

des Organgewichtes als zutreffend acceptiren. Denn damit haben wir dasselbe Zahlenverhältniss erhalten, welches wir oben durch Uebertragung der Ranke'schen Resultate für den Blutgehalt der menschlichen Extremitäten berechnet hatten, d. h. letzterer ist nur etwa halb so gross, als dem Verhältnisse der Gesamtblutmenge des Körpers zum Gesamtkörpergewichte, welches  $7,6 \text{ pCt.} = \frac{1}{13}$  beträgt, entsprechen würde.

Auf die practischen Consequenzen obiger Resultate in Bezug auf die Würdigung der Esmarch'schen Methode werde ich demnächst an einem anderen Orte näher eingehen.

---

## XXVI.

### Versuche über die locale Wirkung des schwefelsauren Atropins.

Von Albert Zeller, Cand. med.

Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt zu Heidelberg.

---

Ueber die Wirkungen, welche das schwefelsaure Atropin nach seiner Aufnahme in die Säftemasse auf die nervösen Apparate, auf die verschiedenen Organe und insbesondere auch auf das Herz und den Blutdruck ausübt, sind von verschiedenen Seiten eingehende Versuchsreihen mitgetheilt worden, aber nur wenige Forscher haben seinen Einfluss auf die Blutgefässe und auf den Entzündungsvorgang bei directer localer Application untersucht. Zwar geben schon Fleming<sup>1)</sup>, Hayden<sup>2)</sup> und Lemattre<sup>3)</sup> übereinstimmend an, dass das Atropin bei directer Application auf die Schwimmhaut des

<sup>1)</sup> A. Fleming, An inquiry into the action and uses of Atropia. Edinburgh med. Journ. 1863. p. 777—781. Ref. von Rosenthal im Centralblatt für med. Wissenschaften 1863. No. 19. S. 303.

<sup>2)</sup> Th. Hayden, On poisoning with the berries of Atropa Belladonna; with observations on the mode of action of Belladonna. Dubl. quart. Journ. 1863. August 51—54. Ref. von Rosenthal im Centralblatt 1863. No. 45. S. 720.

<sup>3)</sup> G. Lemattre, Recherches expérimentales et cliniques sur les alcaloïdes de la famille des Solanées. Archives générales de Médecine. 1865. Vol. II. p. 52.

Frosches eine Contraction der Gefäße hervorrufe, die mehrere Stunden anhalte, — eine Erscheinung, die vor ihnen schon Wharton-Jones<sup>1)</sup> aufgefallen war — aber die Vorgänge bei der Anwendung auf entzündete Gewebe haben sie nicht verfolgt, es war ihnen vielmehr im Wesentlichen nur darum zu thun, den Grund dieser Gefäßverengerung aufzusuchen, und Hayden kam so zu dem Schluss, dass die Verengerung der Gefäße eine reflectorische sei, die nicht eintrete, wenn die sensiblen Nerven des betreffenden Beines vorher durchschnitten seien. von Bezold und Bloebaum<sup>2)</sup> haben bei ihren sorgfältigen und umfassenden Untersuchungen zwar bemerkt, dass bei Einspritzung von 0,01 und mehr Atropin eine Erweiterung der kleinen Gefäße eintritt, auch sie haben aber diesen Punkt nicht weiter verfolgt. Der Grund hiervon mag in dem Umstande gefunden werden, dass die genannten Forscher bei ihren Untersuchungen andere Zwecke verfolgten, vielleicht auch in den technischen Schwierigkeiten, welche solche Versuche mit sich bringen und welche vorzugsweise in der Forderung gegeben sind, für jeden einzelnen Versuch möglichst gleiche allgemeine Bedingungen herbeizuführen. Die Methode der Irrigation lebender Gewebe mit Flüssigkeiten bekannter Zusammensetzung, wie sie Thoma<sup>3)</sup> angegeben hat, leistet dieser Forderung hinreichend Genüge, so dass ich glaubte, es wagen zu dürfen, diese Frage von Neuem in Angriff zu nehmen. Meine beschränkte Zeit gestattete indessen zunächst nicht, meine Untersuchungen auch auf die Warmblüter auszudehnen und habe ich mich deshalb begnügt mit dem Studium der Auswanderungsvorgänge in der Froschzunge und ihrer Beeinflussung durch verschieden zusammengesetzte Lösungen von schwefelsaurem Atropin. Es ergab sich, dass die so beschränkte Untersuchung sich im Wesentlichen in drei Abtheilungen gliedern liess: Erstens musste der Einfluss des schwefelsauren Atropins auf die Protoplasmabewegung der farblosen Blutkörperchen

<sup>1)</sup> Wharton-Jones, On the state of the blood and the blood vessels in inflammation. Guy's Hospital Reports. Second Series. Vol. VII. Pars I.

