

(Physiologisches Laboratorium in Zürich.)

Die Wirkungen von Pilocarpin und Atropin auf die Schweissdrüsen der Katze.

Ein Beitrag zur Lehre vom doppelseitigen Antagonismus
zweier Gifte.

Von

Dr. B. Luchsinger,

Docent an der Universität, Professor an der Thierarzneischule in Zürich.

Kaum hatten meine neulich in diesem Archiv Bd. XIV niedergelegten Untersuchungen an den Schweissdrüsen¹⁾ der Katze einige der hauptsächlichsten Secretionsbedingungen klargelegt, als auch schon eindringlicher die Kunde von einem neuen, ganz ausgezeichneten Schweiss-treibenden Mittel erscholl. Zwar hatte ich schon damals mit Extracten aus folia Jaborandi Versuche unternommen; dieselben hatten mich aber keineswegs zu befriedigenden Resultaten geführt. Nur um so mehr musste mich daher die Nachricht von der Reindarstellung jenes wirksamen Princips und dessen promptem Erfolge²⁾ zu weiteren, eigenen Versuchen reizen.

Der Versuchsplan selbst war durch die frühern Erfolge klar vorgeschrieben. Jene damals untersuchten Mittel hatten ja alle ihren nächsten Angriffspunkt an bestimmten Stellen des centralen Nervensystems und verschlug ihre Wirkung stets, sobald die Drüsen aus ihrer Verbindung mit jenen Schweisscentren gelöst waren.

Der dort ausgeführten Gründe halber interessirten mich auch jetzt wieder nur die Hinterpfoten, da eben hier alle Schweissnerven zusammen in der Bahn eines einzigen Nerven — des n. ischia-

1) Schon in jenen frühern Versuchen, ebenso auch jetzt wieder habe ich häufig an vorher aufs sorgfältigste gereinigten Pfoten die Reaction des Katzenschweisses untersucht und dieselbe stets stark alkalisch gefunden. Dasselbe gilt vom Schweiss des Pferdes. Diese von dem menschlichen Excret abweichende Eigenthümlichkeit kann natürlich keinen Grund abgeben, jene Absonderungen jetzt nicht mehr als Schweiss anzuerkennen, wie solches nach Eckhard, Beiträge zur Anat. u. Physiol. Bd. VIII, pag. 121 für das Pferd den Anschein haben könnte.

2) Adolf Weber, über die Wirkung des Pilocarpium muriaticum, Medicin. Centralblatt 1876. Nr. 44.

dicus — liegen, die Lösung der Continuität von Centren und Drüsen hier also am möglichst einfachsten auszuführen ist.

Versuch I.¹⁾

Einer jungen Katze wird der eine n. ischiadicus am Oberschenkel durchschnitten, das periphere Ende kurze Zeit mit tetanisirenden Strömen gereizt. Nur wenn Secretion eingetreten, was allerdings meist der Fall, kann der eigentliche Versuch angestellt werden. Man injicire 0,01 Grm. Pilocarpinum muriaticum in wässriger Lösung unter die Rückenhaut. Schon zwei Minuten darauf beginnt Speichelsecretion²⁾ und hält dieselbe in ausgiebigem Maasse durch mehrere Stunden an.

Drei Minuten nach dem Einstich erscheinen so ziemlich gleichzeitig an allen vier Pfoten Schweisstropfen, wird sehr bald die Secretion äusserst reichlich und bleibt ebenfalls mehrere Stunden andauernd. Auch in der Quantität des gelieferten Secretes braucht die entnervte Seite keineswegs zurückzustehen, ja kann dieselbe im Gegentheil die gesunde Pfote sogar öfters noch übertreffen.

Von anderweitigen Erscheinungen fielen auf beträchtliche Thränensecretion, etwas verengte Pupille, stark vermehrte Peristaltik.

Damit haben wir also in dem Pilocarpin ein Mittel gefunden, das auch peripher, unabhängig vom centralen Nervensystem in deutlichster Art Schweisssecretion auszulösen vermag.

Doch wo liegt der Angriffspunkt dieser peripheren Reizung? In der Drüsenzelle selbst oder etwa in allerdings noch nicht nachgewiesenen, aber doch sehr wahrscheinlichen letzten Nervenendigungen?

Versuch II.

