

Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin.

Von

Walther Straub.

(Mit 16 Textfiguren.)

Die vorliegende Untersuchung schliesst sich an meine im Jahre 1903 mitgeteilten Beobachtungen über die chemische Reaktionskinetik der Veratrinvergiftung an. Sie hat wie diese den vornehmlichen Zweck, die Giftverteilung bei und unter Kontrolle der physiologischen Wirkung zu studieren.

Die Versuche wurden im März und April 1905 in der zoologischen Station zu Neapel angestellt. Äussere Umstände verhinderten bisher die ausführliche Publizierung der Resultate. Einen kurzen Bericht erstattete ich im Jahre 1905 vor der Physiologenversammlung zu Marburg.

Das Alkaloid, um das sich diesmal die Untersuchung drehte, ist Muskarin, das Präparat ein von mir selbst durch Oxydation von Baumwollsamens-Cholin hergestelltes; dasselbe Präparat übrigens, mit dem die Versuche der Mitteilung Rhodius und Straub¹⁾, Über Muskarinwirkung usw. angestellt wurden.

Das Versuchsobjekt war wieder wie früher bei der Untersuchung über Veratrinwirkung der ausgeschnittene Ventrikel der Aplysia in derselben Versuchsanordnung wie dort, d. h. es wurde in den an einer weiten Glaskanüle pulsierenden sackförmigen Ventrikel, der mit bekannter Menge „Blut“ gefüllt war, die Menge Muskarin-HCl eingebracht, deren Verteilung studiert werden sollte.

Während ich früher als Maass der in den Teilen des Systems Herzmuskel + Herzinhalt enthaltenen Alkaloidmengen den Wirkungs-

1) Pflüger's Arch. Bd. 110 S. 492 ff. 1905.

grad des Muskelextraktes resp. Herzinhaltes am Frosch benutzen konnte, war ich im Fall des Muskarins auf einen anderen Maasstab angewiesen, da am ausgeschnittenen Aplysienventrikel schon maximal wirksame Mengen Muskarin noch keine Wirkung irgendwelcher Art am Frosch äussern.

Ich wählte als Maasstab die Wirksamkeit des jeweiligen Herzextraktes resp. Herzinhaltes an neuen, unbenutzten, ausgeschnittenen Aplysienventrikeln. Durch graphische Verzeichnung der Reaktionen dieser Herzen¹⁾ konnte die Messung verlässlich genug ausgeführt werden.

I. Die Wirkung des Muskarins am ausgeschnittenen Aplysienventrikel überhaupt.

Das Muskarin äussert am Aplysienherzen genau dieselben Wirkungen, wie man sie am Froschherzen kennen gelernt hat. Die Einzelpulse erleiden eine Verminderung an Umfang, der gesamte Rhythmus an Frequenz.

Im extremen Falle tritt auch am Aplysienventrikel völliger diastolischer Stillstand ein. Besonders intensive Vergiftungen bewirken blitzartiges Stillstehen, wobei die Pulsation, während der das Gift ins System gebracht wurde, die letzte bleibt (Fig. 1); weniger intensive Vergiftungen lassen zum Eintreten des Stillstandes durch einige abnehmende Systolen überleiten (z. B. Fig. 2). Während dieses diastolischen Stillstandes ist der Ventrikel künstlich [mechanisch]²⁾ reizbar wie der Froschherzventrikel.

Wirkungen geringeren Grades äussern sich mehr an der Abnahme der Zuckungshöhe als an der der Frequenz. Die eben bemerkbare Minimumwirkung pflegt nur in negativ-inotroper Weise sich zu äussern.

Hat das Herz vor der Vergiftung Tonus besessen, so verliert es ihn durch Vergiftung auch geringen Grades rasch und unwiederbringlich (Fig. 3).

Der Aplysienventrikel kat keinen Vagus³⁾. Man kann also die beobachtete Hemmungswirkung des Muskarins nicht einer Reizung eines

1) In Zukunft sollen sie Testherzen genannt werden.

2) Mit elektrischer Reizung ist am gefüllten Aplysienventrikel nichts zu erreichen. Vgl. Straub, Pflüger's Arch. Bd. 86 S. 604. 1901.

3) A. J. Carlson, Americ. Journ. of Physiol. vol. 12 no. 1 p. 58. 1904.

Hemmungsnerven zuschreiben, wie dies bekanntlich in phänomenologisch-analogisierender Weise für die Herzwirkung des Muskarius am Wirbeltier geschah¹⁾. Da auch keine Ganglienzellen im Aplysienventrikel auffindbar sind, und die für die Herztätigkeit in Frage kommenden Ganglien weit ab vom Ventrikel liegen²⁾, suche ich den Angriffspunkt des Muskarius im Aplysienventrikel an den Muskelzellen.

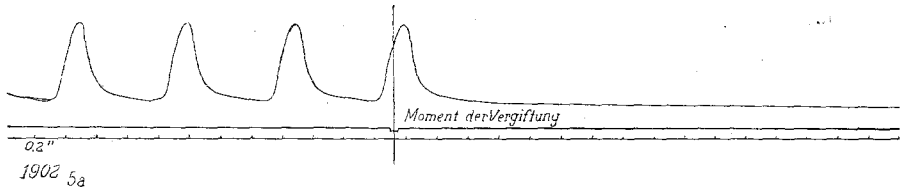


Fig. 1.

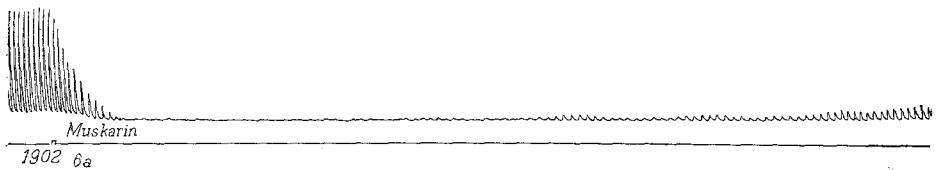


Fig. 2. Muskarinvergiftung leichten Grades mit Anfang der spontanen Erholung.

16.IV.05.

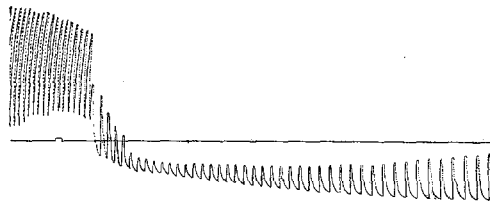


Fig. 3. Tonusverlust durch Muskarinvergiftung.

Der am Wirbeltierherzen so überaus charakteristische Antagonismus des Atropins gegen das Muskarin fehlt bei der Aplysia vollständig. Die Muskarinwirkung jeden Grades kommt zustande und bleibt bestehen, gleichgültig ob vorher oder nachher (Fig. 4) Atropin in beliebigen Mengen in das System gebracht wird.

Die gegenteilige Behauptung von Ransom³⁾ ist nicht richtig.

1) Vgl. aber dagegen: Rhodius und Straub, l. c. S. 509.

2) Carlson, l. c. und ibid. vol. 8 no. 3 Taf. IV Fig. 11. 1905.

3) W. B. Ransom, Journal of Physiol. vol. 5 p. 261.

Da das Fehlen des Atropinantagonismus für den Plan dieser Untersuchung von prinzipieller Bedeutung ist, habe ich die Tatsache durch in mannigfaltiger Weise variierte Versuche ganz sichergestellt. Die Angaben Ransom's dürften übrigens in dem eigenartigen Verlauf der Muskarinvergiftung, die nämlich auch am ausgeschnittenen Organ von selbst verschwindet, ihre genügende Erklärung finden.

Auch die Angabe, das Curare wirke bei Evertebraten antagonistisch gegen Muskarin, ist nicht richtig. Jedenfalls wirkt das reine Alkaloid Curarin nicht so; ob vielleicht die Kali- und Manganbeimengungen des Curare die von Ransom beobachtete Wirkung hatten, interessierte mich nicht zu entscheiden¹⁾.

