(Aus dem Institut für exper. Pharmakologie der Universität Lemberg.
Direktor: Professor Dr. L. Popielski.)

Beiträge zu den antagonistischen Alkaloid- wirkungen auf die Drüsen.

Über das gegenseitige Verhältnis der Wirkung von Atropin und Physostigmin auf das Pankreas.

Von

Privatdozent Dr. **Georg Modrakowski**,
ehemaligen Assistenten des Institutes.

(Hierzu Tafel II und III.)

Die Beziehungen zwischen „Gift“ und „Gegengift“ gehören zu den ältesten Problemen der Medizin. Mit der Entwicklung der experimentellen Wissenschaft erhielt das Studium dieser sogenannten antagonistischen Wirkungen eine ganz besondere Bedeutung für die Physiologie, da dasselbe dem Forscher erlaubt, oftmals tiefer in die Lebensvorgänge einzudringen, selbst dort, wo mikroskopische und chemische Veränderungen für unsere Sinne nicht mehr nachweisbar sind. Als besonders fruchtbar erwiesen sich derartige Untersuchungen auf dem Gebiete der Drüsenphysiologie. Durch Einführung der systematischen Anwendung pharmakologisch stark wirksamer Körper: Atropin auf der einen, Muskarin, Pilocarpin und Physostigmin auf der anderen Seite schuf Heidenhain seine bekannten grundlegenden Untersuchungen über die Innervation der Speicheldrüsen.

Die hierbei festgestellten Befunde wurden dann auf Grund von Analogieschlüssen auch auf andere Drüsen übertragen, wobei man sich nicht immer der Mühe unterzog, exakte Prüfungen der Einwirkung der lähmenden wie erregenden Substanzen auf die betreffenden Organe vorzunehmen. Das gilt auch für die in neuerer Zeit so vielseitig untersuchte Bauchspeicheldrüse. So publizierten Wertheimer und Lepage¹⁾ eine Arbeit über die antagonistische

1) Des effets antagonistes de l'atropine et de la pilocarpine sur la sécrétion pancréatique. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1901 p. 139.

Wirkung von Atropin und Pilokarpin auf das Pankreas, während von einer solchen nicht ohne weiteres die Rede sein kann; denn Delezenne, Baylies und Starling sowie Popielski haben gezeigt, dass Polikarpin überhaupt nur eine mittelbare Einwirkung auf die Pankreassekretion hat. Namentlich Popielski¹⁾ wies in einwandfreier Weise nach, dass Pilokarpin nur unter ganz gewissen, bestimmten Bedingungen Pankreassekretion hervorruft, nämlich bei Gegenwart anderer Reize im Darmkanal, welche die Drüsen zur Tätigkeit anregen, in erster Linie von Salzsäure im Duodenum. — Auch die antagonistische Wirkung von Atropin und Physostigmin auf die Bauchspeicheldrüse zogen Wertheimer und Dubois²⁾ in den Bereich ihrer Untersuchungen und kamen dabei zu dem Schluss, dass Atropin die Physostigminwirkung vollkommen aufhebe.

Zum Beweise dafür führen diese beiden Autoren an, dass bei einem Hunde von 5—6 kg nach Einführung von 1,05 Atropin selbst so grosse Gaben, wie 0,008 Physostigmin, nicht imstande seien, Pankreassekretion hervorzurufen, während 1 ccm Sekretin eine deutliche Absonderung bewirkt.

Hierbei drängt sich vor allem die Frage auf, ob nicht so gewaltige Physostigmingaben schon an und für sich eine hemmende Wirkung auf die Drüsenfunktion ausüben, zumal das eigentlich durch die Experimente von Popielski, auf welche die genannten Autoren sich berufen, schon nachgewiesen war. Popielski³⁾ zeigte, dass bei Hunden durch Physostigmin in Dosen von 0,00025—0,0004 pro Kilogramm Körpergewicht eine Vermehrung der Pankreassekretion hervorgerufen wird. Dagegen bewirkte bei einem verhältnismässig kleinen Hunde von 7½ kg Gewicht die Injektion von 0,0075 Physostigmin, also 0,001 pro Kilogramm, vollständiges Aufhören der Bauchdrüsentätigkeit. Ähnliche Beobachtungen waren schon früher von Gottlieb⁴⁾ an Kaninchen gemacht worden, wobei das Physostigmin nicht in allen Fällen eine Steigerung der Pankreassekretion hervor-

1) Przyczynę do farmakologii pilokarpiny. Przegląd lekarski 1904. Sonderabdruck S. 32 und 35.

2) Des effets antagonistes de l'atropine et de la physostigmine sur la sécrétion pancréatique. Compt. rend. de la Soc. de Biol. t. 56 p. 195. 1904.

3) Über sekretorische Hemmungsnerven des Pankreas S. 77—79. Dissert. St. Petersburg 1896.

4) Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreassekretion. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33 S. 272.

rief; dieselbe wurde vielmehr „nach grösseren Dosen einige Male vermisst“.

Auf Grund der angeführten Tatsachen kann die antagonistische Wirkung von Atropin und Physostigmin auf die Bauchspeicheldrüse noch nicht als sicher bewiesen betrachtet werden, zumal auch die von Wertheimer und Lepage angewandte Atropinmenge nach meinen Erfahrungen ¹⁾ schon ihrerseits gerade sekretionsanregend wirkt.

Um diese Zweifel aufzuklären, erschien es notwendig, der Frage noch einmal näher zu treten, wobei sich weit kompliziertere Verhältnisse herausstellten, als nach dem Experiment der genannten Autoren zu erwarten war. Infolgedessen war ich gezwungen, eine Reihe von verschiedenen Experimenten vorzunehmen, die sich erst im Laufe der Arbeit als notwendig erwiesen, um gewisse anfangs erhaltene Resultate aufzuklären. Um die Übersichtlichkeit zu wahren und das Verständnis zu erleichtern, werde ich daher im folgenden die unternommenen Versuche nicht in chronologischer Reihenfolge anführen, sondern in einer Gruppierung, welche der allmählichen Ausarbeitung der schliesslich über die Physostigminwirkung auf das Pankreas gewonnenen Vorstellungen entspricht.

Wertheimer und Lepage experimentierten an curaresierten Tieren. Dieses Moment ist nicht gleichgültig, da Curare und Physostigmin ²⁾ sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinflussen. Meine Versuche wurden daher ohne Anwendung von Curare, sowie narkotisierten Mitteln ausgeführt. Die Tiere wurden zunächst 18—20 Stunden ohne Futter gehalten. Die vorbereitenden Operationen bestanden in Tracheotomie, Durchschneidung des Rückenmarkes dicht unter der Medulla oblongata und Einleitung künstlicher Atmung. Dann wurde die Bauchhöhle in der Linea alba eröffnet, der Magen über dem Pylorus fest unterbunden, eine Kanüle in den Ductus Wirsungianus eingeführt und dieselbe mit einer in hundertsel Kubikzentimeter graduieren Glasröhre verbunden. Bei den meisten Experimenten wurde ausserdem die Blutdruckkurve der Arteria carotis sinistra mit Hilfe eines Quecksilbermanometers aufgenommen. Da in vielen Fällen der Blutdruck erheblich sank, erwies es sich zweckmässig, um den Abfluss des Pankreassekretes zu erleichtern, die Tiere auf die rechte

1) Modrakowski, Wirkung des Atropins auf die Bauchspeicheldrüse. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 114 S. 507.

2) J. Rothberger, Über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Curare und Physostigmin. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 87 S. 117.

Seite zu lagern, auf welchen Umstand ich besonders aufmerksam machen möchte.

