

REVUE

ÜBER DEN INHALT DES „ÉRTESITŐ“

SITZUNGSBERICHTE

DER MEDIZINISCHEN SEKTION DES ERDÉLYI MÚZEUM EGYESÜLET
(ERDÉLYER MUSEUM-VEREIN)

XXXIII. Band.

1911.

I. Heft.

MITTEILUNG AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER KÖN.
UNG. UNIVERSITÄT IN KOLOZSVÁR.

Vorstand: Prof. J. LÓTE.

Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung der Atmung, durch eine Reihe von Alkaloiden und andere Substanzen.*

(Zweite Mitteilung).

Von Dr. BÉLA ISSEKUTZ, Assistent am Institut.

II. Einfluss des Morphins und seiner Derivate.

Der Verfasser prüfte mit der, in der ersten Mitteilung beschriebenen DRESER'schen Methodik die Beeinflussung der Atmung von Kaninchen durch subkutan oder intravenös verabreichtes Morphin, Codein, Dionin, Peronin und Heroin und vergleicht seine Befunde mit den einschlägigen Angaben von DRESER, HARNACK, SANTESSON, LEWADOWSKY, GUINARD, LEV, KAREWSKY, WINTERNITZ, STRUSBERG und IMPENS. Um eine Erklärung für den vielfachen Widerspruch der verschiedenen Angaben der Autoren zu finden, fasste der Verfasser alle diesbezüglichen Zahlen in Tabellen zusammen. Die Tabellen zeigen, dass eine Steigerung des Atemvolums, durch die genannten Mittel nur

* Nach einem Vortrage, gehalten am 28. Jan. 1911 in der mediz. Fachsitzung des Erdélyer Museum-Vereins. I. Mitteilung S. Bd 32 S. 131 des Értésitő (Vgl Revue S. 34.)

dann stattfand, wenn das vor dem Versuche festgestellte „normale“ Atemvolum des Tieres auffallend niedrig war.

Zum Zwecke des Vergleiches wurde der normale Mittelwert des Atemvolums aus den Zahlen von IMPENS („Les Analeptiques de la respiration“ = 30 Versuche, welche den Mittelwert 10·01 cc. ergaben; ferner Archiv internat. de Pharmacodynamie Bd. VI S. 162 u. 166, = 64 Versuche, welche den Mittelwert 9·6 cc ergaben) und aus den eigenen Bestimmungen des Verfassers (50 Versuche mit dem mittleren Resultate von 14·5 cc) berechnet. Der auffallende Unterschied im normalen Atemvolum der Kaninchen bei IMPENS und bei dem Verfasser kann vielleicht auf Unterschiede in der Art der Tiere zurückgeführt werden.

Die Resultate der verschiedenen Forscher scheinen insofern vom blossen Zufall abzuhängen, dass eine Steigerung des Atemvolums vorgetäuscht wird, wenn die Tiere vor der Verabreichung des Mittels oberflächlich atmeten; dagegen eine Abnahme, falls die Tiere vor dem Versuche tiefer als normal atmeten. Nur in einem einzigen Falle von IMPENS erfuhr das Atemvolum, welches vor dem Versuche 14·3 cc. pro 1 kgrm. Körpergewicht betrug, durch Heroin eine weitere Steigerung. Diesem einzigen Falle gegenüber stehen sechs Versuche des Verfassers, in welchen bei hohem Anfangsvolum eine Abnahme des Atemvolums stattfand. Eine Zunahme konnte vom Verfasser nur in denjenigen Fällen beobachtet werden, in welchen das Anfangsvolum der Atmung unter 14·5 cc. (dem vom Verf. festgestellten Mittelwert) blieb.

Auch die Unterschiede bei der Auffassung über die Wirkung des Morphins und seiner Derivate auf die Arbeit der Atmung, führt der Verfasser auf einem Unterschied in der Feststellung der normalen Arbeit der Atmung zurück.

Während DRESER 40·2 gem. als die höchste Arbeitsleistung der Atmung seiner Kaninchen betrachtet, konnte der Verfasser bei seinen Tieren 102·4 gem. als mittleren Wert feststellen. Die Versuchstiere von DRESER atmeten also vor dem Versuche mit geringer Arbeitsleistung, daher die Steigerung dieses Wertes bei Heroinwirkung in seinen Versuchen.

