DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Dreizehnter Jahrgang.

Redacteur Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Ueber die erregenden Wirkungen des Atropins.¹⁾

Von

Prof. C. Binz in Bonn.

Lediglich das Bedürfniss der eigenen Belehrung führte mich zu Versuchen über den seit langer Zeit immer wieder behaupteten und dann bestrittenen Antagonismus von Morphin und Atropin. Es war mir bei deren Anstellung gleichgültig, wer Recht behalte.

In der aus meinem Laboratorium hervorgegangenen Abhandlung²⁾ ist eine kurze Analyse dessen gegeben, was vor uns zehn andere Experimentatoren gesehen und nicht gesehen hatten. Wir selbst kamen zu dem Schluss:

„Man ersieht also aus diesen Versuchen die Möglichkeit, die Versuchsbedingungen so zu stellen, dass ein gegenseitiger Antagonismus zwischen Morphin und Atropin, der die Hauptlebensfunctionen des thierischen Organismus umfasst, unzweifelhaft zu Tage tritt. Es harmonirt das mit den von vielen Praktikern am Krankenbett gemachten Erfahrungen.“

Wir schlossen nicht, ein solcher Antagonismus müsse immer zu Tage treten, gleichviel wie Jemand seine Versuche einrichten möge; und ebensowenig ignorirten wir die Thatsache, dass andere Praktiker andere Erfahrungen gemacht hatten, und dass unter Umständen andere Mittel und Maassnahmen vorzuziehen sein dürften. Ich wies in einer ärztlichen Zeitschrift darauf hin,³⁾ dass wenigstens für das eine Gegengift, das Atropin, es ein Stadium der Vergiftung gebe, in welchem es wahrscheinlich nicht angezeigt sei.

Seither ist eine ganze Reihe von Fällen publicirt worden, in denen das Morphin oder auch das Chloralhydrat die Aufregung und Krämpfe der Vergiftung durch Atropin wegnahm und das Atropin die Herz- und Athmungsschwäche der Vergiftung durch Morphin oder ein anderes einfaches Lähmungsgift aufbesserte. Die Krankengeschichten sind charakteristisch dadurch, dass der therapeutische Erfolg durchweg in kürzester Zeit nach der subcutanen Beibringung des Antidotes eintrat. Ich habe mich deshalb immer mehr der Ansicht zugekehrt, eine solche Behandlung sei auch im Hörsaal und Lehrbuch zu empfehlen für „die Fälle, in denen Gefahr im Verzuge liegt.“⁴⁾

Betreffs der Verwendung des Morphins gegen die Erregungszustände, welche das Atropin macht, hat sich ein beachtenswerther Widerspruch nicht gezeigt. Wird sie doch auch gestützt durch die Erfahrung der Geburtshelfer in der Eklampsie, deren krampferregendes Gift, sei es ein Ammonium oder ein anderes noch unbekanntes, dem Morphin oder dem Chloralhydrat in kräftiger Gabe prompt gehorcht;⁵⁾ — gestützt ferner durch die Erfahrungen beim

Säuferwahnsinn, der mit der Atropinvergiftung so viele Aehnlichkeit hat, wo ebenfalls eins der beiden Hypnotica in kräftiger Gabe die seelische und motorische Erregung zu dämpfen vermag, welche der Weingeist oder seine Derivate angerichtet haben.

Der Werth des Atropins als eines brauchbaren Excitans bei dem Darniederliegen der beiden auch vorübergehend ganz unentbehrlichen Functionen, des Athmens und des Herzschlages, ist nicht so widerspruchlos geblieben. Durch Statistik, durch eigene ärztliche Beobachtung und durch neue Experimente an Thieren sucht Lenhartz ihn zu verneinen und meine Publicationen darüber zu widerlegen. Sehen wir uns seine Beweisführung näher an.

Zuerst die Statistik. Er hat 132 Fälle in der Literatur gesammelt und dabei gefunden, dass von ihnen die mit Atropin behandelten einen grösseren Procentsatz der Sterblichkeit haben, als die ohne Atropin behandelten.