<sup>2)</sup> v. Bezold und Bloebaum, Ueber die physiologischen Wirkungen des schwefelsauren Atropins. v. Bezold, Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium in Würzburg. Heft 1. Leipzig 1867.

<sup>3)</sup> R. Thoma, Der Einfluss der Concentration des Blutes und der Gewebssäfte auf die Form und Ortsveränderungen farbloser Blutkörper. Dieses Archiv Bd. LXII.

und zweitens die Wirkungen desselben auf die Weite der Blutgefässe und die Geschwindigkeit des Blutstromes eingehender verfolgt werden. Diese beiden Versuchsreihen gewährten dann drittens eine genauere Einsicht in die Veränderungen, welche das Atropin. sulf. in entzündeten Geweben hervorruft.

Den Einfluss des schwefelsauren Atropins auf die Lebenserscheinungen der farblosen Blutkörperchen suchte ich dadurch genauer kennen zu lernen, dass ich Froschblut zusammen mischte mit verhältnissmässig grossen Mengen verschiedener Atropinlösungen. Die Mischung nahm ich in der Weise vor, dass ich in ein tiefes, etwa 2—3 Ccm. Atropinlösung enthaltendes Glasschälchen einen oder zwei Tropfen frisches Blut vom Frosche direct aus dem Herzen einträufelte, umrührte, während einiger Minuten sedimentiren liess und dann vom Boden des Gefässes mit einer feinen Pipette blutkörperchenhaltige Flüssigkeit entnahm. Diese brachte ich in dünner Schicht auf einen gewöhnlichen Objectträger, deckte mit einem Deckglase und verschloss, um den Einfluss der Verdunstung zu verhindern, die Ränder durch einen Oelring. Es ergab sich sofort, dass reine Atropinlösungen den Farbstoff der rothen Blutkörperchen auflösen, es entstehen Bilder, wie man sie bei der Einwirkung sehr schwacher Kochsalzlösungen oder reinen Wassers erhält und wie sie auch beim Frieren und Wiederauftauen des Blutes beschrieben sind. Die weissen Blutkörperchen werden durch Atropinlösungen von  $\frac{1}{4}$  bis 1 pCt. in ähnlicher Weise verändert, sie quellen auf, werden durchsichtig, lassen deutlich sichtbare Kerne zum Vorschein kommen und zeigen in ihrem Innern zahlreiche feine Pünktchen in lebhafter Molekularbewegung. Atropinlösungen von 2 bis 3 pCt. wirken ganz ähnlich, nur ist die Volumszunahme der Zellen weniger leicht nachweisbar. In keinem Falle zeigten sich auch bei längerer Beobachtung die sogenannten amöboiden Bewegungen.

Die Wirkungen reiner Lösungen von schwefelsaurem Atropin lassen sich am Besten vergleichen mit den Wirkungen des destillirten Wassers wie sie von Reinhardt, Wharton-Jones, Stricker, Thoma u. A. beschrieben sind. Eine kurze Betrachtung der Diffusionsverhältnisse erklärt dieses Resultat und ergiebt die Nothwendigkeit, das schwefelsaure Atropin aufgelöst in einer möglichst indifferenten Salzlösung anzuwenden, wenn die schädlichen Wasserwirkungen umgangen werden sollen. In ganz analoger Weise hat

