

## XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

### Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kampfers.

II. Mitteilung: Die Wirkung am isolierten Froschherzen (mit einem Anhang: Über die Herzwirkung des Menthols).

Von

Dr. Georg Joachimoglu,

Assistent am Institut.

(Mit 9 Kurven.)

O. Heubner<sup>1)</sup> hat bekanntlich zum ersten Male die Herzwirkung des Kampfers experimentell studiert. Dieser Forscher fand, daß der Kampfer (es handelt sich natürlich um d-Kampfer), in ölicher Lösung auf das Froschherz in situ geträufelt, eine Verlangsamung der Herzschläge hervorruft. So nahm z. B. in einem Versuch, bei dem drei Tropfen des Kampferöls (ein Teil Kampfer + drei Teile Oleum Amygd.) auf das Herz gebracht wurden, die Pulszahl um 20 Schläge ab. Sie betrug vor der Vergiftung 44 Schläge in der Minute und 40 Minuten danach 24. Wurde der Kampfer in ölicher oder auch in wäßriger Lösung in die Bauchvene injiziert, so war nur bei größeren Dosen (1—10 mg) eine Verlangsamung zu beobachten. Bei kleineren Dosen (0,16—0,25 mg) wurde die Zahl der Herzschläge nicht beeinflusst oder es trat sogar eine Beschleunigung auf.

Weiter hat Heubner am isolierten Froschherzen in einer Versuchsanordnung, die der von Williams sehr ähnelt, das Flüssigkeitsvolumen gemessen, welches durch die Aorta in der Zeiteinheit gefördert wird, je nachdem das Herz mit reinem oder kampferhaltigem (1:1500) Kaninchenserum gespeist wurde. Es zeigte sich, daß unter dem Einfluß des Kampfers die durch das Herz geförderte Flüssig-

1) O. Heubner, Über die Wirkung des Kampfers auf die Leistung des Froschherzens. Archiv der Heilkunde, 11. Jahrg., S. 334 (1870).

keitsmenge zunimmt. Damit war nachgewiesen, daß der Kampfer die Herzleistung des normalen Herzens vergrößert und für seine günstige Wirkung am Krankenbett ein experimenteller Beweis erbracht.

Die Versuche Heubners sind durch R. Maki<sup>1)</sup> insofern bestätigt worden, als dieser Autor in Froschherzversuchen nach Williams gefunden hat, daß der Blutdruck steigt, wenn das Herz mit defibrierten kampferhaltigem Kalbsblut gespeist wurde.

Bei der Applikation von Kampferdampf auf das isolierte Froschherz beobachtete Schwalb<sup>2)</sup>, daß bei einer Konzentration von 0,0005 g Kampfer auf 1 l Luft die Herztätigkeit sofort abnimmt. In einem Versuch wurde bei einer etwas höheren Konzentration eine geringe Funktionssteigerung beobachtet, die aber nur 10 Minuten dauerte.

Im Gegensatz zu den Befunden Heubners und Makis beobachtete Alexander-Lewin<sup>3)</sup> in Froschherzversuchen nach Williams, daß der Kampfer auch in geringen Konzentrationen die Pulsfrequenz herabsetzt und auch die absolute Kraft des Herzmuskels und die Pulsvolumina erheblich vermindert. Wie stark die Konzentrationen gewesen sind, welche Alexander-Lewin angewandt hat, ist aus seiner Arbeit nicht ersichtlich<sup>4)</sup>.

Warum Alexander-Lewin die Befunde Heubners und Makis nicht bestätigen konnte, ist schwer zu sagen, da er nach derselben Methode und am selben Objekt seine Versuche ausgeführt hat wie Heubner und Maki. Daß der Kampfer die Arbeit des Herzmuskels günstig beeinflusst, hat man weiter durch Versuche am vergifteten Herzen zu beweisen versucht. Harnack und Witkowski<sup>5)</sup> haben gefunden, daß der Muskarinstillstand des Froschherzens aufgehoben wird, wenn der Frosch unter eine Kampferglocke gebracht wird. Es wird aber ausdrücklich darauf hingewiesen, daß derselbe Effekt am Froschherzen durch Phenylglykokoll, Anilinsulfat, Monobromkampfer, Arnikaöl und Cumarin hervorgerufen werden kann.

1) R. Maki, Über den Einfluß des Kampfers, Coffeins und Alkohols auf das Herz. Inaug.-Dissert. Straßburg 1884.

2) H. Schwalb, Vergleichende Untersuchungen zur Pharmakologie der Terpenreihe. Dieses Archiv Bd. 70, S. 92 (1912).

3) Alexander-Lewin, Zur Pharmakologie der Kampfergruppe. Dieses Archiv Bd. 27, S. 226 (1890).

4) Es wird folgendes angegeben: Da Kampfer in wäßrigen Flüssigkeiten sehr wenig löslich ist, so war eine absolute Dosierung untunlich und ich mußte mich mit einer relativen begnügen. Defibriertes Kalbsblut wurde  $\frac{1}{4}$  Stunde lang mit Kampfer tüchtig geschüttelt, filtriert und mit 2 Vol. 0,6% Kochsalz-lösung verdünnt.

5) E. Harnack und L. Witkowski, Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und Calabarin. Dieses Archiv Bd. 5, S. 429 (1876).