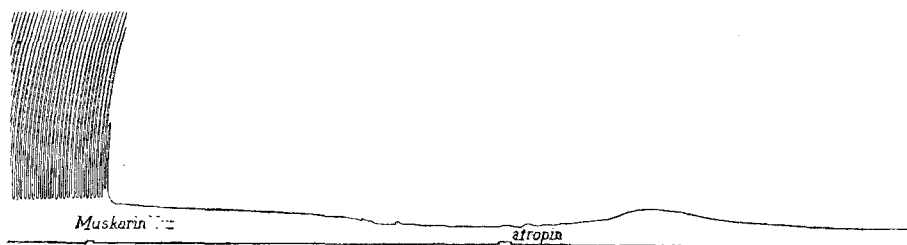


Fig. 4. 2 mg Atropin heben die Wirkung der Muskarinvergiftung mittleren Grades nicht auf.

II. Messende Versuche.

A. Beziehung zwischen Muskarinquantität und Wirkungsintensität.

Diese Versuche bezweckten die Festlegung des Maasstabes, mit dem später in den Verteilungsversuchen die in den Systemteilen enthaltenen Muskarinmengen gemessen werden sollten.

Ich teile die Versuche protokollarisch mit und schicke voraus, dass möglichst gleich grosse Exemplare der Gattung *A. limacina* gewählt wurden; die Ventrikelgewichte schwankten dementsprechend

1) Ich benutze die Gelegenheit, erneut auf die Unzulässigkeit der Anwendung von „Curare“ zur Entscheidung von Prinzipienfragen an überlebenden Organen hinzuweisen. In solchen Fällen müssen die Verunreinigungen durch Kali verhängnisvoll sein. Das reine Alkaloid Curarin ist nach dem Verfahren von Boehm so leicht herzustellen, dass bei konsequenter Nachfrage von seiten der Konsumenten der Handel dies Präparat liefern müsste. Die Wissenschaft würde dann vor mancher problematischen Entdeckung bewahrt.

zwischen 0,2 und 0,25 g. Aus später sich ergebenden Gründen wurden die Testherzen stets mit 1,0 ccm Flüssigkeit gefüllt.

Herz I. 22. März 1905.

Gefüllt mit 1,0 ccm Aplysienblut¹⁾, dazu 0,05 ccm einer 0,5 %igen Lösung von Muskarin-HCl, also Konzentration des Herzinhaltes zu Beginn des Versuches = 0,025 %; absoluter Gehalt: 0,00025 g; Wirkung: momentaner Herzstillstand, der bis zum Ende der Beobachtung, d. h. 7 Stunden lang, anhält.

Dosis I = 0,00025 g

Herz II.

Vergiftet mit $\frac{1}{5}$ der zum Versuch mit Herz I verwandten Menge.
1,0 ccm Inhalt + 0,00005 g Muskarin-HCl.
Konzentration: 0,005 %.

11^h 20' Herz hört, wie das vorige, im Momentè des Einbringens des Muskamins zu schlagen auf.

6^h 00' noch Stillstand.

11^h 00' des anderen Tages, also 24 Stunden nach Beginn des Versuches, wird das Herz wieder schlagend gefunden.

Dosis II = 0,00005 g

Herz III.

Vergiftet mit $\frac{1}{5}$ der zum Versuch mit Herz II verwandten Menge.
1,0 ccm Inhalt + 0,00001 g Muskarin-HCl.
Konzentration: 0,001 %.

11^h 43' allmählich eintretender Stillstand wie in Fig. 2 S. 3.

12^h 20' Herz schlägt in Gruppen mit längeren Pausen.

2^h 30' Herz schlägt regelmässig wie vor dem Versuch.

Dosis III = 0,00001 g

Herz IV.

Vergiftet mit $\frac{1}{5}$ der zum Versuch III verwandten Menge.
1,0 cm Inhalt + 0,000002 g Muskarin-HCl.
Konzentration: 0,0002 %.

3^h 20' Normalfrequenz 24, 25, 24, 24 pro Minute.

3^h 27' vergiftet; kein Stillstand, sondern nur Abnahme der Hubhöhen und Frequenz (s. Fig. 3).

3^h 29' Frequenz 15; Hubhöhen etwa 50 % des Normalen.

3^h 45' Frequenz 28, 28, 28.

Dosis IV = 0,000002 g

Daraus ist folgender Maasstab zu gewinnen:

| Wirkungs-grad | | | | Dosis |
|---------------|--|-------------------------------------|---|-------|
| II | Momentaner Stillstand | von ca. 24 ^h Dauer | 1,0 ccm 0,005 %ige Lös. abs. $5 \cdot 10^{-5}$ g | II |
| III | Allmählicher Stillstand | von ca. <u>24^h</u> Dauer | 1,0 ccm 0,001 %ige Lös. abs. $1 \cdot 10^{-5}$ g | III |
| IV | Grenze, nur Abschwächung der Höhe und Frequenz | rasch vorübergehend | 1,0 ccm 0,0002 %ige Lös. abs. $2 \cdot 10^{-6}$ g | IV |

1) D. i. eine fast eiweissfreie, 3,4 % NaCl isotonische Lösung.

Der Wirkungsgrad I (1×10^{-4} g Muskarin in 1,0 ccm) wurde, als offenbar übermaximal, nicht zur Messung verwendet.

Für die Berechnung gilt Dosis II = $5 \times$ Dosis III,
Dosis III = $5 \times$ Dosis IV.

Macht eine unbekannte Menge Muskarin am Testherzen einen Stillstand, so kann man durch fünffache Verdünnung und neuerliche Prüfung an einem Testherzen feststellen, ob Dosis II oder III vorliegt, was sonst mit Feststellung der Dauer des Stillstandes nur in zeitraubender Weise ermittelt werden kann.

B. Versuche über die Giftverteilung.

Das System besteht aus dem Aplysienherzmuskel (ca. 0,2 g) und seinem Blutinhalte (= 1,0 g); das Gift wird stets ins Blut gebracht.

Erster Versuch mit kurzer Dauer der Gifteinwirkung (24. März 1905).

10 Uhr wird das Herz vergiftet mit Dosis III. Allmählicher eintretender Stillstand.

Nach 5 Minuten wird bei bestehender Wirkung das System zerlegt. Der Ventrikelinhalt kann ohne Spülung nahezu quantitativ mit der Pravazspritze abgenommen werden. Da das Herz bei der Systemzerlegung durch die mechanische Reizung in Tätigkeit gerät, presst es den im Schwammgewebe enthaltenen Inhalt selbst aus.

Der Ventrikel mit 1,5 ccm Aplysienblut wird auf dem kochenden Wasserbad unter Vermeidung der Einengung 15 Minuten lang erwärmt, dann mit Nadeln in der Flüssigkeit zerzupft, nochmals 15 Minuten erwärmt, die Flüssigkeit im kleinen Trichter durch Glaswolle filtriert und der Rückstand mit 0,5 ccm Aplysienblut gewaschen. Das Waschwasser fließt ins Filtrat¹⁾.

Das System besteht demnach aus den Teilen:

- A. 1,0 ccm ursprünglicher Herzinhalt;
- B. 2,0 ccm Herzextrakt.

Die Summe (A und B) kann im besten Falle Dosis ~~II~~ = $5 \times$ ~~III~~ enthalten.

Analyse: 1. Inhalt geprüft am Testherzen; bewirkt raschen Stillstand, der indessen nach 1 Stunde wieder verschwunden ist (Fig. 5).
2. Herzmuskelextrakt: Gesamtmenge 2 ccm, davon in einen normalen Ventrikel 1,0 ccm. Keine Muskarinwirkung. (Fig. 6).

1) In dieser Weise wurden alle Ventrikel zur Analyse verarbeitet; der anfangs gemachte Zusatz von etwas Salzsäure erwies sich als unnötig.

Zur Erklärung der Fig. 6 ist zu bemerken, dass die nach Einbringen der zu prüfenden Lösung zutage tretende Frequenz- und Tonussteigerung eine normal-physiologische Reaktion¹⁾ auf die Einbringung der Flüssigkeit ist. Das Herz schlug spontan mit wenig Füllung; diese wurde bei *a* entleert, worauf, wie gesetzmässig, die Zuckungshöhen niedriger werden und die Frequenz langsamer. Das plötzliche Einbringen der auf Muskarin zu prüfenden Lösung (bei *b*) bringt sofort die entsprechende Frequenz und Höhenzunahme; die Tonusreaktion ist Antwort auf den Dehnungsreiz. Da schon sehr geringe Mengen Muskarin Tonusverlust bedingen, kann im verwandten Herzextrakt nur ein Minimum Muskarin gewesen sein.

