XI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

82. Zur Pharmakologie der Camphergruppe.

Von

Dr. Alexander-Lewin,

Privatdocent an der militär-medicinischen Akademie in St. Petersburg.

(Mit 1 Abbildung.)

Zur Camphergruppe gehören bekanntlich ausser dem gewöhnlichen japanischen Campher noch eine ganze Reihe anderer Substanzen, wie Menthol, Borneol, Campherol u. s. w., welche dem japanischen Campher chemisch sehr nahe stehen und, soweit sie bis jetzt pharmakologisch untersucht worden, auch eine ähnliche physiologische Wirkung haben.

Die physiologische Wirkung des Camphers besteht, wie aus den Untersuchungen von Hoffmann¹⁾, Heubner²⁾, Wiedemann³⁾, Maki⁴⁾, Pellacani⁵⁾ u. s. w. erhellt, wesentlich aus folgenden Elementen:

1. allgemeine Krämpfe, welche aber nur bei Warmblütern zu beobachten sind; 2. eurareartige Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven bei Kaltblütern; 3. Verlangsamung der Herzaction und — nach Heubner und Harnack und Wittkowsky⁶⁾ — auch directe Erregung des Herzmuskels bei Kaltblütern; bei Warmblütern ist bisher keine Herzwirkung constatirt worden; 4. bedeutende Blutdrucksteigerung, bedingt durch die Erregung der vasomotorischen Centra des verlängerten Marks.

Am auffälligsten ist es, dass, wie gesagt, eine Herzwirkung des Camphers bei Warmblütern nicht beobachtet werden konnte. Dem gegenüber sprechen die klinischen Erfahrungen über die Anwendung

1) Beiträge zur Kenntniss der physiologischen Wirkung des Camphers. Diss. Dorpat 1866.

2) Arch. d. Heilkunde. 1870. S. 334.

3) Dieses Archiv. VI. Bd.

4) Ueber die Wirkung des Camphers, Alkohols u. s. w. Diss. Strassburg 1883.

5) Dieses Archiv. XVII. Bd.

6) Ebenda. V. Bd.

des Camphers bei Collapszuständen einstimmig für das Vorhandensein einer solchen Wirkung. Ich entschloss mich deshalb, diesen Punkt der Campherwirkung an Warm- und Kaltblütern näher zu studiren.

Die bekannte Thatsache, dass der Campher, am besten in Form der Dämpfe angewandt, den Muscarinstillstand des Froschherzens aufzuheben vermag, weist schon darauf hin, dass derselbe den Herzmuskel direct afficirt. Zu demselben Schlusse führen auch die Versuche von Harnack und Wittkowsky. Ich studirte deshalb die Wirkung des Camphers auf das isolirte Herz mittelst des Williams'schen Apparats, welcher in der Form, wie er von Dreser und neuerdings von Durdufi gebraucht worden ist, die Veränderungen der Pulsfrequenz, des Pulsvolumens und der absoluten Kraft eines isolirten Froschherzens unter dem abwechselnden Einflusse des „reinen“ und „vergifteten“ Blutes zu registriren gestattet. Da Campher in wässrigen Flüssigkeiten sehr wenig löslich ist, so war eine absolute Dosirung unthunlich, und ich musste mich mit einer relativen begnügen. Defibrinirtes Kalbsblut wurde $\frac{1}{4}$ Stunde lang mit Campher tüchtig geschüttelt, filtrirt und mit 2 Vol. 0,6 proc. Kochsalzlösung verdünnt. Diese „gesättigte“ Blutmischung, welche stark nach Campher roch, wurde dann wiederum mit 1, 2, 3 und mehr Vol. „reinen“, d. h. eines mit 2 Vol. Kochsalzlösung verdünnten defibrinirten Blutes verdünnt.

Solche Versuche zeigten nun, dass sogar ganz geringe Mengen von Campher nicht nur die Pulsfrequenz stark herabsetzen, sondern auch die absolute Kraft des Herzmuskels und die Pulsvolumina erheblich vermindern. Dabei nimmt die absolute Kraft und das Pulsvolumen früher, als die Pulsfrequenz ab, so dass, wenn man den Campher nur kurze Zeit einwirken lässt, die absolute Kraft und das Pulsvolumen heruntergehen, während die Pulsfrequenz noch normal bleibt; ersetzt man dann rasch das „vergiftete“ Blut durch das „reine“, so tritt die Abnahme der Pulsfrequenz dennoch ein, während die absolute Kraft und das Pulsvolumen schon wieder die normale Höhe fast erreicht haben.

Einen solchen Versuch theile ich hier mit:

I.

