

(Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität München [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Leo Ritter v. Zumbusch].)

Studien zur Hautwasserabgabe.

II. Mitteilung.

Über die Wirkung allgemeiner Antihidrotica.

Von

Professor Dr. Julius K. Mayr.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 17. Juli 1932.)

Wir kommen häufig in die Lage, erhöhte Schweißsekretion bekämpfen zu sollen. Wenn wir hier örtliche Schweiße zunächst nicht in den Bereich unserer Untersuchungen einbeziehen, so war dafür der Beweggrund maßgebend, daß bei ihnen in der Regel von schweißhemmenden Mitteln, welche über das Nervensystem ihre Wirkung entfalten, abgesehen wird und lokale Antihidrotica zur Anwendung kommen. Letztere stellen naturgemäß etwas grundsätzlich Andersgeartetes dar und ihr Wirkungsmechanismus ist so ungeklärt, daß man, auch auf ein einzelnes Organ bezogen, Vergleiche zwischen ihnen und den allgemein hemmenden Mitteln nicht ziehen kann.

Wenn wir von der Camphersäure, einem Oxydationsprodukt des Camphers, welche gegen Nachschweiße gebraucht wird und bei der experimentelle Untersuchungen über ihre Wirksamkeit (*M. V. Tyrode*) nur negative Ergebnisse hatten, absehen, so stehen uns vornehmlich drei Arzneimittel zur Bekämpfung übermäßiger Schweißabsonderung zur Verfügung, nämlich das *Atropin*, das *Agaricin* und die *Salbeidroge*. Diese drei besitzen ohne Zweifel eine deutliche schweißherabsetzende Wirkung, deren Größe jedoch fast ausschließlich nach Eindrücken bewertet wird und durch exakte Versuche kaum bestimmt worden ist. Ohne Zweifel hat von diesen drei das Atropin als das Vielseitigste die größte Beobachtung und experimentelle Forschung erfahren. Seine Wirkung besteht in Lähmung der parasympathisch innervierten Organe und damit in Hemmung der Drüsenverrichtungen. Wir können daher die schweißhemmende Wirkung des Atropins, wenn wir von der Trockenheit des Mundes und des Halses absehen, ohne anderweitig störende Atropinwirkungen zur Geltung bringen. Wenn nun auch Untersuchungen über

die schweißhemmende Wirkung des Atropins in Tierversuchen vorliegen, so war und ist man dennoch in der Beurteilung der *quantitativen* Einschränkung der Perspiration auf Erfahrungen angewiesen, welche am Krankenbett gesammelt wurden, und letzten Endes nicht über die Beobachtung hinausgehen konnten, daß die übermäßige Schweißabsonderung durch die Atropindarreichung eine Linderung erfährt. Hier versuchen unsere Untersuchungen einzusetzen, indem sie die Grundlage geben sollen, inwieweit überhaupt durch das Atropin die Schweißbildung zu beeinflussen ist, und zwar innerhalb der üblichen Behandlungsgaben und in gewissem Umfange über diese hinaus.

Von Untersuchungsergebnissen jüngerer Zeit seien Arbeiten von *Kutsch* erwähnt, welcher den Einfluß von Atropin auf die unmerkliche Wasserabgabe unter Zuhilfenahme des Hautwasserkastens nach *Schwenkenbecher* studierte und dabei eine deutliche Herabsetzung fand und von *Buchheister*, welcher bei Mikrobeobachtungen bei Gaben von $1-1\frac{1}{2}$ mg Atropin eine gänzliche oder teilweise Unterbindung der unmerklichen Schweißabsonderung feststellen konnte. Diesen Untersuchungsergebnissen gemeinsam war eine verschiedene Ansprechbarkeit der einzelnen Personen.

Über die Frage der reinen therapeutischen Beeinflußbarkeit der Schweißabsonderung durch Atropingaben hinaus mußte noch weiterhin interessieren, ob es nicht etwa möglich ist, auf diese Weise das Problem der physikalischen Wasserabdunstung von der Hautoberfläche — die *Perspiratio insensibilis* im engsten Sinne — von einer neuen Seite zu beleuchten. Da dieser Abdunstungsvorgang der Beeinflussung durch das Atropin naturgemäß nicht unterliegen konnte, mußte bei jeglicher Art schweißhemmender Arzneibehandlung ein gewisser Prozentsatz von Perspiration nachweisbar sein.

