XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut von Prof. v. Schroeder
in Heidelberg.

Ueber die Wirkungen des Tropins und der Tropeïne.

Von

Privatdocent Dr. R. Gottlieb,
Assistent des Instituts.

(Mit 3 Curven.)

Mit dem Atropin werden bekanntlich eine Reihe künstlicher Ester des Tropins in die chemische Gruppe der Tropeïne zusammengefasst, in denen der im Atropin mit der Base verbundene Rest der Tropasäure durch andere Säureradiale ersetzt ist. In dem pharmakologischen System werden diese künstlichen Tropeïne seit Buchheim dem Atropin an die Seite gestellt und mit einer Reihe natürlich vorkommender Alkaloide, in denen die Tropasäure mit dem Tropin isomeren Basen verbunden ist, zur Gruppe des Atropins und der Tropeïne vereinigt. Für die Pharmakologie bietet diese Gruppe die Aufgabe, die physiologischen Wirkungen der Tropeïne mit jenen des Atropins zu vergleichen und die Veränderungen kennen zu lernen, welche die Wirkung der Ester durch den Eintritt verschiedener Säureradiale aus der aliphatischen und aromatischen Reihe erleidet. Schon Buchheim ¹⁾ hat auf diese Aufgabe hingewiesen und durch die Darstellung des Benzoyltropins und seine pharmakologische Vergleichung mit dem Tropin die in dieser Beziehung wohl bedeutungsvollste Thatsache ermittelt, dass das der Pupille gegenüber unwirksame Tropin erst durch die Verbindung mit dem aromatischen Säurerest mydriatische Wirkung erlangt. Obgleich bald darauf die Untersuchungen Ladenburg's ²⁾ eine bequeme Methode zur Darstellung der Tropeïne kennen gelehrt hatten, liegen aber über die Wirkung der seither — insbesondere von Ladenburg — dargestellten Tropeïne nur spärliche Notizen vor. Nur das Phenylglycolsäure-Tropin

1) Ueber die pharmakologische Gruppe des Atropin. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. V.

2) Liebig's Annalen. Bd. CCVI.

(Homatropin) hat durch seine praktische Anwendung Beachtung gefunden, während die übrigen Tropeine meist nur auf ihre Pupillenwirkung geprüft, aber nicht näher pharmakologisch charakterisirt sind. Ich ergriff deshalb gern die Gelegenheit, die Wirkung einiger neuer Tropeine zu untersuchen, welche mir durch die Freundlichkeit der chemischen Fabrik E. Merck in Darmstadt zur Verfügung standen. Ueber die Darstellung dieser Tropeine hat Herr Merck in seinem Jahresberichte über das Jahr 1894 bereits Näheres mitgetheilt. Ich erhielt als schön krystallinische Präparate Acetyltropin, Succinyltropin, Lactyltropin und Hippuryltropin und habe mit diesen Substanzen einige orientirende Versuche angestellt, deren Resultate ich, soweit sie pharmakologisches Interesse bieten, kurz mittheilen möchte. Zugleich führten die Versuche zu einer weiteren Untersuchung einiger Eigenschaften der Muttersubstanz der Gruppe, des Tropins.

Im Allgemeinen schien aus den bisherigen Beobachtungen hervorzugehen, dass auch die künstlichen Tropeine wie die in der Natur vorkommenden Isomeren des Atropin qualitativ diesem gleich und nur quantitativ verschieden wirkten. Wie die folgenden Versuche aber zeigen, ergiebt die Untersuchung der neuen Tropeine, dass sich die pharmakologische Gruppe der Tropeine keineswegs mit der chemischen deckt, dass vielmehr bei einzelnen künstlichen Estern des Tropins die charakteristischen Wirkungen des Atropins nicht mehr nachweisbar sind, während dieselben interessante Beziehungen zu anderen Gruppen des pharmakologischen Systems erkennen lassen. Es war dabei von besonderem Interesse, die Fettsäure-Ester des Tropins kennen zu lernen, da solche bisher überhaupt noch nicht pharmakologisch untersucht sind. Endlich schien auch die Frage der Beachtung werth, ob die Atropinwirkungen auf Pupille und Froschherz, die nach den ähnlichen Innervationsverhältnissen beider Organe und nach der Analogie zahlreicher Giftwirkungen als zusammengehörig betrachtet werden müssen, auch bei den Veränderungen des Tropins durch Verbindung mit den verschiedenen Säureresten stets neben einander auftreten oder gleichzeitig fehlen; besonders forderte das Tropin selbst in dieser Beziehung zu neuen Versuchen auf, da es nach Buchheim auf die Pupille ohne Wirkung sein, aber doch die Vagusendigungen im Sinne des Atropins lähmen sollte.

Bevor ich mich der Betrachtung der peripheren Wirkungen der Substanzen zuwende, die grösseres pharmakologisches Interesse beanspruchen dürfen, mögen hier einige Bemerkungen über das allgemeine Vergiftungsbild Platz finden. Dasselbe ist bei den verschie-

denen Tropeinen sehr verschiedenartig; doch dürften wenige Notizen hierüber um so mehr genügen, da sich die Tropeine im Thierversuche als relativ ungiftige Substanzen erwiesen. Das Tropin selbst kann bei Katzen bis 0,8 gr pro Kilo per os injicirt werden, ohne auffallende Vergiftungserscheinungen hervorzurufen.

Im Gegensatz zu der Unwirksamkeit des Tropins auf die Pupille bei localer Einwirkung auf das Auge ist es jedoch erwähnenswerth, dass bei der Allgemeinvergiftung durch 0,2—0,5 Tropin. sulfur. als constantes Vergiftungssymptom an Katzen eine sehr auffallende Mydriasis eintritt. Die Pupillenerweiterung ist maximal und dauert Stunden lang an: die Pupille ist dabei gegen Lichteinfall reactionslos. Ueber die Ursache dieser Mydriasis habe ich keine näheren Untersuchungen angestellt; da sie auch durch wiederholte locale Application von Tropin in Substanz nicht hervorgerufen werden kann, so erweist sie sich als gänzlich verschieden von der Atropin-Mydriasis. Die Pupillenerweiterung wird ferner nicht blos durch Physostigmin prompt beeinflusst, sondern auch durch Muscarin wieder verengt.

Dem Acetyltropin kommen ausgesprochen erregende Wirkungen zu. An Fröschen stellt sich nach 0,05—0,1 Acetyltropin nur vorübergehende Narkose, nach 30—40 Minuten aber deutlich gesteigerte Reflexerregbarkeit ein. An Katzen treten nach Gaben von 0,3 g, an Kaninchen nach 0,08—0,1 g heftige clonische und tonische Krämpfe ein, in denen die Thiere durch Respirationsstillstand zu Grunde gehen. Wie das Atropin selbst hat demnach auch das Acetyltropin im Ver gleiche zur Muttersubstanz, Tropin erregende Eigenschaften angenommen.

Dem Succinyltropin scheinen hingegen erregende Wirkungen gänzlich abzugehen. Bei Katzen erfolgt der Tod nach Gaben über 0,5 g unter Lähmungserscheinungen. An Fröschen tritt schon nach Gaben von 0,02 g Succinyltropin. hydrobromic., nach etwa 10 bis 15 Minuten deutliche Curarewirkung auf; gleichzeitig wird aber auch das Rückenmark gelähmt.

Das Hippuryltropin zeigt an Fröschen die eigenthümliche Combination der Wirkungen der beiden ersterwähnten Tropeine. Neben einer deutlichen Curarewirkung macht sich nämlich nach einiger Zeit eine strychninartige Wirkung auf das Rückenmark geltend, so dass nach 0,05 Hippuryltropin hydrobrom. in einer aus dem Kreislaufe ausgeschalteten Extremität nach 1—2 Stunden auf Erschütterung ein auf diese Extremität beschränkter Tetanus eintritt, während der übrige der Curarewirkung der Substanz ausgesetzte Körper in schlaffer Lähmung verharret. An den der Curarewirkung so viel unzugänglicheren Säugethieren tritt der Tod — an einer Katze erst nach

1 g per os — unter Erregungserscheinungen und strychninartigen Krämpfen ein.

Das Lactyltropin ist unter den untersuchten Tropeinen das ungiftigste. Auch 1 g des salpetersauren Salzes wird von einer mittelgrossen Katze ohne Vergiftungssymptome vertragen.

Die Wirkung der Tropeine auf die Katzenpupille.