schon Scharrenbroich<sup>1)</sup>, der bei seinen Untersuchungen über das Chinin neben anderen Stoffen auch das schwefelsaure Atropin auf sein Verhalten zu den weissen Blutkörperchen prüfte, Versuche angestellt, die ergaben, dass Lösungen von schwefelsaurem Atropin in Serum von 1:500 keinen wesentlichen Einfluss auf die weissen Blutkörperchen ausüben. Ich benutzte bei meinen Versuchen statt des Serums das Kochsalz als Lösungsmittel und stellte demgemäss die obigen Versuche in gleicher Weise mit Flüssigkeiten an, welche  $\frac{1}{2}$  pCt. Atr. sulf. +  $\frac{1}{2}$  pCt. NaCl und anderen, die  $\frac{1}{2}$  pCt. Atr. sulf. +  $\frac{3}{4}$  pCt. NaCl enthielten. In der erstgenannten Lösung lassen die weissen Blutkörperchen deutlich amöboide Bewegungen erkennen, sie verhalten sich wenigstens ebenso wie in normalem Blut. Nach einiger Zeit aber werden dieselben sämmtlich rund und bewegungslos. In der zweitgenannten Flüssigkeit dagegen ist schon von Anfang an die Mehrzahl der farblosen Zellen rund und öfters leicht granulirt. Einige, welche anfangs noch amöboide Bewegungen zeigen, stellen dieselben nach nicht allzu langer Frist ein. Controlversuche mit reinen Kochsalzlösungen, welche mittelst der gleichen Methode angestellt wurden, zeigten, dass die weissen Blutkörper in  $1\frac{1}{2}$  pCt. NaCl sämmtlich einen runden, ruhenden Zustand annahmen, während sie in  $\frac{3}{4}$  und  $\frac{1}{2}$  pCt. NaCl lebhaft amöboid sind und in  $\frac{1}{8}$  und  $\frac{1}{\infty}$  pCt. NaCl in bereits berührter Weise aufquellen, Molekularbewegung zeigen und zerplatzen. Es ergeben also diese Versuche, dass Atropinsulfat, in möglichst indifferenter Kochsalzflüssigkeit gelöst, die Protoplasmabewegung in kürzerer oder längerer Zeit aufhebt. Wie wir weiter unten sehen werden, bestätigen die Untersuchungen am lebenden Object diese Ergebnisse.

Der Einfluss des schwefelsauren Atropins auf die Weite der Blutgefässe und die Stromgeschwindigkeit des Blutes lässt sich am zweckmässigsten beobachten an der unverletzten Zunge von *Rana temporaria*, deren grosse Dünne und Durchsichtigkeit eine genaue mikrometrische Messung des Kalibers der Gefässe gestattet. Die Frösche wurden curarisirt und dann auf einen Objectträger befestigt, der ganz ähnlich construirt war, wie derjenige, den Thoma<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> C. Scharrenbroich, Das Chinin als Antiphlogisticum. Inaugural-Dissertation Bonn 1867.

<sup>2)</sup> R. Thoma, Beitrag zur mikroskopischen Technik. Dieses Archiv Bd. LXV. S. 36.

neuerdings beschrieben hat. Nachdem dann die Zunge aus dem Munde herausgeklappt und mit Stecknadeln angeheftet war, liess man ihre Oberfläche mit der Irrigationsflüssigkeit bespülen. Irrigirt man so die Zunge mit einem continuirlichen Strome von  $\frac{1}{2}$  bis 1 pCt. Atr. sulf. gelöst in Wasser oder in einer  $\frac{3}{4}$  pCt. Kochsalzlösung, so erfolgt eine andauernde, je nach dem Atropin und Kochsalzgehalt verschieden hochgradige Erweiterung sämmtlicher Arterien der Zunge, während die Venen keine deutliche Zunahme ihres Kalibers erkennen lassen. Gleichzeitig beginnt ein viel rascheres Strömen des Blutes, welches besonders in den Capillaren und Venen auffällig wird <sup>1)</sup>. Dasselbe ist die Folge der durch die Erweiterung der Arterien herabgesetzten Widerstände und beschränkt sich auf den irrigirten Gefässbezirk. Insbesondere lässt sich auch durch die gleichzeitige Beobachtung der Gefässe in der Schwimmhaut nachweisen, dass der genannte Erfolg nicht einer Allgemeinwirkung auf den Organismus zugeschrieben werden darf, denn die Blutströmung lässt in der Schwimmhaut keine Beeinflussung erkennen.

