s.l. Jos. Kalborkann J. Of.

## Sonder=Abdruck

aus "Weihnachtsgabe Roftoder Universitätslehrer".

DV 660

## Aus der Geschichte der Tollkirsche und der Pupillenerweiterung durch Gifte.

Von R. Robert.

n allen Waldgebirgen im Osten, Westen und Süden, in denen der Weltkrieg getobt hat oder noch tobt, sindet sich eine durch ihre süßschmeckenden, schwarzen, das Lieblingssutter der Fasanen<sup>1</sup>) bildenden, kirschengroßen Beeren auffallende strauchartige Pflanze von großer medizinischer und torikologischer Bedeutung, die Tollkirsche.

Die älteste unzweiselhafte Erwähnung dieser Pflanze sindet sich dei Theophraftose), dem botanischen Schüler des Aristoteles. In seiner Geschichte der Pflanzen berichtet er, daß gewisse der Ferula ähnliche Pflanzen einen verzweigten Stengel haben, wie die Tollkirsche, der Schierling und das Bilsenkraut. Er fährt dann fort: "Eigentümlich ist die Frucht der Tollkirsche; sie ist nämlich schwarz, einer Wein beere ähnlich und voll weinfarbigen Saftes". Diese Beschreibung ist so genau, daß unbedingt unter der als eine Art der uardoardoas<sup>3</sup>) genannten Pflanze

<sup>1)</sup> Die von diesen Tieren mit einer Mahlzeit aufgenommene Menge des gleich noch zu besprechenden Tollkirschengistes ist beträchtlich. Ich richte daher an alle Weidmänner und in der Jagdliteratur bewanderten Leser dieser Skizze die Bitte, mir zu melden, ob ihnen etwas über giftige Wirtungen des Genusses solcher Fasanen bei Menschen bekannt ist. Der Fasan selbst ist dagegen unempfindlich.

<sup>2)</sup> Theophrasti Eresii de historia plantarum VI, cap. 2,9 ed. 28 immer.

<sup>3)</sup> Die wörtliche Übersetzung dieses Namens bedeutet nach Wittstein "eine Pflanze, die in der Nähe der Viehställe wächst".

die Tollkiriche verstanden werden muß, wie zuerst Cordus 1) um 1550, dann Fra as 2) und fürzlich von neuem Ja co bis) ausgesprochen hat. Die von uns jest als Mandragora benannte, im botanischen Spstem der Tollkirsche sehr nahe permandte Pflanzengattung kann unmöglich gemeint sein, da fie keine schwarzen Beeren bat. Die späteren Schriftsteller bes griechischen und römischen Altertums fassen bas Mort Mandragora als Sammelname auf und verstehen barunter alle stark wirkenden Solanaceen, also mehrere Arten der Mandragora, Physalis, Scopolia, den Stechapfel, das Bilsenkraut und die Tollkirsche. Auch unter dem Sammelnamen στούχνος werden seit der Zeit des Theophrastos häufig die eben genannten und andere weniger stark wirkende Solanaceen, wie g. B. der Nachtichatten (Solanum nigrum), aufammen gefaßt. Einige diefer Pflanzen wirken auf das Gehirn einschläfernd. Die ersten Versuche mit der hauptfächlich in Betracht kommenden, jest für jeden Arzt unendlich wichtigen, einschläfernden Substang der Solanaceen in reiner Form, mit dem Alkaloid Stopolamin, habe ich4) vor 30 Jahren mit meinem Schüler Sohrt sowohl an Tiefen als an Menschen gemacht. Die ersten reinen Rriftalle dieser damals febr koftbaren Substanz hatte mir ihr Darsteller und Feststeller ihrer Zusammensehung, Prof. E. Schmidt in Marburg, zur pharmatologischen Prüfung übersandt. Eine sehr passende Gelegenheit zur Bestätigung unserer an Tieren erlangten Ergebnisse bot sich, als ich gerade um diese Beit für 4 Monate stellvertretender Direktor der Grrenklinik der Universität Dorvat wurde, in der es zahlreiche sehr aufgeregte Geiftestrante gab. Es gelang diefe durch Dofen

UNIVERSITATSBIBLIOTHEK

- Medizinische Abt. DUSSELDGRF

V 523

<sup>1)</sup> Das Zitat folgt unten G. 49.

<sup>2)</sup> C. Fraas, Synopsis plantarum florae classicae (München 1845), S. 166.

<sup>3)</sup> L. Jacobi, Das Römerkastell Saalburg Bd. I (Homburg 1897), S. 546.

<sup>4)</sup> R. Robert, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmafol. 23d. 22, 1886, S. 396.

von ½—1 Milligramm des bromwasserstoffsauren Salzes dieser Substanz auf viele
Stunden zu beruhigen, ja in tiesen Schlaf
zu versenken.

Sang im Gegensat dazu mirtt bas Alkaloid der Tollkiriche, das Atropin1) gerade umgekehrt, b. b. ichlafvericheuchend, aufregend, fo daß es bei Morphiumvergiftung mit totenartig tiefem Schlaf diefen beseitigt und baburch lebensrettend wirkt. Wenn also die Griechen2) sogar sprichwörtlich die Mandragora als Schlafmittel bezeichneten, so können fie dabei natürlich nicht die Tollfirsche sondern nur eine der andern genannten Pflanzen im Auge gehabt haben. Gleiche gilt auch noch von Schriftstellern, die mehr als ein Rabrtaufend nach der griechischen Blütezeit schrieben, wie Alibor von Sevilla (um 600), Avicenna (980 bis 1037) und Gerapion (um 1100), die alle drei die Rinde einer Mandragora so anwenden, wie wir heutzutage in dirurgischen Kliniken Chloroform und Aether benuten. Blibor fagt: "Cujus cortex vino mixtus ad bibendum iis datur, quorum corpus propter curam secandum est, ut soporati dolorem non sentiant." Serapion fagt, daß diese Soporifikation tief genug ift, um selbst Amputationen der Glieder relativ schmerzlos auszuführen. Die jett in allen Ländern übliche Morphin-Stopolaminnarkofe knüpft ja direkt an diese antite, durch meine Versuche an den Dorpater rasenden Geifteskranken auf feste Basis gestellte Methode der Unasthe-Wenn es dagegen bei Galenos3) beißt, fierung an.