Die zu den Injektionen benutzten Alkaloide waren reinste von Merk bezogene Präparate. Atropin wurde als schwefelsaures, Physostigmin als schwefel- oder salizylsaures Salz angewandt. Doch wurden nach dem Vorgange Heubner's¹⁾ die Physostigmindosen für die reine Base berechnet, da die Salze einen ungleichen Gehalt an Physostigmin besitzen. Die Lösungen dieses Alkaloides waren stets frisch bereitet und zeigten keinerlei Rosafärbung.

Ich führe zunächst ein Experiment an, bei dem die Wirkung verschieden grosser Physostigmingaben auf die Bauchspeicheldrüse untersucht wurde.

Experiment I.

17. Januar 1907. Männlicher Hund von 10 kg Gewicht. Operation, wie beschrieben. Beide Nervi vagi am Halse durchschnitten. Spontane Pankreasabsonderung von ungefähr $\frac{3}{500}$ ccm pro 1 Minute.

Zeit h	Sekretion in Hundertstel Kubik- zentimeter	Bemerkungen
10 10		Injektion von 0,0005 Physostigmin als schwefel- saures Salz in die linke Vena jugularis, d. i. 0,00005 pro Kilogramm.
10 11	4	
10 12	3	
10 13	1	
10 14	2	
10 15	1	
10 16	1	
10 17	1	
10 18	2	
10 19	1	
10 20	1	
10 21	1	
10 22	1	
10 23	1	Injektion von 0,001 Physostigmin, d. i. 0,0001 pro Kilogramm in die linke Vena femoralis.
10 24	2	Heftige unwillkürliche Schwanzbewegungen,
10 25	1	starkes Muskelzittern, das bald in deutliche
10 26	1	Krampfanfälle übergeht. Starke Verengerung
10 27	0	der Pupillen.
10 28	1	
10 29	6	
10 30	4	
10 31	12	
10 32	5	
10 33	1	Darmbewegungen.
10 34	2	
10 35	2	Kot- und Urinabgang.

1) Pharmakologisches und Chemisches über Physostigmin. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53 S. 313. 1905.

Zeit h /	Sekretion in Hundertstel Kubik- zentimeter	Bemerkungen
10 36	0	
10 37	3	
10 38	2	
10 39	3	
10 40	2	
		Die Pankreasabsonderung geht bis zur nächsten Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 bis 2 Teilstrichen pro Minute weiter.
11 35		Injektion von 0,001 Physostigmin in die linke Vena femoralis, d. i. 0,0001 pro Kilogramm.
11 36	0	
11 37	1	
11 38	1	
11 39	2	
11 40	1	
11 41	1	
11 42	0	
11 43	0	
11 44	1	
11 45	0	
11 46	0	
11 47	0	
11 48	1	
11 49	0	
11 50	1	
11 51	0	
11 52	0	
11 53	0	
11 54	1	
11 55	1	
11 56	0	
11 57	0	
11 58	1	
11 59	0	
12 00	1	
12 1	1	
12 2	1	
12 3	2	
12 4	1	
12 5	1	
12 6	1	
12 7	0	
12 8	0	
12 9	0	
12 10	0	
12 11	0	

Die Pankreasabsonderung geht bis zur nächsten
Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 bis
2 Teilstrichen pro Minute weiter.
Injektion von 0,001 Physostigmin in die linke
Vena femoralis, d. i. 0,0001 pro Kilogramm.

Während der ganzen Zeit Krampfanfälle.

Aufhören der Krampfanfälle, nur leichte fibril-
läre Muskelzuckungen.

Injektion von 0,0025 Physostigmin in die linke
Vena femoralis, d. i. 0,00025 pro Kilogramm.

Kramfanfälle.

Später wird durch Injektion eines wässrigen Auszuges aus der Dickdarmschleimhaut von Ochsen eine abundante Sekretion von 20 Teilstrichen pro Minute erzeugt, so dass die Funktionsfähigkeit des Pankreas erwiesen ist.

Die von der linken Carotis communis aufgenommene Blutdruckkurve ergab zu Beginn des Versuches einen mittleren Druck von 188 mm

Quecksilber und einen Puls von 102 in der Minute. Nach der ersten Physostigmininjektion von 0,00005 g des Alkaloides pro Kilogramm Körpergewicht sinkt der Blutdruck auf 160 mm und die Pulszahl auf 72 Schläge in der Minute. Dabei wird die Pankreassekretion nicht in sichtbarer Weise beeinflusst, auch treten keine sonstigen Physostigminwirkungen auf. Nach Injektion der zweiten Dosis des Alkaloides von 0,0001 pro Kilogramm, die 13 Minuten nach der ersten erfolgt, so dass das Tier nunmehr 0,00015 Physostigmin pro Kilogramm Körpergewicht erhalten hat, sinkt der mittlere Blutdruck nach einer kurz dauernden geringen Erhöhung auf 134 mm Quecksilber, während die Pulszahl 78 beträgt. Sämtliche Erscheinungen der Physostigminvergiftung treten auf, und 5 Minuten nach der Injektion beginnt ein sichtbares Vorrücken des Pankreassekretes in der Kanüle.

Gleichzeitig geht der mittlere Blutdruck auf 126 mm, und die Pulszahl auf 48 herunter, wobei die Amplitude der einzelnen Herzschläge erheblich zunimmt (bis auf 20 mm Höhe) und Unregelmässigkeiten in der Schlaghöhe der Pulse auftreten. Mit dem Abnehmen der Pankreassekretion geht die Rückkehr des Blutdruckes auf 136 mm und der Pulsschläge auf 72 einher, gleichzeitig sinkt die Höhe der einzelnen Herzschläge auf 10 mm. Die dritte Physostigmininjektion von 0,0001 pro Kilogramm hat ein Ansteigen des mittleren Blutdruckes auf 148 mm mit einer Pulszahl von 78 zur Folge, wobei die Pankreassekretion minimal ist, jedoch die übrigen Physostigminwirkungen von neuem zur Geltung kommen.

Die vierte Injektion von 0,00025 Physostigmin pro Kilogramm erhöht den Blutdruck auf 160 mm mit einer Pulsfrequenz von 84 pro Minute. Gleichzeitig kommt die Pankreassekretion vollständig zum Stillstand.

Es ergeben sich also ungemein interessante Beziehungen zwischen dem Blutdruck und der Physostigminwirkung auf das Pankreas. Auf Grund dieses Versuches und einer grossen Zahl anderer, die zum Teil noch im Verlaufe der Arbeit angeführt werden, lässt sich feststellen, dass Physostigmin im allgemeinen nur dann Pankreassekretion hervorruft, wenn der Blutdruck verhältnismässig niedrig ist, sei es dass er von vornherein nicht hoch war oder die Physostigmininjektion selbst eine entsprechende Erniedrigung zur Folge hat. Letzteres wird in den meisten Fällen — bei unserer Versuchsanordnung, wo zentrale Einflüsse ausgeschlossen sind, durch kleine Dosen des Alkaloides bewirkt, während grössere eine Steigerung des Blut-

druckes unter Abschwächung oder vollständigem Versiegen der Pankreassekretion herbeiführen.

Der Charakter der Absonderung unter Physostigminwirkung ist ein ausgesprochen intermittierender. Dieselbe tritt erst nach einigen Minuten — 3—5, selbst 10 Minuten — ein, steigt allmählich, absatzweise zur höchsten Ausgiebigkeit an und fällt ebenso ab. Der Absonderungsverlauf ist ein höchst unregelmässiger. Die Sekretion erfolgt schubweise in einzelnen gewaltsamen Stössen mit grosser Geschwindigkeit, fällt dann plötzlich ab oder steht für kurze Zeit — 10—20—40 Sekunden — ganz still, worauf eine neue geringere oder stärkere Sekretionswelle folgt.

