(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.)

Kann man den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen?

(Nach einem auf dem 7. intern. Physiologenkongress,
Heidelberg 1907, gehaltenen Vortrag.)

Von

R. Magnus.

Der Lösung der Frage nach dem Angriffspunkt der verschiedenen Gifte wird auch von seiten der Physiologen grosses Interesse entgegengebracht. Werden doch vielfach Gifte benutzt, um geradezu die Lokalisation physiologischer Vorgänge zu ermitteln. Es sei hier nur daran erinnert, wie z. B. neuerdings von englischen Autoren das Adrenalin benutzt wird, um über die An- und Abwesenheit und die Verteilung sympathischer Nervenendigungen in den Eingeweiden zu entscheiden¹⁾. Die Sicherheit der gewonnenen Ergebnisse hängt dabei naturgemäss davon ab, mit welcher Zuverlässigkeit man den Angriffspunkt einer Giftwirkung im Einzelfalle bestimmen kann. Da in letzter Zeit vielfach antagonistische Giftversuche, wie ich glaube mit Unrecht, zur Lösung solcher Lokalisationsprobleme benutzt worden sind, so erscheint es nicht überflüssig zu sein, einmal die Methoden, mit denen man überhaupt den Angriffspunkt von Giften ermitteln kann, vor einem physiologischen Leserkreise kritisch zu erörtern, selbst auf die Gefahr hin, manchmal Bekanntes wiederholen zu müssen.

Völlig sichere Resultate erhält man in erster Linie dann, wenn es gelingt, die Wirkung eines Giftes auf ein bestimmtes reizbares Gebilde so streng zu lokalisieren, wie es Langley und Dickin-

1) Langley, Journ. of physiol. vol. 27 p. 237. 1901. — Elliott, Journ. of physiol. vol. 32 p. 401. 1905. — Schäfer, Festschrift für Pawlow S. 251. 1904. — Vgl. auch Langendorff, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21 S. 551. 1907.

son¹⁾ für die Einwirkung des Nikotins auf die sympathischen Ganglien gelungen ist. Auch die Anordnung des Nervensystems am Hautmuskelschlauch von *Sipunculus nudus*²⁾ und am Herzen von *Limulus*³⁾ erlaubt, Bestimmungen über den Angriffspunkt verschiedener Gifte mit ähnlicher Sicherheit vorzunehmen. Aber nur selten finden sich die Bedingungen für ein solches Verfahren in dem Körper der höheren Tiere verwirklicht. In vielen Organen liegen hier z. B. periphere Nervensysteme in die Muskel- und Drüsensubstanz derart eingebettet, dass eine örtliche Trennung zunächst unmöglich erscheint.

In diesem Falle ist das sicherste Mittel, das sich allerdings nicht immer verwirklichen lässt, die einzelnen reizbaren Strukturen der Reihe nach auszuschalten und darauf zu sehen, ob das untersuchte Gift noch seine Wirkung äussert. Diese Ausschaltung kann entweder präparativ vorgenommen werden, wenn man z. B. vom Froschherzen den Sinus oder vom Darm den Auerbach'schen Plexus entfernt und danach ein vorher wirksames Gift nun unwirksam findet. Oder aber man kann — und diese Methode ist sehr vielfacher Anwendung fähig — einzelne Strukturen zur Degeneration bringen und die Giftempfindlichkeit des übrigbleibenden Restes untersuchen. So haben Schulz⁴⁾, Lewandowski⁵⁾ und Anderson⁶⁾ u. a. die postganglionären pupillomotorischen Fasern zur Degeneration gebracht und danach die Wirksamkeit der Pupillengifte untersucht. Am quergestreiften Muskel hat sich kürzlich Langley⁷⁾ dieses Verfahrens bedient, um den Angriffspunkt des Nikotins festzustellen. Alle diese Methoden besitzen, wenn sie richtig ausgeführt werden, grosse Zuverlässigkeit und haben demnach zu zahlreichen und wichtigen Resultaten geführt. Ihnen reiht sich das Verfahren Ehrlich's⁸⁾ an, der zur Entscheidung von Lokalisations- und Verteilungsfragen im Tierkörper Farbstoffe benutzte und somit den

1) Langley et Dickinson, Proc. roy. soc. t. 46 p. 423. 1889.

2) Magnus, Schmiedeberg's Arch. Bd. 50 S. 86. 1903.

3) Carlson, Americ. Journ. of physiol. vol. 17 p. 177. 1906.

4) P. Schulz, Arch. f. Physiol. 1898.

5) Lewandowski, Arch. f. Physiol. 1899 S. 360.

6) Anderson, Journ. of Physiol. vol. 33 p. 414. 1906.

7) Langley, Proc. roy. soc. B. vol. 78 p. 170. 1906.

8) Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Hirschwald, Berlin 1885. — Ehrlich, Konstitution, Verteilung und Wirkung chemischer Körper. Thieme, Leipzig 1893.