Zeit	Dauer von 10 Con- tractionen in Sec.	Pulsvolu- men in cm der Was- sersäule	Absolute Kraft in mm Hg	Bemerkungen
2 h 50 m	14	3,3	36	„Reines“ Blut.
2 h 53 m	—	—	—	„Vergiftetes“ Blut („gesättigt“).
2 h 54 m	14	1,0	18	

Zeit	Dauer von 10 Con- tractionen in Sec.	Pulsvolu- men in cm der Was- sersäule	Absolute Kraft in mm Hg	Bemerkungen
2 h 56 m	—	—	—	„Reines“ Blut.
2 h 58 m	30	2,6	30	
3 h 02 m	17	3,4	32	
3 h 16 m	15	3,2	32	
3 h 19 m	—	—	—	„Vergiftetes“ Blut („gesättigtes“ mit 1 Vol. „reinen“ verdünnt).
3 h 20 m	16	3,0	30	
3 h 24 m	16	2,5	28	
3 h 25 m	—	—	—	„Reines“ Blut.
3 h 53 m	16	2,8	28	
3 h 54 m	—	—	—	„Vergiftetes“ Blut („gesättigtes“ mit 1 1/2 Vol. „reinen“ verdünnt).
3 h 57 m	28	0,5	20	
3 h 58 m	—	—	—	„Reines“ Blut.
4 h 05 m	26	1,8	26	
4 h 10 m	16	2,4	28	

Diese Verlangsamung der Herzaction hängt nicht von einer Erregung der Hemmungsganglien des Herzens ab, weil Zusatz von einigen Milligramm Atropin zum „vergifteten“ Blute das Versuchsergebniss nicht im Geringsten ändert. Diese reine Muskelwirkung des Camphers besteht, wie es scheint, darin, dass die Elasticitätsverhältnisse der Muskelsubstanz bedeutend verändert werden. Ein mit Campher vergiftetes Froschherz erscheint auch beim Anfassen deutlich fester und strammer, als ein gesundes.

Um die Wirkung des Camphers möglichst unter denselben Bedingungen untersuchen zu können, unter denen sie im obenerwähnten Muscarinversuche zu Stande kommt, wurden auch Versuche in der Weise angestellt, dass die Vergiftung des Herzens vom Epicard aus, und zwar mit Campherlösungen sowohl, wie auch mit Campherdämpfen herbeigeführt wurde. Bei diesen Versuchen liess ich das Herz seine eigene Contractionscurve an der Trommel eines Baltzar'schen Kymographions mittelst eines in das offene Knie des Manometers des Williams'schen Apparates eingebrachten Schwimmers aufschreiben. Das Herz tauchte dabei entweder abwechselnd in ein Schälchen mit „reinem“ oder mit „vergiftetem“ Blute, oder in eine kleine umgestülpte Glocke, welche innen theilweise mit einer Campherschicht überzogen war. Diese Versuche zeigten aber, dass auch unter diesen Bedingungen bloss eine Verlangsamung der Herzaction stattfindet, und zwar hauptsächlich durch Verlängerung der Systole. Eine nennenswerthe Vergrösserung des Pulsvolumens, aus der man auf eine verstärkte Herzarbeit schliessen könnte, war nicht zu constatiren. Bei Steigerung des auf den Innenwänden des Herzens lastenden

Drucks (z. B. durch Höherstellen der das Herz speisenden Blutreservoirs), wodurch dem Herz die diastolische Ausdehnung erleichtert wird, geräth das Herz in lebhaftere Contractionen und die Pulse werden deutlich höher. Aehnliche Veränderungen der Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels werden bekanntlich auch bei Digitalinvergiftung beobachtet.

Bei Warmblütern ist, wie gesagt, irgend eine Herzwirkung seitens des Camphers bis jetzt nicht beobachtet worden. Die Steigerung des Blutdrucks, welche Campher herbeiführt, wird, wie Wiedemann gezeigt hat, durch die Erregung der vasomotorischen Centren des verlängerten Marks bedingt. Es war nun natürlich sehr wünschenswerth, zu erfahren, ob der Campher nicht im Stande sei, auch ohne Mitwirkung der vasomotorischen Centren den Blutdruck zu steigern, um daraus eine erregende Wirkung des Camphers auf das Warmblüterherz indirect zu erschliessen. Zu diesem Zwecke wurden Versuche an tiefchloralisirten Kaninchen und Hunden angestellt. Nach Durchschneidung beider Vagi wurde den Thieren Chloralhydrat allmählich in die Vene injicirt, bis der Blutdruck dauernd auf das Minimum herabgedrückt war. Nachdem der letztere eine Zeit lang constant geblieben war, wurde Campher injicirt, und zwar entweder in den Magen als Emulsion aus Gummi arabicum oder Olivenöl, oder in die Vene als $\frac{1}{2}$ proc. wässrige Lösung, welcher 10—20 Proc. Alkohol beigegeben waren. Wenn es gelingt, an solchen Thieren, bei denen das Gefäßssystem vollständig erschlaft ist und der Blutdruck nur noch durch die Thätigkeit des Herzens unterhalten wird, durch Campher eine namhafte Blutdrucksteigerung zu erzielen, so wäre dies ein überzeugender Beweis einer direct erregenden Wirkung des Camphers auf das Herz. Und in der That zeigten diese Versuche, dass einige Zeit nach Einführung des Camphers eine ganz erhebliche Steigerung des Blutdrucks eintritt, welche nicht selten das Doppelte der ursprünglichen Höhe beträgt. Beim Einführen des Camphers in den Magen dauert seine Wirkung längere Zeit, beim Einspritzen in die Vene geht sie bald vorüber, was übrigens angesichts der bekannten leichten Umwandlung des Camphers im Organismus leicht erklärlich erscheint.

