

XIX.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institute zu Dorpat.

Ueber die Wirkungen des salzsauren Hyoscins.

Nach den Versuchen des Herrn A. Sohrt.

Mitgetheilt von
Prof. R. Kobert.

Während der verflossenen Herbstferien hatte ich Gelegenheit, auf der psychiatrischen Klinik zu Dorpat mehrere Monate lang unter meiner directen Controle über die Wirkungen eines pharmakologischen Agens Versuche anstellen zu lassen, welche, wenn sie von Werth sein sollten, sich nicht auf Thiere beschränken durften, sondern auch auf den Menschen ausgedehnt werden mussten; ich meine das Hyoscin.

Schon in meinem Jahresbericht der Pharmakotherapie pro 1884 hatte ich ausgesprochen, dass die über die Wirkungen des amorphen Hyoscyamins gemachten Angaben mit Reserve aufzunehmen seien, da die benutzten Präparate meistens aus einem Gemisch sehr wechselnder Mengen von Hyoscin und Hyoscyamin bestanden.

Herr Sohrt, der Assistent der psychiatrischen Klinik, hat auf meine Veranlassung diese Versuche zum Gegenstand seiner Inauguraldissertation ¹⁾ gemacht, aus der ich ihres beschränkten Leserkreises wegen Nachfolgendes hier mittheilen möchte.

Da über das Hyoscin in diesem Archiv eigentlich noch nie die Rede gewesen ist, scheinen mir einige einleitende Vorbemerkungen am Platze zu sein. Wem diese nicht genügen, den verweise ich auf meine diesbezügliche Zusammenstellung im Band 200 der Schmidt-schen Jahrbücher. Seite 18.

Schon Buchheim und Schroff vermutheten im Hyoscyamus ausser dem Atropin resp. Hyoscyamin noch ein weiteres Alkaloid, denn die praktische Medicin hatte schon längst festgestellt, dass das

1) Pharmakotherapeutische Studien über das Hyoscin. Inauguraldissertation von August Sohrt, Assistent der psychiatrischen Klinik. Mit 2 Curventafeln und 1 Holzschnitt im Text. Dorpat 1886, Laakmann. 80 Seiten.

Extr. hyoscyami beruhigend wirkt, das Atropin aber nicht. Später kam statt des eigentlichen Extractes ein ebenfalls extractförmiges Präparat in den Handel, welches aber den Namen amorphes Hyoscyamin führte. Dieses wirkte noch deutlicher als das Extr. Hyoscyami vom Atropin und Hyoscyamin verschieden, und zwar beruhigend. Es war daher höchst wahrscheinlich, dass in demselben noch ein dritter activer Stoff enthalten sein müsste; doch gelang es erst Ladenburg¹⁾ diesen in Gestalt des Hyoscins rein darzustellen, und zwar aus den Mutterlaugen des Hyoscyamins, in denen es unkrystallisirt zurückbleibt. Diese Laugen, eingedampft, wurden eben als „amorphes Hyoscyamin“ zeitweise in den Handel gebracht.

Dieses Rohproduct, welches noch beträchtliche Mengen von krystallinischem Hyoscyamin enthalten kann, wurde von Ladenburg zur Reinigung in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Goldchlorid gefällt. Das Goldsalz des Hyoscins fällt dabei zunächst und zwar harzig, konnte aber nach mehrfachem Umkrystallisiren aus heissem Wasser in schönen, gut ausgebildeten, mässig glänzenden, breiten, gelben Prismen gewonnen werden, während aus den Mutterlaugen desselben nahezu reines, bei gegen 160° C. schmelzendes Hyoscyamingold dargestellt werden konnte.

Vom Hyoscyamingold unterscheidet sich das Hyoscingold durch seine geringere Löslichkeit, durch seinen schwächeren Glanz, durch seine besser ausgebildeten Krystalle und durch seinen höheren Schmelzpunkt, der nach gehöriger Reinigung bei 196—198° C. liegt.

Um das Goldsalz vollständig rein darzustellen, wurde durch Schwefelwasserstoff das Gold gefällt und auf diese Weise das Chlorhydrat des Alkaloids dargestellt, letzteres mit Thierkohle gekocht und wieder in das Goldsalz übergeführt, welches jetzt sofort krystallisirte. Nach dreimaligem Umkrystallisiren blieb der Schmelzpunkt auf 198°. Die gefundene Formel lautet $C_{17}H_{23}NO_3$; also ist das Hyoscin mit dem Hyoscyamin und Atropin isomer.

Das reine Alkaloid konnte trotz mannigfacher Behandlung nicht krystallinisch dargestellt werden.

Der Name Hyoscin wurde von Höhn und Reichardt²⁾ für das basische Zersetzungsproduct des Hyoscyamins vorgeschlagen; doch hat Ladenburg gezeigt, dass dieses mit dem Tropin identisch ist, und daher die Bezeichnung Hyoscin für das Hyoscyaminspaltungsproduct gestrichen und dieselbe für das neue Alkaloid eingeführt.

Mit Baryt auf 60° erhitzt, zerfällt Hyoscin nicht, wie die beiden anderen mydriatischen Alkaloide, in Tropin und Tropasäure, sondern in Pseudotropin und Tropasäure, und Pseudotropin und Tropasäure mit Salzsäure auf dem Wasserbade erhitzt, geben dementsprechend kein Atropin.

Von den Salzen des Hyoscins sind dargestellt worden, das Hyoscinum hydrojodicum, hydrobromicum und hydrochloricum; letzteres ist

1) Liebig's Annalen der Chemie. 206. Bd. S. 274. 1881.

2) Ebenda. 157. Bd. S. 98.

erst in neuester Zeit von Merck in Darmstadt krystallinisch gewonnen worden, während es bis dahin nur im amorphen Zustande bekannt war.

In den von uns angestellten Versuchen wurde das Hyoscinum hydrochloricum benutzt, um die Jod- und Bromwirkung zu vermeiden. Das Präparat wurde mir freundlichst von Herrn Merck theilweise gratis überlassen, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Die eine Merck'sche Sendung bestand aus so wohl ausgebildeten, mehr als centimetergrossen Krystallen, dass Herr Thugutt in Dorpat im Stande war, dieselben einer krystallographischen Untersuchung zu unterziehen. Nach diesem Autor verhält sich das Hyoscinhydrochlorat im polarisirten Lichte anisotrop, doppelbrechend und krystallisirt augenscheinlich im rhombischen System.

Der Habitus der Krystalle ist immer säulenförmig, indem die Brachyo- und Makropinakoiden ($\infty \bar{P} \infty$ und $\infty \bar{P} \infty$) vorwalten, dazu gesellt sich in erster Linie die Pyramide (P), dann die basische Endfläche (o P), um die Combination der beiden Pinakoiden an den Enden zu begrenzen.

Die bis 12 mm langen Krystalle sind meist frei, aber nicht vollständig ausgebildet; der Luft ausgesetzt, ziehen dieselben Feuchtigkeit an, wodurch die Oberflächen der sonst farblosen und durchsichtigen Krystalle bald den Spiegelglanz verlieren und somit für gonio-metrische Messungen ungeeignet werden.

Ueber die Reactionen von Hyoscin und Atropin orientirt folgende Tabelle:

Reagens	Atropin	Hyoscin
Goldchlorid	Amorpher gelber Niederschlag	Krystallinischer gelber Niederschlag
Kaliumwismuthjodid	Braunrother amorpher Niederschlag	Ziegelrother amorpher Niederschlag
Phosphormolybdänsäure	Weisser amorpher Niederschlag	Weisser amorpher Niederschlag
Phosphorwolframsäure	Weisser amorpher Niederschlag	Weisser amorpher Niederschlag
Kaliumquecksilberjodid	Gelblicher Niederschlag, krystallisirt beim Eintrocknen	Gelblicher Niederschlag, krystallisirt beim Eintrocknen
Jodkalium	Brauner amorpher Niederschlag	Brauner amorpher Niederschlag
Kaliumcadmiumjodid	Gelblicher Niederschlag, krystallisirt beim Eintrocknen	Gelblicher Niederschlag, krystallisirt beim Eintrocknen

Reagens	Atropin	Hyoscin
Platinchlorid	Amorpher Niederschlag	Amorpher Niederschlag
Pikrinsäure	Gelber Niederschlag	Gelber Niederschlag
Kohlensaures Ammon	Kein Niederschlag	Kein Niederschlag
Tannin	Graubrauner Niederschlag, löslich in HCl	Graubrauner Niederschlag, löslich in HCl

Beide Alkaloide, mit rauchender Salpetersäure eingedampft und darauf mit alkoholischer Kalilauge betupft, geben zuerst eine violette, darauf eine kirschrothe Färbung.

Wenn man einen Tropfen concentrirte Schwefelsäure mit einem Krystall molybdänsauren Ammon erhitzt, dann das Alkaloidsalz darauf bringt und einige Tropfen Wasser hinzusetzt, so geben sowohl das Atropin wie das Hyoscin den bekannten Spiraeageruch.

Ueber das chemische Verhalten des Hyoscins im Organismus ist Folgendes bemerkenswerth.

Das Hyoscin scheint bei grossen Dosen als solches grösstentheils durch den Harn ausgeschieden zu werden, wie dies ja auch beim Atropin der Fall ist.

Im Versuch 6 wurden etwa 15 ccm des entleerten Harnes durch Bleiessig ausgefällt, darauf das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit; zur Entfernung des überflüssigen Schwefelwasserstoffes wird die Flüssigkeit auf dem Dampfbade erhitzt, sodann mit kohlensaurem Natron neutralisirt und die dabei resultirende kaum trübe Flüssigkeit zu folgendem Versuche benutzt. Etwa der 15. Theil davon wird einem Frosch mit stillstehendem Muscarinherzen in den Schenkel subcutan injicirt, worauf das Herz sehr bald ganz normal zu schlagen anfangt. Der Rest der gereinigten Harnflüssigkeit wird nach Zusatz von noch etwas Soda mit Essigäther 2 mal ausgeschüttelt, der klar abgessene Aether mit Wasser gewaschen und der Aether verdunstet. Dabei restiren kaum sichtbare Mengen einer farblosen Masse, welche in einigen Tropfen schwach salzsauren Wassers gelöst werden und in gleicher Weise wie oben an einem Muscarinherzen versucht werden. Das Herz fängt dabei nach 2 Minuten normal zu schlagen an, während das Controlherz nach 25 Minuten noch die Muscarinwirkung zeigt.

In Versuch 11¹⁾ wurde der bei der Section in der Blase vorgefundene Harn in gleicher Weise behandelt und mit demselben Erfolg an Muscarinherzen geprüft. Ausserdem wurden noch einige Tropfen der ausgeschüttelten Flüssigkeit in das Auge einer Katze gebracht, wonach eine 6 Stunden dauernde Mydriasis hervorgebracht wurde.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Hyoscin als solches oder als ein Körper von gleicher Wirkung durch den Harn ausgeschieden wird.

Um letztere Alternative entscheiden zu können und um ungefähr einen Begriff von der Menge der ausgeschiedenen Substanz zu bekommen, wurde Folgendes unternommen. In Versuch 6 wurde höchstens der 10. Theil des entleerten Harnes aufgefangen; die ganze Menge mag circa 150 cem betragen haben. 1 cem davon genügte, um das Muscarinherz in Thätigkeit zu versetzen.

Dieselbe Wirkung ergab die alkalische Essigätherausschüttelung.

Sowohl aus dem unreinen, wie auch ausgeschüttelten Harn liess sich durch Goldchlorid gelbes Hyoscingoldchlorid fällen, und zwar aus der Ausschüttelung in Krystallen, wodurch bewiesen sein dürfte, dass das Mittel wirklich unverändert ausgeschieden wird. Diese Reaction kann vielleicht zum forensisch-chemischen Nachweis des Hyoscins dienen.