Dieses Spiel kann eine halbe, ja ganze Stunde überdauern. Ein solcher Effekt kann im einzelnen Falle von ganz kleinen wie auch mittleren und selbst verhältnismässig grossen Physostigmindosen hervorgerufen werden.

Welche Gabe bei dem einzelnen Tiere gerade die passende zur Hervorrufung der Pankreassekretion ist, lässt sich nicht mit Sicherheit vorausbestimmen. In vielen Fällen ist es offenbar eine ganz umschriebene Menge, und eine auch nur geringe Überschreitung derselben ruft Hemmung oder Stillstand der Sekretion hervor.

Bei anderen Tieren wieder zeigt sich eine viel grössere Breite der wirksamen Gaben. In dem angeführten Experimente war 0,00015 Physostigmin pro Kilogramm augenscheinlich schon eine etwas zu hohe Dosis, worauf die geringe Ausgiebigkeit der erzielten Pankreassekretion hinweist, durch die folgende Gabe von nochmals 0,0001 wurde dieselbe schon unterdrückt, während in anderen Fällen 0,00025, 0,0005 pro Kilogramm, ja sogar 0,0009 eine starke Absonderung hervorrufen. Fragen wir nach den Gründen für dieses eigentümliche Verhalten, so geht aus meinen Versuchen so viel mit Sicherheit hervor, dass bei hohem Blutdruck — wie in dem angeführten Experiment — schon verhältnismässig kleine Physostigminmengen zur Aufhebung der Sekretion führen, während bei niedrigem Blutdruck auch grössere Dosen angewandt werden dürfen. Ferner unterliegt keinem Zweifel, dass die individuellen Verhältnisse der einzelnen Versuche und Tiere eine bedeutende Rolle bei dieser ungleichmässigen Wirkung des Physostigmins spielen. So ist der mehr oder minder grosse Blutverlust bei der Operation, der Ernährungsstand der Tiere, der grössere oder geringere Flüssigkeitsvorrat in den Geweben, das eventuelle Vorhandensein einer abdominalen Plethora von erheblichem Einfluss.

Aus den angeführten Gründen ergab sich die Notwendigkeit, in jedem einzelnen Falle erst die Wirksamkeit einer bestimmten Physostigmindosis zu erproben, dann Atropin einzuführen und eventuell nochmals die nunmehr bekannte Physostigminmenge zu injizieren. Wie sehr das Verhalten des Blutdruckes die Physostigminwirkung auf die Pankreassekretion beeinflusst, mag noch das folgende Experiment illustrieren.

Experiment II.

23. Januar 1907. Männlicher Hund von 10 kg Gewicht. Operation wie beschrieben. Beide Nervi vagi sind am Halse durchschnitten. Während $\frac{1}{2}$ Stunde keine spontane Saftabsonderung.

Zeit	Sekretion in Hundertstel Kubik- zentimeter	Bemerkungen
h		
10 8	0	0,001 Physostigmin als schwefelsaures Salz in die rechte Vena femoralis injiziert.
10 9	}	
10 10		
10 11		
10 12		
10 13	1	
10 14	0	
10 15	—	Muskuläre Zuckungen, starke Speichelsekretion.
10 16	1	
10 17	0	
10 18	—	
10 19	—	
10 20	1	Abgabe von Kot.
10 21	0	
10 22	0	
10 23	1	Injektion von 5 ccm wässrigen Auszuges aus der Dickdarm-Schleimhaut vom Ochsen.
10 24	7	
10 25	7	
10 26	9	
10 27	22	
10 28	11	
10 29	5	
10 30	5	
10 31	7	
10 32	29	Fibrilläre Muskelzuckungen.
10 33	29	
10 34	21	
10 35	16	
10 36	13	
10 37	6	
10 38	7	
10 39	5	
10 40	10	
10 41	9	
10 42	8	
10 43	10	
10 44	8	
10 45	6	
10 46	4	

Zeit		Sekretion in Hundertstel Kubik- zentimeter	Bemerkungen
h	'		
10	47	5	
10	48	2	
10	49	4	
10	50	4	
10	51	3	
10	52	3	
10	53	3	
10	54	1	
10	55	2	
10	56	2	
10	57	2	
10	58	7	
10	59	—	
10	00	4	
11	1	5	
11	2	3	
11	3	4	
11	4	5	
11	5	1	
11	6	3	
11	7	—	Wechsel der Kanüle.
11	8	5	
11	9	7	
11	10	4	
11	11	3	
11	12	4	
11	13	3	
11	14	—	
11	15	—	
11	16	9	
11	17	—	
11	18	—	
11	19	—	
11	20	—	
11	21	11	
11	22	1	
11	23	2	
11	24	1	
11	25	1	
11	26	1	
11	27	2	
11	28	3	
11	29	1	Injektion von 0,0005 Physostigmin, d. i. 0,000 05 pro Kilogramm.
11	30	2	
11	31	6	
11	32	4	
11	33	5	
11	34	4	
11	35	5	
11	36	6	
11	37	5	
11	38	4	
11	39	8	
11	40	2	
11	41	11	
11	42	9	
11	43	4	

Zeit h /	Sekretion in Hundertstel Kubik- zentimeter	Bemerkungen
11 44	3	Wechsel der Kanüle.
11 45	—	
11 46	10	
11 47	9	
11 48	14	
11 49	2	
11 50	7	
11 51	4	
11 52	5	
11 53	3	
11 54	3	
11 55	4	
11 56	4	
11 57	3	
11 58	3	
11 59	7	
12 00	3	
12 1	—	
12 2	11	
12 3	—	
12 4	—	Wechsel der Kanüle.
12 5	23	
12 6	—	
12 7	16	
12 8	7	
12 9	11	
12 10	11	
12 11	8	
12 12	10	
12 13	—	
12 14	11	
12 15	14	
12 16	25	
12 17	20	
12 18	12	
12 19	26	
12 20	12	
12 21	16	
12 22	16	Wechsel der Kanüle. Injektion von 0,01 Atropinum sulf. in die linke Vena jugularis, d. i. 0,001 pro Kilogramm.
12 23	20	
12 24	—	
12 25	22	
12 26	27	
12 27	22	
12 28	18	
12 29	16	
12 30	19	
12 31	20	
12 32	24	
12 33	14	
12 34	22	
12 34 30 "	—	
12 35	15	
12 36	30	
12 37	25	
12 38	25	
12 39	25	

Zeit	Sekretion in Hundertstel- Kubik- zentimeter	Bemerkungen
h	/	
12	40	18
12	41	20
12	42	17
12	43	—
12	44	13
12	45	11
12	46	10
12	47	10
12	48	10
12	49	8
12	50	8
12	51	6
12	52	6
12	53	7
12	54	6
12	55	5
12	56	4
12	57	4
12	58	—
12	59	4
1	00	4
1	1	4
1	2	4
1	3	4
1	4	3
1	5	3
1	6	3
1	7	2
1	8	2
1	9	2
1	10	3
1	11	2
1	12	2
1	13	1
1	14	2
1	15	1
1	16	1
1	17	10
1	18	48
1	19	45
1	20	35

Wechsel der Kanüle.

0,009 Physostigmin werden in die rechte Vena femoralis injiziert, d. i. 0,0009 pro Kilogramm.

0,007 Physostigmin werden in die rechte Vena femoralis injiziert, d. i. 0,0007 pro Kilogramm.

