(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.)

Untersuchungen zur Wirkung gesättigter wässriger Kampferlösung.

Von

cand. med. **Jakob Isaak.**

(Mit 4 Textfiguren.)

Der bisher üblichen Kampfertherapie haften bekanntlich grosse Mängel an, welche aus der schweren Löslichkeit des Kampfers in Wasser und der dadurch bedingten Anwendung des Mittels in Gestalt des subkutan injizierten Kampferöls resultieren.

Bei der Anwendung des Kampfers in Form der subkutanen Öl-injektion kann die Konzentration des Kampfers im Blute nur gering sein; denn die kleinen Kampfermengen, die dem in dem Unterhautzellgewebe deponierten Öle mit den Gewebssäften entnommen werden, erfahren bald eine Umwandlung in die unwirksame Kampfoglykuron-räure¹⁾. Ist aus irgendeinem Grunde die Zirkulation gestört, so wird sich die Resorption des Kampfers aus dem Unterhautzellgewebe besonders schwierig gestalten; die Wirkung wird eine geringe sein oder in manchen Fällen ganz ausbleiben.

Um bei der Kampferölanwendung die spezifischen Wirkungen nachhaltig hervorzurufen, ist es deshalb nötig, grössere Kampfermengen öfters zu injizieren. So hat v. Leube²⁾ in 3 Tagen 300 g Oleum camphoratum forte = 60 g Kampfer, Esser³⁾ in einem Falle 435 g Oleum camphoratum forte = 87 g Kampfer innerhalb 10 Tagen eingespritzt. Durch die wiederholten Einspritzungen wird die Geduld der Patienten stark in Anspruch genommen; neue Einspritzungen müssen oft in kurzen Zwischenräumen gemacht werden, zu einer Zeit, wo gewiss erst ein geringer Teil des injizierten Öles aufgenommen

1) Schmiedeberg und Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 2 S. 422. 1879.

2) Verhandl. des 13. Kongresses f. innere Medizin 1895 S. 422.

3) Münchener mediz. Wochenschr., Dezember 1904, und Deutsche mediz. Wochenschr. 1912 S. 2291.

sein kann. Es ist ersichtlich, dass durch alles dieses der Erfolg oft in Frage gestellt wird.

Es muss dem Arzte, wenn er sich der erregenden Wirkung des Kampfers bedienen will, daran gelegen sein, die Konzentration des Kampfers im Blute so hoch zu gestalten, dass die erwünschte Wirkung möglichst rasch eintritt und solange wie möglich anhält.

Wenn man eine rasch eintretende und intensive Wirkung eines einzuführenden Arzneikörpers bezweckt, so ist bekanntlich die intravenöse Applikationsart diejenige, die diesen Anforderungen in der Regel entspricht. Bei dieser Art der Anwendung wird die wirksame Substanz vollständig und rasch ausgenutzt. Es ist daher anzunehmen, dass man bei der intravenösen Injektion einer Kampferlösung dadurch, dass der Gehalt des Kampfers im Blute höher gestaltet wird, als es bei der bisher gebräuchlichen subkutanen Ölinjektion der Fall sein konnte, therapeutisch bessere Erfolge, und zwar mit geringeren Mengen Kampfer als bisher, erzielen kann.

Den Kampfer in Gestalt des Öls intravenös injizieren, verbietet sich von selbst. Ebenso wenig ist die intravenöse Injektion von alkoholischen Kampferlösungen angängig, da ja innerhalb des Blutes eine Ausfällung von Kampfer stattfinden müsste, die zu Embolien führen könnte.

Die „schädlichen Wirkungen des Kampfers“, von denen Happich¹⁾ berichtet, werden wohl zum grossen Teil auf diesen Umstand zurückzuführen sein. Er injizierte nämlich eine Kampferlösung in die Blutbahn, die 40 % Alkohol enthielt; in anderen Fällen benutzte er eine Kampferemulsion zur Injektion.

Zur intravenösen Injektion ist also nur die wässrige Lösung des Kampfers verwendbar.

Die Wirkung wässriger Kampferlösungen ist bereits von verschiedenen Autoren, nämlich von Heubner²⁾, Maki³⁾, Alexander-Lewin⁴⁾, Gottlieb⁵⁾, Winterberg⁶⁾, Seligmann⁷⁾, Böhme⁸⁾, Liebmann⁹⁾, im Tierexperiment geprüft worden.

1) Münchener mediz. Wochenschr. 1912 S. 641.

2) Arch. f. Heilk. Bd. 2 S. 334. 1870.

3) Inaug.-Dissert. Strassburg 1884.

4) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 2 S. 226. 1890.

5) Verhandl. d. 19. Kongresses f. innere Medizin 1901 S. 39.

6) Pflüger's Arch. Bd. 94 S. 455. 1903.

7) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 25 S. 333. 1905.

8) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 25 S. 346. 1905.

9) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 68 S. 59. 1912.

Otto Heubner war der erste, der wässrige Kampferlösungen im Tierexperiment anwandte und die spezifische erregende Wirkung des Kampfers am isolierten sowohl wie an dem im Körper belassenen, durch Fensterung freigelegten Froschherzen feststellte. Seine Versuche ergaben, dass durch eine Erregung des Herzmuskels selbst die Frequenz der Herzschläge herabgesetzt, die Energie der Herzkontraktionen gesteigert wird. Die übrigen genannten Forscher untersuchten vorwiegend die Wirkung der wässrigen Kampferlösungen auf die Herztätigkeit bzw. den Kreislauf und den Blutdruck, Liebm ann im besonderen auf den Herz-Lungenkreislauf. Alexander Lewin erforschte ausserdem noch die erregende Wirkung des Kampfers auf das Atemzentrum.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen widersprechen sich zum Teil. Aus der Mehrzahl derselben geht jedoch die erregende Wirkung der wässrigen Kampferlösung auf das Herz, nachdem dasselbe künstlich geschwächt worden war, mit Deutlichkeit hervor.

