

XIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

14.

Beiträge zur Pharmakologie des Camphers.

Von

Carl Wiedemann.

Es lässt sich annehmen, dass ein Stoff mit so hervorstechenden äusseren Eigenschaften, wie der Campher (Japancampher) in seinem Vaterlande schon in den frühesten Zeiten als Arzneimittel eine Rolle gespielt haben muss. Doch ist bis jetzt darüber noch wenig zu Tage gefördert worden. Auch hätte es nur ein rein culturhistorisches Interesse, die Literatur der Chinesen und Indier in dieser Richtung zu durchforschen. Die spätere Geschichte des Camphers, nachdem er im 6. Jahrhundert durch die Araber nach Europa gelangt war und um die Zeit von Aetius ¹⁾ bereits gegen verschiedene Leiden empfohlen wurde, hat auch lediglich in dieser Richtung ihre Bedeutung.

Erst im vorigen Jahrhundert sind die Wirkungen des Camphers, insbesondere auf den Menschen, theils durch directe Versuche, theils durch zufällig beobachtete Vergiftungen eingehender studirt und die Symptome, welche namentlich grosse Campherdosen hervorzurufen im Stande sind, festgestellt und erörtert worden. In diesem Jahrhundert ist in Betreff der allgemeinen Symptomatologie kaum etwas Neues hinzugefügt und ausser einer grossen Reihe von Campher-
vergiftungen, welche die früher gemachten Erfahrungen noch weiter bestätigen und füglich zum grössten Theil übergangen werden können, nur noch die Arbeit von Jörg ²⁾ und die Selbstversuche von Pur-

1) Aëtii tetrabiblos i. e. libri universales quator, per Jan. Coronarium latine conscripti. Basil. 1549. Serm. 12. pag. 343.

2) Mater. z. künft. Arzneim. Jena 1827. S. 230—73. (Vgl. Frank Magazin Bd. IV. S. 482.)

kinje¹⁾, Scudery²⁾ u. A. in der Literatur als beachtenswerth zu bezeichnen. Hieran schliessen sich zahlreiche Thierversuche.

Diese Experimente und Beobachtungen lieferten den directen Hinweis, dass es sich betreffs der wesentlichen Wirkungen des Camphers um eine Alteration verschiedener Functionen des Gehirnes und der Med. oblong. handele.

In Bezug auf die specielle Symptomatologie der Campherwirkung verweise ich auf die Arbeiten von Alexander³⁾, Jörg (l. c.), Trousseau und Pidoux⁴⁾, Wold. Hoffmann⁵⁾, Husemann⁶⁾. Die Resultate meiner Versuche stimmen in dieser Richtung im Wesentlichen mit den Beobachtungen genannter Autoren überein.

I. Wirkung des Camphers auf das Nervensystem.

Unter den Symptomen intensiver Campherwirkung am Säugethiere sind, alter Erfahrung gemäss, die Convulsionen in erster Linie zu nennen. Diese Convulsionen, welche man mit Recht als epileptiforme bezeichnen kann, indem sie die Characteristica epileptischer Zustände vortäuschen, sind durch zeitliche Intervalle, während welcher sich der Körper mehr oder weniger in Ruhe befindet, von einander getrennt. Die Frequenz solcher Anfälle hängt von der Grösse der Gabe ab und bei letalem Ausgange pflegt der Tod der Thiere auf der Höhe des Anfalles einzutreten.

Betreffs des specielleren Verhaltens dieser Convulsionen, wie sie sich an Säugethieren darstellen, verweise ich auf die Arbeit von Wold. Hoffmann (l. c.), indem meine Beobachtungen mit den Resultaten seiner Versuche vollständig übereinstimmen.

Das ganze Bild der Convulsionen, insbesondere ihre Rhythmik, lässt es von vornherein als wahrscheinlich erscheinen, dass der Campher die Med. oblong. resp. das in derselben gelegene Krampfcentrum in Erregung versetzt und dadurch zur directen Veranlassung der Krampfstände wird. Dass das Rückenmark sich dabei direct nicht bethelligt, ergibt sich aus folgendem, von mir wiederholt an Kaninchen angestellten Experiment: es bleiben nach Trennung der

1) N. Bresl. Sammlung aus dem Gebiete der Heilkunde. 1829. Bd. I. S. 428 ff.

2) Annali univ. di Med. XXXVI. pag. 106. Ging. 1829. (Vgl. Büchner's Repertorium S. 103 ff. 1830.)

3) Med. Vers. u. Erfahr. Leipzig 1773. S. 96. (Uebersetzung.)

4) Traité de Therap. et de Mat. med. Tom. II. p. 211 sqq. 1847.

5) Beiträge zur Kenntniss der physiol. Wirkung der Carbolsäure und des Camphers. Dissert. Dorpat 1866. (Vgl. Pharm. Jahreshb. 1867. S. 491.)

6) Handbuch der gesammten Arzneimittellehre. Berlin 1874. Bd. I. S. 964.

Med. oblong. vom Rückenmark und Einleitung der künstlichen Respiration, trotz einer Gabe von 5 Grm. Campher die Convulsionen aus. — Es galt ferner die Frage zu erörtern, wie weit die Med. oblong. durch den Campher eine directe Erregung erfährt, oder wie weit die Möglichkeit vorliegt, dass von anderen Bahnen her auf reflectorischem Wege Reize derselben zugeführt werden. — Indessen stellen sich der Erledigung dieser Frage auf experimentellem Wege unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen.