Wir wollen hier an sich die Frage über die Herkunft der Hautwasserabgabe keiner eingehenden literarischen Betrachtung unterziehen und möchten uns in der Hauptsache *Nonnenbruch* anschließen, welcher *Schwenkenbecher* Recht gibt, der gegenüber *Wechselmann* und *Loewy* in der Hauptsache einen Sekretionsvorgang und keinen physikalischen Abdunstungsvorgang feststellte. Trotzdem wird man, auch aus den Beobachtungen genannter Forscher an schweißdrüsenlosen Individuen, abzuleiten haben, daß in gesetzmäßiger Weise eine Abdunstung von seiten der Epidermis stattfindet, welche jedoch keinen derart bedeutenden Schwankungen unterworfen sein kann, wie es die Schweißsekretion durch ihre Beziehungen zum Wärme- und Wasserstoffwechsel sein muß. Der jeweilige Hundertsatz, welcher bei der Perspiration auf den sekretorischen und physikalischen Anteil trifft, wird zuungunsten des physikalischen innerhalb weiter Grenzen differieren müssen. Es muß hier bereits auf die Schwierigkeit hingewiesen werden, welche darin besteht, daß unter Umständen die Flüssigkeitsmenge, welche durch Abdunstung abgeschieden wird, dann ansteigt, wenn die Schweißabsonderung durch künstliche Hemmung über ein gewisses Mindestmaß, welches zur Wärme- (oder sonstigen) Regulierung für den Organismus notwendig ist, herabsinkt. Da es aber keine Untersuchungsmethodik gibt, welche beide Anteile getrennt zu bestimmen vermag, so wird man stets mit der Möglichkeit zu rechnen haben, daß durch solche Versuche die tatsächliche Leistung schweißhemmender Mittel nur zum Teil zum Ausdruck kommt.

Es kann naturgemäß keinem Zweifel unterliegen, daß wir, vor allem bei einem derartigen Körper wie ihn das Atropin darstellt, durch die Behandlungsgabe nur einen beschränkten Hundertsatz der (ideellen) Leistungsfähigkeit des Antihidroticum darstellen. Trotzdem wird man, auch ohne daß man zu ausgesprochen giftigen Mengen übergeht, durch das Zeitmaß im Anstiege der Besserung die Grenzen eines Heilmittels beurteilen können. Auf jeden Fall ließen sich beim Atropin diese Grenzen sichtbar machen.

Unsere ersten Beobachtungen gingen von der üblichen Dosierung aus, d. h. von subcutanen Injektionen von 1 mg. Die Perspiration wurde dann in der in der ersten

Mitteilung des näheren beschriebenen Versuchs-
anordnung bestimmt, alle halben Stunden registriert und in Prozenten des Ausgangswertes errechnet.

Es handelt sich dabei durchwegs um Patientinnen, welche durchschnittliche Perspirationswerte aufwiesen, also keine Hyperhidrosis besaßen. Da angenommen werden muß, daß die Wasserausscheidung durch die Haut durch die gleichmäßige Verteilung der Schweißdrüsen in der Hauptsache universell und nicht bezirksweise vor sich geht, kann uns die beschränkte Messung der Ausscheidung hinreichend genaue Anhaltspunkte für die Gesamtausscheidung geben.

Wir stiegen weiter auf die Menge von 0,0015 g an (Tabelle 1), eine Dosierung, welche bereits eine ganz erhebliche und damit recht unangenehme Trockenheit im Munde auslöst und ja auch die Höchstgabe überschreitet. Gegenüber der Einspritzung von 1 mg — es handelte sich dabei um die gleichen Patientinnen — war eine höchst geringfügige Steigerung zu beobachten, welche sich nur innerhalb weniger Prozente hielt. Man sieht aus der graphischen Darstellung des Durchschnittsbefundes (Abb. 1), daß nach etwa 1 Stunde die stärkste Verminderung erreicht ist und diese etwa 30 % des Ausgangswertes beträgt. Diese Verminderung hält individuell verschiedene Zeit an und zwar können wir noch nach 3 Stunden ganz erhebliche Verminderungen bis zu weniger als 40 % finden. In der Mehrzahl aller Versuche ist nach dieser Zeit der Ausgangswert zu $\frac{3}{4}$ wieder erreicht um dann rasch bis zu seinem

Tabelle 1. *Verminderung der Perspiration unter der Wirkung von Atropin (subcutan 0,0015 g).*

Nr.	Name	Verminderung in Prozenten des Ausgangswertes nach Stunden				
		1	1½	2	2½	3
1	P. M.	30	32	55	70	78
2	V. E.	31	21	20	25	40
3	M. P.	56	50	55	60	66
4	A. A.	65	55	52	51	55
5	A. G.	28	31	40	40	48
6	R. S.	28	29	30	45	53
7	M. O.	43	32	33	38	40
8	M. N.	98	99	—	—	—
9	K. S.	62	62	68	70	78
10	R. P.	38	27	29	35	36
11	A. K.	30	33	35	49	68
12	S. T.	32	30	38	49	60
13	A. R.	50	46	48	60	85
14	M. B.	38	26	35	40	50
15	A. J.	28	29	30	38	53
16	J. O.	42	36	55	68	85
17	S. A.	48	45	49	58	75
18	D. M.	39	41	58	69	80
19	A. S.	47	49	52	56	70
20	P. H.	22	22	28	35	52

vollen Werte anzusteigen. Eine Verminderung über die Zeitdauer von 10 Stunden haben wir niemals beobachtet. Wenn wir nun dreimal täglich 0,001 über 6 Tage lang geben (Abb. 2), also in einer Gabe, wie sie oral in therapeutischer Anwendung — wir arbeiten zum Teil dort in halber

Menge — bei den Schweißenden Tuberkulösen verabfolgt wird, so gelingt es auch damit nicht unter 30% des Ausgangswertes zu kommen. Der Unterschied liegt jedoch augenscheinlich darin, daß der ansteigende Schenkel der einmaligen Atropinkurve abgefangen wird und damit eine gleichmäßige Verminderung der Schweißabsonderung erfolgt. Die Bewegungen innerhalb der Kurve dürfen wir dabei außer wesentliche Rechnung setzen.