Die günstigen Ergebnisse der Untersuchungen am künstlich geschwächten Herzen der obengenannten Autoren veranlassten Prof. Leo, die Anwendung der wässrigen Kampferlösung für die menschliche Therapie zu empfehlen. Um diese Empfehlung jedoch auf eine bessere Grundlage zu stützen, hielt er es für noch erforderlich, die Wirkung der wässrigen gesättigten Kampferlösung (die Lösungen der obenerwähnten Autoren waren nicht gesättigt) auf das Zentralnervensystem, das Atemzentrum sowie auf den Blutdruck im Tierexperiment festzustellen.

Der Verfasser hat infolgedessen auf Veranlassung und unter Leitung von Prof. Leo eine Reihe von Untersuchungen über die Wirkung der gesättigten wässrigen Kampferlösung angestellt. Über die Resultate derselben hat Prof. Leo bereits in einem Vortrage in der medizinischen Abteilung der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde am 10. Februar 1913 in Bonn kurz referiert und eine ausführliche Mitteilung angekündigt¹⁾, welche im folgenden gemacht werden soll.

Versuchsanordnung.

Ehe man an die Ausführung der Versuche herangehen konnte, handelte es sich darum, die für die Versuche nötige Kampferlösung darzustellen, und zwar in möglichst hoher Konzentration.

1) Dieser Vortrag ist in der Deutschen mediz. Wochenschr. vom 28. März 1913 im Druck erschienen.

Nun finden sich in der pharmazeutisch-chemischen Literatur sehr verschiedene Angaben über die Wasserlöslichkeit des Kampfers. Husemann¹⁾ gibt das Löslichkeitsverhältnis zu 1:1000 an, nach Hager²⁾ und E. Schmidt³⁾ beträgt es 1:1200, nach Flückiger⁴⁾ ist es sogar nur 1:1300. Über die Herstellung dieser Lösungen sowie die quantitative Bestimmung des Kampfers werden keine Angaben gemacht.

Durch seine Untersuchungen hat nun Prof. Leo (l. c.) gefunden, dass die Löslichkeit des Kampfers in Wasser bedeutend höher ist. Es gelang ihm nämlich, eine gesättigte Kampferlösung darzustellen, deren Gehalt an Kampfer bei einer Temperatur von 15° C. ca. 1:600 beträgt. Auch wies er nach, dass die Löslichkeit bei Körpertemperatur eine geringere als in der Kälte ist. Durch Hinzufügung der Salze der Ringer'schen Flüssigkeit wurde die Lösung zur Verwendung im Tierversuch besonders geeignet gemacht. Dargestellt wurde sie durch mehrtägiges Schütteln des pulverisierten Kampfers mit destilliertem Wasser unter Zusatz von 1 g Natriumbikarbonat und 8 g Kochsalz auf 1000 ccm Flüssigkeit im rotierenden Schüttelapparat bei Zimmertemperatur.

Als Versuchstiere dienten fast ausschliesslich Kaninchen, meist im Gewichte von 1500—2000 g. Die Versuche wurden zum Teil an nicht vorbehandelten Tieren angestellt; die Mehrzahl derselben jedoch an Tieren, deren Organfunktionen durch geeignete Maassnahmen, besonders durch Einwirkung von narkotischen Mitteln, geschwächt waren. Die Kampferinjektionen erfolgten teils subkutan, teils intramuskulär, teils intravenös, und zwar wurde zur intravenösen Injektion meist eine Ohrvene benutzt. Bei den Untersuchungen über die Wirkung auf den Blutdruck geschahen die Injektionen in die freigelegte Vena jugularis interna. Zu den volumetrischen Bestimmungen der Atemgrösse diente die Geppert-Zuntz'sche Gasuhr, mit der die Luftröhre der tracheotomierten Tiere unter Einschaltung eines In- und eines Expirationsventils verbunden wurde. Der Blutdruck wurde an einem mit einem Kymographion verbundenen Quecksilbermanometer festgestellt.

1) Handb. d. ges. Arzneimittellehre 1883 S. 942.

2) Handb. d. pharmaz. Praxis Bd. 1 S. 975. 1913.

3) Lehrb. d. pharmaz. Chemie Bd. 2 S. 1389. 1911.

4) Pharmaz. Chemie 1879 S. 356.

Versuche über die Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Zuerst soll die Wirkung der gesättigten wässrigen Kampferlösung auf das Zentralnervensystem beim nicht vorbehandelten Tiere beschrieben werden.

Es macht sich hier die typische toxische Wirkung des Kampfers in Gestalt von klonischen Krämpfen unmittelbar nach der intravenösen Injektion von 10 ccm der wässrigen Kampferlösung pro Kilogramm Tier bemerkbar. Nachdem die Krämpfe ungefähr 1 Minute angehalten haben, lassen sie wieder nach; bei jeder neuen Injektion treten sie in ungeschwächter Weise wieder hervor.

Um die gleiche Wirkung hervorzurufen, bedarf es bei der subkutanen Ölinjektion oder bei der Einverleibung des Kampfers per os in Emulsion bekanntlich etwa eines Grammes Kampfer, also einer etwa fünfzigfach höheren Menge; ausserdem tritt die Wirkung hier erst etwa eine Viertelstunde später ein; manchmal bleibt sie ohne nachweisbaren Grund gänzlich aus. Hinzu kommt ferner, dass bei den letztgenannten Arten der Einverleibung sich die Wirkung bald abstumpft, so dass es zuletzt überhaupt nicht mehr zu Krämpfen kommt. Bei der intravenösen Injektion der wässrigen Lösung macht sich diese abstumpfende Wirkung bedeutend weniger bemerkbar.

Bei Mäusen gelingt es — freilich nicht konstant —, durch subkutane Injektion von 1 ccm Kampferwasser klonische und Laufkrämpfe hervorzurufen, die sich meist 5 Minuten nach der Injektion einstellen.

Es wurde ausserdem die erregende Wirkung der gesättigten wässrigen Kampferlösung auf das Grosshirn bei narkotisierten Tieren festgestellt.