Eine besondere Beachtung verdient die sowohl an Menschen, wie an Thieren von mehreren Autoren ¹⁾ beobachtete Alteration der psychischen Functionen, wie Ideenflucht, Irrereden, Hallucinationen diverser Art, ferner die verschiedensten subjectiven Empfindungen, wie Ameisenkriechen, Schwindel, endlich die Erscheinung unzweckmässiger Bewegungen. Bei der Verwerthung dieser Symptome für die Kenntniss der durch den Campher hervorgerufenen Krankheitserscheinungen werden wir zunächst an cerebrale Reizzustände zu denken haben, welche das mannigfaltige Bild einer entwickelten psychischen Alteration zur Erscheinung kommen lassen.

Damit scheint, abgesehen von der Veränderung specieller Centren in der Med. oblong., auf die wir später zurückkommen werden, die Wirkung des Camphers auf das Nervensystem der Säugethiere abgeschlossen zu sein. Meist tritt nach Darreichung grösster Gaben und den in deren Folge eintretenden intensiven epileptiformen Anfällen, wenigstens bei Hunden, auf welche sich im Wesentlichen die von mir gemachten Erfahrungen beziehen, in kurzer Zeit völlige Erholung ein. Der Tod scheint von einer nachfolgenden Lähmung der anfänglich gereizten Theile abzuhängen. Wie weit dabei eine directe Einwirkung des Camphers auf das Respirationscentrum stattgefunden, lässt sich wegen der Convulsionen nicht mit Sicherheit entscheiden. — Besondere Versuche zur Klärung dieser Frage wurden von mir nicht unternommen.

Anders als bei Säugethieren gestaltet sich die Campherwirkung an **Fröschen**.

Die Convulsionen, welche grosse Camphergaben bei Säugethieren stets hervorrufen, bleiben an Winterfröschen vollständig aus. Setzt man nämlich einen Winterfrosch unter eine Glocke, an deren Wänden Campher durch Verdunsten einer ätherischen Lösung in feinvertheiltem Zustande zurückgeblieben ist, so beobachtet man zunächst eine grosse Unruhe der Versuchsthiere, allmählich werden

1) Wold. Hoffmann, Alexander l. c.

dann die willkürlichen Bewegungen immer träger und langsamer, sie erscheinen gleichsam ungeschickter; der Frosch fällt häufig beim Hinaufspringen an der Glocke, anstatt auf die Beine, auf den Rücken, es macht ihm grosse Schwierigkeiten sich wieder umzudrehen, — endlich tritt allgemeine Paralyse ein. Bei Sommerfröschen gestaltet sich das Bild ganz ähnlich, nur mit dem Unterschiede, dass man bei ihnen Anklänge an Convulsionen wahrzunehmen im Stande ist. Reizt man nämlich einen der Campherwirkung ausgesetzten Sommerfrosch kurz vor Eintritt allgemeiner Lähmung mechanisch an Kopf oder Rücken, so stellt sich in kürzester Zeit eine krampfartige Streckung, vorherrschend der hinteren Extremitäten ein, ähnlich wie sie kurz vor Ausbruch von Convulsionen bei Application anderer Krampfgifte aufzutreten pflegt. Zum Ausbruche allgemeiner Convulsionen kommt es jedoch nicht.

Ein besonderes charakteristisches Verhalten zeigen die Reflexbewegungen der Frösche nach Camphergebrauch. Setzt man einen unter der Campherglocke befindlichen Frosch einer mechanischen Irritation aus, so treten mit grösster Regelmässigkeit, erst nach dem Verstreichen einiger Zeit Reflexbewegungen ein, die ausnahmslos eine bedeutende Intensität zeigen. Ja die Reflexe werden selbst zu einer Zeit, wo die willkürlichen Bewegungen nur noch sehr langsam von statten gehen, mit grosser Energie ausgelöst. Erst sehr spät, wenn die Lähmungserscheinungen bedeutend überwiegen, hören auch die Reflexbewegungen auf.

Das hervorragendste Symptom der stärkeren Campherwirkung an Fröschen ist somit die allgemeine Paralyse und es fragt sich nur, wodurch dieselbe bedingt und wie weit sie mit dem Ausbleiben der Krämpfe an Fröschen in Zusammenhang zu bringen ist?

Um dieses festzustellen, unternahm ich folgende Versuche. Ein Frosch wurde so lange unter der Campherglocke gehalten, bis vollständige Paralyse eingetreten war. Nach Herausnahme reagirte das Thier weder auf mechanische, noch auf chemische Reize, dagegen zeigte es gegen den elektrischen Strom folgendes Verhalten. Setzte ich die beiden Elektroden an die Gegend der Med. oblong., so erfolgten nur schwache Bewegungen der vorderen Extremitäten, bei Application derselben an tiefere Regionen der Med. spinal. zeigten sich nur schwache Zuckungen an den Hinterbeinen. Nach wiederholter Application des Stromes hörte nicht selten jede Reaction von Seiten des Thieres auf.

Diese Erscheinung bedurfte nun einer weiteren Klärung. Zu diesem Behufe wurde folgender Versuch von mir zu wiederholten

Malen angestellt: ich legte den Nerv. ischiad. eines vollständig unter der Campherglocke paralyisirten Frosches frei und verwandte zunächst schwache, sodann stärkere elektrische Ströme zu seiner Reizung. Es hatte dieses Verfahren zuerst nur einige schwache Zuckungen der Muskelfasern zur Folge. Brachte ich dagegen den Strom direct mit dem Muskel in Contact, so erfolgten selbst auf schwache Ströme deutliche Contractionen. Dieses Verhalten der nervösen und muskulösen Elemente nach eingetretener Campherwirkung bietet uns ein vollständiges Analogon zu der Curarewirkung. Auch für den Campher konnte ich durch eben genannten Versuch eine specifisch lähmende Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven constatiren, während die Muskelfasern ihre Contractionsfähigkeit vollständig bewahrt zu haben schienen.