Es mögen hier einige solche Versuche Platz finden.

II.

Kaninchen von 2430 g. 2 Stunden vor dem Versuche bekommt das Thier 2,0 Chloralhydrat durch die Magensonde injicirt. Tracheotomie. Beide Vagi durchschnitten. In die Speiseröhre wird eine Magensonde

eingebunden. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden. Künstliche Athmung.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
3 h 25 m	44	90—100	Von 3 h. 25 m. bis 4 h. — m. werden allmählich noch 0,8 Chloralhydrat in die Vene eingespritzt.
4 h 2 m	42	24—30	
4 h 7 m	42	20—26	Es wird 1,0 Campher (als Emulsion mit Gummi arabicum) durch die Magensonde injicirt.
4 h 10 m	42	18—23	
4 h 12 m	42	18—21	
4 h 15 m	42	18—21	
4 h 20 m	42	24—28	
4 h 26 m	40	36—42	
4 h 27 m	40	40—46	
4 h 28 m	38	42—48	
4 h 30 m	40	43—48	

III.

Kaninchen von 2270 g. Tracheotomie. Beide Vagi durchschnitten. In die Speiseröhre wird eine Magensonde eingebunden. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden. Künstliche Athmung.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
12 h 31 m	48	122—130	2,0 Chloralhydrat nach und nach in die Jugularis injicirt.
12 h 35 m bis 1 h 27 m	—	—	
1 h 27 m	38	26—30	1,0 Campher (als Emulsion mit Gummi arabicum) durch die Magensonde injicirt.
1 h 36 m	—	—	
1 h 52 m	36	50	Erstickung 1 Minute.
2 h — m	34	40	
2 h 5 m	32	42	
2 h 10 m	36	46	
2 h 17 m	32	50	
2 h 25 m	32	52	
2 h 50 m	24	60	
2 h 51 m	—	65	

IV.

Kaninchen von 1950 g. Tracheotomie. Beide Vagi durchschnitten. Künstliche Athmung. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
5 h 38 m	42	102—110	1,8 Chloralhydrat in die Jugularis injicirt.
5 h 39 m bis 6 h 15 m	—	—	
6 h 15 m	42	31—38	1½ Min. Erstickung.
6 h 16 m	—	36	
6 h 19 m	40	28	

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
6 h 26 m	40	26	
6 h 35 m	—	—	0,01 Campher in wässriger alkoholischer Lösung (10 Proc. Alkohol) in die Jugularis injicirt.
6 h 36 m	19	36	
6 h 46 m	18	28	
6 h 47 m	—	—	0,01 Campher in die Vene injicirt.
6 h 48 m	18	40	
6 h 52 m	19	32	
6 h 53 m	—	—	0,01 Campher in die Vene injicirt.
6 h 54 m	18	38	

Ausser der Blutdrucksteigerung verändert der Campher in diesen Versuchen auch den Charakter der Pulscurve; die einzelnen Contractionszacken werden viel grösser und höher, wie die nebenstehende Abbildung zeigt.

Da der Campher die vasomotorischen Centren stark reizt, so wirkt er dem Chloralhydrat entgegen, und wenn das Thier nicht allzu tief chloralisirt ist, so kann die interessante Erscheinung eintreten, dass nämlich Erstickung durch Unterdrückung der Respiration, welche am chloralisirten Thier vor der Camphereinführung keine oder so gut wie keine Blutdrucksteigerung herbeizuführen vermochte, auf der Höhe der Campherwirkung und der damit verbundenen Blutdrucksteigerung eine ganz bedeutende weitere Blutdrucksteigerung erzeugt, nach Ablauf der Campherwirkung aber wieder machtlos wird.

Ein solcher Versuch dürfte hier angeführt werden.

V.

Kaninchen von 1700 g. Tracheotomie. Künstliche Athmung. Beide Vagi durchschnitten. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
12 h 55 m	36	84—88	
12 h 56 m	—	—	1,2 Chloralhydrat allmählich in die Jugularis eingespritzt.
bis 1 h 7 m	36	18—20	
1 h 7 m bis 1 h 18 m	—	—	Erstickung während 1½ Minuten.
1 h 18 m	—	20	
1 h 20 m	—	—	10 mg Campher in wässrig-alkoholischer Lösung in die Vene eingespritzt.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1 h 25 m	38	20—22	
1 h 30 m	35	23—25,5	
1 h 33 m	38	27—30	
1 h 37 m	34	32—34	
1 h 41 m	34	36—38,5	
1 h 45 m	32	40—46	
1 h 48 m	—	84	Erstickung während 1½ Minuten.
1 h 50 m	26	58—60	
1 h 52 m	32	42—45	
1 h 54 m	35	38—40	
1 h 57 m	31	30,5—34	
2 h — m	31	25—26,5	
2 h 2 m	—	30	Erstickung während 1½ Minuten.

