

XXVII.

Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts
zu Berlin.

Zur Pharmakologie der Kamphergruppe.

Von

Dr. med. **Herm. Hildebrandt.**

(Mit 10 Curven.)

Bei Untersuchungen¹⁾ über das Verhalten der Verbindungen der Kamphergruppe im Thierkörper bin ich mehrfach auf Verschiedenheiten in ihrer physiologischen Wirkung aufmerksam geworden, und ist auf diese bereits bei Besprechung der einzelnen Substanzen hingewiesen worden. Es erstrecken sich jedoch diese Angaben nur auf einen kleinen Theil der Elemente, aus welchen sich die physiologische Wirkung des Kamphers zusammensetzt.

Sämmtliche von mir untersuchten Verbindungen der Kampherreihe: Thujon, Fenchon, Menthon, Pulegon, Carvon, Citral, Sabinol zeigen am Frosche die dem Kampher zukommende curareartige Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven, und zwar zu einer Zeit, wo das Herz noch kräftig schlägt; hingegen lassen sie die Erregbarkeit der Skelettmusculatur nahezu intact. Diese Wirkung kommt den Substanzen zu unabhängig von ihrer chemischen Structur, Keton, Alkohol, Aldehyd. Ebenso zeigen diese Wirkung die durch das Fehlen des O charakterisirten Terpene $C_{10}H_{16}$.

Allgemeine Krämpfe beim Warmblüter von der für den Kampher typischen Art habe ich nur beim Thujon beobachtet, und zwar genügen von Thujon bereits erheblich kleinere Dosen als vom gemeinen Kampher. Etwas Aehnliches ist bisher nur beobachtet worden beim Bornylamin²⁾ $C_8H_{14} < \begin{matrix} CH_2 \\ CH.NH_2 \end{matrix}$ und Kampherol³⁾ dem im

1) Dieses Archiv. Bd. XLV. XLVI. 1901. 1902. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. XXXVI.

2) Al. Lewin, Dieses Archiv. XXVII. S. 235 (1890).

3) Pellacani, Ebenda. Bd. XVII. S. 373 (1883).

Organismus entstehenden Oxydationsproducte des Kamphers. Andere Kampherderivate, so auch der von Manasse dargestellte Oxykampher lassen diese Wirkung vermissen.

Bei Versuchen an Fröschen, welche die zu untersuchenden Substanzen unter einer Glocke einathmeten, deren Wandung mit der zur Untersuchung benutzten Substanz benetzt war, beobachtete ich anfänglich eine Erregung der Thiere, die sich in Unruhe, Umherspringen äusserte; bald werden die Bewegungen träge und es entwickelt sich ein vollständiger Lähmungszustand. Convulsionen treten nicht ein; fibrilläres Muskelzucken, wie es von Harnack und Witkowski¹⁾ beobachtet wurde, war nur bei Thujon, und zwar auch hier nur andeutungsweise vorhanden; Reizung der sensiblen Nerven rief keine Krämpfe hervor, wie sie Pellacani²⁾ bei Kampherol auftreten sah.

Bezüglich der Einwirkung auf die Circulationsorgane des Frosches habe ich nur beim Thujon eine dem Kampher ähnliche anregende Wirkung auf das Herz — wenn auch nur vorübergehend — beobachten können; später wird, wie auch bei den übrigen Körpern, die Systole schwach und unvollständig; schliesslich ist die systolische Bewegung kaum sichtbar. Mechanische Reizung ist ebenso wenig wie Atropin von Erfolg; Letzteres zeigt, dass keine Reizung der Hemmungsnerven vorliegt. Diese Beobachtungen veranlassten mich, die Substanzen hinsichtlich ihres Verhaltens zum Muskarinstillstand des Froschherzens zu untersuchen. Seit den Untersuchungen von Harnack und Witkowski³⁾ weiss man, dass Kampher zu den Substanzen gehört, welche den Muskarinstillstand des Froschherzens dadurch aufheben, dass sie einen Reiz ausüben durch Erregung der Muskelsubstanz bzw. des muscunomotorischen Centrums im Herzen. Die Versuche wurden mit einem von mir aus frisch gesammelten Fliegenpilzen nach den Angaben von Schmiedeberg und Koppe⁴⁾ hergestellten prompt wirkenden Muskarin ausgeführt, und zwar in der Weise, dass eine grössere Anzahl gleicher Frösche — gefensterter Herz — mit der gleichen Menge Muskarinlösung vergiftet wurden. Als nach wenigen Minuten der complete diastolische Herzstillstand eingetreten war, wurde eines der Thiere als Controle weiter beobachtet, die übrigen je unter eine mit den Eingangs genannten Substanzen beschickte Glocke gesetzt. Nur bei dem die Thujondämpfe einathmenden Frosche begannen all-

1) Dieses Archiv. V. S. 427 (1876.

2) l. c. S. 373.

3) l. c. S. 373.