Mit dieser Thatsache schien das causale Moment für das Ausbleiben der Krämpfe auf den ersten Blick gegeben zu sein. Um aber weitere Anhaltspunkte für die Entscheidung dieser Frage zu gewinnen, erwuchs zunächst die Aufgabe, das Verhalten des Rückenmarks einer eingehenden Prüfung zu unterziehen.

Diesem Zwecke schien mir die folgende bekannte Anordnung des Experimentes am besten zu entsprechen. Nachdem ich den Nerv. ischiad. eines auf das Brett gespannten Frosches sorgfältigst freigelegt, trennte ich die entsprechende hintere Extremität vom Rumpfe in der Weise, dass sie nur durch den präparirten Nerv. ischiad. mit dem letzteren in Verbindung blieb. Darauf wurde der Frosch unter die Campherglocke gebracht und zwar so, dass die abgetrennte Extremität ausserhalb der Glocke liegen blieb. Um aber das abgetrennte Glied vor der eventuellen Einwirkung von Campherdämpfen zu schützen und um den Nerv lebensfähig zu erhalten, wurden beide mit reichlichen Lagen feuchten Fliespapieres umgeben. Nach Verlauf von einer Stunde war der Frosch in den meisten Fällen vollständig gelähmt. Zunächst wurde nun der Nerv. ischiad. des abgetrennten Beines auf seine Reizbarkeit geprüft. Es zeigte sich ausnahmslos, dass letztere vollständig erhalten war, da selbst ganz schwache Ströme Zuckungen auszulösen im Stande waren. Ein Vergleich mit dem nachträglich freigelegten Nerv. ischiad. der anderen Seite ergab den fast vollständigen Verlust seiner Reizbarkeit, indem er nur anfangs einige wenige Male auf den elektrischen Reiz reagierte, während später selbst bei starken Strömen jede Muskelcontraction ausblieb. Setzte man nun beide Elektroden an das Rückenmark, so blieb, trotz starker Ströme, die in oben angege-

bener Weise abgetrennte, nur mittelst des Nerv. ischiad. mit dem Körper in Verband stehende Extremität vollständig in Ruhe.

Dieses Verhalten des Beines, welches vor der Camphereinwirkung verschont blieb, berechtigt zu dem Schlusse, dass die Längsleitung im Rückenmark durch den Campher geschädigt oder unterbrochen werde. Es war ja die Integrität der motorischen Nerven und der Muskeln der abgetrennten Extremität vollständig erhalten und dennoch zeigte dieselbe nach heftiger Reizung des Rückenmarks mittelst der Elektroden nicht die geringste Contraction.

Die nächste Frage musste sodann das Verhalten der Querleitung nach eingetretener Campherwirkung sein. Zu dieser Reihe von Versuchen benutzte ich gleichfalls in der oben angegebenen Weise behandelte Versuchsthiere. Es wurde das mit dem Körper noch im Zusammenhang stehende Bein sowohl auf elektrischem, wie auch auf chemischem und mechanischem Wege gereizt. In Voraussetzung, dass die Querleitung des Rückenmarks nicht unterbrochen, musste mit Bestimmtheit nach der intensiven Reizung der mit dem Rumpf in Zusammenhang stehenden Extremität, eine ausgiebige Reflexbewegung des ausserhalb der Campherglocke befindlichen, bis auf den Nerv. ischiad. abgetrennten Gliedes erwartet werden. — Indessen blieb auch jetzt jede Reaction des der Camphereinwirkung entzogenen Beines nach Anwendung der stärksten Reize aus. Nach dem Eintritt der völligen Lähmung des Frosches ist also auch die Querleitung im Rückenmark aufgehoben.

Diese frühzeitig eintretende Lähmung des Rückenmarks und der Endigungen der motorischen Nerven an Fröschen gibt eine genügende Erklärung ab für das Ausbleiben der Convulsionen, die nur an Sommerfröschen in ganz rudimentärer Form zur Beobachtung kommen. Man kann annehmen, dass die Rückenmarksfunctionen, namentlich auch das Leistungsvermögen gelähmt werden, bevor der Campher seine volle Wirkung auf das verlängerte Mark entfaltet hat, während bei Säugethieren das letztere in erster Reihe afficirt wird. Zu einer Rückenmarkslähmung kommt es bei diesen auch bei der stärksten Campherwirkung nicht. Einerseits gehen die Thiere an den Folgen der Convulsionen zu Grunde, bevor eine Wirkung auf das Rückenmark zur Wahrnehmung kommt, und andererseits erfährt der Campher, wie später angegeben werden soll, im Organismus rasch eine Umwandlung in ein unwirksames Product, so dass es zuweilen selbst schwer ist, an Hunden bei der Application des Camphers in den Magen Convulsionen hervorzurufen.

Bei Fröschen dagegen gehen von der Haut aus leicht die zur Entfaltung der vollen Wirkungen erforderlichen Camphermengen in den Körper über.

II. Wirkung des Camphers auf die Kreislaufsorgane.

Legt man einem **Frosch** das Herz bloss und injicirt ihm eine Campheremulsion in einen Lymphsack, so tritt schon in kurzer Zeit eine deutliche Verlangsamung der Herzschläge ein, während das Herz scheinbar kräftigere Contractionen ausführt und bei jeder Diastole sich strotzend mit Blut füllt. Diese Beobachtung ist schon im Jahre 1870 von Heubner¹⁾ gemacht und neuerdings von Harnack und Witkowsky²⁾ bestätigt worden. Auch haben es Letztere durch ihre Untersuchungen sehr wahrscheinlich gemacht, dass der Campher den Herzmuskel direct in Erregung versetzt, da weder Muscarin, noch Vagus- oder Sinusreizung einen Herzstillstand hervorzubringen im Stande sind, während wohl eine Verlangsamung der Herzschläge dadurch zu Wege gebracht werden kann.