Eine solche Wirkung der Erstickung war aber keineswegs constant und speciell bei ganz tief chloralisirten Thieren nicht zu beobachten, bei denen aber die Blutdrucksteigerung bei Campherapplication nichtsdestoweniger in evidentester Weise auftrat. Wir müssen also annehmen, dass dem Campher ausser der vasomotorischen auch beim Warmblüter eine directe Herzwirkung zukommt.

In dem Bilde der Allgemeinwirkung des Camphers bei Kaninchen und Hunden tritt die Beeinflussung der Athmung klar zu Tage. Auch vom klinischen Standpunkte wird der Campfer für ein die darniederliegende Thätigkeit der Athmungsorgane mächtig anregendes Mittel gehalten. Es erschien demnach wünschenswerth, die Wirkung des Camphers auf die Athmung experimentell näher zu verfolgen. Ich benutzte zu diesem Zweck den von Dreser¹⁾ bei seinen Untersuchungen über das Lobelin zuerst gebrauchten speciellen Spirometer in der Form, wie er in der Arbeit von Jacobj²⁾ beschrieben ist. Dieser einfache Apparat gestattet nicht nur die Veränderungen der Frequenz der Athemzüge, sondern auch der Tiefe derselben mit ausreichender Genauigkeit zu registriren.

Die Versuche wurden an Kaninchen mit intacten sowohl, wie auch besonders mit durchschnittenen Vagis angestellt, wodurch die Masse reflectorischer Einflüsse eliminirt wird, welche die Athmung des Kaninchens bei intacten Vagis so unregelmässig und veränderlich machen. Die Thiere wurden mit Urethan narkotisirt, welches wegen seines geringen Einflusses auf die Circulation und Athmung gewählt wurde. Irgend ein Narcoticum anzuwenden war schon deshalb nothwendig, weil sonst der Campher bekanntlich Krämpfe erzeugt, welche die Deutung der Versuche erschweren würden.

1) Dieses Archiv. XXVI. Bd. S. 253.

2) Ebenda. XXVII. Bd. S. 153.

Diese Versuche haben nun gezeigt, dass die Athemzüge nach Camphereinführung erheblich tiefer werden (z. B. von 20,4—21,1 ccm auf 27,4—28,6), dabei aber auch zuweilen etwas langsamer (z. B. von etwa 1,3—1,46 Sec. auf 1,6 Sec.). Die Verlangsamung ist aber ganz unbedeutend, so dass das Gesamtergebniss, d. h. die Zahl der (ein- und) ausgeathmeten ccm Luft in der Zeiteinheit erheblich grösser wird (z. B. von 938 ccm auf 1144 in der Minute).

Es sei hier ein solcher Versuch angeführt.

VI.

Kaninchen von 1900 g. Mit Urethan narkotisirt. Tracheotomie.

Zeit	Secunden	Zahl der Expirationen	Athemvolumen in ccm	Bemerkungen
4 h — m	—	—	—	Beide Vagi durchschnitten.
4 h 15 m	6	5	100	Dauer der In- und Expiration 1,3 Sec. Jede Expiration beträgt 20,4 ccm. In 1 Minute werden 938 ccm expirirt.
4 h 15 m	6	5	95	
4 h 15 m	6	5	100	
4 h 15 m	7 1/2	5	105	
4 h 15 m	7	5	110	
4 h 26 m	—	—	—	Dauer der In- und Expiration 1,46 Sec. Jede Expiration beträgt 21,4 ccm. In 1 Minute werden 865 ccm expirirt.
4 h 26 m	7	5	110	
4 h 26 m	7	5	103	
4 h 26 m	7	5	105	
4 h 26 m	8	5	105	
4 h 26 m	7 1/2	5	105	10 mg Campher (in wässrig-alkoholischer Lösung) in die Vene eingespritzt.
4 h 33 m	—	—	—	
4 h 35 m	8	5	130	30 mg Campher subcutan injicirt.
4 h 35 m	8	5	140	
4 h 35 m	7	5	130	
4 h 35 m	8	5	120	
4 h 35 m	8	5	125	
5 h — m	—	—	—	Noch 40 mg Campher subcutan injicirt.
5 h 8 m	7	5	130	
5 h 8 m	8	5	125	
5 h 8 m	8	5	130	
5 h 8 m	9	5	120	
5 h 8 m	8	5	125	Dauer jeder In- und Expiration 1,6 Sec.
5 h 17 m	—	—	—	
5 h 22 m	7	5	130	
5 h 22 m	9	5	135	
5 h 22 m	8	5	125	
5 h 22 m	8	5	130	Jede Expiration beträgt 28,6 ccm. In 1 Minute werden 1144 ccm expirirt.
5 h 22 m	7 1/2	5	130	
5 h 30 m	7	5	160	
5 h 30 m	7	5	140	
5 h 30 m	8	5	140	
5 h 30 m	8	5	135	
5 h 30 m	7	5	140	

Die schwere Löslichkeit des Camphers in den wässrigen Flüssigkeiten und die damit verbundene Schwierigkeit der Anwendung in einer für die Resorption günstigen Form, ferner die Flüchtigkeit seiner

Wirkung und die Gefährlichkeit grösserer Gaben, dies Alles lässt jeden Versuch, eine nach Art des Camphers wirkende, von diesen Mängeln freie Substanz für praktische Zwecke aufzufinden, als in hohem Maasse erwünscht erscheinen. Leider ist die Zahl der hierbei in Betracht kommenden Substanzen, insbesondere der Campher-derivate, eine ziemlich geringe. Ich habe aus denselben zwei neulich beschriebene Aminbasen, das Bornylamin und den Amidocampher, einer eingehenderen Untersuchung unterzogen.