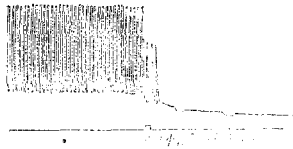


Fig. 5. Blutanalyse des ersten Versuches. Bei *b* Normalfüllung entfernt und gleich ersetzt durch das zu analysierende Blut.

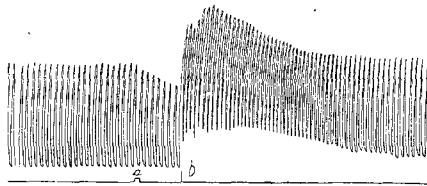


Fig. 6. Analyse des Herzmuskelextraktes des ersten Versuches.

Das Resultat des Versuches ist also das, dass nach Einbringung der fünffachen Minimummenge bei seit 5 Minuten bestehender Wirkung der Herzmuskel keine sicher nachweisbare Quantität Muskarin enthält, dieses vielmehr fast quantitativ in der Füllungsflüssigkeit gefunden wird.

In Rücksicht auf den Umstand, dass bloss die Hälfte des Herzextraktes dem Testherzen beigebracht wurde, auf den, dass bei der Muskarinwirkung die Konzentration des Giftes eine ausschlaggebende Rolle spielt (davon später), sowie den, dass der Herzhalt nicht die ganze Vollwirkung der Dosis III am Testherzen bewirkt, kann man schätzungsweise annehmen, dass nach der Zerlegung das System bestand aus $\frac{4}{5}$ der Ausgangsmenge im Blut,

$\frac{1}{5}$ „ „ „ Herzmuskel.

Aus diesem Versuche ergibt sich schon, dass dem Mechanismus der Veratrinvergiftung gegenüber sich das Muskarin wesentlich verschieden verhält; während nämlich bei der Veratrinvergiftung

1) Siehe darüber Straub, Pflüger's Arch. Bd. 81. 1901.

E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 119.

Maximum der Wirkung und Maximum des Giftinhaltes im Erfolgsorgan zeitlich und ursächlich zusammenfallen, ist beim Muskarin ein Wirkungsmaximum bei einem Minimum von Gift im Erfolgsorgan möglich.

2. Versuch mit langer Dauer der Gifteinwirkung (22. März 1905).

Unter sonst genau denselben Bedingungen wurde ein Versuch mit Variation der Einwirkungsdauer des Muskarins angestellt. Das System wurde bei dauerndem Stillstand 1 Stunde nach Einbringung des Giftes zerlegt.

Die Fig. 7 und 8 zeigen die Resultate der analysierenden Versuche, die so zu deuten sind, dass im Blut wie im Herzmuskel

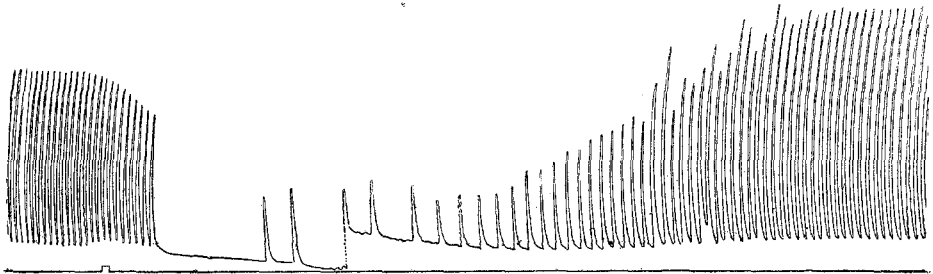


Fig. 7. Wirkung von 1,0 ccm Herzextrakt.

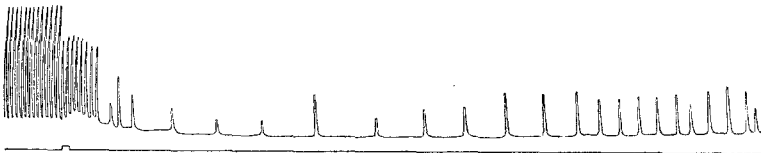


Fig. 8. Wirkung von 1,0 ccm Blut.

deutliche Mengen Muskarin enthalten sind, in letzterem wegen der rascheren Erholung weniger als im ersteren. Die Teile mögen sich etwa verhalten wie 2:3. Es geht also doch während der Wirkung Muskarin in das Erfolgsorgan. Bedingung ist die genügend lang unterhaltene Einwirkungsdauer.

3. Versuch mit sehr langer Einwirkungsdauer (23. März 1905).

Versuchsordnung wie in den beiden ersten; Einwirkungsdauer jedoch 6 Stunden. Von der zweiten Stunde ab beginnt das Herz wieder zu schlagen. Im Momente der Zerlegung des Systems verhält sich der Ventrikel sichtlich ganz normal.

Analyse: Der Herzinhalt ist am Testherzen gänzlich wirkungslos. Der Ventrikel-extrakt macht am Testherzen Wirkung desselben Grades wie vorher die ins Blut eingebrachte Muskarinmenge Dosis III.

Resultat: Bei sehr langer Dauer der Gifteinwirkung und nachdem die Giftwirkung schon abgeklungen ist, ist das Blut giftfrei; alles Gift ist im Herzmuskel enthalten.

Ich habe die gleichsinnigen Versuche noch mit grösseren Giftmengen angestellt, z. B. mit einfacher und doppelter Dosis II; die Resultate waren analog denen der oben ausführlich mitgeteilten Versuche.

Die Beziehungen zwischen Giftwirkung und Giftverteilung bei der Muskarinvergiftung sind also die folgenden:

Das in den Herzmuskel eingedrungene Muskarin ist an sich ohne physiologische Wirkung. Die Wirkung wird vielmehr hervorgerufen von dem aus dem Blute in die Muskelzellen eindringenden Alkaloid. Die Erholung aus der Vergiftung bei ungeändertem System ist nicht, wie a priori nicht unwahrscheinlich erscheint, Folge einer Giftzerstörung im Muskel, denn dieses ist unverändert in ihm enthalten.

Im übrigen wird das Muskarin, ebenso wie dies für die Wirkung anderer Alkaloide gilt, durch einen Speicherungsprozess aus der Blutlösung heraus- und in die Muskelzelle hineingezogen.

Wirkung und Endverteilung bei wiederholter Vergiftung.

In diesem Versuch wurden grosse Dosen Muskarin mehrmals in ein und dasselbe System gebracht.

4. Versuch vom 1. April 1905.

Sehr grosses Aplysienherz, gefüllt mit 1,0 ccm Blut.

2 Uhr 30 Min. erste Vergiftung¹⁾ mit 2mal Dosis III, sofort Stillstand;

4 Uhr 00 Min. das Herz schlägt regelmässig, aber noch negativ inotrop beeinflusst;

6 Uhr 45 Min. wieder völlig normal, abermals mit 2mal Dosis III vergiftet, sofort Stillstand;

9 Uhr 15 Min. des andern Tages wieder in normaler Tätigkeit gefunden, wird zum dritten Male mit 2mal Dosis III vergiftet, die Wirkung tritt langsam ein, sie wird nicht maximal;

1) Der dadurch bewirkte Fällungszuwachs von jeweils 0,02 ccm wird vernachlässigt.

2 Uhr 00 Min. wieder vollständig normale Tätigkeit, die bis 6 Uhr 15 Min. abends beobachtet wird. Das System wird zerlegt.

Analyse: Blut: Die ganze Menge von 1,0 ccm macht am Testherzen einen rasch vorübergehenden Stillstand = Menge zwischen Dosis III und IV. Herzmuskelextrakt: 2,0 ccm im ganzen, wird verdünnt auf 5,0 ccm, davon 1 ccm einem Testherzen beigebracht, macht sofort Stillstand, der noch nach 1 Stunde besteht, = ca. Dosis III; der Herzextrakt wird aufs 5fache verdünnt, davon machen 1 ccm am prüfenden Herzen eine deutlich negativ inotrope Wirkung (Fig. 9) (= Dosis IV).

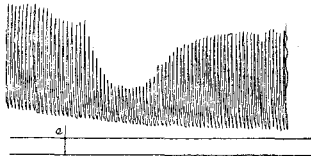


Fig. 9.

Bilanz. In das System kamen 6mal Dosis III. Gefunden werden: a) im Blut ca. $\frac{1}{2}$ mal Dosis III, b) im Herzmuskel ca. 5mal Dosis III.