<sup>1)</sup> Senau genommen ist Atropin weder in der Tollkirsche noch in einer andern Solanacee präformiert vorhanden; es entsteht erst beim Trocknen und Verarbeiten dieser Pflanzen aus dem präformierten und noch giftigeren Hoschamin.

<sup>2)</sup> Platon, Republ. p. 488c; Renophon, Symposion 2,

<sup>\*)</sup> Ludw. Fraelfon, Die Materia medica des Klaudios Galenos. (Aus dem Institute für Pharmakologie.) Inaug. Difsert. Dorpat 1894. S. 138.

Dag von der Wurzelrinde des στούχνος μανικός schon drei Drachmen Manie erzeugen, so kann dies am besten gedeutet werden, wenn wir es auf die Wurzel der Tollkirsche beziehen, denn das so wohl in den Beeren als in der Wurzel enthaltene alkalvidische Sift macht in diesen Dosen in der Tat Raserei, während es in kleineren, wie ich schon erwähnte, schlasverscheuchend wirkt und dadurch bei Morphinvergisteten als lebenrettendes Gegenmittel wirkt. Ich habe mittelst Atropineinspritzung vor 36 Jahren, als diese Wirkung ärztlich noch sehr wenig ausgenutzt wurde, einen Mann, den ein ebenso eifriger als ungeschickter Wärter eines Krankenhauses in Halle bereits als eben gestorben aus dem Krankenzimmer in die "Leichenkammer" umgelegt hatte, wieder zum Leben gebracht.

Außer der Wirkung auf das Gehirn haben sowohl das Atropin als in noch höherem Grade das Stopolamin2) auch noch eine sehr auffallende bei beiden Mitteln fast identische Wirkung auf die Pupille, indem sie schon in homoopathischen Mengen von weit unter 0,0001 Gramm beim Einträufeln in den Bindehautsad des Auges die Pupille durch Lähmung ihrer Berengerungsnervenenden febr ftart erweitern. Gleichzeitig bamit wird auch der die Einstellung des Auges für die Nähe besorgende Nerv gelähmt. Diese "Entspannung der Aftommodation" zusammen mit der Aufhebung der sonft unbewußt bei Lichteinfall und beim Aftommodieren für die Rähe eintretenden Pupillenverengerung bedingt beträchtliche Sehstörungen namentlich im Bellen und für Gegenftände in der Nähe. Beide Wirkungen kommen übrigens auch nach innerlichem Einnehmen mehrerer der genannten Golanaceen, falls die Dofen nicht zu klein sind, zustande. Es ware baber sehr auf-

<sup>1)</sup> R. Kobert, Ein Fall von Morphinvergiftung. Allgem. med. Bentral-Beitung, Jahrg. 1880, Ar. 8.

<sup>2)</sup> Vergl. Rostislaw Ernst, Zur Frage über die Wirfung des bromwasserstoffsauren Stopolamins. Dissert. Dorpat 1893.

fallend, wenn dem Altertum diese Wirkung entgangen sein sollte.

In der Tat habe ich1) schon vor 30 Jahren auf eine Stelle aufmerksam gemacht, die unzweifelhaft diese Entdedung enthält.

Che ich diese Stelle selbst anführe, mussen wir uns erst mit dem seit jener Beit üblichen und noch heute ganz allgemein benutten Terminus technicus für die Bupillenerweiterung beschäftigen. Er lautet Mydriasis (uvdolasic). Was die Etymologie dieses Ausdruckes anlangt, so sagt der als philologischer Forscher und als Augenarzt gleich bekannte J. Hirschberg2): "Die Ableitung des Wortes μυδρίασις hat der gelehrte Gorraeus zwar ausführlich erörtert, aber nicht gefördert. Thesaurus linguae graecae hat nichts barüber. Dagegen erinnert Glossarium mediae et infimae latinitatis (Niort, 1883 I, p. 5, 3) an μύδρος, glühendes Eisen, das zum Blenden gebraucht wurde; bemnach wäre Mydriasis eigentlich Blindheit mit Pupillenerweiterung. Curtius3) bringt nichts." Soweit Birschberg. Ob diese Ableitung allgemein Anerkennung finden wird, ift mir aweifelhaft. Unferm Rollegen Berbig ift es wahricheinlicher, daß von glübendem Gifen fich ber Begriff "beftige Entzündung" herleitet, und daß dieser ursprünglich dem Worte Mydriafis zu Grunde liegt. In der Tat gibt es eine fehr ernfte, häufig in die Gruppe der Entzündungen gerechnete Augenerkrankung, den grünen Staar (Glaukom), bei dem regelmäßig neben ftarten Gehftörungen und Schmerzen Mydriafis auftritt. Der älteste Schriftsteller, bei dem sich unser Ausdrud findet, ift der dem erften Jahrhundert unferer Beitrechnung angehörige, lateinisch schreibende Celsus. Ich zitiere biesen

<sup>1)</sup> R. Robert, On the discovery of the mydriatic action of the Solanaceae. Therap. Gazette Jahrg. 1886, July.

<sup>2)</sup> J. Hirschberg, Geschichte der Augenheiltunde. Enthalten in Graese-Saemisch, Handbuch der ges. Augenheiltunde, Zweite Aufl. Bb. 12 (Leipzig 1899), Teil 2, S. 388.

<sup>3)</sup> Curtius, Grundzüge ber griechischen Etymologie. Fünfte

nach der Übersekung unseres Rostoder Rollegen Frieboes1). In Buch VI, Rap. 6, Abschnitt 37 beißt es: "Von der Läbmung der Augen ist diejenige Krankbeit nicht sehr verschieden, welche die Griechen uvdolagis nennen. Die Pupille ist dabei stark erweitert; die Sehkraft wird ichwach und erlischt beinabe. Diese Erkrankung wird nur sehr schwierig geheilt". Weiter folgen dann bei Celsus Angaben über die Behandlung dieses Leidens, die uns hier nichts angeben. Der erste griechische Schriftsteller, der unsern Runftausdruck benutt, ift der um ein halbes Kabrhundert jüngere Aretaios aus Rappado tien, der in einer Schrift über akute Rrankheiten (1, 88) fagt, daß sich bei gewissen Krankheiten des Auges die Pupille erweitert, was andre πλατυχορίη nennen; "ich selbst aber nenne dies uvdoingis". Er schlieft sich also bier an Celsus baw. an die uns nicht zugänglichen griechischen Arzte an, beren Werke Celfus ausgezogen bat.