Das Bornylamin $C_{10}H_{19}N = C_8H_{14} < \begin{smallmatrix} CH_2 \\ CH. NH_2 \end{smallmatrix}$ wurde von mir nach der von Leuckart und Bach angegebenen Methode dargestellt. In Bezug auf die chemischen Details verweise ich auf die Abhandlung der genannten Autoren.¹⁾ Ich verwandte zu meinen Versuchen das leicht lösliche salzsaure Salz der im freien Zustande in Wasser unlöslichen Base. Den Amidocampher $C_{10}H_{14}(NH_2)(HO)$ stellte ich nach R. Schiff²⁾ durch Nitrirung von Bromcampher und Reduction des gebildeten Nitrocamphers mit Natriumamalgam dar. Es wurde ebenfalls das salzsaure Salz verwendet.

Die Allgemeinerscheinungen bei Fröschen sind nach Vergiftung mit den salzsauren Salzen beider Basen einander qualitativ durchaus ähnlich, obwohl quantitativ verschieden. Kleinere Dosen (0,005—0,006 Bornylamin, 0,01 Amidocampher), in einen Lymphsack gebracht, lassen die Thiere längere Zeit unbehelligt; erst nach $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden werden die spontanen Bewegungen immer träger und seltener. Auf den Rücken gelegt, nehmen die Frösche nur mit Mühe die frühere Bauchlage wieder ein; später können sie dies nicht mehr thun und verharren in der Rückenlage. Starken mechanischen Reizen suchen sie durch schwache Sprünge zu entgehen. Dabei zeigen sich in den Muskeln der Extremitäten deutliche fibrilläre Zuckungen, welche theils als Zeichen der motorischen Parese, wobei die normale tonische Contraction in eine Anzahl von rythmischen Zuckungen zerfällt, aufzufassen sind, theils aber vielleicht auch Andeutungen eines nicht zum Ausbruch kommenden Krampfes sind. Deutliche Krämpfe, wie sie z. B. der Campher bei Warmblütern, oder das sich eng an die Gruppe des Camphers anschliessende Pikrotoxin auch bei Fröschen hervorrufen, werden durch die beiden untersuchten Basen bei Fröschen ebensowenig wie durch den Campher erzeugt. Der Cornealreflex bleibt lange Zeit erhalten, später erlischt er. In diesem Stadium macht sich schon die später noch zu besprechende Abnahme der

1) Berichte der deutschen chem. Ges. 1887. S. 104.

2) Ebenda. 1880. S. 1402.

Erregbarkeit peripherer Nerven und bei Bornylamin auch die Verlangsamung der Herzaction bemerkbar; bei Amidocampher tritt letztere erst später ein. Endlich liegt der Frosch vollständig gelähmt da und reagiert selbst auf stärkste sensible Reize nicht mehr; die fibrillären Zuckungen sind verschwunden, die Respiration sistiert, der Herzschlag ist stark verlangsamt. Dieser Zustand dauert 24—30 Stunden; dann erholen sich die Thiere allmählich. Bei grösseren Gaben (0,01 Bornylamin, 0,02 Amidocampher) treten die obigen Erscheinungen schon nach 20 Minuten ein und dauern 2—3 Tage. Gaben von 0,03 Bornylamin und auch Amidocampher sind für den Frosch fast immer tödtlich.

Beim Kaninchen erzeugt das Bornylamin subcutan injicirt (0,3) nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde heftige Unruhe, starkes Zittern, das Thier schreit fortwährend, endlich kommt ein starker Krampfanfall mit Pendel- und Rollbewegungen, Opisthotonus, klonische Krämpfe der Kaumuskeln. Die Anfälle wiederholen sich alle 5—6 Minuten und werden leicht durch sensible Reize ausgelöst; sie lassen aber bald nach und es stellen sich Lähmungserscheinungen ein. Das Thier liegt auf der Seite, die Respiration wird dyspnoisch und dann immer schwächer, der Puls kaum fühlbar und der Tod tritt ungefähr $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem ersten Krampfanfall ein. Der Amidocampher (0,3 in die Vene) erzeugt keine Krämpfe, sondern blos fortschreitende motorische und Herzparalyse. Grössere Dosen konnte ich wegen der geringen Quantität Amidocampher, über die ich verfügte, beim Kaninchen nicht anwenden. Dagegen riefen 0,05 Amidocampher einer weissen Maus subcutan injicirt schon nach 3 Minuten die heftigsten Krämpfe hervor, welche alsbald mit allgemeiner Paralyse und Tod endigten. Die krampferregende Wirkung auf den Warmblüter ist also auch dem Amidocampher unzweifelhaft eigen.