An dieser Kurve sehen wir jedoch als wesentlichen Unterschied, daß gegenüber der einmaligen Atropineinspritzung eine nachhaltigere Wirkung eintritt, indem bereits am zweiten Tag und noch deutlicher die nächsten Tage vor der morgendlichen Einspritzung ein wesentlich niedriger Wert als zu Beginn der

Versuche vorhanden ist. Es häuft sich demnach die schweißhemmende Wirkung in dieser Versuchsanordnung ganz erheblich, so daß wir, auf den ganzen Körper berechnet, zu bedeutenden Verminderungen der Perspiration kommen. Wir sehen hieraus, was auch mit den Erfahrungen übereinstimmt, daß die über Tage fortgesetzte Atropindarreichung besser wirkt als einmalige Gaben. Unsere Versuchspersonen gaben dabei übereinstimmend an, daß auch die lästige Trockenheit im Munde mit den weiteren Tagen eine Zunahme erfahren hatte.

Abb. 1. Durchschnittlicher Ablauf der „Atropinkurve“ im Mittel von 10 Untersuchungen. (Subcutan 0,0015 Atropin sulfur.)

als wesentlichen Unterschied, daß gegenüber der einmaligen Atropineinspritzung eine nachhaltigere Wirkung eintritt, indem bereits am zweiten Tag und noch deutlicher die nächsten Tage vor der morgendlichen Einspritzung ein wesentlich niedriger Wert als zu Beginn der

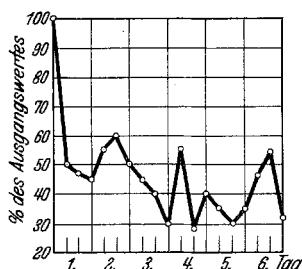


Abb. 2. Ablauf der Atropinkurve bei täglicher Einspritzung von dreimal 0,001. (Messung 10 Uhr, 2 Uhr, 6 Uhr; Einspritzung 9 Uhr, 1 Uhr, 5 Uhr.)

Verteilt man die Atropineinspritzungen nicht in drei Fraktionen über den Tag, sondern spritzt nach der Anfangsgabe von 1 mg jede Stunde weitere 0,2 mg, so wird eine ziemlich gleichbleibende Verminderung des Ausgangswertes um 70% erzielt, d. h. also, daß die Perspiration nur mehr 30% ihres Ausgangswertes beträgt (Abb. 3). Die Nebenerscheinungen sind dabei in der Stärke der oben genannten. Nachhaltiger bleibt jedoch diese Wirkung nicht und sind durchschnittlich am nächsten Tage die Anfangswerte wieder erreicht. Da bei unseren in dieser Richtung gemachten fünf Versuchen, wie die Abb. 4 zeigt, die Zacken etwa von der 4. Stunde ab auftreten, wenn auch nicht absolut gleichlautend, so

kann man vielleicht sagen, daß auch auf die Dauer, d. h. unter der Voraussetzung, daß es möglich wäre 2 mg Atropin stündlich über einen größeren Zeitraum zu verabfolgen, das Optimum der Schweißeinschränkung mit 30% des Ausgangswertes kaum beibehalten werden würde. Bemerkenswert war es nun, zu beobachten, wie unter der Versuchsanordnung, welcher das Ergebnis der Abb. 5 entspricht (die Ergebnisse von 4 ließen wegen der Kürze der Zeit keine Vergleichsmöglichkeiten zu) die Harnmenge eine Veränderung erfuhr. Wir hielten die Versuchspersonen unter gleicher Flüssigkeitszufuhr und bestimmten die Tagesmenge des Harns. Es zeigte sich dabei, daß dieser eine Zunahme zwischen 200 und 500 ccm erfuhr, welche am 2. oder 3. Tage begann und bis zum letzten (6.) Versuchstag anhielt. Offenbar war eine gewisse Verschiebung der Wasser- ausfuhr von der extrarenalen zur Nierenseite, eingetreten. Dieses Ergebnis war nach unseren früheren Beobachtungen über die Wasserausscheidung bei Hauterkrankungen, wobei die Erscheinung in entgegengesetzter Richtung verlief, zu erwarten.

