XXVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Über Angewöhnung an Atropin.

Von

M. Cloetta.

(Mit 1 Kurve.)

Bei meinen Untersuchungen¹⁾ über das Verhalten des Atropins bei verschieden empfindlichen Tierarten war es mir nicht gelungen, einen bestimmten Grund für diese Verschiedenheit aufzufinden. Ich habe damals die Hoffnung geäußert, daß vielleicht durch die chronische Intoxikation die maßgebenden Faktoren mehr hervortreten könnten und dieser Bestrebung dienen die nachfolgenden Versuche. Es sollte zunächst festgestellt werden, wie bei der chronischen Vergiftung bei den Tieren sich die Toleranz verhalte zu den Ausscheidungen, respektive zu der Fähigkeit das Gift eventuell zu zerstören. Es haben sich hierbei auch ganz interessante Resultate ergeben, die einen Einblick in eine weitere Art der Angewöhnung an Gifte gestatten und uns indirekt Aufschluß geben über die angeborene größere oder geringere Toleranz für Atropin. Als Versuchstiere dienten Kaninchen und Katzen als Repräsentanten der sehr wenig und der stark empfindlichen Arten; ich beginne mit den Kaninchenversuchen; analoge Experimente habe ich in der Literatur keine gefunden.

Zur quantitativen Bestimmung des Atropins im Urin und den Organen wurde die von mir früher angegebene colorimetrische Grenzbestimmungsmethode gebraucht falls es sich um Mengen unter 20 mg handelte; daneben kam dann noch die gewichtsanalytische in Betracht, wobei die Chloroformauszüge eingeengt und mit saurem Wasser zur weiteren Reinigung ausgeschüttelt wurden. Aus dem Wasser wurde dann nach Konzentration der Lösung das Atropin in Äther-Chloroform wieder übergeführt und als freie Base gewogen, aber stets unter Kontrolle durch die colorimetrische Methode.

1) Cloetta, dieses Archiv, Supplementband für Schmiedeberg 1908.

1. Versuch (Nr. VII.).

Kaninchen 2200 g bekommt am 25. I. 08 30 mg Atropinsulfat subkutan; die Injektionen wurden fortgesetzt unter langsamer Steigerung bis zum 20. IV. 08, wo eine Dosis von 400 mg erreicht ist. Am 6. V. wird der Urin von 3 Tagen gesammelt und das Atropin bestimmt: gefunden 210 mg Atropinsulfat = 18 Proz. der einverleibten Menge. Die Injektionen wurden bis zum 14. VII. 08 fortgesetzt, Höchstdosis 450 mg; 24 Std. nach der letzten Injektion wird das Tier, das 2250 g wiegt, verblutet; es werden auf Atropin untersucht: 50 ccm Blut, gefunden 0. Hirn 9 g, gefunden 0. Leber 46 g, gefunden 0,3 mg. Nieren: Spuren; in der Blase 10 ccm Urin, darin 0,4 mg Atropin. Die einzelnen Organe wiesen nach der siebenmonatigen Behandlung makroskopisch nichts Besonderes auf.

2. Versuch (XXXVII.).

Kaninchen 2100 g wird 4 Monate lang mit Atropin injiziert; es gelangt auf eine Dosis von 150 mg; plötzlich 8 Stunden nach der letzten Injektion Exitus; im Harn gefunden 0, in der Leber Spuren von Atropin.

Angesichts der Ausscheidung von nur 18 Proz. einerseits und des negativen Befundes in den Organen der immunisierten Tiere andererseits muß eine ziemliche Zerstörung des Atropins beim gewöhnlichen Kaninchen angenommen werden. Ich versuchte daher mit den Organen immunisierter Tiere *in vitro* eine Atropinzerstörung zu erhalten.

3. Versuch (VI.).

Kaninchen 2200 g wird mit Atropin 6 1/2 Monate lang immunisiert und dabei ein Maximum von 450 mg pro dosi erreicht. 30 Stunden nach der letzten Injektion wird das Tier getötet; Hirn zerrieben, mit 4 mg Atropin versetzt und bei 38° 40 Minuten geschüttelt; gefunden 3 mg; ebenso 20 g Leber + 8 mg Atropin; gefunden 1,5 mg; 10 g Muskel + 3 mg Atropin; gefunden 2,2 mg; der in der Blase enthaltene Urin zeigt kein Atropin mehr.

