Aus der I. Medizinischen Abteilung des k. k. Allgemeinen Krankenhauses in Wien.

Ueber die Wirkung des Koffeins auf die Bronchien und die Atmung.

Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis des experimentellen Bronchospasmus.

Von Prof. Dr. J. Pal.

Aus einer früheren Mitteilung¹⁾ ist u. a. hervorgegangen, daß das Koffein die durch toxische Einwirkung verengten Bronchien des Meerschweinchens erweitert — also bronchodilatatorisch wirkt. Zu diesem Befund bin ich durch eine Versuchsreihe gelangt, an die ich auf Grund der Annahme herangetreten bin, daß Koronararterien und Bronchien vom Vagus und Sympathicus gleichsinnig innerviert werden und daher auch ihre Reaktionen auf Gifte gleichsinnig verlaufen müssen. Es hat mich diese Erwägung zunächst zur Auffindung einiger bronchodilatatorisch wirkender Körper geführt, darunter das Koffein, das Theobromin u. a.

Hier will ich nur über meine Versuche, die das Koffein²⁾ betreffen, berichten.³⁾

Als Prüfungsobjekt für die Feststellung der Bronchialwirkung diente mir zuerst das Meerschweinchen, bei dem ich zunächst mit Wittepepton, dann mit β -Imidoazolylaethylamin (β -Imido-Roche), Seidenpepton (Hoffmann-La Roche & Co.) Bronchospasmus erzeugte. Daß die im Gefolge der Peptonwirkung beim Meerschweinchen auftretenden Respirationsstörungen auf Bronchospasmus zu beziehen sind, ist an der Hand der analogen Erscheinungen beim Anaphylaxieversuch (Auer und Lewis) von Biedl und Kraus erhoben worden. Sie haben festgestellt, daß unter der Peptonwirkung die Lunge nicht mehr aufblasbar ist und Eigenschaften annimmt, die an das von v. Basch als Lungenschwellung und Starrheit geschilderte Bild erinnern. Es ist inzwischen von Mich. Grossmann⁴⁾ bezweifelt worden, daß die Vorgänge, die sich in der Lunge des Meerschweinchens im Anaphylaxie- bzw. Peptonversuch abspielen, durch Bronchospasmus allein ihre Erklärung finden.

Diese Frage soll in der vorliegenden Mitteilung nicht erörtert werden, wenngleich ich einiges Material, das das Studium dieser Fragen berührt, hier vorbringe.

Mit Rücksicht auf die Deutung der Koffeinwirkung lag mir nur daran, dessen sicher zu sein, daß das Pepton ebenso wie das β -Imidoazolylaethylamin tatsächlich bronchospastisch wirkt. Die beiden Substanzen wirken, intravenös in den Kreislauf des Meerschweinchens gebracht, drucksteigernd und führen nach wenigen Stunden zum Stillstand der Atmung, nicht aber zum Stillstand des Herzens, der erst später unter den Erscheinungen der Erstickung erfolgt. Man könnte glauben, daß die

¹⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1912, No. 1.

²⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen hat P. Trendelenburg (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1912, Bd. 69, S. 79) die broncho-dilatatorische Wirkung des Koffeins auch an der isolierten Bronchialmuskulatur nachgewiesen.

³⁾ Die Versuche sind unter der Mitwirkung des Herrn cand. med. Jos. Rich. Fröhlich ausgeführt.

⁴⁾ Wiener medizinische Wochenschrift 1912, Januar.

Drucksteigerung die Ursache der respiratorischen Störung ist, die, wie wir wissen, in weiterer Folge die Quelle von Lungenstauung und Oedem werden kann (v. Basch, M. Grossmann).

Diese Kreislaufvorgänge können aber bei genauer Betrachtung der Ereignisse als die Ursache der ersten Lungenvorgänge schon deshalb nicht angesprochen werden, weil die Ventilationsstörung in den Lungen schon wenige Sekunden nach der Injektion eintritt, und zwar meist plötzlich und bei noch gut schlagendem Herzen.

