

Über einige Versuche mit Pilocarpin.

I. Mitteilung.

Von

Dr. N. Waterman, Rotterdam.

(Der Redaktion zugegangen am 29. Dezember 1910.)

Das bekannte Alkaloid Pilocarpin hat in der letzteren Zeit ein größeres Interesse erregt, seitdem die elektiven Gifte für das sympathische und autonome Nervensystem die Aufmerksamkeit auf sich gezogen haben. Es hat sich herausgestellt, daß durch Einspritzung mit Pilocarpin Erscheinungen hervorgerufen werden, die alle in Reizung im Gebiete des autonomen Nervensystems ihre Erklärung finden. Beweise diesbezüglich sind der Speichelfluß, die erhöhte Peristaltik, die Vermehrung des Magensaftes und der Pankreasabsonderung, die Verengung der Pupille, die Schweißsekretion: alle durch das autonome System gesteigerten Funktionen.

Nicht so eingehend war die Untersuchung in betreff des Einflusses auf den Stoffwechsel; trotzdem dürfte man theoretisch annehmen, daß auch hier Pilocarpin einen Einfluß haben muß, wenn man sich das autonome System als dem sympathischen entsprechend denkt.

Zwei Untersuchungsergebnisse deuten allerdings in dieser Richtung hin.

a) Nach der Einspritzung mit Pilocarpin (bei dem Kaninchen eine Dosis von \pm 15 mg) enthält 24 stündiger Harn oft Zucker, zuweilen sogar $\frac{1}{2}\%$, während die Ureumausscheidung abgenommen hat (Stokvis).¹⁾

¹⁾ Stokvis, Geneesmiddelleer, Bd. III, 1901.

b) Falta, Rüdinger und Ebstein¹⁾ sahen, daß Pilocarpin bei dem Hunde in bestimmter, genau begrenzter Dosis, welche individuell noch differiert, imstande war, die Glykosurie, die sonst durch eine bestimmte Dosis Suprarenin herbeigeführt wird, zu verhindern.

Wurde aber die Dosis nicht genau genommen, so hatte das Pilocarpin oft die entgegengesetzte Wirkung.

Es liegen hier also in der Tat Andeutungen vor, daß Pilocarpin auch auf den allgemeinen Stoffwechsel einwirken kann. Wir müssen jedoch zugestehen, daß Stokvis die Glykosurie nach Einspritzung mit Pilocarpin aus der Einwirkung auf die Nierensekretion und nicht auf den Stoffwechsel erklärt. Er faßt die Glykosurie als eine Folge gesteigerter Sekretion der Niere auf, welche in diesem Falle ein an Glykose reichhaltigeres Produkt als gewöhnlich ausscheidet. Wiewohl die Harnabsonderung nicht vermehrt ist, was der übermäßigen Sekretion längs anderer Drüsen und dem Darmkanal zuzuschreiben sei, werde dennoch die Niere, als Drüse, in ihrer Tätigkeit gesteigert. Er hält also die in Rede stehende Glykosurie für Nierendiabetes (Jakobj).

Beim ersten Anblick hat es den Anschein, als ob die Glykosurie, die man bei Kaninchen wahrnehmen kann, zu dem Vermögen des Pilocarpins, in einer bestimmten Dosis bei Hunden der glykosurischen Wirkung von Suprarenin Einhalt zu tun, im Gegensatz stehe. Ich gedenke hierauf noch zurückzukommen.

Hier folge nunmehr ein Bericht über meine Untersuchungen. Bei Kaninchen wurde während längerer Zeit Pilocarpin subcutan in steigenden Dosen gegeben.

Dabei wurden folgende Tatsachen einer genauen Prüfung unterzogen:

1. Die Empfindlichkeit des Versuchstieres dem Gifte gegenüber und die eventuelle Empfindlichkeitsverminderung.
2. Das Gewicht und das allgemeine Befinden des Tieres.
3. Der Harn, seine Quantität und die in demselben befindlichen Stoffe (Zucker).