Es hat also eine beträchtliche Zerstörung durch die immunisierte Leber stattgefunden, während Muskel und Gehirn sich hierbei nur wenig aktiv erwiesen. Auffallend ist bei allen immunisierten Tieren das Fehlen von Atropin im Urin, wenn mehr als 24 Stunden seit der letzten Injektion verflossen sind; es wird dies auch durch den folgenden Versuch illustriert.

4. Versuch (XXXVIII.).

Kaninchen 2000 g wird vom 1. X. 08 an immunisiert und erreicht bis zum 6. VII. 09 eine tägliche Dosis von 150 mg. Der Urin von 2 Tagen wird gesammelt, darin gefunden 85 mg = 28 Proz. der eingespritzten Menge; der Urin der folgenden 24 Stunden, während welcher keine Injektion mehr gemacht wurde, zeigt nur noch Spuren von Atropin. Es scheint also auch nach so relativ großen Dosen die Zerstörung resp. Ausscheidung in 24 Stunden erledigt zu sein.

Um zu erfahren, wie weit die hier festgestellte rasche Beendigung der

Ausscheidung einen Einfluß auf die natürliche oder die erworbene Immunität besitzt, war es notwendig, die Ausscheidung bei demselben Tier sowohl im normalen Zustand als auf der Höhe der Immunisierung zu untersuchen.

5. Versuch (XL).

Kaninchen 2100 g erhält am 27., 28. und 29. IX. 09 vormittags je 50 mg Atropin subkutan = 150 mg total. Der bis zum Abend des 29. gelassene Urin enthält 16 mg Atropin; im Urin vom 29. und 30. IX. waren 5 mg. 30. IX. bis 1. X. 2 mg; nachher nur noch Spuren; total 25 mg = 17 Proz. Dieses Tier wurde nun immunisiert bis zum 1. XII. 09, dabei wurden 200 g erreicht pro dosi. Am 2. und 3. XII. wurden morgens je 200 mg eingespritzt und der Urin bis zum 3. XII. abends gesammelt. Darin gefunden 105 mg = 26 Proz. Der in den folgenden 24 Stunden entleerte Urin enthält nur noch 3 mg, weiterhin nichts mehr. Trotz der viermal größeren Menge ist also die Ausscheidung schneller beendet und es erscheint somit durch die Immunisierung absolut und relativ die Menge und die Schnelligkeit der Ausscheidung vermehrt zu werden. Es ist wohl kaum zu bezweifeln, daß dieser Vorgang ursächlich in Beziehung steht zur gewonnenen Toleranz gegen das Gift; als Beleg für diese Auffassung möchte ich folgende 2 Beobachtungen nebeneinanderstellen.

6. Versuch (XLIII).

Kaninchen 2400 g bekommt am 22. und 23. IV. 09 je 20 mg Atropin subkutan. Der Urin von 3 Tagen gesammelt, darin gefunden 6 mg = 15 Proz. Nun wird das Tier immunisiert; am 3. und 4. VI. wird bei einer täglichen Dosis von 40 mg wieder der Urin von 2 Tagen analysiert; gefunden 22 mg = 18 Proz. Am 3. und 4. VII. wird bei einer Dosis von 60 mg wieder der Urin von 2 Tagen untersucht, gefunden 19 mg = 16 Proz. Das Tier verträgt die Injektionen nicht gut, nimmt an Gewicht ab und am 10. VII. tritt plötzlich Exitus ein. Da bei diesem Tier keine wesentliche Steigerung der Elimination auftrat, so muß man wohl annehmen, daß hier der Schutzmechanismus der raschen Ausscheidung versagte und dadurch die Vergiftung eintrat. Als Gegenstück dazu dient der folgende Versuch.

7. Versuch (XLIV).

Kaninchen 2470 g bekommt am 21. und 22. IV. 09 je 20 mg Atropin subkutan; der Urin von 3 Tagen zeigt 4 mg = 10 Proz.; es wird mit der Immunisierung begonnen; am 3. und 4. VI. wird bei einer Dosis von 40 mg der Urin gesammelt und darin gefunden 40 mg = 50 Proz., am 3. VII. bei einer Dosis von 60 mg wieder Urin gesammelt, gefunden 55 mg = 46 Proz. Am 27. und 28. VII., nachdem das Tier stets dieselbe Dosis von 60 mg erhalten hatte, wurden im Urin gefunden 98 mg = 81 Proz. Das Tier verträgt die Injektionen sehr gut, hat 400 g an Gewicht zugenommen, ist andauernd lebhaft.