Wechsel der Kanüle.

10 cem dialysierter Peptonlösung (Witte) werden in die rechte Vena femoralis injiziert.

Bei diesem Versuch bewirkt eine verhältnismässig so kleine Physostigmingabe, wie 0,0001 pro Kilogramm, keinerlei Pankreasabsonderung, indem gleichzeitig der Blutdruck — in der linken Karotis gemessen — von 76 auf 90 mm Quecksilber ansteigt. Die dann folgende Injektion eines wässerigen Auszuges von Dickdarmschleimhaut (vom Ochsen) erzeugt, wie stets, eine sehr starke Senkung des Blutdruckes. Der angewandte Auszug war auf seine Wirkung auf das Pankreas erprobt. Dieselbe trat stets prompt ein, hielt aber nur kurze Zeit (6—8 Minuten) an. Es ist daher sicher, dass nur

die während der ersten Minuten erfolgte Saftabsonderung dem Einfluss des injizierten Auszuges zuzuschreiben ist, während die ganze ausserordentlich lang anhaltende weitere Absonderung ihrem Verlaufe und Charakter gemäss von der vorausgegangenen Physostigmininjektion abhängig ist, die erst nach der künstlichen Erzeugung einer Blutdrucksenkung zur Geltung kommen konnte. Nach dem Abklingen dieser Sekretion wird durch nochmalige Einführung von einer kleinen Physostigminmenge (0,00005 pro Kilogramm) eine erneute Absonderung von Bauchspeichel hervorgerufen, die in typischer Weise verläuft, wobei der Blutdruck auf seiner niedrigen Höhe verharrt. Das Merkwürdige aber ist, dass Atropin diese Sekretion nicht zu unterdrücken vermag, sie im Gegenteil eher unterstützt. Dabei ist der Blutdruck immerfort sehr niedrig: 46,5 mm bei einer Pulszahl von 60 Schlägen in der Minute. Hingegen erfolgt nach Einführung von entsprechend gewählten Physostigminmengen eine Erhöhung des Blutdruckes auf 62 mm, wobei die Pankreassekretion allmählich von einer Leistung von 0,25 ccm bis auf 1 pro Minute zurückgeht.

Die bei diesem Versuch angewandte Atropinmenge von 0,003 pro Kilogramm war eine nach meinen Erfahrungen „hemmende“¹⁾. Um jedoch dem Vorwurfe zu begegnen, dass dieselbe nicht ausreichend war, wurde im folgenden Experiment die Dosis von Wertheimer und Dubois, 0,01 Atropin pro Kilogramm, angewandt.

Experiment III.

23. März 1906. Männlicher Hund von 10 kg Gewicht. Operation wie beschrieben. Nervi vagi am Halse durchschnitten.

Zeit h .	Pankreas- absonderung in Teilstrichen pro 1 Minute	Bemerkungen
4 18	—	Injektion von 0,015 g Physostigmin (als schwefels. Salz) in die rechte Vena saphena, d. i. 0,0015 pro Kilogramm Gewicht des Tieres. Sehr starke Krampfanfälle, Urinabgabe.
4 19	1	
4 20	1	
4 21	6	
4 22	8	
4 23	15	

1) Das Prädikat „hemmend“ kann nach meinen früheren Untersuchungen (l. c.) sich nur auf die Wirkung des Atropins auf die sekretorischen Vagusfasern beziehen, da die auf anderem Wege hervorgerufene Pankreasabsonderung von diesem Alkaloide nicht beeinflusst wird.

Zeit		Pankreas- absonderung in Teilstrichen pro 1 Minute	Bemerkungen
h	'		
4	24	17	Tränenträufeln.
4	25	11	
4	26	7	Die Augen sind eingestunken, die Pupillen
4	27	7	verengt.
4	28	8	
4	29	3	
4	30	3	
4	31	4	
4	32	11	
4	33	5	
4	34	3	Hörbare Darmperistaltik.
4	35	7	
4	36	10	
4	37	12	
4	38	3	
4	39	22	
4	40	13	
4	41	1	
4	42	—	Wechsel der Röhre.
4	43	16	
4	44	7	
4	45	7	
4	46	7	
4	47	5	
4	48	16	Während der ganzen Zeit Krampfanfälle.
4	49	8	
4	50	7	
4	51	9	
4	52	9	
4	53	9	
4	54	17	
4	55	25	
4	56	6	
4	57	18	
4	58	6	
4	59	5	
5	00	19	
5	1	16	
5	2	—	} Wechsel der Röhre.
5	3	—	
5	4	23	
5	5	19	Injektion von 0,1 Atropin sulf. in die rechte
5	6	5	Vena saphena, d. i. 0,01 g pro Kilogramm.
5	7	18	Vollständiges Aufhören der Krämpfe.
5	8	15	
5	9	15	Gleichmässiges, sehr rasches Fortschreiten der
5	10	12	Sekretion.
5	11	38	
5	12	52	
5	13	55	
5	14	—	Wechsel der Röhre.
5	15	57	
5	16	46	
5	17	40	
5	18	32	
5	19	30	
5	20	—	Wechsel der Röhre.

Zeit h /	Pankreas- absonderung in Teilstriichen pro 1 Minute	Bemerkungen
5 21	26	
5 22	22	
5 23	18	
5 24	15	
5 25	18	
5 26	10	
5 27	5	
5 28	10	
5 29	10	
5 30	7	
5 31	8	
5 32	3	
5 33	4	
5 34	5	
5 35	6	
5 36	6	
5 37	5	
5 38	3	
5 39	—	Wechsel der Röhre.
5 40	6	Injektion von 0,015 Physostigmin in die rechte
5 41	6	Vena saphena, d. i. 0,0015 pro Kilogramm.
5 42	6	
5 43	3	Krampfanfälle.
5 44	2	
5 45	3	
5 46	3	
5 47	3	
5 48	5	
5 49	2	
5 50	3	
5 51	5	
5 52	3	

usw. usw.

Nach Injektion der verhältnismässig sehr grossen Menge von 0,0015 Physostigmin pro Kilogramm tritt hier unter stürmischen allgemeinen Vergiftungserscheinungen eine mächtige Pankreasabsonderung von dem beschriebenen intermittierenden Charakter auf. Nachdem dieselbe etwa $\frac{3}{4}$ Stunden angehalten hat, aber noch keine Tendenz zum Aufhören zeigte, wird Atropin in einer Menge von 0,01 pro Kilogramm injiziert. Danach verschwinden die Krampfanfälle sehr rasch, das Tier liegt ruhig da, und eine ausserordentlich starke Pankreassekretion, welche die vorangegangene um mehr als das Doppelte übertrifft, setzt ein. Dabei ist der Charakter der Absonderung ein ganz anderer; dieselbe erfolgt nicht mehr stossweise mit Unterbrechungen, sondern schreitet gleichmässig vorwärts, erst anschwellend, dann eine Zeitlang auf der Höhe verweilend und langsam wieder abfallend. Die nun wiederholte anfängliche Physo-

stigmingabe zeigt keinen nennenswerten Einfluss auf die Sekretion, doch treten die Krampfanfälle von neuem auf, wenn auch nicht so heftig wie vorher. — Zeigten die beiden vorangegangenen Experimente, dass Atropin die einmal durch Physostigmin erzeugte Sekretion nicht nur nicht hemmt, sondern im Gegenteil fördert, so mag der folgende Versuch den Einfluss einer „hemmenden“ Atropindosis auf die bereits abgelaufene Erregung der Drüsenfunktion nach Physostigmin dartun.

Experiment IV.