Die Spaltungsproducte des Atropins besitzen bekanntlich nicht mehr seine mydriatischen Eigenschaften. Nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Fraser¹⁾, Hellmann²⁾ u. Buchheim (a. a. O.) bewirkt das Tropin selbst, als schwefelsaures Salz auch in „grösserer Menge in Substanz ins Auge gebracht“ keine Pupillenerweiterung. Erst mit der Esterbildung tritt also die charakteristische Wirkung auf die Pupille auf. Dieselbe Wirkung hat nun auch, wie zuerst Buchheim festgestellt hat, die Esterificirung mit anderen aromatischen Säuren. Von den von Ladenburg dargestellten Tropeinen wirkt insbesondere das Atrolactyltropin oder Pseudo-Atropin ganz wie Atropin und auch das Mandelsäuretropin erweitert bekanntlich die Pupille nicht weniger energisch, wenn auch rascher vorübergehend. Auch das von Buchheim dargestellte Benzoyltropin wirkt mydriatisch; doch muss es in Substanz in Gaben von 0,001 g in das Auge gebracht werden, um nach einer halben Stunde beginnende Pupillenerweiterung zu bewirken.

Es musste somit von Interesse sein, ob auch die Esterificirung mit Säuren der Fettreihe dieselbe Wirkung in Erscheinung treten lässt. Bei der Essigsäure sowie bei der Bernsteinsäure ist dies nicht der Fall. Man kann diese Tropeine in Substanz in den Conjunctivalsack von Katzen bringen, sodass eine concentrirte Lösung der leicht löslichen Substanzen einwirkt, ohne eine Beeinflussung der Pupillenweite wahrzunehmen. Die Esterbildung mit diesen Fettsäuren ist demnach für das Auftreten der mydriatischen Eigenschaften ohne Effect. Es läge der Gedanke nahe, hier einen Gegensatz in der Wirkung der Ester von aromatischen Säuren und von Fettsäuren anzunehmen. Deshalb ist es von Interesse, dass das Lactyltropin zwar schwach, aber deutlich pupillenerweiternd wirkt. 2proc. Lösungen erzeugen allerdings noch keine Mydriasis, wenige Tropfen aber 10—20 proc. Lösung ins Auge gebracht rufen eine nach etwa einer halben Stunde beginnende Differenz in der Pupillenweite hervor.

1) Proceedings of the R. Society of Edinburgh 1869.

2) Inaug.-Diss. Jena 1873.

Dieser Unterschied erreicht nach zwei Stunden sein Maximum; die Pupille reagirt zwar auch dann noch träge auf Belichtung, bleibt aber etwa 3 mal so weit als jene des gleich belichteten anderen Auges. Nach etwa 5 Stunden ist die Differenz verschwunden. Einen ganz ähnlichen Einfluss auf die Katzenpupille zeigt das Hippuryltropin.

Wie sich aber im Lactyltropin ein Fettsäureester des Tropins als mydriatisch wirksam erweist, so lassen andererseits aromatische Ester wie Salicyltropin und Cinnamyltropin nach Falek's Versuchen ¹⁾ die mydriatische Wirkung vermissen. Es ergibt sich demnach, dass das Tropin sowohl durch die Esterificirung mit aromatischen als auch mit Säuren der Fettreihe atropinartige Wirkung auf die Pupille erlangen kann, dass aber keineswegs allen Tropeinen mydriatische Wirkung zukomme.

Pictet ²⁾ hat auf Grund der bisherigen Befunde darauf hingewiesen, dass nur jene Tropeine mydriatisch wirkten, deren Säure ein alkoholisches Hydroxyl enthält. Damit stimmt aber die mydriatische Wirkung des Benzoyltropins und des Hippuryltropins nicht überein und es erscheint wohl derzeit aussichtslos, nach Gesetzmässigkeiten zu suchen, in wie weit der Eintritt der Pupillenwirkung von der Constitution der esterbildenden Säure abhängig wäre.

Wirkung des Tropins und der Tropeine auf das Froschherz.

Alle untersuchten Tropeine heben den Muscarinstillstand des Froschherzens auf. Ein Blick auf die folgenden Versuchsbeispiele zeigt jedoch, dass sich die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch diese Substanzen wesentlich von der durch Atropin unterscheidet.

Versuch I (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Acetyltropin). *Rana esculenta*; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Contractionen in 1 Minute	Bemerkungen
10 h 42 m	44	
10 h 45 m	2 Tropfen Muscarin in die Nähe des Herzens gebracht.	
10 h 59 m	Stillstand complet.	
11 h 2 m	Subcutane Inj. von 0,003 g Acetyltropin hydrobromic.	
11 h 5 m	1	Es beginnen schwache Contractionen des Ventrikels.
11 h 7 m	2	
11 h 9 m	4	

1) Ladenburg, a. a. O.

2) Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Constitution. Berlin 1891.

Zeit	Zahl der Contractionen in 1 Minute	Bemerkungen
11 h 14 m	10	Ventrikel contrahirt sich schwach. Vorhöfe ruhig. Contraction etwas kräftiger. Diastole breit. Vorhöfe völlig unbetheiligt.
11 h 20 m	18	
11 h 25 m	21	
11 h 28 1/2 bis 30 m	Stillstand 1 1/2 Minuten lang wieder eingetreten.	
11 h 31 m	14	Ventrikelcontractionen kräftig. Vorhöfe völlig ruhig.
11 h 32 m	20	
11 h 43 m	28	
11 h 44 m	2 Tropfen 3 promille Atropinlösung in die Nähe des Herzens.	
11 h 46 m	34	Herz ist „klein“ geworden, die Contraction ausgiebiger, die Entleerung des Herzens vollständig. Die Vorhöfe schlagen mit. Versuch abgebrochen.
11 h 47 m	36	

Versuch II (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Acetyltropins).
Rana temporaria; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Contractionen in 1 Minute	Bemerkungen
12 h 15 m	46	2 Tropfen Muscarin in die Nähe des Herzens.
12 h 16 m		
12 h 20 m	Stillstand complet.	
12 h 25 m	Subcutane Inj. von 0,03 g Acetyltropin hydrobromic.	
12 h 27 m	2	Beginn schwacher Ventrikelcontractionen: in 15 Sec; dann wieder Stillstand bis in 15—20 Sec., dann folgt wieder Stillstand in 30 Sec., dann Stillstand von etwa 1 m.
12 h 28 m	3	
12 h 29 m	3	
12 h 30 m	5	
12 h 32 m	2	Herzcontractionen sind rhythmisch. Ventrikelcontractionen ziemlich kräftig, die Vorhöfe noch ruhig.
12 h 34 m	4	
12 h 36 m	19	
12 h 40 m	22	
12 h 45 m	24	Auch die Vorhöfe contrahiren sich. Kräftige Systole, aber Diastole von Muscarincharakter.
12 h 50 m	24	
12 h 52 m	Subcutane Inj. von 0,003 Atropin.	Sehr kräftige Systole und normale Diastole.
12 h 55 m	40	

Ganz wie das Essigsäure-Tropin verhalten sich Bernsteinsäure- und Hippursäure-Tropin. Es sind zur Aufhebung des Muscarinstillstandes im Vergleich zum Atropin sehr hohe Gaben nothwendig (etwa die 1000fache Gabe des Atropin). Aber auch abgesehen von diesem rein quantitativen Unterschiede machen die Erscheinungen bei der Aufhebung einen wesentlich anderen Eindruck. Denn während

auch nach kleinsten Atropingaben (z. B. $\frac{1}{200}$ mg) den ersten Contractionen des Herzens bald schnellere Pulse folgen und die Herzthätigkeit nach einiger Zeit ihren normalen Typus wiedererhält wird durch die genannten Tropheine die Hemmung niemals vollständig überwunden, der Charakter der Muscarinwirkung bleibt vielmehr auch nach Aufhebung des Stillstandes durch die „Grösse“ des Herzens, seine ungenügende Entleerung und breite Diastole ausgeprägt. Die Schlagfolge des Herzens erreicht auch nicht ihren normalen Werth und eine kleine nachfolgende Atropingabe ruft stets noch Beschleunigung hervor. Fast immer erfolgt die Aufhebung des diastolischen Stillstandes sehr allmählich und häufig kann man dabei eine eigenthümliche „Gruppenbildung“ des Pulses beobachten, indem Anfangs 3—5 Ventrikelcontractionen innerhalb $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Minute erfolgen, zwischen diese Gruppen sich aber wieder diastolische Stillstände von $\frac{1}{2}$ bis 1 Minute Dauer zwischenschieben (s. Versuch II); oft tritt auch nach minutenlangem, ziemlich frequentem Schlagen des Ventrikels unvermittelt ein länger dauernder diastolischer Stillstand wieder ein. Die Vorhöfe betheiligen sich an den Pulsen stets erst nach längerer Zeit, ja oft erst, wenn der Ventrikel bereits 20—25 Contractionen in der Minute ausführt. Vor Allem aber muss betont werden, dass auch nach Mitbetheiligung der Vorhöfe die Herzthätigkeit das normale Bild nicht wieder gewinnt, das nach gewisser Zeit auch kleinste Atropingaben herbeiführen.