Angriffspunkt der Substanzen direkt sehen konnte. Sehr viel unsicherer und, wie ich glaube zeigen zu können, geradezu trügerisch werden aber die Resultate, wenn man zur Bestimmung des Wirkungs-ortes eines Giftes ein zweites Gift anwendet, d. h. wenn man antagonistische Giftversuche macht.

Die Verwendung antagonistischer Giftversuche zur Feststellung des Angriffspunktes eines Giftes ist im wesentlichen nach zwei Grundprinzipien vorgenommen worden. Das erste ist folgendes: Wenn man den Angriffspunkt eines erregenden Giftes auf ein kompliziert gebautes Organ feststellen wollte, lähmte man vorher durch irgendein zweites Gift einen Teil der erregbaren Gebilde, z. B. die Nervenenden; wirkte danach das zu prüfende Gift noch erregend, so schloss man, dass es seinen Angriffspunkt peripher von dem letzteren haben müsse. Beispiele für dieses Verfahren liessen sich zu hunderten anführen. So ist von jeher das Atropin benutzt worden, um an Organen mit glatter Muskulatur wie der Pupille oder dem Darne den Angriffspunkt zahlreicher Gifte zu scheiden. Substanzen, welche nach Atropin noch erregend wirken, sollten einen peripheren, solche, die danach unwirksam waren, einen zentraleren (nervösen) Angriffspunkt haben. Von englischen Physiologen ist neuerdings das Apokodein auf den Vorschlag Dixon's¹⁾ zu einer derartigen Analyse verwendet worden. Da nach vorheriger Anwendung von Apokodein sich eine Blutdrucksteigerung wohl noch durch Baryt, nicht aber durch Adrenalin hervorrufen liess, so schloss man, dass das Baryt an den Muskeln, Adrenalin dagegen an den peripheren, nervösen Gebilden der Gefässwand angreife.

Dieses Verfahren wird heute noch vielfach verwendet und den damit gewonnenen Resultaten grosse Bedeutung beigemessen. Trotzdem ist es schon seit langer Zeit als widerlegt anzusehen. Es hat nämlich zur Voraussetzung, dass ein Nerv oder Muskel, der durch irgendein Gift gelähmt ist, durch ein zweites Gift nicht mehr erregt werden könne²⁾. Diese Voraussetzung trifft aber nicht zu, und es sind jetzt zahlreiche Fälle vom Gegenteil bekannt. Unter ihnen seien nur folgende Beispiele erwähnt: Heidenhain³⁾ konnte

1) Dixon, Journ. of physiol. vol. 30 p. 97. 1903.

2) Rossbach, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. Würzburg N. F. Bd. 7 S. 239. 1874.

3) Heidenhain, Pflüger's Arch. Bd. 5 S. 309. 1872, und Bd. 9 S. 335. 1874.

die Atropinlähmung der sekretorischen Fasern der Chorda tympani durch Physostigmin, Langley¹⁾ durch Pilokarpin aufheben. Luchsinger²⁾ fand, dass Reizung des Ischiadicus am atropinisierten Tier keine Schweisssekretion mehr hervorrief, dass aber durch Pilokarpin der Nervenreiz wieder wirksam gemacht wird. Nach Pal und Rothberger³⁾ wird die Curarewirkung auf die Nervenenden der quergestreiften Muskulatur durch Physostigmin beseitigt. Böhme⁴⁾ hat gezeigt, dass die Chloralhydratlähmung der reizerzeugenden Apparate im Sinus des Froschherzens durch Kampher aufgehoben werden kann.

Diese Beispiele zeigen, dass es sehr wohl gelingt, Gebilde, welche durch Gifte gelähmt sind, durch andere erregende Gifte wieder in Tätigkeit zu setzen. Wenn man daher, um bei den oben angeführten Beispielen zu bleiben, am Darm oder der Pupille Physostigmin nach vorheriger Atropinisierung, oder wenn man an den Blutgefässen nach vorheriger Apokodeinanwendung Baryt noch wirksam findet, so könnte dieses, wenn man seine Schlussfolgerungen nur auf dem Giftversuch aufbaut, ebensogut darauf bezogen werden, dass Physostigmin oder Baryt die vorher gelähmten nervösen Gebilde wieder zur Tätigkeit erwecken, als dass sie peripher an der Muskulatur angreifen. Ich glaube daher, dass es unmöglich ist, durch das geschilderte Verfahren der antagonistischen Giftwirkung etwas Sicheres über den Angriffspunkt einer Substanz zu erfahren, und dass es daher grundsätzlich zu verwerfen ist. In der Tat zeigt sich in verschiedenen Fällen, in denen man früher den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Versuche bestimmt hatte und nun neuerdings das Ergebnis mit Hilfe einer der obenerwähnten sicheren Methoden kontrollieren konnte, dass die früheren Resultate durchaus unrichtige gewesen waren. Einige anschauliche Beispiele hierfür von der Pupille und dem Darne werden im weiteren Verlaufe dieser Arbeit noch zu erörtern sein.