Ähnliche Versuche hat Wiedemann<sup>1)</sup> ausgeführt und die Befunde von Harnack und Witkowski bestätigt.

Weiter hat Böhme<sup>2)</sup> gezeigt, daß das mit Chloralhydrat vergiftete stillstehende Herz durch Kampfer wieder zum regelmäßigen Schlagen gebracht wird. Diese Wirkung des Kampfers konnte sowohl am Herzen in situ als auch am isolierten Froschherzen festgestellt werden. Es ist nun bemerkenswert, daß auch Äther die gleiche Wirkung hervorruft. Plant<sup>3)</sup> gibt an, daß das Einträufeln einer 0,6%igen NaCl-Lösung, die 1% Äther enthält, auf das chloralisierte Herz einen ähnlichen Erfolg hat, wie das Einträufeln einer Kampferlösung.

Die Angaben Plants kann ich bestätigen. Es gelingt tatsächlich, auch mit einer ätherhaltigen Ringerlösung die Arbeit des chloralisierten Froschherzens zu verbessern. Diese Wirkung tritt freilich nicht immer ein. In acht Versuchen, die ich zur Nachprüfung der Befunde Plants gemacht habe, habe ich sie nur dreimal beobachtet. In einem Versuch betrug die Frequenz vor der Vergiftung 50 Schläge in der Minute, 20 Minuten nach der Injektion nur 15 und stieg nach der Applikation einiger Tropfen ätherhaltiger Ringerlösung auf 25. Die Wirkung dauert nicht sehr lange, nach 10—12 Minuten nimmt die Pulsfrequenz wieder ab.

Bei der Wirkung des Kampfers auf das chloralisierte Froschherz handelt es sich, wie beim Muskarinstillstand, um keine spezifische Wirkung des Kampfers, sondern offenbar um das Resultat einer lokalen Reizung, die auch anderen, dem Kampfer fernstehenden Giften eigen ist.

Schon aus diesen Literaturangaben ersieht man, daß wir über das Wesen der Wirkung des Kampfers auf das Froschherz, sowohl auf das normale wie auch auf das durch Gifte in seinen Funktionen veränderte, keineswegs durch die vorliegenden experimentellen Untersuchungen im klaren sind. Gottlieb<sup>4)</sup> gibt in seinem bekannten Lehrbuch an, daß die günstigen Wirkungen des Kampfers am normalen Herzen nicht mit Sicherheit nachzuweisen sind, dagegen soll das pathologisch geschwächte Froschherz in eindeutiger Weise

1) C. Wiedemann, Beiträge zur Pharmakologie des Kampfers. Dieses Archiv Bd. 6, S. 222 (1877).

2) A. Böhme, Über die Wirkung des Kampfers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Dieses Archiv Bd. 52, S. 346 (1905).

3) O. H. Plant, Experiments on the cardiac Action of Camphor. Journal of Pharmac. and exp. Therapeutics Bd. 5, S. 575 (1913/14).

4) H. H. Meyer und R. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie, 3. Aufl., 1914, S. 243.

durch Kampfer erregt werden, da der Muskarinstillstand durch Erregung der motorischen Apparate aufgehoben wird und lähmenden Giften gegenüber der Kampfer eine antagonistische Wirkung zeigt. Es ist schon oben angedeutet worden, daß der Muskarinstillstand auch durch andere Gifte in gleicher Weise beeinflußt wird. Es wäre wohl nicht richtig, wenn man daraus den Schluß ziehen wollte, daß Anilinsulfat, Phenylglykokoll usw. als spezifische Herzmittel anzusehen wären. Auch die günstige Wirkung, die durch Kampfer am chloralisierten Herzen hervorgerufen werden kann, ist als eine spezifische Herzwirkung des Kampfers wohl kaum anzusehen, da ja, wie oben erwähnt, auch eine ätherhaltige Kochsalzlösung das gleiche Resultat hervorruft. Nach Gottlieb erregt Kampfer die motorischen Apparate des Froschherzens, wenn die Reizerzeugung zu erlöschen droht. Da aber am normalen Herzen die Reizerzeugung optimal ist, so kann diese Kampferwirkung nicht merklich zur Geltung kommen. Wenn diese Ansicht richtig ist, so ist es nicht zu erklären, warum Heubner zu den erwähnten Resultaten gekommen ist, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Heubnerschen Versuche mit großer Sorgfalt und Genauigkeit ausgeführt worden sind.

Wenn wir die Arbeiten der Autoren berücksichtigen, die sich nicht nur mit dem d-Kampfer, sondern auch mit seinen optischen Isomeren beschäftigt haben, so sehen wir, daß auch dort Widersprüche vorhanden sind.

Hämäläinen<sup>1)</sup> gibt an, daß alle drei Kampfermodifikationen auf das normale Froschherz sich als wirkungslos erweisen. Auf das durch Chloralhydrat geschädigte Herz wirken d- und i-Kampfer<sup>2)</sup> ziemlich gleich. Durch beide konnte auch der Chloralstillstand aufgehoben werden. l-Kampfer wirkt viel schwächer und hebt den Chloralstillstand nicht auf. Es ist zu berücksichtigen, daß das chloralisierte Herz durch Kampfer nicht immer im günstigen Sinne zu beeinflussen ist. In den Versuchen Hämäläinens ist mit d-Kampfer in 62,5% der Fälle, mit i-Kampfer in 64% der Fälle und mit l-Kampfer in 47% der Fälle ein positives Resultat erzielt worden. Wir konnten ebenfalls die Erfahrung machen, daß es nicht immer gelingt, das durch Chloralhydrat geschädigte Herz durch Kampfer wieder zu beleben. Deswegen fällt auch dieser Versuch als Vorlesungsversuch nicht immer eindeutig aus.