Das Lactyltropin weicht von dem geschilderten Verhalten insofern ab, als nach grossen Gaben von 2—5 cg die Erscheinungen der Aufhebung mehr denen nach Atropin gleichen und die Aufhebung eine vollständige werden kann. Bei den anderen Tropheinen wurde Aehnliches nur bei Hippuryltropin beobachtet, wenn dasselbe in 2 proc. Lösung in die Nähe des Herzens geträufelt wurde, nicht aber nach subcutaner Injection. Kleinere Gaben Lactyltropin verhalten sich wie Acetyltropin.

Versuch III (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Lactyltropin).
Rana temporaria; Herz freigelegt.

Zeit	Herzcontractionen in 1 Minute	Bemerkungen
11 h 30 m	50	
11 h 32 m	2 Tropf. Muscarin in die Nähe der Herzens.	
11 h 40 m	Stillstand complet.	
11 h 45 m	Subcutane Inj. von 0,005 g Lactyltropin nitric.	

Zeit	Herzcontractionen in 1 Minute	Bemerkungen
11 h 47—53 m	1—4	3—4 Contractionen in 15 Sec., dazwischen diastolische Stillstände von $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ m.
11 h 54 m	11	Vorhöfe schlagen ganz schwach mit. Systole kräftiger, Diastole muscarinartig.
11 h 56 m	12	
12 h 15 m	15	
12 h 30 m	14	
12 h 31 m	Subcutane Inj. von 0,002 Atropin sulph.	Systole ungemein kräftig. Diastole normal.
12 h 40 m	44	

Versuch IV. (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Lactyltropin in grosser Gabe).

Zeit	Herzcontractionen in 1 Minute	Bemerkungen
12 h 25 m	40	Vorhöfe schlagen schwach mit. Kräftige Pulse. Versuch abgebrochen.
12 h 28 m	Herz durch 1 Tropf. Muscarin zum Still- stand gebracht.	
12 h 32 m	Subcutane Injection von 0,02 Lactyltropin nitric.	
12 h 33 m	4	
12 h 34 m	26	
12 h 35 m	29	
12 h 40 m	26	
12 h 43 m	3 Tropfen 1 pro mille Atropin auf das Herz.	
12 h 45 m	32	

Mit der geschilderten Unvollständigkeit der Aufhebung steht die Thatsache im Einklang, dass auch nach grossen Gaben dieser Tropeine die Vagusreizung nicht vollkommen unwirksam wird. Ebenso bleibt auch nach längerer Einwirkung sehr grosser Gaben das Muscarin wirksam und vermag bedeutende Verlangsamung der Schlagfolge mit lang andauernden Diastolen, wenn auch nicht mehr Stillstand herbeizuführen.

Versuch V (Wirkung des Muscarin nach Acetyltropin). Rana esculenta; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcon- tractionen in 1 Min.	Bemerkungen
11 h 21 m	46	Systole deutlich verlängert, Diastole sehr kurz. Systole lang. Herzspitze bleibt auch in der Diastole contrahirt.
11 h 22 m	Subcutane Inj. von 0,05 Acetyltropin.	
11 h 24 m	48	
11 h 28 m	46	
11 h 35 m	42	

Zeit	Zahl der Herzcon- tractionen in 1 Min.	Bemerkungen
11 h 45 m	42	
11 h 46 m	2 Tropfen Muscarin auf das Herz.	
11 h 47 m	34	Diastole wird breit.
11 h 53 m	26	Systole sehr kräftig, Diastole muscarinartig.
12 h — m	12	Vorhöfe bleiben in diastolischem Stillstand.
12 h 15 m	8	Completer Stillstand tritt auch in der Folge nicht ein.

Versuch VI (Wirkung von Muscarin nach Lactyltropin). *Rana temporaria*; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcon- tractionen in 1 Min.	Bemerkungen
12 h 5 m	44	
12 h 6 m	Subcutane Inj. von 0,025 Lactyltropin.	
12 h 9 m	48	
12 h 12 m	46	Systole sehr energisch, deutlich verlängert.
12 h 20 m	44	Herzspitze wird nicht ganz diastolisch.
12 h 35 m	42	
12 h 36 m	2 Tropf. Muscarin in die Nähe des Herzens.	
12 h 38 m	12	Kräftige Systole und lange Diastole.
12 h 42 m	6	Vorhöfe stehen still. Diastolisch.
12 h 50 m	1 Tropf. Atropin 1 pro mille auf das Herz.	
12 h 55 m	40	Versuch beendet.

Es entsteht die Frage, welche Deutung den geschilderten Erscheinungen zu geben ist; ob die genannten Tropeine dem Atropin analog und nur quantitativ von ihm verschieden auf das Froshherz einwirken oder ob sie sich vielmehr einer Reihe anderer Substanzen anschliessen, die den Muscarinstillstand in indirecter Weise beeinflussen. In der That gleicht die Aufhebung des Stillstandes weit mehr der Wirkung von Physostigmin oder Campher auf das muscarinisirte Froshherz, als jenen des Atropins und das Verhalten der Tropeine dem Muscarin und Vagusreize gegenüber liesse sich auch durch die Annahme erklären, dass ihre Wirkung nicht die Hemmungsapparate selbst, sondern andere nervöse Elemente im Herzen oder den Herzmuskel selbst betrifft. Um der Frage näher zu treten, musste untersucht werden, ob sich in der Beeinflussung des nicht muscarinisirten Froshherzens Anhaltspunkte für eine solche, auf andere als die Hemmungsapparate im Herzen gerichtete Wirkung ergeben.

Die untersuchten Tropeine rufen in Gaben von 1—2 cg nach einer inconstanten vorübergehenden Beschleunigung des Herzschlages

eine Verlangsamung der Herzaction hervor; neben dieser geringen Abnahme der Pulszahl macht sich aber eine deutliche Verlängerung und Verstärkung der Systole geltend, die insbesondere bei Acetyl- und Lactyltropin sehr ausgesprochen ist (vgl. Versuch V u. VI). Insbesondere an *Rana temporaria* bemerkt man, dass die Contraction energischer wird und der Ventrikel länger in Systole verharret, als vor der Einwirkung des Giftes. Die Wirkung bleibt lange Zeit bestehen und nur nach sehr grossen Gaben wird die Anfangs energische Contraction in der Folge allmählich kraftloser. Vorübergehend tritt ferner nach grösseren Gaben ein der sogenannten Herzperistaltik ähnlicher Zustand ein, indem einzelne Theile des Ventrikels in der Systole sich nicht entleeren und als Höcker vorgewölbt bleiben, während die Herzspitze in der Diastole etwas contrahirt bleibt. Niemals aber kommt es zu einem systolischen Stillstand, vielmehr wird die lang dauernde Systole allmählich unvollständiger und nach stundenlanger Beobachtung sieht man das Herz in Lähmung übergehen.

Die geschilderte Veränderung der Herzthätigkeit kann am einfachsten durch eine Fühlhebelvorrichtung, wie sie Kaiser¹⁾ beschrieben hat, graphisch dargestellt und die Verlängerung der systolischen Phase an der Curve gemessen werden. Ein derartiger Fühlhebel schreibt, auf die Ventrikelbasis aufgesetzt, ohne die Herzthätigkeit wesentlich zu verändern, eine Curve, die von Kaiser ausführlich discutirt ist und an der sich Beginn und Ende der einzelnen Herzphasen deutlich ausprägen, so dass durch Ordinaten der betreffenden Curvenpunkte bei gleichzeitiger Registrirung von $\frac{1}{3}$ Secunden mittelst des Jaquet'schen Chronoskops die Dauer von Systole und Diastole in bequemer Weise gemessen werden kann. Die beigegebenen 3 Figuren zeigen Curvenabschnitte aus dem folgenden Versuche; in I sind die normalen Herzbewegungen registrirt, in II ihre Veränderung 15 Minuten nach Injection von Acetyltropin, in III 30 Minuten nach derselben. In ähnlicher Weise lässt sich die Veränderung der Herzthätigkeit mittelst der Engelmann'schen Suspensionsmethode registriren und Herr Cand. med. Schiller wird über solche Versuche nächstens berichten.