Kommen wir nun zu den pharmakologischen Wirkungen unseres Mittels. Dabei sei einleitend bemerkt, dass darüber bis jetzt nur zwei Arbeiten vorliegen, von Claussen²⁾ und von Wood³⁾, auf welche wir im Nachstehenden noch mehrfach zu sprechen kommen werden. Beide wurden mit dem bromwasserstoffsäuren und dem jodwasserstoffsäuren Salze angestellt, während wir das viel geeignetere salzsaure Hyoscin anwandten.

I. Wirkung des Hyoscins auf das Herz.

Bei Claussen findet sich die Angabe, „das Hyoscin reize den Herzvagus und bedinge daher eine Abnahme der Herzfrequenz“. Wood dagegen schliesst aus seinen Versuchen, dass die Nervi vagi gar nicht beeinflusst werden, dass das Herz jedoch in seiner Thätig-

1) Diese Hinweise beziehen sich auf die am Ende der Arbeit mitgetheilten Versuchsprotokolle.

2) Die Wirkungen des Hyoscin. hydrojod. und hydrobrom. im Vergleich mit denen des Atropin und Extr. hyoscyami. Inaug.-Dissertation. Kiel 1883.

3) Hyoscine. — Its physiological and therapeutic Action. Therapeutic Gazette. January 1885. p. 1.

keit ein wenig geschwächt werde. Diese Verschiedenheit der Untersuchungsergebnisse veranlasste uns, genauer auf diesen Punkt einzugehen.

1. Versuche an Fröschen. Um die Wirkung des Hyoscins aufs Herz zu studiren, wurden in erster Linie Versuche an Fröschen gemacht, deren Herz durch Muscarin in einen diastolischen Reizungsstillstand versetzt war.

Wie Schmiedeberg¹⁾ dargethan hat und ich²⁾ kürzlich von Neuem bestätigt habe, handelt es sich bei der Muscarinwirkung um eine Reizung der Hemmungsganglien im Vorhofssinus des Froschherzens.

Das zu unseren Versuchen angewandte Muscarin war von mir selbst dargestellt und von den Atropinbasen befreit worden.

Schon 2, resp. 3 Tropfen der $\frac{1}{2}$ proc. Lösung in die Nähe des Herzens oder unter die Haut des Schenkels applicirt, brachten das Froschherz sofort, resp. in wenigen Minuten zum vollständigen Stillstand. In Versuch 1 wurde auf eins der Muscarinherzen ein Tropfen einer $\frac{1}{10}$ proc. Lösung von Hyoscin. hydrochloric. (der Tropfen = 0,00006 Hyoscin. hydrochloric. = 0,00004 Hyoscin. purum) gebracht und in wenigen Secunden fing das Herz an einige Contraktionen auszuführen, und nach 2 Minuten schlug es normal, während das Controlherz noch in Ruhe verharnte.

Bei der 4fachen Verdünnung der vorigen Hyoscinlösung wurde der Muscarinstillstand ebenfalls durch einen Tropfen aufgehoben (der Tropfen = 0,000015 Hyoscin. hydrochlor. = 0,00001 Hyoscin. pur.), während dieses bei der 8fachen Verdünnung der ersten Lösung erst bei 2 Tropfen gelang; der in dieser Beziehung angestellte Controlversuch ergab dasselbe Resultat.

Das Hyoscin wirkt also auf den durch Muscarin erregten Hemmungsapparat des Froschherzens wie das Atropin lähmend ein, und die minimale Dose, welche zur Aufhebung der Muscarinwirkung nöthig ist, beträgt 0,01 mg Hyoscinum purum.

In weiteren Versuchen wurde geprüft, wie das Hyoscin auf die faradische Erregbarkeit des Hemmungsapparates des Herzens wirkt. Bekanntlich wird das Froschherz durch elektrische Reizung der Vagusursprünge in der Medulla oblongata, des Vagusstammes oder des

1) Schmiedeberg und Koppe, Das Muscarin. Leipzig 1869. S. 28.

2) Dieses Archiv. XX. Bd. S. 92. Die von O. Langendorff (Du Bois-Reymond's Archiv 1886) gegen meine Ausführungen gemachten Einwände habe ich bei einer zum Zweck dieser Arbeit vorgenommenen neuen Prüfung der Frage nicht als beweiskräftig anerkennen können.

Hohlvenensinus in diastolischen Stillstand versetzt, und zwar durch directe oder indirecte Reizung seines gangliösen Hemmungsapparates.

Bei faradischer Reizung der freigelegten Medulla oblongata und auch des Herzsinus gelang es uns, am normalen Frosche jedesmal einen Herzstillstand hervorzubringen; sobald aber Hyoscin auf das Herz applicirt wurde, selbst in der minimalen Dosis von 0,01 mg Hyoscin. pur., konnte auch bei den stärksten Strömen keine hemmende Einwirkung auf die Schlagfolge des Herzens mehr erzeugt werden. Dies kann ebenfalls nur dadurch erklärt werden, dass *das Hyoscin in einer Dose von 0,01 mg den gesamten Hemmungsapparat und zwar von den Vagusursprüngen im verlängerten Marke an bis zu den letzten Endigungen dieses Nerven in den sogenannten Hemmungsganglien vollständig unerregbar macht, gleichgültig ob der erregende Reiz ein elektrischer oder ein Muscarinreiz ist. Die Lähmung erfolgt an dem periphersten Ende dieses Apparates.*

2. Versuche an Warmblütern. Auch im Nervus vagus der Warmblüter verlaufen bekanntlich hemmende Fasern, welche sich in den Plexus cardiacus senken und die Herzaction reguliren. Beim Kaninchen und der Katze trennen sie sich unterhalb des N. laryngeus superior vom Hauptstamme ab, während sie beim Menschen, Hunde und Pferde im Vagusstamme selbst verlaufen. Durch den Einfluss dieser Fasern nimmt bei centraler Vagusreizung die Energie des Vasomotorencentrums und bei peripherer die des Herzschlages ab. Die Folge einer Reizung des undurchschnittenen Halsvagusstammes ist also ein Absinken des Blutdruckes sowie ein Schwächer- und Langsamerwerden des Herzschlages.

Um den Einfluss des Hyoscins auf diese Vaguserregbarkeit zu prüfen, wurde in Versuch 6 am Hunde, in Versuch 8 und 17 an Katzen der Vagus sammt den ihn begleitenden feinen Nerven freigelegt. Vor der Injection von Hyoscin gelang es in allen diesen Versuchen durch faradische Reizung des Nervenpaketes ein starkes Absinken des Blutdruckes hervorzubringen, nachher aber nie mehr. So sank beispielsweise in Versuch 8 der Blutdruck nach Injection von 10,0 mg Hyoscin selbst bei Anwendung der stärksten Ströme gar nicht mehr. Ebenso blieb in Versuch 17 der Blutdruck nach Injection von 40 mg bei Reizung mit dem faradischen Strome auf seiner anfänglichen Höhe stehen. Natürlich bedarf es aber so grosser Dosen gar nicht. In Versuch 6 z. B. gelang es schon nach Injection von 0,5 mg Hyoscinum hydrochloricum bei demselben Rollenabstande wie vorher nicht mehr, den Blutdruck herabzusetzen; ja auch beim weiteren Uebereinanderschieben der Rollen blieb der Blutdruck nor-

mal. Nach Injection von 1,0 mg konnten selbst die stärksten disponibeln Ströme keine Veränderung des Blutdruckes mehr hervorbringen.

Auch an warmblütigen Thieren wird also, wie aus den eben angeführten Versuchen hervorgeht, die hemmende Wirkung des Vagus durch das Hyoscin aufgehoben.

3. Versuche am Menschen. Um die Wirkung des Hyoscins auf das Herz des Menschen zu prüfen, schien es am rathsamsten, Melancholiker, und zwar solche, zu benutzen, die infolge der Psychose durch centrale Vagusreizung einen schwachen Puls und eine schwache Herzaction zeigten. Leider stand in der psychiatrischen Klinik nur ein recht typischer Fall zur Verfügung, doch berechtigten die an diesem Patienten mehrfach ausgeführten Untersuchungen, welche immer von demselben Erfolge begleitet waren, zu Schlüssen auf die Einwirkung des Hyoscins auch auf den Vagus des normalen Menschen.

Ich führe hier die von Sohrt aufgenommene Krankengeschichte des Patienten kurz an:

Jacob U., 48 Jahre alt, aus Livland, erkrankte im Herbst 1885 an einer Melancholie. Im December desselben Jahres wurde er in die psychiatrische Klinik zu Dorpat aufgenommen. Eine hereditäre Belastung ist nicht nachweisbar.

Status praesens: Respirationsapparat normal. Circulationsapparat: Herzgrenzen normal. Töne rein, aber schwach. Radialpuls kaum fühlbar. Appetit schlecht. Stuhl retardirt. Schlaf unruhig. Extremitäten cyanotisch, kühl. Starke Depression, Wahnideen, Suicidiumversuch. — Während des Aufenthaltes in der Klinik abstinirt Patient eine Woche vollständig. Herzpuls schwach, an manchen Tagen kaum zu fühlen.

Die Hyoscininjectionen wurden an Tagen gemacht, wo der Puls nicht fühlbar war und am Marey'schen Sphygmographen keine Curven zu erzielen waren.

Die auf einer Tafel der Sohrt'schen Dissertation befindlichen beiden Curvenserien demonstrieren das Resultat des Versuches. In *Aa* und *Ba* befinden sich die vor der Injection aufgenommenen Curven, der Sphygmograph hat fast gerade Linien gezeichnet. *A, b, c, d* und *B, b, c, d*, nach der Injection von 1 mg beim Aufsetzen des Apparates auf dieselbe Stelle wie vorher und bei derselben Federspannung aufgenommen, zeigt schon eine deutliche Pulscurve; auch wurden die Herztöne lauter und klarer, mit anderen Worten, die Hemmung, welche das Gehirn auf das Herz ausübt, wird weggeräumt und die Circulation und der Puls dadurch gehoben. Diese Versuche wurden 5 mal mit demselben Erfolge gemacht.

Als Ursache der Vagusreizung bei der Melancholie, deren Folge die abgeschwächte Herzaction ist, werden von einigen Autoren die psychischen, von anderen aber circulatorische Störungen im Gehirn angeführt. Näher auf diese interessante und der experimentellen Forschung wohl zugängige Frage einzugehen ist hier nicht der richtige Ort. Wie dem auch sei — es wird in jedem Fall durch Hyoscin die Herzaction und Circulation gehoben, also auch die Ernährung des Gehirns gefördert, und könnte daher vielleicht durch längeren Gebrauch des Hyoscin zur schnelleren Heilung einer solchen Psychose mit beigetragen werden.

Jedenfalls geht so viel sicher aus diesem Versuche hervor, dass die hemmenden Vagusfunctionen beim Menschen gerade so, wie bei kalt- und warmblütigen Thieren, durch Hyoscin aufgehoben werden, und zwar schon durch Dosen von 1 mg. Die Ansicht von Claussen und Wood, dass das Hyoscin den Herzvagus intact lässt oder gar reizt, scheint mir dadurch widerlegt zu sein.

II. Wirkung des Hyoscins auf die Gefässe.

Die Wirkung des Hyoscins auf die Gefässe wurde nach der von mir kürzlich beschriebenen¹⁾ Durchströmungsmethode sowohl an Fröschen, wie auch an überlebenden Organen einiger Warmblüter geprüft. Ich habe in der genannten Arbeit eine grosse Menge pharmakologischer Agentien untersucht und festgestellt, dass die einen erweiternd, die anderen verengernd, die dritten dagegen gar nicht auf die Gefässe einwirken. Zur ersten Gruppe gehört auch das Atropin; es lag nun nahe, anzunehmen, dass das Hyoscin, weil es gleichfalls zu den Tropeinen gehört, eine ähnliche Wirkung habe. Die folgenden Versuche zeigen, dass das Hyoscin in der That ebenfalls die Gefässe erweitert.