Um die Wirkung des per os eingeführten Kampfers mit der des subkutan und intravenös injizierten vergleichen zu können, wurden zunächst drei Versuche bei mit Paraldehyd narkotisierten Tieren gemacht, die Wiederholungen eines von Gottlieb¹⁾ beschriebenen Versuches darstellen. Das Resultat war jedoch etwas abweichend von dem von Gottlieb angegebenen. Während dieser Autor nämlich in seinem Versuche angibt, dass die Reaktion nach Eingabe von 1 g Kampfer innerhalb 30 Minuten derartig eingetreten

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 30 S. 39.

sei, dass das Tier sich spontan aufgerichtet und zu entfliehen versucht, überhaupt einen völlig wachen Eindruck gemacht habe, war in dem ersten der wiederholten Versuche ausser geringen Spontانبewegungen, die in einem Anziehen der Extremitäten an den Rumpf bestanden, nichts zu sehen. Auch liess die Wirkung rasch vollständig nach. Erst 10 Stunden nach Eingabe des Narkotikums erwachte das Tier aus der Narkose.

Bei einer zweiten Wiederholung des erwähnten Gottlieb'schen Versuches war erregende Wirkung der Kampferemulsion ausgesprochener als in dem eben geschilderten Versuche. Es kam hier zu Aufrichtungsversuchen, die jedoch misslangen; auch hielt die Wirkung etwas länger an.

In einem dritten Versuche war, obwohl 1,2 g Kampfer in Emulsion in den Magen eingeführt worden waren, überhaupt keine Wirkung zu erkennen.

Es ergibt sich also, dass bei der Anwendung des Kampfers per os in Emulsion die Wirkung unsicher ist, eine Tatsache, die Gottlieb (l. c.) selbst erwähnt und auf die unregelmässige Resorption der Kampferpräparate zurückführt.

Dass auch durch die subkutane Injektion selbst einer grösseren Menge gesättigter wässriger Kampferlösung eine intensivere Wirkung nicht erreicht werden kann, zeigt der

Versuch Nr. 1.

Ein 1800 g schweres Kaninchen erhält

10^h 02': 2,8 g Paraldehyd unter Zusatz von Wasser in den Magen.

11^h 00': Narkose.

11^h 10': Subkutane Injektion von 10 ccm gesättigter wässriger Kampferlösung.

11^h 25': Es erfolgen leichte Spontانبewegungen.

11^h 35': Es werden weitere 300 ccm eingespritzt, wodurch jedoch die Wirkung nicht verstärkt werden kann. Das Tier sinkt allmählich in den Zustand der Narkose zurück.

Dass durch die intravenöse Injektion mit einer weit geringeren Menge Flüssigkeit ein rascher eintretender und wirksamerer Erfolg erzielt wird als bei der subkutanen Injektion, zeigt der

Versuch Nr. 2.

Ein Kaninchen von 1800 g erhält

10^h 10': 3 g Paraldehyd unter Zusatz von Wasser in den Magen.

11^h 10': Völlige Narkose.

- 11^h 20': Intravenöse Injektion von 20 ccm wässriger Kampferlösung.
- 11^h 25': Die Zahl der Atemzüge verdoppelt sich; die vorhin erloschene Reflexerregbarkeit ist zurückgekehrt; auf Kneifen erfolgen Abwehrbewegungen; es erfolgen vereinzelt spontane Muskelkontraktionen.
- 11^h 43': Zweite Injektion von 20 ccm Lösung. Der Erfolg ist der, dass die Zahl der Atemzüge, die nach der ersten Einspritzung von 22 auf 44, 48, 56 in der Minute angestiegen war, jetzt auf 64 in der Minute ansteigt. Es erfolgen erneute lebhafte Spontanbewegungen. Diese Wirkung hält bis 12^h an; dann sinkt das Tier wieder in den Zustand der Narkose zurück.

Zum Vergleich der Wirkung des intravenös injizierten Kampferwassers mit der des subkutan injizierten Kampferöls wurde der folgende Versuch angestellt:

Versuch Nr. 3.

Ein Kaninchen von 1950 g erhält

- 11^h 00': 3 g Paraldehyd unter Zusatz von Wasser in den Magen.
- 12^h 00': Es besteht völlige Narkose.
- 12^h 12': 1 ccm Oleum camphoratum forte = 0,2 g Kampfer wird subkutan injiziert. Es zeigte sich daraufhin keinerlei Wirkung, weder auf diese Einspritzung hin noch auf die beiden folgenden, die mit den gleichen Mengen im Laufe der beiden nächsten Stunden gemacht wurden.
- 2^h 15': Subkutane Injektion von 3 ccm Oleum camphoratum forte = 0,6 g Kampfer.
- 2^h 25': Das Tier bewegt spontan den Kopf.
- 2^h 30': Es erfolgen Spontanbewegungen; aus der Seitenlage in die Normallage gebracht, vermag das Tier sich im Gleichgewicht zu halten. Versuche, es aus seiner Normallage in die Seitenlage zurückzubringen, misslingen. Nach einiger Zeit jedoch lässt die Wirkung nach; das Tier verfällt in eine Art Dämmerungszustand, aus dem es erst gegen Abend wieder erwacht.

Um also durch die subkutane Injektion des Kampferöls einen Erfolg zu erzielen, bedurfte es einer bedeutend grösseren Menge Kampfers wie im vorigen Versuche; auch trat hier die Wirkung erst nach der vierten Einspritzung, und zwar erst 2 Stunden nach der ersten Injektion ein.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde Chloralhydrat als Narkotikum benutzt.

Versuch Nr. 4.

Ein 1950 g schweres Kaninchen erhält

- 11^h 34': 1,6 g Chloralhydrat in Wasser gelöst in den Magen.
- 12^h 15': Es besteht völlige Narkose.

- 12^h 30': Subkutane Injektion von 3 g Oleum camphoratum forte = 0,6 g Kampfer.
- 1^h 00': Es ist noch keinerlei Wirkung erfolgt.
- 1^h 05': Zweite Injektion von 1 ccm Oleum camphoratum forte = 0,2 g Kampfer.
- 1^h 20': Es erfolgen vereinzelte Spontanbewegungen. Das Tier vermag sich im Gleichgewicht zu halten.
- 1^h 30': Die Narkose tritt wieder in voller Stärke ein.