Um mir weitere Klarheit zu verschaffen, habe ich Versuche in einer bereits in meiner ersten Mitteilung erwähnten Anordnung ausgeführt, die leicht erkennen läßt, daß der Bronchus des Tieres unter der Peptonwirkung sich schließt.

Ich habe dem dezerebrierten und mit Blasbalg künstlich geatmeten Tier einen Lungenlappen am Rande angeschnitten und, nachdem der Austritt von Luft bei jeder Lufteintreibung festgestellt war, Pepton (bzw. β -Imido-Roche) intravenös injiziert. Mit dem Stillstand der Lunge hörte in jedem Falle der Luftaustritt auf, auch sistierte, wie ich schon dort angeführt habe, die Blutung aus der verletzten Stelle, wenn nicht ein größeres Gefäß eröffnet wurde.

Ich habe ferner bei einem dezerebrierten Meerschweinchen nach Blasbalgatemung die künstliche Respiration durch Einleitung von Sauerstoff in die Trachea — nach der ursprünglich von Vollhard angegebenen Methode — fortgeführt und nach Eröffnung des Thorax die Sauerstoffzufuhr so reguliert, daß die Lunge nur halb aufgeblasen blieb. Das Herz schlägt unter dieser Bedingung ungestört weiter. Ich habe nun Peptonlösung oder β -Imido-Roche intravenös injiziert und nach etwa 30 Sekunden bis 1 Minute die künstliche Aufblasung mit dem Blasbalg versucht, worauf die Lunge sich unter dem Druck, unter dem sie vorher leicht aufbläbbar war, als nicht mehr aufblasbar erwies. Eine solche Lunge kann allerdings unter dem hohen Drucke des komprimierten Sauerstoffs oft noch aufgeblasen werden.

Nach all dem kann kein Zweifel in der Richtung bestehen, daß der Effekt der Pepton- bzw. β -Imido-Injektion in erster Linie als Bronchospasmus zu erklären ist.

Läßt man der Peptoninjektion oder der Injektion von β -Imido-azolylaethylamin gleichfalls intravenös eine Koffeininjektion folgen, so tritt nach kurzer Latenz die Aufblasbarkeit der Lunge wieder ein. Da es sich in dieser Versuchsreihe um Tiere mit zerstörter Oblongata handelt, ist der Angriffspunkt des Koffeins ebenso wie der des Peptons in der Peripherie zu suchen.

Die Versuche an dezerebrierten, ferner an mit Aether narkotisierten Meerschweinchen hatten übrigens den gleichen Erfolg. Bemerkenswert sind Versuche, die ich mit Curare ausführen wollte. Die Curaresorten, die ich zur Verfügung hatte, erzeugten bei einer Gabe von 0,3 einer 3 %igen Lösung primären Atmungsstillstand, der alle Merkmale der Anaphylaxiereaktion bietet, d. h. auf Bronchospasmus zu beziehen ist. Auch hier erwies sich eine rasch nachgespritzte Koffeingabe (0,05—0,1) als rettend.

Mit Beziehung auf die Forschungen von Popielski, der fand, daß das Curare die von ihm als Vasodilatin bezeichnete Substanz enthält, die seinen Untersuchungen zufolge auch im Pepton enthalten ist, habe ich einige Versuche mit dem Vasodilatin ausgeführt.

Das aus Organextrakten hergestellte Vasodilatin verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Dr. Wilenko aus dem Laboratorium des Herrn Prof. L. Popielski.

Das Vasodilatin erzeugte beim Meerschweinchen, soweit die wenigen bisher durchgeführten Versuche einen Einblick gestatten, analoge Erscheinungen wie das Pepton, die auch durch das Koffein aufgehoben werden können. Ich möchte dazu bemerken, daß Pepton (Wittepepton, Seidenpepton), β -Imido-Roche und das Vasodilatin beim Meerschweinchen nicht allein die Atmungserscheinungen erzeugen, sondern auch drucksteigernd wirken.