1. Versuche an Fröschen. Die Frösche wurden auf dem Rücken auf ein Brettchen gebunden, das Herz nebst den beiden Aorten freigelegt, in eine der Aorten eine Arteriencautle eingebunden; letztere wurde durch einen Gummischlauch mit einer sich gabelförmig theilenden Glasröhre in Verbindung gebracht. Ein Schenkel der Röhre wurde mit dem Gefäss, welches die Normalflüssigkeit enthielt, der andere mit dem das Hyoscin enthaltenden verbunden. Beide Gefässe waren gleich gross, bis zur selben Höhe mit Flüssigkeit gefüllt und über dem Versuchsthier in gleicher Höhe befestigt. Beide

1) Dieses Archiv. 1886. XXII. Bd. S. 77.

Gefässe waren mit einem Hahn versehen, so dass man abwechselnd die normale und die vergiftete Flüssigkeit durchströmen lassen konnte.¹⁾

Vor Beginn des Versuches wird die untere Hohlvene durchschnitten. Das Brettchen mit dem Frosch wird schräg in einen Trichter gestellt, so dass die Flüssigkeit bequem abfliessen kann; unter dem Trichter befindet sich ein Maasscylinder, in welchem die Menge der in einer Minute durchströmenden Flüssigkeit abgelesen werden kann.

Die Normalflüssigkeit bestand aus 25 Theilen der von mir schon erwähnten Ringer'schen Lösung und 75 Theilen einer 0,75 proc. Kochsalzlösung, da bekanntlich reine Kochsalzlösung die Frösche bald ödematös macht.

Im Beginn des Versuches strömte Normalflüssigkeit so lange durch den Frosch, bis die Ausflussgeschwindigkeit constant wurde; darauf wird die Normalflüssigkeit abgesperrt und das Hyoscin in derselben Flüssigkeit aufgelöst durchgeleitet: es zeigt sich, dass die Ausflussgeschwindigkeit sogleich zunahm; darauf wird wieder mit Normalflüssigkeit durchströmt, die Ausflussmenge nimmt ab u. s. w. Es gelang in den Versuchen jedesmal, durch die Normalflüssigkeit die durch das Hyoscin vermehrte Ausflussgeschwindigkeit herabzusetzen.

Das Hyoscin erweitert also beim intacten Frosche, d. h. bei erhaltenen Nerven die Gefässe. Ueber das Verhalten bei ausgeschaltetem Centralnervensystem verweise ich auf die Arbeit von Thomson.

Folgende Tabelle soll die Versuche näher erläutern.

Nr. des Versuchs	pro Mille-Gehalt der Flüssigkeit an Hyoscin. hydrochloric.	Dauer der Einwirkung in Minuten	Erzielte grösste Veränderung d. Ausflussgeschwindigkeit in Proc.	Durchgeströmte absolute Menge von Hyoscin. hydrochloric. in mg
XIX	0, 05	2	+ 600	0,47
	0, 05	3	+ 87,5	0,90
	0, 05	6	+ 150	1,07
XX	0, 05	3	+ 92,7	3,40
	0, 05	3	+ 108,4	3,65
XXI	0,025	3	+ 90,0	0,61
	0,025	3	+ 87,5	1,25

1) Genauer ist die Technik derartiger Durchströmungsversuche an Fröschen von meinem Schüler Thomson in seiner Inauguraldissertation beschrieben worden. In dieser Dissertation wird auch die Frage, wie weit Frösche zu Durch-

Es sei hierbei bemerkt, dass der Ausschlag natürlich nicht immer gleich gross war; jedoch war er nie so klein, dass man an Versuchsfehler hätte denken können.

2. Versuche an Nieren von Warmblütern. Die Thiere, Schafe und Kälber, wurden im Laboratorium getödtet, das Blut aufgefangen und defibrinirt, die Organe sorgfältig, ohne sie zu verletzen, herausgenommen und während der Präparation vor Wärmeverlust geschützt. Die Details der Durchströmung waren dieselben wie in der schon genannten Arbeit.

Das Blut wurde demselben Thiere oder, wenn dieses nicht ausreichte, anderen Thieren derselben Gattung und desselben Alters entnommen, weil bei fremdem oder von älteren Thieren herstammendem Blut der Versuch vollständig misslang. Das Blut wurde durch Schütteln arterialisirt und nur 1 mal benutzt. Der Druck war während des ganzen Versuches constant und betrug 120 mm Quecksilber.

Nur diejenigen Versuche wurden als maassgebend angesehen, wo noch eine vitale Contraction der Gefässe erzielt werden konnte.

Der Kürze wegen gebe ich hier eine Tabelle, welche die Wirkung des Hyoscins auf die Gefässe eines isolirten Organs der Warmblüter veranschaulichen soll.

Numer des Versuchs	Thierart	Organ	pro Mille- Gehalt des Blutes an Hyoscinum hydrochloric.	Dauer d Ein- wirkung i. Min.	Erzielte grösste Verän- derung d. Aus- flussgeschwin- digkeit i. Proc.	Durchgeströmte absolute Menge von Hyoscinum hydrochloric. in mg
XXII	Schaf	Niere	0,008	2	+ 67	0,30
	"	"	0,004	2	+ 40	0,15
	"	"	0,002	3	+ 16	0,09
	"	"	0,002	2	+ 25	0,04
XXIII	"	"	0,004	2	+ 50	0,09
	"	"	0,008	3	+ 33	0,20
	"	"	0,008	3	+ 25	0,15
XXIV	"	"	0,008	2	+ 25	0,40
	"	"	0,008	2	+ 12	0,15
	"	"	0,008	3	+ 25	0,12
XXV	Kalb	"	0,042	4	+ 80	1,25
	"	"	0,042	2	+ 25	0,83
	"	"	0,042	3	+ 25	1,17
	"	"	0,042	1	+ 50	0,37
	"	"	0,042	1	+ 56	0,37

strömungsversuchen benutzt werden dürfen, ausführlich erörtert. In meiner obigen Arbeit habe ich fast nur Versuche an Organen warmblütiger Thiere mitgetheilt.

Diese Tabelle zeigt, dass entsprechend den Resultaten am Frosche das Hyoscin auch auf die Gefässe der isolirten Nieren von Warmblütern wie das Atropin erweiternd wirkt, wahrscheinlich durch Lähmung der in den Gefässwänden liegenden Verengerganglien.

Wie weit diese lediglich an Nieren gewonnenen Resultate zu Schlüssen an anderen Organen berechtigen, werde ich in einer späteren Arbeit in diesem Archiv besprechen.

III. Wirkung des Hyoscins auf das vasomotorische Centrum.

In der bis jetzt erschienenen Literatur über Hyoscin finden sich nur bei Wood Versuche über die Beeinflussung des vasomotorischen Centrums durch dieses Mittel. Der genannte Autor zieht aus seinen Versuchen den Schluss, das Hyoscin bewirke in kleinen Dosen ein geringes Absinken des Blutdruckes, bedingt durch cardiale Depression, nachher soll der Blutdruck wieder steigen, um bei sehr grossen Dosen wieder durch Lähmung der Vasomotoren zu sinken. Die grösste Dosis, welche Wood anwandte, betrug 50 mg.

In allen unseren Versuchen haben wir nie, weder zu Anfang noch zu Ende des Versuches ein bemerkenswerthes Absinken des Blutdruckes gesehen. Ich liess Sohrt sowohl Injectionen von kleinen Dosen ($\frac{1}{2}$ mg) wie auch von grossen Dosen (40 mg) zu Beginn des Versuches machen, und doch wurde jedesmal eher ein geringes Ansteigen als ein Absinken des Blutdruckes beobachtet. Auch wurden gelegentlich sehr grosse Dosen (in Versuch 8) gegeben, so dass eine kleine Katze von 1250 g in 4 Stunden 600 mg Hyoscin erhielt. Auch hier änderte sich die Höhe des Blutdruckes nicht. Einige der Sohrt'schen Dissertation beigefügte Curven zeigen, dass nach der Injection von 600 mg die Blutdruckcurve ebenso normal bleibt, wie sie vor dem Versuche gewesen war.

Die Schwankungen des Druckes waren immer so gering und unregelmässig, dass man sie eher verschiedenen äusseren Umständen als der Hyoscinwirkung zuschreiben möchte.

Aus diesen Erörterungen geht hervor, dass das Hyoscin das vasomotorische Centrum gar nicht beeinflusst während Atropin in grossen Dosen lähmend auf dasselbe einwirkt.

IV. Wirkung des Hyoscins auf den Puls.

Wie oben dargelegt, lähmt das Hyoscin bei Säugethieren den Hemmungsapparat des Herzens; die Folge davon muss eine Steigerung der Pulsfrequenz sein. In allen unseren Versuchen an Katzen

und Hunden (siehe Versuchstabellen 6—10) stellte sich sofort nach der ersten Injection eine Vermehrung der Pulsfrequenz ein. Um alle Fehlerquellen auszuschliessen, wurde der Puls nicht nur am Herzen gezählt, sondern auch am Manometer, da in jedem Versuche zugleich der Blutdruck gemessen und die Blutdruckcurven auf eine Trommel aufgetragen wurden. Auch das Zählen der Pulselevationen an der Blutdruckcurve wurde noch zur Controle ausgeführt. Nur am Kaninchen liess sich keine Veränderung der Pulsfrequenz nachweisen, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass der Vagustonus ein geringerer ist als bei anderen Säugethieren.

Das Gesagte beweist, dass für Thiere die von Claussen aufgestellte Ansicht, das Hyoscin setze die Pulsfrequenz herab, für das Hyoscin. hydrochlor. nicht zutrifft.

In Versuch 16 und 7 wurden Katzen, bei denen durch Hyoscin die Pulsfrequenz gesteigert war, noch Atropin injicirt; es zeigte sich, dass hier allerdings auch eine weitere Steigerung der Pulsfrequenz eintrat. Wodurch diese zu erklären ist, mag dahingestellt bleiben.

Auch bei Menschen soll nach Gnauck und Wood die Pulsfrequenz nach Hyoscin herabgehen, doch hat Sohrt bei Versuchen, welche er an sich selbst anstellte, wie auch an anderen gesunden Personen gefunden, dass dieses nicht immer der Fall ist, sondern dass zuweilen sogar eine Steigerung der Pulsfrequenz eintrat, was darauf hinzuweisen scheint, dass das Hyoscin keine besondere Wirkung auf den Puls des normalen Menschen hat, und dass die Abweichungen von der Norm meist psychisch bedingt sind.

An Melancholikern konnte er kein Absinken des Pulses, selbst bei Injectionen von 1 mg, nachweisen.

V. Wirkung des Hyoscins auf die Respiration.

Bei Katzen wird die Respiration selbst bei Anwendung so grosser Dosen wie in Versuch 4 (600 mg) nicht wesentlich beeinflusst. Die Respirationsfrequenz schwankt in gewissen Grenzen und es ist eher eine Zu- als Abnahme bemerkbar. Die Tiefe der Respirationen nimmt nicht ab.

Bei Hunden ist nach Darreichung von kleinen Gaben auch keine Aenderung in der Respirationsfrequenz und Tiefe nachzuweisen, während bei grösseren Dosen 2mal vorübergehend Dyspnoe eintrat.

Beim Menschen wurde die Zahl der Respirationen durch das Mittel nicht geändert; auch blieb die Athmung gleichmässig tief.

Therapeutisch wird also von Seiten der Athmung der Hyoscianwendung nichts in den Weg gelegt.

VI. Wirkung des Hyoscins auf die Speichel- und Schweisssecretion.

An Hunden und Katzen merkt man schon nach Injection von einigen Milligrammen Hyoscin, dass die Zunge und der Rachen trocken werden; die Stimme wird allmählich heisser, und dies Alles weist auf eine Abnahme der Speichelsecretion hin. Einen besonderen diesbezüglichen Versuch an Thieren konnten wir leider nicht ausführen; doch glaube ich, dass folgender an einem Patienten der hiesigen psychiatrischen Klinik angestellter Versuch die Thatsache, dass durch Hyoscin eine Abnahme der Speichelsecretion bewirkt wird, zur Genüge beweist.