Der Versuch zeigt also, dass die Wirkung erst verhältnismässig lange nach der subkutanen Injektion des Kampferöls eintritt und dass relativ grosse Mengen Kampfer benötigt werden. Aus den beiden folgenden Versuchen, in denen intravenös injiziert wurde, wird man ersehen, dass die Wirkung fast unmittelbar nach der Injektion bedeutend intensiver und mit einer vielfach geringeren Menge von Kampfer erfolgt:

Versuch Nr. 5.

Ein Kaninchen von 2000 g erhält

- 10^h 45': 1,6 g Chloralhydrat in Wasser gelöst in den Magen.
- 11^h 45': Völlige Narkose.
- 12^h 00': Die Zahl der Atemzüge beträgt 11 in 15 Sekunden.
- 12^h 05': Intravenöse Injektion von 20 ccm gesättigter wässriger Kampferlösung.
- 12^h 06': Die Reaktion auf die Einspritzung zeigt sich in äusserst lebhaften Bewegungen des Tieres. Es hat jedoch nicht die Kraft, sich von der Unterlage zu erheben. Die Zahl der Atemzüge ist von 44 auf 60 in der Minute gestiegen.
- 12^h 15': Die Wirkung ist erloschen.
- 12^h 20': Zweite intravenöse Injektion von 20 ccm Lösung. Der Erfolg ist der gleiche wie vorher. Nach 10 Minuten jedoch lässt die Wirkung wieder nach, nur die Zahl der Atemzüge bleibt die gleiche; die Reflex-erregbarkeit, die während der Narkose erloschen war, bleibt erhalten. Das Tier zeigt eine äusserst lebhafte Reaktion auf Reize; bei leichtem Druck auf die Pfote macht es Abwehrbewegungen und sucht zu entfliehen. Allmählich jedoch lässt auch diese Wirkung nach, und die Narkose tritt wieder in voller Stärke ein.

Versuch Nr. 6.

Ein Kaninchen von 2000 g erhält

- 11^h 00': 1,6 g Chloralhydrat in Wasser gelöst in den Magen.
- 11^h 50': Narkose.
- 12^h 00': Das Tier erhält 20 ccm gesättigter wässriger Kampferlösung intravenös injiziert. Kurz nach der Injektion springt das Tier auf und sucht zu entfliehen. Die Wirkung hält ungefähr 5 Minuten an; dann erfolgt Erschlaffung und Zurücksinken in die Narkose. 15 Minuten später richtet sich das Tier jedoch wieder

auf und sucht sich zu entfernen. Es fällt jedoch immer wieder hin. Nachdem dieser Zustand ungefähr $\frac{3}{4}$ Stunden angehalten hat, tritt wieder völlige Narkose ein.

Um nachzuprüfen, dass die Wirkung der Lösung ausschliesslich durch die Anwesenheit des Kampfers bedingt ist, wird der folgende Versuch gemacht:

Versuch Nr. 7.

Ein 1800 g schweres Kaninchen erhält

10^h 30': 1,6 g Chloralhydrat in Wasser gelöst in den Magen.

11^h 30': Narkose.

11^h 35': Intravenöse Injektion von 20 ccm Ringer-Lösung: Es erfolgt keinerlei Wirkung.

Den Gegensatz in der Wirkung der gleichen Menge eingeführter Kampferlösung — je nach subkutaner oder nach intravenöser Applikation — sollen die beiden folgenden Versuche demonstrieren:

Versuch Nr. 8.

Ein 1050 g schweres Kaninchen wird

10^h 20': mit 1,05 g Chloralhydrat narkotisiert.

11^h 20': Narkose.

11^h 25': Subkutane Injektion von 15 ccm gesättigter wässriger Kampferlösung.

11^h 45': Die kaum nennenswerte Reaktion besteht in einem Anziehen der hinteren Extremitäten an den Rumpf. Das Tier hält 5 Minuten lang diese Kontraktionsstellung inne.

11^h 50': Völlige Narkose.

Versuch Nr. 9.

Ein Kaninchen, 1260 g schwer, erhält

11^h 05': 1,25 g Chloralhydrat in den Magen.

12^h 00': Narkose.

12^h 15': Intravenöse Injektion von 15 ccm gesättigter wässriger Kampferlösung. Darauf erfolgte eine energische Reaktion: Das Tier macht, auf der Unterlage liegend, lebhafte Spontanbewegungen; es versucht sich aufzurichten; alle Aufrichtungsversuche jedoch misslingen. Die Wirkung lässt bald nach. Um 2^h 35' erfolgten wieder Spontanbewegungen. Bei leichtem Druck auf die Pfote sucht das Tier zu entfliehen. Um 4^h wird es in hockender Stellung in einer Art Dämmerungszustand gefunden, aus dem es allmählich völlig erwacht.

In dem folgenden Versuche wurde die beschriebene Wirkung durch Hinzufügung von 0,1 g Coffeinum-Natrium-salicylicum zur gesättigten wässrigen Kampferlösung noch verstärkt:

Versuch Nr. 10.