1) J. Hämäläinen, Über die Wirkung des d-, r- und l-Kampfers auf das durch Chloral vergiftete Froschherz. Skandinavisches Archiv f. Physiologie Bd. 21, S. 64 (1908).

2) Hämäläinen nennt ihn r-Kampfer.

Langgaard und Maaß<sup>1)</sup> sind ebenfalls der Ansicht, daß alle drei Kampferisomeren eine Steigerung der normalen Herztätigkeit nicht hervorrufen.

Das mit Chloralhydrat vergiftete Froschherz wird durch alle drei Kampferisomeren in gleicher Weise beeinflußt, seine Kontraktionen werden deutlich verbessert.

Auch Bachem<sup>2)</sup> hat am chloralisierten Froschherzen einen Unterschied zwischen d- und i-Kampfer nicht gefunden.

Während nach Hämäläinens Untersuchungen der l-Kampfer auf das chloralisierte Froschherz weniger wirksam ist, als der d- und i-Kampfer, haben Langgaard und Maaß sowie Bachem einen Unterschied nicht konstatieren können. Die Untersuchungen von Hämäläinen und von Langgaard und Maaß stimmen nur insofern überein, als sie der Ansicht sind, daß das normale Herz durch alle drei Kampfermodifikationen nicht beeinflußt wird.

Auch Leyden und von den Velden<sup>3)</sup> haben am gesunden Froschherzen eine Wirkung auf die reizerzeugenden Apparate nicht feststellen können. Am chloralisierten Froschherzen (in situ) wurde eine anregende Wirkung nur mit d- und l-Kampfer erzielt. Der i-Kampfer erwies sich als wirkungslos.

Worauf sind die Widersprüche in den Befunden von Hämäläinen, Langgaard und Maaß, Leyden und von den Velden zurückzuführen? Diese Frage ist nicht leicht zu beantworten.

Langgaard und Maaß lösten den Kampfer in Wasser, Leyden und von den Velden haben dagegen gefunden, daß wäßrige Kampferlösungen nur kurze Zeit die Herzaktion des chloralisierten Froschherzens verbessern. Sie verwendeten deshalb ölige Kampferlösungen, obwohl sie beobachtet hatten, daß Olivenöl allein auf das Herz »nachteilig (erstickend) wirkt«. Ein besseres Lösungsmittel konnte jedoch nicht gefunden werden. Auch Hämäläinen hat ölige Kampferlösungen verwendet. Geringe Verunreinigungen der benutzten Präparate, die immerhin möglich sind, können unmöglich die Unterschiede in den Befunden der genannten Autoren erklären.

Leyden und von den Velden haben die benutzten Präparate gereinigt und erhielten vollkommen reinen d- und l-Kampfer. Der

---

1) A. Langgaard und A. Maaß, Über racemischen Kampfer. Therapeutische Monatshefte, Jahrg. 1907, S. 573.

2) C. Bachem, Zur Anwendung des synthetischen Kampfers. Mediz. Klinik, 1915, Nr. 15.

3) P. Leyden und R. von den Velden, Untersuchungen mit Kampfer und Kampferderivaten. Dieses Archiv Bd. 80, S. 24.

i-Kampfer war angeblich optisch vollkommen inaktiv. Allerdings wird bei Versuch 3 (a. a. O., S. 32) darauf hingewiesen, daß die geringe Veränderung der Herzaktion durch i-Kampfer auf Spuren von Verunreinigungen mit d- und l-Kampfer zurückzuführen ist. Das ist nicht ganz verständlich.

In der ersten Mitteilung konnte gezeigt werden, daß ein wesentlicher Unterschied in der Giftigkeit der drei Kampferisomeren nicht nachweisbar ist. Allein daraus den Schluß zu ziehen, daß sie pharmakologisch in jeder Beziehung als gleichwertig anzusehen sind, wäre wohl nicht richtig. Das Interessanteste und auch in praktischer Beziehung Wichtigste ist ja neben der Wirkung auf das Zentralnervensystem die Herzwirkung des Kampfers und es war von Interesse, Versuche am Herzen auszuführen, einerseits, um über die Wirkung des gewöhnlichen Kampfers Aufschluß zu bekommen, andererseits, um die Frage der Gleichwertigkeit der drei Kampferisomeren zu beantworten. Vorversuche, die ich am vergifteten isolierten Froschherzen nach Art der Chloralhydratversuche unternommen habe, haben zu keinem eindeutigen Resultat geführt. Das isolierte Froschherz (nach Straub) wurde weiter mit arseniger Säure, Blausäure, Kohlensäure, Chloroform geschädigt und nach Entfernung des betreffenden Giftes eine wäßrige Kampferlösung in die Kanüle gebracht. Eine günstige Beeinflussung war nicht zu beobachten und ich habe diese Versuche aufgegeben. Es zeigte sich dagegen, daß das normale Froschherz durch Kampferlösungen je nach der Konzentration in ganz bestimmter Weise und regelmäßig in seinen Funktionen beeinflußt wird. Über diese Versuche soll berichtet werden.