15. März 1906. Männlicher Hund von 14 kg Gewicht. Operation wie beschrieben. Nervi vagi am Halse durchschnitten. Die Pankreassekretion beträgt während 1 Stunde 0—0,5 Teilstriche pro Minute.

Zeit h /	Pankreas- absonderung in Teilstrichen pro 1 Minute	Bemerkungen
11 30	—	0,0052 Physostigmin als schwefels. Salz werden in die rechte Vena saphena injiziert, d. i. 0,00037 pro Kilogramm.
11 31	2	Muskelzittern.
11 32	0	
11 33	0	Speichelfluss.
11 34	4	Sehr starkes Muskelzittern, Tränensekretion.
11 35	9	
11 36	10	
11 37	12	
11 38	8	
11 39	22	
11 40	15	
11 41	20	
11 42	15	
11 43	25	
11 44	3	
11 45	27	
11 46	8	Aufhören der Muskelzuckungen.
11 47	20	
11 48	—	Wechsel der Kanüle.
11 49	3	
11 50	47	
11 51	5	
11 52	15	
11 53	2	
11 54	23	
11 55	15	
11 56	19	
11 57	10	
11 58	11	
11 59	20	
12 00	27	
12 1	10	
12 2	12	
12 3	10	

Zeit h ' "		Pankreas- absonderung in Teilstreichen pro 1 Minute	Bemerkungen
12	4	36	Wechsel der Kanüle. Von Zeit zu Zeit fibrilläre Muskelzuckungen.
12	4 30 "	—	
12	5	10	
12	6	13	
12	7	13	
12	8	5	
12	9	22	
12	10	4	
12	11	2	
12	12	6	
12	13	15	
12	14	6	
12	15	12	
12	16	20	
12	17	20	
12	18	10	
12	19	12	
12	20	7	
12	21	6	
12	22	9	
12	23	13	
12	24	15	
12	25	7	
12	26	18	
12	26 30 "	—	Wechsel der Kanüle. In 1/2 Minute.
12	27	3	
12	28	5	
12	29	6	
12	30	8	
12	31	15	
12	32	2	
12	33	0	
12	34	0	
12	35	0	
12	36	0	
12	37	0	
12	27 30 "	—	0,014 Atropin sulf. werden in die rechte Vena saphena injiziert, d. i. 0,001 pro Kilogramm. Die Saftabsonderung wird plötzlich sichtbar.
12	38	11	
12	39	13	
12	40	4	
12	41	4	
12	42	3	
12	43	5	
12	44	5	
12	45	9	
12	46	11	
12	47	10	
12	48	19	
12	49	17	Maximale Erweiterung der Pupillen, kein Lichtreflex.
12	50	16	
12	51	17	
12	52	17	
12	53	15	
12	54	10	
12	55	10	

Zeit		Pankreas- absonderung in Teilstreichen pro 1 Minute	Bemerkungen
h	'		
12	56	10	
12	57	12	
12	57	—	Wechsel der Kanüle.
12	58	8	In 1/2 Minute.
12	59	7	
1	00	5	
1	1	3	
1	2	3	
1	3	3	
1	4	3	
1	5	2	
1	6	2	
1	7	2	
1	8	2	0,0052 Physostigmin werden in die rechte Vena
1	9	2	saphena injiziert, d. i. 0,00037 pro Kilo-
1	10	2	gramm.
1	11	1	
1	12	1	
1	13	2	
1	14	2	
1	15	2	
1	16	2	
1	17	1	0,0052 Physostigmin in die rechte Vena saphena.
1	18	2	
1	19	1	
1	20	2	
1	21	1	
1	22	1	
1	23	1	
1	24	1	
1	25	1	
1	26	1	
1	27	1	
1	28	1	
1	29	1	
1	30	1	

Bei diesem Versuch betrug der Blutdruck zu Anfang 74 mm, Puls 106. Die Physostigmininjektion bewirkt zunächst eine Erhebung desselben auf 84 mm (conf. Taf. II Fig. 1). Den Anstieg der Pankreassekretion bezeichnet ein geringes Fallen des Blutdruckes auf 80, später 75 mm. Dabei sinkt die Pulszahl unter Unregelmässigkeiten auf 38 Schläge in der Minute. Die einzelnen Pulse besitzen eine Amplitude von 16—24—28 mm (conf. Taf. II Fig. 2), so dass, trotzdem der mittlere Blutdruck eine leichte Erhöhung gegen die Norm zeigt, doch in den Pausen der Herzaktion ein Druck von nur 54 mm herrscht. Das Pulsbild gleicht ganz demjenigen, welches bei peripherer Vagusreizung beobachtet wird. Bei der Abnahme der Sekretion beträgt der mittlere Blutdruck 60 mm, indem die kolossalen Puls-

schwankungen aufgehört haben (conf. Taf. II Fig. 3). Die nachfolgende Atropininjektion bewirkt erst ein unbedeutendes Ansteigen, dann ein geringes Fallen des Blutdruckes. Eine halbe Minute nach der Injektion tritt die vorher ganz sistierte Sekretion von neuem auf. Die dann applizierte Physostigmingabe beeinflusst weder den Blutdruck noch vermag sie die Absonderung anzuregen.

Nunmehr erlaube ich mir ein Experiment anzuführen, bei dem erst durch eine verhältnismässig kleine Physostigmindosis eine ausgiebige Pankreasabsonderung erzeugt und darauf eine Reihe von geringen Physostigmindosen angewendet wurde.

Experiment V.

6. März 1906. Männlicher Hund von 15 kg Gewicht. Operation wie beschrieben. Nervi vagi am Halse durchschnitten. Erst wurde eine Peptoninjektion zu anderen Zwecken gemacht, die eine typische Pankreassekretion hervorrief. Nach dem Abklingen derselben:

Zeit h ' "	Pankreas- absonderung in Teilstreichen pro 1 Minute	Bemerkungen
4 57	—	Injektion von 0,0015 Physostigmin als schwefelsaures Salz in die rechte Vena saphena, d. i. 0,0001 pro Kilogramm. Sichtbare Beschleunigung der Sekretion.
4 58	1	
4 58 40"	—	
4 59	27	
5 00	12	
5 1	0	
5 2	38	
5 3	35	
5 4	50	
5 5	34	
5 6	46	
5 7	35	
5 8	35	
5 8 30"	30	In 1/2 Minute. Wechsel der Kanüle.
5 -9	—	
5 10	46	
5 11	46	
5 12	74	Wechsel der Kanüle. In 1/2 Minute.
5 13	26	
5 -13 30"	—	
5 14	5	
5 15	30	
5 16	25	
5 17	30	
5 18	20	
5 19	7	
5 20	43	
5 21	15	
5 22	6	
5 23	0	0,01 Atropin. sulfur. in die rechte Vena saphena injiziert, d. i. 0,00066 pro Kilogramm.
5 24	0	

Zeit		Pankreas- absonderung in Teilstriehen pro 1 Minute	Bemerkungen
h	'		
5	25	39	
5	26	13	
5	27	12	
5	28	5	
5	29	10	
5	30	10	
5	31	—	Wechsel der Kanüle.
5	32	3	
5	33	2	
5	34	1	
5	35	0	
5	36	6	
5	37	6	
5	38	5	
5	39	3	
5	40	0	
5	41	0	
5	42	0	
5	43	0	
5	44	0	
5	45	0	
5	46	1	Injektion von 0,0015 Physostigmin in die rechte
5	47	0	Vena saphena, d. i. 0,0001 pro Kilogramm.
5	48	2	
5	49	0	
5	50	8	
5	51	4	
5	52	0	
5	53	1	
5	54	3	
5	55	0	
5	56	0	
5	57	0	
5	58	0	Injektion von 0,001 Physostigmin in die rechte
5	59	0	Vena saphena, d. i. 0,000066 pro Kilogramm.
6	00	14	
6	1	1	
6	2	3	
6	3	6	
6	4	1	
6	5	2	
6	6	4	
6	7	4	
6	8	4	
6	9	4	
6	10	3	
6	11	3	
6	12	3	
6	13	3	
6	14	3	
6	15	3	
6	16	3	
6	17	0	
6	18	37	
6	19	0	
6	20	0	
6	21	10	