4) Das Muskarin u. s. w. Leipzig 1869.

mählich die Pulsationen, ohne freilich die Zahl zu erreichen, welche bei gleicher Versuchsanordnung durch Kampher bewirkt wird (20 bis 30 pro Minute). Bei Thujon hatte nach Verlauf von 20 Minuten die Zahl der Pulse 5 pro Minute erreicht, um alsbald wieder abzunehmen. In allen übrigen Fällen hielt der Muskarinstillstand unverändert an. Als nach halbstündiger Beobachtung die Versuche abgebrochen wurden, zeigte es sich, dass der nur mit Muskarin vergiftete Frosch sich leicht aus der Rückenlage umdrehen konnte, während dies den übrigen wegen der durch die eingeathmeten Substanzen bewirkten Lähmung nicht gelang. Bei einer Wiederholung der Versuche mit Thujon und Fenchon erhielt ich das gleiche Resultat bezüglich der Wirkung auf den Muskarinstillstand und ermittelte ausserdem Folgendes: Nach Application von Atropin an dem mit Thujon vergifteten Thiere nahmen die Herzschläge an Zahl erheblich zu — in Folge Aufhebung der Muskarinwirkung. Bei dem mit Muskarin und Fenchon vergifteten Thiere bewirkte Kampher — hier erst nach 30 Minuten applicirt — keinerlei Pulsation; die Herzthätigkeit war durch Fenchon offenbar so geschädigt, dass der durch Kampher gesetzte Reiz nichts vermochte.

Auch Atropin brachte in diesem Stadium keine Pulsation mehr hervor. Aehnliches hat Pellacani beim Borneol beobachtet (l. c. S. 376).

Aus den mitgetheilten Versuchen geht hervor, dass Thujon zu der Gruppe in der Kampherreihe gehört, welche wie Kampher, Monobromkampher, Kampherol [Menthol] (Pellacani), Bornylamin, Amidokampher (A. Lewin) direct den Herzmuskel erregen, während Oxykampher¹⁾, Borneol (Pellacani) in ihrer Unwirksamkeit beim Muskarinstillstand den von mir mit negativem Resultate geprüften Substanzen sich anreihen.

Es ist beachtenswerth, dass die der ersterwähnten Gruppe zugehörigen Substanzen — mit Ausnahme des Menthols und des Amidokamphers — beim Warmblüter eine krampferregende Wirkung äussern. Ferner ist festgestellt, dass dieselben Substanzen, so weit sie bis jetzt untersucht sind, am Warmblüter eine erhebliche Blutdrucksteigerung hervorbringen; Wiedemann²⁾ zeigte für den Kampher, Peters³⁾ für den Monobromkampher, dass diese

1) Heinz u. Manasse, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 27.

2) Dieses Archiv. VI. S. 222 (1877).

3) Experiment. Beitr. z. Pharmacodynamik d. Monobromkampher. Inaug.-Diss. Dorpat 1880.

Steigerung auch bei curarisirten Thieren eintritt. Der Blutdruck zeigte in beiden Fällen periodisches Anschwellen und Abfallen ohne Regelmässigkeit. Dass diese Steigerung des Blutdrucks unabhängig ist von der krampferregenden Wirkung, geht auch daraus hervor, dass Menthol, welchem keine krampferregende Wirkung zukommt, wie der gemeine Kampher periodische Erhöhungen des Blutdruckes herbeiführt (Pellacani). Nach Al. Lewin¹⁾ bewirkt Amidokampher keine nennenswerthe Blutdrucksteigerung, wohl aber Bornylamin.

Auf Grund dieser Versuche hat man angenommen, dass die Blutdrucksteigerung bedingt sei durch die Erregung der vasomotorischen Centra des verlängerten Marks; hierfür schien ein Versuch Wiedemann's²⁾ zu sprechen, der bei Kaninchen, denen das Rückenmark von der Med. obl. abgetrennt war, nach Kampherinjection ein Absinken des Blutdrucks beobachtete. Bei Versuchen, die R. Maki³⁾ mittelst der William'schen Methode am Froschherzen anstellte, zeigte es sich, dass der Blutdruck binnen 3—6 Minuten nach der Einführung des Kamphers oder Kampherols unter grossen Pulsationen steigt und darauf wieder sinkt. Ferner fand er, dass Kampher auch bei chloralisirten Thieren, deren Gefässnervencentren gelähmt sind, den Blutdruck steigert, und nimmt auch beim Säugethiere eine directe Erregung des Herzens an.

Die durch Kampher bei chloralisirten Thieren von verschiedenen Autoren erzeugte Blutdrucksteigerung bleibt nicht hinter der bei normalen Thieren durch Kampher erzielten zurück.

Al. Lewin bestätigte, dass dem Kampher ausser der vasomotorischen auch beim Warmblüter eine directe Herzwirkung zukommt. Ausser der Blutdrucksteigerung veränderte der Kampher in seinen Versuchen⁴⁾ auch den Charakter der Pulscurve; die einzelnen Contractionszacken werden grösser und höher.