Die verschiedenen Ursachen der Hyperhidrosis, welche sich ja auch in der verschiedenen Zusammensetzung des Schweißes äußern, wie vor allem die Untersuchungen von *Marchionini-Ottenstein* und *J. Mayr* gezeigt haben, ließen es für möglich halten, daß durch das Atropin eine verschiedene Beeinflussung eintritt, wie ja überhaupt die Verhältnisse am normalen, nichtsichtbar schwitzenden Individuum nicht ohne weiteres auf das hyperhidrotische übertragen worden können. Wir gingen von zwei Typen von Versuchspersonen aus, nämlich zweier Fälle von Hyperhidrosis auf tuberkulöser Grundlage und fünf, bei denen die Schweißübersekretion künstlich durch Pilocarpin (unter die Haut 0,02) hervorgerufen wurde (Abb. 4). Beim ersten Typus, welcher Ausgangswerte von etwa 2,0, also etwa das Doppelte des normalen Individuums darbot, verlief die Einschränkung entsprechend dem normalen. Es war vielleicht ein mäßig verzögter Ablauf — die Kurve ging langsamer zum Ausgangswert zurück — vorhanden. Beim Pilocarpinfall war jedoch die Senkung bedeutend stärker, sie

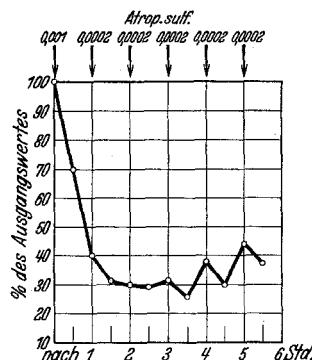


Abb. 3. Ablauf der „Atropinkurve“ bei zusätzlicher Dosierung.

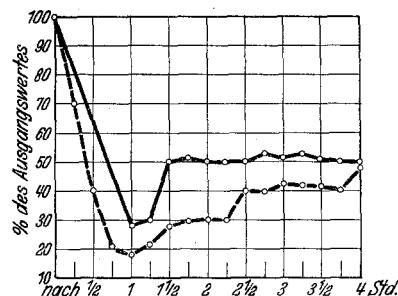


Abb. 4. Ablauf der „Atropinkurve“ bei universeller Hyperhidrosis durch Phthisis pulmonum. Atropin 0,0015 — und durch Pilocarpineinspritzung von 0,02 Atropin 0,0015 - - -.

ging mit ihrem Fünftel des Ausgangswertes unter alle bis dahin beobachteten Sekretionseinschränkungen herunter und ihr Wirkung erwies sich als anhaltender. Dieses Ergebnis war jedoch nur scheinbar, wenn man von der durch das Pilocarpin bedingten Steigerung ausgeht. Unsere Messungen (gemeinsam mit *Hofstetter*) ließen erkennen, daß die Pilocarpinwirkung bereits nach 4 Min. eintritt, in einer halben bis einer Stunde ihren Höhepunkt erreicht hat, um in gleichmäßig fallendem Schenkel nach spätestens 3 Stunden wieder den Ausgangswert zu erreichen. Auf obige Kurve bezogen, würde dies heißen, daß, wenn wir als Durchschnitt die Pilocarpinwirkung mit knapp 100% des Ausgangswertes ansetzen (was unseren Untersuchungen entspricht), auch ohne Atropin nach etwa 4 Stunden der wirkliche Ausgangswert erreicht sein muß, welcher demnach etwa 50% des in der Tabelle angegebenen betragen würde. Derart weiter berechnet, sehen wir, daß zwischen dem Ablauf der Atropineinwirkung bei beiden Formen der Hyperhidrosis kein Unterschied vorhanden ist.

Wie wir in früheren Arbeiten nachgewiesen haben, kommt es bei allgemeinen Hautleiden zu einer erheblichen Verschiebung der renalen zur extrarenalen Wasserausscheidung und wir finden dabei Perspirationswerte, welche weit über das Doppelte des Normalen hinausgehen. Wenn wir dabei von Fällen absehen wollen, welche durch Austropfen von Serum Flüssigkeit verlieren, so mußten wir damals die Frage offenhalten, in welchem Grade die Schweißabsonderung an dieser vermehrten Hautperspiration beteiligt ist, d. h. ob etwa diese ausschließlich exkretorischen Charakter im Sinne einer Hyperhidrosis besaß. Wir haben jetzt unter der Atropineinwirkung diese Frage eingehender untersucht. Im Falle 1 handelte es sich um eine generalisierte Dermatitis (Salvarsandermatitis), welche das 2,2fache an extrarenaler Ausscheidung darbot, wenn wir den exakt nicht bekannten (vor dem Auftreten der Entzündung wurde naturgemäß eine Bestimmung nicht vorgenommen) Ausgangswert mit etwa 1 g, bezogen auf den betreffenden Körperteil, ansetzen. Man mußte nach den bisherigen Ergebnissen erwarten, daß durch 0,0015 Atropin entsprechend der Tabelle 1 und Abb. 1, Kurven beobachtet würden, mit ihrem Mindestwert von 30% des Ausgangswertes, wenn das Verhältnis zwischen dem exkretorischen und physikalischen Anteil der Perspiration gleich geblieben ist. Das Ergebnis verlief jedoch nicht in dieser Richtung, da ein wesentlich tieferes Minimum unter 20% in diesem Fall vorhanden war, bei im übrigen gleichen Ablauf der Sekretionshemmung in den verschiedenen Stunden nach der Einspritzung. Die beiden übrigen Fälle, bei denen der Perspirationswert nur um das etwa 1 $\frac{1}{2}$ fache vermehrt war, zeigten ebenfalls eine stärkere, wenig über 20% des Ausgangswertes liegende Verminderung der Hautwasserabgabe. Wenn man die Möglichkeit, es könne in solchen pathologischen Fällen durch das Atropin eine vermehrte sekretionsbeschränkende Wirkung als unter normalen Verhältnissen vorhanden