Da ich diese 132 Fälle nicht kenne, so vermag ich nicht zu beurtheilen, welche von ihnen überhaupt zum Vergleich hier zulässig sind. Nur das Eine muss ich unterstellen, dass Lenhartz auch die grosse Zahl der leichten und darum expectativ behandelten Fälle auf die zustimmende Seite seiner Anti-Atropin Statistik geschrieben hat. Noch in diesen Tagen wurde ein solcher mitgetheilt.¹⁾ Es wäre thöricht, wenn gar keine Gefahr vorhanden ist, zur Atropinspritze oder zu irgend einem andern energischen Mittel greifen zu wollen. Wie der Dr. Uhle dort verfahren ist, so thaten alle vernünftigen Praktiker; und die statistische Aufstellung Lenhartz' ist darum solange gänzlich unverwendbar, als er die leichten Fälle, welche für das Atropin keine Indication darbieten, nicht in Abzug bringt. Erst dann wird es die Mühe lohnen, den Rest sich näher anzusehen und die Procentsätze von neuem zu berechnen. Vielleicht kommt dann das genau Umgekehrte heraus.

Es folgt die eigene Erfahrung meines Herrn Opponenten. Sie ist leider so fragmentarisch gegeben, dass sie schon darum ohne Gewicht bleibt. Die Fälle I und III sprechen eher zu Gunsten der Atropinbehandlung, denn die beiden Vergifteten sind gesund geworden. Wie lässt sich da behaupten, das Atropin habe keinen Antheil daran? Lenhartz sagt allerdings, er habe von den betreffenden Einspritzungen „keinen besondern Effect“ äusserlich wahrgenommen. Ob er das Herz dabei beobachtet hat oder nicht, bleibt unerörtert; und doch dürfen wir uns berechtigt denken, dass der Blutdruck durch die vorübergehende Lähmung der Vagusendigungen im Herzen etwas aufgebessert wurde, wie das von den durch Lenhartz angewendeten Gaben als möglich bekannt ist. Aber, nehmen wir an, die von ihm eingespritzte Quantität Atropin habe gar keinen Effect gehabt, also noch weniger als „keinen besondern“, so lässt sich daraus einstweilen doch nur folgern, dass sie zu niedrig war. Es ist ja eine alte Sache, dass die gewöhnlichen kleinen Gaben Atropin besonders gegenüber der Athmung ziemlich wirkungslos sind in solchen schweren Vergiftungen. Lenhartz injicirte 0,00075 und 0,001 Atropin. Kobert gab ebenfalls 0,001 und sah keinen Erfolg; erst 0,01 leisteten ihm das Erwartete²⁾, und dasselbe erfahren wir aus einer guten Zahl ähnlicher Fälle. Die officinelle „maximale“ Gabe des Atropins von 0,001, welche ich selbst habe feststellen helfen, ist äusserst vorsichtig gewählt. Sie wird fast regelmässig und unbedenklich in unseren Kliniken bei den Nachtschweissen elender Phthisiker subcutan verwendet.

Für die zwei 27jährigen Morphinvergifteten, von denen der

¹⁾ Erwiderung an Herrn Dr. Lenhartz aus dem Pharmakologischen Institut in Leipzig. Diese Wochenschr. 1886, No. 41.

²⁾ H. Heubach, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 8, S. 31.

³⁾ Diese Wochenschr. 1879, No. 49.

⁴⁾ Meine „Vorlesungen über Pharmakologie“ 1886, S. 96.

⁵⁾ Mein College Veit hat von 16 Fällen nacheinander keinen verloren, nur eines der Kinder. Er beginnt mit der Dosis Morphin von 0,03 subcutan und wiederholt die Beibringung in geringerer Dosis, wenn die Anfälle nicht ausbleiben. Einmal wurden 0,08 in einer Stunde verbraucht. (Vgl. die Zusammenstellung in der Doctor Dissertation von M. Dederichs, Bonn 1886).

Man vgl. ferner den neuesten Bericht über das Niederhalten der gewaltigen Aufregung bei einer Vergiftung durch Jodoform mittelst subcutaner Morphineinspritzung. Willemer, Cbl. f. Chirurgie 1886, S. 873.

¹⁾ F. Uhle, ref. Cbl. f. klin. Med. 1886, S. 868.

²⁾ Allgem. med. C.-Ztg. 1880, No. 8.

eine ausdrücklich als kräftig bezeichnet wird, und bei der Toleranz, welche das Morphin für das Atropin schafft, hatte sie wahrscheinlich gar keine Bedeutung. Kobert unter Anderen spritzte das 20fache von ihr seinen Patienten binnen etwas über 20 Minuten ein, und zwar mit dem besten Erfolg. Wie man demnach diese beiden Fälle von Lenhartz auch wenden und drehen mag, es kommt höchstens die vollkommene Abwesenheit irgend einer Beweiskraft für seine Behauptungen dabei heraus.