Versuch VII (Wirkung von Acetyltropin auf die einzelnen Phasen der Herzthätigkeit). *Rana temporaria* schwach curarisirt; Herz freigelegt und mit dem Kaiser'schen Fühlhebel armirt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen pro 1 Min.	Dauer von Systole und Diastole in $\frac{1}{10}$ Sec.	
10 h 15 m	50	Systole 6	Diastole 5.
10 h 20 m	49	Systole 6	Diastole 5.

1) Zeitschr. f. Biologie. 1893. S. 203.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen pro 1 Min.	Dauer von Systole und Diastole in $\frac{1}{10}$ Sec.	
10 h 22 m	Subeutane Inj. von 0,03 Acetyltropin.		
10 h 37 m	44	Systole 8	Diastole 4.
10 h 45 m	42	Systole 8	Diastole 4.
11 h 2 m	42	Systole 9	Diastole 4.

Curve 1. (Normal.)

Curve 2. 15 Min. nach Acetyltropin.

Curve 3. 30 Min. nach Acetyltropin.

Auch am Williams'schen Froschherzapparate ist die Verlängerung der Systole kenntlich. Hier spricht sich aber mit der Verlangsamung der Pulse auch die Verstärkung der einzelnen Contractionen durch ein Höherwerden der Pulse und eine entsprechende Vergrößerung des Pulsvolums, sowie durch geringes Ansteigen des mittleren Druckes aus. Die absolute Kraft des Herzens bleibt dabei unverändert.

Versuch VIII (Wirkung von Lactyltropin am Williams'schen Apparate).

Zeit	Zahl d. Pulse pro Minute	30 Pulse fördern Blut in cem	Mittl. Druck in mm Hg	Pulshöhe in cm	Absol. Kraft in mm Hg
11 h 55 m	56	3,7	10	3	—
12 h — m	59	3,5	10	3	44
12 h 10 m	57	3,9	10,5	3,5	—
12 h 12 m	zu 20 cem Blut (Aussenflüssigkeit) 0,04 Lactyltropin zugesetzt.				
12 h 16 m	52	4,8	11	4	—
12 h 20 m	50	5,0	12	4,5	—
12 h 40 m	50	5,4	13	5,5	—
12 h 55 m	48	5,4	14	5,5	44
3 h — m	38	5,2	12	4	40

Die Tropeine, insbesondere Acetyl- und Lactyltropin beeinflussen demnach die Thätigkeit des Froschherzens durch Verlängerung und

Verstärkung der systolischen Contraction, sie steigern die Neigung des Ventrikels in Systole zu verharren. Diese Wirkung erinnert am meisten an das erste Stadium der Digitalinwirkung, für welches dieses Symptom besonders von Dreser¹⁾ hervorgehoben wurde. Am besten lässt sich die Veränderung in dem Verhältniss der einzelnen Herzphasen beobachten und mittelst des Fühlhebels oder der Engelmänn'schen Suspensionsmethode registriren nach kleinsten Helleboreingaben, nach denen der systolische Stillstand erst nach längerer Zeit ($\frac{1}{2}$ —1 Stunde) eintritt.

Kehren wir nun zu dem Ausgangspunkte dieser Untersuchung zurück, so muss die Frage aufgeworfen werden, ob die geschilderte Beeinflussung der Herzthätigkeit geeignet erscheint, die Aufhebung des Muscarinstillstands durch die Substanzen zu erklären? Schon Böhm²⁾ hat die Angabe gemacht, dass Digitalin den Muscarinstillstand aufhebt. In welcher Weise aber jene kleinsten Helleboreingaben, die erst nach längerer Zeit systolischen Stillstand herbeiführen, den Muscarinstillstand beeinflussen, mag das folgende Versuchsbeispiel illustriren.

Versuch IX (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch 0,0005 Helleborein). *Rana esculenta*; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in 1 Min.	Bemerkungen
11 h 40 m	50	
11 h 43 m	Stillstand nach 2 Tr. Muscarin complet.	
11 h 45 m	Subcutane Inj. von 0,0005 Helleborein.	
11 h 48 m	2	Beginn von Ventrikelcontractionen:
11 h 49 m	5	In 30 Sec.; dann Stillstand von etwa $\frac{1}{2}$ Minute.
11 h 50 m	4	In 20 Sec.; dann wieder Stillstand.
11 h 51 m	5	Ventrikelcontractionen kräftiger, rhythmisch; Vorhöfe sind ruhig.
11 h 52 m	20	
11 h 53 m	24	
11 h 55 m	20	Vorhöfe schlagen ganz schwach mit.
11 h 56 m	8	In 40 Sec.; dann Stillstand von $\frac{1}{2}$ Minute.
11 h 58 m	12	
12 h 5 m	24	Systole sehr kräftig; Diastole gross.
12 h 12 m	24	Diastole noch muscarinartig.
12 h 15 m	2 Tropf. Atropin in die Nähe des Herzens.	
12 h 22 m	42	Normale Herzthätigkeit; Systole sehr kräftig.
12 h 35 m	8	Beginn der Peristaltik.
12 h 42 m	Uebergang in systolischen Stillstand.	

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 221.

2) Pflüger's Archiv. Bd. V. S. 162.

Der Versuch zeigt, dass auch kleinste Helleboreingaben den Muscarinstillstand aufheben und ziemlich frequente, kräftige Ventrikelcontractionen anregen, bevor das Herz durch die typische Digitaliswirkung in systolischen Stillstand übergeht. Die Aufhebung ist aber eine unvollständige, der Charakter der Muscarinwirkung spricht sich auch nach der Aufhebung in der Schlagfolge des Herzens aus und erst eine geringe Gabe Atropin führt zu normaler Frequenz und normalem Typus der Herzthätigkeit. Die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch kleinste Helleboreingaben bietet somit die grösste Aehnlichkeit mit jener durch Tropeine, wenn auch der weitere Verlauf der Vergiftung durch den systolischen Stillstand nach Helleborein einen so durchgreifenden Unterschied zeigt. Auch diese Aufhebung ist charakterisirt durch ihre Unvollständigkeit; ja auch jenes eigenthümliche Symptom der „Gruppenbildung“ der Ventrikelpulse und die diastolischen Stillstände, die häufig die Aufhebung unterbrechen, findet sich nach Helleborein wieder. Andererseits hat Kaiser¹⁾ gezeigt, dass auch nach grösseren Helleboreingaben und unmittelbar vor dem systolischen Stillstande Muscarin und Vagusreiz ihre Wirksamkeit nicht eingebüsst haben.

Erinnert somit die Wirkung einzelner Tropeine auf das Froschherz an das erste Stadium der Digitaliswirkung, so heben andererseits kleinste Helleboreingaben in diesem ersten Stadium den Muscarinstillstand in sehr ähnlicher Weise auf und es liegt der Schluss nahe, dass es sich auch bei den Tropeinen nicht um eine atropinartige Lähmung der Hemmungsapparate, sondern um Beeinflussung anderer Theile des Herzens handelt. Freilich die Annahme, dass neben der nachweisbaren Reizwirkung auf das Herz ihnen noch eine atropinartige Wirkung zukomme, die nur qualitativ so gering ist, dass sie sich am nicht-muscarinisirten Herzen nicht nachweisen liesse, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Doch genügt die nachgewiesene Reizwirkung auf das Herz zur Erklärung aller Erscheinungen.

Die Annahme einer nur quantitativ weit geringeren Atropinwirkung wird vor Allem durch die Abstammung der Substanzen von dem Tropin nahegelegt, dem schon selbst die Wirkung auf die Vagusenden zukommen sollte. Es musste deshalb auf die Wirkung der Muttersubstanz näher eingegangen werden.