sein, ausschließt — und man kann sie wohl mit Recht ausschließen, nachdem die beiden genannten, auf verschiedenen Wegen entstehenden Hyperhidrosen ebenfalls keine veränderte Atropinbeeinflußbarkeit gezeigt haben —, so wird man sich der Anschabung nicht verschließen können, daß die vermehrte Flüssigkeitsabgabe bei Dermatosen auf einer Steigerung der Schweißabsonderung beruht. Infolgedessen müßte scheinbar eine höhere Atropinwirkung zu verzeichnen sein, während in Wirklichkeit die nach der Atropineinspritzung tatsächlich noch vorhandene Perspiration den Werten entspricht, welche unter normalen Verhältnissen zu erwarten gewesen wären. Um nun weiter zu sehen, ob wir unter steigender Dosierung, d. h. wenn wir die zulässige Gabe um das Doppelte überschreiten, eine höhere Atropinwirkung erhalten, stellten wir drei weitere Versuche an drei verschiedenen Personen an und verglichen die Ergebnisse (Abb. 5) untereinander. Während mit der Gabe von $1/2$ mg eine noch geringe Verminde rung der Schweißabsonderung zu beobachten ist, erhalten wir mit den Mengen von 0,001—0,0015 und 0,002 keine Verschiedenheit im Ablauf der Kurve. Während also die Verträglichkeit des Atropins besonders in einer Menge von 2 mg allgemein bedeutend abgenommen hat und wir diese Gabe zu Heilzwecken nicht mehr anwenden dürfen, hätten wir dabei in der Bekämpfung der Hyperhidrosis zudem nichts gewonnen. Wir können daher sagen, daß die *Höchstgabe des Atropins zugleich die günstigste Gabe in der Wirkung auf eine übermäßige Schweißbildung darstellt*.

In der Erkennung dieser Tatsache liegt jedoch nicht die Berechtigung zu dem Schluß, daß die übrigbleibenden 30% der Perspirationsausgangswerte im ganzen keine Sekretionsprodukte, sondern Ausdruck einer physikalischen Flüssigkeitsabdunstung sein müssen. In unserer Kenntnis über die Beeinflussung der Endapparate des parasympathischen Nervensystems durch das Atropin liegt noch nicht die notwendige Forderung, daß die Aufhebung der Schweißdrüsenaussonderung eine hundertprozentige sein muß. Es muß daher durchaus mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß auch nach starker Atropindarreichung weiterhin in einem gewissen Umfange Schweißbildung stattfindet, wie es ja auch durch Pilocarpin nur in *beschränktem Maße* möglich ist die Schweißabsonderung zu vermehren. Wir konnten z. B. bei unseren Pilocarpinversuchen, wobei wir ebenfalls die Höchstgabe überschritten haben, niemals Perspirationswerte erhalten, welche denjenigen bei universellen Dermatosen entsprachen. Wir möchten

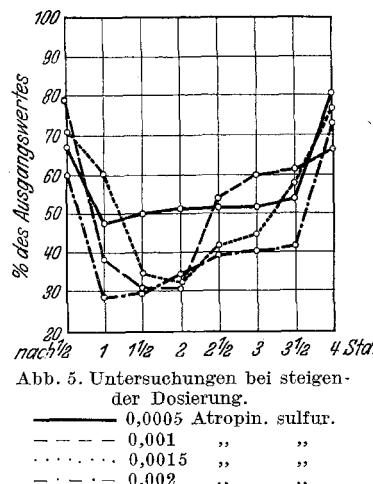


Abb. 5. Untersuchungen bei steigender Dosierung.

— 0,0005 Atropin. sulfur.
 - - - 0,001 „ „ „
 ····· 0,0015 „ „ „
 - · - - 0,002 „ „ „

daher zunächst aus unseren Atropinuntersuchungen nicht zu dem Schlusse kommen, daß etwa $\frac{2}{3}$ der Perspiration das Ergebnis eines sekretorischen und $\frac{1}{3}$ eines physikalischen Vorganges sind. Dabei möchten wir jedoch uns der Angabe von *Loewy* und *Wechselmann* nicht anschließen, welche die Verringerung der Perspiration nach Atropindarreichung durch Änderung der Hautbeschaffenheit erklären wollen.