Einer jungen Katze, deren n. ischiadicus vor 2 Tagen durchschnitten worden, wird 0,01 Grm. Pilocarpin subcutan injicirt. Es tritt wiederum auch auf der operirten Seite Schweiss auf, jedoch jetzt in geringerem Grade als auf der gesunden.

Der gleiche Versuch wird 6 Tage nach der Durchschneidung des Hüftnerven wiederholt, diessmal bleibt aber das Schwitzen auf der entnervten Seite beharrlich aus, selbst dann noch, wenn weitere 0,01 Grm. Pilocarpin direct unter die Sohle jener Pfote injicirt werden.

Sechs Tage nach dem Schnitte dürften die nervösen Elemente schon bis in ihre letzten Enden hinaus in voller Degeneration begriffen sein, und könnte man also damit die nunmehrige Wirkungslosigkeit des Pilocarpin erklären wollen. Aber wer kann uns

1) Von den zahlreichen in mehrfacher Richtung angestellten Versuchen theile ich im folgenden nur je einen als Muster mit; waren in andern Fällen kleine Abweichungen vorhanden, so werden diese stets besonders mitgetheilt.

2) Das Thier ist während des ganzen Versuches ungeknebelt.

weiter für einen noch normalen Bestand der Drüsenzellen selbst, zumal für eine genügende Erregbarkeit derselben bürgen? Lassen wir also für einmal die aufgeworfene Frage auf sich beruhen, sehen wir uns vielmehr nach analogen peripheren Reizwirkungen um.

In der That ganz übereinstimmende Verhältnisse kennen wir durch Heidenhain's Untersuchungen¹⁾ von den Speicheldrüsen, jenen Hautdrüsen der Mundhöhle, die nach ihrer morphologisch gleichen Abstammung aus dem Hautblatte, nicht minder durch ihre so durchschlagende Congruenz der nervösen Beziehungen gewissermassen nur riesig entwickelte Schweissdrüsen vorstellen.

Auch nach Durchschneidung der chorda tympani wirken Calabar, Nicotin etc. unter bestimmten Bedingungen erregend auf die gland. submaxillaris. Deshalb unterliess ich nicht, einige weitere Versuche auch mit diesen Giften an den Schweissdrüsen anzustellen.

Von Nicotin hatte ich schon in der früheren Mittheilung berichtet, dass es in allerdings seltenen Fällen auch nach Durchschneidung des Hüftnerven noch geringe Spuren von Schweiss hervorrufe; auch bei meinen jetzigen Versuchen konnte ich nicht einmal durch subcutane Injection unter die Pfote selbst mehr erzielen.

Wirksamer zeigte sich Calabar. Allerdings versagte auch dieses meist auf der operirten Seite bei beliebiger Injection; dagegen fand ich doch regelmässig geringe Secretion; wenn ich c. 0,5 Ccm. einer Lösung von 2% Physostigmin direct unter die Pfote selbst injicirte.

Schon nach dieser Uebereinstimmung in ihrem Verhalten zu den Drüsen, nicht minder durch ihre ähnliche Reaction auf andere Organe — Darm, Herz, Iris — gehören Nicotin, Calabar, Muscarin²⁾ mit Pilocarpin zusammen in eine einheitliche Gruppe reizender Substanzen. Während aber bei Nicotin und Calabar sich stets sehr bedeutende Unterschiede der Secretion zwischen der intacten und operirten Seite zeigen, zu einer mässigen, ja häufig fehlenden peripheren Reizung stets auch noch eine bedeutende centrale Erregung hinzutritt, bleibt bei Pilocarpin ein solcher Unterschied der

1) R. Heidenhain, über die Wirkung einiger Gifte auf die Nerven der glandula submaxillaris. Pflüger's Archiv Bd. V, 309.

2) Mit Muscarin ist es mir bisher noch nicht möglich gewesen, eigne Versuche anzustellen.

Secretionsgrösse beider Pfoten in der Regel aus, ja zeigt sich sogar bisweilen ein solcher zu Gunsten der entnervten Seite. Sollten wir deshalb hier einen Mangel centraler Reizung annehmen? Auch abgesehen von den angezogenen Analogien erscheint mir solches im höchsten Grade unwahrscheinlich; hat doch eine Centralisation irgend einer Function nur Sinn, sobald die Centren selbst eine höhere Erregbarkeit besitzen als die peripheren Apparate.

Die thatsächliche Entscheidung der Angelegenheit muss sich leicht herbeiführen lassen; wir haben die Schweisscentren des Rückenmarks vor dem Einflusse der Psyche zu schützen, die Drüse selbst vor dem vergifteten Blute zu sichern.