Und mit seinem Fall III ist so, wie er dasteht, erst recht nichts anzufangen. Ein „Kranker“ verfällt nach der mässig starken Injection von 0,03 Morphin in tiefstes Coma, bekommt zwei Stunden später 0,0025 Atropin und stirbt. „Wahrscheinlich“ soll er der „Cumulation“ durch das Antidot erlegen sein, von welchem diesmal als Wirkung die Pulsbeschleunigung erwähnt wird. Nachricht über Alter, Krankheit, Körperbeschaffenheit und Leichenbefund fehlen.

Diesen drei betreffs der Zulässigkeit irgend einer Schlussfolge gänzlich sterilen Fällen steht nun bis zur neuesten Zeit¹⁾ in der Literatur eine grosse Zahl gegenüber, in denen das Atropin die Heilung einleitete. Sie würden aber nur wenig beweisen, wenn die Wirkung nicht meistens rasch, oft in den nächsten Minuten, eingetreten wäre und wenn dieselbe in der Art ihres Verlaufes nicht am Thier klargelegt werden könnte.

Allerdings hatte Lenhartz mit seinen Versuchen an Thieren kein Glück. Die Schädigung des Blutdrucks zuerst spielte bei ihm „eine völlig unbedeutende Rolle“ in der Vergiftung durch Morphin.

Ich hatte schon früher Veranlassung, eine solche mir entgegengehaltene Behauptung und das Uebertragen negativer Resultate aus fehlerhaften Versuchen am Thier auf den Menschen durch erneute Versuche und durch Citate aus den Berichten von Morphinvergiftungen beim Menschen zu widerlegen²⁾, und finde es deshalb nicht nöthig, hier nochmals darauf einzugehen. Aus neuester Zeit liegt eine Mittheilung vor³⁾, die herkommt vom Laboratorium v. Basch's, den man wohl einen Spezialisten in Blutdruckversuchen nennen darf. Da heisst es, bei intensiver Morphinvergiftung (an Hunden) sei die Erniedrigung des Blutdrucks in den Arterien und Venen „hochgradig“. Die Sache steht demnach jetzt so: Am Menschen hat man jene starke Erniedrigung, soweit der fast unfühlbare und seltene Puls, die Blässe und Kühle der Haut, die Schwäche der Herztöne und das Aussetzen der Herzschläge dafür massgebend sind, sehr oft constatirt; in Bonn und in Wien hat man sie an Thieren zahlenmässig und zwar manometrisch nachgewiesen. Wenn letzteres in Leipzig nicht gelang, so beweist das, dass der betreffende Experimentator die Sache eben nicht zweckmässig angefangen hat, weiter nichts. Er mag besten Falles mit Ausnahmen, wie sie gerade bei Hunden vorkommen können, zu thun gehabt haben, aber das ist für mehrere Thiere nacheinander schwer zu denken.

Von der Athmung sagt Lenhartz, das Atropin habe bei seinen morphinvergifteten Hunden auf sie „gar keinen“ Einfluss gehabt.

In der Arbeit von Heubach ist ein Versuch mitgetheilt, der sich nur mit der Athmung beschäftigt.⁴⁾ Kymographisch wird in der beigegebenen Tafel die Wirkung von 0,006 Atropin auf einen durch Morphin völlig reactionslos gemachten kleinen und jungen tracheotomirten Hund veranschaulicht. Das Kräftigerwerden der genannten Function und das Kräftigerbleiben sind nicht zu verkennen und können ursächlich nur auf das Atropin bezogen werden.

Dasselbe hatte ich noch einigemal in nicht publicirten Versuchen gesehen. Um jedoch diesen Punkt, den ich weniger eingehend als den Blutdruck berücksichtigt hatte, nochmals zu prüfen, habe ich neue Versuche angestellt, und zwar nach einer andern, noch mehr wie das Kymographion präzise Werthe gebenden Methode.

Versuche.

Als Maass für die Stärke der Athmung diene die von einer halben Minute zur andern gezählte Quantität der von dem Thiere ausgeathmeten Luft; als Maassstab eine für solche Zwecke eigens construirte sehr genaue kleine und leicht gehende Gasuhr von S. Elster in Berlin. Das Thier sass entweder in einem Kästchen, welches oben nur verschnürt war, oder war auf dem Czermak'schen Halter befestigt. Von der Trachea aus verlief eine gabelförmige Röhre durch zwei äusserst leicht arbeitende Müller'sche Ventile, deren Ausathmungsrohr in die Gasuhr führte. Die jetzige sehr einfache Anordnung der Ventile rührt her von J. Geppert. Es sind zwei fingerlange Dünndarmstücke vom Kaninchen, in Glycerin getränkt, etwa in ihrer Mitte mit einem 1 cm grossen Einschnitt nach der Längsrichtung versehen und an einem Ende über die Glasröhre gezogen. Zu Versuchsthieren wählte ich kräftige Kaninchen,

von denen bekannt ist, dass ihr Athmungscentrum sehr gut auf Morphin und auf Atropin reagirt.