Die Tabellen zeigen ferner, dass die Frequenz der Atmung

mit der *Steigerung* der injizierten Menge abnimmt, das Volum aber eventuell beinahe bis zum ursprünglichen Wert, zunimmt, so dass das Produkt beider Faktoren stets mindestens 110—150 bleibt.

In einigen Versuchen wurde die Atmung der Versuchstiere durch Erwärmen der Atmosphäre auf 100°C., oberflächlich gemacht. In diesen Versuchen konnte nach Injektion von 1—2 centigrm. Morphin eine Zunahme des Atemvolums und der Arbeitsleistung, unter gleichzeitiger Abnahme der Frequenz der Atmung beobachtet werden. Die beobachteten Werte erreichten jedoch in keinem dieser Fälle das normale Atemvolum. Ein qualitativer Unterschied in der Wirkung des Morphins, Codeins, Dionins und Heroins besteht demnach bezüglich der Atmung nicht. Jedes dieser Körper bewirkt bei normal atmenden Kaninchen in gleicher Weise eine Abnahme des Volums und der Arbeit der Atmung, bei gleichzeitiger Steigerung der Frequenz der Atemzüge. Bei oberflächlich und schwach atmenden Tieren macht sich jedoch die Wirkung dieser Körper, gerade in der umgekehrten Richtung geltend.

III. Einfluss von Substanzen, welche auf die Muskeln der Bronchien einwirken.

Versuche mit Pilocarpin, Physostigmin und Veratrin zeigen, dass diese Substanzen eine krampfartige Zusammenziehung der Luftröhrenmuskulatur verursachen. Beim vergifteten Tiere tritt sehr bald schwere Dyspnoë auf, Kraft und Arbeitsleistung der Atmung werden auf das 3—4 fache des normalen Wertes gesteigert. Die Symptome der Vergiftung entsprechen auch im weiteren Verlaufe, der Verschliessung der Trachea. Wird der krampfhaften Kontraktion durch kräftiges Einblasen von Luft entgegengewirkt, werden dadurch die Bronchien wieder erweitert, und gewinnt das durch CO₂-Anhäufung gelähmte Atemzentrum, durch energische künstliche Atmung ihre Aktivität wieder, so atmet das Tier schon in $\frac{1}{2}$ Minute wieder normal. Die Frequenz, Arbeit und das Volum der Atmung bleiben jedoch noch über $\frac{1}{4}$ Stunde erhöht. Dieser Umstand ist ein kräftiger Beweis

dafür, dass die beobachteten Erstickungserscheinungen nicht durch die Lähmung des Atemzentrums verursacht werden. Ein weiterer Beweis dafür ist, dass der geschilderten Wirkung des Pilocarpins durch Atropininjektionen vorgebeugt werden kann. Durch die Versuche von BRODIE und DIXON ist es aber längst bekannt, dass das Atropin gerade die bronchialen Endigungen des Vagus lähmt.

a) *Pilocarpin*. In der ansehnlichen Litteratur über Pilocarpin finden sich nur wenige Angaben, über die Wirkung dieses Alkaloids auf die Atmung vor.

Über die Einzelheiten seiner diesbezüglichen Versuche berichtet der Verfasser folgendes:

Die intravenöse Injektion von 8–10 mgr. Pilocarpin verursacht stets Dyspnoë, Orthopnoë und Erstickung. Dieselbe Dose in derselben Weise eingeführt, hat dagegen nach Injektion von 10 mgr. Atropin gar keine Wirkung. Das Atemzentrum wird durch die intravenöse Injektion von 10 mgrm. Pilocarpin nicht gelähmt, die Kraft und Arbeitsleistung werden im Gegenteil anfangs erheblich gesteigert. Die Frequenz der Atmung nahm dann sehr bald, bis zum Aufhören ab, die Arbeitsleistung und Kraft bleiben jedoch bis zum letzten Augenblick erhöht. Durch rechtzeitige künstliche Atmung kann eine regelmässige Atmung eingeleitet werden. Die Wiederholung der Pilocarpininjektion hat kaum eine Wirkung: die einmal schon erweiterten Bronchien verengen sich nicht wieder. Eine dritte Injektion führt dann zum Aufhören der Atmung ohne Dyspnoë, infolge der Lähmung des Atemzentrums. In diesem Falle sind die Arbeit und die Kraft der Atmung schon von Anfang an geringer als normal, die künstliche Atmung hat keinen dauernden Erfolg, ebenso erfolglos erwies sich die Anwendung von Atropin. Die Atmung hört in kurzer Zeit völlig auf.