¹⁾ Zeitschrift für klinische Medizin, 1908, Bd. LVI, S. 2.

4. Die Empfindlichkeit (des Tieres) in betreff linksdrehenden Suprarenins.

Ad 1. Im allgemeinen ist das Kaninchen gegen Pilocarpin sehr wenig empfindlich. Dosen von 20 mg erträgt es ohne weitere schädliche Folgen. Wiederholt man aber die Einspritzung mit solchen starken Dosen, so beeinträchtigt der wiederholte starke Durchfall die Ernährung und es tritt Gewichtsverlust ein.

Wir bemerken jedoch sofort, daß die Empfindlichkeit je nach der individuellen Beschaffenheit der Tiere zuweilen in hohem Maße differiert, sodaß z. B. auf 5 mg das eine Tier sehr merkbar, das andere kaum reagiert. Was nun den Grad der Empfindlichkeit des Tieres für Pilocarpin betrifft, so wäre eine genaue, objektive Methode zur Beurteilung einer durch eine bestimmte Dosis herbeigeführten Reaktion sehr erwünscht. Am leichtesten ist die Beobachtung der Intensität des Speichelflusses, des Zeitintervalls, das zwischen Injektion und Reaktion (Speichelfluß) verstreicht und gewissermaßen des Durchfalles.

Mit Berücksichtigung dieser Faktoren fanden sich bei einigen Tieren Anzeichen, die auf Gewöhnung hindeuteten, bei anderen dagegen nicht, während ein gänzliches Verschwinden der Wirkung nach einer mäßigen Dosis ausgeschlossen ist. Soviel ist jedoch gewiß, daß hinsichtlich des Speichelflusses die Reaktionsdauer sich allmählich verlängert; daß ebenfalls weniger Speichel ausgeschieden wird, und daß zuweilen der Durchfall, der oft sehr störend sein kann, nach einer Reihe von Einspritzungen ausbleibt.

Nähere Einzelheiten sind in den nachstehenden Tabellen verzeichnet.

Im allgemeinen wird der Eindruck erweckt, daß zwar eine relative Unempfindlichkeit eintritt, die aber nicht konstant ist; diesem Eindruck ist jedoch in Ermangelung rein objektiver, zuverlässiger Angaben kein zu großer Wert beizulegen.

Ad 2. Im Verlaufe der Versuchszeit zeigt sich wenig Gewichtsänderung, wenn auf gute Pflege des Tieres acht gegeben wird. Bei sehr starken kurz auf einander folgenden Dosen

nimmt das Gewicht etwas ab, um bei sorgfältiger Pflege ein wenig zu steigen. Der allgemeine Zustand bleibt gut, der Appetit vortrefflich. Die Nahrung war stets dieselbe und bestand aus:

100 g Brot,
200 » gelbe Rüben,
200 » Grünkohl.

Ad 3. Der 24stündige Harn wurde in zwei Portionen aufgefangen. Die erste Portion enthielt den von abends 8 Uhr bis vormittags 11 Uhr ausgeschiedenen Harn, die zweite Portion den von 11—8 Uhr.

Die während der Versuchszeit in dem Harn beobachteten Veränderungen waren folgende. Nach Einspritzung einer einzelnen großen Dosis war die Quantität nicht vermehrt, und hatte die Qualität sich nicht geändert. Nach einer dergleichen Einspritzung fand sich selten Zucker vor und dann nur in sehr geringer Menge. Dieselbe kam gewöhnlich in der 2. Portion vor, d. h., also längere Zeit nach der Einspritzung, die gewöhnlich abends 8 Uhr stattfand. Nach einer Reihe von Einspritzungen mit steigenden Dosen zeigt der Harn anfangs auch keine Abweichungen. Später aber ändert sich der Sachverhalt.