Wenn nun der Campher als directer Reiz auf den Herzmuskel wirken soll, so musste, ähnlich wie es Harnack und Witkowsky für das Physostigmin dargethan haben, der durch Muscarin hervorgerufene und durch Campher aufgehobene Herzstillstand, sich in kurzer Zeit wieder einstellen, wenn man auf den Herzmuskel eines der vielen muskellähmenden Gifte einwirken lässt. Andererseits aber musste der wieder eingetretene Herzstillstand durch Atropin vollständig aufgehoben werden. Eine Reihe nach dieser Anordnung von mir angestellter Versuche, wobei als muskellähmendes Gift das weinsaure Kupferoxyd-Natron angewandt wurde, ergaben das erwartete Resultat und bestätigten den von Harnack und Witkowsky gemachten Schluss, dass der Campher als directes Reizmittel auf den Herzmuskel wirke.

Vielfache manometrische Versuche, die ich an **Säugethieren** angestellt, zeigten mir die energische Wirkung des Camphers auf die Circulation, indem ich nach grösseren Gaben zugleich mit dem Auftreten von Krämpfen auch eine bedeutende Blutdrucksteigerung constatiren konnte. Die Drucksteigerung, welche theils durch die krampfhaftige Contraction aller Skelettmuskeln, theils durch Sistirung der Respiration während der Convulsionen bedingt wird, liess sich an curarisirten Thieren unter Anwendung der künstlichen

1) Arch. f. Heilkunde. 1870. Bd. XI. S. 334.

2) Dieses Archiv. 1876. Bd. V. Heft 6. S. 427. ff.

Respiration ausschliessen. Es blieb auch bei dieser Versuchsreihe die Blutdrucksteigerung bestehen und zwar zeigte dabei die Curve genau dieselben äusseren Eigenthümlichkeiten, wie die an nicht-curarisirten Thieren, d. h. es stieg der bis dahin unveränderte Blutdruck plötzlich auf eine bedeutende Höhe, um, nachdem er langsam abgefallen, auf der früheren Höhe zu verweilen, bis nach verschieden langer Zeit eine ähnliche Blutdrucksteigerung sich wiederholte.

Diese in unregelmässigen Intervallen wiederkehrende Blutdrucksteigerung hat mit den sog. Traube-Haering'schen Bluteurven nichts gemein, indem für die letzteren das regelmässige rhythmische wellenförmige Steigen und Fallen charakteristisch ist, während bei den Camphercurven die Erhebungen in unregelmässigen Perioden der normalen Druckcurve gleichsam aufgesetzt werden.

In der bisherigen Literatur über den Campher findet sich nur bei Heubner (l. c.) eine kurze Angabe über manometrische Versuche, die er an Warmblütern angestellt. Die negativen Resultate, welche er dabei erhalten, sind durch die kleinen Gaben, mit denen er operirte, zu erklären. Er gebrauchte zu den Injectionen Campher in wässriger Lösung (1:1000). Nur einmal injicirte er auch grössere Mengen, 0,03—0,3 Campher in die Venen, doch waren gerade dieses Mal, nach seiner Angabe, noch Campherpartikelchen im Wasser suspendirt, so dass auch dieser Versuch nicht recht verwerthet werden kann.

Eine Versuchsreihe, welche ich, zum Zwecke der Entscheidung der in Rede stehenden Frage über das Verhalten des Blutdruckes, an curarisirten Thieren ausführte, theile ich in Folgendem mit:

I. Versuch. Mittलगrosse Katze. Es wird die Tracheotomie gemacht, die rechte Carotis freigelegt und eine Canüle in dieselbe eingebunden. Die linke Vena jugul. wird ebenfalls freigelegt und in dieselbe Curare injicirt. Es wird die künstliche Respiration eingeleitet. — Der Oesophagus wird herauspräparirt und eine Schlundsonde in demselben eingebunden.

Zeit.	Mitteldruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
Vor d. Campherinjection:			
0 Minuten 10 Sekunden	142	34	
0 " 20 " 1)	134 ¹ / ₂	28 ¹ / ₂	
0 " 30 " 1)	—	—	1) Die Respiration wird unterbrochen.
1 " 40 " 2)	194	35	2) Das Maximum der Blutdrucksteigerung während der Respirationsunterbrechung. Es wird jetzt künstliche Respiration wieder eingeleitet.

Zeit.	Mitteldruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
6 Minuten 50 Sekunden	126 $\frac{1}{2}$	34	
7 " 0 "	125	34 $\frac{1}{2}$	
7 " 10 "	126 $\frac{1}{2}$	34 $\frac{1}{2}$	
7 " 20 " ³⁾	126	34 $\frac{1}{2}$	3) Beginn der Campherinjection 1,5 Grm. Campher als Emulsion.
7 " 30 "	127	35	
7 " 40 " ⁴⁾	127	36	4) Die Campherinjection vollendet.
11 " 50 "	128	35 $\frac{1}{2}$	
14 " 0 "	134	36	
17 " 10 "	132	35 $\frac{1}{2}$	
20 " 20 "	130	36 $\frac{1}{2}$	
24 " 0 "	128	35	
37 " 10 "	122	27 $\frac{1}{2}$	
38 " 20 "	120	28	
40 " 30 "	111	28	
41 " 10 "	120	29	
41 " 20 " ⁵⁾	172	31	5) Maximum der Blutdrucksteigerung.
41 " 30 "	138	30	
41 " 40 "	143	30	
41 " 50 "	127 $\frac{1}{2}$	30	
42 " 0 "	117	29	

In den nächsten 45 Minuten wiederholten sich gleiche Blutdrucksteigerungen noch 7 mal, doch fallen die einzelnen Erhöhungen entsprechend dem allmählichen Sinken des mittleren Blutdruckes nicht mehr so hoch aus, wie im Anfange des Versuches.