Mit Rücksicht auf klinische Fragen war ich auf der Suche nach einem Agens, das bei größeren Tieren, ohne wesentlich auf das Herz zu wirken, Bronchospasmus erzeugt. Leider haben aber mit Ausnahme des Peptons und β -Imido-Roche alle mir bisher bekannten bronchospastisch wirkenden Mittel nicht nur eine spastische Wirkung auf die Koronararterien, sondern auch noch eine besondere Wirkung auf den Herzmuskel und seine Nervenapparate. Das Pepton und β -Imido-Roche wirken beim Meerschweinchen ausgesprochen bronchospastisch, nicht aber bei Kaninchen, Katze und Hund.

Januschke und L. Pollak¹⁾ haben zwar mit Pepton bei der Katze bronchospastische Wirkung erzielt. Ich konnte weder vor der Mitteilung von Januschke und Pollak, noch nachdem ich von ihrem positiven Ergebnis Kenntnis erhielt, einen deutlichen Effekt auslösen, obgleich ich die Versuche unter verschiedenen Bedingungen beim dezerebrierten, ätherisierten, curaresierten Tier wiederholt ausgeführt habe.

In weiterer Verfolgung meiner Studien habe ich mich aus der Reihe der bronchospastisch wirkenden Substanzen hauptsächlich mit dem Muscarin beschäftigt, dessen bronchospastische Wirkung von M. Grossmann — im Laboratorium v. Basch — zuerst festgestellt wurde.

Schon der Versuch am Meerschweinchen lehrte, daß der durch Muscarin hervorgerufene Lungenstillstand durch Koffein beseitigt wird. Dabei ergab es sich, daß der Wiedereintritt der Beweglichkeit der Lunge zu einer Zeit sich einstellt, in der das Herz noch unter der Muscarinwirkung steht, sodaß bei anhaltender Stauung in den Lungenvenen die Durchgängigkeit der Bronchien sich feststellen läßt. Bei zu großen Koffeindosen tritt nach Wiedereintritt der Ventilationsfähigkeit oft Herzstillstand ein. Ich habe dann an Katzen und Hunden die Wirkung des Koffeins gegenüber dem Muscarin studiert, wobei ich mich zum Teil eines von Herrn Hofrat E. Ludwig rein dargestellten Präparates bedienen konnte. Ich bin Herrn Hofrat Ludwig hierfür zu besonderem Dank verpflichtet.

Auch in dieser Versuchsreihe ergab sich die bemerkenswerte Beobachtung, daß unter der Koffeinwirkung die Aufblasbarkeit der Lunge sich in der Regel sofort herstellt, während die Herzwirkung des Muscarins noch fortbesteht. Versuche wurden mittels Onkometerregistrierung, andere mit Schreibung aus dem Pleuraraum und einige auch an der Trachea ausgeführt.

Eine selbstverständliche Voraussetzung des Eintrittes der Koffeinwirkung unter diesen Umständen ist, daß genügende Herzkontraktionen zustandekommen, um das injizierte Koffein sofort weiterzubefördern.

Beiläufig bemerkt, wird, wenn nach Muscarin absoluter Herzstillstand eingetreten war, im toten Tier die Lunge wieder aufblasbar, allein erst nach längerer Zeit.

Schickt man der Muscarininjektion eine ausgiebige Koffeindosis (0,2—0,4) voraus, so bleibt, wie ich gefunden habe, der bronchospastische Effekt oft aus, während die Herzwirkung ausgeprägt ist. Die Lunge bleibt also trotz kardialer Muscarinwirkung aufblasbar. Selbstverständlich ist der Versuch von der Dosierung abhängig.