Neben dem Atropin haben wir zunächst das Agaricin, welches als Antihidroticum eine gewisse Beliebtheit zu besitzen scheint, einer Untersuchung unterzogen. Sein Vorteil liegt ohne Zweifel in seiner geringeren Giftigkeit, welche sich im Fehlen der dort üblichen unangenehmen subjektiven Nebenerscheinungen zu erkennen gibt. Abb. 6 zeigt, daß wir nach 2 Stunden bei oraler Darreichung von 0,05 das Optimum der Wirkung erhalten, welches in einer um etwa 30% gekürzten Ausscheidung liegt,

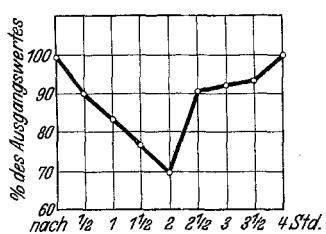


Abb. 6. Ablauf der Agaricinkurve.

also erheblich unter der Atropinwirkung. Auch die Höchstgabe von 0,1 kann diese Wirkung nicht wesentlich steigern. Wir kommen hier zu dem gleichen Ergebnis wie *Hofmeister*, welcher feststellte, daß das Agaricin in bezug auf die Schweißabsonderung wie ein schwaches Atropin wirke. Vertheilen wir in Mengen von 0,1 g dreimal täglich die Substanz, so können wir wohl den ansteigenden Schenkel der Kurve niedriger

halten, ohne etwa, wie beim Atropin, eine gleichmäßige Beeinflussung der Schweißabsonderung nach unten zu erreichen. Auch die dort beobachtete, sich steigernde Wirkung bei mehrtägiger Darreichung ist höchst unsicher. Wir versuchten in Anlehnung an das Gesetz der potenzierten Wirkung ähnlich wirkender Arzneimittel Atropin und Agaricin in der Weise zu verbinden, daß wir dreimal täglich 0,03 g Agaricin oral und zweimal Atropin 0,0003 unter die Haut verabreichten. Das Ergebnis war ein günstigeres, als es der Höhe der einzelnen Mittel entsprochen hätte. Wir erreichten im Durchschnitt von 3 Untersuchungen eine Senkung auf 70% des Ausgangswertes, welche wie bei den Einspritzungen von 0,0015 Atropin in 1 Stunde eintrat und $\frac{1}{2}$ Stunde anhielt. Die Kurve verlief unter der Einschränkung, daß dort eine Verminderung unter 30% vorhanden war, dem Wesen nach ganz entsprechend. Wir stiegen des weiteren in dieser Kombination, und zwar bis zur Höchstgabe von dreimal 0,1 Agaricin und dreimal 0,001 Atropin, vor allem auch deshalb, um zu sehen, ob wir höhere Verminderungswerte bekommen würden als wir sie unter stärkster Atropinbelastung (Abb. 4) erhalten hatten. Dies war nicht der Fall. Das Optimum der Schweißsenkung ging niemals unter 25—30% des (normalen) Ausgangswertes herunter. In dieser höheren Verabreichung konnte demnach eine potenzierte Wirkung der Kombination nicht in die Erscheinung treten, da wir ja, wie oben ausgeführt, mit

0,001 Atropin allein die gleiche Wirkung erhalten. Wir standen wieder vor jener Schranke, über welche die Schweißabsonderung nicht herabzudrücken war. Um hier vorweg zu nehmen, konnten wir sie auch durch eine Kombination von Atropin mit Salbeiextrakten nicht durchstoßen.

Dabei interessiert in diesem Zusammenhang wohl auch die von *Jürgensen* besonders bearbeitete Fragestellung, worin wir die Wirkung des Atropins zu suchen haben, nämlich in einer Wirkung auf die Nervenendapparate der für die Sekretion maßgebenden Nervenelemente oder auf die Drüsenzellen der Erfolgselemente selbst. *Jürgensen* kommt bekanntlich auf Grund seiner eingehenden Vergleichsuntersuchungen und Beobachtungen zu letzterer Anschauung. Auch die von ihm beobachtete völlige Tätigkeit der Hautdrüsen unter besonderen Versuchsbedingungen (Sperren der Blutzufuhr) bzw. unter solchen und Atropindarreichung sind für unsere Beobachtungen kaum von Bedeutung. *Jürgensen* konnte bei seinen Mikrobeobachtungen die Atropinwirkung (1 mg subcutan) bereits 10 Min. nach der Einspritzung beobachten in Form einer steil abfallenden Sekretionskurve. Die Wirkung hielt dabei 4–6 Stunden an. Seine Ergebnisse stimmen mit den unseren, soweit Vergleiche möglich sind, in der Hauptsache überein.