Versuch III.

Eine junge Katze wird chloroformirt, tracheotomirt; nach Einleiten künstlicher Respiration der Thorax im dritten Intercostalraum der Quere nach eröffnet, darauf die vier Halsarterien bei ihrem Abgang vom Aortenbogen ¹⁾ ligirt, eventuell noch das Halsmark in der Höhe des Atlas durchschnitten, die Wunden vernäht ²⁾. Nach diesen einleitenden Operationen, die ja nothwendig ergiebige Schweisssecretion im Gefolge hatten, werden die Pfoten sorgfältig getrocknet und sowie die Secretion gänzlich sistirt, was in der Regel sehr bald der Fall ist, wird die Bauchaorta ligirt, darauf in die v. jugularis 1—2 Ccm. einer Lösung von 1 % Pilocarpin eingespritzt.

Schon nach kurzer Zeit treten nun wieder Schweissströpfchen auf den blutleeren Hinterpfoten auf, nicht selten kann man ausserdem leise Zuckungen am Schwanz und an den Hinterbeinen bemerken. Mit der Lüftung der Schleife nimmt natürlicher Weise die Secretion aufs erheblichste zu.

Die Erregung des Marks durch Pilocarpin, die sich schon in diesem Versuche aufs deutlichste documentirte, kann man sofort in ausgiebigstem Maasse hervorrufen durch Injection grösserer Giftmengen. Es treten dann

1) Meist, nicht immer, sind die beiden Carotiden zusammen mit der rechten subclavia bei ihrem Abgang zu einem truncus anonymus variabler Länge vereinigt.

2) Obschon in sehr vielen meiner Fälle die einfache Unterbindung der Halsarterien genügte, um das Vorderthier gänzlich abzutöden, indem weder Kopflexe noch Athembewegungen mehr ausgelöst wurden, dauerten dagegen in mehreren Versuchen spontane Respirationen allerdings in sehr herabgesetzter Frequenz doch längere Zeit noch fort. In diesen Fällen liess ich, um ganz sicher zu gehen, eine Rückenmarkdurchschneidung folgen. Vor einer directen Halsmarkdurchschneidung dürfte ein solches combinirtes Verfahren vielleicht einigen Vortheil gewähren. Wir schneiden jetzt in einem Organ, dessen Erregbarkeit schon sehr gesunken ist und wir operiren in beinahe blutleerer Gegend. Beides dürfte die Gefahren der allerdings noch immer nicht erklärten Chocwirkung des Schnittes beträchtlich verringern (vgl. übrigens einen demnächst folgenden Aufsatz).

sogar mächtige Convulsionen des Hinterthieres auf. Da auch während derselben noch völlig kräftiger Herzschlag besteht, die künstliche Respiration natürlich unausgesetzt in vollem Gange ist, können diese Reizerscheinungen etwa dyspnoischer Natur sein.

Damit rührt also in unserm Versuch I ein Theil der Secretion auf der gesunden Seite sicher von centraler Erregung her, kann aber dieses Plus gegenüber der entnervten Seite compensirt oder sogar übercompensirt werden durch den erheblich vermehrten Blutstrom, welcher unmittelbar nach der Hüftnervdurchschneidung in der Pfote kreist.

Nach Beendigung dieser Versuche erfuhr ich in einer Unterredung über deren Resultate durch Herrn Prof. Cloetta von einer Versuchsreihe, die derselbe selbst schon im verflossenen Winter an Pferden und Rindern angestellt hatte. Aus den mir in liberalster Weise überlassenen Protokollen sei ein Fall in Kürze mitgetheilt.

Versuch IV.

Einem Pferd wird 0,40 Grm. Pilocarpin unter die Rückenhaut injicirt. Schon nach 3 Min. beobachtet man beginnenden Speichelfluss; derselbe hält während mehrerer Stunden in ausgiebiger Weise an.

Dann — 5 Min. nach dem Einstich — tritt local an der Einstichstelle Schweiss auf, wird derselbe immer intensiver und breitet sich immer weiter aus. Aber erst 24 Min. nach der Injection erscheint deutlicher allgemeiner Schweiss.