Erst der dritte Autor, bei dem wir unsern Kunstausdruck sinden, ist der anderthalb Jahrtausende lang tonangebend gebliebene Klaudios Salenos (131 bis etwa 205). Bei ihm kann ich vier Stellen nachweisen, die sich mit Mydriasis befassen; aber die Bedeutung ist keineswegs an allen Stellen dieselbe. Die neue Bearbeitung von Passows Wörterbuch?) ist leider noch nicht dis zu unserm Worte vorgerückt. In der mir vorliegenden oft mangelhaften Textgestaltung von Kühn?) werden in der zweiten Erklärungsschrift des Salenos zum sechsten Buch der hippokratischen Schrift über Epidemien eine Reihe von Hautkrankheiten aufgezählt, die nach dem Grundsch contraria contrariis (rà erarría rön erarrían iamat) zu behandeln sind. Mitten unter diesen Hautkrankheiten steht

<sup>1)</sup> Aulus Cornelius Celfus, Über die Arzneiwissenschaft. Übersetzt und erklärt von Walther Frieboes, damals Afsift, am Inft. f. Pharmatologie u. physiol. Chemie zu Rostock (Braunschweig 1906), S. 331.

<sup>2)</sup> Wilh. Crönert, Paffows Wörterbuch der griechischen Sprache, völlig neu bearbeitet (Göttingen 1913—1916), Lief. 1—3.

<sup>\*)</sup> Medicorum Graecorum Opera quae exstant; Claudii Galeni opera omnia, edit. Carol. Gottlob Kühn vol. XVII, pars 1 (Lipsiae 1828), ©. 901.

eine unzweiselhaft auch als Jautleiden aufzusassende Krantheit Mydriasis. Auch unser Fachmann für Jautkrankheiten, Prosessor Frieboes, ist mit mir durchaus der Meinung, daß eine Augenkrankheit hier völlig ausgeschlossen ist und nur an eine Jautkrankheit gedacht werden kann. Vielleicht ist statt Mydriasis uvlasis zu lesen.

Eine z w e i t e Bedeutung hat unser Kunstausdruck in der Schrift des Galenos<sup>1</sup>), die meist unter dem Namen "Medizinische Definitionen" zitiert wird. Hier heißt es unter Nr. 340: \(\textit{\psi}\textit{v}\textit{\psi}\textit{v}\textit{\psi}\textit{v}\textit{\psi}\textit{\psi}\textit{v}\textit{\psi}\tex

Erst an einer dritten und vierten Stelle legt Galenos der Mydriasis die Bedeutung der Pupillenerweiterung bei. Die dritte<sup>2</sup>) Stelle sindet sich in der Schrift, die den Titel "der Arzt" führt. Hier wird die Trübung der Augenflüssigkeiten nicht als Mydriasis sondern als Glaukosis (Eulenäugigkeit) bezeichnet. Sie behindere das Sehvermögen. Dann heißt es weiter: μνδρίασις δε λέγεται, όταν ή κόρη τῷ μὲν χρώματι μηδὲν παφαλλάτη, πλατυτέρα δὲ ἢ πολλῷ τοῦ κατὰ φύσιν, ιδστε ἐγγίζειν τῷ κύκλῳ τῆς ἴρεως καὶ ἐμποδίζειν τὸ βλέπειν (von Mydriasis redet man, wenn die Pupille von ganz normaler Farbe aber so abnorm weit ist, daß sie sich der äußeren Peripherie der Fris nähert und dadurch das Sehvermögen beeinträchtigt).

Erst jetzt komme ich zu der für uns hier besonders wichtigen vierten Stelle, wo von der Entstehung der Pupillenerweiterung infolge von Giften die Rede ist. Sie findet

<sup>1)</sup> Vol. XIX der vorhin sitierten Kühnschen Ausgabe (Lipsiae 1830), S. 435.

<sup>2)</sup> Vol. XIV der vorhin zitierten Kühnschen Ausgabe (Lipsiae 1827), S. 775.

sich im zweiten Kapitel des dritten Buches der unter dem Namen Methodus medendi viel zitierten Schrift des Galenos1). Der Gebankengang ift folgender. Unser Autor tadelt diejenigen, welche bei schmerzbaften Augenkrankheiten statt der von ihm empfohlenen milden Mittel gleich die allerstärksten wie Opium, Mandragora und Anoschamus anwenden, da diese zwar die Schmerzen benehmen, aber bei übermäßiger Anwendung langdauernde Mndriasis und andere Schädigungen nach sich ziehen können. Da unter Mandragora bier wie bei Theophrastos die Tollkirsche mit zu verstehen ist, und da daneben auch noch ausdrücklich das Bilsenkraut, Hnoschamus, genannt ift, welches wie die Tollkirsche Atropin und verwandte Arzneistoffe enthält, so bezeugt diese Stelle als älteste in der Weltliteratur vorhandene den äratlich erkannten Zusammenbang von lokaler Unwendung von Tollfiriche und Bilfenfrautauszügen mit Pupillenerweiterung von beträchtlicher Stärke und febr langer Dauer.

Die Erkenntnis dieses Zusammenhanges von lokaler Anwendung von Tollkirsche und Bilsenkraut mit Pupillenerweiterung ging mit dem Tode des Galenos auf mehr als ein Jahrtausend verloren. Der dem siebenten Jahrhundert angehörige Paulos von Alegina wiederholt zwar die Angaben des Galenos über Mydriasis, läßt aber gerade den Zusammenhang mit den beiden genannten Mitteln aus.

Der erste Schriftsteller, welcher nach der griechischen Beit die Tollkirsche überhaupt so beschreibt, daß wir sie wiederzuerkennen vermögen, ist Saladinus Aesculanus aus Ascoli di Satiano in der apulischen Provinz Capitanata, der zwischen 1442 und 1458 ein Compendium aromaticorum verfaßte. In diesem wird die Tollkirsche als Solatrum

<sup>1)</sup> Vol. X ber vorber zitierten Ruhnschen Ausgabe (Lipsiae 1825), S.171.

furiale etwähnt. Hieronymus Brunschwig in seinem 1500 in Straßburg erschienenen Liber de arte destillandi nennt sie Solatrum mortale und sett als Berdeutschung "Dolwurz" hinzu. Die erste Abbildung lieserte 1542 Leonhard Fuchs mit der irreleitenden Unterschrift Solanum somniserum; Valerius Cordus") nennt sie "Dolltraut" und identisiziert sie ausdrücklich mit der schwarzen weinbeerenähnlichen Früchte tragenden Mandragoraart des Theophrastos. Das Gleichetut Gesner"), der sie italienisch "Belladonna" und deutsch "Dollwurt," nennt. Aber seiner dieser Autoren weiß etwas von der Wirkung auf die Pupille.