Gustav S. Paranoiakranker, in letzter Zeit schwachsinnig geworden, glaubt, dass man ihm in der Nahrung Schmutz zuführe, auch sei die umgebende Luft verpestet und athme er immer unreine Stoffe ein. Um den Schmutz einigermaassen aus dem Körper zu eliminiren, speit er den ganzen Tag allen producirten Speichel in eine Speischale aus. 3 Tage nach einander wurde im Verlauf von 4 Stunden immer zur selben Zeit der Speichel gemessen und betrug die Menge stündlich ziemlich constant 10 cem.

Am 4. Tage wurde dem Patienten von Sohrt $\frac{1}{2}$ mg Hyoscin subcutan eingespritzt. Er producirte noch nach der Injection ungefähr 10 Minuten lang einigen Speichel, darauf legte er sich hin und gab sich alle Mühe, noch zu speien, was ihm aber nicht gelang, worüber er sehr erzürnt war und den Arzt beschuldigte, ihm so viel Schmutz gegeben zu haben, dass alles verstopft sei und der Schmutz nicht mehr ausgeschieden werden könne. Im Verlauf von 4 Stunden wurden einige Cubikcentimeter Speichel producirt, aber erst nach 6 Stunden stellte sich die normale Speichelsecretion wieder ein.

Die Speichelsecretion wird also durch das Hyoscin herabgesetzt, und es handelt sich wohl um eine Lähmung der Secretionsnerven.

Hinsichtlich der Beeinflussung der Schweisssecretion wurden einige Versuche an schwitzenden Phthisikern angestellt, welche ergaben, dass auf Dosen von 0,5—1,0 mg Hyoscin die Schweisssecretion stärker herabgesetzt wird wie durch Atropin. Die Patienten zogen das Hyoscin dem Atropin entschieden vor.

VII. Wirkung des Hyoscins auf die Darmbewegung.

Um die Wirkung des Hyoscins auf die Darmbewegung zu studiren, wurde von mir einer curarisirten Katze (Versuch 12) der Darm

freigelegt und das Thier in den Wärmekasten gebracht; hierauf wurde durch eine Vene etwas Muscarin injicirt. Bekanntlich reizt dieses den motorischen Nervenapparat des Darmes; es treten daher bald stürmische Bewegungen des Darmes auf, welche durch Injection von 5 mg Hyoscin aufgehoben wurden. Die Peristaltik des Darmes war jetzt wieder wie vor dem Versuche.

Nach Injection von 5 mg Physostigmin jedoch, welches bekanntlich ein muskelreizendes Gift ist, begann die Peristaltik von Neuem lebhaft, ja selbst krampfhaft zu werden.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass das Hyoscin lähmend auf diejenigen motorischen Nervenapparate des Darmes einwirkt, welche vom Muscarin (Pilocarpin und Nicotin) gereizt werden.

VIII. Wirkung des Hyoscins auf die Pupille.

Schon Emmert¹⁾ in Bern hat im Jahre 1881 das Hyoscin in der Augenheilkunde angewandt und bezeichnet dasselbe als äusserst kräftiges Mydriaticum. Hirschberg²⁾ zeigte, dass 1 Tropfen einer 1 $\frac{1}{2}$ proc. Lösung binnen 8 Minuten eine maximale Mydriasis und Accommodationslähmung hervorruft. 3 Tropfen hatten Allgemeinerscheinungen: Unbesinnlichkeit, Articulationsstörungen, Schwanken beim Gehen u. s. w. zur Folge.

Emmert erhielt das Präparat von Merck als eine bräunliche, bröckelige, krystallinische Masse. Die Proben ergaben, dass eine Lösung von 1 pro Mille schneller und stärker auf die Pupillen und Accommodation wirkte als Atropin in der Stärke von $\frac{1}{2}$ Proc. Doch hielt die Wirkung weniger lange an und war durch Eserin leichter aufzuheben. In der Stärke von 1 pro Mille wurden keine Allgemeinerscheinungen beobachtet; nach der $\frac{1}{2}$ proc. Lösung traten dieselben zuweilen ein.

Das Präparat scheint nach den genannten Autoren vorzüglich dann indicirt zu sein, wenn Atropin selbst in grösseren Gaben ungenügend wirkt, namentlich wenn man beabsichtigt, Synechien zu zerreißen.

Bei Thieren trat nach unseren Untersuchungen bei subcutaner Anwendung des Hyoscins in Gaben von $\frac{1}{2}$ —1 mg nach 15—30 Minuten eine Erweiterung der Pupille ein; eine maximale Mydriasis konnte erst bei stärkeren Dosen erzielt werden. Die Mydriasis hielt immer mehrere Tage an.

1) Archiv für Augenheilkunde. XL. Bd. S. 183. 1881.

2) Centralblatt für praktische Augenheilkunde. V. Bd. S. 191. 1882.

An Katzen, bei denen durch Muscarin (Reizung der Verengerungsnerven) die Pupillen verengt waren, konnte durch Hyoscin prompt eine Erweiterung erzielt werden, nach Physostigmininstillation verengten sich die Pupillen jedoch wieder, was darauf hinweist, dass der Muskel intact bleibt und nur die Nervenendigungen des N. oculomotorius durch das Hyoscin gelähmt werden.

In den Versuchen, welche Sohrt an sich selbst anstellte, wo er subcutan $\frac{1}{2}$ mg nahm, konnte er wohl eine Erweiterung der Pupillen, jedoch keine nennenswerthe Accommodationsstörung bemerken; er konnte nach wie vor feine Schrift deutlich lesen. Die Pupillenerweiterung hielt 3 Tage an.

Bei directer Application des Hyoscins aufs Auge scheint es energischer und nachhaltiger zu wirken als das Atropin, doch will ich hier nicht näher darauf eingehen, da soeben eine durch unsere Versuche veranlasste specielle Arbeit über diesen Gegenstand von Walter (Inaug.-Diss. Dorpat 1887) veröffentlicht worden ist.

IX. Wirkung des Hyoscins auf das Rückenmark.

Th. Fraser¹⁾ hat bekanntlich die Entdeckung gemacht, dass das Atropin bei Fröschen sogenannten späten Tetanus hervorbringt, welcher meist erst einige Tage nach der Injection eintritt. Die Ursache des Tetanus ist in einer excessiven Reizbarkeit des Rückenmarksgrau und infolge dessen in einer erhöhten Reflexerregbarkeit zu suchen. Das Gehirn beeinflusst den Tetanus gar nicht. Der Reizung geht eine Lähmung vorher, welche beim Frosch besonders stark ausgesprochen ist. Auch an Säugethieren ist eine Reizung des Rückenmarks durch Atropin zu bemerken, doch tritt die lähmende Wirkung mehr in den Vordergrund als die reizende.

Mit Sicherheit tritt Tetanus auf, wenn eine Dosis von Atropin. sulfur. gegeben wird, welche $\frac{1}{1000}$ des Gewichtes des Frosches beträgt. Die grösste Dosis, welche noch Tetanus hervorbrachte, betrug $\frac{1}{735}$ des Gewichtes des Frosches.

Es fragte sich nun: Hat Hyoscin dieselbe Wirkung aufs Rückenmark wie das Atropin oder nicht? Zur Beantwortung dieser Frage wurden Fröschen Dosen von $\frac{1}{2}$, 1, 3, 5, 10, 20, 40 und 60 mg Hyoscin. hydrochloricum subcutan gegeben. Berechnen wir das Gewicht der Frösche, welche 30—35 g wogen, zu 30 g, so betrugen diese Gaben $\frac{1}{60000}$, $\frac{1}{30000}$, $\frac{1}{10000}$, $\frac{1}{6000}$, $\frac{1}{3000}$, $\frac{1}{1500}$, $\frac{1}{750}$ und $\frac{1}{500}$ des Körpergewichtes der Thiere. Es trat danach kein Tetanus auf, weder bald

1) Transactions of the royal Society of Edinburgh. 1869. T. XXV. p. 449.

nach der Injection, noch im Verlauf einiger Wochen; die Reflex-erregbarkeit blieb also normal. Auch in der motorischen Sphäre waren keine Veränderungen wahrnehmbar; die Frösche blieben vielmehr munter und sprangen, wenn sie unter der Glasglocke hervorgezogen waren, im Zimmer umher.

Es scheint also, dass das Hyoscin. hydrochlor. gar nicht auf das Rückenmark einwirkt.

Auch Wood hat gefunden, dass das Hyoscin keinen Tetanus hervorbringt, doch können wir der Ansicht, dass Hyoscin bei $\frac{1}{500}$ des Gewichtes des Frosches zunehmende Trägheit mit Verlust der Willkürbewegung und Depression der Reflexerregbarkeit bedingt, nicht beistimmen. Ob die Frösche in Amerika erregbarer sind als bei uns, oder ob das Hyoscinum hydrojodium, resp. hydrobromicum intensiver wirkt als das Hyoscinum hydrochloricum, kann ich nicht beurtheilen.

X. Wirkung des Hyoscins auf das Gehirn.

1. Versuche an Thieren. Atropin erhöht die Reizbarkeit des Gehirns. Bei Menschen treten bekanntlich nach Atropinvergiftung Unruhe, Sinnestäuschungen, Delirien, ja selbst maniakalische Anfälle auf, auch bei Hunden ist die Reizbarkeit der Hirnrinde bei Darreichung von grösseren Gaben Atropin nach Albertoni¹⁾ stark erhöht. Hyoscin wirkt dagegen beim Menschen in Krankheitszuständen, wie später gezeigt wird, lähmend auf das Centralnervensystem, und beim Hunde scheint es, wie aus folgendem Versuche hervorgeht, gar keine Wirkung, wenigstens was die elektrische Erregbarkeit des Hirns anlangt, zu haben.

Einem grossen Hunde, der tracheotomirt ist, wird die motorische Zone, die Regio cruciata, freigelegt. Vor Beginn des Versuches lassen sich bei einmaliger kurzer Reizung mit dem faradischen Strom beim Spiralenabstand von 85 mm starke epileptische Krämpfe von 2 Minuten Dauer erzielen. Nachdem der Hund sich vom Anfall erholt hat, wird ihm 0,1 g Hyoscin. hydrochl. injicirt, 10 Minuten nach der Injection wird bei demselben Spiralenabstande gereizt; es treten wieder Krämpfe von derselben Dauer und Intensität auf. Darauf wird wieder 0,1 g Hyoscin. hydrochlor. injicirt; auch hier ergiebt sich dasselbe Resultat. Zuletzt wird nochmals 0,1 g Hyoscin. hydrochlor. injicirt; auch hier können nur Krämpfe beim Abstände von 85 mm erzielt werden, während bei weiterem Abstände der Spiralen die faradische Reizung gar keinen Effect hat.

1) Dieses Archiv. 1882. XV. Bd. S. 258.

Dieser Versuch zeigt also, dass die elektrische Erregbarkeit beim normalen Hunde für die motorische Zone durch das Hyoscin nicht im Geringsten beeinflusst wird.

Auch ein kleines Kaninchen, welches subcutan 200 mg Hyoscin. hydrochl. erhalten hatte, zeigte weder Depression noch Exaltation; es frass ruhig weiter und hatte den Anschein eines vollständig normalen Thieres.

2. Versuche an gesunden Menschen. Behufs Feststellung der Wirkung des Hyoscins auf das Gehirn von gesunden Menschen stellte Sohrt Versuche an einem intelligenten Wärter und an sich selbst an.

Der Wärter J. S., ein kräftiger grosser Mann, erhält um 10 h. 4 m. Abends 1 mg Hyoscin. hydrochlor. subcutan. Puls vor der Injection 72 in der Minute. 10 h. 9 m. Puls 70. 10 h. 12 m. Puls 70. Es fällt dem S. schwer, die Augen aufzuhalten, er hat das Gefühl, als ob etwas auf den Lidern lastete und dieselben herabdrückt. 10 h. 13 m. Puls 68, die Pupillen erweitern sich.