Eine Deutung dieser localen durch Atropinwirkung bedingten Gefässerweiterung glaube ich zunächst nicht geben zu dürfen, da hierzu wohl ein genaueres Studium der nach Aufhebung der Irrigation langsam abklingenden Nachwirkung, sowie des Verhaltens der Gefässnerven unter vorliegenden Bedingungen nothwendig wäre.

Ganz die gleichen Erfolge beobachtet man, wenn das schwefelsaure Atropin einwirkt auf Schleimhäute, welche ihres Epithels beraubt sind. Man erreicht dieses am einfachsten, wenn man nach der von Thoma <sup>2)</sup> angegebenen Methode die glatte Zungenschleimhaut des Frosches zuerst während einer Stunde mit destillirtem Wasser irrigirt, worauf sich das Epithel mit einem Pinsel leicht entfernen lässt. Bei letzterer Manipulation erfolgt aber eine starke allgemeine Erweiterung der Blutgefässe mit Circulationsbeschleunigung, welche man zunächst, ehe man die Zunge dem Atropin

<sup>1)</sup> Hiermit stimmen auch die kürzlich veröffentlichten Versuche von Mosso (Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, 9. Jahrg. 1874) überein, wenigstens für die stärkeren Dosen von 0,2 pCt. an. Die von ihm bei schwächeren Dosen gefundene Gefässverengerung ist wohl zu gering als dass sie sich bei einer Versuchsanordnung wie der meinigen hätte mikrometrisch nachweisen lassen.

<sup>2)</sup> R. Thoma, Ueber die Kittsubstanz der Epithelien. Dieses Archiv Bd. LXIV.

aussetzt, durch 1—2 stündige Irrigation mit  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  pCt. NaCl wieder zum Verschwinden bringen muss. Alsdann kann man durch Anwendung von  $\frac{1}{20}$  bis  $\frac{1}{10}$  pCt. Atrop. sulf. gelöst in  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  pCt. NaCl deutlich eine andauernde Gefässerweiterung erzielen, vorausgesetzt, dass das Atropin eine vollständig neutrale Reaction besitzt. Das von mir angewendete schwefelsaure Atropin stammte aus der Fabrik von Merck in Darmstadt und entsprach meist dieser Bedingung. Nur in einzelnen Fällen musste ich der Flüssigkeit 0,005—0,05 pCt. doppelkohlensaures Natron beifügen, um eine vollständig neutrale Reaction zu erzielen. Es fällt sofort auf, wie sehr verdünnte Lösungen von Atrop. sulf. nach Entfernung der Epitheldecken noch wirksam sind und denselben Effect erzeugen wie die starken Dosen auf intacter Schleimhaut. Nach Abstellung der Atropinflüssigkeit dauert die Wirkung noch mehrere Stunden fort und macht erst spät einer Gefässverengerung Platz, welche das Lumen der Gefässe aber nur auf die normale Weite reducirt. Gefässverengerung über dieses Maass, welche von den obengenannten Beobachtern berichtet wird, habe ich bei sehr zahlreichen Versuchen niemals weder als primäre Wirkung, noch als Nachwirkung beobachtet. Eine zweite Anwendung der Atropinirrigation, nachdem die Blutgefässe wieder ihr normales Maass erreicht haben, bewirkt denselben Erfolg, die soeben verengten Gefässe erweitern sich wieder, während die Circulationsgeschwindigkeit gleichfalls jene Grösse erreicht, welche der ersten Atropinwirkung zukommt.

Im Grunde von Substanzverlusten der Froschzunge lässt sich die gleiche Wirkung des Atrop. sulf. erzielen, ebensowohl durch die genannte Methode der Irrigation, als auch durch einfaches, einmaliges Aufträufeln von 1 pCt. Atropinlösung, ein Verfahren, wie es die genannten Forscher bei ihren Versuchen an der Schwimmhaut zur Anwendung brachten. Leicht nachweisbar ist auch hier die Erweiterung der kleinen Arterien, sowie die Strombeschleunigung in allen Abtheilungen der Blutgefässverzweigungen, nur ist sie je nach dem Gehalt der angewendeten Flüssigkeit verschieden ausgeprägt.