Unter den allgemeinen antihidrotischen Mitteln ist als Volksmittel schon lange bekannt und in Anwendung gebracht die Salbeidroge, und zwar in Form eines kalten oder heißen Tees oder als Tinktur. Größere Verwendung hat die Salbeidroge jedoch wohl erst erhalten, als sie handelsmäßig unter dem Namen „*Salvysat*“ als fertiges, die wirksamen Bestandteile der frischen Salbeiblätter enthaltendes Präparat zu verwenden ist. Das Schrifttum über diesen Gegenstand, welches sich an die Namen *Katz*, *Zwerg*, *Schrottenbach*, *Königer*, *Loyko*, *Danzer*, *Sternberg*, *Mattausch*, *v. Pezold*, *Vöchting*, *Neumann*, *Bonin* u. a. knüpft, berichtet über seine Brauchbarkeit in der Bekämpfung übermäßiger Schweiße verschiedener Ursachen, insbesondere solcher bei Tuberkulösen. Das *Salvysat* wird in der Dosierung von 20–30 (bei schweren Fällen das Doppelte) Tropfen gegeben und die Kur kann über 8 Tage bei dreimal täglicher Darreichung durchgeführt werden. Wir wollen auf das Schrifttum nicht eingehen, da uns die Frage über die antihidrotische Wirksamkeit der Salbeidroge an sich beantwortet zu sein scheint. Nicht beantwortet dagegen ist die Frage nach dem Grade des Umfangs dieser Schweißhemmung, vor allem im Vergleich zu den bisher genannten Antihidrotica. Wir stellten unsere entsprechenden Untersuchungen nach dreierlei Richtung an, und zwar mit der frischen, der getrockneten Droge und dem *Ysat*. Da wir hinsichtlich der Möglichkeit mit jener arbeiten zu können, bis zur neuen Ernte warten mußten, begannen wir mit dem *Ysat*. Als Dosierung wählten wir anfangs oben genannte, welche den klinischen Arbeiten entsprach. Da wir jedoch einen uns nicht genügenden Abstieg der Perspirationskurve feststellten und unangenehme Nebenwirkungen, über welche im übrigen auch sonst nicht berichtet wurde, ausblieben, stiegen wir in der Gabe wesentlich an. Bei der normalen Dosierung von 20–30 Tropfen kamen wir niemals unter 60% (meist war der Unterschied zwischen 60 und 70%) des Ausgangswertes herunter. Wenn wir auf dreimal

40 Tropfen anstiegen, bekamen wir als höchsten Abstieg Werte zwischen 40 und 50, als Durchschnitt um 60%. Abgesehen von individuellen Schwankungen zeigen die Kurven (Abb. 7) bis zum 3. Tage eine ausgesprochen fallende Neigung, während der 4. Tag einen ganz regelmäßigen Anstieg erkennen läßt. Ein Zusammenhang mit Größe der Beeinflussung der Perspiration und Ausgangswert derselben ist nicht vorhanden. Es zeigen hohe Ausgangswerte stärkere Beeinflussung und

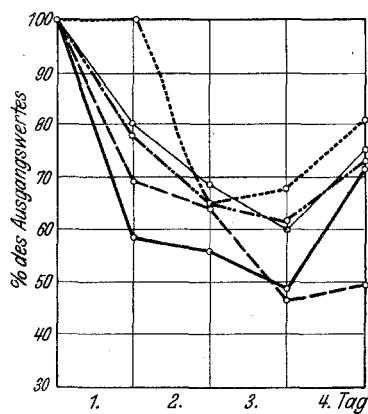


Abb. 7.

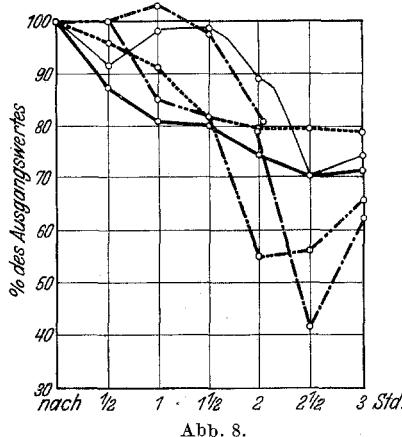


Abb. 8.

Abb. 7. Ablauf der „Salvysatkurve“ bei täglich dreimal 40 Tropfen. (5 Personen.)
Absolute Werte in Gramm:

Nr.	Name	Alter	Gewicht	Ausgangswert	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
1.	A. H.	26 Jahre	59 kg	1,118	0,636	0,600	0,562	0,818
2.	M. S.	19	64 kg	1,151	1,116	0,774	0,774	0,916
3.	M. H.	30	37 kg	0,568	0,386	0,354	0,267	0,291
4.	G. T.	73	73 kg	1,244	0,954	0,826	0,810	0,916
5.	B. O.	56	56 kg	0,990	0,786	0,690	0,598	0,754

Abb. 8. Ablauf der „Salvysatkurve“ bei 80 Tropfen nach Bestimmung des Ausgangswertes und weitere 40 Tropfen nach einer Stunde.

Absolute Werte in Gramm:

Nr.	Name	Alter	Gewicht	Norm 1/2	1	1 1/2	2	2 1/2	3 Stunden
1.	R. R.	23 Jahre	54 kg	1,427	1,133	1,125	1,063	0,922	1,030
2.	G. N.	20	54 kg	0,818	0,847	0,703	0,682	0,465	0,547
3.	V. R.	22	53 kg	0,420	0,443	0,413	0,331	0,184	0,271
4.	M. R.	20	55 kg	0,926	0,922	0,924	0,827	0,650	5,690
5.	D. M.	22	53 kg	0,985	0,921	0,821	0,854	0,810	0,823

umgekehrt. Die am 4. Tage eintretende geringere Wirksamkeit des Salvysats bleibt in etwa gleicher Stärke am 5. bestehen. Wir möchten sie auf ähnliche Ursachen zurückführen wie den Ablauf der Kurve, unter Verhältnissen, wie sie die Abb. 8 zeigt. Hier sehen wir, daß unter stärkerer und zusätzlicher Dosierung ein etwas schwankender Ablauf der Kurve eintritt. Wir erreichen wohl in einem Falle eine Senkung auf 40%, aber sonst keine wesentliche Besserung der Wirkung gegenüber der schwächeren Dosierung. Bei einmaligen Gaben beginnt die Wirkung kurz nachdem sie ihren stärksten Grad erreicht hat, abzuklingen. Wir