Das zweite Grundprinzip, das zur Lokalisation von Giften benutzt worden ist, besagt, dass doppelseitige Antagonisten denselben Angriffspunkt haben müssen. Wenn ein erregendes und ein lähmendes Gift ihre Wirkung gegenseitig aufheben und der Angriffsort des

1) Langley, Journ. of physiol. vol. 1 p. 339. 1878.

2) Luchsinger, Pflüger's Arch. Bd. 15 S. 482. 1877.

3) Pal, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 14 S. 255. 1900. — Rothberger, Pflüger's Arch. Bd. 87 S. 117. 1901.

4) Böhme, Schmiedeberg's Arch. Bd. 52 S. 346. 1905.

einen bekannt ist, so ist es nach der herrschenden Ansicht auch der des andern. Soweit mir die Literatur bekannt ist, wurde ein Zweifel an der Richtigkeit dieses Satzes bisher nicht geäußert. Er ist aber, wie im folgenden gezeigt werden soll, unrichtig und hat zu schweren Irrtümern Anlass gegeben.

Als typisches Beispiel, dass sich zudem für eine experimentelle Kritik besonders gut eignet, sei hier die kürzlich von Langley aufgestellte Lehre von dem peripheren Angriffspunkt des Curare aufgeführt. Langley fand¹⁾, dass Nikotin bei Hühnern, Kröten und Fröschen eine tonische Kontraktion bestimmter Körpermuskeln, speziell bei Hühnern der Beinmuskeln, hervorruft, welche auch nach Durchschneidung und Degeneration des motorischen Nerven einschliesslich der Nervenendigungen noch hervorgerufen werden kann. Der Angriffspunkt dieser Nikotinwirkung liegt also peripher vom Nervenende in bestimmten „rezeptiven“ Substanzen des Muskels selbst. Langley fand nun weiter, dass diese Nikotinkontraktur auch am kuraresierten Tier eintritt, und dass sie andererseits durch Curare aufgebohen werden kann. Auf Grund dieses doppelseitigen Antagonismus schloss Langley in Übereinstimmung mit der allgemein herrschenden Ansicht, dass auch das Curare peripher vom Nervenende angreifen müsse. Von verschiedenen Seiten ist die Berechtigung dieser Folgerung als einer zwingenden rückhaltlos anerkannt worden²⁾.

Ich glaube im nachfolgenden zeigen zu können, dass man, wenn man genau nach dem Langley'schen Schema den doppelseitigen Antagonismus des Curare mit einem anderen Gifte untersucht, zu völlig entgegengesetzten Schlussfolgerungen kommt. Es ist dieses der bekannte Antagonismus zwischen Curare und Physostigmin. Physostigmin ruft, wie Harnack und Witkowski³⁾ gezeigt haben, fibrilläre Zuckungen der quergestreiften Muskulatur beim Warmblüter hervor, welche auch nach Durchschneidung des motorischen Nerven fortbestehen, daher peripheren Ursprunges sind, und welche durch Curare unterdrückt werden. Andererseits fanden Pal und Roth-

1) Langley, Journ. of physiol. vol. 33 p. 380. 1905 und Proc. roy soc. t. 78 p. 170. 1906.

2) Vgl. z. B. Fühner, Schmiedeberg's Arch. Bd. 58 S. 1. 1908.

3) Harnack und Witkowski, Schmiedeberg's Arch. Bd. 5 S. 401. 1876.

berger¹⁾ im Physostigmin ein treffliches Gegenmittel gegen die Curarelähmung, das imstande ist, die Blockierung der Nervenenden mehr oder weniger aufzuheben. Wir haben also einen typischen Fall von doppelseitigem Antagonismus. Folgende zwei Versuche illustrieren das Gesagte auf das deutlichste.

24. Juli 1907. Kaninchen, Urethannarkose (1,0 pro Kilogramm). Künstliche Atmung. — 11^h 30'. 1 cg Physostigmin, salicyl. intravenös rufen sofort heftigste fibrilläre Zuckungen der Körpermuskulatur des ganzen Tieres hervor. — 11^h 32'. Auf 1 ccm „Curaril“²⁾ intravenös erfolgt alsbald Aufhören der Zuckungen und schlaffe Lähmung des Tieres.

23. Juli 1907. Kaninchen 2500 g. Urethannarkose (1,0 pro Kilogramm). Künstliche Atmung mit Äthereinblasung. Rechter Ischiadicus durchschnitten und auf Ludwig'sche Versuchselektroden gelegt. — 5^h 18'. Bei einer Reizstärke von 15 Kronecker-Einheiten (Schlitten mit 1 Leclanché-Element bespannt) treten die ersten Zuckungen in der rechten Pfote auf. — 5^h 20'. 2,5 ccm „Curaril“ intravenös. — 5^h 23'. 1000 Kronecker-Einheiten unwirksam. Vollständige Curaresierung. — 5^h 26'. Dasselbe. — 5^h 27'. 1 cg Physostigmin, salicyl. intravenös. — 5^h 30'. 275 Einheiten wieder wirksam. — 5^h 32'. 40 Einheiten wirksam. — 5^h 34'. Noch 1 cg Physostigmin, salicyl. injiziert. — 5^h 36'. Reizschwelle 15 Kronecker-Einheiten. Es ist also die normale Reizschwelle wieder erreicht. — Spontane Zuckungen der Körpermuskulatur, Darmeristaltik, Speichelfluss.