Schon beim bloßen äußerlichen Anblick macht sich allmählich eine Differenz merkbar. Anstatt weißgrauen, trüben Harns wird hellgelber, ziemlich klarer Harn ausgeschieden, während schließlich auch die Quantität zunimmt. Hiermit geht dann der Umstand zusammen, daß der Harn Zucker zu enthalten anfängt. Das Quantum desselben ist zwar nicht groß, jedoch durchaus nicht unbedeutend. Zuweilen werden Spuren ausgeschieden; bisweilen konnte eine Konzentration von 0,3% nachgewiesen werden. Selbstredend wurden für den qualitativen Nachweis des Zuckers die strengsten Anforderungen gestellt. Zur Anwendung kamen die Reaktionen von Trommer, Worm-Müller und die Gärungsprobe; bei etwas größeren Quanta das Polarimeter.

Nur bei übereinstimmendem positiven Ergebnis aller Untersuchungsmethoden wurde angenommen, daß Zucker vorhanden sei. Zur quantitativen Festsetzung des Zuckers dienten

das Polarimeter, der Apparat von Lohnstein (großes Format), während überdies die Titrierung nach Fehling stattfand. Der Zucker wird auch hier meist in der 2. Harnportion gefunden. Der Zeitpunkt des Erscheinens des Zuckers im Harn ist verschieden; zuweilen bemerkt man die Anwesenheit einige Tage, nachdem das Experiment mit Pilocarpineinspritzung angefangen hat; zuweilen kann es mehrere Wochen dauern, ehe Zucker im Harn vorkommt.

Wichtiger noch als die Zuckerausscheidung im Anschluß an Pilocarpin ist die Tatsache, daß nach fortgesetzten Pilocarpineinspritzungen, auch wenn die Einspritzungen nicht mehr stattfanden, ja sogar Tage nach denselben, der Harn Zucker enthält. Auch die Zeit, wonach diese Erscheinung auftritt, ist abwechselnd. Dieselbe zeigt sich jedoch ziemlich konstant und hält auch einige Tage an. Die während dieser Zeit hierbei ausgeschiedene Zuckerquantität kann recht bedeutend sein; das Harnvolumen bleibt gleichfalls vermehrt. Es ist unmöglich, hier alles des näheren auseinanderzusetzen, weshalb ich auf die Tabellen verweise.

Ad 4. Schließlich soll noch der letzte Punkt einigermaßen ausführlich behandelt werden; namentlich die Empfindlichkeit des Kaninchens in bezug auf l-Suprarenin nach einer Reihe von Pilocarpineinspritzungen. Diesem Faktum sollen einzelne Daten vorausgeschickt werden. Mehrere Forscher haben festgestellt, daß die geringste Dosis frischen l-Suprarenins, wodurch bei einem Kaninchen von 2 kg Glykosurie herbeigeführt wird, 0,4 mg beträgt.

Bei geringeren Dosen hört die Wirkung auf.

Nun sieht man bei dieser Reihe von Experimenten die Erscheinung, daß das mit Pilocarpin behandelte Kaninchen dem l-Suprarenin gegenüber eine erhöhte Empfindlichkeit gewonnen zu haben scheint. Denn im Gegensatz zu Kontrollkaninchen scheidet ein solches Kaninchen nach Dosen von 0,2—0,3 mg l-Suprarenin noch ziemlich bedeutende Mengen von Glukose aus. Ich lasse nunmehr die Tabelle folgen.