Der Versuch zeigt zunächst, dass man am selben Herzen mehrmals hintereinander durch Vergiftungen mit grossen Mengen Muskarin Stillstände hervorrufen kann, die alle von selbst, nach und mit dem nahezu totalen Verschwinden des Giftes aus dem Blut wieder vorübergehen.

Das den Eintritt der Giftwirkung bedingende Moment.

Es erhebt sich nunmehr die wichtige Frage: Wenn nicht die Anwesenheit des Giftes im Muskel — also der Zustand der Giftsättigung des Erfolgsorganes —, sondern sein Vorhandensein im Blut Wirkungsbedingung ist und diese Wirkung so lange besteht, als Gift aus dem Blut in den Muskel einwandert, ist dann der Zustand der Einbettung der Muskelelemente in die Giftlösung oder der Vorgang des Eindringens des Giftes ins Zellinnere das wirkungsbedingende Moment?

Die Beobachtung, dass bei wiederholter Vergiftung mit stets gleicher Giftmenge in gleicher Konzentration die Dauer der Giftwirkung mit wachsender Ordnungszahl der Vergiftung abzunehmen

scheint (Versuch 4), veranlasste mich, die Erscheinung bis zu Ende zu beobachten.

Es stellte sich in einem Versuch, der genau wie Versuch 4 angestellt wurde, und dessen ausführliche Mitteilung ich unterlasse, heraus, dass wirklich die Abnahme der Dauer der einzelnen Giftwirkungen (Stillstände) eine kontinuierliche ist und auf einen Punkt hin konvergiert, den man experimentell an guten Herzen im Laufe von 2—3 Tagen erreichen kann. Dieser Punkt stellt die absolute Kapazität der Aplysienherzen für Muskarin dar; er wurde einmal in einem zweitägigen Versuch zu $7 \times \text{Stufe III} = 7 \cdot 10^{-5}$, ein anderes Mal bloss zu $5 \cdot 10^{-5}$ g Muskarin-HCl bestimmt¹⁾. Ist der Punkt einmal erreicht, so gelingt es durch keine Menge und keine Konzentration des Giftes irgendeine weitere Wirkung an dem fortan unausgesetzt rhythmisch und normal schlagenden Ventrikel zu erzielen (Gewöhnung!).

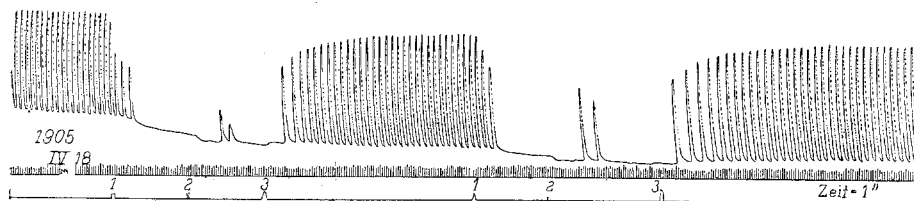


Fig. 10.

In diesem Grenzfalle ist aber jedes Element des Herzens von Giftlösung umspült; die oben aufgeworfene Frage erledigt sich also dahin, dass nicht der Zustand des Bespültseins der Muskelzellen von der Muskarinlösung, sondern der Vorgang des Eindringens in das Zellinnere das wirkungsbedingende Moment — physiologisch der Hemmungsreiz — ist.

Die Schlussfolgerung lässt sich noch durch die Umkehrung des Versuchs verifizieren. Es muss nämlich eine eingetretene Muskarinwirkung (diastolischer Stillstand) zum Verschwinden kommen, wenn der Herzhalt entleert wird. In dem daraufhin angestellten Versuche (in Fig. 10 lückenlos mitgeteilt) wurde bei 1 mit einer Menge Muskarin vergiftet, die geeignet war, den völligen Stillstand für mindestens 2 Stunden hervorzurufen. Nach eingetretenem Stillstand wurde der Herzhalt bei 2 entleert — die kleinen Zuckungen sind die Folgen der dabei unvermeidlichen mechanischen Reizungen —;

1) Werte, die natürlich bloss für die beiden „Fälle“ absolute sind.

da das leere Aplysienherz überhaupt nicht schlägt, wurde bei 3 l ccm Aplysienblut eingebracht. Die Folge der Entnahme der Muskarinlösung war, wie zu erwarten, der Wiederbeginn der Pulsationen. Der Versuch konnte am selben Herzen ein zweites, drittes usw. Mal wiederholt werden.

Die kontinuierliche Geschwindigkeitsabnahme des Eindringens bei mehrfacher Vergiftung — erschlossen aus der gleichzeitigen kontinuierlichen Abnahme der Wirkungsdauer, trotz Zugabe gleicher Mengen Gift bei jeder Vergiftung — lässt den Schluss zu, dass auch der Vorgang des Eindringens bei fortbestehender Wirkung ein Dekrement hat, woraus folgt, dass die Reaktion, deren Ursache oder Wirkung die Einwanderung des Giftes ist, eine reversible, d. h. Gleichgewichtsreaktion, ist, wie dies ja für andere Alkaloide von mir festgestellt wurde.

Wenn, wie dargetan, einerseits die Muskarinaufnahme in das Herz Folge einer reversiblen chemischen Reaktion ist und andererseits die Wirkung nur während dieser Reaktion besteht, bei erreichtem Gleichgewicht aber verschwindet, so muss eine Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit die Intensität der Vergiftung schwächen. Im Experiment lässt sich die Folgerung dadurch prüfen, dass man die gleiche Menge Muskarin in verschiedenen Verdünnungsgraden in Parallelversuchen auf Herzen einwirken lässt. Es gelang auf diese Weise in einem Falle mit einer Dosis III, in 7,5 ccm Blut gelöst, ins Herz „einzuschleichen“, ohne eine Muskarinwirkung zu erzielen. Die nach einigen Stunden Versuchsdauer angestellte Analyse des Herzextraktes liess Muskarin darin mit Sicherheit nachweisen, wenn auch noch nicht in der Menge der Dosis III.

Das Muskarin äussert die physiologische Wirkung also durch seine Konzentration, die unter einen bestimmten Wert nicht sinken darf. In Rücksicht des Umstandes, dass es sich um den Vorgang und nicht um den Zustand handelt, wird man besser sagen: es wirkt durch einen Konzentrationsunterschied zwischen Herzmuskelinnerem und äusserer Umgebung, allgemein gesprochen durch den Ausgleich eines bestimmtwertigen Konzentrationspotentials in der Richtung zum Zellinneren¹⁾. Die Wirkung kann natür-

1) Über die untere Grenze des Konzentrations- und Wirkungspotentials kann ich keine Angaben machen; sie ist aber jedenfalls viel weiter nach oben gelegen als die recht tiefe Grenze des „Speicherungs“potentials.

lich nur so lange bestehen, als überhaupt ein Potentialausgleich vor sich gehen kann, praktisch so lange, als die Muskarinmenge im Zellinneren das absolute Maximum noch nicht erreicht hat.

Mit der Feststellung, dass durch und nicht nur während des Vorganges des Gifteindringens in die empfindliche Zelle die Giftwirkung zustande kommt, ist natürlich das eigentliche Wesen dieser noch nicht gefunden.

Wenn demnach Spekulationen über das eigentliche Wesen der Muskarinwirkung am Herzen wenig Boden haben, so möchte ich die Vermutung nicht unterdrücken, dass die fraglichen Vorgänge sich doch wahrscheinlich in der physikalischen Grenzschicht jedes Zellindividuums abspielen. Man kann sich wohl vorstellen, dass während des Eindringens eines Muskarinstromes von gewisser Dichte die Zellmembran, d. h. die physikalische Grenzschicht, funktionsunfähig wird und Substanzen, die die Zelle verlassen müssen, nicht mehr passieren lässt. Solche Substanzen sind jedenfalls die beim chemischen Lebens- und Funktionsprozess gebildeten Abbauprodukte; häufen sie sich im Zellinneren an, so müssen sie notwendig den Prozess zum Stillstand bringen, durch den sie entstehen — dies allerdings unter der wohl erlaubten allgemeinen Annahme, dass die chemischen Lebensreaktionen Gleichgewichtsreaktionen sind.