Wohl aber hatte sich um diese Zeit in Italien bereits der Name Belladonna, den wir eben ichon bei Gesner kennen gelernt haben, für unfre Pflanzen eingebürgert. Go fagt z. B. Luigi Unguillara3), ber längere Beit Direktor des botanischen Gartens in Padua war: "Ma secondo la mia opinione la Mandragora di Theofrasto è quell' herba chiamata in Padova herba Belladonna, da altri luoghi Fava inversa, e da altri Solatro maggiore." Der Name "Schone Dame" erklärt fich unzweifelhaft daraus, daß ein aus der Tollfirsche bergestelltes kosmetisches Wasser von den eiteln Italienerinnen aufs Auge gebracht wurde und durch Buvillenerweiterung die Schönbeit der Augen beben sollte, denn Augen mit erweiterten Bupillen machen einen ganz eigenartigen Eindruck, den ein verliebter Italiener sehr wohl als besondere Schönheit hätte auffassen können. Linné hat diese italienische Volksbezeichnung verewigt, indem er unserer Pflanze den wissenschaftlichen

<sup>1)</sup> Valerii Cordi Annotationes in Pedacii Dioscoridis de materia medica libros quinque (Tigurini 1561), p. 67.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>) Horti Germaniae authore Conrado Gesnero. Liber nunc primum editus Stephano Lauraeo. Tiguri 1561. Folio.

<sup>3)</sup> Semplici dell' eccellente L. Anguillara nuovamente mandati in luce da M. Giovanni Marinelli (Vinegia 1561), 6. 90.

Namen Atropa Belladonna beilegte, den sie wohl für immer führen wird. Das Wort Atropa, von der Parze Atropos abgeleitet, schließt sich an keine Pflanze des Altertums an, sondern ist von Linné erfunden und soll die Gefährlichkeit der Pflanze symbolisch andeuten.

Die erste klare Angabe über die Wirkung unserer für die Wissenschaft nun ein für allemal genau bekannten Belladonna auf das Auge findet sich erst ein Rahrhundert nach der Einbürgerung des Namens Belladonna und zwar in den Schriften eines englischen Geiftlichen, Robn Ran (1628 bis 1705). Er idrieb eine drei Foliobande umfassende inhaltreiche Naturgeschichte1), in der sich ein ganzes Rapitel de Solano lethali sive Bella Donna findet. Als englische Bezeichnung fügt Ran den noch jett allgemein gebräuchlichen Namen deadly nightshade bei. Er weiß von mehreren Todesfällen durch Genuß dieser Pflanze. Als medizinisch verwandte Teile nennt er die Wurgel, die Blätter und die Beeren. Wurzel und Blätter sind seit seiner Reit bis beute in allen Ländern offizinell geblieben. Aus seiner eigenen Erfahrung führt er dann folgenden Fall an: "Ich sah selbst folgende wunderbare Wirkung der Belladonna. Eine mir bekannte vornehme Dame, die an einem kleinen Geschwür unter dem Auge — ob rechts oder links, habe ich vergessen - litt, legte, da sie es für krebsig hielt und Belladonna dagegen belfen foll, ein kleines Studchen von einem frisch abgeschnittenen Belladonnablatt darauf. Über Nacht hatte dies Stücken Blatt die Pupille des entsprechenden Auges um mehr als das Vierfache erweitert und gleichzeitig die Rusammenziehungsfähigkeit der Pupille (am Licht) völlig

<sup>1)</sup> Historia plantarum, Species hactenus editas aliasque insuper multas noviter inventas et descriptas complectens etc. Auctore Joanne Raio (Londini 1686), Tomus primus, p. 679. Der Besitz dieses vortrefflichen Nachschagewertes war seit Jahrzehnten mein sehnlicher Wunsch. Die Töchter des in Nostock verstorbenen Dichters Johannes Trojan haben dieses von ihrem Vater viel benutzte Werk mir zum Andenken an ihn nebst seinem Herbarium übermacht, wosür ich ihnen auch an dieser Stelle meinen besten Vank sage.

aufgehoben, während die Bupille des andern Auges normal geblieben war. Nach Wegnahme des Blattstückes kehrte die Rusammenziehbarkeit der Bris langfam zurud." Da viele den Zusammenhang der Pupillenstörung mit dem Blatt bezweifelten, batte die Dame den Mut und das wissenschaftliche Interesse, noch ein zweites und drittes Mal dasselbe Experiment in Gegenwart von Ran mit demselben Erfolge an sich ausauführen. Bier haben wir also drei pharmatologische Berfuche am Menschen, die übereinstimmend bewiesen, daß aus dem Blattstücken ein wenig Saft von dem Geschwür aus aur Auffaugung kam und den Bupillenverengerungsapparat des nahe dabei liegenden Auges vorübergebend lähmte. Ein Chirurg der dortigen Gegend, der nach Exstirpation eines Heinen Geschwüres ein Belladonnablatt auflegte, sah bei diesem Patienten ebenfalls Mydriasis auftreten und mußte deshalb das Matt wieder entfernen.

Trozdem Rays Schriften auch außerhalb Englands sehr hoch geschätt wurden, geriet seine klare Angabe über die pupillenerweiternde Wirkung des Blättersaftes der Belladonna doch rasch wieder in Vergessenheit, so daß der sehr belesene Leidener Kliniker Voerhave (1668—1738) in seinem Buche über die Aervenkrankheiten (S. 371) ausdrücklich behauptet, der Saft der Velladonna habe keinnerlei Einfluß aufs Auge. Der Wiener Kliniker van Swieten<sup>1</sup>) dagegen führt in seinem Kommentar zu den Aphorismen Voerhaves den Vericht von Ray an.