Wie schon erwähnt, wirkt das Tropin auch in Substanz in's Auge gebracht, nicht mydriatisch. Nach den älteren Untersuchungen Buchheims, Hellmanns u. A. sollte es aber auf die Vagusenden im Sinne des Atropins, wenn auch weit schwächer einwirken. In

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXX. S. 393.

diesem Verhalten läge ein auffallender Gegensatz; denn die Uebereinstimmung in den Innervationsverhältnissen der Pupille und des Froschherzens ist eine so weitgehende und bedingt den Parallelismus der Wirkung auf die beiden Organe in einer so zahlreichen Reihe von Giften, dass das isolirte Auftreten der einen Wirkung ohne die andere befremden muss. Mit Rücksicht auf die Beobachtungen an den Tropicinen musste deshalb die Frage nach der Wirkung des Tropins auf das muscarinisirte Froschherz neu aufgenommen werden.

Versuch X (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Tropicin). *Rana esculenta*; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in 1 Min.	Bemerkungen
6 h 32 m	50	
6 h 35 m	Stillstand nach 3 Tr. Muscarin complet.	
6 h 38 m	Subcutane Inj. von 0,015 Tropicin sulfur.	
6 h 40 m	3	Contractionen des Ventrikels in 30 Sec., dann Stillstand.
6 h 41 m	3	Ventrikelcontractionen in 25 Sec.; Stillstand.
6 h 42 m	5	4 in 15 Sec.; dann Stillstand von $\frac{1}{2}$ Minute.
6 h 46 m	11	
6 h 47 m	0	Stillstand von über 1 Minute.
6 h 49 m	20	Vorhöfe noch in Ruhe.
6 h 53 m	24	Systole kräftig, Diastole sehr gross.
6 h 58 m	27	Vorhöfe schlagen schwach mit.
7 h 20 m	28	
7 h 21 m	Subcutane Inj. von 0,001 Atropin sulf.	
7 h 30 m	40	Normale Herzthätigkeit.

Versuch XI. (Wirkung von Muscarin nach Tropicin). *Rana temporaria*; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in 1. Min.	Bemerkungen
11 h 17 m	44	
11 h 19 m	Subcutane Inj. von 0,03 Tropicin sulfur.	
11 h 22 m	48	
11 h 26 m	40	
11 h 40 m	38	Systole deutlich verlängert; Diastole kurz.
11 h 50 m	37	
11 h 52 m	2 Tr. Muscarin in die Nähe des Herzens.	
12 h 4 m	16	Deutlicher Muscarinecharacter.
12 h 8 m	14	Systole kräftig; Diastole lang.
12 h 9 m	Wenige Tropf. Atrop. 1 promille auf d. Herz.	
12 h 12 m	36	Systole verlängert; Diastole kurz. Versuch abgebrochen.

Die Versuche zeigen, dass die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Tropin von der durch kleinste Atropingaben verschieden und in sehr ähnlicher Weise erfolgt, wie etwa durch Acetyltropin. Es sind im Vergleiche zum Atropin sehr grosse Gaben (3—5 mg) dazu nothwendig, die Aufhebung erfolgt allmählich unter „Gruppenbildung“ der Ventrikelcontractionen und bleibt eine unvollständige; öfters tritt nach erfolgter Aufhebung vorübergehend wieder diastolischer Stillstand ein und erst eine nachträgliche Atropingabe stellt den normalen Typus der Herzthätigkeit wieder her. Hingegen wird auch nach sehr grossen Troppingaben Muscarin nicht ganz unwirksam. Da Tropin ferner in ähnlicher Weise, — wenn auch vielleicht nicht so ausgeprägt, — wie z. B. Acetyltropin die systolische Phase des Herzens verlängert und verstärkt, sowie am Williams'schen Apparate eine Erhöhung der Pulse und Vergrösserung des Pulsvolums hervorruft, so wird man es als Reizmittel für das Herz ansprechen müssen und annehmen dürfen, dass auch Tropin nicht auf die Vagusendigungen wirkt, sondern durch einen Reiz auf andere Elemente des Herzens den Muscarinstillstand aufhebt.

Durch diese Deutung der Tropinwirkung wird es verständlich, dass zwar alle untersuchten Tropheine den Muscarinstillstand beeinflussen, aber nur bei wenigen der Ester eine Lähmung der Hemmungsapparate nachweisbar ist; die Reizwirkung auf das Herz käme eben der ganzen Gruppe zu, die Atropinwirkung aber nur einzelnen Abkömmlingen des Tropin. Es verschwindet ferner durch die gegebene Deutung der Erscheinungen der erwähnte Gegensatz zwischen der Unwirksamkeit des Tropin auf die Pupille und der Herzwirkung der Substanz.

Dass dem Tropin und seinen Estern eine stimulirende Wirkung auf das Froeschherz zukommt, lässt sich am besten unter pathologischen Verhältnissen erweisen. Das unter dem Einfluss einer muskellähmenden Substanz, z. B. des Kupfers langsam und kraftlos schlagende Froeschherz wird so durch Tropin oder Acetyl- und Lactyltropin zu kräftigeren Systolen angeregt. Am Williams'schen Froeschherzapparate kann in ähnlichen Versuchen, wie sie Harnack mit Physostigmin angestellt hat, erwiesen werden, dass der durch Kupfer hervorgerufene Stillstand des Froeschherzens durch Tropin für kurze Zeit aufgehoben wird. Setzt man nämlich zur Blutkochsalzmischung, die das Froeschherz durchströmt, so lange kleine Gaben von weinsaurem Kupferoxydnatron hinzu, bis die Herzthätigkeit kein Blut

mehr in den künstlichen Kreislauf fördert, keine Pulse mehr geschrieben werden und auch an dem Plethysmographen, in welchem das Herz arbeitet, nur mehr Ausschläge von wenigen Zehntel cm wahrgenommen werden, bis das Herz also fast völlig stillsteht, und lässt nun rasch Blutmischung mit einem Zusatz von 0,02 Tropin hindurchfliessen, so setzt das Herz nach wenigen Minuten mit neuen Pulsen ein, es wird wieder Blut in den künstlichen Kreislauf gefördert, Pulse geschrieben und sogar recht kräftige Systolen ausgeführt, bis das Herz durch die Muskelwirkung des Kupfers mechanisch unerregbar wird und endgiltig zum Stillstand kommt.

Versuch XII (Kupfer und Tropin am Williams'schen Apparate).

Zeit	Zahl der Pulse pro Min.	Pulsvolumen (plethysmographisch) in cm	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulshöhe in mm	Bemerkungen
5 h 30 m	38	2,6	12,5	4,0	Weinsaures Kupferoxydnatron dem Innenblut zugesetzt (3 mg CuO).
5 h 32 m	—	—	—	—	
5 h 35 m	26	2,7	9,5	4,0	Peristaltik. Wieder regelmässig. Nochmals Kupferoxydnatron (3 mg CuO).
5 h 39 m	20	2,4	8,0	—	
5 h 48 m	20	2,6	9,0	3,5	
5 h 50 m	—	—	—	—	
5 h 52 m	12	1,5	7,0	2,0	0,03 Tropin zur Innenflüssigkeit.
5 h 53 m	—	0,5—0,6	5,0	0	
5 h 53 m	—	—	—	—	
5 h 56 m	16	1,6—1,8	8,0	2,5	
6 h — m	15	1,8—2,0	8,0	2,0	
6 h 3 m	15	1,2	6,5	1,5	
6 h 5 m	—	0,3—0,4	5,0	1,0	
6 h 8 m	—	—	—	—	

Stillstand complet. Herz mechanisch unerregbar.

Wir haben uns nun der Frage zuzuwenden, auf welche Apparate im Herzen die erregende Wirkung des Tropins und der Tropheine gerichtet ist, ob auf nervöse Elemente oder auf den Herzmuskel selbst. Die Pharmakologie wird ja gewiss bis auf weiteres an der älteren Lehre von der motorischen Natur der intracardialen Ganglien festzuhalten haben, da bisher keine Möglichkeit angedeutet erscheint von dem Boden einer rein musculären Theorie der Herzbewegung aus die so ungemein complicirten Erscheinungen der Herzpharmakologie dem Verständniss näher zu bringen. Bei den Tropheinen erscheint von vornherein die Beeinflussung nervöser Elemente wahrscheinlicher, da sich bei ihnen im Gegensatze, z. B. zu dem Physostigmin eine Wirkung auf den Skeletmuskel nicht nachweisen lässt. Auch das beschriebene Symptom der „Gruppenbildung“

der Pulse bei der Aufhebung des Muscarinstillstands scheint mehr für eine nervöse Wirkung zu sprechen. Weitere Anhaltspunkte dafür ergeben sich aber aus dem antagonistischen Verhalten der Substanzen gegenüber muskellähmenden und andererseits gegenüber unzweifelhaft ganglienlähmenden Giften. In der Beeinflussung dieser pathologischen Zustände am Herzen macht sich nämlich ein Unterschied geltend, durch welchen gestützt auf Harnack's Untersuchungen auf diesem Gebiete eine nähere Analyse möglich wird.