Das Morphin wurde stets direkt in eine Halsvene eingespritzt, in der Dosis von 0,02—0,04. Die Depression der Athemthätigkeit und Reflexerregbarkeit war bei dieser Methode eine fast sofortige und immer genügend tiefe, wie das die betreffenden Zahlen darthun werden. Das Atropin dagegen gab ich, mit einer Ausnahme, nur subcutan; erstens um mit dem Heilmittel den Verhältnissen beim Menschen näher zu bleiben, und ferner, weil ich gleich beim ersten Mal einsah, dass das ausreichte.

Ich habe fünf Versuche angestellt und gebe sie in ihrer zeitlichen Reihenfolge. Die langen Zahlenreihen lasse ich fort und bringe nur die Differenzen in Cubikcentimetern zwischen der ersten und letzten der halbminütlichen Ablesungen; dividirt durch die Anzahl der halben Minuten; ausserdem die unterste und oberste Ziffer der Athemgrösse während jedes einzelnen Abschnittes eines Versuches. Ein solcher Abschnitt dauerte 5—10 Minuten. Die betreffenden Zeitvermerke sind also Mittelzahlen.

I.

Graues Kaninchen von 1850 g bekommt 0,02 salzsaures Morphin in 1,0 Wasser in die Jugularis um 10 Uhr 17 Minuten.

Zeit:	Ausgeathmete Luft in 30 Sec.:	Grösste und kleinste Menge:
10,22	101 ccm	95 und 115
10,25	Atropin 0,02	
10,28	147 "	110 bis 220
10,38	Atropin 0,02	
10,46	140 "	120 " 180
11,25	129 "	105 " 140
12,25	202 "	180 " 220

Die Zahl der Athemzüge war vor Einspritzung des Atropins 12 in der Minute, sogleich nachher 16, sodann 19 und 24. In den späteren Versuchen wurde nicht mehr darauf geachtet, weil die Messung der Athemluft vollkommen genügte.

Das Thier läuft — wie auch die folgenden — später wieder umher und wird dann wegen der Luftröhrenwunde getödtet.

Ergebniss: Die durch das Morphin geschädigte Athmung wurde durch das Atropin sofort¹⁾ um 45,5 % gehoben und später auf einer annähernden Höhe (38,6 und 27,7 %) gehalten.

II.

Graues Kaninchen von 2150 g, wird zuerst in gesundem Zustande gemessen.

Zeit:	Ausgeathmete Luft in 30 Sec.:	Kleinste und grösste Menge:
4,55	188 ccm	140 und 250
4,55	Morphin 0,03	
5,00	69 "	30 " 100
5,10	Atropin 0,01	
5,14	111 "	50 " 40
5,18	Atropin 0,01	
5,28	97 "	60 bis 130
5,30	Atropin 0,01	
5,40	95 "	60 und 150

Ergebniss: Nachdem die Athmung durch das Morphin auf fast ihr Drittel gesunken war, wird sie durch die erste Gabe Atropin um 60,8 % gehoben und durch zwei weitere Gaben auf 42,0 und 37,6 % Zuwachs gehalten.

III.

Graues Kaninchen 1950 g, ohne Morphin gemessen.

Zeit:	Ausgeathmete Luft in 30 Sec.:	Kleinste und grösste Menge:
10,10	332 ccm	330 und 470
10,20	Morphin 0,04	
10,46	102 "	70 " 130
10,49	Atropin 0,02	
10,52	152 "	130 " 170
11,5	Atropin 0,02	
11,8	124 "	90 " 190
11,18	377 "	320 " 350

¹⁾ Hier, wie zuweilen in den folgenden Versuchen, ging ein Athmungsstillstand von einigen Secunden voraus, der offenbar der erste Eindruck des Atropins auf das Athmungscentrum war.

¹⁾ Cbl. f. klin. Med. 1886, 13. Nov. S. 815.

²⁾ C. Binz, Ueber den arteriellen Druck bei Morphinvergiftung. Diese Wochenschr. 1879, S. 615 u. 627, 1880, S. 149.

³⁾ M. Rosenthal, Tagebl. der Naturforscherversammlung, Berlin, 1886, S. 218.

⁴⁾ A. a. O. Versuch 6 u. Tafel 1.

Ergebniss: Uebereinstimmung mit dem in den vorigen Versuchen. Hebung der Athemgrösse durch Atropin um 49% sogleich nach der ersten Einspritzung.