10 h. 15 m. Der Kopf ist wie mit Blei belastet, sinkt immer wieder auf die Schulter zurück und bedarf es einiger Anstrengung, ihn aufrecht zu halten. Die Lider fallen fortwährend zu. Gefühl von Müdigkeit. Trockenheit im Munde. Abgeschlagenheit der Glieder.

10 h. 18 m. Puls 68. S. klagt, er könne nicht deutlich sehen, bittet, man möge ihm gestatten, zu Bett zu gehen, da es ihm viel Willenskraft kostete, den Schlaf zu überwinden. Starker Durst. Pupillen weit.

10 h 25 m. Puls 66.

10 h 38 m. Puls 66.

10 h 40 m. Puls 65.

10 h 45 m. Puls 65. S. erhebt sich, der Gang ist schwankend, so dass er mit Mühe bis zum Bett kommen kann; hier legt er sich sofort hin und schläft nach einigen Minuten ein. Der Schlaf ist fest, weder von Träumen noch Delirien gestört. Die Respiration tief, gleichmässig. Puls 66.

Am nächsten Morgen ist der Kopf ein wenig benommen, doch schwindet dieses, nachdem S. sich 1 Stunde im Freien aufgehalten hat.

Puls am Morgen 72 in der Minute. Pupillen weit, doch liegen keine Sehstörungen vor.

Der an Sohrt selbst angestellte Versuch ergab so ziemlich dasselbe Resultat, doch nahm die Pulsfrequenz nicht ab, sondern zu.

S. injicirte sich um 10 h. 4 m. Abends $\frac{1}{2}$ mg Hyoscin. hydrochlor. Der Puls vor der Injection 64 in der Minute. Im Verlauf der ersten 10 Minuten fühlte S. nicht die geringste Wirkung. Darauf trat als erstes Symptom ein Herabsinken der Augenlider ein, so dass es einige Anstrengung kostete, die Augen aufzuhalten. Allmählich stellt sich ein Gefühl von Schwere, jedoch ohne Schmerz im Kopfe, ein, der Kopf sank immer wieder auf die Schulter zurück und konnte nur mit Mühe auf-

recht gehalten werden. Die Glieder hingen wie Bleiklumpen am Leibe. Grosse Müdigkeit.

10 h. 55 m. Puls 68.

10 h. Puls 72. Die Pupillen erweiterten sich.

11 h. 5 m. stellte sich Trockenheit im Halse und grosser Durst ein; auch fiel das Sprechen jetzt schwer.

11 h. 10 m. Puls 80. Die Müdigkeit nimmt so überhand, dass S. mit aller Macht gegen den Schlaf kämpfen muss.

11 h. 15 m. Puls 84.

11 h. 20 m. Puls 85. Pupillen weit.

Während der ganzen Zeit war S. vollständig klar, konnte über alles Rechenschaft geben und auf alle Fragen prompt antworten. Auch konnte er selbst seine Schrift ohne grosse Anstrengung lesen. Uebelkeit trat nicht auf.

Um 11 h. 25 m. erhob sich S., konnte aber nur schwankend gehen, legte sich daher zu Bett und schlief sofort ein. Der Schlaf war ruhig und ohne Träume.

Am nächsten Morgen erwachte S. gegen seine Gewohnheit erst um 9 h., während er sonst um 5 oder 6 h. aufwachte, und hatte ein leichtes Gefühl von Benommenheit im Kopf. Dieses schwand jedoch nach der Morgenmahlzeit.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Hyoscin in Dosen von $\frac{1}{2}$ —1 mg subcutan bei gesunden Menschen ausser Trockenheit im Munde, Erweiterung der Pupillen und grosser Schläfrigkeit und Abgespanntheit keine besonderen Wirkungen entfaltet, jedoch hat Wood (l. c.) noch andere Nebenerscheinungen beobachtet und es scheint mir von Interesse, diese Versuche hier ausführlich anzuführen.

Dr. A. und Dr. F. erhielten je 0,5 mg Hyoscin. hydrobrom. subcutan. Nach 10 Minuten Schwindel; dieser nahm schnell zu, so dass es ihnen unmöglich war, gerade zu gehen; dieses Gefühl des Rausches war dem des Alkohols ähnlich. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde Trockenheit im Halse und ein starkes Gefühl von Unruhe und ein ausserordentliches Gefühl von Schläfrigkeit.

F. hatte ein leichtes Gefühl von Nausea.

A. bot nach einigen Stunden folgenden Status dar: Das Gesicht geröthet, Stimme belegt, Mund trocken; er kann kaum sprechen, ist sehr schläfrig; es wird ihm schwer, Antwort zu geben. Er fühlt sich, als ob er 8 Glas Bier getrunken habe. Puls 60.

F. scheint sich in tiefem Schlaf zu befinden und lässt sich durch beträchtliches Lärmen nicht erwecken. Beim Erwachen klagt er über grossen Schwindel und sieht schlecht. Puls 48; bei A. der Puls zur selben Zeit 52.

F. blieb schlafend, bis ihn Jemand weckte; darauf legte er sich wieder hin und schlief bis zum Morgen. Früh war er gesund.

Dr. Stohr nahm zufällig innerlich eine kleine Quantität einer starken Lösung von Hyoscin. hydrobrom. zu sich.

Die ersten Symptome bestanden in Schwindel, undeutlichem Sehen und Unmöglichkeit, gerade zu gehen, welche zu Stande kam infolge eines Mangels der Coordination in den Bewegungen; ungefähr 1 Stunde später war Stohr stupide und schläfrig; es war ihm, als ob ein grosses Gewicht an den Augenlidern hing, die er nur mit grosser Mühe öffnen konnte. Puls 60. Weiter bestand ein Gefühl des „Schwimmens“ im Kopf und bald darauf wurde das Verlangen nach Schlaf unwiderstehlich; aber der Schlaf, welcher eintrat, war nur leicht und voller Träume. Etwas später trat deutliches Gefühl von Suffocation ein mit Schmerz in der Stirn. Noch später, als Stohr wieder im Stande war, über sich selbst Rechenschaft zu geben, sagte er Folgendes aus: „Mein Kopf fing mir an zu schmerzen, als ob ein festes Band um die Stirn geschmiedet wäre, die Athmung war zwar nicht erschwert, befreite mich aber nicht von einem Gefühl der Suffocation, welches mich zwang, von Zeit zu Zeit einen recht tiefen Athemzug zu machen.“ Er war zeitweise unbesinnlich, konnte auf Fragen nicht Antwort geben und wankte mühsam ins Bett, wo er sofort einschlief. Der Schlaf dauerte einige Stunden an, war aber durch unruhige Träume gestört. Darauf erwachte Stohr, fühlte aber ein Unbehagen und warf sich im Bett umher; besonders belästigte ihn ein Gefühl, als ob ein Alp auf ihm läge. Er brachte den Rest der Nacht unruhig zu. Am Morgen war er wohl, nur hatte er Kopfschmerz und ein unbehagliches Gefühl.

Diesen Beobachtungen zufolge scheint unleugbar das Hyoscine auf das Gehirn gesunder Menschen in der Weise eines schwachen Narcoticum einzuwirken.

3. Versuche an Geisteskranken. Schon längst hat sich in der Psychiatrie das Bedürfniss, ein sicheres Schlaf- und Beruhigungsmittel für aufgeregte und tobstüchtige Patienten ausfindig zu machen, geltend gemacht. Chloral, Acetal, Paraldehyd, Hypnon, Urethan, Bromkalium und die Opiumalkaloide wirken in sehr vielen Fällen gar nicht, und das Morphinum muss mit Vorsicht angewandt werden, da es leicht Collapse erzeugt; auch wirkt es nicht prompt. Das Suchen nach besseren Beruhigungsmitteln für Geisteskranke ist daher ein sehr berechtigtes.

In neuerer Zeit wurde von Lawson¹⁾ das Hyoscyamin als Hypnoticum empfohlen. Die Anwendung dieses Mittels in der Psychiatrie und Neuropathologie ist nicht neu, da schon im vorigen Jahrhundert Störck in Wien die Mutterpflanze als vortreffliches Sedativum bei Manie und verschiedenen Neurosen empfohlen hat. Später traten mit ähnlichem Erfolge Fothergill und Michea hervor. Doch gerieth dieses Mittel in Vergessenheit und wurde eben erst 1875 von Lawson in Form des reinen Alkaloids wieder in die psychiatrische

1) West Riding Asylum Reports. 1875—1876.

Praxis eingeführt. Im Jahre 1879 wurde das krystallisirte Hyoscyamin von Mendel¹⁾ bei Zerreißungssüchtigen mit gutem Erfolg angewandt; das Mittel wurde subcutan gegeben; die höchste Gabe betrug 3 mal täglich 10 mg. Mendel fand, dass der Kranke, so lange er unter dem Einfluss des Mittels steht, nicht zerreißt; er glaubt die Wirkung auf Lähmung der motorischen Centren zurückführen zu müssen.

Aus den Jahren 1879—1882 liegen von englisch-amerikanischer Seite sehr viele Berichte über die Wirkung des Hyoscyamins vor. Es geht aus allen hervor, dass das Hyoscyamin beruhigend wirkt, doch wurde durch das amorphe Präparat die Wirkung prompter und besser erzielt als durch das krystallinische.

Im Januar 1880 wurde der therapeutischen Gesellschaft in New-York von einer Commission eine eingehende Mittheilung über den Gebrauch des (unreinen?) Hyoscyamins gemacht, wonach dasselbe besonders bei acuter Tobsucht Anwendung verdient. E. L. Seguin²⁾ stellte als Indication für Anwendung desselben alle Aufregungszustände, insbesondere Chorea, Paralysis agitans, Hystero-Epilepsie auf. Die schlafmachende Wirkung sei stärker als beim Chloral; die Dauer der epileptischen Anfälle werde stets abgekürzt.

Nach Sepilli³⁾ verdient das Mittel höchstens bei der periodischen Manie Empfehlung. Als specielle Indication gelten ihm Schlaflosigkeit, Verfolgungswahn und Zerstörungssucht. Als Antispasmodicum werde es bei Paralysis agitans, Epilepsie, Chorea, Tabes dorsalis mit sedativer, aber kaum mit heilender Wirkung gebraucht.

C. Reinhard⁴⁾ prüfte das amorphe Alkaloid an Epileptikern und Geisteskranken, denen er es in Dosen bis zu 2 mal täglich 2 mg subcutan gab. Das Mittel wirkte in manchen Fällen von Manie und Tobsucht beruhigend und abkürzend auf den Verlauf. Bei Epileptikern wurde zuweilen die Zahl und Intensität der Anfälle vermindert. Gefäß-, Lungen- und Herzkrankheiten bildeten Contraindicationen.

Schüle⁵⁾ sprach sich in der 15. Versammlung der südwest-deutschen Irrenärzte gegen den Gebrauch des Hyoscyamins aus, indem er angab, das Mittel habe ausser Trockenheit im Munde und

1) Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie. XXXVI. Bd. Heft 2 u. 3. S. 366. 1879.

2) Archiv. of Medic. Vol. V, 2. p. 280. 1880.

3) Revs. di frenatria e di med. leg. Vol. VII. p. 62. 1881.

4) Archiv für Psychiatrie u. s. w. XI. Bd. S. 391. 1880.

5) Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie. XL. Bd. S. 276. 1882.

Rachen, Accommodations- und Coordinationsstörungen noch andere sehr lästige Nebenwirkungen, von welchen er folgende nennt:

1. Schlingkrampf und Schlundtrockenheit, so dass feste Speisen nicht mehr geschluckt werden können.
2. Sinnestäuschungen.
3. Sensorielle oder directe psychische Störungen, Hallucinationen des Gehörs. Schreckhafte Träume.
4. Furchtbare Muskelschmerzen in den Beinen.
5. Herabgehen der Ernährung und des Körpergewichts.