Bei näherer Betrachtung der pharmakologischen Wirkung dieser beiden Campherderivate mussten wir uns vor Allem die Frage vorlegen, ob dem Bornylamin und dem Amidocampher an Fröschen die charakteristische curareartige Wirkung des Camphers zukommt. Aus der Beschreibung der allgemeinen Erscheinung der Vergiftung mit diesen beiden Basen geht hervor, dass sie bei Fröschen allgemeine Paralyse erzeugen. Es ist leicht zu constatiren, dass diese Paralyse, wenigstens im Anfang, rein peripherer Natur ist. Wenn man bei einem Frosch den Ischiadicus durchschneidet und den peripheren Stumpf elektrisch reizt, so sieht man unter dem Einflusse des Bornylamins die Erregbarkeit des Nerven sehr schnell abnehmen; die Muskeln reagiren dabei auf directe Reizung ebenso gut wie vor der Vergiftung.

Wenn man den bekannten Cl. Bernard'schen Versuch wiederholt, d. h. eine A. iliaca unterbindet und Bornylamin (0,015) in einen Lymphsack injicirt, so überzeugt man sich, dass, während die Erregbarkeit des Ischiadicus der gesunden Seite rasch abnimmt, z. B. von 42 auf 28 cm Rollenabstand, die Erregbarkeit des Nerven auf der operirten Seite unverändert bleibt; erst weit später nimmt auch hier die Erregbarkeit etwas ab wegen des dauernden Blutabschlusses und vielleicht auch deshalb, weil mit der Zeit dennoch etwas Bornylamin in die operirte Extremität gelangt, durch die von Kölliker beschriebenen Anastomosen zwischen den Hautarterien des Kopfes und denen der hinteren Extremität.

Ganz ähnlich, aber bedeutend schwächer wirkt auch Amidocampher (0,02—0,03).

Nachdem die pharmakologische Uebereinstimmung der beiden Basen mit dem Campher in diesem Punkte festgestellt war, musste deren Verhalten in der Richtung der übrigen Campherwirkungen, nämlich in Bezug auf die Verlangsamung und Erregung der Herzaction untersucht werden.

Bei Fröschen erzeugt das Bornylamin (0,01—0,02), in einen Lymphsack oder direct ins Blut (in die V. abdominalis) eingeführt, schon nach 3—4 Minuten eine sehr bedeutende Verlangsamung der Herzaction (von 50 auf 30—20—12 Ventrikelcontractionen in 1 Minute). Dabei vermindert sich die Zahl der Contractionen der Vorhöfe nur unerheblich und es entsteht eine eigenthümliche — übrigens auch bei anderen Herzgiften und speciell bei Digitalin und Veratrin beobachtete — Dissociation des Vorhof- und des Ventrikelrhythmus, so dass auf etwa 2 Vorhofscontractionen bloss 1 Ventrikelcontraction folgt. Schliesslich erlahmt die Herzthätigkeit vollständig und es tritt ein diastolischer Stillstand ein, in welchem das Herz selbst auf mechanische Reize nicht mehr reagirt. Versuche mit dem Williams'schen Apparat ergaben dementsprechend, dass das Bornylamin schon in geringen Dosen (0,003 und selbst 0,0015 auf 45 ccm Blut) nicht nur die Herzaction verlangsamt, sondern auch das Pulsvolumen und die absolute Kraft bedeutend herunderdrückt.

Ein solcher Versuch möge hier als Beispiel Platz finden.

VII.

Zeit	Dauer von 10 Con- tractionen in Sec.	Puls- volumen	Absolute Kraft in mm Hg	Bemerkungen
3 h 17 m	15	2,8	42	Reines Blut.
3 h 37 m	15	2,7	40	

Zeit	Dauer von 10 Con- tractionen in Sec.	Puls- volumen	Absolute Kraft in mm Hg	Bemerkungen
3 h 38 m	—	—	—	Blut, welches 0,0015 Bornylamin auf 45 ccm enthält.
3 h 39 m	14	2,5	38	
3 h 47 m	15	2,2	32	
3 h 52 m	15	2,0	32	
3 h 56 m	—	—	—	Dem Blute werden noch 0,0015 Bornylam. zugesetzt.
3 h 59 m	17	1,8	30	
4 h 2 m	17	1,4	28	
4 h 6 m	18	1,0	26	
4 h 7 m	—	—	—	„Reines“ Blut.
4 h 11 m	18	1,7	32	
4 h 14 m	17	2,3	32	
4 h 20 m	17	2,5	32	
4 h 28 m	15	2,2	32	

Atropin in den Lymphsack injicirt oder bei Versuchen am Williams'schen Apparat, dem „vergifteten“ Blute zugemischt, bleibt ohne jede Wirkung. Dagegen hebt Bornylamin (0,002) den Muscarinstillstand des Froschherzens schon nach 1—2 Minuten vollständig auf; das Herz schlägt einige Zeit in normalem Tempo, die Diastole bleibt aber immerhin etwas verlängert; dann werden die Herzcontractionen wieder schwächer und langsamer, die Diastole zieht sich immer mehr in die Länge und etwa 5—6 Minuten nach der Aufhebung des Muscarinstillstandes steht das Herz wieder und diesmal unwiederbringlich in Diastole still.