Um 6 h. 3 m. wurde derselbe Versuch, nachdem die beiden Vagi durchschnitten, fortgesetzt.

Zeit.	Mitteldruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
0 Minuten 10 Sekunden	102	24	
2 " 50 "	98 $\frac{1}{2}$	23	
7 " 30 "	80	20 $\frac{1}{2}$	Die periodische Blutdrucksteigerung bleibt hier aus.
10 " 40 "	67 $\frac{1}{2}$	19	
13 " 50 "	74	21	
17 " 30 "	46	18 $\frac{1}{2}$	
22 " 40 "	38	16	

II. Versuch. Mittलगrosse Katze. Es wird ebenso wie bei dem vorhergehenden Versuche verfahren.

Zeit.	Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
Vor d. Campherinjection:			
0 Minuten 10 Sekunden	132	36	
0 " 30 "	135	36	
4 " 40 " ¹⁾	135	36	1) Es wird die Respiration unterbrochen.

Zeit.	Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
4 Minuten 50 Sekunden	143	35	
7 " 10 " ²⁾	230	30	2) Das Maximum der Blutdrucksteigerung während der Respirationsunterbrechung. Es wird wieder die künstliche Respiration eingeleitet.
18 " 50 "	114 ¹ / ₂	38	
21 " 30 " ³⁾	78 ¹ / ₂	38	3) Es werden 2 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
33 " 40 "	89 ¹ / ₂	33	
34 " 50 "	105	33	
35 " 30 "	119 ¹ / ₂	32	
35 " 40 "	132	33	
35 " 50 "	129	33	
36 " 0 "	126	32 ¹ / ₂	
37 " 20 "	123 ¹ / ₂	31	
39 " 0 "	94	30	
41 " 50 "	91	29 ¹ / ₂	
43 " 0 "	94 ¹ / ₂	28 ¹ / ₂	
49 " 40 "	91	27 ¹ / ₂	
54 " 20 "	110	29	
54 " 30 " ⁴⁾	150	30	4) Maximum der Blutdrucksteigerung.
54 " 40 "	140	30	
56 " 20 "	129 ¹ / ₂	30	
57 " 0 "	116	28	
57 " 40 "	95 ¹ / ₂	27	
59 " 50 "	98	27 ¹ / ₂	
60 " 30 "	—	—	
60 " 40 " ⁵⁾	181	32	5) Maximum einer zweiten Blutdrucksteigerung.
60 " 50 "	174	32 ¹ / ₂	
61 " 20 "	165	31 ¹ / ₂	
61 " 30 "	—	—	
61 " 40 "	156	32	
62 " 0 "	129	31	
63 " 40 "	117	28 ¹ / ₂	
65 " 50 "	109	29 ¹ / ₂	
74 " 0 "	101	29	
82 " 10 "	94	28	

Der Versuch wurde hier abgebrochen.

III. Versuch. Grosse Katze. Dasselbe Verfahren wie in den vorhergehenden Versuchen.

Zeit.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
0 Minuten 10 Sekunden	150	31 ¹ / ₂	
2 " 20 " ¹⁾	140	32	1) Es werden dem Versuchsthier 2 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
6 " 30 "	138	30	
15 " 40 "	131	33	
16 " 50 "	132	38 ¹ / ₂	

Zeit.				Mittlerer Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
19	Minuten	0	Secunden ²⁾	174	38 $\frac{1}{2}$	2) Maximum der Blutdrucksteigerung.
19	"	10	"	150	38	
24	"	20	" ³⁾	128	31 $\frac{1}{3}$	3) Es werden noch 2 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
30	"	30	"	142 $\frac{1}{2}$	36 $\frac{1}{2}$	
34	"	40	"	159	35	
34	"	50	"	—	—	
35	"	0	"	—	—	
35	"	10	"	146	34	
37	"	20	"	138	28 $\frac{1}{2}$	
40	"	30	" ⁴⁾	167	—	4) Maximum einer zweiten Blutdrucksteigerung.
40	"	40	"	159	—	
40	"	50	"	155	— ⁵⁾	5) Tetanusartiger Zustand des vasomotorischen Centrums. Puls unzählbar.
41	"	0	"	160	—	
41	"	10	"	163	—	
46	"	20	" ⁶⁾	—	—	6) Beide Vagi durchschnitten.
54	"	30	"	170	37 $\frac{1}{2}$	
58	"	0	"	159	36	
63	"	10	"	150	36	
67	"	20	"	141	36	

Hier gab ich den Versuch auf.

In den mitgetheilten Versuchen tritt ausnahmslos auch bei völliger Ausschliessung allgemeiner krampfhafter Zustände eine bedeutende Blutdrucksteigerung ein, die indessen gegen jene zurücksteht, welche bei völliger Unterbrechung der Respiration erhalten wurde (Versuch I und II). Es fragt sich nun, was die eigentliche Ursache dieser periodischen Blutdrucksteigerung ist? Sollen wir dieselbe auf eine verstärkte Herzthätigkeit durch directe Reizung des Herzmuskels beziehen, oder übt vielleicht der Campher, ähnlich wie auf das Krampfcentrum auch auf das vasomotorische Nervencentrum einen Reiz aus, so dass es sich um einen, den allgemeinen Convulsionen entsprechenden Krampf der Gefässe handeln würde. Um dieses zu entscheiden, experimentirte ich an Kaninchen, denen ich die Med. oblong. vom Rückenmark abtrennte. Bei diesen Versuchen stellte sich keine Steigerung, sondern eine continuirliche langsame Abnahme des Blutdrucks heraus, wie sie nach Rückenmarksdurchschneidung vorzukommen pflegt, und zwar fiel derselbe nach der Campherinjection (5 Grm.) bei dem einen Kaninchen im Laufe von ca. 40 Minuten von 49 Mm. Hg auf 25 Mm. Hg und ebenso bei dem anderen Kaninchen in ca. 25 Minuten von 123 Mm. Hg auf 7 $\frac{1}{2}$ Mm. Hg. Zieht man ferner in Betracht, dass an curarisirten Kaninchen, übereinstimmend mit dem Befunde an den Katzen, periodische Blutdrucksteigerungen nach grösseren Camphergaben ein-

zutreten pflegen, welches Verhalten ich in mehreren Versuchen constatiren konnte, so ist durch das Experiment mittelst Rückenmarksdurchschneidung die Abhängigkeit der Blutdrucksteigerung von einer Reizung des vasomotorischen Centrums durch den Campher erwiesen.