Die weitgehende Uebereinstimmung dieser Beobachtungen und meiner Versuche ist zu klar. Auch ohne besondere Eingriffe ist es hier, bei so kolossal voluminösen Thieren möglich, allein schon aus dem zeitlichen Auftreten der einer localen Injection folgenden Secretionen Schlüsse auf die Reizorte zu ziehen. Die so überaus schnell beginnende Speichelsecretion dürfte wenigstens mit grosser Wahrscheinlichkeit aus centraler Erregung abzuleiten sein. Die Besonderheit der Einstichstelle, die sich durch eine viel früher beginnende und reichlichere Secretion vor der übrigen Haut auszeichnet, beweist ganz evident auch die periphere Reizwirkung des Giftes.

Schon aus unserer frühern Untersuchung haben wir in dem Atropin ein Mittel kennen gelernt, das auf die Schweissdrüsen gerade eine gegentheilige, lähmende Wirkung ausübt. Es musste sich als verlockende Aufgabe ergeben, den Kampf dieser beiden widerstreitenden Mittel zu studiren.

Als erste Aufgabe bestimmte ich vorerst genauer jene Dosis

Atropin, die eben genügte, um selbst bei starker Reizung des Hüftnerven die Secretion gänzlich zu unterdrücken. Solche Wirkung besitzt eine subcutane Injection von 0,003 Grm. Atropin. sulphuric. schon ungefähr 10 Min. nach dem Einstich. Gleichzeitig findet man stets fast maximal erweiterte Pupillen.

Versuch V.

Einer mittelgrossen Katze werden in Chloroformnarkose beide Hüftnerven durchschnitten, mit Ludwig's Electroden armirt, und mit mässigen tetanisirenden Strömen gereizt; nur wenn beiderseits recht deutliche Secretion eintritt, darf der eigentliche Versuch beginnen.

Man injicire 0,01 Grm. Pilocarpin unter die Rückenhaut. Nach einigen Minuten tritt das schon oben ausführlich geschilderte Vergiftungsbild auf, vor Allem ist — was uns jetzt vornehmlich interessirt — auf beiden Hinterpfoten Schweiss ausgebrochen.

Nun injicire man weiter 0,003 Grm. Atropin ebenfalls unter die Rückenhaut. Bald nehmen Schweiss- und Speichelsecretion erheblich ab und sind beide nach ungefähr 10 Min. gänzlich verschwunden, ja es ist jetzt sogar eine Reizung der Hüftnerven mit stärksten tetanisirenden Strömen¹⁾ gänzlich unwirksam und zeigt sich ebenso wenig irgend eine Spur von Schweiss bei directer Reizung der Drüsen²⁾, d. h. wenn Nadelelectroden durch die Pfothenhaut eingestossen werden.

Werden jetzt aber in die eine Hinterpfote, direct unter den Sohlenballen wiederum 0,01 Grm. Pilocarpin in wenig Wasser gelöst injicirt, so treten nun schon nach Kurzem auf diesem Ballen wieder deutliche Schweisstropfen auf, unter Umständen sogar in sehr erheblichem Maasse. Würde weniger als die angegebene Menge injicirt, so kann zwar dieser spontane Schweissausbruch wegfallen, ist es dann aber sehr wohl schon wieder möglich Secretion durch eine vorher unwirksam gewesene Nervenreizung zu erregen.

Während nun so die local stark mit Pilocarpin überfluthete Drüse trotz vorausgegangener Atropinvergiftung wieder schwitzt, ist auf der andern Pfothe, ja auch auf den Fingerspitzen der gleichen Seite die Atropinwirkung noch in vollem Maasse da; denn es ist hier auch jetzt durch die stärksten Reize keine Spur von Secretion zu erzwingen, und ändert sich an diesem Verhalten nichts, auch wenn man noch, um alle Skepsis zu befriedigen, der Atropinpfote eine kleine Quantität 0,5—1,0 Ccm. blosser Flüssigkeit (CINalösung von 0,7%) ebenso unter die Sohle injicirt.

Träufelte man in einen Conjunctivalsack nach eingetretener allgemeiner Atropinvergiftung einige Tropfen Pilocarpinlösung, so verengte sich nach einigen Minuten diese Pupille und blieb in den beobachteten Fällen mehr denn eine

1) Im primären Kreise eines du Bois'schen Schlittenapparats befand sich ein Daniell'sches Element. Die Rollen waren aufgeschoben.

2) Die hier sich ohne weiteres aufdrängende Frage über die eigne Irri-
tabilität der Drüsen muss einstweilen weitem, bereits in Angriff genommenen
Versuchen überlassen bleiben.