Ebenso wirkt Amidokampher, aber viel schwächer. Die Verlangsamung der Herzaction tritt später ein und erreicht keinen so hohen Grad. Um Herzparalyse und diastolischen Stillstand herbeizuführen, bedarf es viel grösserer Gaben (0,03—0,04). Der Muscarinstillstand wird durch 0,004 Amidocampher prompt aufgehoben ohne nachfolgende Herzparalyse, wie nach Bornylamin. Auch das Pulsvolumen und die absolute Kraft werden erst durch bedeutend grössere Dosen (10 mg auf 45 ccm Blut) Amidocampher afficirt und auch dann nur unerheblich (Pulsvolumen in 20 Minuten von 3,7 auf 3,1; absolute Kraft von 40 auf 36).

Bei Warmblütern gestaltet sich das gegenseitige Verhältniss beider Substanzen etwas anders.

In die Vene injicirt, verursacht das Bornylamin (0,01) selbst bei ganz langsamer Einspritzung ein jähes Abfallen der Blutdruckcurve. Nach einigen Minuten stellt sich aber der normale Blutdruck wieder her, wobei die Pulscurve noch eine Zeit lang bedeutende Unregelmässigkeiten aufweist. Grosse Dosen (0,08—0,1) verursachen dauern-

den Abfall der Druckcurve, starke Unregelmässigkeiten des Pulses und schliesslich Tod durch Herzlähmung. Dieses Abfallen des Blutdrucks ist also durch rein locale Herzwirkung bedingt, um diese zu umgehen, spritzte ich später das Bornylamin subcutan ein. Bei subcutaner Einspritzung ziemlich grosser Dosen (0,4—0,5) geht der Blutdruck unbedeutend herunter, die Pulsfrequenz nimmt aber um mehr als das Doppelte ab (von 48 auf 22 in 10 Secunden); dabei werden die einzelnen Pulse erheblich (um das Dreifache) grösser und höher. Die Versuche wurden an curarisirten Kaninchen angestellt, um die krampferzeugende Wirkung des Bornylamins zu umgehen.

Nach der Durchschneidung der Vagi und nach Atropinisirung bleibt das Versuchsergebniss das gleiche.

Amidocampher wird in erheblich grösseren Dosen gut vertragen; 0,12 in 3 Gaben zu je 0,04 während 1 Stunde allmählich in die Vene injicirt afficiren weder den Blutdruck noch die Pulsfrequenz. Grössere Dosen (0,08—0,1) setzen den Blutdruck herab. Derselbe erhebt sich dann zwar wieder, erreicht aber nicht mehr die ursprüngliche Höhe. Wiederholt man die Gabe, so sinkt der Blutdruck dauernd, die Pulsfrequenz nimmt stark ab, die Pulse werden immer kleiner und schliesslich tritt der Tod durch Herzlähmung ein.

Bei chloralisirten Thieren mit durchschnittenen Vagis ist Amidocampher nicht im Stande, eine nennenswerthe Blutdrucksteigerung herbeizuführen, dagegen steigert das Bornylamin den Blutdruck in ganz eclatanter Weise, es bedarf aber dazu grosser Gaben (0,1) und an das Maximum der Blutdrucksteigerung schliessen sich unmittelbar Erscheinungen der beginnenden Herzlähmung an (starke Arythmie, Abfall der Blutdruckcurve, kleine Pulse).

Ein solcher Versuch möge hier angeführt werden.

VIII.

Kaninchen von 2040 g. Beide Vagi durchschnitten. Tracheotomie. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen.
12 h 45 m	50	112—116	1,0 Chloralhydrat nach und nach in die Vene injicirt. 12 h. 50 m. wird die künstliche Athmung eingeleitet.
12 h 46 m bis 1 h	—	—	
1 h — m	42	24	
1 h 8 m	—	19	Erstickung 1 Minute lang.
1 h 9 m	—	—	
bis 1 h 31 m	—	—	
1 h 32 m	38	22—24	0,063 Bornylamin nach und nach injicirt. Der Blutdruck bleibt während dieser ganzen Zeit unverändert.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1 h 36 m	38	24—30	Erstickung 1 Minute. 0,018 Bornylamin injicirt.
1 h 38 m	—	34	
1 h 40 m	—	—	
1 h 42 m	37	30—33	
1 h 46 m	38	40—45	Vorübergehende Arythmie.
1 h 47 m	—	—	
1 h 50 m	38	45—54	
1 h 53 m	—	—	
bis 1 h 58 m			Arythmie.
1 h 59 m	42	56—62	Erstickung während $\frac{3}{4}$ Minute. 0,018 Bornylamin injicirt.
2 h — m	42	70—74	
2 h 3 m	—	94	
2 h 6 m	—	—	
2 h 7 m	36	36—44	Von da an dauernde Arythmie, Druckabfall, Abnahme der Pulsfrequenz.