Im Folgenden seien einige Versuche mitgetheilt, die ich im Hinblick auf den heutigen Stand der Kampherfrage am Kaninchen mit zwei Kampherisomeren angestellt habe, dem Thujon und Fenchon, beide zu der Gruppe der Ketone gehörig, aber mit gänzlich verschiedener physiologischer Wirkung (vgl. oben).

1) l. c. S. 238.

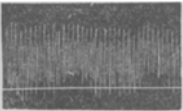
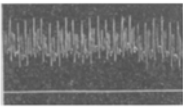
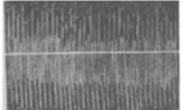
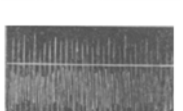


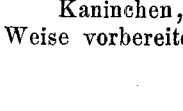

2) l. c. S. 226.

3) Ueber den Einfluss des Kampher, Coffein, Alkohol auf das Herz. Inaug.-Diss. 1884. Strassburg.

4) l. c. S. 231.



1. Versuch; Thujon.

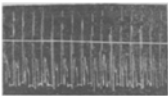
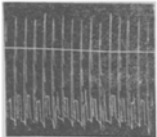
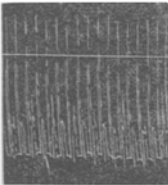
Kaninchen, 2400 g schwer, tief chloralisiert; in die Speiseröhre wird Magensonde eingebunden; linke Carotis mit dem Tonographen verbunden. Druckpulscurve wird auf die Nulllinie heruntergeschraubt.

	Zeit	Zahl der Pulse pro Minute	Höhe in mm	Blutdruck in mm Hg.	Bemerkungen
	12 h. 30 m.	80	4	110	—
	12 h. 33 m.	—	—	—	2 cem Thujon + 2 cem Oleum Oliv.
	12 h. 35 m.	45	4	150	—
	12 h. 40 m.	45	4	130	—
	12 h. 45 m.	70	7	90	—
	1 h. 15 m.	70	7	100	Vorübergehende Krämpfe.
	1 h. 55 m.	80	6	70	—
	2 h. 05 m.	110	3	30	Versuch abgebrochen.

2. Versuch; Fenchon.

Kaninchen, 2300 g schwer, tief chloralisiert, wird in geschilderter Weise vorbereitet:

	Zeit	Zahl der Pulse pro Minute	Höhe in mm	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
	10 h. 45 m.	80	3	100	—
	10 h. 50 m.	—	—	—	2 cem Fenchon + 2 cem Oleum Oliv.
	10 h. 55 m.	80	4	80	—

	Zeit	Zahl der Pulse pro Minute	Höhe in mm	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
	11 h. 05 m.	40	7	70	—
	11 h. 33 m.	40	8	40	—
	11 h. 48 m.	40	11	30	—
	11 h. 50 m.	—	—	—	1,0 g Kampher + 2 ccm Oleum Oliv.
	12 h. 0 m.	36	12	30	—
	12 h. 10 m.	36	17	20	Versuch abgebrochen.

Aus den Tabellen und den beigegeführten Curvenausschnitten geht hervor, dass die Wirkungsweise von Thujon und Fenchon auf das Warmblüterherz eine grundverschiedene ist. Thujon erzeugt eine etwa 10 Minuten anhaltende Steigerung des Blutdrucks, Fenchon nicht. Die Pulszahl wird von beiden Körpern zunächst vermindert, ihre Höhe gesteigert, auch während der Mitteldruck sinkt (Taf. II). Später jedoch nimmt bei Thujon die Pulszahl wieder zu, während die Höhe der Pulswellen abnimmt und gleichzeitig der Blutdruck sinkt. Im Falle des Fenchon beobachtet man ein beständiges Sinken des Blutdrucks, die Pulszahl bleibt klein; dagegen wird die Amplitude der Pulsationen fast umgekehrt proportional dem Absinken des Mitteldrucks zusehends grösser. Durch Kampherdarreichung (Taf. II) wird in diesem Zustande des Herzens bewirkt, dass bei ungeänderter niedriger Zahl die Höhe der Pulse beträchtlich zunimmt, ohne dass jedoch der sehr gesunkene mittlere Blutdruck ansteigt. Der Kampher wirkt also stimulierend auf den Herzmuskel, so dass die Systole kräftiger wird, ohne dass dadurch auch nur annähernd die Wirkung erzielt wird, welche Kampher an nicht bereits geschädigten Herzen ausübt. Kampher steigert also hier die „Anspruchsfähigkeit“ oder die Erregbarkeit des Herzens in derselben Weise, wie es unlängst Gottlieb¹⁾ am isolirten Herzkreislaufe des Kaninchens nachwies. Die Blutdruckversuche wurden in der speciell physiologischen Abtheilung des Institutes angestellt.

1) Verhandlungen des 19. Congresses für innere Medicin. 1901. S. 39.