Eine Atropinlösung von 1 pCt. einmal aufgeträufelt auf eine Zunge, deren Substanzverlust während einer Stunde mit  $\frac{1}{2}$  pCt. NaCl irrigirt wurde, bis die durch den Reiz beim Anlegen der Wunde hervorgerufene Gefässerweiterung gewichen war, und die Gefässweite

einen annähernd constanten Werth erreicht hatte, bewirkt im Verlaufe von 10—20 Minuten eine ausgesprochene Erweiterung der Arterien, während die Venen kaum nachweisbar an Durchmesser zunehmen. Damit verknüpft ist eine lebhafte Strombeschleunigung in Arterien, Capillaren und Venen, welche nicht nur in den Arterien, sondern ebenso auch in den Venen zur Bildung eines blutkörperchenfreien Randstromes führt, indem alle frei beweglichen Zellen in den Axialtheil des Venenstromes hineingerissen werden. Nur selten verirrt sich noch ein farbloses Blutkörperchen an die Wand des Gefässes, und wenn es gerade an eine günstige Stelle kommt, mag es wohl auch durch einen Fortsatz sich fester in die Wand einlassen und schliesslich auswandern. Die bereits zum Theil in die Gefässwand eingeklemmten Zellen bleiben entweder ruhig an Ort und Stelle oder sie wandern auch vollends in das Gewebe über. Es wird somit durch das schwefelsaure Atropin eine sehr auffallende Verminderung des Auswanderungsphänomens herbeigeführt, aber ganz aufgehoben pflegt die Auswanderung doch nicht zu sein. Zumal in Venenästen, deren Capillarbezirk zum Theil durch die Verwundung entfernt oder verstopft wurde, erhebt sich wegen zu geringer Speisung mit Blut die Geschwindigkeit des letzteren meist nicht zu derjenigen Höhe, welche nothwendige Bedingung zu dem Zustandekommen eines körperchenfreien Randstromes ist, in ihnen pflegt lebhafte Auswanderung unbeschränkt weiter zu bestehen. Die in das Bindegewebe der Zunge ausgetretenen farblosen Blutkörperchen pflegen in kurzem Abstände von dem Gefässe rund und unbeweglich zu werden, das schwefelsaure Atropin hat ihre Protoplasmabewegung aufgehoben.

Die Methode der continuirlichen Irrigation dagegen bringt schon schwächer concentrirte Atropinlösungen zu deutlicher Wirkung. Dieselbe wird bisweilen schon nachweisbar bei 0,01 pCt. Atrop. sulf. haltigen Flüssigkeiten, zumal wenn diese gleichzeitig 0,5 pCt. NaCl enthalten. Deutlich messbare Arterienerweiterung und Strombeschleunigung beginnt jedoch erst mit 0,02 bis 0,1 pCt. haltigen Lösungen von 0,5 pCt. NaCl. Mit ansteigender Concentration wird auch der Erfolg noch ausgesprochener. Flüssigkeiten von 0,5 pCt. Atrop. sulf. + 0,75 pCt. NaCl bewirken eine so hochgradige Arterienerweiterung und Strombeschleunigung, dass nun im Grunde der Wunde in denjenigen Venenästen, deren Capillarbezirk unbeschädigt

ist, der Randstrom frei von körperlichen Elementen wird, dass die Auswanderung sich günstigsten Falles vollständig aufgehoben zeigt. Dabei sind zu Anfang die farblosen Blutkörperchen im Gewebe lebhaft amöboid, allein später gehen sie in einen Kugelzustand über und werden feinkörnig getrübt. Hochhaltigere Atropinlösungen bis zu 1 pCt. ergeben im Wesentlichen übereinstimmendes Resultat, die Gefässerweiterung und Strombeschleunigung, ist noch auffallender, doch gelingt es nur in seltenen Fällen die Auswanderung volle Stunden hintanzuhalten, wenn auch in allen Fällen dieselbe in hochgradiger Weise vermindert ist. Selbst wenn man die Atropinirrigation schon einige Zeit vor Anlegung des Substanzverlustes einleitet und sie unausgesetzt während und nach der Verwundung fortbestehen lässt, erfolgt doch häufig in einzelnen Venenästen, deren Capillarbezirk verletzt ist, Randstellung farbloser Blutkörperchen und ganz geringe Auswanderung. Trotzdem kann mit Sicherheit behauptet werden, dass letztere in allen Fällen in ungewöhnlicher Weise vermindert wird. Die gleichzeitige Beobachtung der Schwimmbaut lehrt ausserdem, dass diese Atropinwirkung eine rein locale ist. Nach dem Aufhören der Irrigation oder wenn die Wunde nun mit  $\frac{1}{2}$  pCt. NaCl irrigiert wird, dauert die Wirkung noch einige Zeit, 1—2 Stunden fort, worauf dann lebhafte Eiterungserscheinungen eintreten.