Ein 930 g schweres Kaninchen erhält

- 11^h 00': 0,95 g Chloralhydrat in Wasser gelöst in den Magen.
12^h 00': Völlige Narkose.
12^h 30': Intravenöse Injektion von 12 ccm wässriger gesättigter Kampferlösung, der 0,1 g Coffeinum-Natrium-salicylicum zugesetzt ist. Gleich nach der Injektion kontrahiert das Tier lebhaft die Muskeln der hinteren Extremität. Bald darauf erfolgen energische Spontanbewegungen, die das Tier auf der Unterlage ausführt, ohne sich jedoch aufrichten und von der Stelle wegbewegen zu können. Nachdem die Wirkung ungefähr 5 Minuten angehalten hatte, bot sich das gleiche Bild wie vor der Injektion, bis um
12^h 45': erneute lebhaftere Bewegungen des Tieres erfolgten. Auch diese Wirkung klingt rasch wieder ab.
12^h 55': Abermals Spontanbewegungen. Zurechtgesetzt, vermag das Versuchstier die Normallage lange beizubehalten. Die Muskeln sämtlicher Extremitäten sind dauernd kontrahiert.
1^h 15': Das Tier sucht zu entfliehen, ohne dass irgendein Reiz auf es eingewirkt hätte; es macht einen völlig wachen Eindruck.
3^h 00': Das Tier befindet sich in gleichem Zustand wie um 1^h 15'. Nach 3^h lässt die Wirkung nach; das Tier verfällt in eine Art Dämmerungszustand, aus dem es erst gegen 7^h abends völlig erwacht.

Die beschriebenen Versuche zeigen, dass bei den mit Paraldehyd und Chloralhydrat narkotisierten Tieren eine deutliche erregende Wirkung auf die Grosshirnrinde durch die Injektion der gesättigten wässrigen Kampferlösung ausgeübt wird. Gleichzeitig geht daraus hervor, dass der intravenösen Applikationsmethode der Lösung des Kampfers in Wasser Vorteile gegenüber den anderen Arten der Anwendung zukommen. Die Wirkung des intravenös injizierten Kampferwassers kann, wie Versuch Nr. 10 erkennen lässt, durch Zusatz von Coffeinum-Natrium-salicylicum noch verstärkt werden.

Es gelang in keinem der bisher beschriebenen Versuche, die Grosshirnrinde so nachhaltig zu erregen, dass das Versuchstier dauernd wachblieb. Eine bedeutend nachhaltigere und intensivere Wirkung wurde in den folgenden Versuchen erreicht, bei denen die Tiere mit Medinal narkotisiert wurden:

Versuch Nr. 11.

Zwei Kaninchen von 1900 bzw. 2000 g bekommen

- 10^h 00': je 0,4 g Medinal in Lösung subkutan injiziert.
11^h 30': Völlige Narkose.

- 11^h 05': Intravenöse Injektion von je 30 ccm der Kampferlösung: Unmittelbar nach der Injektion richten sich die Tiere auf und suchen zu entfliehen. Die Atemgrösse ist erheblich gesteigert.
- 11^h 10': Die Wirkung auf das Grosshirn verschwindet allmählich; auf das Atemzentrum hält sie länger an.

Versuch Nr. 12.

Zwei Kaninchen von je 1000 g erhalten

- 10^h 45': je 0,15 g Medinal in Lösung subkutan injiziert.
- 12^h 40': Narkose.
- 12^h 50': Intravenöse Injektion von je 25 ccm gesättigter wässriger Kampferlösung. Bereits nachdem erst 5 ccm eingespritzt sind, werden die Tiere unruhig und bewegen sich. Nachdem die weiteren 20 ccm injiziert sind, setzen sie sich spontan zurecht und suchen fortzulaufen. Die Tiere machen einen völlig wachen Eindruck. Bringt man sie in die Seitenlage, so behalten sie diese nicht bei, sondern setzen sich immer wieder spontan zurecht. Im Gegensatz zum vorigen Versuche überwiegt hier die Medinalwirkung nicht mehr, sondern die Tiere bleiben wach.

Die beschriebene Wirkung ist eine spezifische Kampferwirkung und darf nicht etwa anderen Umständen zugeschrieben werden. Ein Kontrollversuch beweist es:

Versuch Nr. 13.

Ein Kaninchen von 1800 g erhält

- 10^h 15': 0,4 g Medinal in Lösung injiziert.
- 11^h 15': Narkose.
- 11^h 16': Intravenöse Injektion von 20 ccm Ringer-Lösung ohne Kampfer. Es erfolgt darauf keinerlei Wirkung.

Der folgende Versuch diente dazu, die Wirkung des intravenös injizierten Kampferwassers mit der des subkutan injizierten Kampferöls vergleichen zu können:

Versuch Nr. 14.

Einem 1500 g schweren Kaninchen werden

- 11^h 15': 0,4 g Medinal in Lösung subkutan injiziert.
- 12^h 00': Narkose.
- 12^h 20': Subkutane Injektion von 0,5 ccm Oleum camphoratum.
- 4^h 00': Es hat sich bis jetzt überhaupt noch keinerlei Wirkung gezeigt. Es besteht völlige Narkose.
- 4^h 05': Intravenöse Injektion von 20 ccm gesättigter wässriger Kampferlösung. Unmittelbar nach der Injektion richtet das Tier sich auf und sucht zu entfliehen; nur mit Mühe kann es festgehalten werden.

Das Tier macht einen völlig wachen Eindruck; hat man es auf die Seite gelegt, so richtet es sich immer wieder auf. Das Tier bleibt wach.

Es gelang nicht immer, durch eine einmalige intravenöse Injektion von 20 bzw. 25 ccm des Kampferwassers die narkotisierten Tiere in den Wachzustand überzuführen und wach zu erhalten, wie der folgende Versuch zeigt:

Versuch Nr. 15.

Ein Kaninchen von 1500 g erhält

10^h 45': 0,4 g Medinal in Lösung subkutan injiziert.

12^h 00': Es besteht völlige Narkose.

12^h 13': Intravenöse Injektion von 20 ccm gesättigter wässriger Kampferlösung. Kurz nach der Injektion äussert sich die Wirkung darin, dass das Tier vereinzelte Spontanbewegungen ausführt. Es hält den Kopf in einer bestimmten Kontraktionsstellung. Sämtliche Reflexe sind vorhanden. Nachdem diese Wirkung einige Zeit angehalten hat, tritt wieder Narkose ein.

2^h 50': Zweite Injektion von 20 ccm der Lösung: Unmittelbar nach der Injektion erwacht das Tier und setzt sich spontan zurecht. Es tritt keine Narkose mehr ein; das Tier bleibt wach.