Das Koffein reiht sich nach all dem den Antagonisten des Muscarins an, doch ist es dem Atropin nicht gleichzustellen. Vor allem, weil es in der Herzwirkung zurücksteht. Das Atropin hebt mit einem Schlage die Gesamtheit der durch das Muscarin ausgelösten Erscheinungen der Vagusreizung auf, weil es die Enden des Vagus lähmt. Das Atropin löst nach Muscarin die für diesen Vorgang typische Beschleunigung des Herzschlages aus und beseitigt dadurch rasch die Stauung im kleinen Kreislauf, sowie das etwa entstandene Lungenödem, gleichzeitig beseitigt es den Bronchospasmus. Anders liegt die Sache beim Koffein. Das Koffein reizt den Sympathicus peripherisch und kann seine Wirkung nur insofern zur Geltung bringen, als es den durch Muscarin hervorgerufenen Erregungszustand in den Vagusenden zu überwältigen vermag. Es bedarf dazu vor allem relativ großer Gaben von Koffein, die etwa das hundertfache der Muscarinmenge betragen und zehnbis zwanzigfache der wirksamen Atropindosis. Das Koffein wirkt aber, wie es scheint, zuerst und prompter auf die Bronchialmuskeln und ermöglicht dadurch die Aufblasbarkeit der Lunge, hebt aber in diesen Gaben die Muscarinwirkung auf das Herz nicht auf.

Gibt man nach relativ kleinen Muscaringaben größere Mengen von Koffein, dann kommt es vor, daß mit der Durchgängigkeit der Bronchien sich auch eine annähernd normale Schlagfolge, mitunter sogar eine Beschleunigung einstellt, die an die Vorgänge nach Atropin erinnert; in der Regel sind derartige Erscheinungen ganz vorübergehende, nur selten halten sie an.

Nach ungenügenden Koffeindosen kommt die Muscarinwirkung bald wieder zum Vorschein.

Das Koffein beseitigt auch in großen Gaben nicht völlig

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie 1911, Bd. 66, S. 205.

die durch Muscarin herbeigeführte Stauung im kleinen Kreislauf. Wir finden die Lunge nach Muscarin und Koffein stark hyperämisch und auch noch ödematös, obwohl sie sich gut ventilieren ließ. Nach großen Koffeingaben habe ich wiederholt trotz raschem Wiedereintritt der Ventilierbarkeit der Lunge Herzstillstand unter Lähmung der Herzkammern eintreten gesehen (Katze, Meerschweinchen).

Es geht also daraus hervor, daß dem Koffein eine eminente Wirkung auf die Lunge und daher auch auf die Atmung zukommt, die ich nach meinen Beobachtungen vor allem seiner Wirkung auf die Bronchien zuschreiben muß. Aus den Untersuchungen verschiedener Autoren, insbesondere Binz, Heinz, Impens u. a.¹⁾ haben sich Hinweise ergeben, die dafür sprechen, daß dem Koffein eine Wirkung auf die Respiration zuzuschreiben ist.²⁾ Worauf diese Wirkung beruht, blieb bis jetzt unaufgeklärt. Da das Koffein auf die Koronararterien erweiternd einwirkt, so konnte man annehmen, daß die durch die bessere Speisung des Herzens sich ergebenden Veränderungen hierbei ausschlaggebend sind. Allein das Koffein wirkt am intakten Tier im großen Kreislauf drucksteigernd durch Erregung des zentralen Vasomotorenzentrums und, wie ich aus in dieser Richtung ausgeführten Versuchen ersehen habe, meist auch drucksteigernd im linken Vorhof. Das ist auch bei seiner Anwendung nach Muscarin oft der Fall.

Obzwar Steigerung des Druckes im linken Vorhof nach v. Basch die Atmung nicht günstig beeinflußt, tritt auch dann unter der Wirkung des Koffeins die Ventilierbarkeit der Lunge wieder zutage. Januschke und L. Pollak³⁾ haben bereits gezeigt, daß das Adrenalin die Muscarinwirkung auf die Bronchien aufhebt und die Aufblasbarkeit der Lunge wieder herstellt, obwohl der Druck im linken Vorhof infolge der Adrenalinwirkung erheblich ansteigt.

Meine Versuche bestätigen dies für das Koffein.

Resümee. Aus meinen Untersuchungen geht durchwegs hervor, daß das Koffein gewisse Aeste des Sympathicus peripherisch erregt und dadurch imstande ist, die Bronchien zu erweitern bzw. einen Bronchospasmus aufzuheben. Für die Darreichung des Koffeins ergeben sich daraus neue Gesichtspunkte, auf die besonders aufmerksam zu machen, mir angemessen erschien.