Die Beobachtungen am Muskarin liessen mich einen neuen Typus der Entstehungsbedingungen von Alkaloidwirkungen auffinden. Gemeinsam ist dem neuen Typus mit dem Typus „Veratrin“ die Speicherungsfähigkeit des Zellinneren für das Alkaloid. Verschieden sind die Typen darin, dass das Veratrin usw. das Erfolgsorgan in einen geänderten Zustand versetzt, der sich an der durch einen Reiz ausgelösten Funktion in quantitativer Weise äussert. Das Muskarin hingegen wirkt selbst als (Hemmungs-)Reiz, und die als Vergiftungsfolge beobachtete Wirkung ist identisch mit der durch die Reizung einer Übertragungsvorrichtung (Nerv)¹⁾ verursachten physiologischen Wirkung.

Es ist recht interessant, dass sich das Muskarin als „Reizgift“ auch darin bewährt, dass es, wie jeder physiologische Reiz, durch ein Potential wirkt, und umgekehrt, dass es bei Vermeidung eines Gefälles (Einschleichen) wie der physiologische Reiz unwirksam bleibt.

Muskarinwirkung an höheren Tieren.

Das nächsthöhere Versuchstier, an dem ich in analoger Weise wie bei der Aplysia die Muskarinwirkung studierte, war der Torpedo, also ein Selachier, dessen Herzinnervation bekanntlich der der höheren

1) Der aber nicht notwendig vorhanden sein muss (Aplysia).

Wirbeltiere schon ganz analog ist; speziell besitzen sie einen Hemmungsnerv dessen Reizung die Vaguswirkung hervorbringt.

Die Herzen wurden ausgeschnitten, der Ventrikel mit einer bestimmten Quantität einer Mischung von Aplysien- und Torpedoblut¹⁾ zu gleichen Teilen gefüllt. Da in der Systole der tiefste Punkt des Selachierherzens im Suspensionsverfahren nur wenig gehoben wird, registrierte ich die Tätigkeit manometrisch, indem ich unter Luftübertragung den Ventrikel gegen eine sehr wenig gespannte Gummimembran rein isotonisch arbeiten liess. Auch solche Präparate bleiben recht lange in anscheinend normaler Tätigkeit.

Die Beobachtungen über Muskarinwirkung an diesem Herzen waren in ihren Resultaten genau analog den am Aplysienherzen gewonnenen, so dass ich auf eine ausführliche Mitteilung verzichten kann.

Das Selachierherz kommt gleichfalls während des Einströmens des Muskarins aus dem Blut in die Muskelzellen zum diastolischen Stillstand; diese Wirkung verschwindet von selbst wieder. Nach dem Wiederbeginn der Pulsationen enthält das quantitativ auf Muskarin gehalt geprüfte Blut nur geringe Spuren des Giftes. Das ursprünglich in das System gebrachte Gift wird grösstenteils im Herzmuskel gefunden²⁾. Eine bestehende Muskarinwirkung (diastolischer Stillstand) wird unterbrochen durch Entleerung des Herzinhaltes.

Es gilt also auch für dieses Herz der gleiche Mechanismus der Muskarinwirkung.

Die absoluten Mengen des Muskarins sind hier, wie zu erwarten war, grösser als bei der Aplysia. Erst die Aplysiendosis II macht an kleinen Torpedoherzen diastolischen Stillstand.

Versuche an Fröschen.

Da die Froschversuche nach meiner Rückkehr von Neapel in Marburg angestellt wurden, konnte ich die Verteilung des Muskarins mit der Aplysienmethode quantitativ nicht untersuchen. Wenn indessen der Muskarinwirkung am Froschherzen derselbe Mechanismus zugrunde liegt, wie der am Schnecken- und Selachierherzen, so muss wenigstens

1) Die Bedeutung des Harnstoffs für die Herztätigkeit der Selachier (Baglioni, Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 6 S. 71. 1906) war zur Zeit meiner Versuche noch nicht bekannt. Die Präparate verhielten sich auch mit dem ihnen von mir gelassenen halben Optimum an Harnstoff noch normal genug.

2) Die Extraktion des Selachierherzens gelingt weniger glatt, als die des Aplysienherzens, wohl weil der Selachierventrikel massig und derb ist und nicht das schwammige Gewebe zeigt wie der Schneckenventrikel.

am ausgeschnittenen Ventrikel der diastolische Stillstand von selbst verschwinden.

Es gelang mir unter nicht zahlreichen Versuchen nur einmal bei eingetretenem maximalem diastolischem Stillstand, die spontane Wiedererholung¹⁾ zu beobachten; ich konnte sie jedoch regelmässig an isolierten Esculenten- und Temporarienherzen feststellen, wenn ich mit Giftmengen arbeitete, die bloss eine Abschwächung der Hubhöhen bewirkt hatten.

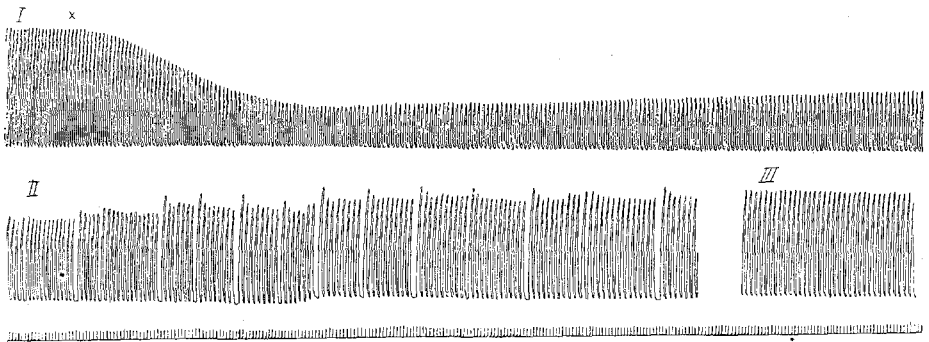


Fig. 11. Spontane Erholung des ausgeschnittenen Froschherzens von der Muskarinvergiftung (bei \times); zwischen I und II 5 Minuten, zwischen II und III 6 Stunden.

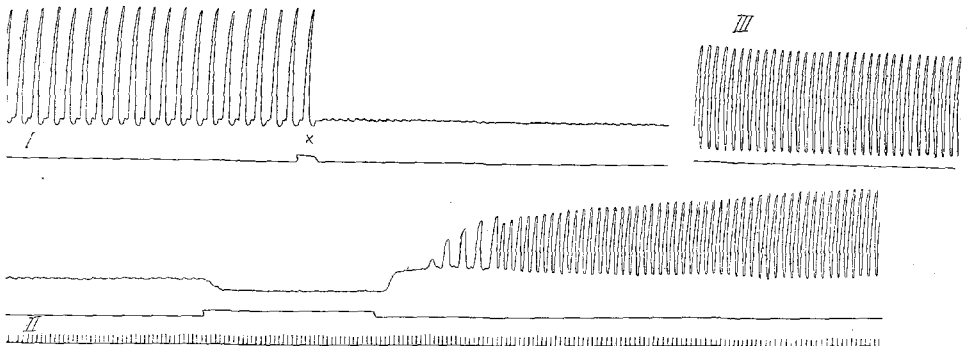


Fig. 12. Erholung des ausgeschnittenen Froschherzens aus der Muskarinvergiftung (\times) durch Entleerung des Herzinhaltes (auf Teil II); zwischen I und II 2 Minuten, zwischen II und III 1 Stunde.

Der durch Fig. 11 illustrierte Versuch ist ein derartiger Fall einer rein spontanen Erholung des ausgeschnittenen Herzens.

1) Dass dies am Herzen in situ die Regel ist, ist mehrdeutig, denn hier muss ja die Gittausscheidung aus dem ganzen Organismus mitspielen.

Ein diastolischer Stillstand des Froschherzens, aus dem sich das Herz von selbst nicht mehr erholen würde, verschwindet indessen mit derselben Promptheit wie bei der Aplysia, wenn die das Herz füllende Giftlösung durch das gleiche Quantum normalen Blutes oder Ringer'sche Flüssigkeit ersetzt wird (vgl. Fig. 12).

Die Muskarinwirkung am Froschherzen ist also bezüglich der physikalisch-chemischen Bedingungen ihres Eintretens offenbar nach den gleichen Gesichtspunkten zu beurteilen, wie die am Aplysienventrikel¹⁾.