Es bedurfte also in diesem Versuche einer zweimaligen intravenösen Injektion von je 20 ccm der gesättigten wässrigen Kampferlösung, um das Tier aufzuwecken und wach zu erhalten.

Diese und zahlreiche andere hier nicht beschriebene Versuche liessen mit Deutlichkeit hervorgehen, dass die Wirkung des intravenös injizierten Kampferwassers bei den mit Medinal narkotisierten Tieren stärker und nachhaltiger ist als bei den mit Paraldehyd und Chloralhydrat narkotisierten. Wenn die Medinalmenge und die Zeit der Injektion richtig gewählt worden war, erwachten die Tiere fast augenblicklich aus der Narkose und blieben wach. Wie anderwärts (s. o.), so übertrifft auch hier die intravenöse Injektion des Kampferwassers die subkutane Einspritzung des Kampferöls an Wirksamkeit bei weitem.

Wirkung auf die Atemgrösse.

Es war bereits in den mitgeteilten Versuchen festgestellt worden, dass nach der intravenösen Injektion der wässrigen gesättigten Kampferlösung die Zahl der Atemzüge sowohl wie deren Volumen beim narkotisierten Tiere zunehmen. Nunmehr kam es darauf an, die Zunahme zahlenmässig festzustellen.

Diese Versuche wurden an Kaninchen gemacht, denen das Atemzentrum durch die intravenöse Injektion von 0,015—0,02 g Morphin gelähmt worden war. Die Tiere wurden dann mit Kampferlösung behandelt, worauf je nach der Art der Injektion eine mehr oder weniger grosse Zunahme des Atemvolumens sowie der Zahl der Atemzüge zu konstatieren war, wie die folgenden Versuche zeigen:

Versuch Nr. 16.

Kaninchen von 1700 g.

Zeit	Art der Behandlung	Volumen der in 30 Sek. eingeatmeten Luft in ccm ¹⁾	Zahl der Atem- züge in 30 Sek.
12 h 10'	Tracheotomie	—	—
12 h 17'		200	10
12 h 22'		—	—
12 h 25'	intravenöse Injektion von 0,015 g Morphin hydrochl.	100	5½
12 h 30'	intravenöse Injektion von 20 ccm Kampferlösung	—	—
12 h 34'		222	13
12 h 37'		200	13
12 h 40'		200	13
12 h 45'		180	13
12 h 49'		155	13
12 h 52'		142	13
1 h 00'		150	13

Aus diesen Zahlen ist zu ersehen, dass durch die intravenöse Injektion der gesättigten wässrigen Kampferlösung sowohl die Zahl der Atemzüge wie das Volumen der innerhalb 30 Sekunden ein-

Fig. 1. + Mo 0,015 Morphinum hydrochloricum intravenös. * K 0,02 Kampfer in Ringer-Lösung intravenös.

1) Mittelwerte aus je fünf Ablesungen.

geatmeten Luft um das Doppelte gestiegen ist. Die graphische Darstellung dieses Zahlenverhältnisses zeigt (Fig. Nr. 1), dass die Wirkung innerhalb 5 Minuten ihr Maximum erreicht, und dass sich die Kurve 8 Minuten auf gleicher Höhe hält, nachdem sie vorher eine kurze Strecke unter das Maximum gesunken ist; sie fällt dann allmählich, um mit dem gleichzeitigen Nachlassen der Morphinwirkung wieder die ursprüngliche Höhe, wie sie beim nichtbehandelten Tiere vorhanden war, zu erreichen.

Noch stärker war die Wirkung im folgenden Versuche:

Versuch Nr. 17.

Kaninchen von 1900 g.

Zeit	Art der Behandlung	Volumen der in 30 Sek. eingeatmeten Luft in ccm ¹⁾	Zahl der Atem- züge in 30 Sek.
11 ^h 10'	Tracheotomie	—	—
11 ^h 20'		200	22
11 ^h 22'		200	22
11 ^h 34'		—	—
11 ^h 36'	intravenöse Injektion von 0,015 g Morphin	100	9 ^{1/2}
11 ^h 48'		90	6
11 ^h 52'		—	—
11 ^h 53'	intravenöse Injektion von 10 ccm Lösung	—	10
11 ^h 56'		140	—
12 ^h 11'		160	—
12 ^h 15'		154	10
12 ^h 22'	intravenöse Injektion von 10 ccm Lösung	—	—
12 ^h 26'		262	15
12 ^h 29'		—	16
12 ^h 33'		236	16
12 ^h 42'		246	16
12 ^h 52'		256	20

Es ist also in diesem Versuche der Ausgangswert durch die intravenösen Kampferwasserinjektionen nicht nur wieder erreicht, sondern sogar noch überschritten worden. Im folgenden Versuche gelang es durch viermalige Injektion (zweimal je 5 ccm, zweimal je 10 ccm), den Ausgangswert um mehr als die Hälfte zu übertreffen:

1) Mittelwerte von je fünf Ablesungen.

Versuch Nr. 18.

Kaninchen von 2300 g.

Zeit	Art der Behandlung	Volumen der in 30 Sek. eingeatmeten Luft in ccm ¹⁾	Zahl der Atem- züge in 30 Sek.
2 h 10'	Tracheotomie	—	—
2 h 20'		270	21
2 h 30'	intravenöse Injektion von 0,02 g Morphin	—	—
2 h 35'		154	12
2 h 45'	erste intravenöse Injektion von 5 ccm Lösung	—	—
2 h 47'		210	15
2 h 50'	zweite intravenöse Injektion von 5 ccm Lösung	—	—
2 h 51'		210	19
3 h 02'	dritte intravenöse Injektion von 10 ccm Lösung	—	—
3 h 05'		235	22
3 h 15'		220	17
3 h 25'	vierte intravenöse Injektion von 10 ccm Lösung	—	—
3 h 27'		374	22
3 h 37'		350	25
3 h 49'		415	28
3 h 54'		—	28
3 h 59'		440	31

Fig. 2. *Mo* 0,02 Morphin. *K*₁ 5 ccm Kampferlösung. *K*₂ 5 ccm Kampferlösung. *K*₃ 10 ccm Kampferlösung. *K*₄ 10 ccm Kampferlösung.

