directe Reizung des ungelähmten Gliedes (mit der unterbundenen Arterie) Contractionen erzielt. Die vergleichende Prüfung der Erregbarkeit der Muskeln des vergifteten Beines und des anderen mit unterbundener Arterie ergab, dass der Muskel von letzterem bedeutend erregbarer war. Diese Herabsetzung der Erregbarkeiten der Muskeln des vergifteten Beines konnte Folge der Vernichtung der Nervenirregbarkeit sein, denn wir sahen nach Durchschneidung des Ischiadicus eines Beines, nachdem das Stadium der erhöhten Muskeleirregbarkeit abgelaufen, die Muskeln desselben bedeutend an Erregbarkeit einbüßen, ohne sichtliche Ernährungsstörungen an ihnen wahrnehmen zu können (das Stadium der erhöhten Erregbarkeit des Muskels nach Durchschneidung des Nerven dauert sehr lange an; in meinen Beobachtungen war die Verminderung der Erregbarkeit selbst eine Woche nach der Durchschneidung noch nicht eingetreten). Die Muskeln eines mit Curare vergifteten Beines ergaben gleichfalls verminderte Erregbarkeit im Vergleich zu den Muskeln des anderen, durch die Arterienunterbindung vor der Vergiftung geschützten Beines. Um mich vollständig zu überzeugen, ob diese verminderte Muskeleirregbarkeit bei der Vergiftung mit schwefelsaurem Atropin nur von der Vernichtung der Erregbarkeit der peripheren Nerven oder auch von einer Wirkung des Giftes auf den Muskel selbst abhängt, unternahm ich die Vernichtung der Nervenirregbarkeit des nicht ver-

gifteten Beines (mit unterbundener Arterie) mittelst der Polarisation des Nerven durch einen starken, constanten aufsteigenden Strom, — eine Methode, welche schon Kühne so erfolgreich bei seinen Untersuchungen über Curare verwerthet hat und welche sich für die Lösung derartiger Fragen am besten eignet. Es wurde ein grosser Frosch durch Einführung von 1 Cem. einer concentrirten Lösung von schwefelsaurem Atropin unter die Rückenhaut vergiftet, nachdem ihm vorher die Art. femoralis des rechten Beines unterbunden worden. Nach Verlauf von 10 Minuten war das Thier todt; darauf wurde es quer zur Wirbelsäule über dem Abgang des Ischiadicus in zwei Theile geschnitten; nach Ablösung der Haut von den hinteren Extremitäten wurden der Nerv. ischiadicus und Musc. gastrocnemius des Beines mit unterbundener Arterie abgelöst und zusammen entfernt, während der gastrocnemius des anderen vergifteten Beines ohne den ischiadicus exstirpirt wurde. Beide Muskeln wurden nun auf die mit der secundären Spirale des unterbrochenen Stromes von Du-Bois's Apparat verbundenen Meissner'schen Electroden gelegt, während der Ischiadicus des nicht vergifteten Beines mit den Electroden einer Batterie des constanten Strom verbunden wurde, wobei die Stromesrichtung eine aufsteigende war. Die Batterie des constanten Stromes bestand aus 6 Daniell'schen Elementen. Wirkte nur der unterbrochene Strom auf beide Muskeln ein, so zeigte sich der Muskel des vergifteten Beines bedeutend weniger erregbar, als der andere Muskel. Wurde nun der Nerv des nicht vergifteten Beines der Einwirkung des constanten aufsteigenden Stromes ausgesetzt, so ergab sich bei gleichzeitiger unmittelbarer Reizung der Muskeln durch den unterbrochenen Strom immer noch ein Unterschied in der Erregbarkeit beider Muskeln, allein in viel geringerem Grade; der vergiftete Muskel blieb also immer noch etwas weniger erregbar, als der nicht vergiftete. Diese Thatsache überzeugt uns, dass unter dem Einfluss jenes Giftes neben der Vernichtung der Nervenirregbarkeit, auch die Muskeleirregbarkeit geschwächt wird; allein die letztere Erscheinung tritt erst in einem späteren Stadium der Vergiftung und in sehr geringem Grade ein. Anders gestaltet es sich, wenn wir eine concentrirte Lösung von schwefelsaurem Atropin unmit-

telbar auf den Muskel appliciren; seine Erregbarkeit erlischt unter diesen Umständen fast plötzlich, allein hier wirkt mehr die Concentration der Lösung, als das Gift.