Dieser Fall von doppelseitigem Antagonismus³⁾ schien eine gute Gelegenheit zu geben, die Langley'sche Schlussfolgerung über den Angriffspunkt des Curares in einem weiteren Falle zu prüfen. Merkwürdigerweise war der genaue Angriffspunkt des Physostigmins bei der Hervorrufung der fibrillären Zuckungen bisher nicht festgestellt worden. Zur Ausfüllung dieser Lücke wurden die nachfolgenden Untersuchungen unternommen:

1) A. a. O.

2) Als Curarepräparat verwendete ich zu allen Versuchen das von Bergell und Levy (Therap. d. Gegenwart 1904 S. 396) empfohlene „Curaril II“, ein Präparat, das in den verwendeten Mengen fast keine Nebenwirkungen auf den Kreislauf besitzt. Nach einer von Herrn Dr. Wahlgren freundlichst ausgeführten Bestimmung enthält die verwendete Lösung 0,37% Trockensubstanz und 0,077% Asche. Eine Kaliwirkung ist daher bei intravenöser Injektion beim Warmblüter völlig ausgeschlossen.

3) Langley's Angabe, dass der Antagonismus zwischen Physostigmin und Curare „very incomplete“ sei (Proc. roy. soc. B. vol. 78 p. 181. 1906), kann ich demnach nicht bestätigen.

Einer Anzahl Kaninchen wurde in Urethannarkose unter aseptischen Kautelen an einem Hinterbein der N. cruralis unterhalb des Poupart'schen Bandes und der N. ischiadicus hoch am Oberschenkel durchschnitten und die Wunden vernäht. Nach verschieden langer Zeit wurde festgestellt, ob nach intravenöser Injektion von Physostigmin die fibrillären Zuckungen des Beines auf der operierten Seite in anderer Weise auftraten als auf der gesunden Seite, die zum Vergleich diente. Da die Oberschenkeläste des Ischiadicus schon sehr hoch abgegeben werden, so wurde stets nur das Verhalten der Muskeln am Unterschenkel und am Fusse geprüft, und zwar wurden entweder die Bewegungen der Pfote bei fixiertem Unterschenkel und Knie oder die Bewegungen des Gastrocnemius bei fixiertem Femur untersucht. Künstliche Atmung wurde bei allen Versuchen eingeleitet. Um zentrale Einflüsse auch auf der gesunden Seite mit Sicherheit auszuschliessen, wurden bei Beginn des Versuches Ischiadicus und Cruralis auch auf dieser Seite durchschnitten.

Das Ergebnis war, dass am 7., 14. und 18. Tage die fibrillären Zuckungen nach Physostigmin auch auf der operierten Seite eintraten, und zwar waren sie eher stärker als auf der normalen, eine Erscheinung, die an erregbaren Gebilden, welche von ihren Zentren getrennt sind, auch unter der Einwirkung anderer Gifte von vielen Beobachtern festgestellt ist. Später dagegen ist bei erhaltener direkter Muskeleerregbarkeit die Reaktion auf Physostigmin vollständig aufgehoben. Ich verfüge über sieben übereinstimmende Versuche vom 27. bis 34. Tage nach der Operation. Folgendes Versuchsbeispiel veranschaulicht den Gang eines solchen Versuches:

6. Juni 1907. Kaninchen 2140 g. Durchschneidung des linken N. cruralis und ischiadicus in Urethannarkose. — 13. Juli 1907. Urethan-Äther-Narkose. Durchschneidung des rechten Ischiadicus und Cruralis. Beiderseits wird die Haut des Unterschenkels abpräpariert, die Achillessehne durchschnitten, der Unterschenkel im Kniegelenk exartikuliert, so dass nur der Gastrocnemius am Femur bleibt, die Arteria poplitea unterbunden, die Oberschenkelepiphyse mit einer starken Klemme sicher fixiert, um jede Bewegung des Oberschenkels unmöglich zu machen, die distalen Ansätze aller Oberschenkelmuskeln so weit abgelöst, dass sie nicht auf den Gastrocnemius wirken können, und nun die beiden Wadenmuskeln durch Fäden mit je einem Muskeltelegraphen in Verbindung gesetzt, dessen Bewegungen photographisch registriert werden. Auf intravenöse Injektion von 1 cg Physostigmin. salycil. bleibt der linke Gastrocnemius dauernd in völliger Ruhe, während der rechte die lebhaftesten Zuckungen ausführt. Darauf wird mit dem faradischen Strom die direkte Erregbarkeit der beiden Muskeln geprüft. Sie geraten beide in maximalen Tetanus, die Kontraktion erfolgt auf der linken Seite träger als auf der rechten.