sehen aus Abb. 7, daß in den ersten Tagen eine Häufungswirkung auftritt — stärkeres Optimum der Wirkung —, welche aber nicht standhält, sei es, daß eine gewisse Gewöhnung eintritt, sei es, daß — was uns im Hinblick auf die Schwankungen (Abb. 8) wahrscheinlicher zu sein scheint — eine toxische Beunruhigung der Schweißdrüsenregelung zustande kommt. Denn wenn wir zu noch größeren Gaben übergehen oder in stärkerer Weise und über längere Zeitdauer zusätzlich behandeln wollen, so wird die Salvysatwirkung noch unregelmäßiger, sie erreicht zum Teil wohl stärkere Verminderung der Absonderung, welche sich jedoch nur über kurze Zeitstrecken verfolgen läßt. Wenn wir *täglich* dreimal 40 Tropfen verabfolgen, so hält die gehäufte Wirkung bis zu 7 Tagen an bei einer durchschnittlichen Verminderung des Ausgangswertes um 20—25%. Würden wir die Verminderung errechnen, so kämen wir bei dieser Dosierung in einer Woche auf 525 g gegenüber 700 g bei normaler Perspiration. Gehen wir dagegen von einem Unterschied von 50% für 3 Tage, weitere 25% für die nächsten beiden Tage (wir kommen andernorts auf die Frage der sich ergebenden Behandlungsvorschläge auf das Nachwirken der Heilmittelverabreichung zu sprechen) und den Ausgangswert für die letzten Tage der Woche aus, so kommen wir bei der höheren Dosierung zu einem Verhältnis von 500 : 700 g, also sogar etwas günstiger als bei einer Darreichung durch 7 Tage, obwohl wir nur 3 Tage behandeln. Nun bedeutet an sich 20% wohl für den betreffenden Menschen eine bereits fühlbare Verminderung seiner übermäßigen Perspiration, aber als Senkung überhaupt nur einen geringen Wert. Bei 50% des Ausgangswertes jedoch geben die Kranken die Erleichterung bzw. die Trockenheit der Haut deutlich an. Die negative Phase in der Wirkung des Mittels pflegt 1—2 Tage anzuhalten. In einem Teil der Fälle konnten wir bereits nach einer Pause von einem Tag, im übrigen nach zwei Tagen, bei erneuter Darreichung die Anfangswirkung wieder eintreten sehen. Diese Wirkung verlief nicht anders und nicht kürzer als bei nicht vorbehandelten Fällen. Eine erneute Prüfung nach zweitägiger Pause ergab ebenfalls wieder die Ausgangswirkung.

Bezogen sich die erwähnten Versuche auf normale Perspirationswerte (keine sichtbare Schweißbildung), so verliefen die weiteren bei Hyperhidrosen im allgemeinen gleichartig. Wie bei den Atropinversuchen erzeugten wir durch Pilocarpin (unter die Haut 0,02) sichtbare Schweißbildung. Diese Pilocarpinreaktion, die, wie erwähnt, ihren Höhepunkt zwischen einer halben und einer Stunde erreicht um dann rasch innerhalb zweier weiterer Stunden abzuklingen, können wir naturgemäß bei oraler Darreichung von Salvysat nicht erreichen und daher nicht abkürzen, wenn wir erst dann das Mittel verabfolgen, wenn die Schweißbildung eingetreten ist. Anders liegen jedoch die Verhältnisse, wenn wir die Pilocarpineinspritzung in den absteigenden Schenkel der Salvysatkurve, d. h. etwa zwischen $1\frac{1}{2}$ und 2 Stunden nach der Gabe, hinein

machen. Hier kommt es zu ganz deutlicher Verminderung der Pilocarpinwirkung. Während wir beim normalen Individuum einen Anstieg um etwa das Doppelte des Ausgangswertes zu erwarten hätten, hält sich der Anstieg in Grenzen, welche zwischen 30 und 40 % schwanken. Bei der auf tuberkulöser Grundlage bestehenden Hyperhidrosis entsprach die Senkung den Werten, welche bei Normalen gefunden worden sind.

Unsere Versuche mit Salbeitees, welche aus den frisch geernteten Blättern hergestellt wurden, bewegten sich — $\frac{1}{2}$ Liter kalter Tee, auf einmal getrunken — entsprechend dem Salvysat. Mit Tee, welcher aus frischen Blättern gewonnen wurde, war dabei eine mäßige Steigerung der Wirkung gegenüber demjenigen, welcher aus getrockneten Blättern bereitet wurde, zu verzeichnen. Die Höchstwirkung war in $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden eingetreten, von welcher Zeit ab die Kurve wieder anstieg. Der Höhepunkt stand bei den frischen Blättern etwas unter 50 %, bei den getrockneten etwas über 50 %. Es war demnach eine verbesserte Wirkung gegenüber dem fertigen Präparat nicht zu erzielen.

Über die sich aus diesen Untersuchungen ergebenden therapeutischen Vorschläge werden wir andernorts berichten.