Stunde sehr merklich verengt, um erst hernach wieder die maximale Weite der andern Seite anzunehmen.

Es kann also allerdings eine gewisse Menge Atropin die Reizwirkung einer gewissen Quantität Pilocarpin gänzlich aufheben, es wird aber auch andererseits diese sog. lähmende Wirkung des Atropin durch noch grössere Mengen des reizenden Mittels wieder überwunden.

Der im Allgemeinen wohl einmal mögliche, in der That in ähnlichen Fällen auch schon vorgebrachte Einwand, die Erregbarkeit eines Organs wäre spontan, auch ohne Pilocarpininjection zurückgekehrt, dieselbe sei allein einer grossen Flüchtigkeit der Atropinvergiftung zu verdanken, ist in unsern Versuchen gebührend berücksichtigt.

Es müsste sich eben dieselbe Vergänglichkeit der Atropinwirkung auch auf der andern, bloss atropinisirten Pflanze zeigen, dieselbe ist aber durch viele Stunden hindurch trotz stärkster Nervenreizung nicht zur Secretion zu bringen.

Aber diese sicher gegenseitig im entgegengesetzten Sinne wirkenden Gifte haben auch identischen Angriffspunkt.

Ein Skeptiker, der dies läugnen wollte, müsste annehmen, Atropin lähme etwa nur die allerdings noch hypothetischen Nervenendigungen, und müsste dann Pilocarpin die Drüsenzellen selbst reizen. Wie wollte sich derselbe dann aber den andern Theil des Versuches V, — die Hemmung einer primären Pilocarpinwirkung durch Atropin — erklären?

Damit dürfen wir aber als vornehmstes Resultat unserer Versuche, soviel ich sehe ohne irgend einen weitem Einwand, aussprechen: Es existirt ein wahrer, doppelseitiger Antagonismus zwischen Pilocarpin und Atropin, deren Wirkung wie „Wellenberg und Wellenthal“, wie Plus und Minus sich algebraisch addiren. Damit hängt der schliessliche Erfolg einzig und allein ab von dem Verhältniss der Anzahl der anwesenden Giftmoleküle. Ihre letzte Erklärung scheinen solche Erscheinungen ungezwungen zu finden in dem zuerst im Jahre 1799 von dem genialen Berthollet¹⁾ aufgestellten Gesetze der chemischen Massenwirkung.

Aehnliche Versuche stellte ich jetzt mit Calabar und Atropin

1) Vgl. *Recherches sur les lois de l'affinité*, par le citoyen Berthollet. Paris, an IX.

an den Schweissdrüsen an. Hier war aber selbst eine locale Injection von 0,02 Grm. Physostigmin nicht mehr im Stande eine vorher durch Atropin (0,003 Grm. subcutan) sistirte Secretion wieder anzuregen. Da jedoch die locale Reizwirkung des Calabar um vieles jener mächtigen Wirkung des Pilocarpin nachsteht, so ist dieses Resultat leicht begreiflich.

Sehen wir uns in der Literatur nach gleichen Vorgängen um, so finden wir unter der grossen Anzahl sog. antagonistischer Mittel allerdings nur wenige Fälle, die eine volle Uebereinstimmung zeigen.

Arnstein und Sustschinsky¹⁾ berichten, dass die durch Atropin vernichtete Erregbarkeit der Hemmungsnerven des Herzens durch Calabar wieder restituirbar sei.

Schmiedeberg²⁾ fand einen ähnlichen doppelseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Muscarin am Froschherzen.

Heidenhain³⁾ fand endlich ein meinen Ergebnissen vollkommen entsprechendes Verhalten zwischen Atropin und Calabar an den Speicheldrüsen.

Doch all dieser Versuche Beweiskraft wurde aufs energischste von Rossbach⁴⁾ in einer Reihe von Arbeiten bestritten. Nachdem derselbe mit aner kennenswerthestem Fleisse eine enorm angeschwollene Literatur geordnet, eine Menge einschlagender Versuche geprüft, verwarf er nicht nur eine Unzahl schlechtbegründeter, allerdings aus den ältesten Zeiten stammender antagonistischer Lehren, es schienen ihm nun auch diese von sorgfältigen Forschern mitgetheilten Fälle nicht mehr überzeugend. Denn so selbstverständlich es sei, dass eine durch ein reizendes Gift her-

1) Untersuchungen a. d. physiol. Laboratorium in Würzburg 1869. pag. 104 u. fgd.