Eine Vergleichung der Wirkung beider Basen auf die Athmung ergab zwar ebenfalls einen graduellen Unterschied, während in der Art der Wirkung eine grosse Uebereinstimmung mit dem Campher unverkennbar zu Tage tritt.

Die Versuche wurden an Kaninchen in derselben Weise ausgeführt, wie bei Anwendung von Campher. Es zeigte sich, dass dem Bornylamin eine noch viel mächtigere erregende Wirkung auf die Athmung zukommt, als dem Campher selbst. Die Athemzüge werden kürzer, dabei aber tiefer, so dass das Gesamtvolumen der in der Zeiteinheit exspirirten Luft beinahe um 50 Proc. steigt, z. B. von 900 auf 1314 ccm in der Minute. Die Respiration wird keuchend, aber ohne dass sich Zeichen einer Athemnoth, z. B. das Spielen der Nasenflügelmuskeln u. s. w., zeigen. Folgendes Versuchsprotokoll möge zur Illustration des Gesagten dienen.

IX.

Kaninchen von 2100 g. 1 Stunde vor dem Versuche 2,0 Urethan durch die Magensonde injicirt.

Zeit	Secunden	Zahl d. Expirationen	Athemvolumen in ccm	Bemerkungen
5 h 50 m	—	—	—	Beide Vagi durchschnitten. Dauer einer (In- und) Expiration 2,08. Jede Expiration beträgt 30 ccm. In 1 Minute werden exspirirt 900 ccm.
6 h 10 m	10	5	160	
6 h 10 m	11	5	150	
6 h 10 m	11	5	160	
6 h 10 m	10	5	155	0,03 Bornylam. in die Jugularis injicirt.
6 h 10 m	10	5	160	
6 h 21 m	—	—	—	
6 h 25 m	9	5	175	
6 h 25 m	8 $\frac{1}{2}$	5	170	
6 h 25 m	9	5	175	
6 h 25 m	9	5	175	
6 h 25 m	8 $\frac{1}{2}$	5	175	

Zeit	Secunden	Zahl d. Ex- pirationen	Athemvol. in cem	Bemerkungen
6 h 35 m	8	5	175	0,03 Bornylamin injicirt.
6 h 35 m	7 1/2	5	185	
6 h 35 m	8	5	170	
6 h 35 m	9	5	170	
6 h 35 m	9	5	170	
6 h 42 m	—	—	—	
6 h 43 m	8	5	185	
6 h 43 m	8 1/2	5	180	
6 h 43 m	9	5	180	
6 h 43 m	8	5	180	
6 h 43 m	8	5	180	Dauer einer (In- und) Expiration 1,64 Sec. Jede Expiration beträgt 36,4 cem. In 1 Minute werden 1314 cem expirirt.
6 h 49 m	8 1/2	5	185	
6 h 49 m	8 1/2	5	180	
6 h 49 m	8	5	180	
6 h 49 m	8	5	180	
6 h 49 m	8	5	185	

Aehnlich wirkt auch der Amidocampher (0,08—0,15); aber erstens ist seine Wirkung bei Weitem nicht so ausgesprochen, und zweitens geht sie rasch vorüber. Es handelt sich dabei offenbar um eine ganz kurze, bloß einige Minuten anhaltende Vertiefung und Beschleunigung der Athemzüge.

Es ist ohne Weiteres klar, dass den untersuchten Basen und ganz besonders dem Bornylamin alle charakteristischen Wirkungen des Camphers in hohem Maasse eigen sind. Es wird im pharmakologischen System die Gruppe des Camphers als mit der Gruppe der Toxine nahe verwandt angesehen und es kann nicht geleugnet werden, dass durch die Eigenschaften dieser Campherderivate der Campher der Toxingruppe noch näher gerückt erscheint. Namentlich ist in den Herzwirkungen des Camphers selbst und dieser seiner Derivate beim Warm- und theilweise auch beim Kaltblüter eine gewisse Analogie mit der Digitalinwirkung ganz unverkennbar.

Was das gegenseitige Verhältniss dieser Bestandtheile der Camphergruppe betrifft, so erscheint der Amidocampher als der quantitativ am schwächsten, das Bornylamin als der am stärksten wirksame Körper. Campher selbst nimmt ungefähr die Mitte ein. Nach Bornylamin treten aber die herz lähmenden Wirkungen verhältnissmässig früh in den Vordergrund, was wohl seiner therapeutischen Anwendung im Wege stehen dürfte. Wir sind aber nach dem, was wir gesehen haben, vollkommen berechtigt, unter den immerhin nicht sehr zahlreichen Campherderivaten, welche gut lösliche Verbindungen bilden, nach einer solchen zu suchen, welche alle klinisch in Betracht kommenden Wirkungen des Camphers in reiner Form ohne störende Nebenwirkungen besitzt. Eine solche Substanz wäre selbstverständlich eine wesentliche Bereicherung unseres Arzneischatzes.