Wenn man die ganze durch die häufige Verwechslung des amorphen und krystallisirten Präparates sehr unklare Literatur über das Hyoscyamin unbefangen überblickt, so ersieht man, dass dasselbe in kleineren Dosen und selten gegeben in vielen Fällen nicht beruhigend und schlafmachend auf tobsüchtige Patienten gewirkt hat; auch traten dabei oft Trockenheit im Halse, Coordinations- und Accommodationsstörungen auf. Am besten wirkte entschieden das amorphe Präparat.

Die ersten Versuche über die Wirkungen des reinen Hyoscins wurden von Gnauck¹⁾ angestellt. Die Dosis betrug 1—2 mg subcutan, das Mittel wirkte beruhigend und schlafmachend, doch nicht schmerzstillend. Der Effect trat gewöhnlich nach 12 Minuten ein. Die Nebenerscheinungen bestanden in Trockenheit im Halse, Pupillenerweiterung, taumelndem Gange, Gefühl von Benommenheit und Druck im Kopf; zuweilen wurden auch Zittern, Hitzegefühl, Uebelkeit, erschwertes Athmen und Delirien beobachtet. Der Schlaf war ruhig und fest; am nächsten Tage war häufig noch Eingenommensein des Kopfes und Schwindel zu bemerken.

Auch Wood hat in 8 Fällen von Geisteskrankheiten Hyoscin angewandt und immer Schlaf erzeugen können. Beim Delirium potatorum sahen auch Francis L. und John R. Haynes²⁾ danach Schlaf eintreten.

Sohrt hat seit Juli 1886 bis jetzt an mehr als ein Dutzend solchen Patienten der hiesigen psychiatrischen Klinik, welche sich gegen andere Beruhigungsmittel als unempfindlich erwiesen hatten, auf meine Veranlassung weit mehr als 100 Injectionen von Hyoscinum hydrochlor. in Gaben von $\frac{1}{2}$ —1 mg gemacht und jedesmal Schlaf erzeugen können, ohne dass jemals

1) Charité-Annalen. VII. Bd. S. 498. 1882. In dieser Arbeit wird das Hyoscin mit dem basischen Spaltungsproducte des Hyoscyamins verwechselt, welches früher bekanntlich Hyoscin hiess. Das von Gnauck benutzte Präparat war aber unser in Rede stehendes Hyoscin. Gnauck hat diesen Irrthum später berichtigt.

2) Therapeutic Gazette. Sept. 1886. p. 595.

bedrohliche Nebenerscheinungen zu bemerken gewesen wären. Der Schlaf trat gewöhnlich 10—12 Minuten nach der Injection ein, so dass die Trockenheit im Halse und die übrigen Erscheinungen den Patienten nicht lange belästigt haben. Der Schlaf dauerte 5—8 Stunden; die Patienten klagten am nächsten Morgen einige Male über Benommenheit des Kopfes, während in vielen Fällen gar keine Nachwirkungen gespürt wurden. Das Hyoscin wurde, wie ich nochmals ausdrücklich hervorhebe, nur in solchen Fällen gegeben, wo die anderen beruhigenden Mittel, wie Chloral, Bromkali, Paraldehyd, Urethan, sowie auch ganz besonders das Hyoseyamin, in den grössten erlaubten Dosen nichts geholfen hatten.

Ich gebe hier einige Krankengeschichten in nuce wieder:

Fall I. Emilie J., 41 Jahre alt. Diagnose: Dementia nach Puerperalmanie. Häufig Aufregungszustände mit starker motorischer Unruhe. Schwatzhaftigkeit, Gewaltthätigkeit gegen das Wartepersonal. Während der Menses häufig vollständig tobsüchtig und zerstörungssüchtig. 6 Injectionen von Hyoscin. hydrochlor. zu $\frac{1}{2}$ mg erzeugten alle 6 Mal Eintritt von Schlaf nach 15 Minuten. Dauer des Schlafes 4—5 Stunden. 10 Injectionen von 1 mg bewirkten jedesmal nach 10—12 Minuten Schlaf. Dauer des Schlafes 6—7 Stunden. Binnen 1 Woche wurden 4 Injectionen zu je 1 mg gemacht, ohne dass das Körpergewicht herabging.

Fall II. Jenny B., 25 Jahre alt. Diagnose: Dementia nach primärer Verrücktheit. Häufige Aufregungszustände mit schlaflosen Nächten. Patientin läuft in dieser Periode Tag und Nacht hin und her und schreit. 14 Injectionen zu 1 mg bewirkten ausnahmslos Schlaf von 7—8stündiger Dauer binnen 12 Minuten.

Fall III. M. v. D., 34 Jahre alt. Diagnose: Periodische Manie. Die Intermissionen dauerten früher Wochen, ja Monate, jetzt nur einige Tage. Während der Menses stark aufgeregt, in dieser Zeit werden auch die Nächte schlaflos. 15 Injectionen von Hyoscin. hydrochlor. zu je 1 mg; Eintritt des Schlafes jedesmal nach 12 Minuten. Dauer des Schlafes 6—7 Stunden.

Fall IV. Anna L., 34 Jahre alt. Diagnose: Paranoia. Hin und wieder Aufregungszustände, besonders in der Nacht. Patientin glaubt, sie werde überfallen und schläft gar nicht. 8 Injectionen zu je 1 mg. Eintritt des Schlafes ausnahmslos nach 10 Minuten. Dauer des Schlafes 8—9 Stunden.

Fall V. Elise U., 25 Jahre alt. Diagnose: Melancholie. Patientin verbringt häufig die Nächte schlaflos, wimmert und weint. Keines von den dargereichten innerlichen beruhigenden Mitteln wird genommen. 6 Injectionen von je 1 mg bewirkten jedesmal Schlaf nach 12 Minuten. Dauer des Schlafes 5—6 Stunden.

Fall VI. Lena Th., 22 Jahre alt. Diagnose: Puerperale Manie. Grosse Schwatzhaftigkeit und motorische Unruhe. Häufig schlaflose Nächte.

8 Injectionen zu je 1 mg bewirkten 8 mal Eintritt von Schlaf nach 12 Minuten. Dauer des Schlafes 6—7 Stunden.

Fall VII. Anna S., 30 Jahre alt. Diagnose: Paranoia hallucinator. 7 Injectionen von je 1 mg bei Aufregungszuständen veranlassten ausnahmslos Schlaf nach 10 Minuten.

Fall VIII. Marie K., 55 Jahre alt. Diagnose: Melancholie. Häufige Angst und Aufregungszustände, dabei kein Schlaf. 9 Injectionen von je 1 mg bewirkten alle 9 Male Schlaf nach 12 Minuten. Dauer 6—7 Stunden.

Fall IX. Jürri W., 30 Jahre alt. Diagnose: Paralysis progrediens. Patient wurde Anfang August tobsüchtig und erhielt daher mit gutem Erfolg alle 2 Tage eine Injection von 1 mg Hyoscin hydrochlor. Mitte August bekam er plötzlich eine Phlegmone am Arm, die allmählich zum Aufbruch kam. Patient rieb den Arm am Tage am Gitter seiner Zelle herum und schmierte Verschiedenes auf die Wunde, so dass in grosser Ausdehnung die Haut gangränös wurde. Patient riss jeden Verband ab, bis ein gefensterter Gypsverband angelegt wurde; doch auch jetzt führte er noch immer Bewegungen mit dem Arm aus, so dass dieser nicht abschwellen wollte. Patient erhielt jetzt täglich 2 mal Hyoscin, was ihm die Möglichkeit nahm, den Arm zu bewegen, infolge dessen schwoll der Arm bald ab und die Wunde reinigte sich. Am Tage erzeugte das Hyoscin nur Ruhe, während es am Abend stets Schlaf schaffte. Im Ganzen wurden 18 Injectionen gemacht.

Fall X. Jahn R., 75 $\frac{1}{2}$ Jahre alt. Dementia secundaria. Hin und wieder Aufregungszustände. 5 Injectionen von je 0,5 mg veranlassten regelmässig Schlaf von 5—6 Stunden Dauer.

Es ist, wie aus Vorigem ersichtlich, gelungen, fast bei allen Krankheitsformen, die mit Aufregungszuständen einhergehen, durch Hyoscin prompt Schlaf oder wenigstens Ruhe zu schaffen, selbst wenn die anderen hierher gehörigen Mittel gar nicht gewirkt hatten.

Meines Erachtens verdient daher das Hyoscin bei allen Psychosen, die mit Aufregungszuständen und Tobsucht einhergehen, eine verbreitete Anwendung. Es würde mir eine grosse Genugthuung sein, wenn diese Publication mit dazu beitrüge, den Gebrauch des Hyoscins bei derartigen Geisteskranken zu einem recht allgemeinen zu machen.

Aufgeregte Patienten, die wochenlang nicht schlafen, kommen bekanntlich in der Ernährung stark zurück, alle bisher bekannten Beruhigungsmittel wirken hier unsicher oder gar nicht, während das Hyoscin prompt Schlaf oder Ruhe erzeugt; dieses muss natürlich günstig auf die Ernährung des Körpers und Gehirns wirken, wodurch möglicherweise die Psychose einen schnelleren Verlauf zur Heilung nimmt.

Fassen wir jetzt zum Schlusse nochmals zusammen, was über die Einwirkung des Hyoscins auf das Gehirn festgestellt worden ist, so ist zu sagen, dass das Mittel bei Thieren gar nicht, bei gesunden Menschen sehr wenig, bei aufgeregten Geisteskranken aber sehr stark beruhigend wirkt. Man würde also, wenn diese Versuche nur an Thieren angestellt worden wären, zu ganz falschen Schlussfolgerungen verleitet worden sein.

XI. Wirkung des Hyoscins bei Körperkrankheiten.

Bei somatischen Krankheiten mit Schlaflosigkeit ist unserer Ueberzeugung nach das Hyoscin als Schlafmittel vollständig unnöthig, da wir hier eine Menge guter Beruhigungs- und Schlafmittel besitzen.

Eine weitere therapeutische Verwendung desselben kann jedoch nach Edlefsen und Illing¹⁾ stattfinden:

1. bei Keuchhusten der Kinder. Es wurde von diesen Autoren in 6 Fällen gebraucht; 3 mal mit entschieden günstiger Wirkung, 3 mal hatte es einen zweifelhaften Erfolg (Dosis 0,025 der Base: 100, 1—2 mal täglich 1 Theelöffel in Form des Hyoscin. hydrochlor.).

2. bei Asthma. In 5 Fällen wurde der Anfall abgekörtzt oder bedeutend gemildert; in 1 Fall trat nach ungewöhnlich grosser Dosis vollständige Coupirung des Anfalls und bedeutende Verlängerung der Pause zwischen 2 Anfällen ein (Dosis 0,03 g des Hyoscinum hydrojod. und hydrochlor. auf 100,0; davon 1—2 mal täglich ein Theelöffel). Auch Claussen (l. c.) hat gute Erfolge mit dem Hyoscin bei Asthma erzielt, in 1 Fall konnte er die Anfälle coupiren und die Intervalle zwischen je 2 Anfällen verlängern, im 2. Fall trat ebenfalls Besserung nach Darreichung des Hyoscins ein. Es handelt sich hier offenbar um die von Graham Brown 1885 entdeckte Erschlaffung der Bronchialmuskulatur.

3. bei Enteralgie. Es trat rasche vollständige Beseitigung der Schmerzen ein. In 2 Fällen in Gaben wie beim Asthma angewandt. Claussen sah ähnliche Erfolge.

4. Epilepsie (Abends 1,2 mg in Form des Hyosc. hydrojod.). In 1 Fall zeigte sich eine Verminderung der Zahl der Anfälle.

Die Schweisssecretion bei Phthisikern soll nach Claussen durch Hyoscin vermindert werden und empfiehlt er es daher bei profusen Nachtschweissen der Phthisiker. Ich habe schon oben (S. 409) gesagt, dass ich diese Empfehlung bestätigen kann.