IV.

Grünes Kaninchen von 1550 g, ohne Morphin gemessen.

Zeit:		Ausgeathmete Luft in 30 Sec.:	Kleinste und grösste Menge:
4,20		174 ccm.	150 und 190
4,30	Morphin 0,04		
4,38		55 "	40 " 70
4,47	Atropin 0,02		
4,50		69 "	60 " 90
4,55	Atropin 0,02		
5,15	Atropin 0,02		
5,18		66 "	60 " 80
5,23		77 "	70 " 100.

Ergebniss: Hebung der Athemgrösse durch die erste Einspritzung von Atropin während der Morphinvergiftung um 25,4%, durch die folgenden um 40%.

V.

Gelbliches Kaninchen von 1900 g, zuerst in gesundem Zustande gemessen.

Zeit:		Ausgeathmete Luft in 30 Sec.:	Kleinste und grösste Menge:
10		330 ccm.	280 und 390
10,12	Morphin 0,04		
10,25		99 "	80 " 115
11,25		150 "	130 " 190
11,28	Atropin 0,02		
11,31		187 "	150 " 230
11,45		170 "	150 " 190
11,59	Atropin 0,05 in die Vene		
12,2	0,01	208 "	160 " 270
12,10	ebenso		
12,14		213 "	180 " 300.

Ergebniss: Die Athemgrösse fällt durch Morphin auf weniger als ihr Drittel. Nach einer weiteren Stunde liegt sie noch etwas unter der ursprünglichen Hälfte. Atropin hebt sie sofort um 24,6% und später wieder ebenso um 22,3%.

Erregung des Athmens durch das Atropin, das ist also im ganzen das Ergebniss dieser Versuche. Von dem Trugschlusse des *post hoc ergo propter hoc* kann schon darnum keine Rede sein, weil oft gerade die kräftigsten Erhebungen in der unmittelbaren Nähe der Einspritzung lagen und dann allmählich wieder absanken. Dass die Erregbarkeit der Athmungsnerve unter dem Einfluss des Atropins steigt, ist übrigens nicht neu. Die ärztliche Erfahrung lehrt,¹⁾ dass die Steigerung des Athmens nach mässiger Vergiftung durch Atropin im Anfang die Regel bildet; und schon vor 20 Jahren hat ein Physiologe exactester Richtung diese Steigerung an Kaninchen und Hund nachgewiesen.²⁾ Dabei konnte freilich die Menge der ein- und ausgeathmeten Luft nur unmerklich verändert sein. Aus meinen Versuchen ergibt sich aber weiter auch deren Zunahme, und zwar bei den erschwerenden Verhältnissen der Vergiftung durch Morphin.

Fast mehr noch als das Wachsen der Athemgrösse unter dem Einfluss des Atropins fiel mir und Hrn. Dr. Geppert, der mir bei diesen Versuchen assistirte, auf das rasche Wachsen der allgemeinen reflectorischen Erregbarkeit.

Das ist in H. Henbach's Protokollen a. a. O. S. 39, 40 und 41 bereits notirt und S. 43 in den Worten ausgedrückt:

„In den meisten Fällen erwachten die (durch Morphin) vergifteten Thiere wenige Minuten nach der Injection (von Atropin) aus der tiefen Narcose; das betäubte Sensorium wurde erregt.“ Und etwas später³⁾ fasste ich unsere Beobachtungen so zusammen: „Das bis dahin (durch Morphin) ganz indolente Thier, das auf keine sensible Reizung reagirt, wird nurnhig und sucht zu entfliehen. Das Atropin wirkt hier wie irgend ein anderes kräftiges Weckmittel auf einen fest Schlafenden. Die Ursache des Reizes ist stärker, als die der vorübergehenden Lähmung.“

¹⁾ L. Lewin, Lehrbuch der Toxikologie. 1885, S. 292 u. 293.

²⁾ A. v. Bezold, Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium in Würzburg. 1867, I. S. 60—64 und Taf. I—III. — Vorher bereits C. Schroff, Zeitschr. der Ges. der Aerzte zu Wien. 1852, Bd. I. S. 211.

³⁾ In Gerhardt's Handb. der Kinderkrankh. Bd. 3, S. 405. (Intoxicationen).