Die Vergiftung von Säugethieren — Hunden, Kaninchen — mit schwefelsaurem Atropin ergibt im Wesentlichen dieselbe Wirkungsweise des Giftes wie bei Fröschen. Bei vollständiger Vergiftung der Säugethiere reagiren die Nerven auf keinen Reiz mehr, aber die Muskelerregbarkeit bleibt fast unverändert. War die Vergiftung unvollständig, athmet das Thier noch, so reagiren die Nerven noch auf die stärksten unterbrochenen Ströme, ohne jedoch immer Tetanus der entsprechenden Muskeln zu bedingen; auf unmittelbare Reizung reagiren die Muskeln jedoch sehr leicht, selbst bei sehr geringem Reiz. Die durch das Gift paralyisirten Hunde und Kaninchen genesen sehr rasch. Abweichender ist bei Vergiftung von Hunden und Kaninchen mit schwefelsaurem Atropin die Wirkung auf die Herzaction. Bei Fröschen sehen wir dieselbe verlangsamt, das Herz von Blut ausgedehnt. Diese Verlangsamung der Herzbewegung war constant und gehörte zu den ersten Erscheinungen der Vergiftung: der Frosch hüpfte noch, empfand und zeigte schon eine Verminderung der Herzcontractionen um 10, 15, 20 Schläge. Wurde das Gift unmittelbar auf das Herz in einer zur vollständigen Vergiftung des Thieres ungenügenden Dosis applicirt, so verminderten sie sich noch rascher und bedeutender.

Hatte sich bei Vergiftung der Frösche durch Injection des Giftes unter die Rückenhaut das vollständige Bild der Vergiftung entfaltet, so hielten sich die Herzschläge gewöhnlich sehr lange Zeit auf 40 in der Minute; auf wiederholte Application des Giftes unmittelbar auf den Herzmuskel des Frosches wurde die Herzbewegung von 80 auf 20 in der Minute herabgesetzt. Statt dieser Verlangsamung der Herzbewegung trat bei Säugethieren unter dem Einfluss der Vergiftung mit schwefelsaurem Atropin eine bedeutende Beschleunigung derselben ein, wobei der Puls in hohem Grade schwach wurde und unter dem ihn zählenden Finger schwand. Der mittlere Seitendruck in den Arterien wird bedeutend vermindert, so sank bei Hunden mittlerer Grösse, nach Injection von 1 Ccm. einer concentrirten Lösung von schwefelsaurem Atropin in

die Schenkelvene, der mittlere Seitendruck in der Carotis von 66, 67 (am Manometer von Setschenow) sogleich auf 30, 25, 20, und erhielt sich auf dem letzten Stande einige Minuten lang, um dann allmählig in folgender Progression zu steigen: 25, 26, 38, 40 und endlich 10 Minuten nach der Vergiftung auf 60. Nach Verlauf dieser Zeit wurde der Hund vom Tisch losgebunden; er zeigte vollständige Lähmung der Extremitäten, athmete aber noch; die Herzcontractionen, vordem bis zur Unzählbarkeit häufig, wurden deutlicher, die Herzstösse wahrnehmbarer; allmählig stellten sich Bewegungen in den Extremitäten ein und eine Stunde nach der Vergiftung konnte der Hund sich endlich auf den Beinen erhalten. Ungeachtet dieser sichtlichen Differenz in der Wirkung des schwefelsauren Atropins auf das Herz des Frosches und der Säugethiere bleibt sich das Wesentliche der Wirkungsweise gleich, indem beim Hunde sowohl als beim Frosch die Herzthätigkeit herabgesetzt war; bei ersterem bewies dies ungeachtet der Beschleunigung der Herzbewegungen die bedeutende Verminderung des mittleren arteriellen Seitendruckes, bei letzterem die ansehnliche Ausdehnung des Herzens durch Blut, die Verminderung des Arterienlumens und die Ueberfüllung der Venen. Bei Hunden sowohl als bei Fröschen verändert die Reizung des Halstheils des Vagus den Herzrhythmus nicht.