Aus diesen Versuchen nach Rückenmarksdurchschneidung geht ausserdem hervor, dass, falls im Rückenmarke Gefässnervencentra anzunehmen sind, diese durch den Campher nicht in Erregung versetzt werden. Ob das Absinken des Blutdrucks nach der Campher-injection in diesem Versuche bloss auf die Rückenmarksdurchschneidung zurückzuführen ist, oder ob entsprechend der allgemeinen lähmenden Wirkung des Camphers auf dieses Organ, wie es wenigstens an Fröschen (s. o.) nachgewiesen ist, auch diese Centren gelähmt werden, muss dahingestellt bleiben.

Eine solche Lähmung der Gefässnervencentra am Frosch lässt sich leicht beobachten. So konnte ich z. B. nach Injection einer Campheremulsion in den Lymphsack eines Frosches meist schon nach wenigen Minuten eine deutliche Erweiterung der Mesenterialgefässe unter dem Mikroskope feststellen. Ich maass die Breite der Gefässe mittelst eines Ocularmikrometers und konnte dabei die Beobachtung machen, dass dieselbe um die Hälfte und mehr zunahm. Eine der Lähmung vorausgehende directe Reizung der Gefässnervencentren ist am Frosch nicht sicher zu constatiren, da an diesen Thieren schon geringe Reize, welche die peripheren Theile treffen, genügen, um auf reflectorischem Wege eine Verengerung der kleinen Arterien zu erzeugen.

Bei Säugethieren sind die Campher Mengen, welche vom Magen aus gleichzeitig in das Blut gelangen offenbar zu geringe, um Lähmungserscheinungen am Gefässnervencentrum hervorzurufen. Dazu kommt namentlich an Hunden die erwähnte rasche Umwandlung des Camphers im Organismus, so dass im Laufe von 12 Stunden einem mittelgrossen Hunde 16—20 Grm. Campher ohne Andeutung einer Wirkung verfüttert werden konnten. Die an diesen Thieren gewonnenen Blutdruckcurven zeigen keine so deutliche Veränderung des Blutdrucks, als die von Katzen und Kaninchen. Ueberhaupt scheint der Campher individuell sehr verschieden zu wirken, denn nicht selten hatte ich Gelegenheit zu beobachten, wie einzelne Hunde schon nach verhältnissmässig kleinen Gaben (0,5 Grm.), die heftigsten Intoxicationerscheinungen, Convulsionen u. s. w. zeigten.

Eine Wirkung des Camphers auf das Herz liess sich an Säugethieren nicht nachweisen. Weder zeigte die Pulsfrequenz eine constante Veränderung, wie aus den oben mitgetheilten

Versuchen hervorgeht, noch konnte eine Reizung des Herzens (wie an Fröschen) constatirt werden. Diese hätte jedenfalls eine Blutdrucksteigerung in den Versuchen bei Rückenmarksdurchschneidung zur Folge haben müssen, während sie gerade in diesem Falle ausblieb.

Endlich möchte ich nicht unterlassen noch einer Thatsache, die in einer anderen Versuchsreihe gewonnen wurde und für welche ich fürs erste noch keine Erklärung zu geben im Stande bin, zu erwähnen. Es stellte sich nämlich heraus, dass, wenn man Katzen vor der Einverleibung von Campher beide Vagi durchschneidet, selbst bei grossen Camphergaben jede Blutdrucksteigerung ausbleibt.

Als Beleg für diese seltsame Thatsache, deren weitere Beobachtung von grösstem Interesse wäre, mögen folgende Curven dienen:

IV. Versuch. Mittलगrosse Katze. Dasselbe Verfahren wie in den oben genannten Versuchen, nur werden gleich nach Beginn des Experiments beide Vagi durchschnitten.

Zeit.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
Vor d. Campherinjection:			
0 Minuten 10 Sekunden	143	34 $\frac{1}{2}$	
3 „ 20 „ ¹⁾	156	34 $\frac{1}{2}$	1) Es wird die Respiration unterbrochen. Vorher werden beide Vagi durchschnitten.
6 „ 30 „ ²⁾	209 $\frac{1}{2}$	34	2) Das Maximum der Blutdrucksteigerung während der Respirationsunterbrechung.
9 „ 10 „ ³⁾	95 $\frac{1}{2}$	29 $\frac{1}{2}$	3) Apnoë. Das Minimum des Blutdrucks während der Apnoë.
14 „ 30 „ ⁴⁾	128 $\frac{1}{2}$	35	4) Mittlere Respiration wieder eingeführt.
19 „ 40 „ ⁵⁾	122	34	5) Es werden 1,7 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
30 „ 50 „	92	29	
33 „ 10 „	102	30 $\frac{1}{2}$	
36 „ 10 „	77 $\frac{1}{2}$	29	
39 „ 20 „	84	28 $\frac{1}{2}$	
41 „ 30 „	85 $\frac{1}{2}$	28 $\frac{1}{2}$	
45 „ 40 „	74	28	
51 „ 0 „	71	28	
56 „ 10 „	65	26	

Hier wird der Versuch aufgegeben.