2) nach Böhm, Herzgifte pg. 12.

3) Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. V, 309; Bd. IX, 335.

4) Rossbach u. Fröhlich, über die physiol. Wirkungen des Atropin u. Physostigmin auf Pupille u. Herz, Würzburger Verhdlg. Bd. V. (a)

Rossbach, Experimentelle u. kritische weitere Beiträge zur Erkenntniss der Grundwirkung der Alkaloide, ebenda Bd. VI. (b)

Fröhlich, historische u. experimentelle Beiträge z. Lehre vom physiol. Antagonismus der Gifte, ebenda Bd. VI. (c)

Rossbach, d. Antagonismus in der Wirkung des Atropin u. Physostigmin auf die Speichelsecretion u. die Gesetze des physiol. Antagonismus, ebenda Bd. VII. (d)

Rossbach, weitere Untersuchungen über die physiol. Wirkungen des Atropin und Physostigmin. Diess Archiv Bd. X. pag. 438. (e)

vorgerufene Erregung eines Organes leicht durch ein anderes lähmendes Gift zu hemmen sei, so einleuchtend damit ein sog. einseitiger Antagonismus sein müsse, ebenso „widersinnig erschien der Glauben an einen physiologischen doppelseitigen Antagonismus“. ¹⁾ „Das einen eng begrenzten Organtheil erregende Gift dagegen hebt unter keinen Umständen die vorhergegangene Wirkung eines lähmenden Giftes auf. Es fehlt auch jeder exacte Beweis, dass durch die erregende Gabe eines Giftes ein durch ein anderes Gift gelähmter Organtheil in kürzerer Zeit zu seiner normalen Thätigkeit zurückkehrt, als ohne dieses erregende Gift.“ (Aufsatz d, § 3 der angehängten Thesen.)

Die thatsächlichen Angaben der Gegner konnten von Rossbach nicht bestätigt werden, dieser sah vielmehr stets nur einseitigen Antagonismus zu Gunsten des lähmenden Giftes, und schob diesen Widerspruch vorwiegend auf Täuschungen, denen jene Forscher wegen der so grossen Vergänglichkeit der Atropinwirkung zum Opfer gefallen seien. (Vgl. Aufsätze a, d.)

Obschon später Heidenhain seine Versuche an den Speicheldrüsen in noch weit durchsichtigerer und durchaus beweisender Form mit denselben Resultaten durchgeführt hatte, ist es nach vorläufiger Mittheilung (Aufsatz e, pag. 438) Rossbach auch jetzt noch nicht gelungen, andere als negative Resultate wahrzunehmen.

Bei Wiederholung von Heidenhain's Versuchen könnte immerhin die complicirte Versuchsanordnung, der grosse operative Eingriff ein Missglücken erklären; die überaus grosse Einfachheit meiner beweisenden Versuchsreihe V. lässt dagegen wohl unbedingtes Gelingen erwarten, und dürfte damit auch Rossbach leicht sich von der Existenz eines doppelseitigen Antagonismus, von der Unhaltbarkeit seiner dritten These überzeugen.

Zu nicht geringem Theil mochte wohl eine gewisse theoretische Voreingenommenheit die beharrliche Negation resp. die Befriedigung an den negativen Resultaten verschulden.

„Zunächst stand einer Annahme, die Alkaloide wirkten im lebenden Organismus in chemischer Weise, die Erscheinung des sog. Antagonismus hindernd im Wege, . . . es könnte von einem Chemismus kaum mehr die Rede sein, oder man müsste wenigstens viel zu verwickelte chemische Processe zur Erklärung solchen antagonistischen Vorganges aufstellen.“ ²⁾

1) vgl. Rossbach, Aufsatz d.

2) Rossbach, Aufsatz b, pag. 163.

Ganz der Ansicht von Rossbach, die elementare Angriffsweise der Alkaloide müsse wohl eine chemische sein, finde ich nun keineswegs darin absonderliche Schwierigkeiten für eine Erklärung doppelseitiger Antagonismen.

Nehmen auch wir an, das materielle Substrat gewisser Vergiftungen bestehe in einer chemischen Verbindung des betreffenden Giftes mit dem lebendigen Eiweiss der Zelle. Es werde dann weiter die innere Beweglichkeit der Protoplasmamoleküle P durch eine Vergiftung mit bestimmten Giften — den lähmenden L — herabgesetzt, durch eine Verbindung mit andern — den reizenden R bis zur Selbstzersetzung gesteigert.