Datum 1910	Ge- wicht kg	Reaktion und Reaktionszeit	Harn- volumen	Zucker	Dosis	Bemerkungen
A.						Kleines, sehr lebhaftes Tier; «Brandneus»rasse (Holländisch). Harn nimmt helle Farbe an.
28. IX.	2,3	—	—	—	—	
29.	—	stark 1' 45''	10	—	15 mg Hydro- chlorpilo- carpin	
30.	—	» 1' 50''	—	—	16 mg	
1. X.	—	» 2'	—	—	16 »	
2.	—	—	—	—	—	
3.	—	mäßig 2' 50''	{ 170 25	+ +	17 mg	
4.	2,4	schwach 3' 40''	{ 20 100	+ 0,13 ‰	17 »	
5.	—	—	100	—	—	
6.	—	?	80	—	20	
7.	2,2	mäßig 3'	70	—	18	
8.	—	?	60	—	18	
9.	—	—	{ 30 30	— Spuren	—	
10.	—	0,1	35 90	— —	5 mg	
11.	2,4	—	{ 15 85	+ 0,07 ‰ +	—	
12.	—	—	{ 69 40	0,09 ‰	—	
12.	—	—	—	—	0,3 mg	l-Suprarenin (etwas verfärbt).
13.	—	—	{ 19 18	2,1 ‰ 0	—	von 1—9 Uhr nachm. » 9—12 » vorm.
			37	0,39 g Glykose		
B.						Großes munteres Tier, «Brabandsche» Rasse.
25. VII.	2,8	stark	30	—	5 p.	
26.	—	»	?	?	—	
27.	—	mäßig	100	—	5	
28.	—	—	200	—	—	
29.	—	stark	200	—	10	
30.	—	deutlich	0	—	10	
31.	—	?	50	—	10	
2.VIII.	—	schwach	?	?	10	
3.	—	»	200	—	10	
4.	—	»	380	—	10	
6.	—	»	?	—	10	
8.	—	schwach 2' 50''	—	—	10	

Datum 1910	Ge- wicht kg	Reaktion und Reaktionszeit	Harn- volumen	Zucker	Dosis	Bemerkungen
9.VIII.	2,8	schwach 2'	?	?	10	
11.	—	sehr schwach 2' 40''	?	?	10	
12.	2,65	schwach 2' 50''	?	?	10	
13.	—	—	—	—	—	
14.	—	—	30 per Katheter	+	0,2 mg	l-Suprarenin.
15.	—	—	{ 35 280	0,33 % Spuren	} = 0,115 g	
16.	—	—	400	—		10
17.	2,8	deutlich 2' 30''	?	?	10	
18.	—	schwach 3' 40''	250	—	10	
19.	—	?	40	+ Spuren	10	
20.	—	?	150	+	10	
21.	3,1	—	200	+	—	
22.	—	schwach 2' 45''	{ 250 250	{ + +	5	
23.	2,85	> 3'	{ 45 400	{ — —	10	
24.	—	>	110	—	12	
25.	—	> 4' 20''	{ 55 125	{ — +	10	
26.	—	> 4' 20''	{ 40 200	{ — + 0,1 %	12	
27.	—	—	{ 150 80	{ + —	10	
28.	3	—	75(Verlust)	+	—	
29.	—	—	75 >	+ +	0,2 mg	l-Suprarenin.
30.	—	schwach 3'	{ 110 50	{ + + —	10 p.	
31.	—	deutlich 2' 15''	110	—	12	
1. IX.	—	3' 15''	{ 80 10	{ — +	15	
2.	—	3' 15''	{ 50 40	{ + —	15	
3.	—	4'	170	+	15	
4.	2,9	schwach	{ 10 15	{ + +	12,5	
5.	—	—	{ 25 80 33 p. Katheter	{ — + —	0,2 mg	l-Suprarenin.
6.	—	—	120	+ + 0,2 %	13	
				= 0,24 g		