Sanz unabhängig von Ray veröffentlichte als dritter Entdecker des uns angehenden Symptoms Voucher<sup>2</sup>) 1765 folgende von mir verkürzte Krankengeschichte: "Am Nachmittag des 28. Heumonats 1765 schlichen sich fünf Kinder in den Apothekergarten des Allgem. Hospitals zu Ryssel durch

<sup>1)</sup> Gerarbus van Swieten, Commentaria in Herm. Boerhavii Aphorismos (Lugduni Batavorum 1755) Tom. III, p. 363.

<sup>2)</sup> Boucher, Journal de Méd. Chir. Pharmacie etc. vol. 22, S. 310; zitiert nach Joh. Friedr. Smelin, Allgem. Geschichte ber Pflanzengifte (Aurnberg 1777), S. 301.

eine Lücke im Plankenzaune. Sie trafen baselbst faftige und füße Früchte an. Diese bielten sie für kleine Ririden und agen viele davon. Das ältefte war ein Mädchen von elf Jahren; dann folgte ein Mädchen von fünf Jahren, Margoubin, dann ein Anabe von fechs Jahren. le Fevre, ein Knabe von vier Jahren, Trufferne, und noch ein jüngerer, Courat. Nicht zufrieden, daß sie sich den Magen damit gefüllt batten, sammelten sie noch eine Menge mit Früchten besetzte Zweige in Bündeln zusammen, um sie zu Sause unter sich zu verteilen. Schon am Abend bemerkten die älteren Rinder, daß fie krank wären; zwei oder drei erbrachen fich; die ganze Nacht über waren sie sehr unruhig und zwar diejenigen, die sich nicht erbrochen hatten, noch unrubiger als die andern. Ein Wundarzt, den man rief, ließ fie alle laues Wasser in Menge trinken; allein dieses Mittel war lange nicht binreichend. Man rief also in aller Frühe einen Arat Dr. C., der sogleich erkannte, daß diese Zweige von der Tollkiriche wären. Die Rranken, ausgenommen das älteste Mädchen, redeten irre, bewegten den ganzen Rörper bin und ber und hatten in Augen und Händen beständige Buckungen. Der Arat ließ sie insgesamt viel Oel trinken und ich riet ihm, ihnen außerdem auch noch ein Brechmittel zu verordnen. Gegen Mitternacht fand ich die Rranken noch ebenfo. Le Fevre hatte sehr feurige Augen, sehr erweiterte Pupillen und eine unruhige Miene; sein ganzer Rörper und vornehmlich seine Arme waren in Bewegung, fein Bauch aufgeblasen, aber ohne Schmerzen und Spannung: Bulsichlag und Bunge waren in ihrem natürlichen Bustande. Trufferne war febr niedergeschlagen; sein Blid verwirrt; sein Bulsschlag klein und schwach; er bewegte sich in seinem Bette hin und wieder start und hatte sich noch sehr wenig erbrochen. Eben das fand ich auch bei der Margouhin, die ich bei meinem ersten Besuch schon übel antraf. Ihre Bupillen waren sehr erweitert, und die Augen wälzten sich gichterisch in ihren Höhlen herum; Urme und Hände drehten sich beständig."

Von dem weiteren Berichte geht uns nur das an, daß Brechmittel und Abführmittel reichliche Mengen von Tollkirschen aus dem Magendarmkanal entfernten, und alle Kinder gerettet wurden.

Trozdem & m e l i n, der belesene Toxikolog Schwabens, diese Fälle anführt, übersieht er doch die Wichtigkeit der Pupillenerweiterung, so daß er auf diese weder diagnostisch noch therapeutisch irgend welchen Wert legt.

So mußte noch ein vierter Entdecker dieses wichtigen Symptoms auftreten, nämlich Evers!). Dieser Autor beschrieb sechs Fälle von Belladonnavergiftung, die mit starker Herabsehung des Sehvermögens und Pupillenerweiterung verbunden waren.

Drei gabre nach der Veröffentlichung von Evers ereignete sich in Samburg folgendes. Ein angesehener dortiger Arzt, Reimarus, batte in eine Apotheke ein Belladonnarezept geschickt. Der Neffe des Apothekers, Namens Daries, der die Arznei aus der frischen Pflanze anfertigte, bekam beim Berdrücken der Tollkirschenfrüchte oder Blätter ein Tröpf chen des umberspritenden Saftes ins Auge. Sehr bald danach trat völlige Pupillenerweiterung nur dieses Auges und beträchtliche Gebstörung ein. Reimarus, den man sofort davon benachrichtigte, schrieb, ihm sei wohl bekannt, daß nach großen Dosen von Belladonnapräparaten Ambrigsis auftreten könne, daß diese aber durch so minimale Dosen schon hervorgerufen werden könne, sei ihm neu und lade zu therapeutischen Versuchen namentlich vor der Staaroperation ein, denn diese sei bei erweiterter Pupille viel leichter auszuführen. Aber schon por dem Eintreffen des Briefes von Reimarus hatte der junge Daries durch Experimente an der Rake festgestellt, daß der frische Saft des Rrautes und der Beeren der Belladonna in der Tat sicher und schnell mydriatisch wirkte. Er

<sup>1)</sup> Evers; Berlinische Sammlungen zur Beförderung der Arzneiwissenschaft, Teil 5 (Berlin 1773), S. 565.

hat dies dann ausführlich selbst<sup>1</sup>) beschrieben und muß als der fünfte Entdecker dieser Wirkung angesehen werden. Vielleicht steht mit dem Hinweis von Reimarus, diese Wirkung bei der Staaroperation zu Hilfe zu nehmen, in Verbindung, daß der Chirurg Loder bieses Versahren wenige Jahre später in seinen Vorlesungen regelmäßig mündlich seinen Schülern empfahl. Einer dieser Schüler, Schiferlich, hat dann diese Lehre auch im Druck bekannt gegeben und als Prosessor der Chirurgie in Vern Jahrzehnte lang vorgetragen.