Was in jenen Versuchen von 1877 nur im allgemeinen beobachtet und niedergelegt wurde, das prüfte ich jetzt infolge der Leipziger negativen Resultate ebenfalls so, dass ich es in Zahlen ausdrücken konnte. Reizung sensibler peripherer Nerven erhöht die Athemgrösse. Wenn das noch nicht bekannt wäre, würde es aus den bald folgenden Angaben vom gesunden Thier zu entnehmen sein. Liegen nun die dabei betheiligten Nervenbahnen und Nervencentren infolge einer narcotischen Vergiftung schwer darnieder, so wird jene Erhöhung gleich Null sein oder doch geringer als in der Norm. Und gelingt es durch Einspritzen einer chemischen Substanz, jene Erhöhung unter dem Einfluss des sensiblen Reizes herbeizuführen oder zu vergrössern, so ergibt sich daraus der Schluss, dass diese Substanz die Erregbarkeit des Nervensystems messbar aufgebessert hat.

In den beiden ersten Versuchen sah ich die absolute Reactionslosigkeit der Cornea während der Morphinanarcose und das deutliche Auftreten der Reaction nach dem Einspritzen von Atropin, wie solches durch Zucken des Thieres am ganzen Körper sich äusserte; eine Messung der etwa veränderten Athemgrösse geschah nicht. Im Versuche III verlief die Sache, wie folgt:

Die Cornea des morphinisirten Thieres wurde durch einen faradischen Strom gereizt. Die Athemgrösse wuchs dabei um 30 ccm (110—140) und fiel nach Einstellen des Reizes auf den Ausgangspunkt zurück. Nun wurde Atropin gegeben und wieder gereizt. Die Athemgrösse wuchs nun um 70 ccm (140—210), in der gleichen Zeit und bei gleichem Strom.

Einige Zeit danach lag sie wieder auf 90 ccm. Reizung hob sie in den nächsten halben Minuten um 130, 380, 340, 360 und 380 ccm (auf 220, 470, 430, 450 und 470), und sie verblieb auch nach der Reizung auf durchschnittlich 377 ccm. (Ich bemerke hierbei, dass ich die kurzen Intervalle des Reizes in den Zahlen der vorher mitgetheilten Protokolle nicht mitgerechnet habe, obschon das, als grösstentheils dem Conto des Atropins zugehörend, wohl zulässig gewesen wäre).

In Versuch IV geschah dieses: Bei dem unversehrten Thier hob Reizung der Cornea und der Nase die Athmung von 170 auf 270, 230, 280, 200, 320 und 250 ccm in der halben Minute. Während der Narcose machte der nämliche Reiz absolut nichts. 50, 70, 40, 50, 60, 40, 60 ccm waren nacheinander die Athemgrössen, wovon die drei fettgedruckten während heftiger Reizung mit dem Schlittenapparat. Nach der Beibringung von Atropin, als die Wirkung desselben auf die Athemgrösse allein wieder abgeklungen war und letztere auf 60 stand, zeigte sich die Erregbarkeit der Reflexorgane und damit das Aufbessern der Athmung durch den gebesserten Zustand der Centren gleichwohl so erhalten, dass die Athemgrösse sofort von 60 auf 100, 70, 80 und 90 ccm in 30 Sekunden stieg.

Die vollkommene Reactionslosigkeit gegen einen Strom, der für unsere Finger unerträglich war, demonstirte nochmals, wie kräftig die Vergiftung durch das Morphin gewesen; und das Wiedererwecken der Reaction durch eine Gabe Atropin, welche einem gesunden Kaninchen nicht den mindesten Nachtheil zufügt, bewies abermals, dass die Verwerthung seiner erregenden Kräfte möglich ist. Aeusserer Reize an dem vergifteten Thier wurden erst wirksam, nachdem das Atropin die Centren geweckt hatte. Es bedarf keiner weiteren Auseinandersetzung, wie wichtig solches möglicherweise am Menschen werden kann.

Ich weiss, dass es manchem Arzte schwer wird, sich das Atropin anders denn als Narcoticum zu denken. Er kennt die anfänglichen lähmenden Wirkungen desselben auf gewisse Endapparate und die schliesslichen auf die Nervencentren bei schwerer Vergiftung. Was dazwischen liegt an Erregung, ist ihm unklar, falls er selbst keine mässig verlaufende Atropinvergiftung gesehen hat; und darum vermag er nicht, aus ihm einen Anhalt für therapeutische Verwendung des vermeintlich nur narcotisirenden Alkaloids zu gewinnen. Wie wenig dieses letztere Epitheton allein zutrifft, erhellt unter Anderm noch aus den Versuchen von Rossbach und Luchsinger¹⁾, wonach das Atropin die Herzthätigkeit nicht nur durch Wegnehmen der normalen Hemmung, sondern auch durch gleichzeitiges starkes Erregen der Motoren aufbessert.