Bereits 5 ccm der Lösung, intravenös injiziert, entfalten deutliche Wirkung:

1) Mittelwerte von je fünf Ablesungen.

Versuch Nr. 19.

Kaninchen von 2500 g.

Zeit	Art der Behandlung	Volumen der in 30 Sek. eingeatmeten Luft in ccm ¹⁾	Zahl der Atem- züge in 30 Sek.
2 h 05'	Tracheotomie	—	—
2 h 15'		285	23
2 h 20'	intravenöse Injektion von 0,015 g Morphin	—	—
2 h 30'		190	12
2 h 40'	intravenöse Injektion von 5 ccm Lösung	—	—
2 h 45'		220	16
2 h 57'		310	19
3 h 00'		310	20

Dass auch die intramuskuläre Injektion der gesättigten wässrigen Kampferlösung eine deutliche Wirkung zu entfalten imstande ist, zeigen die drei folgenden Versuche. Hier äussert sich jedoch die Wirkung weniger intensiv wie bei der intravenösen Injektion, was wohl in der weniger guten Injektions- und Resorptionsmöglichkeit (es konnten gleichzeitig nicht mehr als 5 ccm injiziert werden) seine Erklärung findet.

Versuch Nr. 20.

Kaninchen von 2500 g.

Zeit	Art der Behandlung	Volumen der in 30 Sek. eingeatmeten Luft in ccm ¹⁾	Zahl der Atem- züge in 30 Sek.
10 h 30'	Tracheotomie	—	—
10 h 40'		300	24
11 h 00'	intravenöse Injektion von 0,02 g Morphin. hydrochl.	—	—
11 h 05'		245	—
11 h 10'		300	—
11 h 15'		270	—
11 h 25'	zweite intraven. Injekt. von 0,02 g Morphin. hydrochl.	—	—
11 h 30'		190	8
11 h 35'	intramuskuläre Injektion von 5 ccm Lösung	—	—
11 h 40'		220	—
11 h 45'		220	10
11 h 50'		230	10
11 h 55'		240	—
12 h 05'		250	—
12 h 15'		230	—

1) Mittelwerte aus je fünf Ablesungen.

Versuch Nr. 21.

Kaninchen von 1800 g.

Zeit	Art der Behandlung	Volumen der in 30 Sek. eingeatmeten Luft in ccm ¹⁾	Zahl der Atem- züge in 30 Sek.
11 h 10'	Tracheotomie	—	—
11 h 20'		150	18
11 h 25'	intravenöse Injektion von 0,01 g Morphin	—	—
11 h 30'		110	12
11 h 40'	erste intramuskuläre In- jektion von 5 ccm Lösung	—	—
11 h 45'		118	—
11 h 46'	zweite intramuskuläre In- jektion von 5 ccm Lösung	—	—
11 h 48'		152	14
11 h 50'		158	14 ^{1/2}
11 h 54'		136	12
12 h 00'		134	12
12 h 07'		125	—
12 h 12'		138	—
12 h 20'		132	12
12 h 30'		114	—
12 h 35'		114	12

Versuch Nr. 22.

Kaninchen von 1900 g.

Zeit	Art der Behandlung	Volumen der in 30 Sek. eingeatmeten Luft in ccm ¹⁾	Zahl der Atem- züge in 30 Sek.
11 h 00'	Tracheotomie	—	—
11 h 15'		260	19
11 h 30'	intravenöse Injektion von 0,015 g Morphin. hydrochl.	—	—
11 h 35'		142	7 ^{1/2}
11 h 40'		120	6 ^{1/2}
11 h 41'	erste intramuskuläre In- jektion von 5 ccm Lösung	—	—
11 h 45'		162	8 ^{1/2}
11 h 55'		160	—
12 h 00'		145	—
12 h 05'	zweite intramuskuläre In- jektion von 5 ccm Lösung	—	—
12 h 11'		142	7
12 h 15'		134	5
12 h 22'		130	6
12 h 33'		116	6

Noch weniger wirksam als die intramuskuläre Injektion der wässrigen Kampferlösung erwies sich die subkutane Injektion

1) Mittelwerte von je fünf Ablesungen.

des Kampferöls. In dem folgenden Versuche wurde durch eine zweimalige Injektion (das erstmal 0,5 ccm, das zweitemal 1 ccm Oleum camphoratum) nur ein ganz allmähliches Ansteigen der Atemgrösse bewirkt; im Laufe von 2 Stunden nach der ersten Injektion war der Ausgangswert noch nicht erreicht (Fig. 3):

Untersuchungen über die Beeinflussung des Zirkulationsapparates.

Da, wie zu Anfang erwähnt, die Wirkung der wässrigen Kampferlösung auf den Kreislauf bereits von anderer Seite festgestellt ist, beschränken wir uns darauf, die Wirkung auf den Blutdruck bei künstlich geschwächtem Herzen festzustellen. Bei chloralisierten Tieren konnte eine Blutdruckerhöhung nicht festgestellt werden. Der folgende Versuch zeigt es:

Versuch Nr. 24.

Kaninchen von 2200 g. Die rechte Carotis communis ist freipräpariert und mit einem Quecksilbermanometer verbunden.

11^h 10': Der Blutdruck beträgt 86 mm Hg.

11^h 17': Subkutane Injektion von 30 ccm einer 5%igen Chloralhydratlösung = 1,5 g Chloralhydrat.

11^h 40': Der Blutdruck beträgt 46 mm Hg.

11^h 53': Intravenöse Injektion von 25 ccm gesättigter wässriger Kampferlösung.

Es war nach der Einspritzung keine Erhöhung des Blutdruckes festzustellen. Im Gegenteil, kurz nach der Injektion sank der Blutdruck um einige Millimeter, um dann die konstante Höhe von 46 mm beizubehalten. Es lässt jedoch die aufgezeichnete Kurve eine deutliche Wirkung auf die Atmung erkennen:

Gelang es in diesem Versuche nicht, eine Blutdrucksteigerung herbeizuführen, so war dies deutlich der Fall bei Tieren, deren Blutdruck künstlich durch subkutane Phosphorölinjektion herabgesetzt worden war. Als Versuchsobjekte dienten Kaninchen, denen 3 Tage vor dem Beginn des Versuches 1 ccm 1%igen Phosphoröls subkutan injiziert worden war.