Das nach Injection eines muskellähmenden Giftes, z. B. einer neutralen Kupferlösung langsam und kraftlos schlagende Herz contrahirt sich nach einigen Centigrammen Tropin energischer. Demgemäss wird in dem angeführten Versuche am Williams'schen Apparate auch der Kupferstillstand des Herzens durch Tropin oder Tropeine behoben. Bei herabgesetzter Erregbarkeit des Herzmuskels behalten also die Substanzen ihre charakteristische Eigenschaft die Systole zu verstärken bei. Anders aber, wenn die Erregbarkeit der motorischen Herzganglien durch das Gift herabgesetzt ist! Sind, wie bei Chloralhydrat, die Ganglien der erste Angriffspunkt des Giftes, so bleiben die Tropeine ohne Wirkung auf Frequenz und Stärke des Herzschlags und es erfolgt Stillstand, obgleich der Ventrikel mechanisch noch sehr gut erregbar sein kann.

Versuch XIII (Chloralhydrat und Acetyltropin). *Rana temporaria*;
Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herz- contractionen	Bemerkungen
11 h 20 m	44	
11 h 22 m	0,08 Chloralhydrat subcutan.	
11 h 40 m	10	Systole kräftig; lange diastolische Pause.
11 h 45 m	8	Vorhöfe arbeiten kräftig, Ventrikel schlechter.
11 h 46 m	Subeutane Inj. von 0,01 Acetyltropin.	
11 h 50 m	6	
12 h — m	Diastolischer Stillstand des Herzens, obgleich der Ventrikel noch mechanisch reizbar.	

Wenn die Erregbarkeit der motorischen Herzganglien unter ein gewisses Niveau gesunken ist, so bleibt Tropin demnach ohne Wirkung, auch wenn die Erregbarkeit des Herzmuskels noch erhalten ist. Substanzen aber, welche einen Reiz auf den Herzmuskel ausüben, sind unter den gleichen Verhältnissen im Stande den diastolischen Stillstand mit Sicherheit aufzuheben, wie es Harnack und Witkowski¹⁾ für das Physostigmin dargethan haben. Es wird da-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. V. S. 401.

durch wahrscheinlich, dass die erregende Wirkung der Tropheine an denselben Apparaten angreift, welche durch Chloralhydrat gelähmt werden, an den motorischen Herzganglien.

Dafür sprechen ferner Versuche, die ich nach der von Harnack in seinen bekannten Physostigminversuchen zuerst angewandten Anordnung anstellte. Hat man nämlich den Muscarinstillstand durch Tropin oder Tropheine aufgehoben, so kann man ihn durch Injection einer genügenden Gabe Chloralhydrat wieder eintreten sehen; der Herzmuskel bleibt dabei erregbar und Atropin ruft neuerdings Pulse hervor. Niemals aber konnte ich den Wiedereintritt des Muscarinstillstandes nach Injection muskellähmender Gifte, z. B. durch Kupfer beobachten; vielmehr werden hierdurch nur die Herzbewegungen kraftloser, bis endlich nach längerer Zeit Stillstand in Mittelstellung eintritt.

Versuch XIV (Muscarin-Tropin-Chloralhydrat). *Rana temporaria*;
Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Contractionen pro 1 Min.	Bemerkungen
4 h 16 m	42	
4 h 21 m	Stillstand nach 2 Tr. Muscarin complet.	
4 h 23 m	Subcutane Inj. von 0,02 Tropin sulfur.	
4 h 30 m	14	
4 h 45 m	24	
4 h 50 m	20	
4 h 55 m	24	
4 h 56 m	Subcutane Inj. von 0,1 Chloralhydrat.	
5 h 5 m	20	
5 h 10 m	16	Systole noch kräftig.
5 h 15 m	12	Vorhöfe stehen still.
5 h 25 m	8	Systole kraftlos.
5 h 30 m	4	
5 h 40 m	Völliger, diastolischer Stillstand 3½ Min. lang.	Herz mechanisch erregbar.
5 h 41 m	2 Tropf. Atrop. 1 pro mille auf das Herz.	
5 h 43 m	30	Vorhöfe arbeiten mit.

Versuch XV (Muscarin-Tropin-Kupfer). *Rana temporaria*;
Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzeontractionen.	Bemerkungen
10 h 17 m	44	
10 h 24 m	Fast voll. Stillstand nach 3 Tr. Muscarin.	

Zeit	Zahl der Herzcontractionen	Bemerkungen
10 h 27 m	Subcutane Inj. von 0,02 Tropin sulfur.	
10 h 30 m	10	
10 h 35 m	28	Nur Ventrikel; Vorhöfe sind noch in Ruhe.
10 h 40 m	26	Kräftige Ventrikelcontractionen; Vorhöfe still.
10 h 42 m	Subcutane Inj. von 5 mg CuO als weinsaures Kupferoxydnatron.	
10 h 50 m	26	Vorhöfe arbeiten schwach mit.
10 h 55 m	26	Systole ist weit weniger energisch.
11 h 5 m	28	Kraftlose Contractionen.
11 h 20 m	32	Ebenso.
11 h 30 m	Subcutane Inj. von 8 mg CuO als weinsaures Kupferoxydnatron.	
12 h — m	32	Lähmung des Herzens deutlich.
12 h 5 m	12	Ventrikelcontractionen bei gleichzeitig 32 Contractionen der Vorhöfe.
12 h 8 m	13 peristalt. Contractionen.	
12 h 9 m	2 Tr. Atropin 1 pro mille auf das Herz.	
12 h 12 m	16	Auch eine Ventrikelcontraction, 2 Vorhofcontractionen.

Die am Froschherzen beobachteten Wirkungen lassen sich demnach wie folgt zusammenfassen:

1. Tropin und eine Anzahl seiner Ester heben den Muscarinstillstand nur unvollständig auf.

2. Tropin und Tropeine sind Reizmittel für das Herz. Sie steigern die Neigung des Ventrikels, in Systole zu verharren und regen das durch Kupfer gelähmte Herz zu energischeren Contractionen an. Eine nähere Analyse dieser Wirkung führt zu der Deutung, dass es sich um Steigerung der Erregbarkeit der motorischen Herzganglien handelt.

3. Die unvollständige Aufhebung des Muscarinstillstands durch Tropin und einzelne Tropeine (Acetyltropin, Succinyltropin) kann durch die Reizwirkung auf das Herz erklärt werden; die Annahme einer atropinartigen Lähmung der Hemmungsapparate erscheint nicht nothwendig. Andere Tropeine (Lactyltropin) stehen in der Mitte zwischen den erwähnten und dem Atropin, indem neben der gleichen Reizwirkung auf das Herz auch eine Lähmung der Hemmungsapparate nach grösseren Gaben nachweisbar wird. Nur diese letzteren besitzen auch mydriatische Wirkung.

Bekanntlich hat eine lebhafte Discussion darüber stattgefunden, ob dem Atropin erregende Wirkungen auf das Herz zukommen; jedenfalls treten dieselben aber erst nach ungemein viel höheren Gaben als jenen ein, die die Hemmungsapparate bereits völlig lähmen.¹⁾

1) Harnack und Hafemann, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVII.