Subkutane Injektionen von Pilocarpin sind viel weniger wirksam, 2–3 mgrm. verursachen kaum eine Änderung der Atmung. Nach Injektion von 5–10 mgr. wird bei gleichzeitiger Steigerung der Frequenz, das Volum etwa um 20–40%, die Arbeitsleistung um etwa 50–90% gehoben.

Die subkutane Injektion von 100–200 mgrm. wirkt tödlich.

Die Atmung wird anfangs rasch und ausgiebig, ihr Volum nimmt jedoch sehr bald bei gleichbleibender Frequenz ab. Es treten Dyspnoë und Orthopnoë auf, es melden sich zuweilen Krampfanfälle mit rascher, ausgiebiger Atmung. Das Tier entleert von Zeit zu Zeit viel Schleim und atmet dann etwas leichter. Die Atmung wird allmählich schwächer, das Tier stirbt unter Erscheinungen der Lähmung der Vasomotorischen- und Atemzentren. Künstliche Atmung oder Atropin sind in solchen Fällen ohne Wirkung, da die Erstickung nicht durch die krampfartige Kontraktion der Luftröhrenmuskeln, sondern durch die Anhäufung von Schleim in den Bronchien herbeigeführt wird.

Die Wirkung des Pilocarpins auf die Atmung, ist also vielfach: a) Kleine Dosen reizen das Atemzentrum, grosse Dosen führen nach der Reizung zur Lähmung desselben. b) Intravenös injiziert ruft es eine krampfartige Kontraktion der Luftröhrenmuskeln hervor und verursacht dadurch Erstickung. c) Die Schleimabsonderung der Bronchien wird so hochgradig gesteigert, dass das Tier auch infolge dessen und des auftretenden Lungenödems ersticken kann.

b) *Physostigmin*. Die Versuche wurden mit MERCK's „Physostigminum salicylicum“ ausgeführt, dessen 0·57 mgrm. pro klgrm. Körpergewicht bei intravenöser Einführung, resp. 1·3 mgrm. bei subkutaner Einführung die Kaninchen, immer töteten. Schon 0·06 mgrm. (subkutan) führten eine wahrnehmbare Steigerung des Volumens und der Arbeitsleistung der Atmung herbei. Die Steigerung des Atemvolums erreicht nach Injektion von 0·12 grm. 22 – 44% des normalen Wertes, bei gleichzeitiger 5 – 8% betragender Abnahme der Frequenz. Die Energie der Atmung wird um 25 – 28%, die Arbeitsleistung beinahe um 100% gesteigert.

Der Luftaustausch wird nach subkutaner Injektion der tödlichen Dose (1·3 mgrm. pro klgrm.) Anfangs gesteigert, das Atemvolum nimmt jedoch sehr bald ab, das Tier wird schwer dyspnoisch, die Arbeitsleistung der Atmung steigert sich bis auf das 3 fache der normalen. Die Atmung hört schliesslich infolge der Kohlensäureanhäufung auf. Eine vorherige Atropininjektion beeinflusst den Verlauf der Vergiftung nicht.

Die intravenöse Injektion von 0·57 mgrm. (pro klgrm.)

bewirkt ein sofortiges Auftreten von Dyspnoë und Orthopnoë. Die Atmung hört schon in 2 Minuten auf, geht aber nach eine halbe Minute langer künstlicher Atmung, wieder mit grossem Volumen an. Die Erscheinung wiederholt sich bald, es folgen jedoch nachher die Symptome der Reizung des Atemzentrums. Durch neue Injektionen konnte die Erscheinung oft wiederholt werden.

Das Physostigmin reizt demnach Anfangs und in kleinen Dosen das Atemzentrum. Grössere Dosen bewirken nachher Erstickung durch die krampfartige Kontraktion der Luftröhrenmuskulatur, das Tier kann jedoch durch künstliche Atmung gerettet werden.

c) *Das Veratrin* übt auf die Atmung genau dieselbe Wirkung aus, wie das Physostigmin und das Pilocarpin, nur lässt sich der Krampf der Luftröhrenmuskulatur durch künstliche Atmung schwerer lösen, als bei den beiden anderen Vergiftungen, (am leichtesten bei Pilocarpinvergiftung).