Betreffs meiner Beobachtungen über das Erwecken der Reflexerregbarkeit durch Atropin habe ich noch zu berichten, dass ich sie auch in Versuch V mit wesentlich gleichem Ergebniss feststellen konnte. Die Mittheilung von III und IV dürfte jedoch wohl genügen.

Man wird mir nun entgegenhalten, die Aufbesserung des Athmens und der Erregbarkeit durch das Atropin sei nicht gross genug; sie habe niemals die Norm herbeigeführt und sei auch flüchtig. Darum handelt es sich aber in diesen Versuchen am Thier nicht, sondern nur darum, ob das Atropin in der gegebenen

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. 1882, Bd. 28, S. 557.

Lage die Fähigkeit überhaupt besitzt, etwas an ihr zu ändern. Lenhartz versichert aus seinen Versuchen: „Auf die Athmung erfolgte gar keine Einwirkung.“ Ich glaube hier gezeigt zu haben, dass sie wohl erfolgt, wenn man sie nur aufzusuchen weiss. „Aufhebung der sonst stundenlang fortbestehenden Pulsverlangsamung und Aufbesserung des Blutdrucks kurze Zeit nach der Atropinzufuhr“ gesteht Lenhartz mir zu. Auch mit der Athmung wird es so werden, wenn er nochmals sich drangiebt. Und sollte er doch wieder Negatives erzeugen, so werde ich ihm sagen können, wo seine Fehler liegen, falls er seine Versuche weniger fragmentarisch beschreibt.

Ob und wie weit all' diese Resultate vom Thier auf den Menschen widerspruchslos sich übertragen lassen, das kann nur die weitere Erfahrung bestimmen. Das Ansammeln therapeutischer Gesetze ist die Hauptaufgabe der Medicin, aber auch deren bei weitem schwierigste Aufgabe. Ich bin bisher behufs der Lehrzwecke in der vorliegenden Frage den zahlreichen casuistischen Mittheilungen gefolgt, welche in der Literatur aufgehäuft sind, und den Versuchsergebnissen, welche ich selbst an Thieren erlangt hatte. Letztere sind diesmal genau so ausgefallen, wie vor zehn Jahren, nur mit noch deutlicherer Begründung. Dass das Atropin in der Praxis nicht für alle Fälle passen mag, habe ich schon vor langer Zeit und später wiederholt selbst drucken lassen; das gilt von ihm als Medicament so gut wie von jedem andern. Eine sachkundige klinische Beobachtung hat zu entscheiden, wo es passt und wo nicht, wie klein und wie gross die Gabe des Gegengiftes zu sein hat. Die Versuche am Thier können dabei als Stütze neben der bisherigen Erfahrung dienen. Und würde sich selbst herausstellen, dass man besser thäte, narkotische Vergiftungen nicht mit Atropin zu behandeln, so bliebe doch der rein toxicologische Werth des am Thier Gewonnenen dabei aufrecht. Aber die drei Beobachtungen von Lenhartz sind für die Entscheidung dieses Theils der Frage nicht zu verwerthen.

Was Lenhartz über die Krämpfe bei Morphinvergiftung sagt, ist für den praktischen Theil unserer Discussion ebenfalls nahezu gleichgiltig. Die meisten Todesfälle, welche sie veranlasst, kommen zu Stande durch direkte Lähmung, wenigstens bei der europäischen Menschenrasse; und wenn da beim Absterben der Nervencentren einzelne motorische Organe sich etwas länger erhalten und selbstständig oder auf das Erstickungsblut reagiren, so ändert das im Wesen der Sache nicht viel. Es wäre neu aber unbegründet, das Morphin beim Menschen zu einem Krampfgift machen zu wollen. Für Katzen scheint es ein solches zu sein. Bei Hunden lähmt es, wenn von der Haut beigebracht, zuerst die motorischen Apparate. Die Thiere schlafen nicht, sondern machen in ihrem Rausch heftige Anstrengungen zu entfliehen, und ihre vergeblichen Versuche des Aufrichtens und Laufens werden immer gewaltsamer. Diesen Zustand hat man oft genug als Krämpfe beschrieben, meines Erachtens mit Unrecht.¹⁾ Er kann bei einiger Dauer allerdings in allgemeinen Krampf übergehen.