*Wirkung des Tropins und der Tropeine auf den Kreislauf
des Warmblüters.*

Die Versuche über die Wirkung der Substanzen auf den Blutdruck und insbesondere über die Erregbarkeit des Vagus unter ihrem Einflusse wurden an Kaninchen und Katzen angestellt. Von den ersteren Versuchsthieren ist es bekannt, dass manche Individuen zu Versuchen über die Hemmungsapparate des Herzens wenig geeignet erscheinen, weil man öfters von vornherein beide Vagi nur schwach wirksam findet. Andreerseits kann wieder bei der Unempfindlichkeit des Kaninchens gegen Atropin die Wirkung des Giftes auf die Hemmungsapparate sehr flüchtig sein und die Erregbarkeit des Vagus nach Injection von $\frac{1}{2}$ —1 cg Atropin schon nach 10—20 Minuten wiederkehren, ja in einzelnen Fällen geht die Unzugänglichkeit der Hemmungsapparate dem Atropin gegenüber so weit, dass allmählich bis 2 cg Atropin sulf. in die Vene eingeführt werden müssen, bis die Reizbarkeit des Vagus erlischt. Es kann deshalb aus dem Wirksambleiben des Vagusreizes nach Einführung eines Giftes nicht ohne weiteres auf das Fehlen atropinartiger Eigenschaften geschlossen werden; vielmehr muss erst durch eine nachfolgende Atropininjection geprüft werden, wie leicht die Hemmungsapparate in dem betreffenden Versuche der lähmenden Wirkung zugänglich sind. Es wurden deshalb nur solche Versuche als negativ in Bezug auf eine lähmende Wirkung auf die Hemmungsapparate angesehen, in denen die Vagusreizung bei gleichem Rollenabstand wie vor Injection des Giftes auch 3—5 Minuten nach der Injection nach derselben die gleiche Pulsverlangsamung hervorrief, nach weiterer Einführung von $\frac{1}{2}$ —1 cg Atropin aber sich völlig wirkungslos zeigte. Das grösste Interesse beanspruchte vor allem die Wirkung des Tropins selbst auf die Hemmungsapparate des Warmblüters.

Versuch XVI (Tropin sulfuric.). Kaninchen von 1850 g Art. carotis
mit dem Manometer verbunden, Vagi angeschlossen.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
5 h 10 m	118	39	
5 h 12 m	80	—	Rechter Vagus durchschnitten.
5 h 15 m	120	40	
5 h 18 m	48	15	Rechter Vagus 10 Secunden bei Rollenabstand 25 cm gereizt.
5 h 25 m	120	40	
5 h 25 m bis	—	—	Injection von 0,05 Tropin sulfuric. in 2,5 cem in die Vena jugularis.
5 h 32 m			
5 h 33 m	130	42	

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
5 h 36 m	90	16	Rechter Vagus 10 Secunden gereizt; derselbe Rollenabstand.
5 h 40 m	130	36	
5 h 42 m	80	14	Rechter Vagus 10 Secunden gereizt; derselbe Rollenabstand.
5 h 45 m	132	38	
5 h 50 m	128	—	Injection von 0,005 Atropin sulfuric. in die Vena.
5 h 51 m	120	41	
5 h 54 m	122	40	Rechter Vagus 10 Secunden lang; derselbe Rollenabstand.
5 h 60 m	165	—	Tod durch Erstickung des Thieres; Blutdruck steigt bis 165.

Versuch XVII (Tropin). Kaninchen 1700 g. Art. carotis mit dem Manometer verbunden, Vagi angeschlungen, ohne Narkose.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
11 h 50 m	108	46	
11 h 51 m	32	18	Linker Vagus durchschnitten und 10 Secunden gereizt; Rollenabstand 25 cm.
11 h 54 m	100	42	
11 h 54 m bis	—	—	Einführung von 0,03 Tropin sulfur in die Vena jugularis.
11 h 58 m			
11 h 58 m	90	36	Dyspnoe.
11 h 59 m	50	18	Linker Vagus 10 Secunden gereizt; derselbe Rollenabstand.
12 h 4 m	98	36	Stärkere Dyspnoe.
12 h 5 m	48	15	Linker Vagus 10 Secunden gereizt; Rollenabstand der gleiche.
12 h 8 m bis	64	—	Abermals 0,03 Tropin in die Vena. Absinken des Druckes.
12 h 10 m			
12 h 15 m	36	14	Linker Vagus 10 Secunden gereizt; Rollenabstand 20 cm.
12 h 19 m	32	15	Ebenso.
12 h 20 m	—	—	Während der Injection von Atropin sinkt der Druck zur Abscisse.

Tropin beeinflusste somit in diesen und anderen analogen Versuchen die Reizbarkeit der Vagusendigungen in Gaben bis 6 cg nicht nachweisbar. Auch dieses Resultat des Warmblütersversuches scheint für die den Froschherzversuchen gegebene Deutung zu sprechen, wenn auch bei dem enormen Unterschied in der Empfindlichkeit — $\frac{1}{400}$ mgr Atropin sind im Stande, den Muscarinstillstand des Froschherzens aufzuheben, während Vagusreizung beim Kaninchen erst nach intravenöser Injection von 5 mgr unwirksam wird — Schlüsse vom Warmblütersversuch auf das Froschherz immer unsicher bleiben.

Bei den untersuchten Tropen ergaben die Blutdruckversuche, dass die Wirkung des Vagusreizes auf die Pulsfrequenz durch Acetyl-tropin und Succinyltropin nicht nachweisbar beeinflusst wird, während Hippuryltropin eine sehr geringe und rasch vorübergehende Herabsetzung der Vaguswirkung hervorruft. Lactyltropin wirkt wie am

Froschherzen in grossen Gaben atropinartig. Die Tropheine stehen demnach in ihrer Wirksamkeit auf die Hemmungsapparate im Herzen in derselben Reihenfolge, in der sie sich nach der mydriatischen Wirkung ordnen, da auch an der Pupille Acetyl- und Succinyltropin unwirksam blieben und Lactyltropin deutliche Atropinwirkung zeigte.

Einige Versuchsbeispiele mögen genügen.

Versuch XVIII (Succinyltropin). Kaninchen 1650 g, Art. carotis mit dem Manometer verbunden, Vagi angeschlungen, ohne Narkose.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 21 m	104	39	
4 h 22 m	63	14	Rechter Vagus 10 Secund. lang gereizt; Rollenabstand 25 cm.
4 h 24 m bis	—	—	0,04 Succinyltropin hydrobromic. in die Vene eingeführt.
4 h 32 m	—	—	Athmung hat ausgesetzt, künstl. Respiration eingeleitet.
4 h 41 m	90	36	
4 h 42 m	78	15	Rechter Vagus 10 Sec. gereizt; derselbe Rollenabstand.
4 h 44 m	94	36	Athmet wieder selbständig.
	84	15	Rechter Vagus 10 Sec. gereizt; der gleiche Rollenabstand.
4 h 47 m	90	39	
	70	15	Abermals rechter Vagus 10 Sekunden gereizt.
4 h 50 m bis	—	—	0,06 Succinyltropin in die Jugularis injicirt.
4 h 52 m	—	—	
4 h 53 m	85	42	Künstliche Respiration.
4 h 53 m	80	20	Reizung des rechten Vagus 10 Sec.; der gleiche Rollenabstand.
4 h 58 m	82	42	0,005 Atropin sulf. in die Vene.
5 h 2 m	80	42	Vagusreizung 10 Sec.; derselbe Rollenabstand.

Versuch XIX (Hippuryltropin). Kaninchen 1700 g, Art. carotis mit dem Manometer verbunden, Vagi angeschlungen, Urethannarkose.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 45 m	114	45	
4 h 50 m	60	13	Linker Vagus durchschnitten und 10 Sec. gereizt; Rollenabstand 25 Cm.
4 h 55 m bis	—	—	Injection von 0,05 Hippuryltropin hydrobromic. in die Jugularis.
4 h 58 m	—	—	
5 h — m	104	39	
	100	27	Linker Vagus 10 Sec. gereizt; Rollenabstand der gleiche.
5 h 4 m	115	40	
	90	16	Linker Vagus in gleicher Weise gereizt.
5 h 8 m	—	—	Injection von abermals 0,02 Hippuryltropin.
5 h 13 m	120	36	
	96	18	Vagusreizung 10 Sec.; Rollenabstand 20 cm.
5 h 15 m	100	39	Injection von 0,006 Atropin sulf. in die Vene.
5 h 25 m	102	42	Vagusreizung 10 Sec.; derselbe Rollenabstand.

Versuch XX (Lactyltropin). Kaninchen 1800 g, Art. carotis mit dem Manometer verbunden, Vagi angeschlungen.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 37 m	110 30	48 10	Rechter Vagus durchschnitten und 10 Sec. gereizt; Rollenabstand 15 cm.
4 h 40 m bis	—	—	Einführung von 0,1 Lactyltropin in die Vena jugularis.
4 h 46 m	—	—	
4 h 48 m	110	40	
4 h 50 m	108	40	
	108	40	Rechter Vagus 10 Sec. gereizt; Rollenabstand 15 cm.
4 h 55 m	110	40	Rechter Vagus 10 Sec. gereizt; Rollenabstand 12,5 cm.
5 h — m	—	—	Injection von Muscarin in die Vena jugularis setzt den Blutdruck herab bis
	40	15	derselbe hebt sich aber bald wieder auf.
5 h 6 m	80	32	Versuch abgebrochen.