Es erschien mir interessant, festzustellen, wie bei einem solch gut angewöhnten Tier sich die Organimmunität verhalte, resp. in welcher Weise sich die Anspruchsorgane für Atropin, speziell der Vagus, dem Gift gegenüber verhalten. Ich habe daher mit dem zuletzt erwähnten Tier einen Blutdruckversuch ausgeführt, um den Einfluß der Vagusreizung mit und ohne Atropin festzustellen. Der Versuch wurde ausgeführt 30 Stunden nach der letzten Atropininjektion, also zu einer Zeit, wo nach meinen anderen Versuchen sicher kein aktives Atropin mehr im Körper des Tieres vorhanden sein konnte.

Blutdruckversuch (7) Kaninchen 2900 g.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
5,33	100	
5,35	58	Vagusreizung bei 150 mm Rollenabstand
5,37	50	" " " " "
5,42	102	Injektion von 1 mg Atropin innerhalb 1 Minute
5,43	104	Vagusreizung bei 150 mm Rollenabstand
5,44	104	"
5,45	80	"
5,46	70	"
5,47	55	"

Dasselbe Experiment noch zweimal mit demselben Resultat wiederholt.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
6,10	102	Kontinuierliches Einlaufenlassen einer Atropinlösung 0,25 mg Atropin pro Minute
6,12	100	Vagusreizung
6,14	100	"
6,16	100	"
6,18	100	" Einstellen des Atropinzufusses
6,20	80	"
6,22	50	"

Die folgende Kurve zeigt den Einfluß dieser kontinuierlichen minimalen Atropinzufuhr auch graphisch. Bei ∞ beginnt und endigt die Atropinzufuhr; die Verdickungen der Signallinie zeigen die Vagusreizungen an; am Beginne der Kurve der Effekt der normalen Vagusreizung, am Schluß nach Abklingen der Atropinwirkung ein damit identischer Erfolg.

Kurve I.

Aus dem Versuch geht hervor, daß auch bei dem immunisierten Tier das Einfließen einer Atropinlösung prompt Vaguslähmung verursacht und zwar schon in einer Konzentration, die jedenfalls nicht merklich höher steht als die, welche auch beim normalen Tier wirksam ist, wie ich mich durch Kontrollversuche überzeuge. Es ist damit erwiesen, daß die bei der chronischen Atropinbehandlung beobachtete Toleranz sicher keinem Zustand entspricht, den man etwa als „Abstumpfung“ der Reaktionsorgane auffassen könnte. Die Toleranz ist also zurückzuführen auf andere Schutzmomente und darunter scheinen mir in erster Linie zu stehen: raschere und völligere Eliminierung des Giftes durch die Nieren und gesteigerte Zersetzungsfähigkeit des Organismus gegenüber dem nicht rasch eliminierten Anteil des Giftes. Diese Verhältnisse bringen es mit sich, daß die empfindlichen Organe nur während beschränkter Zeit und weniger intensiv unter dem Einfluß des Atropins zu leiden haben.

Ich habe eingangs erwähnt, daß für die quantitative Untersuchung kleiner Mengen die colorimetrische Methode angewendet wurde; es schien mir aber doch notwendig, die mit dieser Methode erhaltenen Resultate auch physiologisch zu kontrollieren; es wurden hierfür ein normales und ein immunisiertes Tier verwendet, und die Zerstörungsfähigkeit ihrer Organe für Atropin in der erwähnten Weise kontrolliert.