Eine wesentliche Verschiedenheit im Mechanismus der Muskarinwirkung am Herzen verschiedener Tierklassen besteht also nicht. Das ausgeschnittene Froschherz zeigt bloss die Besonderheit, dass es sich aus stärkerer Vergiftung nicht spontan erholen kann; das deutet darauf hin, dass die Anwesenheit der Gifte im Muskelinneren doch nicht ganz bedeutungslos sein kann, wenn auch die eigentliche Muskarinwirkung nicht auf ihr beruht.

Verallgemeinerungen.

Die Eigenart der physiologischen Muskarinwirkung ganz von der Giftkonzentration im Blute beherrscht zu sein, erklärt manche rätselhafte Beobachtung. In der Untersuchung von Rhodius und Straub²⁾ wurde darauf hingewiesen, dass bei subkutaner Giftapplikation, durch gleichzeitige Narkose oder Curarinwirkung der der Dosis nach sicher zu erwartende Eintritt des diastolischen Stillstandes vereitelt wird, weil, wie man nunmehr sagen kann, der Resorptionsstrom nicht muskarinreich genug ist, um dem Herzen die Konzentration des Giftes zuzuführen, die es zum Stillstand braucht.

Wenn angegeben wird, dass das künstliche Muskarin sich darin vom natürlichen unterscheidet, dass es z. B. nicht mydriatisch wirkt, so kann das ein rein äusserlicher Unterschied sein, darauf beruhend,

1) Auch folgender Versuch ist im Sinne der Wirksamkeit durch Konzentrationspotential zu deuten: Das Froschherz in situ, das durch subkutane Giftapplikation, also auf dem Wege der Lymph-Blutstromresorption zum diastolischen Stillstand gebracht wurde, schlägt nicht selten wieder ganz regelmässig, wenn man es durch Anschneiden der Aorta und Unterbinden der drei Hohlvenen entleert und leer erhält. Letzteres gelingt übrigens nicht sicher, wenn ich mich auch vergeblich gefragt habe, aus welcher Quelle sich ein Herz wieder mit Blut füllt, dessen drei Hohlvenen abgebunden sind.

2) l. c. S. 494.

dass das künstliche Muskarin aus irgendwelchen Gründen langsamer an die Iris gelangt.

Vielleicht finden auf solchem Wege auch eine Reihe von angeblich unmittelbaren Muskarin-Antagonisten ihre Erledigung, zur weiteren Illustration der Beobachtung, dass in toxicologischen Fragen Quantitäten leider nur zu häufig als Qualitäten ausgelegt werden.

Die Feststellungen über die Gesetze der Muskarinwirkung am sicher vaguslosen Aplysienherzen führen mich dazu, auch die phänomenologisch ganz gleichen Wirkungen an Herzen der Wirbeltiere als Muskelwirkungen anzusehen, das erscheint mir wahrscheinlicher und einfacher¹⁾. Der Gegenstand meiner Untersuchung wird durch diese Meinung nicht berührt; denn sollte sich einmal mit Sicherheit eine neurogene Auffassung der Muskarinwirkung am Wirbeltierherzen als nötig erweisen, so würden eben die an Wirbellosen für die Herzmuskelzellen aufgestellten Gesetze bei Wirbeltieren für Herznervenfasern gelten.

Die am Herzen gewonnenen Anschauungen über die Bedeutung der Konzentration und die Reiznatur des Eindringvorgangs wird man wohl für andere Wirkungen des Muskarsins, z. B. an der Iris, an der Speichel- usw. Drüse, am Darm verallgemeinern dürfen, ob sie auch dort am Erfolgsorgan oder an der Sympathicusendung angreift, mag dahingestellt bleiben.

Das Muskarin ist nicht der einzige Repräsentant seiner pharmakologischen Gruppe. Das Pilocarpin und Physostigmin stehen ihm äusserlich schon nahe als Gifte, die gleiche Wirkung äussern, wie bestimmte künstliche Reize. Vielleicht wird man auch diese beiden Alkaloide als Gifte kennen lernen, die durch Ausgleich eines Konzentrationspotentials gegen eine spezifisch empfindliche Zelle hin ihre Reizwirkung äussern.

Auch für das neuerdings für die Physiologie des Sympathicus so bedeutungsvoll gewordene Nikotin dürfte ein analoger Wirkungsmechanismus nicht unwahrscheinlich sein, allerdings mit der Besonderheit, dass auch das in der Zelle abgelagerte Gift noch eine Wirkung äussert, nämlich die lähmende.

Das Adrenalin, das so ausgezeichnet die Erscheinungen einer Sympathicusreizung macht, kann mit begründeter Berechtigung als

1) Vgl. auch dazu Rhodius und Straub, l. c. S. 509.

„Potentialgift“ angesprochen werden. Es ist nämlich bekannt, dass das Blut eines Tieres, dem eine wirksame, den Blutdruck steigernde Menge Adrenalin injiziert wurde, noch Adrenalin in einem Momente enthält, in dem die ja überhaupt rasch vorübergehende Adrenalinwirkung abgeklungen ist; denn injiziert man¹⁾ von dem Blute des Tieres einem anderen, normalen, so zeigt dieses zweite eine sichere Blutdrucksteigerung²⁾. Der Erscheinung nach deckt sich dies völlig mit der Muskarinwirkung am ausgeschnittenen Aplysienherzen, also deckt es sich damit auch wahrscheinlich dem Wesen nach³⁾.

Der Antagonismus Muskarin-Atropin.

Der Antagonismus Muskarin-Atropin am Herzen scheint in der Tierreihe zusammenzufallen mit der Anwesenheit eines Hemmungsnerven. Bei allen Wirbeltieren bis herunter zu den Selachiern besteht er; Wirbellose, die in einwandfreier Weise daraufhin untersucht wurden, liessen ihn ausnahmslos vermissen⁴⁾. Über das Wesen dieses der Erscheinung nach so eklatanten Antagonismus konnte man sich bisher nur in Spekulationen ergehen; mit einiger Sicherheit konnte man nur annehmen, dass es sich hier nicht wie bei der gegenseitigen Beeinflussung von Bakterien- usw. Toxin und spezifischem Antitoxin um chemische Affinitätsättigungen handeln kann, denn die beiden chemisch genau bekannten Alkaloide können nicht chemisch miteinander reagieren⁵⁾.

1) Weiss und Harris, Pflüger's Arch. Bd. 103 S. 510. 1904.

2) Dass die Folgerungen aus dem Versuch sich sogar ziffermässig erhärten lassen, wies Th. Ehrmann (Arch. f. exper. Pharm. u. Path. Bd. 53 S. 97 ff. 1905) nach. Ehrmann fand nach dem Abklingen der durch 3 mg Adrenalin hervorgerufenen Blutdrucksteigerung an der Katze noch mehr als 0,2 mg, d. h. das Doppelte der Katzengrenzdosıs im Blut. Auch Embden und v. Fürth, Hofmeister's Beiträge Bd. 4 S. 421. 1904) fanden die Oxydationsgeschwindigkeit des Adrenalins im Blut zu langsam zur Erklärung des raschen Verschwindens der Blutdruckwirkung, und vermuten das Mitspielen einer Konzentrationsänderung beim Verschwinden der Wirkung.

3) Vgl. dazu die Arbeit von W. Kretschmer, A. f. exp. Path. u. Pharm. (im Druck), die sich speziell mit der Kinetik der Adrenalinwirkung befasst.

4) Leider hat Carlson (Americ. Journ. of Physiol. vol. 17 no. 3 p. 177) das Limulusherz, das einen Hemmungsnerven hat, nicht daraufhin untersucht.

5) Die immerhin diskutabile Frage, ob sie nicht physikalisch sich beeinflussen — durch Zurückdrängung der elektrolytischen Dissoziation des einen durch das andere — ist noch nicht aufgeworfen worden.

Der glückliche Umstand, dass das Aplysienherz nur der Muskarinwirkung, aber nicht der antagonistischen Beeinflussung dieser durch Atropin zugänglich ist, das Atropin vielmehr überhaupt wirkungslos ihm gegenübersteht, ermöglichte es mir, die Giftverteilung in einem durch Atropin antagonistisch beeinflussbaren System quantitativ zu verfolgen, indem an Aplysienwirkungseinheiten der Muskaringehalt eines Gemisches von Atropin und Muskarin unbeschadet der Gegenwart von Atropin gemessen werden kann.