V. Versuch. Mittलगrosse Katze. Dasselbe Verfahren wie bei dem vorigen Versuche. Es werden gleich bei Beginn des Experiments beide Vagi durchschnitten.

Zeit.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
Vor d. Campherinjection:			
0 Minuten 10 Sekunden	153	31	
3 " 30 "	163 ¹ / ₂	36	
3 " 40 "	—	—	
3 " 50 " ¹⁾	146	35	1) Es werden 2 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
7 " 10 "	132	35	
8 " 0 "	119	35 ¹ / ₂	
9 " 10 "	109	34 ¹ / ₂	
10 " 20 "	94	34	
11 " 30 "	84	33 ¹ / ₂	
12 " 30 "	75 ¹ / ₂	33	
13 " 40 "	92	33 ¹ / ₂	
15 " 20 "	115	33 ¹ / ₂	
16 " 30 "	118	33	
24 " 40 "	112	32	
26 " 30 "	119	32	
36 " 10 "	121 ¹ / ₂	31 ¹ / ₂	
39 " 20 "	103	31	
43 " 30 "	97	30 ¹ / ₂	
52 " 40 "	81	30 ¹ / ₂	
54 " 50 "	79	29 ¹ / ₂	

VI. Versuch. Grosse Katze. Dasselbe Verfahren wie bei Versuch IV.

Zeit.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
Vor d. Campherinjection:			
0 Minuten 10 Sekunden	158	—	
2 " 0 " ¹⁾	226	—	1) Es werden beide Vagi durchschnitten.
5 " 10 " ²⁾	199	34	2) Es werden 3 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
12 " 50 "	154	25	
14 " 0 "	163 ¹ / ₂	25	
18 " 10 "	157 ¹ / ₂	25	
19 " 50 "	137	24 ¹ / ₂	
21 " 0 "	134	24 ¹ / ₂	
23 " 40 "	119	23 ¹ / ₂	
27 " 50 "	106	23	
32 " 0 "	98	22	
41 " 10 "	96	22	
47 " 20 "	87	21	

Auch in den Versuchen I und III bleibt die periodische Blutdrucksteigerung nach der Vagusdurchschneidung aus. Dagegen findet nach derselben eine continuirliche Abnahme des mittleren Druckes statt, die auch in den übrigen Versuchen zu erkennen ist, wenn man von jenen periodischen Drucksteigerungen absieht.

III. Die Umwandlung des Camphers im Organismus.

Die leicht zu beobachtende Thatsache, dass man an mittelgrosse Hunde wochenlang 12—16, ja selbst 20 Grm. Campher im Laufe eines Tages verfüttern kann, ohne dass sich auch nur eine Spur von Camphergeruch weder im Harn, noch in den Fäces nachweisen lässt, sowie der Umstand, dass die nach grösseren Camphergaben auftretenden Vergiftungserscheinungen schon in wenigen Stunden vollständig zu verschwinden pflegen, lassen von vornherein nur die eine Annahme zu, dass der Campher im Organismus leicht umgewandelt werde und dass das gebildete Umwandlungsproduct im Harne zu suchen sei, da von einer dampfförmigen Ausscheidung solcher Campher Mengen oder der Derivate nicht die Rede sein kann.

Es war leicht zu constatiren, dass nach Campherfütterung im Harne eine Säure auftritt, die durch Bleiessig bei Gegenwart von Ammoniak ausgefällt werden kann. Die Mengen dieser im Harne auftretenden Säure entsprechen den zugeführten Camphergaben und es war daher nicht schwer, grössere Quantitäten derselben zu gewinnen. Jedoch bot die Reindarstellung und die weitere genauere Untersuchung dieses Productes so grosse Schwierigkeiten, dass ich nicht in der Lage war dieselben zu Ende zu führen.

Der Campher wurde den Hunden in geriebenem Zustande in reichliche Lagen von Fleisch und Fascien eingewickelt, verabreicht. Die meisten dieser Thiere verschlangen derartige Bissen ohne jeden Anstand in beliebiger Menge, wenn man sie ihnen vor der Fütterung reichte. Ich verfütterte in dieser Weise in vier Fällen je 60 Grm. Campher in 5 Tagen und zwar 3 mal täglich zu 4 Gramm, ohne dass die geringsten Vergiftungserscheinungen beobachtet werden konnten. In einem anderen Falle wurden einem mittelgrossen aber starken Hunde 200 Grm. Campher in täglichen Gaben von 20 Grm. verfüttert, auch hier blieb jede Wirkung aus.

Der während und einige Zeit nach der letzten Camphergabe entleerte Harn, welcher schwach sauer reagirte, wurde zunächst zur Entfernung der Schwefelsäure, Phosphorsäure u. dgl. so lange mit Bleiessig versetzt, bis dieser keine bedeutende Fällung mehr hervorbrachte. — Darauf wurde filtrirt, der Niederschlag auf dem Filter ausgewaschen und das Filtrat mit Bleiessig und Ammoniak vollständig ausgefällt. Der voluminöse, flockige, weisse Niederschlag, welchen das Campherderivat enthält, wird auf dem Filter sorgfältig ausgewaschen und hierauf in einer Schale in der Wärme mit einer Lösung von kohlensaurem Ammon digerirt, bis alles Blei in die kohlen saure Verbindung übergeführt ist. Das Filtrat, welches eine

dunkelgelbe Farbe hat und die gesuchte Säure als Ammoniumsalz enthält, wird mit einem Ueberschuss von Baryumhydroxyd versetzt und so lange auf dem Wasserbade erwärmt, bis alles Ammoniak entwichen ist. — Man erhält so eine Lösung dieser Baryumverbindung, welche auf dem Wasserbade concentrirt und mit einem Ueberschuss einer warm gesättigten Lösung von Baryumhydroxyd versetzt wird. Hierdurch wird die Säure als basische Baryumverbindung in Form einer weichen, bröcklichen Masse gefällt, welche nach dem völligen Erkalten auf einem Filter gesammelt und mit mässigen Mengen einer kalt gesättigten Baryumhydroxydlösung ausgewaschen wird. Nur ein Theil der neuen Säure wird in dieser Weise in Form der basischen Baryumverbindung gewonnen, während ein anderer in Lösung geht. Durch Concentriren der letzteren und Zusatz neuer Barytmengen lässt sich daraus eine weitere Quantität der basischen Verbindung darstellen. Da das Material indessen leicht zu beschaffen ist, so braucht man nicht ängstlich einen Verlust zu vermeiden.