Es darf hier nicht unerwähnt bleiben, daß mittlerweile auch zwei andre Pflanzen, die Alkaloide der Atropingruppe enthalten, zur Benukung bei der Staaroperation herangezogen worden waren, nämlich durch Döderlein³), der Stechapfel, Datura Stramonium⁴), und durch Himly⁵) das Bilsenkraut, Hyoscyamus niger. Einer von Himlys Schülern, Ehlers⁶), übersette die auf das Bilsenkraut bezügliche Mitteilung seines Lehrers ins Französische, übersette aber irrtümlich Bilsenkraut mit Belladonna und führte auf diese Weise irrtümlich die Belladonna in die augenärztliche Praris Frankreichs ein. Obwohl er schon im folgenden

<sup>1)</sup> De Atropa Belladonna. Dissert, inauguralis. Auctore Petro Joanne Andrea Daries. Lipsiae 1776. Abgedruct in Ballingers Sylloge vol. 11, S. 58.

<sup>2)</sup> Rub. Abraham Schiferli, Dissertatio inaug. de cataracta. Jenae 1796. Derselbe, Theoretische und praktische Abhandlung über den Staar. Jena und Leipzig 1797, S. 85.

<sup>3)</sup> Siehe bei Conrad Moend, Lehre von den Arzneimitteln (Marburg 1795), S. 337.

<sup>4)</sup> Das Daturin des Stechapfels ift nach Ladenburg mit dem S. 43 erwähnten Hoschamin identisch.

<sup>5)</sup> Him I y, Ophthalmologische Beobachtungen und Untersuchungen (Bremen 1800), Bb. 1, S. 1.

<sup>6)</sup> De la paralysie de l'iris occasionée par application locale de la Belladonne et de son utilité dans le traitement de divers maladies des yeux, par Himly, trad. par Emil August Ehlers. Paris 1802.

Jahre eine verbesserte Auflage erschienen ließ, in der er das Bilsenkraut richtig mit jusquiame übersett hatte, blied die Belladonna für immer in Frankreich eine Lieblingsarznei der Ophthalmologen, und dieser Sebrauch verbreitete sich von da aus nach Spanien und anderen Ländern, namentlich als einige Jahre später Sage<sup>1</sup>) aussührlich eine zufällige Vergistung von 14 Kindern durch die Beeren der Tollkirsche beschrieb, bei denen ebenfalls Pupillenerweiterung eingetreten war. Auch in England wurde infolge des Eintretens von Paget<sup>2</sup>) für die Belladonna nicht das Vilsenkraut, sondern diese Pflanze zur Vorbereitung der Patienten auf die Staaroperation allgemein berangezogen.

In Deutschland und Österreich vergaß die Toxikologie und die gerichtliche Medizin aber unverständlicher Weise nochmals die pupillenerweiternde Wirkung sowohl der Tollkirsche als die des Vilsenkrautes, so daß z. V. der Toxikologe Frank³) in Wien bei der Einwirkung der Velladonna auf das Auge seiner eigenen Versuchstiere die Mydriasis völlig übersah und von mit Velladonna vergisteten Menschen nur zu berichten weiß, daß sie schlecht sehen können, während sein Beitgenosse, der aus Spanien stammende, aber in Paris zu Weltruhm gelangte Toxikologe und gerichtliche Mediziner Von aventura Orfila (1787—1853), in allen Auflagen seines Lehrbuches der Toxikologie4) die Mydriasis für Tiere und Menschen erwähnt. So mußte in Deutschland erst der Träger der pupillenerweiternden Wirkung, das sich bei der Varstellung in Atropin umwandelnde Alkaloid auch

<sup>1) 3. 6. 6</sup> a g e, Moyens de remédier aux poisons végétaux et à ceux qui sont produits par les substances métalliques et au venin des animaux (Paris 1811), 6. 4.

<sup>2)</sup> Paget, London Med. and Phys. Journal vol. 6, 1801, p. 352; Edinburgh Med. and Surg. Journ. vol. 9, 1813, p. 279.

<sup>3)</sup> Joseph Frant, Sandbuch der Toritologie oder der Lehre von ben Giften und Gegengiften (Wien 1803), S. 53.

<sup>4)</sup> Lehrbuch der Toxitologie von B. Orfila; nach der fünften Auflage aus dem Französischen übersetzt von G. Krupp (Braunschweig 1853), Bb. 1, G. 404.

in der dritten in Betracht kommenden Pflanze, im Stechapfel, Datura Stramonium, entdeckt werden, ehe sich die Tatsache seiner pupillenerweiternden Wirkung für immer allen Ürzten bei uns einprägte. Die bemerkenswerten Einzelheiten dieser letzten Entdeckung sinden sich in einem sehr seltenen Schristchen, in den Chemischen Briesen von Friedrich Ferdinand Runge<sup>1</sup>), des Entdeckers der Basennatur des Atropins und Chinins, und des ersten Darstellers der Karbolsäure und des Anilins. Er wurde 1795 geboren, war erst Apotheker und dann Prosessor der Technologie in Breslau.

"In Jena wurde ich", so berichtet Nunge über seine Studentenzeit, "bald mit Döbereiner befannt und besprach mit ihm meine Untersuchungen über Pflanzengiste und insonderheit über die der Solanaceen." Nunge hatte nämlich aus diesen als erster eine Base, das Atropin, abgeschieden. "Döbereiner schien sehr bestriedigt zu sein von meinen Methoden der Alkaloidabscheidung und den Ergebnissen meiner Untersuchungen; er regte mich sortwährend zu neuen Untersuchungen an. Um diese Beit hatte ich auf die Beranlassung von Döbereiner hin auch ein Busammentressen mit Soethe?), dem Döbereiner berichtet hatte, daß ich durch den Versuch am Kahenauge eine Methode des Nachweises, ob eine Stramo-

<sup>1)</sup> Ich zitiere nach einem Auszuge dieser Briefe, der sich im Pharmazeutischen Handelsblatt Jahrg. 1885, S. 23 sindet. Runges Veröffentlichung über die Fjolierung eines Alkaloides aus der Königsching findet sich im achten Heste der Fis (1809). Weitere Alkaloidsorschungen enthalten eine "Neueste phytochemische Entdeckungen zur Vegründung einer wissenschaftlichen Phytochemie (1820). Das Phenol und das Kyanol (Anilin) fand er bei seinen Arbeiten über die Destillationsprodukte der Steinkohlen (1834).