8. Versuch (XXXV).

Normales Kaninchen 2500 g. 10. V. 09 verblutet; je 10 g Hirn, Leber, Muskel, Blut wurden mit je 5 mg Atropinsulfat zerrieben und 35'

bei 38° unter Luftzufuhr geschüttelt. In der gewöhnlichen Weise wird die Atropinanalyse dann ausgeführt, welche ergibt: Hirn 3 mg, Leber 1,3 mg, Muskel 4 mg, Blut 1,5 mg. Die erhaltenen Präparate wurden nun in Wasser gelöst und genau in der oben beschriebenen Weise an einem normalen Kaninchen im Blutdruckversuch geprüft in bezug auf ihre Vaguswirkung. Es ergab sich dabei, daß die aus Gehirn und Muskel wieder gewonnenen Atropinlösungen genau in der Stärke Vaguslähmung hervorriefen, wie man das nach der chemischen Bestimmung hatte erwarten können; dagegen erwiesen sich die Extrakte der Leber und des Blutes, die ja chemisch schon die größten Verluste aufgewiesen hatten, bei der funktionellen Prüfung als noch etwas schwächer wirksam, als nach der colorimetrischen Methode berechnet gewesen war.

9. Versuch (XLI).

Immunisiertes Kaninchen, hatte zuletzt täglich 70 mg Atropin, wird am 15. V. 09 entblutet; Gehirn, Leber, Muskel, Blut je 10 g mit je 5 mg Atropin zerrieben und 35' bei 38° unter Luftzufuhr geschüttelt. Wiedergefunden colorimetrisch: Gehirn 2,8 mg, Muskel 4,2 mg, Leber 1 mg, Blut 2 mg. Das Atropin der Organe wurde in Wasser gelöst und an einem normalen Kaninchen zum Blutdruckversuch verwendet. Es zeigten die Extrakte von Gehirn und Muskel wieder die der chemisch berechneten Atropinmenge entsprechenden Vaguswirkungen, dagegen war der Einfluß der Extrakte der Leber und des Blutes auch in diesem Versuch geringer als der berechneten Menge entsprochen hätte.

Conform mit meinen früheren Versuchen an normalen Kaninchen ergibt sich aus dem Versuch 8, daß wieder Leber und Hirn ein gewisses Zerstörungsvermögen für Atropin besitzen, das sich auch physiologisch nachweisen läßt; diese Zerstörung wird bedeutend gesteigert durch die Immunisierung speziell bei der Leber, beim Gehirn nicht so deutlich, wie aus dem letzten und den früheren Versuchen hervorgeht, während die Muskulatur an der Zerstörung gar nicht partizipiert; auffallend ist dagegen die Zerstörungsfähigkeit des Blutes. Dieser letztere Befund ist inzwischen auch von Fleischmann¹⁾ erhoben worden, und zwar konnte er die interessante Tatsache feststellen, daß auch das Serum des normalen Kaninchenblutes, bei physiologischer Prüfung, eine entgiftende Fähigkeit besitze und daß diese Entgiftung sogar auftrete beim Stehenlassen von Serum-Atropinmischungen bei gewöhnlicher Temperatur, ein wirklich auffallender Befund. Fleischmann konnte ferner feststellen, daß die Entgiftung durch das Blut nur Geltung habe für den Vagusversuch, daß dagegen der Oculomotorius durch Einträufeln des Serums ins Auge gelähmt wurde. Meine Versuche waren zur Zeit jener Publikation schon abgeschlossen, ich konnte mich daher nicht mehr mit ihr befassen und wollte dies

1) Fleischmann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62 p. 518.

auch nicht tun, da die Klärung dieses interessanten Befundes wohl das Recht und die Aufgabe seines Entdeckers ist. Ich glaube aber, daß das konstatierte auffallend verschiedene Verhalten von Vagus und Oculomotorius gegenüber dem entgifteten Atropin darauf zurückzuführen ist, daß der Oculomotorius bei weitem empfindlicher ist für Atropin, welches durch den Conjunctivalsack eingeführt wird als es der Vagus ist, für selbst größere Mengen, wenn sie direkt ins Blut gespritzt werden. Ich vermute daher, daß dem interessanten Befund von Fleischmann mehr eine quantitative als qualitative Differenz zugrunde liegt. Für diese Vermutung spricht auch der Umstand, daß mit Atropin immunisierte Tiere 18—20 Stunden nach der Injektion selbst sehr großer Dosen von Atropin wieder normalen Vagustonus zeigen, während die Pupille dieser Tiere noch tagelang erweitert bleibt; siehe die folgenden Versuche.