Zu den Versuchen sind männliche Wasserfrösche im Gewichte von 45—60 g benutzt worden. Das Herz wurde nach der bekannten Straubschen Methode untersucht. Die Füllung der Kanüle betrug 0,5 ccm Ringerlösung.

Da die Versuche ausschließlich mit wäßrigen Kampferlösungen ausgeführt worden sind, so müssen wir auf die Löslichkeit der verwendeten Kampferpräparate in Wasser kurz eingehen.

Die Löslichkeit des Kampfers in Wasser beträgt nach Schwalb<sup>1)</sup> 1:4000, nach Hager<sup>2)</sup>, E. Schmidt<sup>3)</sup> und Borisch<sup>4)</sup> 1:1200, nach

---

1) Schwalb, a. a. O.

2) Hager, Handbuch d. pharmazeutischen Praxis. Berlin 1900, Bd. I, S. 579.

3) E. Schmidt, Pharmazeutische Chemie. Braunschweig 1911, Bd. II, Abt. II, S. 1389.

4) P. Borisch, Über natürlichen und synthetischen Kampfer. Pharmazeutische Zentralhalle, 57. Jahrg., S. 687 (1916).

Husemann<sup>1)</sup> 1:1000, nach Leo<sup>2)</sup> 1:500. Leo hat die Löslichkeit in der Weise bestimmt, daß er abgewogene Mengen des fein gepulverten Kampfers mit 1 l Ringerlösung mehrere Tage schüttelte. Es wurde dann abfiltriert, der ungelöste Kampfer in Alkohol aufgenommen und der Kampfergehalt der alkoholischen Lösung polarimetrisch bestimmt. Aus dem Wert für die ungelösten Kampfermengen ergab sich der gelöste Anteil.

Über die Löslichkeit des l- und i-Kampfers sind in der Literatur keine Angaben zu finden.

Die Löslichkeit der benutzten Präparate, über deren Reinheit in der ersten Mitteilung das Nötige gesagt worden ist<sup>3)</sup>, habe ich in der Weise zu bestimmen versucht, daß ich genau abgewogene Mengen in einer gut schließenden Stöpselflasche bei Zimmertemperatur 10 Stunden lang in der Schüttelmaschine schüttelte. Es wurde bestimmt, welche Kampfermenge gerade noch vollständig gelöst wurde.

#### Versuch 1.

Bestimmung der Löslichkeit des d-Kampfers in Wasser.

0,2 g d-Kampfer in 200 ccm Wasser 10 Stunden geschüttelt. Vollständige Lösung.

0,25 g d-Kampfer in 200 ccm Wasser 10 Stunden geschüttelt. Vollständige Lösung.

0,3 g d-Kampfer in 200 ccm Wasser 10 Stunden geschüttelt. Vollständige Lösung.

0,32 g d-Kampfer in 200 ccm Wasser 10 Stunden geschüttelt. Kleine Menge bleibt ungelöst.

0,3 g d-Kampfer lösen sich vollständig in 200 ccm Wasser. Ein Teil Kampfer löst sich demnach in 666 Teilen Wasser.

#### Versuch 2.

Bestimmung der Löslichkeit des l-Kampfers in Wasser.

0,2 g l-Kampfer in 200 ccm Wasser 10 Stunden geschüttelt. Vollständige Lösung.

0,25 g l-Kampfer in 200 ccm Wasser 10 Stunden geschüttelt. Vollständige Lösung.

0,27 g l-Kampfer in 200 ccm Wasser 10 Stunden geschüttelt. Kleine Menge bleibt ungelöst.

Der l-Kampfer ist also etwas weniger löslich, wie der d-Kampfer. Ein Teil l-Kampfer löst sich in 800 Teilen Wasser.

1) Th. Husemann, Handb. d. Arzneimittellehre. Berlin 1883, Bd. II, S. 942.

2) H. Leo, Über die Wirkung gesättigter wäßriger Kampferlösung. Dtsch. med. Wochenschrift, 39. Jahrg., S. 591 (1913).

3) Der Schmelzpunkt des l-Kampfers betrug 176—77° und nicht 76—77°, wie in der ersten Mitteilung versehentlich angegeben worden ist.

## Versuch 3.

Bestimmung der Löslichkeit des i-Kampfers in Wasser.

- 0,2 g i-Kampfer in 200 ccm Wasser 5 Stunden geschüttelt. Vollständige Lösung.  
 0,25 g i-Kampfer in 200 ccm Wasser 5 Stunden geschüttelt. Vollständige Lösung.  
 0,27 g i-Kampfer in 200 ccm Wasser 5 Stunden geschüttelt. Kleine Menge bleibt ungelöst.

Ein Teil i-Kampfer löst sich in 800 Teilen Wasser. Zwischen i- und l-Kampfer ist in der Löslichkeit in Wasser kein Unterschied.