Es wurden zwei Reihen von Versuchen angestellt. Das antagonistisch beeinflussbare Herz war das des Torpedo.

1. Antagonismusversuch vom 3. April 1905.

Verteilung des Muskarins bei vorher eingebrachtem Atropin.

Es wurden die Herzen zweier gleich grosser Exemplare von Torpedo ocellata ausgeschnitten und mit 1 ccm Fällungsflüssigkeit an geräumige Kanülen gebracht.

| Zeit h / | Herz A | Herz B |
|-------------|---|--|
| 9 15 | wird 0,001 g Atropin in das Blut gebracht | normal |
| 9 30 | 0,025 g einer 0,1%igen Muskarinlösung gleichzeitig in jedes Herz eingebracht, absolut = 0,025 mg = $\frac{1}{2}$ Dosis II | |
| | keine Muskarinwirkung | sofort Stillstand, aus dem sich das Herz zu erholen beginnt, als |
| 10 10 | die beiden Systeme zerlegt werden, wobei jedes Herz noch mit 1 ccm Blutflüssigkeit ausgespült wird. | |

Quantitative Untersuchung.

Je 2 ccm Herzextrakt und Herzinhalt.

Versuch mit Herz A. (Atropin-Muskarinherz.)

1. Analyse des Herzinhaltes: Von den 2 ccm Herzinhalt werden 1,0 ccm einem Testherzen zugesetzt.

Erfolg: sofortiger Stillstand, aus dem sich das Herz aber bald wieder erholt (Fig. 13).

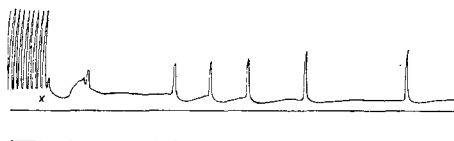


Fig. 13. Wirkung des halben Herzinhaltes.

2. Analyse des Herzmuskelextraktes: 0,5 ccm des Extraktes werden einem Aplysienherzen zugesetzt, das schon mit 0,5 ccm Normalblut pulsiert.

Erfolg: keine Muskarinwirkung, sondern nur die normale Füllungsreaktion (Fig. 14 *B*).

Darauf werden einem zweiten mit 0,2 ccm Normalblut pulsierenden Testherzen 1,0 ccm, d. h. die Hälfte des ganzen Herzextraktes, zugesetzt.

Erfolg¹⁾: Muskarinwirkung, d. h. Abschwächung der Zuckungshöhe, und Ausbleiben der Füllungsreaktion (Fig. 14 *A*).

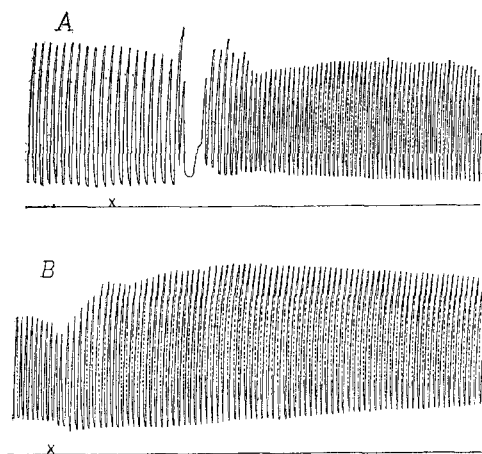


Fig. 14. Analyse des Herzextraktes. Wirkung von 1,0 und 0,5 ccm.

Resultat des Versuches.

Die Hauptmenge des Muskarins ist noch im Blute enthalten; der Herzextrakt enthielt eben nachweisbare Mengen Muskarin. Die in Fig. 14 *A* beobachtete Wirkung der Hälfte des Extraktes wird ungefähr dem halben Wirkungsgrad der Dosis IV gleich sein, also sind im ganzen Extrakt enthalten etwa Dosis IV.

Herz B. Muskarin ohne Atropin.

1. Blut genau behandelt wie das des Herzen A, gibt mit 1,0 ccm Wirkung, die an Intensität geringer scheint als die des Parallelversuches (Fig. 15 *A*), denn das Testherz hat sich rasch aus der Vergiftung erholt.

1) Die Beschleunigung in Fig. 14 *A* nach Einbringung des Giftes ist Kunstprodukt, hervorgerufen durch Verlangsamung des Trommelganges.

2. Herzextrakt: Muskarinwirkung vorhanden (Fig. 15 B), und zwar schon mit der Hälfte des Volums des Parallelversuches nachweisbar.

Resultat des ganzen Versuches.

Nach 10 Minuten langer Dauer der Muskarineinwirkung auf das atropinisierte und normale Torpedohertz wird in beiden Herzen weitaus die Hauptmenge des im System überhaupt vorhandenen Muskarins in der Aussenflüssigkeit gefunden; der Herzmuskel des Normalmuskels enthält offenbar mehr Muskarin als der des Atropinisierten.



Fig. 15 A. Analyse des Herzhinhaltes.



Fig. 15 B. Analyse des Herzextraktes. Wirkung von 0,5 cem.

Während der Versuchsdauer wirkte das Muskarin am normalen Herzen in gesetzmässiger Weise, war also im Eindringen ins Herz begriffen. Am atropinisierten Herzen bestand natürlich keine Muskarinwirkung.

2. Antagonismusversuch vom 10. April 1905.

In diesem Versuch wurde die Verteilung untersucht, nachdem ein längere Zeit bestehender Stillstand durch Atropinisierung unterbrochen worden war. Die Muskarindosen wurden doppelt so gross gewählt wie im vorhergehenden Versuch.

Resultat. Bei Aufhebung eines bestehenden Muskarinstillstandes durch Atropin ist die Muskarinverteilung gleich der des normalen Parallelversuchs. Absolut war in diesem Versuch entsprechend der längeren Einwirkungsdauer und der grösseren Menge des Muskarins im Herzextrakt viel mehr Muskarin enthalten als im vorigen Versuche.

Ich habe den ersten Antagonismusversuch noch nach der Zeit variiert, indem ich bei längerer Einwirkungsdauer die Verteilung an einem Herzpaar analysierte. Das Atropinherz bleibt wiederum, und zwar offenbar mehr als im

ersten Versuch hinter dem Normalherz zurück. Die analytische Methode ist nicht genau genug, um Reaktionsgeschwindigkeiten zu messen; ich betrachte deshalb diesen Versuch bloss dem Sinne nach als eine Bestätigung des ersten.

Da auch für das Torpedoharz das die Muskarinwirkung bedingende Moment der Vorgang des Einströmens ist, kann, an der Giftverteilung untersucht, der Atropinantagonismus nur auf zweierlei beruhen:

1. entweder hebt Atropin die Einwanderung des Giftes völlig auf, oder
2. es verlangsamt sie so, dass die Einströmungsgeschwindigkeit des Muskarins für seine Wirkungsäusserung unterschwellig wird.

Die dritte Möglichkeit: das Atropin beschleunigt die Einströmung des Muskarins, ist a priori unwahrscheinlich, weil dann der Prozess im Falle des ersten Atropinversuchs, d. h. Verbinderung des Eintritts durch vorherige Atropinisierung, z. B. im Intervall zwischen zwei Systolen beendet sein müsste.

Der erste Atropinversuch ergab die Anwesenheit von Muskarin im Herzmuskel des Atropinherzens, also ist die erste Annahme, das Atropin wirkt dadurch antagonistisch, dass es die Einwanderung des Muskarins völlig unterbricht, nicht zutreffend. Es bleibt nur die zweite, dass das Atropin die Speicherungsgeschwindigkeit verlangsamt. Das Verteilungsergebnis des ersten Versuchs spricht durchaus in diesem Sinne, denn es wurde im nichtatropinisierten Muskarinherzen mehr Muskarin gefunden als im atropinisierten.

Wenn das Atropin nur die Geschwindigkeit der Giftaufnahme verlangsamt, so muss es auf den Grad der endlichen Sättigung — das Gleichgewicht — ohne Einfluss sein.

3. Antagonismusversuch.

Torpedoharz wie im ersten Versuch; vorher atropinisiert. Das System bleibt 5 Stunden in Kontakt. Die Messung des Herzinhalts gibt am Testherzen nur minimale Wirkung.