1) Medicin. Centralblatt. XIX. Bd. S. 23. 1881.

XII. Toxikologische Bemerkungen.

Nach Abschluss dieser Arbeit ist noch eine Abhandlung¹⁾ über das bromwasserstoffsäure Hyoscin als Hypnoticum in der Privatpraxis von Francis L. und John R. Haynes in Philadelphia erschienen. Die Verfasser haben 338 Dosen bei 57 Patienten gegeben, aber fast ausnahmslos ohne richtige Indication. Es handelte sich nämlich fast nur um Schlaflosigkeit bei somatischen Krankheiten, selbst bei acuten fieberhaften, wie Pneumonie, Typhus u. s. w. Wir können uns daher nicht wundern, dass diese Autoren im Ganzen und Grossen nur unangenehme Wirkungen wahrgenommen haben, nämlich:

1. mussitirende Delirien und Gesichtshallucinationen bei 13 Personen;
2. Schlaf, nur manchmal wie natürlich, öfter gestört;
3. intensive Röthung des ganzen Gesichtes mit Empfindung von Hitze am ganzen Körper;
4. Muskelschwäche, bisweilen recht hochgradig;
5. Kopfschmerzen, bisweilen des ganzen Cranium, bisweilen beschränkte er sich auf die Gegend der Interparietalsutur oder Stirn;
6. Trockenheit der Kehle und des Mundes;
7. Erweiterung der Pupillen und Sehstörungen.

Zur Anwendung jedes Arzneimittels gehört es eben, dass man die Indicationen richtig stellt, und das ist im vorliegenden Fall entschieden verabsäumt worden.

Wahrscheinlich gilt dasselbe von folgendem durch P. S. Root²⁾ soeben publicirten Fall:

Eine Dame, die an Schlaflosigkeit litt, erhielt per os 2 mg Hyoscin. hydrobrom. Bald darauf verfiel sie in einen tiefen Stupor. Respiration flach, 50 pro Minute. Puls 96, voll. Zunge und Mund trocken. Pupillen stark erweitert. Gesichtsfarbe bläulich. Convulsive Bewegungen der unteren Extremitäten. Schluckbeschwerden, zuletzt vollständiges Schluckunvermögen. Der Zustand dauerte 2 Stunden, worauf es möglich war, Patientin zu erwecken; alsdann verfiel sie in einen sanften Schlummer.

Bei der Section getödteter Thiere fanden wir nie nach Hyoscin-injectionen irgend welche pathologische Veränderungen.

Tödtlich scheint das Mittel auf Thiere überhaupt nicht zu wirken, denn eine kleine Katze von 1250 g blieb sogar nach Application von 600 mg noch am Leben. Ein kleines Kaninchen,

1) Therapeutic Gazette. 15. Sept. 1886. p. 594.

2) Note on Hydrobromate of Hyoscine. Therapeutic Gaz. 15. Sept. 1886. p. 598.

welches 200 mg Hyoscin. hydrochlor. erhalten hatte, blieb nicht nur am Leben, sondern zeigte keine Vergiftungserscheinungen.

Auf die Circulation wirkt das Hyoscin sehr wenig ein, es lähmt den Hemmungsapparat, wodurch die Herzaction nur kräftiger werden kann. Bei Kaninchen scheint es auch in dieser Hinsicht gar keine Wirkung zu entfalten.

Die Respiration wird bei Kaninchen und Katzen nicht beeinflusst, bei Hunden tritt nach sehr grossen Dosen Dyspnoe ein.

Als Vergiftungserscheinungen sind beim Thiere zu verzeichnen: Erweiterung der Pupillen und Trockenheit im Halse.

An 2 Katzen wurden Krämpfe beobachtet. Die Thiere waren aber circa 5 Stunden aufgebunden, und diese Krämpfe sind daher wohl auf die unbequeme Lage zu beziehen, da die Reizbarkeit des Hirns durch Hyoscin nicht verändert wird.

Das Hyoscin ist ein Antagonist des Pilocarpins (Muscarins und Nicotins). In Versuch 10, wo bei einem Hunde nach Injection von 2 cg Pilocarpin alle für dieses Gift charakteristischen Erscheinungen, wie Erbrechen, Speichelfluss, Durchfall, auftraten, konnten alle Erscheinungen durch Hyoscin sofort aufgehoben werden.

An Menschen hat Sohrt ausser Coordinationsstörung, Erweiterung der Pupillen, Benommenheit des Kopfes und Trockenheit im Halse bei Injection von 1 mg keine weiteren Vergiftungserscheinungen constatiren können. Nun haben zwar andere Autoren Sinnestäuschungen, Delirien, Uebelkeit, Zittern, Suffocationserscheinungen bei Darreichung derselben Dosis beobachtet, aber sie verwandten das Hyoscin. hydrojod. und hydrobrom., während wir das salzsaure Präparat benutzten, welches vielleicht milder wirkt als die anderen beiden Salze.

VERSUCHSPARADIGMATA.

Versuch 1.

2 Fröschen wird das Herz freigelegt. Dem Frosch A werden 2 Tropfen einer Muscarinlösung in der Nähe des Herzens beigebracht, ebenso dem Frosch B. Frosch A: Nach einigen Minuten Herzstillstand in der Diastole. Frosch B: Hier tritt der Herzstillstand erst nach Instillation eines weiteren Tropfens der Muscarinlösung ein.

10 Minuten nach der Muscarininstillation wird dem Frosch A 1 Tropfen einer Lösung von 0,01 : 10 Hyoscin. hydrochlor. = 0,06 mg Hyoscin. hydrochlor. = 0,04 mg Hyoscin. pur. aufs Herz gebracht, worauf nach einigen Secunden hin und wieder Contractionen auftreten; nach 2 Minuten schlägt das Herz ganz normal. Das Controlherz des Frosches B verharrt lange in diastolischem Stillstande.

Versuch 2.

Die Herzen zweier Frösche werden wiederum durch je 2 Tropfen einer Muscarinlösung in Stillstand versetzt. Darauf dem Frosche A 1 Tropfen von der vierfach verdünnten vorigen Lösung von Hyoscin. hydrochlor. aufs Herz gebracht. Nach einigen Secunden treten Contractionen auf, nach einigen Minuten normaler Herzschlag. Das Controlherz des Frosches B verharret im diastolischen Stillstand.

Versuch 3.

Die Hyoscinlösung wird noch auf die Hälfte verdünnt. Davon wird 1 Tropfen auf das Herz eines mit Muscarin vergifteten Frosches gebracht, es treten einige Contractionen auf, doch will das Herz nicht normal schlagen; darauf wird ein weiterer Tropfen derselben Lösung aufs Herz applicirt, wonach das Herz normal zu schlagen beginnt. Das Muscarinherz des Controlfrosches befindet sich im diastolischen Stillstand.

Versuch 4.

2 Fröschen wird das Herz freigelegt, das Herzbändchen durchschnitten, darauf die Medulla oblongata frei präparirt. Bei faradischer Reizung der Medulla, wie auch des Herzsinus erfolgt ein diastolischer Stillstand des Herzens. Dem Frosch A werden darauf 0,06 mg Hyoscin. hydrochlor. aufs Herz applicirt, dem Frosch B dagegen 0,015 mg Hyoscin. hydrochlor. Jetzt kann weder beim Frosche A noch beim Frosche B, selbst bei Anwendung der stärksten Ströme, ein Herzstillstand erzeugt werden. Ein Controlversuch ergibt dasselbe Resultat.

Versuch 5.

Katze von 1270 g. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden. In der linken Jugularis ist die Venencanüle eingebunden, und in diese wird das Hyoscin injicirt.

Zeit	Menge des injicirten Hyoscins. hydrochlor. in mg	Blutdruck	Bemerkungen
9 h 53 m	0	98—100	Pupillen erweitern sich.
10 h 5 m	0,5	98—100	
10 h 15 m	0,5	100—116	
10 h 20 m	—	110—120	
10 h 25 m	1,0	120—125	
10 h 28 m	—	110—120	
10 h 30 m	—	110—120	
10 h 35 m	1,0	96—104	
10 h 40 m	—	96—104	
10 h 45 m	1,0	100—120	
11 h 5 m	2,0	90—100	Pupillen ad maximum erweitert.
11 h 15 m	2,0	90—100	
11 h 25 m	2,0	90—100	

Während des Versuches Puls und Respiration gut. Die Katze wird losgebunden, die Wunde vernäht. Am nächsten Tage hat sich die Katze vollständig erholt, läuft herum und frisst alle vorgelegten Speisen.

Versuch 6.

Hund von 7300 g. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden. In der linken Vena jugularis die Venencanüle. Beide Vagi freigelegt.

Zeit	Menge d. inji- cirten Hyosc. hydrochlor. in mg	Puls in d. Minute	Blutdruck	Respirat. in d. Min.	Bemerkungen
10 h 15 m	—	80	140—180	30	
10 h 40 m	—	81	140—180	32	
10 h 45 m	—	81	150—180	32	
10 h 47 m	—	84	150—170	33	
10 h 50 m	—	84	150—170	32	
10 h 55 m	—	84	150—170	32	Reizung des linken Vagus bei 150mm Spiralenabstand. Star- kes Absinken d. Blutdruckes.
10 h 58 m	—	86	150—180	32	
10 h 59 m	0,5	93	150—180	33	
11 h 2 m	—	108	150—180	33	
11 h 4 m	—	—	—	—	Reizung des linken und rech- ten Vagus bei demselben Spi- ralenabstände, wie vorher, ergibt kein Absinken des Blutdruckes. Beim Abstände von 130 sinkt der Blutdruck gleichfalls nicht.
11 h 5 m	—	108	150—170	40	
11 h 7 m	0,5	109	180—200	35	
11 h 11 m	—	110	180—190	35	Pupillen stark erweitert.
11 h 15 m	—	110	180—190	35	Bei vollständig übereinander- geschobenen Spiralen bei Va- gusreizung kein Absinken d. Blutdruckes.
11 h 16 m	0,5	—	180—190	—	
11 h 20 m	—	116	180—190	45	
11 h 25 m	—	120	180—190	45	
11 h 30 m	2,0	128	180—190	50	
11 h 37 m	2,0	124	180—190	—	
11 h 40 m	3,0	126	180—190	—	
11 h 45 m	3,0	—	—	—	
11 h 55 m	—	128	156—170	90	
11 h 58 m	5,0	132	140—160	150	
12 h — m	10,0	138	160—170	220	Der Hund entleert Harn, die- ser wird behufs weiterer Un- tersuchung in einer Schale aufgefangen.
12 h 5 m	10,0	140	150—160	280	Starke Dyspnoe.
12 h 12 m	15,0	142	130—150	298	
12 h 20 m	—	—	—	300	

12 h. 25 m. wird der Hund losgebunden. Colossale Dyspnoe. Der Hund sitzt ruhig da, athmet wie nach schnellem Laufe. Zahl der Re-

spiration über 300 in der Minute. Um 4 Uhr Nachmittags hat sich die Dyspnoe gelegt; der Hund liegt ruhig da, schläft aber nicht. Puls 100, Respiration 50.

Am nächsten Tage Puls und Respiration wie vor dem Versuche. Der Hund ist munter, frisst. Die Pupillen etwas weit.

Versuch 7.

Katze von 1200 g wird tracheotomirt und die Cantile mit einer Marey'schen Lufttrommel in Verbindung gebracht. Die rechte Carotis ist mit dem Manometer verbunden. In der linken Vena jugularis ist die Venencantile eingebunden.