## Froschherzversuche mit d-Kampfer.

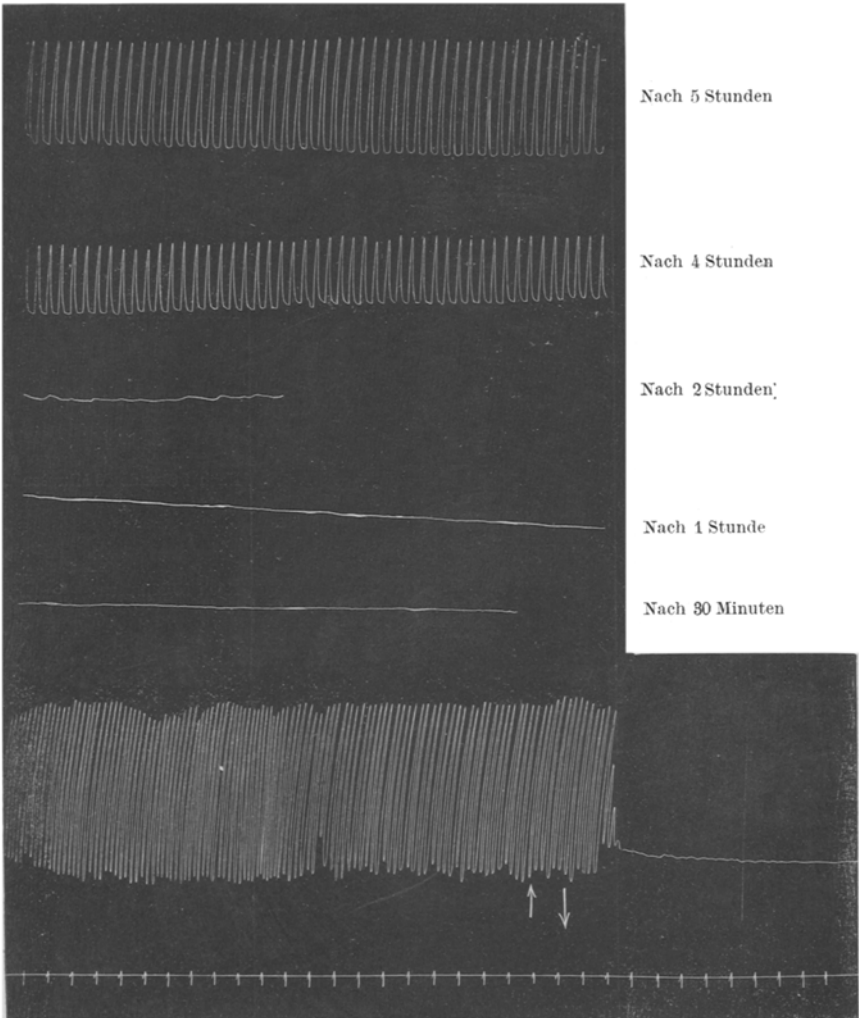
Ersetzt man die normale Ringerlösung des isolierten Froschherzens durch eine Ringerlösung, die im Verhältnis 1:666 d-Kampfer enthält, so beobachtet man, daß das Froschherz nach 20—30 Sekunden seine Kontraktionen vollkommen einstellt. Der Ventrikel bleibt in einem Zustand zwischen Systole und Diastole stehen, die Vorhöfe sind erweitert und bleiben ebenfalls stehen. Überläßt man das Herz sich selbst, so fängt es nach 2—3 Stunden wieder an, regelmäßige Kontraktionen auszuführen. Die Kontraktionen erreichen aber auch nach 5 Stunden nicht ihre normale Höhe, d. h. die Höhe vor der Vergiftung. Die Frequenz ist stark herabgesetzt. Ein solcher Versuch ist in Kurve 1 wiedergegeben. Bei einer Kampferkonzentration im Verhältnis 1:1000 tritt der Stillstand erst 1 Minute nach der Applikation ein und betrifft nur den Ventrikel. Der Vorhof schlägt weiter. Schon nach 20 Minuten erholt sich das Herz und nach 3 Stunden erreicht die Höhe der Kontraktionen fast das Normale. Die Pulsfrequenz ist stark herabgesetzt. (Vgl. Kurve 2 und Versuch 2. der Tabelle 1.) Wenn man die Kampferlösung, nachdem der Stillstand eingetreten ist, durch normale Ringerlösung ersetzt, so hört der Stillstand sofort auf, das Herz führt ganz regelmäßige Kontraktionen aus, aber die Pulshöhe wie auch die Frequenz sind stark herabgesetzt. Wir haben es also hier mit einer reversiblen Wirkung zu tun.

Beim Kampfer wird der Herzstillstand, im Gegensatz zu Digitalis usw. auch ohne Entfernung des Giftes aufgehoben, was man zweckmäßig als »spontane Reversibilität« bezeichnen könnte.