Dasselbe Resultat wurde in sechs von sieben Versuchen erreicht. In dem siebenten, den ich auf dem Heidelberger Physiologenkongress demonstrierte, trat auf direkte faradische Reizung kein Gesamttetanus des Gastrocnemius der operierten Seite ein, sondern es erfolgte nur faszikuläre Kontraktion der Muskelbündel, welche jeweils direkt von den Elektroden berührt wurden.

Die Versuche lehren also, dass nach Durchschneidung und Degeneration des Ischiadicus Physostigmin in den Muskeln des Unterschenkels und speziell dem Gastrocnemius keine fibrillären Zuckungen mehr hervorruft. Der Angriffspunkt dieser Wirkung des Physostigmins liegt also im Nervenende. Da nun Curare und Physostigmin doppelseitige Antagonisten sind, so folgt daraus nach dem von Langley befolgten Gedankengange, dass der Angriffspunkt des Curare im Nervenende liegt. Man kommt also, je nachdem man das Curare als Antagonisten gegenüber dem Nikotin oder dem Physostigmin wirken lässt, zu ganz entgegengesetzten Schlussfolgerungen über seinen Angriffspunkt. Das eine Mal würde es der Muskel bzw. seine „rezeptiven“ Substanzen, das andere Mal das Nervenende sein. Und dabei handelt es sich in beiden Versuchsreihen um kleine Dosen von Curare¹⁾. Es hängt also von dem Angriffspunkt des Antagonisten ab, welchen Angriffspunkt man bei dieser Art der Schlussfolgerung für Curare findet. Die geschilderten Beobachtungen führen zu dem Schluss, dass man auf diese Weise überhaupt nichts über den Angriffspunkt eines Giftes erfahren kann, und dass antagonistische Giftversuche zu diesem Zwecke nicht verwendbar sind. Wir müssen uns vorstellen, dass, ganz unabhängig davon, wo Curare am unvergifteten Muskel angreift, es die Eigenschaft besitzt, sowohl die Nikotinerregung am Muskel wie die Physostigminerregung am Nervenende antagonistisch aufzuheben. Über die Art und das Zustandekommen dieses Vorganges wird dabei zunächst gar nichts präjudiziert.

Ich betone an dieser Stelle ausdrücklich, dass diese Kritik sich nicht gegen Langley's Lehre von den rezeptiven Substanzen des Muskels, sondern nur gegen den für diese Ansicht verwendeten Beweis aus antagonistischen Giftversuchen richtet.

Gegen die aus den oben geschilderten Versuchen gezogenen Schlüsse sind eine Reihe von Einwendungen möglich, welche noch eine kurze Erörterung erfordern. In der Diskussion, welche auf dem Heidelberger Physiologenkongress im Anschluss an Professor Langley's und meinen Vortrag stattfand, wandte Professor Langley ein, dass nach seinen Erfahrungen bei Durchschneidung des motorischen Nerven die Nervenenden schon nach wenigen Tagen ihre Färbbarkeit mit Methylenblau einbüßen und demnach degeneriert

1) Vgl. Langley, Journ. of physiol. vol. 33 p. 387—391. 1905.

seien. Tuckett¹⁾ sah bei Tauben schon nach drei Tagen diesen Zustand erreicht. Wenn daher in meinem Versuche die fibrillären Zuckungen nach Physostigmineinspritzung erst nach dem 18. Tage nach der Nervendurchschneidung nicht mehr auftreten, so könne dies nicht auf die Degeneration des Nervenendes, sondern müsse auf sekundäre Veränderungen im Muskel bezogen werden, welche im Anschluss an die Nervendegeneration auftreten. Langley machte daraufhin die Annahme, dass nach dem 18. Tage die von ihm vermuteten hypothetischen rezeptiven Substanzen nunmehr auch degeneriert seien und dass deshalb die Physostigminzuckungen nicht mehr eintreten könnten. Demgegenüber ist folgendes zu betonen: Erstens ist die Annahme, dass die Färbbarkeit mit Methylenblau und die Erregbarkeit durch ein reizendes Gift wie Physostigmin bei der Degeneration gleichzeitig erlöschen müssen, in keiner Weise erwiesen. Vielmehr ist es sehr wahrscheinlich, dass die Färbbarkeit mit einem so feinen Reagens, wie es das Methylenblau ist, früher erlöschen kann als die Möglichkeit, durch ein heftiges Reizmittel noch Erregungserscheinungen hervorzurufen. Und ferner wird die Annahme, dass am 27. Tage die rezeptiven Substanzen des Muskels degeneriert sind, durch Langley's eigene Versuche sehr unwahrscheinlich gemacht, da er nach Durchschneidung des N. peroneus ext. bei der Taube den deutlich atrophischen Gastrocnemius noch nach 27, 38 und sogar 40 Tagen durch Nikotin erregbar fand²⁾, welches nach seiner Annahme an diesen rezeptiven Substanzen angreift. Ich glaube daher, dass durch diese Einwendungen die oben gezogenen Schlüsse nicht berührt werden. Dagegen ist es allerdings möglich, die Versuchsergebnisse von Langley und mir durch die Annahme zu erklären, dass das Curare schon am normalen Bewegungsapparate zwei Angriffspunkte besitzt, den einen am Nervenende, den andern an den hypothetischen rezeptiven Substanzen des Muskels. Eine solche Annahme lässt sich zurzeit noch nicht widerlegen, scheint mir aber, besonders, weil es sich in diesen Versuchen nur um kleine Curaredosen handelt, wenig Wahrscheinlichkeit für sich zu haben.