Jene erwähnte dunklere Färbung der Leber bei den vergifteten Fröschen veranlasste mich, dieselbe auf eine Veränderung ihrer Thätigkeit zu untersuchen. Gegenwärtig konnte ich bei keinem Frosch, bei so vielen ich auch danach forschte, Zucker in der Leber entdecken, und ebensowenig bei den vergifteten Fröschen.

Bei meinen Untersuchungen über die physiologische Wirkung des schwefelsauren Atropins auf dem Wege der Vergiftung, habe ich nicht auf das Verhalten der Pupille gemerkt, indem ihre Erweiterung gewöhnlich bei äusserst kleinen Dosen erfolgt und weil diese Erscheinung schon öfter untersucht worden ist (Ruyter, Biffi, Krömer).

Während das schwefelsaure Atropin bei vollständiger Vergiftung des Thieres die Nervenirregbarkeit vernichtet, scheint es nicht auf alle motorischen und sensiblen Nerven gleich rasch und heftig einzuwirken. Beobachtungen an Kranken und an Thieren haben

ergeben, dass der Oculomotorius vorzüglich dem Einfluss dieses Mittels unterliegt\*), sodann der Nervenapparat des Herzmuskels, der *M. detrusor vesicae* u. s. w. Man kann aber nicht behaupten, dass die Einwirkung auf die Nerven bei Anwendung der Atropinpräparate an Gesunden, besonders aber an Kranken, immer eine gleiche sei; so sah ich bei einem Kranken mit acutem Gelenkrheumatismus nach Anwendung des Extr. Belladonnae erschwertes Harnlassen viel früher als Schlingbeschwerden eintreten und bei einer anderen Kranken mit höchst reizbarem Nervensystem sah ich nach Anwendung des Extr. Belladonnae gewöhnlich Blutandrang im Gesicht und eine geringe Pupillenerweiterung (im Widerspruch mit Ruyter) erfolgen. Solche Abweichungen in der Reihenfolge der Erscheinungen bei Anwendung des Atropins bietet die Praxis auf jedem Schritt; sie können kaum anders erklärt werden, als durch eine verschiedene Erregbarkeit verschiedener Nerven bei verschiedenen Individuen, oder bei einem und demselben Subject unter verschiedenen Bedingungen. So hatte ich in Paris eine Kranke in Behandlung, welche an spasmodischer Harnverhaltung in Folge eines kleinen Perinealrisses nach der Geburt litt; obgleich der Riss geheilt wurde, empfand die Kranke jedesmal beim Uriniren einen Krampf des Blasenschliessmuskels, der sie nach Willkühr zu uriniren verhinderte. Die Kranke war in hohem Grade nervös, alle das Nervensystem beeinflussenden Mittel wirkten auf sie schon in geringster Dosis. Unter diesen Umständen verschrieb ich ihr das Extr. Belladonnae,  $\frac{1}{8}$  Gr. täglich in einer Pille zu nehmen und schon den ersten Tag der Anwendung urinirte die Kranke willkürlich, ohne Catheter; als nach 3 Tagen der Gebrauch der Pillen ausgesetzt wurde, trat der Krampf auf's Neue ein. Ich gab der Kranken jetzt statt des Extr. Bellad. Pillen aus einem indifferenten Extract, und die Kranke, welcher dieser Wechsel unbekannt war, wunderte sich, die früher so wirksamen Pillen jetzt ohne Erfolg zu sehen; zwei Tage lang musste der Catheter wiederum in An-

\*) Ruyter, ein Schüler Donders', nimmt an, dass das Atropin neben einem lähmenden Einfluss auf den Oculomotorius, einen reizenden auf den Sympathicus (der den Dilatator pupillae beherrscht) ausübt; wie weit diese letztere Annahme richtig, kann ich nicht nachweisen.