Auf jeden Fall wird immer dann eine solche Verbindung nur sehr lockerer Natur sein, wenn überhaupt wieder eine Entgiftung erfolgen kann. Es wird sich dann eben fortwährend diese Gift-Protoplasmaverbindung dissociiren, und werden stets eine Anzahl freigewordener Giftmoleküle hinaus in die Blutbahn diffundiren. Ist das Blut selbst wieder giffrei, so geht damit die Entgiftung ihren raschen Gang; so lange dagegen noch Moleküle gleicher Giftart im Blute kreisen, können diese die Entgiftung gänzlich hintanhaltē, sobald in der Zeiteinheit gleichviel oder mehr solcher Moleküle die Capillarwand nach der Zelle zu passiren, als umgekehrt von der Zelle nach dem Blute abströmtē. Auch in der Blüthe der Vergiftung hätten wir es vielmehr mit einem dynamisch-chemischen Prozesse, nicht mit statischen Zuständen zu thun.

Gehen wir nun über zu dem Fall zweier, einander widerstreitender Gifte. Wir hätten ein lähmendes Gift L, ein reizendes Gift R, deren Affinitäten zum Eiweiss der Zelle P seien nur wenig von einander unterschieden¹⁾, doch so, dass $LP > RP$.

Wenn nun eine genügende Zahl L-Moleküle in ein von R vergiftetes Organ eintreten, so ist allerdings wohl ohne weiteres klar, dass die R-Moleküle ausgetrieben werden, die frühere Reizung einer Lähmung Platz machen muss.

Aber umgekehrt kann eine Verbindung LP auch trotz der etwas stärkeren Affinitäten wieder gelöst und RP zurückgebildet werden, wenn nun nur local die Anzahl der R-Moleküle stark vermehrt wird. Denn immerfort wird auch die LP-Verbindung

1) Es seien ja beides, LP und RP lockere, leicht dissociirbare Verbindungen.

sich dissociiren, wird aber, so lange eine gewisse Anzahl L-Moleküle allein im Blute kreisen, auch leicht wieder restituiert. Bekommen nun jedoch plötzlich die R-Moleküle local eine starke Ueberzahl, so werden sie gegenüber einer beträchtlich geringern Zahl L-Moleküle eine viel grössere Wahrscheinlichkeit für sich haben, eben entgiftete Eiweissmoleküle zu besetzen; durch Integration eines solchen Processes wird endlich die gesammte Menge lähmenden Giftes ausgetrieben werden, an Stelle der Lähmung also wieder eine Reizwirkung treten. Nach dem berühmten Berthollet'schen Gesetz der chemischen Massenwirkung wird eben die etwas geringere Affinität eines Stoffes durch die grössere Zahl seiner Moleküle mehr als aufgewogen.

Diese Betrachtung erhält in einem schon deutlich erkannten Falle ihre thatsächliche Grundlage.

Sauerstoffhämoglobin (O_2Hm) wird durch einen Strom CO zerlegt, es wird COHm. gebildet; Kohlenoxydhämoglobin wird aber auch durch einen Strom O_2 zerlegt, CO ausgetrieben und O_2Hm . gebildet, obschon Kohlenoxyd zu Hämoglobin stärkere Verwandtschaft besitzt als der Sauerstoff.

Es sind eben beides sehr lockere Verbindungen, die schon bei gewöhnlicher Temperatur sich dissociiren und also schon durch einen Strom irgend eines indifferenten Gases zerlegt werden können. Aber es ist für unsere Frage von höchstem Interesse, dass es zur Zersetzung des Kohlenoxydhämoglobin enorm viel längere Zeit braucht, wenn irgend ein indifferentes Gas, als wenn Sauerstoff durchgeleitet wird. Denn die O_2 -Moleküle, an Zahl den in der Zeiteinheit frei werdenden CO-Molekülen weit überlegen, werden erfolgreich einer sonst wohl möglichen partiellen COHm.-Restitution entgegenarbeiten.

Den noch völlig hypothetischen Charakter dieser Deductionen miskenne ich keineswegs. Diese Zeilen haben ihren Zweck erreicht, wenn es ihnen gelungen, einseitigen theoretischen Vorurtheilen gegenüber, einer ganzen Klasse höchst merkwürdiger Naturerscheinungen wiederum Beachtung zu verschaffen.