Aus diesem Grunde ist es von Wichtigkeit, dass sich die in dieser Arbeit vertretene These nicht allein auf den Antagonismus des Curares gegen Nikotin und Physostigmin stützt, sondern dass

1) Tuckett, zitiert nach Langley, Proc. roy. soc. vol. 78 p. 180. 1906.

2) Langley, Journ. of physiol. vol. 33 p. 393. 1905.

sich an der Pupille und am Darne Verhältnisse finden, welche zu denselben Schlussfolgerungen führen.

An der Pupille handelt es sich um den Antagonismus des Atropins gegen Pilokarpin und Physostigmin. Bekanntlich wird schon durch kleine Mengen Atropin am Auge eine Pupillenerweiterung hervorgerufen, welche nach der allgemeinen Annahme auf einer Lähmung der pupillomotorischen Nervenenden im Sphincter iridis beruht, denn am atropinisierten Auge ruft Reizung der kurzen Ciliarnerven keine Pupillenverengung mehr hervor [Hensen und Völkers¹⁾, Schultz²⁾], während der Sphinktermuskel durch elektrischen Reiz noch gut erregbar bleibt [Bernstein und Dogiel³⁾, Schultz⁴⁾]. Wird nach Durchschneidung und Degeneration der kurzen Ciliarnerven die sogenannte „paradoxe“ Pupillenverengung hervorgerufen, so kann diese durch Atropin nicht aufgehoben werden [Anderson⁵⁾]. Alle diese Tatsachen führen zu der Annahme, dass kleine Dosen Atropin an den motorischen Nervenenden des Sphincter iridis angreifen. Nach den Versuchen von Schultz und Anderson⁶⁾ vermag Physostigmin nach Durchschneidung und Degeneration der kurzen Ciliarnerven keine Pupillenverengung mehr hervorzurufen, während unter diesen Umständen nach den Versuchen von Anderson Pilokarpin noch eine prompte Pupillenverengung bewirkt. Demnach hat das Physostigmin seinen Angriffspunkt in Gebilden, welche nach Durchschneidung der genannten Nerven degenerieren (Nervenenden), während Pilokarpin peripher von diesen Gebilden (am Muskel) angreift. Die geschilderten Versuche geben somit ein klares und eindeutiges Bild über den Angriffspunkt der drei genannten Gifte am Sphincter iridis. Sowie man nun aber die antagonistischen Giftversuche zu Rate zieht, setzt sofort die Verwirrung ein. Allerdings sind Atropin und Physostigmin, wie ich gegenüber den Angaben von Schultz feststellen konnte,

1) Hensen und Völkers, Experimentelle Untersuchungen über den Mechanismus der Akkommodation S. 20. Kiel 1868.

2) Schultz, Engelmann's Arch. 1898 S. 55.

3) Bernstein und Dogiel, Verhandl. d. naturw.-med. Vereins Heidelberg 1866.

4) Schultz, a. a. O.

5) Anderson, Journ. of physiol. vol. 33 p. 435. 1905.

6) A. a. O. — Ich bin Herrn Dr. Anderson zu grossem Danke verpflichtet, dass er mir seinerzeit diese Versuche mehrfach freundlichst demonstriert hat.

doppelseitige Antagonisten an der Pupille. Folgende Versuchsbeispiele mögen diese Angabe belegen:

1. 23. Juli 1907. — Sieben Katzen erhalten um 12^h je einen Tropfen 1% Physostigmin. salicyl. in beide Augen. — Um 3^h sind alle Augen im Zwiellicht stark verengert bis schlitzförmig. Nunmehr bekommt jede Katze ins rechte Auge einen Tropfen 1% Atropin. sulf. — Um 6^h sind alle linken Augen eng, alle rechten maximal erweitert.

2. 5. August 1907. Zwei Katzen erhalten um 10^h in jedes Auge einen Tropfen 1% Atropin. sulf. — Um 11^h sind alle vier Augen maximal erweitert und zeigen auch im direkten Sonnenlicht keine Reaktion. Beide Tiere erhalten nun ins rechte Auge einen Tropfen 1% Physostigmin. salicyl. — 12^h 10'. Bei beiden Tieren verengert sich das rechte Auge prompt im Lichte, während die beiden linken maximal weit bleiben. — 3^h 40'. Die beiden linken Pupillen bleiben auch in der Sonne maximal weit. Am rechten Auge des einen Tieres ist die Pupille im Dunkeln etwas enger als die linke und zieht sich in der Sonne auf die Hälfte ihres Durchmessers zusammen. Bei der anderen Katze ist die rechte Pupille im Dunkeln halb verengt und wird im Sonnenlicht schlitzförmig.