Im Uebrigen muss man hier der Dosirung des Giftes, der Art seines Beibringens, der Rasse und sogar der Hundeindividualität einen weiten Spielraum lassen. Das Aussehen der Vergiftung kann danach ein ziemlich verschiedenes sein; ebenso können das sein beim Thier die Ergebnisse therapeutischer Eingriffe. Sie sollen positiven Falles nicht immer ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden. Sind sie aber negativer Natur infolge — wie ich aus den kurzen Leipziger Angaben vorläufig schliessen muss — unzweckmässiger Anordnung des Versuches, so haben sie bezüglich des Menschen erst recht keine Geltung, um so weniger, wenn ihnen wiederholte andere experimentelle Erfahrung, gewonnen durch die allgemein anerkannten Methoden, gegenübersteht.²⁾

Schliesslich sei hier noch eines anderen Unterschiedes biologischer Art zwischen Morphin und Atropin gedacht.

Ich habe 1877³⁾ gefunden, dass ganz frische Stückchen der Gehirnrinde eines Warmblüters in verdünnter Lösung der beiden neutralen officinellen Salze zerzupft und dann einige Stunden bei Körperwärme belassen, ein verschiedenes mikroskopisches Aussehen darbieten. Das Atropinpräparat ist unverändert, so als ob es in einer etwa einprocentigen Lösung von Kochsalz gelegen hätte; das Morphinpräparat ist dunkler geworden, das Protoplasma granulirt, die Kerne sind schärfer gerändert und unklar, ähnlich wie wenn die Dämpfe von Chloroform das frische Präparat eine Weile berührt hätten. Ausser dem Atropin wurden Coffein und ein neues synthe-

tisches Alkaloid, Chloroxaläthylin, geprüft und als unwirksam befunden gleich jenem.

Andere wiederholten meinen mikrochemischen Versuch und konnten ihn für das Morphin nicht bestätigen. Ich stellte ihn nochmals an mit aller Sorgfalt und Vorsicht und war auch dann wieder wie früher im Stande, das Morphinpräparat mit bedeckter Etikette aus den übrigen ohne Mühe und jedesmal herauszufinden.¹⁾ Ich beharrte darum bei meiner anfänglichen Behauptung.

In neuester Zeit hat W. Kochs in meinem Laboratorium im Anschluss an andere Untersuchungen die Sache genau nach meinen früheren Angaben wiederholt und in allen Theilen bestätigt.²⁾ Er hat auch die Schwierigkeit, welche sie für ungeübte Mikroskopiker haben könnte, dadurch beseitigt, dass er rath, die Bilder nicht, wie ich es that, bei starker, sondern bei schwacher Vergrösserung zu betrachten. Er hat ferner die übrigen nicht rasch zersetzbaren Alkaloidsalze der Pharmacopoe zum Vergleich mit herangezogen und im Ganzen Folgendes festgestellt:

„Wir haben hinsichtlich der Färbekraft auf das frische Gehirn zwei Gruppen von Alkaloiden: vier — Atropin, Coffein, Pilocarpin (und Cocaïn), — welche sich indifferent wie Chlornatrium verhalten, und drei — Morphin, Strychnin und Chinin, — welche die Zellen gleich dem Chloroform chemisch angreifen.“

„Von den drei letzten wirkt das Strychnin am stärksten, dann das Morphin und am wenigsten stark das Chinin. Dieses ist insofern von Interesse, als auf andere Arten von Zellen das Morphin kaum, das Chinin sehr stark einwirkt (vgl. u. a. Binz, Centralbl. f. d. med. Wissenschaft. 1867, S. 308).“

Die mikroskopischen Beobachtungen betreffend das Chinin wurden der Ausgangspunkt für eine Reihe weiterer Untersuchungen und für die seiner Zeit viel angefeindete neue Lehre von der Art seiner therapeutischen Wirkung in der Malaria und in einigen anderen Infectionen. Ob aus dem mikroskopischen Befund betreffend das Atropin, Morphin, Strychnin u. s. w. ein ähnlicher Gewinnst für die Anbahnung eines Verständnisses von der Wirkungsweise unserer Nervengifte hervorgehen mag, ob überhaupt jene Reaction oder ihr Ausbleiben etwas zu thun hat mit dem Verhalten im lebenden Organismus, darüber lässt sich einstweilen weder Zustimmendes noch Absprechendes sagen.

¹⁾ Auch für das trichloressigsäure Natrium. Vgl. darüber G. Bodländer, Cbl. f. klin. Med. 1885, 8. 199.

²⁾ Herr Dr. Lenhartz war so gütig, mir einen Sonderabdruck aus dem noch nicht ausgegebenen Hefte des Arch. f. exper. P. u. Ph. mit den Einzelheiten seiner Versuche zu schicken. Ich konnte dieselben nicht mehr benutzen, weil Vorstehendes schon gesetzt war. Etwas Wesentliches wird durch sie nicht geändert.

³⁾ Arch. f. exper. Path. u. Pharmacologie, Bd. 6, S. 312.