10. Versuch (XLIV).

Immunisiertes Kaninchen, 65 mg pro dosi täglich. Vor der Injektion 216 Pulse; 30' nach der Injektion 268 P. 3 Stunden später 224 P. 10 Stunden nach der Injektion 218 P. Die Injektionen werden ausgesetzt, die Pupille des Tieres bleibt aber noch 5 Tage lang dilatiert.

Normales Kaninchen erhält ebenfalls 60 mg Atropinsulfat subkutan. Vor der Injektion 240 P. 30' nachher 330 P. 3 Stunden nach der Injektion 294 P. 10 Stunden nach der Injektion 244 P.

Das in Versuch 7 erwähnte immunisierte Tier, das sich durch seine rasche Eliminierung des Giftes auszeichnete, wird ebenfalls auf diese Weise kontrolliert. Vor der Injektion 216 Pulse; 60 mg Atropinsulfat subkutan; 1 Stunde nach der Injektion 220 P.

Es ergibt sich aus diesen Zahlen, daß bei den immunisierten Tieren schon innerhalb 1—3 Stunden nach der Injektion respektable Atropinmengen der Vagustonus zurückgekehrt ist, während bei den nicht angewöhnten dies länger dauert. Da wir oben gezeigt haben, daß die eigentliche Empfindlichkeit des Vagus bei der Immunisierung durchaus nicht wesentlich verändert erscheint, so muß der Grund für die schnellere Erholung in der rascheren Zerstörung und Ausscheidung des Giftes durch das immunisierte Tier zu suchen sein. Durch diese beiden Vorgänge wird das Atropindifferentialgefälle zwischen vergiftetem Organ und Blut rasch wieder unendlich und infolgedessen wird wohl auch das empfindliche Organ wieder so schnell entgiftet; die Pupille aber scheint sich bei dem immunisierten ähnlich zu verhalten wie beim normalen Tier. Nun ist ja allerdings schon lange bekannt, daß die Mydriasis nach Einträufeln von Atropin lange bestehen bleibt; man schrieb dies der lokalen Applikation zu und dem

langen Verweilen des Atropins im Kammerwasser. Bei den oben erwähnten Versuchen mit subkutaner Injektion ergibt sich aber dasselbe Resultat und es erscheint mir daher gerechtfertigt die Vermutung auszudrücken, daß der Oculomotorius eben wesentlich empfindlicher ist als der Vagus und daß auf diese Weise die Differenz in den Versuchen von Fleischmann zu erklären sei. Atropin nachzuweisen im Kammerwasser gelang mir nie.

Da ich bei meinen früheren Versuchen, wie erwähnt, keine befriedigende Erklärung fand für die verschiedene Empfindlichkeit von Kaninchen und Katzen, habe ich auch mit dieser letzteren Tierart Immunisierungsversuche ausgeführt, in der Hoffnung, damit Vorgänge auszulösen, die vielleicht eine Erklärung geben für die höhere Empfindlichkeit. Das ist denn auch der Fall gewesen. Zunächst stellte sich die Tatsache heraus, daß im Gegensatz zum Kaninchen bei normalen Katzen eine vollständigere Zerstörung des Atropins stattfindet.

11. Versuch (XXXIX).

Normale Katze bekommt am 27., 28., 29. IX. 09. je morgens eine Atropininjektion, zusammen total 50 mg Atropinsulfat. Der Urin bis zum 29. abends gesammelt; darin gefunden 0,6 mg = 1 Proz. Im Urin am 29.—30. kein Atropin mehr.

12. Versuch (XLI).

Normale Katze von 2200 g erhält am 8., 9. u. 10. I. zusammen 50 mg Atropinsulfat subkutan. Im Urin dieser drei Tage gefunden 1,5 mg = 3 Proz.