Diese Versuche lehren, dass die Physostigminverengung durch Atropin und die Atropinerweiterung durch Physostigmin aufgehoben werden kann, und dass der Atropinblock in den Nervenenden des Sphincter iridis durch Physostigmin beseitigt wird, so dass die Lichtreaktion der Pupille wieder auftreten kann. Dieser Fall von doppelseitigem Antagonismus stimmt demnach gut zu der Annahme, dass Atropin und Physostigmin beide an den pupillomotorischen Enden angreifen. Dazu stimmt nun aber die Tatsache gar nicht, dass die Pilokarpinmiosis so ausserordentlich leicht durch Atropin aufgehoben werden kann. Denn Pilokarpin greift nach den oben erwähnten Versuchen von Anderson peripherer an als Physostigmin, vermutlich am Muskel. Das Dilemma wird noch grösser, wenn man bedenkt, dass die Wirkung des Pilokarpins mit grösserer Leichtigkeit und schon durch kleinere Dosen Atropin aufgehoben werden kann als die des Physostigmins. Solange man nur auf derartige antagonistische Versuche angewiesen war, verlegte man den Angriffspunkt des Physostigmins peripherer als den des Pilokarpins¹⁾. Jetzt hat sich durch Anderson's Analyse genau das Gegenteil als richtig herausgestellt. Auch diese Tatsachen führen also zu dem

1) Harnack und Witkowski, a. a. O. — Harnack und Hans Meyer, Schmiedeberg's Arch. Bd. 12 S. 380. 1880.

Schluss, dass man durch antagonistische Giftversuche nichts Sicheres über den Angriffspunkt von Giften erfahren kann.

Auch in diesem Falle bleibt natürlich die Ausflucht möglich, dem Atropin zwei verschiedene Angriffspunkte zuzuschreiben, einen im Nervenende, einen in der Muskulatur. Aber dabei machen bereits die quantitativen Verhältnisse Schwierigkeiten. In den Versuchen von Bernstein und Dogiel lähmen nämlich gerade die kleinen Atropindosen das Nervenende und lassen den Muskel intakt, während bei den antagonistischen Giftversuchen die kleineren Atropindosen die Muskelwirkung des Pilokarpins und erst grössere die Nervenendwirkung des Physostigmins beseitigen.

Bei der nunmehr folgenden Diskussion eines dritten Antagonismusfalles zwischen Pilokarpin und Atropin am Darm sind nun die quantitativen Verhältnisse genauer untersucht worden. Es ist deshalb dieses das beste Beispiel, um zu zeigen, dass antagonistische Giftversuche zu falschen Schlüssen über den Angriffspunkt von Giften führen.

Der doppelseitige Antagonismus von Pilokarpin und Atropin am isolierten Dünndarm wird verdeutlicht durch Versuche, über welche ich früher in diesem Archiv¹⁾ berichtet habe. Hier sind auch die Kurvenbelege dafür beigebracht, dass sich die Pilokarpinerregung nicht nur durch Atropin aufheben, sondern auch am atropinisierten Darne hervorrufen lässt. Es müssten also nach der bisher gültigen Lehre Atropin und Pilokarpin den gleichen Angriffspunkt in der Darmwand besitzen. Die genaue Prüfung ergibt aber andere Verhältnisse. Pilokarpin greift nämlich, wie a. a. O. gezeigt worden ist, peripher vom Auerbach'schen Plexus (Nerv, Nervenende oder Muskel) an. Das Atropin bewirkt in kleinen Dosen Erregung vom Auerbach'schen Plexus aus, während erst sehr grosse Dosen nacheinander Zentren, Nerv und Muskel lähmen. Die kleinste Atropinmenge, welche mit Sicherheit Erregung hervorruft, ist 5 cg auf 200 ccm Ringer's Flüssigkeit, also eine Konzentration von 0,025 %. In seltenen Fällen sieht man auf 0,01 % schon geringe Erregung. Geringere Dosen von Atropin sind auf den normalen, unvergifteten Darm ohne jede Wirkung. Die gegenteiligen Angaben Unger's sind in der vorhergehenden Abhandlung²⁾ widerlegt worden. Nun

1) Magnus, Pflüger's Arch. Bd. 108 S. 32. 1905.