Auch eine Kampferlösung im Verhältnis 1:1250 ruft, wenn auch erst nach 2 Minuten, einen Ventrikelstillstand hervor. Verdünntere Lösungen 1:1500, 1:2000, 1:2500 rufen starke Abnahme sowohl der Pulshöhe als auch der Frequenz hervor. Bei einer Verdünnung



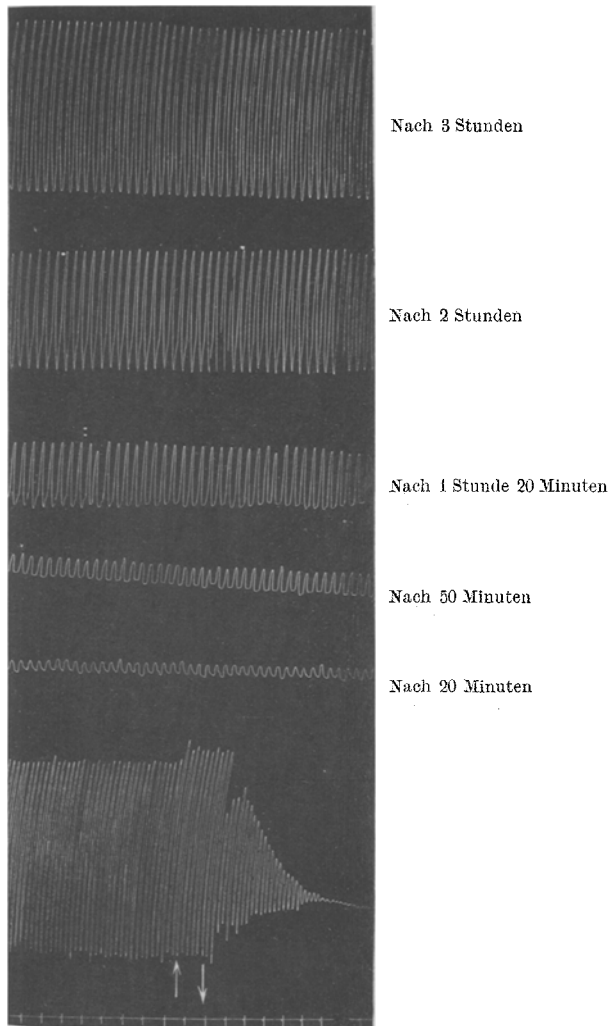
1:4000 habe ich nun wiederholt feststellen können, daß nicht eine Abnahme der Kontraktionshöhe eintritt, sondern die Kontraktionshöhe,



Kurve 1 *Rana esculenta*. Männlich. Gewicht 50 g. d-Kampferkonzentration 1:666. Zeit = 10 Sekunden. Vergrößerung des Schreibhebels 6—7 fach. Füllung der Kanüle 0,5 cm. Marke  $\uparrow$  Herausnahme der Ringerlösung. Marke  $\downarrow$  Einfüllen der Kampfer-Ringerlösung.

die sofort nach der Applikation zuweilen etwas abnimmt, nach 20 bis 30 Minuten eine Höhe erreicht, die das Normale um mehr als ein Drittel übertrifft. Die Frequenz bleibt entweder unverändert, oder

nimmt ab, sie nimmt niemals zu. Im Versuch 9, den Kurve 3 wiedergibt, betrug die Pulshöhe<sup>1)</sup> vor der Vergiftung 15 mm, 5 Minuten

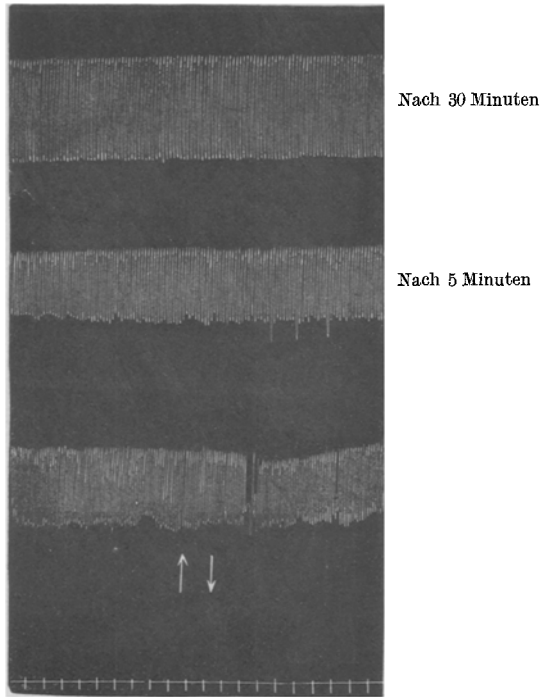


Kurve 2. *Rana esculenta*. Männlich. Gewicht 63 g. d-Kampferkonzentration 1:1000. Zeit = 10 Sekunden. Vergrößerung des Schreibhebels 6—7 fach. Füllung der Kanüle 0,5 ccm. Marke ↑ Herausnahme der Ringerlösung. Marke ↓ Einfüllen der Kampfer-Ringerlösung.

nach der Vergiftung 14 mm, 15 Minuten nach der Vergiftung 19 mm und 30 Minuten nach der Vergiftung 21 mm, d. h. 6 mm mehr als

1) Unter Pulshöhe verstehe ich die Höhe der auf der Trommel verzeichneten Kurve. Vergrößerung des Schreibhebels 6 bis 7 fach.

vor der Vergiftung. Es gelingt allerdings nicht, bei dieser Verdünnung bei jedem Herzen eine Zunahme der Kontraktionshöhe zu erzielen. Das liegt vielleicht daran, daß die Kampferkonzentration, die auf die Herzaktion günstig wirkt, für die verschiedenen Herzen verschieden ist. Diese Konzentrationen wird man vielleicht als die therapeutischen bezeichnen können, weil ja eine Beeinflussung des



Kurve 3. *Rana esculenta*. Männlich. Gewicht 54 g. d-Kampferkonzentration 1:4000. Zeit = 10 Sekunden. Vergrößerung des Schreibhebels 6—7 fach. Füllung der Kanüle 0,5 ccm. Marke ↑ Herausnahme der Ringerlösung. Marke ↓ Einfüllen der Kampfer-Ringerlösung.