Zeit		Pankreas- absonderung in Teilstrichen pro 1 Minute	Bemerkungen
h	'		
6	22	4	
6	23	6	
6	24	4	
6	25	11	
6	26	9	
6	27	5	
6	28	5	Injektion von 0,001 Physostigmin in die rechte Vena saphena, d. i. 0,000066 pro Kilogramm.
6	29	6	
6	30	12	
6	30 30"	—	Wechsel der Kanüle.
6	31	9	In 1/2 Minute.
6	32	26	
6	33	16	
6	34	1	
6	35	0	
6	36	4	
6	37	3	
6	38	3	
6	39	4	
6	40	3	Injektion von 0,001 Physostigmin in die rechte Vena saphena, d. i. 0,000066 pro Kilogramm.
6	41	3	
6	42	2	
6	43	18	
6	44	5	
6	45	6	
6	46	6	
6	47	3	
6	48	6	Injektion von 0,001 Physostigmin in die rechte Vena saphena, d. i. 0,000066 pro Kilogramm.
6	49	10	
6	50	7	
6	51	11	
6	52	3	
6	53	5	

usw. usw.

Durch 0,0001 Physostigmin pro Kilogramm wurde in diesem Falle eine ungemein starke Pankreassekretion hervorgerufen. Dann wird Atropin eingeführt in der verhältnismässig recht kleinen Dose von 0,00066 pro Kilogramm, um nicht etwa die Absonderung für längere Zeit von neuem anzuregen, wie das bei den vorhergehenden Experimenten zu beobachten war. Nachdem die Sekretion vollkommen zur Ruhe gekommen ist, wird durch Wiederholung der ersten Physostigmininjektion ein geringerer Anstieg — bis auf 8 Teilstriche pro Minute — erzielt; die dann folgende Einführung von nur 0,000066 Physostigmin pro Kilogramm erregt dagegen eine ganz ansehnliche, anhaltende Absonderung. Ein ähnlicher Erfolg wird noch viermal durch gleich grosse Physostigminmengen hervorgerufen.

Der folgende Versuch soll zeigen, dass unter geeigneten Bedingungen die „hemmende“ Wirkung des Atropins auf die Bauchspeicheldrüse auch durch grosse Physostigmindosen überwunden werden kann.

Experiment VI.

22. März 1906. Männlicher Hund von 10 kg Gewicht. Operation wie beschrieben. Die beiden Nervi vagi am Halse durchschnitten, während 30 Minuten beträgt die spontane Sekretion ungefähr ein Teilstrich pro Minute. Dieselbe hört nach Durchschneidung der Nn. vagi auf.

Zeit h ,	Sekretion in Teilstrichen pro 1 Minute	Bemerkungen
10 55	—	Injektion von 0,009 Physostigmin als schwefel-saures Salz in die linke Vena saphena, d. i. 0,0009 pro Kilogramm. Muskelzittern.
10 56	1	
10 57	2	
10 58	6	
10 59	8	
11 00	44	
11 1	38	
11 2	31	
11 3	30	
11 4	24	
11 5	16	Wechsel der Kanüle. In 1/2 Minute.
11 6	24	
11 - 6 30"	—	
11 7	30	
11 8	33	
11 9	40	
11 10	27	
11 11	17	
11 12	18	
11 13	25	
11 14	20	Wechsel der Kanüle. In 1/2 Minute. Hörbare Darmperistaltik.
11 15	20	
11 -15 30"	—	
11 16	14	
11 17	26	
11 18	20	
11 19	12	
11 20	27	
11 21	0	
11 22	2	
11 23	4	
11 24	2	
11 25	3	
11 26	2	
11 27	2	
11 28	0	
11 29	0	
11 30	1	
11 31	1	
11 32	1	
11 33	1	

Zeit h ,	Sekretion in Teilstreichen pro 1 Minute	Bemerkungen
11 34	1	Injektion von 0,01 Atropin. sulf. in die linke Vena saphena, d. i. 0,001 pro Kilogramm.
11 35	4	
11 36	2	
11 37	2	
11 38	0	
11 39	1	Injektion von 0,009 Physostigmin in die linke Vena saphena, d. i. 0,0009 pro Kilogramm.
11 40	5	
11 41	3	
11 42	7	
11 43	2	
11 44	2	Die zweite Physostigmininjektion hat kein Muskelzittern zur Folge.
11 45	15	
11 46	30	
11 47	27	
11 48	30	
11 49	35	Die durch Atropin erweiterten Pupillen ver- engern sich während der ganzen Dauer des Versuches nicht.
11 50	35	
11 51	45	
11 52	45	
11 53	50	
11 54	45	Wechsel der Kanüle. In 1/2 Minute.
11 -54 30"	—	
11 55	30	
11 56	50	
11 57	51	
11 58	46	Wechsel der Kanüle. In 3/4 Minuten.
11 59	43	
12 00	55	
12 -00 15"	—	
12 1	30	
12 2	35	
12 3	31	
12 4	31	
12 5	20	
12 6	20	
12 7	25	
12 8	15	
12 9	11	
12 10	11	
12 11	8	
12 12	6	
12 13	4	
12 14	6	
12 15	3	
12 16	2	

usw. usw.

Bei dem soeben angeführten Experiment erwies sich eine verhältnismässig recht grosse Physostigmindosis als ausserordentlich wirksam auf die Pankreassekretion. Der mittlere Blutdruck, in der linken Carotis communis gemessen, betrug vor der Injektion 83 mm Quecksilber bei 108 Pulsschlägen in der Minute.

Nach der Physostigmineinführung erhebt sich derselbe zunächst auf 103 mm (conf. Taf. III Fig. 1). Während dieser Zeit tritt keine Vermehrung der Pankreassekretion ein; dieselbe erfolgt gleichzeitig mit der Rückkehr des mittleren Blutdruckes auf seine frühere Höhe von 83 mm. Dabei ist jedoch zu beachten, dass der Blutdruck in der Diastole nur 55 mm beträgt. Die Pulsamplituden sind also ganz ausserordentlich lang, 22—38 mm. Der Herzschlag ist sehr stark verlangsamt: nur 24 volle Pulse in der Minute. Zwischen zwei derselben erfolgt je eine unvollständige Kontraktion (conf. Taf. III Fig. 2 und 3). Mit dem Nachlassen der Sekretion sinkt der mittlere Blutdruck auf 78, erhebt sich jedoch der diastolische auf 62 mm, während die Pulszahl 78—84 beträgt (conf. Taf. III Fig. 4).

Die nunmehr erfolgende Atropininjektion steigert zunächst für kurze Zeit den Blutdruck auf $87\frac{1}{2}$ mm und die Pulszahl auf 114, dann sinkt der Druck auf 68 mm. Die 5 Minuten später wiederholte Physostigmininjektion bewirkt eine noch ausgiebigere Pankreassekretion als die erste, hat jedoch nicht mehr den vorher beobachteten Einfluss auf die Herzaktion. Die Pulszahl beträgt dabei 102—108 in der Minute, der mittlere Blutdruck erst $75\frac{1}{2}$, dann 70 mm (conf. Taf. III Fig. 5 und 6).