<sup>2)</sup> Soethe hat sich selbst nie mit Chemie sondern nur mit Mineralogie und Geologie beschäftigt, aber "ihm gelang es, einen der tüchtigsten Fachmänner auf dem Gediete der Chemie an sich zu sessellen, Oöbereiner, und somit von einer Warte aus der Entwicklung der Chemie zuzusehen, deren Fortschritte er unter die glücklichsten Ereignisse, die ihm begegnen konnten, rechnete" (S. A. Chamberlain, Goethe S. 314).

niumvergiftung vorläge oder nicht, gefunden bätte." Goethe, dem offenbar der große Wert dieser Entdeckung sofort klar geworden war, batte darauf bin den Wunsch ausgesprochen, den jungen Chemiker kennen zu lernen und die Demonstration dieses Experimentes mit eigenen Augen zu sehen. "Als ich darauf bin." fo lautet der Bericht weiter, "eines Nachmittages, gekleidet mit einem geborgten Frack und hohem Bute, und unter dem Arme die Versuchstake tragend, auf die Wohnung von Goethe zuging, erregte ich allgemeines Aufsehen. Die Rnaben, die auf dem Plate umberstanden, schrieen mich an "Doktor Gift", und die Studenten kamen auf mich zu, umbrängten mich und machten sich über meinen phantastischen Aufzug lustig. Ich rief ihnen zu: "Laßt mich in Ruhe; ich babe ein wichtiges Geschäft vor; ich gebe zu Goethe". Daraufbin ließ man mich meines Weges ziehen. In Goethes Wohnung angekommen wurde ich sofort in das Empfangszimmer geführt und gleich darauf stand ich vor dem Dichter. Seine hobe, schöne, kraftvolle Gestalt machte einen so überwältigenden Eindruck auf mich, daß ich zitternd ihm meine Rage einbändigte, als wollte ich mich dadurch gegen ihn verteidigen. so"", sagte Goethe, "das ist also der Schrecken der künftigen Giftmischer. Lassen Sie mich doch seben!" Ich drehte den Ropf der Rate fo, daß das Licht vom Fenster gleichmäßig in beide Augen fiel und die Verschiedenheit der Pupillen deutlich zu seben war. Goethe war von dem sich dabei bietenden Unblick aufs böchste überrascht. Während das normale Auge eine durch die Belichtung ganz enge Schlippupille zeigte, bot das andre Auge mit seiner stark erweiterten kreisrunden Pupille ein ganz anderes Aussehen; die Fris war infolge der von mir eingeträufelten großen Dose fast unsichtbar. "Wie haben Sie diese Wirkung bekommen?" fragte Goethe. "Durch Einträufeln von Bilfenfraut, Erzelleng,"" sagte ich. "Ich habe den Saft des zerriebenen Krautes unverdünnt ins Auge gebracht; darum ift die Wirkung fo ftark."" "Döbereiner hat mir gesagt", fuhr Goethe fort, ",Belladonna und Stechapfel wirken eben so, und Sie baben nachgewiesen, daß das wirkfame Bringip in allen Teilen dieser Pflanze enthalten ift, also in Wurzeln, Blättern, Samen. Die ist es nun mit verwandten Pflanzen?"" .... Ein Freund von mir, namens Beise, hat nachgewiesen, daß nur diese drei Arten die Bupille erweitern, zahllose andere probeweis herausgegriffene Pflanzen aber nicht; einige wenige, wie 21 to nit, wirken umgekehrt, d. h. sie verengern sogar beim Einträufeln des Saftes die Pupille."" - Ich muß hier, ehe ich den Bericht Runges fortsette, zum Verständnis des Ganzen zunächst über die wirksame Substanz des Akonits, d. h. über das Alkaloid Akonitin, das Folgende einschalten. Ich habe die Wirkung des reinen fristallisierten Afonitins mit meinem Schüler Wagner1) vor gerade 30 gabren eingebend untersucht und dabei festgestellt, daß die von Runge gefundene Verengerung nur eine sogenannte Schmer 3verengerung ift. Bei Einsprigung von Atonitin unter die Saut erfolgt ftartfte Buvillenerweiterung; diese hat aber nicht wie die durch Atropin eine periphere, d. h. im Augapfel gelegene Ursache, sondern eine zentrale; sie beruht auf Reizung des Pupillenerweiterungszentrums im Gehirn. Schnitten wir auf einer Seite den Nerven, welcher diefen Reig dem Auge übermittelt, den sog. Halssympathicus, bei einer Rate, nachdem die Duvillenerweiterung eingetreten war, durch, so verengte sich die Pupille des Auges dieser Seite sofort start, während die des andern erweitert blieb. Schneidet man eben diesen Nerven bei einer Rate nach Einträufeln von Saft der Tollkiriche, des Bilienkrautes oder des Stechapfels oder von reinem Atropin durch, so ändert sich an der erweiterten Pupille gar nichts. Wir haben damals die Pupillenerweiterung burch Atropin als Mydriasis peripherica paralytica bezeichnet (b. b. auf Lähmung des im Augapfel gelegenen Verengerungsnerven

<sup>1)</sup> Paul Wagner, ein Beitrag zur Toxitologie des aus Aconitum Napellus dargestellten reinen kristallisierten Atonitins und seiner Zersehungsprodukte. Inaug.-Dissert. Dorpat 1887.

berubend), mährend wir für die Akonitinerweiterung den Terminus Mydriasis centralis spastica (b. b. auf Reizung des Erweiterungszentrums berubend) geprägt baben. Diese beiden grundverschiedenen Formen der Pupillenerweiterung bestehen noch heute zu recht. Später ift noch eine dritte Form der Erweiterung hinzugetommen, wie fie a. B. durch Einträufeln von Rokain berporgerufen wird. Diese muß als Mydriasis peripherica spastica bezeichnet werden, da sie wie die durch Atropin im Augapfel felbst, aber nicht durch Lähmung der Berengerungsnerven, auftande kommt, fondern auf Reigung der peripheren Enden der Pupillenerweiterungsnerven beruht. - Ich gebe nun Runge wieder zu weiterem Bericht das Wort: ...Mit Hilfe derartiger Experimente muß man ja das Gegenmittel gegen die Belladonnawirkung finden können"", bemerkte Goethe sehr richtig. "Dersuchen Sie doch dies und prüfen Sie dann, ob jedes von beiden Giften das andere unwirkfam macht, und wie die gleichzeitige Einträufelung beider wirkte. Die Sache hat ihre Schwierigkeiten; aber ich bin überzeugt; Sie werden diese ichon zu überwinden wiffen. Bum Schluß bitte ich Sie, mir noch zu sagen, wie Sie auf diese eigenartige Methode der Analyse gekommen sind?"" Ich erwiderte: "Jd bin ein Paftorensohn aus der Hamburger Gegend und wurde 1810, da mein Vater nicht die Mittel hatte, mich auf die hohe Schule zu schicken, im Allter von 14 Jahren in die Ratsapotheke zu Lübeck als Lehrling gebracht. Es war dies eine kriegerische Beit, denn Napoleon bereitete damals gerade seine Anvasion nach Rukland vor. Alle jungen Männer, die nur irgend fähig waren, Waffen zu tragen, wurden ausgemustert, und da alle nur sehr ungern unter dem Tyrannen in den Rrieg ziehen wollten, war es sehr schwierig, einen Ersakmann zu finden oder gar ganz frei zu kommen. Durch Empfehlung meines Onkels war ich in mehrere vornehme Familien eingeführt worden, und der etwas ältere Sohn einer dieser war mein Freund geworden. Eines Abends kam er in großer Aufregung in die Apotheke und teilte mir kummer-