Herzens in dem Sinne, daß seine einzelnen Kontraktionen vollständiger sind, in der Tat die therapeutische Wirkung des Kampfers auf das Herz experimentell erklärt. Es soll damit nicht gesagt werden, daß die therapeutische Wirkung des Kampfers am Krankenbett durch diese Befunde restlos erklärt ist, und ich möchte das Gesagte mit aller Reserve aussprechen, immerhin geben sie uns aber einen Hinweis.

Stärker verdünnte Kampferlösungen lassen das Herz entweder unbeeinflusst oder sie rufen eine Abnahme der Kontraktionshöhe und

Tabelle 1. Froschherz

Nr. des Versuchs	Rana esculenta männlich Gewicht in g	Kampfer- konzentration	Pulshöhe vor der Vergiftung mm	Pulshöhe nach der Vergiftung			Frequenz vor der Vergiftung in 1 Minute
				5 Min. mm	15 Min. mm	30 Min. mm	
1 (Kurve 1)	50	1 : 666	26	—	—	—	36
2 (Kurve 2)	63	1 : 1000	37	—	—	5	34
3	52	1 : 1000	22	—	15	17	46
4	45	1 : 1250	30	—	22	22	44
5	62	1 : 1500	32	8	9	12	24
6	45	1 : 2000	25	10	14	17	32
7	54	1 : 2500	32	8	—	—	32
8	50	1 : 4000	19	19	20	21	44
9 (Kurve 3)	54	1 : 4000	15	14	19	21	46
10	55	1 : 4000	35	10	10	13	32
11	48	1 : 5000	26	22	26	24	40
12	52	1 : 5000	27	9	11	15	36
13	60	1 : 5000	29	24	30	33	28
14	47	1 : 6000	29	15	18	19	36
15	45	1 : 10000	25	24	23	23	30
16	50	1 : 20000	31	31	30	30	38
17	Rana temperaria 45	1 : 4000	24	18	22	24	44

versuche mit d-Kampfer.

Frequenz			Resultat
5 Min. nach der Vergiftung in 1 Min.	15 Min. 1 Min.	30 Min. 1 Min.	
—	—	—	Sofort nach der Applikation Ventrikel- und Vorhofstillstand. Nach 4 Stunden spontane Erholung. Regelmäßige Vorhof- und Ventrikelkontraktionen.
—	—	20	1 Minute nach der Applikation Ventrikelstillstand. Vorhof schlägt. Nach 20 Minuten schlägt der Ventrikel wieder. Nach 3 Stunden erreicht die Pulshöhe fast ihre normale Höhe.
—	36	34	Sofort Ventrikelstillstand. Nach 6 Minuten wird die Kampferlösung durch reine Ringerlösung ersetzt. Sofort kräftige Kontraktionen.
—	28	28	2 Minuten nach der Applikation Ventrikelstillstand. Nach 10 Minuten wird das Herz ausgewaschen.
16	12	14	Starke Abnahme der Pulshöhe und Frequenz.
26	10	20	Starke Abnahme der Pulshöhe und Frequenz.
28	—	—	Abnahme der Pulshöhe. Geringe Abnahme der Frequenz.
38	34	34	Geringe Zunahme der Pulshöhe. Geringe Abnahme der Frequenz.
36	30	30	Zunahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
26	24	24	Abnahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
34	30	32	Geringe Abnahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
34	26	26	Abnahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
22	22	20	Geringe Zunahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
30	30	28	Abnahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
32	32	30	Kaum eine Wirkung zu beobachten.
36	36	34	Kaum eine Wirkung zu beobachten.
40	34	32	Geringe Abnahme der Pulshöhe und der Frequenz. Pulshöhe erreicht ihre frühere Höhe.

der Frequenz hervor. Bei einer Verdünnung im Verhältnis 1:10000 ist kaum eine Wirkung zu beobachten. Die Versuche sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

### Froschherzversuche mit l-Kampfer.

Auch der l-Kampfer beeinflusst das normale Froschherz in der gleichen Weise wie der d-Kampfer. Die nähere Beschreibung dieser Versuche würde zu Wiederholungen führen. Ich verweise auf Ta-

Tabelle 2. Froschherz

Nr. des Versuchs	Rana esculenta männlich Gewicht in g	Kampfer- konzentration	Pulshöhe vor der Vergiftung mm	Pulshöhe 5 Min.   15 Min.   30 Min. nach der Vergiftung			Frequenz vor der Vergiftung in 1 Minute
				mm	mm	mm	
1 (Kurve 4)	46	1:800	14	—	—	—	40
2 (Kurve 5)	45	1:1000	23	—	—	—	32
3	48	1:1250	27	25	26	31	42
4	46	1:1500	26	20	22	25	34
5	48	1:2000	28	12	20	26	26
6	50	1:2500	20	20	22	24	32
7 (Kurve 6)	47	1:4000	15	16	20	22	46
8	52	1:4000	32	24	26	25	40
9	47	1:4000	19	19	19	19	40
10	50	1:5000	21	19	21	21	34
11	47	1:5000	20	20	21	21	36
12	51	1:6000	20	18	13	13	40
13	60	1:10000	26	26	25	25	32
14	48	1:20000	22	21	21	22	46

belle 2, in der sie zusammengestellt sind. Auch hier bekam ich bei einer Konzentration 1:4000 eine deutliche Zunahme der Kontraktionen, vgl. Kurve 6.