Die ausgewaschene basische Baryumverbindung wird in ein Becherglas gebracht, mit Wasser angerührt und in die Masse so lange ein Strom von Kohlensäure eingeleitet, bis keine Bildung von kohlensaurem Ammonium mehr erfolgt. Es entsteht dabei eine Lösung der neutralen Baryumverbindung, welche nach dem Eindampfen als mehr oder weniger gelblich gefärbte, syrupartige Masse hinterbleibt und nach längerem Stehen allmählich eintrocknet ohne die geringste Neigung zum Krystallisiren zu zeigen. Sie ist in kaltem absolutem Alkohol ganz unlöslich, löst sich indessen ziemlich leicht in kochendem. Man verwendet dieses Verhalten zweckmässig zur weiteren Reinigung dieser Baryumverbindung, indem man sie in einem Glasballon mit absolutem Alkohol kocht, die Lösung mit gereinigter Thierkohle versetzt und kochend durch ein erwärmtes Filter in ein ebenfalls erwärmtes Becherglas filtrirt. Beim allmählichen Erkalten dieser Lösung, wobei sie vor dem Zutritt feuchter Luft geschützt werden muss, scheidet sich das Barytsalz in Form regelmässiger Kügelchen aus, welche auf einem Filter gesammelt, mit kaltem absolutem Alkohol gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet werden. Um den Zweck der Reinigung noch vollständiger zu erreichen, kann man alle Operationen, namentlich das Auflösen in kochendem Alkohol, mehrmals wiederholen. — Man erhält in dieser Weise nach dem Trocknen über Schwefelsäure eine lockere, farblose, fast kreideartige nicht zerfliessliche Masse. Findet das Trocknen an der Luft statt, so ist die Masse compact, leicht zerreiblich und meist ein wenig gelblich gefärbt.

Die aus der Baryumverbindung erhaltene freie Säure ist eine syrupartige, nicht krystallisirende Masse, welche leicht in Wasser und Alkohol, sehr wenig oder gar nicht in Aether löslich ist. — Dieses saure Campherderivat ist stickstoffhaltig, indem beim Erhitzen des Baryumsalzes mit Natronkalk reichliche Mengen von Stickstoff entweichen. Kocht man es in wässriger Lösung mit mässig verdünnter Schwefel- oder Salzsäure, so wird es, unter Entwicklung eines eigenthümlichen Geruches, in mehrere Bestandtheile gespalten.

Schüttelt man die Flüssigkeit nach dem Erkalten mit Aether, so nimmt dieser eine Substanz auf, welche nach dem Verdunsten des Aethers als weiche, undeutlich krystallinische, gegen Säuren und Alkalien indifferente stickstofffreie Masse zurückbleibt. Sie ist in heissem Wasser in nicht unbeträchtlichen Mengen löslich und krystallisirt beim Verdunsten dieser Lösung in dünnen, weichen Plättchen aus. Beim Erhitzen schmilzt sie und sublimirt ziemlich leicht. — In der wässrigen Flüssigkeit, welche nach der Entfernung der vorerwähnten Substanz zurückbleibt, ist ein Körper enthalten, welcher schon in der Kälte Kupferoxyd in alkalischer Lösung in der schönsten Weise reducirt. Auch Wismuthoxyd wird von dieser Flüssigkeit unter solchen Verhältnissen leicht reducirt. Ob man es aber mit Glykose zu thun hat, konnte ich vorläufig nicht mit Sicherheit entscheiden. Die Gährungsversuche fielen negativ aus, doch liess sich der Körper bei den von mir unternommenen Isolirungsversuchen von anderen namentlich stickstoffhaltigen Spaltungsproducten nicht trennen, welche letztere gährungswidrig gewirkt haben konnten. Sollte es sich herausstellen, dass dieses Spaltungsproduct dennoch Zucker ist, so würde die Umwandlung des Camphers im Organismus eine so complicirte und das Umwandlungsproduct als eine stickstoffhaltige Glykosidsäure zu betrachten sein, welche das wahrscheinlich durch Oxydation umgewandelte Campher-molecul enthält, aus dem dann beim Kochen mit Säuren jenes krystallisirbare, flüchtige Product hervorgeht.

Die elementare Zusammensetzung dieses eigenthümlichen Campherderivats zu ermitteln, gelang mir trotz der darauf verwendeten Mühe vorläufig nicht, da es nicht möglich war eine zur Analyse brauchbare Verbindung herzustellen. Das oben beschriebene Baryum-salz nahm selbst nach monatelangem Stehen über Schwefelsäure oder wochenlangem Trocknen bei 100 und mehr Grad kein ganz constantes Gewicht an. Ich bin daher gezwungen, mich auf die vorstehenden vorläufigen Mittheilungen über die Umwandlung des Camphers im Thierkörper zu beschränken. Doch werden die Untersuchungen darüber im pharmakologischen Institut zu Strassburg fortgesetzt und werden vielleicht über die Zusammensetzung und Bildung dieser Säure den erwünschten Aufschluss bringen.

Strassburg, Mai 1876.