Der Versuch III ist tatsächlich in dem Sinne zu deuten, denn das Blut enthält nach 5 Stunden so wenig Muskarin, dass man von einem vom Gleichgewicht der Zeit t_{∞} wenig entfernten Minimum sprechen kann.

Es bleibt also bloss die zweite Annahme haltbar: Der Antagonismus des Atropins gegen die Muskarinwirkung besteht in der vom Atropin bewirkten Verlangsamung der Aufnahme des Muskarins durch den Herzmuskel.

Eine Konsequenz dieses Resultates ist der Schluss, dass das Atropin absoluten Schutz vor der Muskarinwirkung nicht unbedingt erteilen kann; denn theoretisch muss sich eine Muskarinkonzentration finden lassen, die die zur Wirkung nötige Eindringungsgeschwindigkeit trotz des ihr durch Atropinwirkung erteilten Dekrementes eilt. Diese Konzentration wird natürlich weit grösser sein als die das normale Herz eben still stellende.

Praktisch absolut¹⁾ ist der Schutz durch Atropin meist dann, wenn das Muskarin auf dem Resorptionswege zum Herzen gelangt. Im Experiment am ausgeschnittenen Organ lässt es sich aber (vgl. Fig. 16 B) leicht zeigen, dass auch am Froschherzen ein durch Atropin gesetzter Block sicher durchbrochen werden kann.

Für das, nach meiner Meinung dem Muskarin analog wirkende Pilocarpin ist schon vor langer Zeit von Luchsinger²⁾ gefunden worden, dass es bei direkter Applikation am Erfolgsorgan (Schweissdrüsen der Katzenpfoten) den Atropinblock durchbricht.

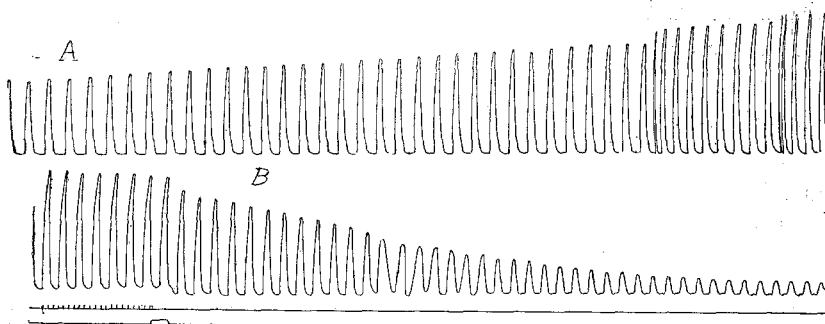


Fig. 16. Ausgeschnittenes Froschherz. A Erholung aus einer Muskarinvergiftung durch Atropinisierung. B (unmittelbar anschliessend) neuerliche Vergiftung mit Muskarin.

Über die chemische Natur des Speichervorganges sage auch diese Muskarinversuche nichts aus. Aus der Reversibilität der

1) Seth N. Jordan (Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 8 S. 17. 187) teilt Versuche an Fröschen mit, in denen der Atropinblock sogar von subkutan appliziertem Muskarin durchbrochen wird. Vor ihm schon konnte Schmiedeberg (Schmiedeberg und Koppe, Das Muskarin. Leipzig 1869) in den die Entdeckung des Atropinantagonismus mitteilenden Versuchen (S. 30) Frequenzverlangsamung an atropinisierten Froschherzen nach Muskarinvergiftung konstataren. Am Säugetier scheint der Atropinschutz allerdings ein praktisch absolut zu sein (ibid. S. 110, Versuch 31).

2) Luchsinger, Pflüger's Arch. Bd. 15 S. 487, Versuch V. 1877.

E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 119.

Reaktion dürfte indes auf drei Artmöglichkeiten der primären Prozesse zu schliessen sein: auf eine partielle Neutralisation der basischen Valenz des alkaloidischen Stickstoffatoms durch eine Carboxylgruppe im Zellinnern, auf einen Ausschüttelungsvorgang ins bessere, in den Zellen enthaltene Lösungsmittel, wie bei der Narkose, oder schliesslich auf einen Adsorptionsvorgang. Mit letzterem, so unspezifischen, und nur von der Oberflächenenergie betriebenen Vorgang (Freundlich, Habilitationsschrift, Leipzig 1906) scheint mir die Spezifität der Alkaloidwirkung kaum in unmittelbarer Weise erklärbar. Jedenfalls kann der Atropinantagonismus nicht in der Weise gedeutet werden, dass etwa das Atropin die Reaktionsgeschwindigkeit der Bildung des Speicherkomplexes durch Oberflächenverkleinerung (Gerinnung) bewirkt, denn dann könnte ja nicht dasselbe endliche Gleichgewicht wie ohne Atropin erreicht werden. Dieselbe Schwierigkeit erhebt sich für die zweite Annahme, dass das Atropin das gute Lösungsmittel für das Muskarin verschlechtere, während allerdings bei der dritten Annahme, der Verzögerung der partiellen Salzbildung — ohne Auftreten einer neuen Phase und in wässriger Lösung —, die Konstanz des endlichen Gleichgewichts verständlich wäre. Dann sind aber auch für die primäre Muskarinspeicherung die beiden ersten Vorgänge jeder für sich allein unwahrscheinliche Erklärungsmöglichkeiten.

Durchaus nicht unwahrscheinlich ist es aber, dass zwei Möglichkeiten kombiniert auftreten, der Speicherungsprozess vielleicht in zwei Phasen verläuft, indem ein besseres Lösungsmittel der Grenzschicht Alkaloid aufnimmt und ein Adsorptions- oder Neutralisationsvorgang sekundär speichert. Dann kann auch im Falle des Atropinantagonismus eine Löslichkeit verschlechtert werden, ohne Änderung des Gleichgewichtes bei t_{∞} im ganzen Systemkomplex.

Als Resultat dieser Untersuchung hat sich also ergeben, dass für das Muskarin, wie wahrscheinlich auch für andere Gifte, deren physiologische Wirkung gleich ist dem Effekt einer Reizung, ein Speichervorgang das Primäre ist. Während aber bei Alkaloiden der Typus Strychnin-Veratrin-Morphin, der durch die Speicherung bewirkte Zustand der Giftsättigung, die Giftwirkung bedingt, ist beim Muskarin (Pilocarpin-Adrenalin) an den Zustand der Giftsättigung die spezifische Wirkung nicht geknüpft; denn dort

ist sie veranlasst durch den Vorgang der Giftsättigung der spezifischen Zelle, hängt also zwar ursächlich, aber doch nur mittelbar mit der Speicherung des Giftes zusammen.

Während Gifte des Typus Veratrin zu ihrer Wirkungsäusserung des Reizes von aussen bedürfen, sind die Gifte des Typus Muskarin an sich Reiz und unterliegen wie jeder physiologische Reiz der Potentialbedingung.

Demgemäss wirken alle Faktoren, die entweder den Ausgleich des Konzentrations-Potentials zwischen Blut und spezifischem Organ aufheben (Erreichung des völligen Speicherungsgleichgewichts oder zwangsweise Herstellung eines Gleichgewichts durch Verblutung) oder die Reaktionsgeschwindigkeit des Speichervorganges herabdrücken (Atropin), als Hemmungen der physiologischen Wirkung der fraglichen Gifte, hemmende Substanzen als Antagonisten. Das Zusammenwirken von Gift und Gegengift ist bei unseren Alkaloiden aus den gefundenen Gründen nicht von jener unmittelbaren Art, wie sie für die Gegenwirkung des Antitoxins gegen das Toxin heutzutage allgemein angenommen wird.

Die Wirkung des Muskarins auf das Herz, studiert nur an der physiologischen Wirkung, ist gewissermaassen eine Gleichung mit nicht ausreichend definierten Grössen; durch Einführung der neuen Beziehung der Giftverteilung bei der Wirkung scheint mir ein Fortschritt in der Erkenntnis des Wesens dieser Wirkung ermöglicht zu sein. Ich hoffe, Billigung zu finden, wenn ich aus diesem Grunde die zahlreichen Meinungen früherer Autoren über die Muskarinwirkung und das Problem des Atropinantagonismus nicht in die Diskussion ziehe, um so mehr, als die Kluft der sich gegenüberstehenden Meinungen durch die gefundene Art des Mechanismus der Muskarinwirkung in annehmbarer Weise überbrückt wird.