Versuch Nr. 25.

Kaninchen von 2000 g. Die freigelegte Carotis communis dextra ist mit einem Quecksilbermanometer verbunden.

11^h 27': Blutdruck 60 mm Hg.

11^h 29': Intravenöse Injektion von 5 ccm gesättigter wässriger Kampferlösung.

Innerhalb dreier Minuten steigt der Blutdruck auf 100 mm Hg.

11^h 33': Blutdruck 100 mm Hg.

11^h 36': " 100 " "

11^h 42': " 100 " "

Fig. 4.

11^h 45': Blutdruck 100 mm Hg.

11^h 46': " 96—100 mm Hg.

Darauf sinkt der Blutdruck allmählich wieder.

11^h 51': Blutdruck 70 mm Hg.

11^h 53': " 60 " "

11^h 55': " 50 " "

11^h 56': " 40 " "

11^h 59': Zweite intravenöse Injektion von 5 ccm Lösung.

Wiederum steigt der Blutdruck, und zwar bei dieser Injektion in 4 Minuten von 40 mm auf 100 mm Hg.

12^h 00': Blutdruck 70 mm Hg.

12^h 01': " 78 " "

12^h 02': " 84 " "

12^h 03': " 90—100 mm Hg.

Von jetzt ab sinkt der Blutdruck allmählich.

12^h 06': Blutdruck 86—100 mm Hg.

12^h 08': " 80—90 " "

12^h 13': " 70—80 " "

12^h 26': " 60—70 " "

12^h 35': " 52—60 " "

12^h 38': " 48—56 " "

12^h 41': " 44—48 " "

Es gelingt durch eine dritte Injektion, ein ungefähr gleiches Steigen und Fallen des Blutdruckes hervorzurufen.

Die Sektion des getöten Tieres ergibt fettige Degeneration des Herzens, der Leber und der beiden Nieren.

Versuch Nr. 26.

Kaninchen von 2100 g. Der Blutdruck in der freigelegten Carotis communis dextra beträgt:

11^h 37': 60 mm Hg.

11^h 45': Erste intravenöse Injektion von 5 ccm Lösung.

11^h 46': Der Blutdruck beträgt 80 mm Hg.

11^h 47': Zweite intravenöse Injektion von 5 ccm Lösung.

11^h 49': Blutdruck 80—86 mm Hg.

11^h 50': Dritte Injektion von 5 ccm Lösung.

11^h 51': Blutdruck 84—86 mm Hg.

11^h 58': " 84—86 " "

12^h 05': Es erfolgt die subkutane Injektion von 0,3 ccm Oleum camphoratum.

Hierdurch tritt weder eine Blutdrucksteigerung ein, noch ist das subkutan injizierte Kampferöl imstande, den Blutdruck auf gleicher Höhe zu erhalten. Er fällt allmählich.

12^h 15': Blutdruck 76—80 mm Hg.

12^h 20': " 76—80 " "

12^h 27': Blutdruck 70 mm Hg.

12^h 35': " 60 " "

Die Sektion des getöteten Tieres ergibt fettige Degeneration der Leber, des Herzens und der beiden Nieren.

Zusammenfassung.

I. Es gelingt, durch die intravenöse Injektion gesättigter wässriger Kampferlösung die typisch giftige Wirkung des Kampfers auf das Zentralnervensystem in Gestalt von klonischen Krämpfen hervorzurufen. Es zeigt sich hierbei, dass diese Art der Einverleibung die subkutane Injektion des Kampferöls sowohl wie die Einführung des Kampfers per os in Emulsion an Wirksamkeit weit übertrifft; auch bedarf es einer bedeutend geringeren Menge Kampfers; die Wirkung tritt sofort ein und stumpft sich nach wiederholten Injektionen ungleich weniger ab.

Bei Mäusen werden durch die subkutane Injektion von 1 ccm der Lösung klonische und Laufkrämpfe ausgelöst, die sich meist 5—6 Minuten nach der Einspritzung einstellen.

II. Es gelingt, durch die Injektion der gesättigten wässrigen Kampferlösung die erregende Wirkung des Kampfers auf die Grosshirnrinde an narkotisierten Tieren hervorzurufen. Je nach der Wahl des Narkotikums und der Art der Injektion ist sie mehr oder weniger intensiv zu erreichen; bei weitem am ausgesprochensten zeigt sie sich an mit Medinal narkotisierten Tieren.

III. Sehr deutlich ist die Wirkung auf das Atemzentrum. Sie zeigt sich bereits am nichtvorbehandelten Tiere; ganz besonders aber macht sie sich nach vorheriger Lähmung des Atemzentrums durch Morphin geltend. Gegenüber der subkutanen Injektion des Kampferöls sowohl wie der intramuskulären Applikation des Kampferwassers ist bei der intravenösen Injektion der Lösung die Wirkung am stärksten.

IV. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern konnte eine Blutdrucksteigerung bei chloralisierten Tieren nicht festgestellt werden.

V. Es gelingt, durch die intravenöse Injektion gesättigter wässriger Kampferlösung bei Tieren, deren Herz künstlich durch subkutane Phosphorölinjektion geschwächt worden war, eine deutliche Blutdrucksteigerung hervorzurufen.

Die hier beschriebenen Untersuchungen wurden im Wintersemester 1912/13 und im Sommersemester 1913 im Laboratorium des Bonner pharmakologischen Institutes auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. Leo ausgeführt. Ich gestatte mir, an dieser Stelle meinem verehrten Lehrer meinen verbindlichsten Dank auszusprechen für die Anregung und Förderung, die er mir während der ganzen Zeit, in der ich unter ihm arbeitete, hat angedeihen lassen.