Es scheint somit, daß der Organismus der Katze das Atropin vollständiger zerstört als der des Kaninchens; doch ist der eben mitgeteilte Befund nicht regelmäßig vorhanden, denn in einem weiteren Versuch ergab sich bei einer Katze nach Injektion von 20 mg innerhalb zwei Tagen eine Gesamtausscheidung von 5 mg Atropinsulfat, was also 25 Proz. entsprechen würde; die Tiere scheinen sich demnach verschieden zu verhalten, im allgemeinen aber wird, wie auch die späteren Befunde zeigen werden, wenig Atropin ausgeschieden. Da nun die Katze so stark auf Atropin reagiert, so ist man wohl berechtigt, diese Zerstörung nicht mit einem Schutzvorgang, der sich durch rasche Abfangung des Giftes und Zerstörung in der Leber oder sonstwo abspielen könnte, zusammenzubringen, sondern darin den Ausdruck der intensiveren Einwirkung auf die Gewebe zu erblicken. Immerhin mußte hierüber durch die Angewöhnung weitere Aufklärung verschafft werden. Ich habe deshalb im Verlauf der letzten 2 Jahre auch mehrere Katzen mit Atropin immunisiert. So einfach wie bei den

Kaninchen geht die Sache allerdings nicht, aber man erreicht doch auch einen ordentlichen Grad der Angewöhnung; allerdings verhalten sich auch hierbei die Tiere verschieden.

13. Versuch (VIII).

Katze, 3000 g wird vom 28. I. 08 an mit Atropin eingespritzt; zuerst 3 mg, worauf die Pulsfrequenz um 100 Schläge steigt, Pupillen maximal dilatiert werden. Die Atropinmenge wird bis zum 13. IV. 08 langsam bis auf 35 mg pro Dosis gesteigert. Der Puls wird durch jede Injektion wieder stark beschleunigt, kehrt aber innerhalb 16—24 Stunden stets zur Norm zurück. 30 Stunden nach der letzten Injektion wird das Tier getötet. Gehirn, Leber, Magen und Darm sowie die geringe Urinmenge in der Blase werden auf Atropin analysiert. In keinem dieser Organe ist Atropin nachzuweisen. Man könnte dadurch den Eindruck gewinnen, daß auch die immunisierte Katze das Atropin vollständig zerstöre. Dazu ist aber zu bemerken, daß auch beim immunisierten Kaninchen nach dieser Zeit in den Organen kein Atropin mehr gefunden wird und es war daher notwendig, analoge Versuche wie bei den Kaninchen in bezug auf die Zerstörungsfähigkeit der Organe *in vitro* und die Ausscheidung durch den Urin auszuführen.

14. Versuch (X).

Katze, 2700 g vom 4. II. 08 bis 1. V. 08 mit Atropin eingespritzt; Höhe der Dosis zuletzt 40 mg. 24 Stunden nach der letzten Injektion verblutet. Gehirn und Leber je 10 g fein zerrieben mit je 4 mg Atropin bei 38° 35 Minuten digeriert; wiedergefunden Gehirn: 3,0 mg, Leber 2,5 mg.

15. Versuch (XXXVI).

Katze, 2000 g wird vom 2. V. 08 an immunisiert und erreicht nach 4 Monaten eine Dosis von 60 mg. 24 Stunden nach der letzten Injektion getötet. Blut, Gehirn, Leber, Muskel, Nieren je 10 g mit je 4 mg Atropin fein zerrieben und 35' bei Luftzufuhr und 38° digeriert. Wiedergefunden: Blut 4 mg, Gehirn 3,0 mg, Leber 2,0 mg, Muskel 3,4 mg, Nieren 3,6 mg.

Eine nennenswerte Zerstörung des Atropins *in vitro* durch die Organe der immunisierten Tiere findet also nur bei der Leber statt, doch ist diese auch nicht wesentlich gesteigert gegenüber dem normalen Tier und erreicht nicht die Werte, wie sie beim Kaninchen festgestellt wurden; insbesondere scheint das Blut ganz inaktiv. Es wurden nun die Ausscheidungsverhältnisse geprüft.

16. Versuch.

Die in Vers. 11 schon erwähnte Katze, welche in normalem Zustand ca. 1 Proz. Atropin ausgeschieden hatte, wird nun immunisiert. Nach 2 1/2 Monaten ist sie auf einer Dosis von 60 mg angelangt. Im Urin von

3 Tagen wurden gefunden 62 mg Atropinsulfat = 35 Proz. der eingespritzten Menge.

Diß ebenfalls schon erwähnte Katze (12), die normal 3 Proz. Atropin ausschied, ist leider bei der nachfolgenden Immunisierung zugrunde gegangen.