Die mitgetheilten Versuche zeigen, dass das schwefelsaure Atropin auf die Protoplasmabewegung der im Gewebe befindlichen weissen Blutkörperchen eine hemmende Wirkung ausübt, die Wanderzellen ziehen ihre Fortsätze ein, werden rund und kugelig und erscheinen gleichzeitig mehr oder weniger trübe. Ob letztere Wirkung als eine Abtödtung des Protoplasma betrachtet werden muss, möge einstweilen dahingestellt bleiben, jedenfalls trägt sie nicht wenig dazu bei, die Vorgänge der Eiterung aufzuhalten. Vergleicht man diese Wirkungen des schwefelsauren Atropins mit denjenigen von Kochsalzlösungen, speciell mit solchen von  $1\frac{1}{2}$  pCt. Gehalt, so tritt eine unverkennbare Analogie hervor. Allein auch abgesehen davon, dass die Auswanderungsvorgänge durch das Atropin nicht so mächtig beeinflusst werden wie durch jene Kochsalzlösung, sind doch noch andere wichtige Differenzen in der Wirkung beider Stoffe vorhanden. Während die Erfolge des NaCl direct in Parallele gebracht werden können mit einer Verminderung des Wassergehaltes der Gewebe, also wohl einfach durch Wasserentziehung erklärt werden können,

haben wir gesehen, dass selbst hochhaltige reine Atropinlösungen von 1—3 pCt. auf das Protoplasma gleichzeitig eine quellende Wirkung ausüben, gerade wie destillirtes Wasser oder sehr verdünnte Salzlösung. Die Diffusionsverhältnisse zwischen der Lösung von schwefelsaurem Atropin und dem Protoplasma sind der Art, dass die beiden Constituentien Wasser und schwefelsaures Atropin gleichzeitig getrennt zur Wirkung kommen, dass ersteres eine Quellung bewirkt, letzteres die Protoplasmaabewegung vernichtet. Durch die Auflösung von Atropin in einer Kochsalzlösung kann man eine Flüssigkeit herstellen, welche keine quellende Wirkung mehr auf das Protoplasma ausübt und nur noch die amöboide Bewegung beeinflusst. Somit darf auch diese Hemmung der amöboiden Bewegung als die eigentliche Wirkung des schwefelsauren Atropins auf das Protoplasma betrachtet werden und sie ist vergleichbar mit der Wirkung eines chemisch differenten Körpers, welcher, unabhängig von dem Wassergehalt der umgebenden Gewebe, direct das Protoplasma angreift. Ausserdem aber besitzt das schwefelsaure Atropin in der beschriebenen Form der Anwendung die Eigenschaft, die Arterien im Bereiche seines Wirkungskreises zu erweitern und dadurch eine Beschleunigung des Blutstromes herbeizuführen, welche am auffallendsten an dem zugehörigen nicht deutlich erweiterten Venengebiet hervortritt. Letztere Erscheinung kann im Boden von Substanzverlusten eine solche Bedeutung erreichen, dass dadurch die Randstellung weisser Blutkörperchen ganz oder theilweise aufgehoben wird und eine erhebliche Verminderung des Auswanderungsvorganges eintritt.

Zum Schluss erlaube ich mir noch Herrn Dr. Thoma, Assistenten am pathologischen Institut zu Heidelberg, auf dessen Anregung und mit dessen wohlwollender Unterstützung diese Arbeit unternommen wurde, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

---