Zeit	Menge d. injicirten Hyosc. hydrochlor. in mg	Puls in d. Minute	Blutdruck	Respirat. in d. Min.	Bemerkungen
11 h 5 m	—	148	100—110	120	
11 h 53 m	10,0	168	100—110	123	
11 h 60 m	10,0	176	100—110	110	
12 h 10 m	40,0	172	100—110	80	
12 h 15 m	40,0	164	100—110	80	
12 h 25 m	40,0	144	100—110	82	
12 h 40 m	40,0	144	100—110	64	
12 h 50 m	40,0	151	100—110	62	
12 h 55 m	40,0	132	100—110	50	
1 h 5 m	40,0	112	100—110	50	Es treten Krämpfe auf.
1 h 15 m	40,0	112	80—100	46	

Die Katze wird abgebunden und in Freiheit gesetzt, die Krämpfe hören bald auf. Das Thier lebt noch 2 Tage nach dem Versuche, wird dann getödtet.

Die Section zeigt keine pathologischen Veränderungen der inneren Organe.

Versuch 8.

Katze von 1250 g tracheotomirt. In der linken Carotis die Arterien-cantile, in der rechten Vena jugularis die Venencantile. Beide Vagi freigelegt.

Zeit	Menge d. injicirten Hyosc. hydrochlor. in mg	Puls in d. Minute	Blutdruck	Respirat. in d. Min.	Bemerkungen
10 h 55 m	—	230	140—150	60	
11 h 20 m	40,0	240	160—170	68	Bei Reizung der Vagi kein Absinken des Blutdruckes.
11 h 50 m	40,0	272	160—170	80	
11 h 60 m	40,0	260	130—140	—	
12 h 5 m	40,0	240	140—142	72	
12 h 15 m	40,0	208	140—142	76	
12 h 45 m	40,0	240	150—160	—	

Zeit	Menge d. inji- cirten Hyosc. hydrochlor. in mg	Puls in d. Minute	Blutdruck	Respirat. in d. Min.	Bemerkungen
1 h 7 m	40,0	220	—	68	Die Arteriencautule durch Gerinnsel verstopft.
1 h 25 m	40,0	240	—	72	
1 h 40 m	40,0	230	150—160	76	Die Cantule ist wieder in Stand gesetzt.
2 h 5 m	40,0	260	150—160	—	Es treten hin und wieder Krämpfe auf.
2 h 30 m	40,0	230	150—160	76	
2 h 35 m	40,0	220	150—160	76	
2 h 45 m	40,0	230	160—170	75	Starke klonische Krämpfe.
2 h 55 m	40,0	232	150—160	—	
3 h 5 m	40,0	230	150—160	76	

Die Katze wird losgebunden. Nach einer Stunde hören die Krämpfe auf. Die Katze wird getötet. Die Section zeigt keinerlei pathologische Veränderungen der inneren Organe.

Versuch 9.

Hund von 7300 g tracheotomirt. Die linke Carotis steht mit dem Manometer in Verbindung. Die Venencantule in die rechte Vena jugular. eingebunden.

Zeit	Menge d. inji- cirten Hyosc. hydrochlor. in mg	Puls in d. Minute	Blutdruck	Respirat. in d. Min.	Bemerkungen
11 h 5 m	—	180	140—160	108	
11 h 30 m	20,0	240	180—200	118	Der Hund wird sehr unruhig.
11 h 45 m	20,0	244	140—160	—	Nach d. Injection Erbrechen, welches bald aufhört.
12 h 5 m	20,0	200	180—200	200	
12 h 30 m	—	188	180—200	300	Dyspnoe.
	Physostigmin in mg				Von jetzt ab wird Physostigmin injie.
12 h 35 m	20,0	140	220	30	
12 h 40 m	—	120	220	30	
12 h 45 m	—	120	—	—	
12 h 50 m	20,0	112	210	20	
1 h 2 m	20,0	124	160	24	Krampfhafter Zuckungen.
1 h 5 m	20,0	120	80	22	Hund ganz steif.
1 h 10 m	20,0	64	—	—	Darmbewegungen hörbar. Erbrechen.
1 h 15 m	—	—	—	—	Starke Physostigminkrämpfe.
1 h 25 m	—	—	150	—	

Versuch 10.

Hund von 770 g. Puls 160. Respiration 36. 9 h. 32 m. Injection von 2 cg Pilocarpin. 9 h. 35 m. Erbrechen schaumiger Massen. Speichelfluss zäher Massen. Durchfall. Dyspnoe. Thränenträufeln. Puls 64.

9 h. 37 m. Injection von 5 mg Hyoscin. Alle Erscheinungen schwinden binnen wenigen Minuten. 9 h. 45 m. Der Hund ist wieder ganz gesund.

Versuch 11.

Junger, säugender Hund von 770 g. Puls 200. Respiration 38 in der Minute. Um 9 h. 40 m. Injection von 50 mg Hyoscin. hydrochlor. Der Hund legt sich bald darauf hin, weil das Stehen ihm Mühe macht, indem er immer wieder in den Hinterbeinen zusammensinkt.

9 h. 45 m. Puls 190, Respiration 40. Die Stimme wird heisser.

10 h. Der Hund kann nicht mehr stehen, sondern sinkt immer wieder zusammen.

10 h. 12 m. Injection von 10 mg Hyoscin. hydrochlor. Puls 204, Respiration 33.

Am Nachmittage liegt der Hund ruhig auf der Stelle. Grosser Durst. In der Narkose blieb er bis zum Anbruch der Nacht liegen; Puls wie zu Anfang, etwas schwächer; Respiration normal. Tod in der Nacht wohl infolge des Schluckunvermögens. Section am anderen Morgen. Nirgends anatomische Veränderungen.

In der Blase 20—25 cm gelber klarer Harn, welcher mit Essigäther ausgeschüttelt wird. Der Aether in einer Glasschale verdunstet, hinterliess eine geringe Menge einer farblosen Masse. Diese wird in 4 Tropfen salzsauren Wassers gelöst, wovon 3 Tropfen, in das Auge einer Katze gebracht, deutlich 6 Stunden dauernde Mydriasis hervorbrachten.

Der letzte Tropfen auf ein Muscarinherz gebracht, brachte das Herz binnen wenigen Minuten zum Schlagen.

Versuch 12.

Katze von 860 g wird tracheotomirt, eine Canüle in die Vene eingebunden und dann curarisirt. Künstliche Respiration. Sodann wird durch einen in der Linea alba geführten Schnitt ein grösserer Theil des Darmes freigelegt und das Thier in den mit feuchten Dämpfen angefüllten, auf constanter Temperatur gehaltenen Wärmekasten gebracht, durch dessen Glasdeckel der Darm beobachtet werden kann, er bewegt sich wie ein normaler Darm in uneröffnetem Thiere. Jetzt wird etwas Muscarin, welches zu diesem Behufe aus frischen Fliegenpilzen dargestellt und von dem umgekehrt wirkenden atropinartigen Alkaloid befreit worden war, in die Vene injicirt, worauf der Darm sich lebhaft zu contrahiren beginnt. Sodann wurden 5 mg Hyoscin. hydrochl. in derselben Weise injicirt und dadurch die Bewegung des Darmes auf das Normale zurückgeführt. Eine zweite Injection von weiteren 10 mg änderte an der Erscheinung nichts mehr, sondern der Darm contrahirte sich wie am Anfang.

Sodann werden auf gleiche Weise 5 mg Physostigmin injicirt, worauf die Darmbewegungen fast unmittelbar wieder an Intensität zunehmen und krampfhaft werden. Durch Injection weiterer 10 mg Physostigmin nimmt die Darmbewegung noch mehr zu.

Versuch 13.

Ein grosser Hund wird tracheotomirt, die Vene freigelegt, eine Venencanüle eingebunden. Darauf wird der Schädel trepanirt, die Regio cruciata freigelegt und die Dura geschlitzt.

Reizung der Regio cruciata mit dem faradischen Strom bei Spiralenabstand von 85 bewirkt allgemeine epileptische Krämpfe von 2½ Minuten Dauer. Nach dem Anfall Erbrechen.

11 h. 45 m. Injection von 0,1 Hyoscin. hydrochlor.

11 h. 49 m. Reizung der Regio cruciata beim selben Spiralenabstand. Allgemeine epileptische Krämpfe von 2 Minuten Dauer.

11 h. 59 m. Injection von 0,1 Hyoscin. hydrochlor.

12 h. 4 m. Reizung der Regio cruciata beim vorigen Spiralenabstand. Krämpfe von derselben Stärke wie vorher. Dauer 2 Minuten.

12 h. 15 m. Injection von 0,1 Hyoscin. hydrochlor.

12 h. 20 m. Beim Spiralenabstand von 170 keine Krämpfe. Beim Spiralenabstand von 134 kein Anfall. Beim Spiralenabstand von 85 Anfall wie vorher.

Versuch 14.

Kleines Kaninchen. Subcutane Injection von 60 mg Hyoscin. hydrochlor. Bald nach der Injection Pupillenerweiterung, sonst keine pathologischen Veränderungen. Das Thier wurde eine Woche beobachtet, es war ebenso munter, wie vor der Injection, frass gut und konnte nachher zu anderen Versuchen gebraucht werden.

Versuch 15.

Kleines Kaninchen. Subcutane Injection von 200 mg Hyoscin. hydrochlor. brachte ausser Pupillenerweiterung keine Veränderungen am Thiere hervor. Das Thier wurde 1 Woche lang beobachtet.

Versuch 16.

Grosser Hund, etwa 30 kg, ruhig an der Kette liegend.

Zeit	Puls in d. Minute	Bemerkungen
12 h — m	102	
12 h 10 m	103	
12 h 20 m	103	
12 h 30 m	102	
12 h 35 m	—	Injection von 40 mg Hyoscin subcutan am Rücken.
12 h 36 m	110	
12 h 37 m	120	Puls sehr kräftig.
12 h 38 m	130	
12 h 40 m	135	
12 h 45 m	140	Thier wird sehr unruhig. Pupillen werden sehr weit, der Mund trocken.
12 h 50 m	148	
12 h 55 m	150	
1 h — m	148	Stuhlentleerung und heftiges Erbrechen.
2 h — m	136	Das Thier hat sich beruhigt u. liegt wie ein norm. Hund, ohne zu schlafen.
3 h — m	117	Stärkste Mydriasis.
4 h — m	103	Thier säuft mehrere Male.
4 h 10 m	106	
4 h 30 m	95	Puls kräftig, von Zeit zu Zeit aussetzend.
4 h 31 m	—	Injection von 10 mg Atropinsulfat subcutan.

4 h. 31 m. Subcutaninjection von 2 mg Atropin.

Zeit	Puls in der Minute	Bemerkungen
4 h 35 m	148	Puls sehr schwach, schwer zu zählen.
4 h 40 m	150	
4 h 58 m	148	
5 h — m	148	
5 h 30 m	140	
7 h — m	140	

Versuch 17.

Katze von 1740 g. Carotis mit dem Manometer in Verbindung; in der Jugularis eine Venencanüle.

Zeit	Menge der injicirten Alkaloide in mg	Puls in d. Min.	Blutdruck	Bemerkungen
11 h 15 m	—	160	110	Vaguserregbarkeit normal.
11 h 40 m	10 Hyoscin	164	110	Erregbarkeit des Vagus geschwunden. Von jetzt ab wird Atropin injicirt.
11 h 55 m	—	169	115	
12 h — m	2 Atropin	200	120—130	Bald darauf sinkt der Blutdruck auf 0 und das Thier stirbt.
12 h 5 m	—	200	110—120	
12 h 15 m	—	208	110	
12 h 20 m	8 Atropin	—	137	
12 h 25 m	—	—	60	

Versuch 18.

Je zwei Fröschen werden Dosen von 0,5, 1, 3, 5, 20, 40 und 60 mg Hyoscin. hydrochlor. unter die Rückenhaut injicirt. Bei allen Fröschen wurde im Verlauf mehrerer Wochen weder eine Störung in den motorischen Functionen, noch in der Reflexerregbarkeit wahrgenommen. Tetanische Anfälle kamen auch nicht vor.

Die Frösche wogen durchschnittlich 30—35 g.

Die ausführlichen Protokolle zu Versuch 19—25 sind von der Redaction als zu umfangreich gestrichen worden. Wer sich für dieselben interessirt, muss sie in der Sohrt'schen Dissertation nachlesen.