17. Versuch (XLII).

Katze, 1700 g, erhält innerhalb 3 Tagen 50 mg Atropin; im Urin gefunden 4 mg = 8 Proz. Dieses Tier wird nun vom 8. I.—10. III. 10 mit Atropin eingespritzt, letzte Dosis 50 mg. Im Urin von 2 Tagen gefunden 70 mg = 70 Proz.

18. Versuch (XLV).

Katze, 2870 g, bekommt am 1. u. 2. II. 10 je 10 mg Atropin; im Urin wiedergefunden 3 mg = 15 Proz. 6 Wochen später ist das Tier auf einer täglichen Dosis von 20 mg angekommen. Im Urin von 2 Tagen gefunden 17 mg = 42 Proz. Nach weiteren 8 Wochen sind 25 mg pro dosi erreicht; im Urin von 2 Tagen gefunden 26 mg = 52 Proz. Pupille stets maximal erweitert, Pulszahl kehrt ca. 8 Stunden nach der Injektion zur Norm zurück; nach Aussetzen des Atropins bleibt die Pupille noch 10 Tage erweitert.

19. Versuch (XLVI).

Katze, 2100 g, scheidet auf 20 mg, die innerhalb 2 Tagen eingespritzt werden, 1 mg aus = 5 Proz. Das Tier wird immunisiert; nach 10 Wochen auf 20 mg pro dosi angelangt. Im Urin von 2 Tagen gefunden 12 mg = 30 Proz.

20. Versuch (L).

Katze, 2700 g, bekommt am 18. und 19. II. 10 je 10 mg Atropinsulfat subkutan, im Urin gefunden 0,8 mg = 4 Proz. Das Tier wird 12 Wochen immunisiert und erreicht eine Dosis von 22 mg pro Injektion. Der Urin von 2 Tagen ergibt eine Atropinmenge von 8 mg = 18 Proz.

Bei allen diesen immunisierten Tieren erwies sich der Urin, der 24 Stunden nach der Injektion erst gesammelt wurde, als atropinfrei oder nur Spuren davon enthaltend. Überblicken wir die mit diesen Ausscheidungsversuchen erhaltenen Resultate, so ergibt sich daß, wie schon erwähnt, am Anfang die Katzen in der Regel wenig Atropin auszuschcheiden pflegen und hierin jedenfalls dem normalen Kaninchen im Durchschnitt wesentlich nachstehen. Mit der zunehmenden Angewöhnung scheint nun aber bei der Katze eine Fähigkeit sich zu entwickeln, die sie dem Kaninchen näher bringt, nämlich die, das Atropin in größerer Menge und rascher zu eliminieren. Damit nähert sich dann die Katze in ihrer Widerstandsfähigkeit dem Zustand, den

das Kaninchen von Haus aus schon mitbringt. Ich muß aber hier doch betonen, daß auch von dieser durch die zahlreichen vorstehenden Experimente scheinbar sicher gestellten Regel Ausnahmen vorkommen können, wie folgender Versuch zeigt.

21. Versuch (XVII).

Katze, 2750 g, wird vom 21. II. bis 1. VII. 09 mit Atropin behandelt, und erreicht dabei eine Dosis von 45 mg. Das Tier hatte während der Immunisierung mehrfach Anfälle von Überempfindlichkeit, die in Appetitlosigkeit, Erbrechen, Abmagerung sich äußerten. In dem von 2 Tagen gesammelten Urin wurden nur 3 mg Atropin = 3,3 Proz. gefunden. Ob die mangelnde Fähigkeit, das Atropin rasch und in größerer Menge auszuscheiden mit den erwähnten Intoleranzerscheinungen ursächlich zusammenhängt, möchte ich auf Grund dieses einzelnen Falles nicht entscheiden.

Wie bei den Kaninchen, so bleibt auch bei den immunisierten Katzen trotz der Angewöhnung an relativ hohe Dosen die Empfindlichkeit des Vagus für das Gift erhalten, auch kehrt nach der jeweiligen Vergiftung bei den immunisierten Katzen ebenfalls der Vagustonus schneller zur Norm zurück als beim normalen Tier; es erklärt sich diese Erscheinung zwanglos aus der schnelleren Elimination des Giftes. Wie beim Kaninchen, so bleibt auch bei der Katze der Oculomotorius sehr empfindlich; selbst 8 Tage nach Aussetzen der Injektionen bei einem immunisierten Tier ist die Pupille noch erweitert, während der Vagus schon nach 8 Stunden wieder normales Verhalten zeigt.