2) Siehe oben S. 95.

lässt sich zeigen, dass die Atropinmenge, welche genügt, um die Pilokarpinerregung aufzuheben, viele Male kleiner ist als die kleinste Dosis, welche am Darm gerade eben die erste Wirkung entfaltet. In Ergänzung meiner früheren Mitteilungen habe ich jetzt die kleinste Atropinmenge bestimmt, welche gerade eben genügt, um mit Sicherheit die Pilokarpinerregung vollständig aufzuheben. Es zeigte sich, dass dazu eine Konzentration von 0,0001 % nötig ist ($\frac{1}{10}$ mg auf 200 ccm Ringer's Flüssigkeit)¹⁾, während 0,00001 % nur eine unvollständige Aufhebung der Pilokarpinerregung bedingt. Es sind also die Atropindosen, welche antagonistisch die Pilokarpinerregung aufheben, 100—250 mal kleiner als die kleinsten Dosen, welche gerade eben den Auerbach'schen Plexus in Erregung versetzen, und dabei greift das Pilokarpin noch peripher vom Auerbach'schen Plexus an. Diese Versuche veranschaulichen auf das deutlichste, dass die antagonistische Wirkung des Atropins völlig aus dem Rahmen dessen herausfällt, was das Atropin am normalen Darne an Erregungs- und Lähmungserscheinungen hervorruft. Wir sind daher gezwungen beide Wirkungen scharf voneinander zu trennen und der Schluss: weil das Atropin die Pilokarpinerregung aufhebt, muss es auch denselben Angriffspunkt wie das Pilokarpin unter normalen Bedingungen haben, wird ad absurdum geführt.

Dass die antagonistische Wirkung mit einer lähmenden nichts zu tun hat, erhellt weiter aus Versuchen von Brodie und Dixon²⁾, welche durch Pilokarpin Gefäßverengung hervorriefen, diese durch Atropin antagonistisch aufhoben und darnach die Reizung der vasomotorischen Nerven noch unverändert wirksam fanden.

Die im vorstehenden genauer erörterten Tatsachen lehren demnach folgendes: Erstens kann ein Gift doppelseitigen Antagonismus zeigen gegenüber zwei andern Giften, welche beide verschiedenen Angriffspunkt besitzen, zweitens sind in manchen Fällen die Dosen, welche zur Hervorbringung eines antagonistischen Effektes nötig sind, sehr viel kleiner als die kleinste Giftmenge, welche auf dasselbe Organ im unvergifteten Zustand wirkt, und drittens braucht bei der

1) Von besonderem theoretischen Interesse ist dabei, dass die Höhe dieser kleinsten Grenzdosis Atropin von der vorher gegebenen Pilokarpinmenge unabhängig ist. Die erregende Wirkung von 1 mg oder 5 cg Pilokarpin (auf 200 ccm Flüssigkeit) wird in gleicher Weise durch $\frac{1}{10}$ mg Atropin aufgehoben, während $\frac{1}{100}$ mg nur unvollständig wirksam ist.

2) Dixon, Journ. of. physiol. vol. 30 p. 122. 1903.

antagonistischen Aufhebung eines Erregungszustandes keine Lähmung des vergifteten Gebildes einzutreten. Die angeführten Beispiele haben, wie ich glaube, weiter das eine bewiesen, dass es unmöglich ist, durch antagonistische Giftversuche etwas Sicheres über den Angriffspunkt eines Giftes zu erfahren. Diese Methode muss daher, so vielfach sie auch verwendet worden ist, und so bequem sie ausgeführt werden kann, aufgegeben werden. Sie hat in vielen Fällen, die mit einwandfreien Methoden nachgeprüft werden konnten, direkt zu falschen Resultaten geführt.

Auf die Frage, wie nun endlich das Zustandekommen der antagonistischen Giftwirkungen gedeutet werden müsse, will ich mangels eigener Versuche nicht näher eingehen. Es könnte sich darum handeln, dass die Gifte sich gegenseitig aus ihren Bindungen an die reizbaren Strukturen verdrängen, und dass dabei ein Gift ein anderes auch an solchen Stellen verdrängen kann, an denen es für sich allein niemals wirken würde; es könnte sich ferner darum handeln, dass ein Gift die Verteilung des andern Giftes im Körper ändert, so wie nach der Feststellung Ehrlich's¹⁾ die Verteilung des Bismarckbrauns durch gleichzeitig injiziertes Methylenblau oder die Verteilung des Methylenblaus durch gewisse Farbstoffe der Triphenylmethanreihe geändert wird, und drittens könnte, wie das Straub²⁾ kürzlich für den Antagonismus Muskarin-Atropin gezeigt hat, nur die Eindringungsgeschwindigkeit eines Giftes ins Gewebe durch das andere Gift geändert werden. — Um welche von diesen und anderen Möglichkeiten es sich im Einzelfalle auch handeln mag, so viel dürfte aus den vorstehenden Ausführungen erhellen, dass man über den Angriffspunkt eines Giftes nichts aus antagonistischen Versuchen erfahren kann, und dass auch die aus solchen Versuchen gezogenen Schlüsse über die Lokalisation physiologischer Vorgänge keine Sicherheit besitzen.

1) Ehrlich, Festschrift für Leyden 1902 S. 664.

2) Straub, Pflüger's Arch. Bd. 119 S. 127. 1907.