Zum Schluss erlaube ich mir, noch einen Versuch anzuführen, indem ich mich bemühte, das Experiment von Wertheimer und Dubois mit den gleichen Alkaloidgaben zu wiederholen, jedoch unter Vermeidung der Curaresierung und Einhalten meiner experimentellen Bedingungen.

Experiment VII.

25. Mai 1906. Männlicher Hund von 19 kg Gewicht. Operation wie beschrieben. Beide Nervi vagi sind am Halse durchschnitten; ausserdem ist die linke Brusthöhle eröffnet und der Nervus sympathicus herauspräpariert. Nachdem der zu anderen Zwecken unternommene Versuch beendet ist, werden dem Tiere erst 0,02 Atropinum sulfuricum und 34 Minuten später 0,17 dieses Alkaloides in die Vena saphena injiziert, im ganzen 0,19 g, d. i. 0,01 pro Kilogramm Gewicht. Vor der Injektion beträgt die Absonderung während längerer Zeit 0—1 Teilstrich pro Minute.

Zeit h ' "	Sekretion in Hundertstel Kubikzentimeter	Bemerkungen
6 40 30"	—	Schluss der Atropininjektion.
6 41	20	
6 42	50	
6 43	—	Wechsel der Kanüle.

Zeit h /	Sekretion in Hundertstel Kubikzentimeter	Bemerkungen
6 44	55	
6 45	50	
6 46	10	
6 47	10	
6 48	5	
6 49	3	
6 50	3	
6 51	4	
6 52	5	
6 53	—	
6 54	—	
6 55	—	
6 56	5	Injektion von 0,03 Physostigmin als salizyl- saures Salz in die Vena saphena, d. i. 0,00158 pro Kilogramm entsprechend der von Wertheimer und Dubois an- gewandten Dosis.
6 57	1	
6 58	1	
6 59	1	
7 00	0	} Injektion von 0,01 Physostigmin.
7 1	1	
7 2	1	
7 3	1	
7 4	0	Injektion von 0,005 Physostigmin. " " 0,015 " " " 0,015 "
7 5	0	
7 6	1	
7 7	1	
7 8	0	
7 9	0	
7 10	0	

usw. usw.

Danach bewegt sich die Absonderung mit einer Geschwindigkeit von ein Teilstrich pro Minute noch $1\frac{1}{2}$ Stunden weiter. — Die nunmehr vorgenommene Salzsäureeinführung in das Duodenum ergibt eine Pankreassekretion von 70—100 Teilstrichen pro Minute.

Wie aus dem angeführten Protokoll hervorgeht, tritt hier im Anschluss an die Atropininjektion eine starke Pankreasabsonderung auf. Dabei sinkt der mittlere Blutdruck — in der linken Karotis gemessen — nach einer kurz dauernden Erhöhung von $46\frac{1}{2}$ mm Quecksilber auf $10\frac{1}{2}$ mm. Mit dem Aufhören der Sekretion erhebt sich der Blutdruck wieder auf 36 mm. Die dann injizierte sehr grosse Physostigmingabe hat, wie zu vermuten war, einen fast vollständigen Stillstand der Pankreassekretion zur Folge. Dabei erhebt sich der Blutdruck erst auf 46 mm und geht allmählich wieder auf 36 mm zurück. Die späteren Physostigmininjektionen erhöhen den Blutdruck noch mehr und regen natürlich ebenfalls die Absonderung nicht wieder an.

Versuchen wir uns nunmehr ein Bild von der Physostigminwirkung auf die Bauchspeicheldrüse zu machen, so steht vor allem zweifellos fest, dass dieses Alkaloid unter bestimmten Bedingungen Pankreassekretion hervorruft. Dass dieselbe etwa ihr Entstehen, wie beim Pilocarpin, der Gegenwart anderer Erreger im Darm verdanke, ist durch die Anordnung meiner Experimente ausgeschlossen. Die Versuchstiere befanden sich stets im Hungerzustande, und der Übertritt von Mageninhalt in das Duodenum war überdies noch durch Unterbindung des Magens unmöglich gemacht. Die Durchschneidung des Rückenmarks dicht unter der Medulla oblongata sowie beider Vagi lässt jede zentrale Einwirkung ohne weiteres ausschliessen. Es muss also das Physostigmin auf die peripheren Nervenendigungen oder die Drüse selbst wirken.

Aus meinen Experimenten ergibt sich ein gewisser Zusammenhang zwischen der Physostigminwirkung auf das Pankreas und dem Blutdruck. Bei hohem Blutdruck kommt die Bauchspeichelabsonderung nicht zustande, während andererseits die Vermehrung der Drüsensfunktion in der Regel mit einer Blutdrucksenkung einhergeht. Doch sind die Schwankungen des Blutdruckes nach der einen oder anderen Richtung meist nicht so bedeutend, als dass wir sie für sich allein als ausschlaggebend ansehen könnten. Offenbar spielt hier noch ein anderes wichtigeres Moment mit. — Versuchen wir durch eine vergleichende Analyse dem auf den Grund zu gehen, so lässt sich zunächst ohne weiteres erkennen, dass der Charakter der durch Physostigmin bewirkten Pankreasabsonderung ein durchaus anderer ist wie derjenigen, welche nach Salzsäureeinführung in das Duodenum auftritt. Diese Sekretion geht vor allem ohne irgendeine Veränderung des Blutdruckes ¹⁾ einher und läuft ganz gleichmässig ohne alle Unterbrechungen ab. Ebenso ist die durch Injektion von Pepton Witte, sowie von verschiedenen Darmextrakten hervorgerufene Pankreasabsonderung von absolut anderem Typus. Dieselbe geht stets mit einer ganz ausserordentlichen Blutdrucksenkung einher, dauert nur wenige Minuten und erfolgt ebenfalls ganz gleichmässig, ohne jede Unterbrechung. Demgegenüber ist die bei der durch Physostigmin erzeugten Sekretion auftretende Blutdrucksenkung nur verhältnismässig gering; weiterhin ist der Sekretionscharakter ein ganz anderer:

1) Siehe: Popielski, Über die physiologische Wirkung und chemische Natur des Sekretins. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19 Nr. 22.

Während die durch die eben besprochenen Mittel erzeugte Absonderung fast sofort einsetzt, vergehen nach der Physostigmininjektion 3—7—10 Minuten, ehe der Saft in der Kanüle vorzurücken beginnt.

Die Absonderung zieht sich über einen langen Zeitraum hin, erfolgt ganz ungleichmässig, stossweise, ja kommt von Zeit zu Zeit für 10—20—40 Sekunden zum Stillstand, so dass man den Eindruck hat, als kämpfe sie gegen hemmende Einflüsse an, die gewaltsam überwunden werden müssten. Es läge nahe, zur Erklärung dieser Erscheinung die Muskelwirkung des Physostigmins heranzuziehen, indem auf diesem Wege eine Verengung resp. ein vollständiger Verschluss der Drüsenausführungsgänge herbeigeführt werden könnte. Da dieselben jedoch keinerlei muskulären Elemente besitzen, muss ein derartiger Erklärungsversuch von vornherein abgewiesen werden.