In den angeführten Versuchen ist erwähnenswerth, dass auch bei jenen Tropéinen, nach denen die Wirksamkeit des Vagus auf die Pulsfrequenz vollständig erhalten bleibt, der Blutdruck durch die Vagusreizung nicht mehr in demselben Maasse absinkt, als vor Einführung des Giftes; bei der gleichen Pulsverlangsamung durch den Vagusreiz sinkt der Blutdruck während derselben kaum mehr ab oder wenigstens weit weniger tief, als vor der Application des Giftes. Es liegt nahe, diese Erscheinung mit der in den Froschversuchen beobachteten Herzwirkung der Substanzen in Beziehung zu bringen; denn es wäre denkbar, dass die Reizwirkung der Tropéine jener Abschwächung der Contractionen durch den Vagusreiz entgegenwirkte, die Ludwig und Coats ¹⁾ zuerst am Froschherzen nachwiesen und die erst vor Kurzem Cushny ²⁾ auch in dem mit der Vagusreizung identischem Bilde der Muscarinvergiftung hervorgehoben hat. Es wurde dann bei gleicher Verlangsamung der Pulse die Contractionsenergie des einzelnen Herzschlags eine grössere sein, als vor der Einführung des Giftes, und sich dadurch auch das geringere Absinken des Blutdrucks erklären.

Acetylthropin und Lactyltropin bewirken ferner auch am Säugethiere eine deutliche Abnahme der Pulsfrequenz; bei den Froschherzversuchen wurde schon auf dasselbe Symptom hingewiesen. Die Abnahme der Pulsfrequenz tritt an Kaninchen und Katzen schon nach kleinen Gaben auf und ist von einer Vergrösserung der Pulselevation begleitet. Da erst nach sehr grossen Gaben dieser Tropéine Symptome beginnender Herzhlähmung eintreten, so kann die Pulsverlang-

1) Arbeiten aus der physiolog. Anstalt zu Leipzig 1869.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 432.

samung keinesfalls auf eine Herabsetzung der Herzthätigkeit bezogen werden. Sie tritt auch an atropinisirten Thieren ein. Ueber ihre Ursache lässt sich Näheres nicht aussagen, doch darf darauf hingewiesen werden, dass die Tropeine dieses Symptom der Pulsverlangsamung mit einer Reihe anderer Reizmittel für das Herz gemeinsam haben, insbesondere mit Physostigmin und Campher. Vielleicht hängt die Abnahme der Pulsfrequenz und die Erhöhung der einzelnen Pulserhebungen mit einer der Wirkung am Froschherzen entsprechenden Veränderung der Herzcontraction zusammen. Eine Blutdrucksteigerung durch Beeinflussung der Herzthätigkeit lässt sich bei den Tropeinen nicht nachweisen. Nimmt man aber eine erhöhte Erregbarkeit motorischer Herzganglien als Ursache der beobachteten Erscheinungen an, so fehlt es an Analogien für die Beurtheilung, ob eine solche Veränderung überhaupt zu erwarten wäre.

Durch grössere Gaben Acetyltropin, das wie Eingangs erwähnt central erregend wirkt, tritt allerdings erhebliche Blutdrucksteigerung ein. Dieselbe dürfte aber auf Reizung vasomotorischer Centren und nicht auf die Herzwirkung der Substanz zu beziehen sein, da sie am chloralisirten Thiere nicht zu beobachten war. An einer curarisirten und künstlich respirirten Katze trat so eine Anfangs anfallsweise Erhöhung des Blutdrucks bis 230 mm Hg auf und hielt sich dann stundenlang auf dieser Höhe. Auch eine erregende Wirkung auf das Respirationscentrum kommt dem Acetyltropin zu und es könnte daran gedacht werden, das Atropin in seiner Anwendung als Erregungsmittel durch Acetyltropin zu ersetzen, dem die störenden Nebenwirkungen auf Pupille und Secretionen fehlen.

Die Abnahme der Pulsfrequenz bei gleichzeitiger Zunahme der Pulshöhe nach Substanzen, die wenigstens am Froschherzen als Erregungsmittel für das Herz angesprochen werden müssen, legten den Gedanken an therapeutische Versuche am Menschen nahe. Herr Prof. Vierordt hatte die Freundlichkeit, dieselben mit dem ungiftigsten der Tropeine, mit Lactyltropin ausführen zu lassen. Es ergab sich dabei, dass Gaben von etwa 0,01 Lactyltropin auch am Menschen deutliche Verlangsamung und Verstärkung des Pulses hervorriefen; da aber an Herzkranken öfters auch Arrhythmie des Pulses eintrat, so musste von weiteren Versuchen Abstand genommen werden.

Es wurden weiter auch einige Versuche über den Einfluss der untersuchten Substanzen auf die Secretionen angestellt. Um mich hierüber in einfacher Weise zu orientiren, rief ich an Kaninchen, die in geeigneter Weise in Seitenlage gefesselt waren, so dass der secernirte Speichel ohne Verlust abfliessen musste, durch Pilocarpin Speichel-

fluss hervor und suchte den Ablauf der durch Pilocarpin hervorgerufenen Hypersecretion durch intravenöse Injection der Tropeine zu beeinflussen. Es zeigte sich, dass von den untersuchten Substanzen höchstens das Lactyltropin in grösseren Gaben im Stande war den durch Pilocarpin erzeugten Speichelfluss zu hemmen, während kleine Atropingaben denselben stets aufheben. Das Lactyltropin schliesst sich demnach auch in seiner Wirkung auf die Secretionen dem Atropin an, während sich eine solche Wirkung bei den übrigen untersuchten Substanzen nicht nachweisen lässt.

Bei einem Vergleiche der peripheren Wirkungen der untersuchten Tropeine fällt der Parallelismus dieser Symptome insbesondere in der Beeinflussung der Pupille und der Vagusendigungen im Herzen auf. Acetyltropin und Succinyltropin sind wie auch das Tropin selbst ohne Wirkung auf die Pupillenweite; sie lassen auch die Hemmungsapparate im Herzen unbeeinflusst. Lactyltropin dagegen, bei dem sich nach grösseren Gaben eine Lähmung der Vagusendigungen nachweisen lässt, ruft in concentrirterer Lösung auch am Auge Mydriasis hervor und bei dem gleichfalls schwach mydriatischen Hippuryltropin ist die Wirkung auf die Vagusendigungen beim Säugethier mindestens angedeutet. Auch dem Homatropin muss nach den Untersuchungen von Bertheau¹⁾ vaguslähmende Wirkung zugeschrieben werden. Wir sehen somit diese peripheren Atropinwirkungen gemeinsam auftreten oder gleichzeitig fehlen. Ebenso scheinen sich nach Versuchen von cand. med. Schiller im hiesigen Institute in dieser Beziehung die Scopoleine zu verhalten.

Die Ergebnisse der Untersuchung lassen sich kurz dahin zusammenfassen:

1. Einzelne Tropeine wirken nicht blos quantitativ verschieden von Atropin, sondern lassen dessen periphere Wirkungen gänzlich vermissen (Acetyltropin, Succinyltropin).

2. So weit die bisherigen Untersuchungen reichen, scheint in der Reihe des Tropins und der Tropeine ein Parallelismus in der Beeinflussung der Vagusendigungen im Herzen und der Pupille zu bestehen. Diese Wirkungen können sowohl bei einzelnen Fettsäure-Estern auftreten (Lactyltropin), als auch bei aromatischen Tropeinen fehlen.

3. Das Tropin selbst und die untersuchten, wenig giftigen Tropeine sind Reizmittel für das Herz, während sich eine solche Wirkung bekanntlich beim Atropin nicht nachweisen lässt.

4. Diese Wirkung auf das Herz beruht wahrscheinlich auf einer Steigerung der Erregbarkeit motorischer Herzganglien und erklärt die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Tropin und jene Tropeine, die nicht atropinartig wirken.

1) Berliner klinische Wochenschr. 1880. Nr. 41.