wendung gezogen werden, bis ich den Gebrauch des Extr. Bellad. zu  $\frac{1}{8}$  Gr. den Tag wiederholte. Fünf Wochen später begann die Kranke, nach einer geringen catarrhalischen Reizung der Bronchien, an asthmatischen Anfällen zu leiden, welche in spastischen Contractionen der Bronchien begründet waren; ich verschrieb auf's Neue das Extr. Belladonnae  $\frac{1}{8}$  Gr. den Tag, aber eine Stunde nach dem Einnehmen der Pille stellte sich jedesmal eine bedeutende Blutüberfüllung der Gefäße im Antlitz mit heftigem Wärmegefühl und eine leichte Erweiterung der Pupille ein, diese Erscheinungen schwanden eine bis anderthalb Stunden nach ihrem Beginn. — Da sich die asthmatischen Anfälle gewöhnlich am Morgen einstellten, wurde der Kranken verordnet, die Pille früh vor dem Anfall zu nehmen; gelang es ihr darauf einzuschlafen, so erwachte sie eine Stunde später mit dem Gefühl heftiger Hitze im Gesicht. Alle diese Erscheinungen schwanden, sobald der Gebrauch des Mittels eingestellt wurde. Dieser Fall, dessen Verlauf ich mit regem Interesse folgte, demonstriert sehr lehrreich die verschiedene Wirkung eines bestimmten Mittels auf verschiedene Nerven des Menschen. Einen weiteren Beitrag zur Beleuchtung dieser Frage mögen die folgenden Versuche an Fröschen geben. Ich unterzog einige Frösche im Verlauf einer Woche täglich der Einwirkung der Electricität, indem ich die Conductoren des unterbrochenen Stromes abwechselnd, bald an den Verlauf des Ischiadicus, bald an einzelne den Muskeln correspondirende Stellen des Beines applicirte. Jede Sitzung dauerte gewöhnlich so lange, bis die Einwirkung derselben Stromstärke an jenen Stellen keine Contractionen mehr auslöste, dann erschien das so mit dem unterbrochenen Strome behandelte Bein vollständig gelähmt. Nach Verlauf von 2—3 Stunden schwand die motorische und sensible Lähmung wiederum vollkommen und mit ihr die Blutüberfüllung der Gefäße, welche sich während jener Procedur ausgebildet hatte und am folgenden Tage war es unmöglich zu bemerken, an welchem Bein sie vorgenommen worden. Eine Woche nach diesen täglich wiederholten electricischen Reizungen eines und desselben Beines vergiftete ich die Frösche mit einer Lösung von schwefelsaurem Atropin und beobachtete, bei allen Fröschen ohne Ausnahme, folgende interessante Erscheinung:

die Tags vorher electricisirten Beine, an welchen am Tage der Vergiftung ausser einer geringen Blutüberfüllung der Gefässe, keine sichtliche Veränderung wahrnehmbar war, zeigten die Erscheinungen der motorischen und sensiblen Lähmung unter Einwirkung des Giftes bedeutend früher als die vordem nicht electricisirten Glieder.

Ist nun diese gesteigerte Empfindlichkeit des electricisirten Beines gegen das Gift durch einen veränderten Erregungszustand der Nerven bedingt, oder durch einen gesteigerten Blutzufluss und somit durch eine grössere Zufuhr des Giftes zu dem Beine, dessen Gefässe durch die andauernde Einwirkung der Electricität (in einem halbparalytischen Zustand) erweitert waren, — diese Frage kann ich nicht bestimmt beantworten; andere Beschäftigungen haben mich für einige Zeit von der weiteren Verfolgung dieser Frage abgelenkt.

Schliesslich spreche ich meinem Freunde, Prof. Setschenow und seinem Assistenten Hrn. Savarykin meinen innigen Dank für ihren verbindlichen Beistand beim experimentellen Theile dieser Untersuchung aus.

---

## VI.

### Die Melanose der menschlichen Bronchialdrüsen.

Vom Dr. Carl August Rebsamen \*).

(Hierzu Taf. I.)

---

#### I.

Allgemeines über den Bau der Lymphdrüsen.

**E**s ist zum Verständniss der vorliegenden Arbeit durchaus nothwendig, das Allgemeine über Bau und Verrichtung der Lymphknoten, zu denen bekanntlich die Bronchialdrüsen zählen, voraus-

\*) Herr Dr. Rebsamen hat unter meiner Anleitung die nachfolgende Untersuchung im Winterhalbjahre 1860 bis 1861 zu Zürich angestellt und als Inauguraldissertation veröffentlicht.

Prof. H. Frey.