Datum 1910	Ge- wicht kg	Reaktion und Reaktionszeit	Harn- volumen	Zucker	Dosis	Bemerkungen
7. IX.	—	—	{ 35 115 = 0,039 g	— +	5	
8.	—	5' 10"	200	—	17	Blutzucker (Wacker) 0,149 ‰, 0.158 ‰.
9.	—	—	?	?	—	
10.	—	?	350	+ Spuren	—	
11.	—	—	100	+	—	
12.	3	—	600	+	—	
13.	—	—	{ 35 180	+ +	—	
14.	—	—	{ 60 200	+ +	—	
15.	—	—	35(Verlust)	+	—	
16.	—	—	35 »	0,05 ‰	—	Blutzucker (Wacker) 0,368 ‰.
17.	—	—	80	—	—	
18.	3,1	—	110	++ 0,3 ‰	—	
C. 28. IX.	2,7	—	normal		15	Großes Tier, Holländische Rasse.
29.	—	sehr stark	{ 140 27	— + Spuren	15	Starker Durchfall.
30.	—	stark 1' 30"	55	—	16	» »
1. X.	—	1' 50"	—	—	16	» »
2.	—	—	—	—	—	Kein Durchfall.
3.	2,7	2' 30"	{ 130 30	— —	17	» »
4.	—	1' 45"	25 15	— +	18	» »
5.	—	—	45	Spuren	—	
6.	—	?	{ 50 40	— + polar. ⁸ / ₆₀ ‰	20	Starker Durchfall.
7.	—	1' 15"	120	—	18	» »
8.	2,6	1' 50"	—	—	18	» »
9.	—	?	{ 50 80	Spuren	—	
10.	—	1' 50"	{ 180 90	— Spuren	5	Kein Durchfall.
11.	—	—	{ 60 120	— Spuren	—	
12.	—	2' 20"	?	?	6	Kein Durchfall.

Da das Tier zu empfindlich ist, werden kleinere Gaben verabreicht

Datum 1910	Ge- wicht kg	Reaktion und Reaktionszeit	Harn- volumen	Zucker	Dosis	Bemerkungen
14. X.	—	2' 5''	20	—	10	Durchfall.
15.	2,85	?	{ 60	—	10	Kein Durchfall!
			{ 55	+ 0,11 %		
16.	—	—	82	Spuren	—	» »
17.	—	mäßig	40	—	5	» »
18.	—	»	150	—	5	» »
19.	—	—	0	—	—	
20.	—	1' 50''	165	0,09 %	4	» »
21.	—	?	{ 28	—	4	» »
			{ 90	Spuren		
22.	—	?	200	Spuren	4	» »
23.	—	—	80	+	—	» »
24.	—	—	45	—	—	» »
25.	—	—	{ 70	—	—	» »
			{ 22	—		
26.	—	—	100	—	—	» »
27.	3	mäßig	{ 25	—	10	Durchfall.
			{ 70	Spuren (0,02 %)		
28.	—	schwach 1' 30''	75	0,07 %	10	»
29.	—	?	nicht untersucht		10	»
30.	—	1' 40''	—	—	10	Kein Durchfall.
31.	—	?	{ 105	0,2 %	—	
			{ 40	—		
			= 0,283 g			
1. XI.	—	1' 40''	45	Spuren	10	» »
2.	—	?	{ 50	+ Spuren	—	
			{ 10	—		
3.	—	?	{ 55	+	—	
			{ 33	0,06 %		
4.	2,95	—	{ 160	+ +	0,3 mg	(altes verfärbtes) l-Suprarenin.
			{ 88	+ +		
			240 à	0,05 %		
			= 0,120 g			
5.	—	—	95	0,13 %	—	
			20			
			= 0,149 g			
6.	—	—	40	—	—	
7.	—	—	250	Spuren	—	

Die Tabellen zeigen bemerkenswerte Unterschiede zwischen den drei vorgeführten Versuchsreihen. Kaninchen A ist anscheinend sehr wenig empfindlich für Pilocarpin, indem auch eine gewisse Gewöhnung schneller herbeigeführt werden zu können, scheint, dagegen sehr empfindlich für l-Suprarenin, Kaninchen C ist außerordentlich empfindlich Pilocarpin gegenüber und zeigt nur in sehr bedingtem Maße die erhöhte Empfindlichkeit für l-Suprarenin. Versuch B nimmt eine Mittelstelle ein.

Soweit die Tatsachen. Es wäre erwünscht, daß diese Versuche nachgeprüft, auch an anderen Tierarten angestellt und dabei auch auf eventuelle Änderungen der N-Ausscheidung geachtet würde.

Schwieriger als die Konstatierung dieser Tatsachen ist ihre Deutung.

Ich stelle mir vor, diese Frage in einem zweiten Artikel zu behandeln.