voll mit, daß er sich übermorgen stellen musse, und daß er. da er frei von körperlichen Gebrechen sei, sicher genommen werden werde. ... O ich möchte mir lieber die Sand verftummeln", seufate er, "um nur nicht in diesen schmachvollen Rrieg ziehen zu muffen."" ""Das ist aber nicht nötig,"" sagte ich. "Bertrau auf mich. Ich glaube, imstande zu sein, Dich für eine kurze Zeit auf ungefährliche Weise zu verstümmeln. Du wirst darauf hin sicher militärfrei werden."" ""Was willst Du mit mir machen?"" "Ich werde Dich für 24 Stunden blind machen."" ""Wie willst Du das fertig bringen?"" ""Bör zu. Vor ungefähr 8 Wochen hatte ich nach dem Rezept eines Arztes eine Arznei herzustellen, die aus einem Gemisch von frischem Vilsenkrautsaft mit Wasser bestand. Alls ich das Rraut in der Reibschale zerquetschte, spritte mir zufällig ein Tröpfchen des Saftes ins Auge. Ich empfand keinen Schmerz, bekam aber bald Blendungsgefühl und dies veranlagte mich, in den Spiegel zu seben. Wie groß war mein Erstaunen, als ich sah, welche Veränderung mit meinem Auge vor sich gegangen war. Die Fris war vollständig verschwunden und das Auge machte genau den Eindruck wie beim grünen Staar. Die Sehfähigkeit war stark berabgesett. Nach einigen Tagen ging dies aber alles vorüber; die Gehfähigkeit kehrte jurud und ebenso die normale Zusammenziehungsfähigkeit der Pupille. Sieh! diese kunstliche Rrankheit will ich bei Dir auf beiden Augen hervorrufen, und ich wette, Du wirst darauf bin bei der Ausbebung und bei der Superrevision frei kommen."" Nachdem ich noch einige Einwände widerlegt hatte, willigte mein Freund ein, und dies rettete ibm das Leben, denn von allen Ausgehobenen aus Lübeck, die mit nach Rugland zogen, kehrten nur wenige zurück. Seine Blindbeit dauerte 36 Stunden, ging ohne Schmerzen vorüber und hinterließ keinerlei Nachkrankheit."" — Soweit folge ich dem Bericht Runges, der danach als der fechfte Entdeder der Pupillenerweiterung durch atropinhaltige Pflanzenstoffe angeseben werden muß. Er promovierte auf Grund einer feine

Entdeckung verwertenden Schrift De nova methodo veneficium dijudicandi, Jenae 1819. In Diefer für Die Geschichte des gerichtlichen Giftnachweises bei zustande gekommenen Vergiftungen durch atropinhaltige Pflanzen recht wichtigen Schrift empfiehlt er die noch heutzutage allgemein angewandte Methode, einige Tropfen des Sarns der vergifteten Berfon ins eine Auge einer Rate zu träufeln und zu prüfen, ob die betreffende Pupille sich erweitert. Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen usw. sind zu diesem Versuche viel weniger brauchbar. Runge benannte das von ihm aus Tollkirsche, Bilsenkraut und Stechapfel abgeschiedene noch nicht ganz reine Alfaloid Roromegnn, d. b. Pupillenvergrößerer. Nachdem 1830 Mein und 1832 Geiger und Reke es endgültig in reiner Form dargestellt und Liebig 1833 die chemische Zusammensekung ermittelt batte, erhielt es den noch jett giltigen Namen Atropin, der an die wichtigste Stammpflanze, die Atropa Belladonna, erinnern foll. Nachdem das gut kriftallisierende schwefelsaure Salz des Atropins in den Handel gekommen war, bürgerte dieses fich als Arzneimittel, 3. 3. zur Bupillenerweiterung, febr rasch ein und wird seitdem in allen Ländern der Welt in den Apotheten stets vorrätig gehalten.

Die physiologische Erklärung der Pupillenerweiterung durch den Tollkirschensaft lieferte schon 1827 der bekannte Physiolog Ernst Heinrich Weber in einer Schrift De motu iridis (S. 102). Die Ergründung zahlreicher anderer Wirkungen des Atropins auf die Tränendrüsen, Schweißdrüsen, Speicheldrüsen, Schleimdrüsen, auf die Blutgefäße, das Herz, den Magen, den Darm usw. hat die Physiologen und Pharmakologen sast ein Jahrhundert lang in Anspruch genommen. Eine der wichtigsten Wirkungen, die auf das Herz, ist dis heute noch nicht vollkommen geklärt. Die Soethe schwingen, am Kahenauge die Segengiste des Atropins ausfindig zu machen, ist auf fruchtbaren Boden gefallen; als solche Segengiste wurden z. B. Pilokarpin, Arkolin und Physostigmin erkannt.

## 

So ist die Forschung auch auf diesem Gebiete wie auf so manchem andern nicht den geraden Weg gewandelt und hat des Schicksals Ungunst erfahren. Und doch auch wieder des Schicksals Inade; fand sie doch auf ihrer Wanderung Goethe, der sie anspornte und ihr den Weg zur Wahrheit wies.

MOS

Ablers Erben, G. m. b. S., Roftod,