Trotz dieser Annäherung der Katze an den Typus des Kaninchens betreffend die Ausscheidung wird die Immunisierungsfähigkeit der Katze nie die des Kaninchens erreichen, weil die Zerstörungsfähigkeit der Leber eine geringere ist und die des Blutes ganz fehlt. In dieser Richtung ist der bleibende Nachteil der Katze betreffend die Toleranz dem Atropin gegenüber zu suchen und hier liegt wohl auch der Grund zu der verschiedenen angeborenen Empfindlichkeit der beiden Tierarten.

Der Umstand, daß die normale Katze in der Regel das Atropin zum größten Teil zerstört und doch schwer unter der Vergiftung leidet, ist ein interessanter Beitrag zu der Frage, ob die Immunität gegen ein Alkaloid, wie z. B. das Morphin, mit der Zerstörung des Giftes ursächlich zusammenhänge. Hier haben wir jedenfalls einen ganz andern Typus der Angewöhnungsbestrebungen: es versucht der Körper möglichst rasch und viel von dem Gifte herauszuschaffen. Es ist aber auch noch nie bekannt geworden, daß eine der Morphinum-

sucht ähnliche Erscheinung bei Atropin beobachtet worden wäre und auch bei unseren Tieren konnte nichts derartiges nachgewiesen werden. Worauf die sich einstellende raschere Eliminationsfähigkeit in letzter Linie beruht, ist schwer zu sagen. Es kann sich primär um eine Funktionsänderung des Nierengewebes handeln oder es kann dies sekundär und erzwungen sein durch den Umstand, daß das Atropin bei der immunisierten Katze vielleicht durch Änderungen in der Beschaffenheit der Zellmembranen weniger Adsorptionsgelegenheiten im Körper findet und deshalb mehr der Niere zur Last fällt, die es dann möglichst schnell entfernt.

Wir haben hier also einen neuen Typus des Angewöhnungsvorganges. Auf Grund der verschiedenen Beobachtungen über Angewöhnung, wie sie bei verschiedenen Stoffen im hiesigen Institut festgestellt worden sind, kommt man zu der Überzeugung, daß eine ganze Reihe von Möglichkeiten besteht und daß man höchstens dazu gelangen kann, gewisse Klassen der Angewöhnung an Medikamente aufzustellen, in die sich die verschiedenen Stoffe dann werden einreihen lassen.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich folgendes:

Das normale Kaninchen scheidet 15—20 Proz. des eingespritzten Atropins durch den Urin wieder aus; die Ausscheidung kann sich 2—3 Tage hinziehen. Bei immunisierten Tieren findet man trotz sehr großer Dosen 24 Stunden nach der letzten Injektion kein Atropin mehr in den Organen; ebenso ist der Harn nach 24 Stunden atropinfrei. Dieser Befund ist bedingt einerseits durch eine erhöhte Zerstörungsfähigkeit der Leber und des Blutes für Atropin bei den Immunisierten, andererseits durch die schnellere Ausscheidung des nicht zerstörten Teiles durch die Nieren; eine direkte Abstumpfung der Empfindlichkeit von Vagus und Oculomotorius findet bei der Immunisierung nicht statt.

Die normale Katze scheidet wenig Atropin aus; die Zerstörung scheint im ursächlichen Zusammenhang zu der erhöhten Empfindlichkeit, da sie nicht vom Blut ausgeübt werden kann; dementsprechend steigt bei erfolgreicher Angewöhnung nur die Ausscheidung stark an, das Zerstörungsvermögen der Organe nimmt wenig, das des Blutes gar nicht zu; die Katze nähert sich damit teilweise dem Zustand des Kaninchens, ohne aber dessen Resistenz je erreichen zu können.

Die angeborene Widerstandsfähigkeit des Kaninchens beruht demnach in erster Linie auf der Zerstörungsfähigkeit von Blut und Leber für Atropin, die Empfindlichkeit der Katze auf dem Fehlen dieser Vorgänge, bei der Immunisierung kommt die erhöhte Ausscheidung bei beiden zu Hilfe.