Es gibt aber eine Art der Pankreassekretion, die der nach Physostigmin auftretenden in allen Stücken ähnlich ist; das ist die Absonderung bei Reizung der peripheren Enden der in der Brusthöhle durchschnittenen Nervi vagi. Hierbei tritt ebenfalls der Effekt nicht sofort nach Einsetzen des Reizes auf, sondern erst nach einer längeren Latenzperiode, welche der nach Physostigmineinführung vollkommen entspricht; die Sekretion erfolgt auch hier stossweise mit grosser Geschwindigkeit, dann plötzlich versagend, bis wieder eine neue Welle erscheint. Popielski¹⁾ hat nachgewiesen, dass dieser intermittierende Verlauf bei der Vagusreizung durch die abwechselnde Erregung bald der sekretorischen, bald der hemmenden Fasern veranlasst wird, indem es ihm gelang, dicht über dem Diaphragma rein erregende sowie rein hemmende Vaguszweige zu isolieren. Durch Reizung der einen oder anderen Fasern konnte er nach Belieben Anregung oder Aufhören der Pankreasfunktion hervorrufen. Die von ihm gelieferten Photogramme mit dem ungemein charakteristischen Aussetzen unter dem Einflusse der Hemmungsnerven würden ebenso gut als vortreffliche Illustration für die Physostigminwirkung auf die Pankreassekretion dienen können. Die Analogie ist so augenscheinlich, dass die Vermutung sich aufdrängt, dass Physostigmin eine spezifische Wirkung auf die peripheren Vagusendigungen ausübe, und zwar sowohl auf die erregenden wie hemmenden Fasern.

1) Über sekretorische Hemmungsnerven. Dissertation. Petersburg 1896. S. 64, 83, 87.

Je nachdem die Reizung der einen oder anderen überwiegt, würde dann Pankreasabsonderung erfolgen oder nicht. Damit liessen sich der späte Beginn und der intermittierende Charakter der Sekretion ausgezeichnet erklären. So wäre auch klar, warum besonders leicht bei grösseren Dosen eine Unterdrückung der Sekretion stattfindet, da dabei die hemmenden Fasern, die ja bekanntlich schwerer reagieren, stärker erregt werden und ansserdem die Erhöhung des Blutdruckes die Pankreasfunktion ungünstig beeinflusst.

Die Möglichkeit, dass Physostigmin die peripheren Vagusendigungen beeinflusst, wird auch durch seine auf Taf. III Fig. 2 und auf Taf. III Fig. 2 und 3 wiedergegebene Herzwirkung wahrscheinlich gemacht, die ebenfalls nur nach grossen Gaben eintritt. Dieselbe erinnert ungemein an das charakteristische Bild der Reizung der herzhemmenden Fasern des Nervus vagus. Diese Physostigminwirkung wird durch Atropin prompt beseitigt und kann durch neue Einführung des ersteren Alkaloides nicht wieder hervorgerufen werden. Ein derartiger Gegensatz besteht jedoch nicht zwischen den beiden Substanzen in ihrer Wirkung auf die Bauchspeicheldrüse. Wir haben gesehen, wie Atropin manchmal gerade die Physostigminwirkung auf das Pankreas unterstützt, wobei die Sekretion gleichmässiger und ruhiger verläuft. Ebenso konnten wir beobachten, dass unter günstigen Bedingungen auch die vorangegangene Atropinwirkung überwunden werden kann.

Weiterhin haben meine Experimente die Beobachtung von Popielski und Gottlieb, dass grosse Physostigmindosen unter Umständen (hoher Blutdruck) ihrerseits gerade zu einer Hemmung der Pankreassekretion führen, bestätigt. Im Hinblick darauf ist es nicht angängig, von einer antagonistischen Wirkung der beiden Alkaloide zu sprechen, um so weniger, da aus den früheren Versuchen von Wertheimer und Lepage sowie den meinigen hervorgeht, dass Atropin selbst in gewissen Dosen eine starke Pankreassekretion bewirkt, wobei ich nochmals hervorheben möchte, dass schon viel kleinere Dosen, als die genannten Autoren sie anwandten, die Funktion der Bauchspeicheldrüse erregen. Ich stellte fest, dass 0,001 Atropin pro Kilogramm Gewicht des Tieres die „hemmende“ Dosis darstellt, während die 10mal grössere 0,01 pro Kilogramm schon Pankreassekretion bewirkt. Der Mechanismus dieser Absonderung ist jedoch ein vollkommen anderer als nach Physostigmin. Die erstere geht stets mit einer gewaltigen Blutdrucksenkung einher,

dauert nur 5—7—10 Minuten, ist ausserordentlich abundant und verläuft ganz gleichmässig, so dass sie entschieden Ähnlichkeit mit der Wirkung von Darmextrakt resp. Peptoninjektion hat. Wir sehen aber, dass bei vorangegangener Physostigmininjektion auch sicher nicht erregende Atropindosen Pankreassekretion hervorrufen, so dass ein eigentümliches Zusammenwirken der beiden Alkaloide stattfindet. Hierbei sei an meine frühere Angabe erinnert, dass auch die nicht erregenden Atropingaben im unmittelbaren Anschluss an die Injektion erst eine ganz kurze Steigerung der Sekretion hervorrufen.

Welches der tiefere Grund dieses Zusammenwirkens der beiden Alkaloide ist, entzieht sich vorläufig unserer Erkenntnis. Hierüber können nur exakte Versuche mit Reizung der in Betracht kommenden Nerven Aufschluss geben. — Dass aber das Atropin nicht als absolut lähmende Substanz betrachtet werden kann, darauf weisen auch die Untersuchungen an niederen Tieren hin. So stellte Michalski¹⁾ an *Stylopyga orientalis* eine Vermehrung der Drüsenfunktion durch Atropin fest, was ihn veranlasst, einen prinzipiellen Gegensatz der Atropinwirkung auf höhere Tiere und so niedere, wie *Stylopyga orientalis*, anzunehmen. Ich glaube, auf Grund meiner Untersuchungen, dass derartig tiefgreifende Gegensätze nicht vorhanden sind, zumal der Autor verhältnismässig kolossale Dosen anwandte, und diese bewirken ja auch bei höheren Tieren vermehrte Funktion, wenigstens einer Drüse, des Pankreas.

Erläuterung zu den Blutdruckkurven.

Die Kurven sind von links nach rechts zu lesen.

Die gezackte Linie stellt die Sekunden dar. Der Nullpunkt wird durch die unterste gerade Linie angegeben; die stellenweise verzeichneten Erhebungen über derselben geben die Zeitdauer der Injektion der darunter vermerkten Substanzen an.

1) Verhandlungen der Akademie der Wissenschaften Bd. 5 B. Krakau 1906.

Fig. 1.

11. h. 29' 47" Blutdruck Kurve zu Beginn
des Versuches.

11. h. 30' Injektion von 2,002
Pilocarpin.

Keine Pankreassekretion.

Fig. 2.

11. h. 34' Beginn der Pankreassekretion.

Starke Abklemmung.

Fig. 3.

12. h. 38' 42" Keine Sekretion.

12. h. 37' Injektion von 0,004 Atropin.

12. h. 37' 30" Plötzliches Beginn der Abklemmung.

10 h. 54' 44" Blutdruck-Kurve zu Beginn des Versuches.

10 h. 55' Injektion von 0,009 Physostigmin.

Keine Pankreassekretion.

10 h. 58' Beginn der Pankreassekretion.

11 h. 5' Starke Sekretion fortdauernd.

Fig. 4.

11 h. 33' 45" Sekretion fort sistiert.

11 h. 34' Injektion von 0,001 Atropin.

Geringe Sekretion.

Fig. 5.

11 h. 38' 40" Keine Sekretion.

11 h. 39' Zweite Injektion von 0,009 Physostigmin

Schwache Sekretion.

Fig. 6.

12 h. 1' Starke Sekretion fort dauernd.