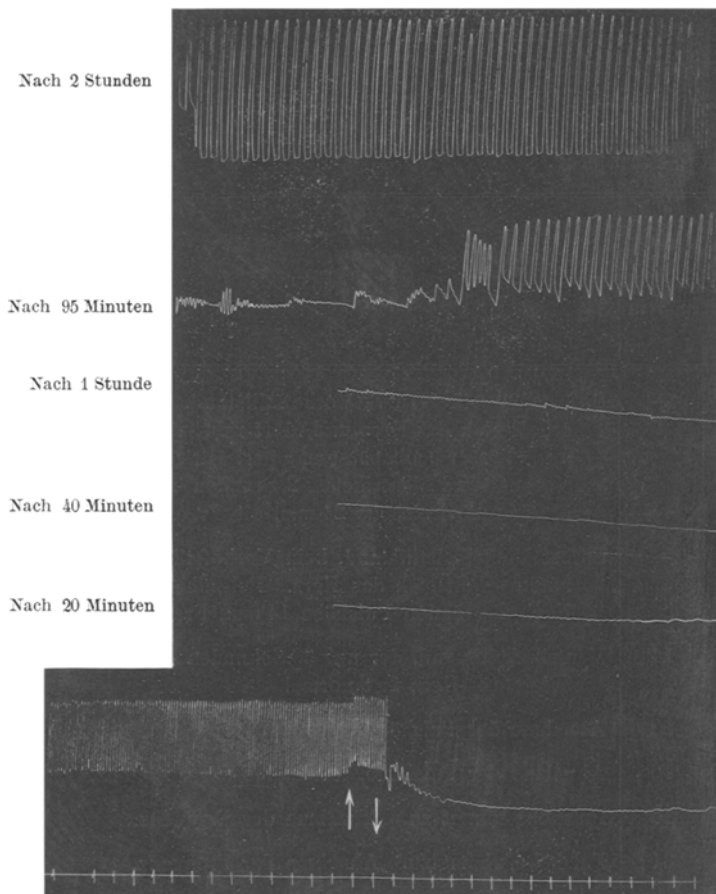
### Froschherzversuche mit i-Kampfer.

Der i-Kampfer ruft in einer Konzentration von 1:800 ebenfalls Ventrikelstillstand hervor. Während aber beim d- und l-Kampfer das Herz erst nach 1½—3 Stunden anfängt, regelmäßige Kontraktionen

versuche mit l-Kampfer.

Frequenz			Resultat
5 Min. nach der Vergiftung in 1 Min.	15 Min. 1 Min.	30 Min. 1 Min.	
—	—	—	Sofort Ventrikel- und Vorhofstillstand. Nach 1½ Stunden erholt sich das Herz und führt regelmäßige Kontraktionen aus. Vorher beobachtet man peristaltische Bewegungen des Vorhofs und Ventrikels. 2 Stunden nach der Vergiftung beträgt die Pulshöhe 24 mm, die Frequenz 14.
—	—	—	Sofort Ventrikelstillstand, kein Vorhofstillstand. Nach 50 Minuten erholt sich das Herz. Pulshöhe 4 mm, Frequenz 10. Nach 2 Stunden Pulshöhe 14 mm, Frequenz 14.
20	14	14	Ventrikelstillstand, der nur 30 Sekunden dauert. Danach arbeitet das Herz fast normal.
22	22	20	Abnahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
20	18	16	Abnahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
22	18	18	Pulshöhe nimmt zu. Abnahme der Frequenz.
38	36	34	Pulshöhe nimmt zu. Abnahme der Frequenz.
36	34	34	Abnahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
44	34	34	Pulshöhe unverändert. Abnahme der Frequenz.
32	30	30	Fast keine Änderung.
30	32	30	Fast keine Änderung.
34	32	32	Fast keine Änderung.
32	32	32	Keine Änderung.
45	46	46	Keine Änderung.

auszuführen, dauert der Stillstand beim i-Kampfer nur 15 Minuten. In dieser Beziehung unterscheidet sich der i-Kampfer von dem d- und l-Kampfer. (Vgl. Kurve 7.) Bei einer Konzentration von 1:4000 ist



Kurve 4. *Rana esculenta*. Männlich. Gewicht 46 g. l-Kampferkonzentration 1:800. Zeit = 10 Sekunden. Vergrößerung des Schreibhebels 6—7 fach. Füllung der Kanüle 0,5 ccm. Marke ↑ Herausnahme der Ringerlösung. Marke ↓ Einfüllen der Kampfer-Ringerlösung. 95 Minuten nach der Vergiftung peristaltische Bewegungen des Ventrikels.

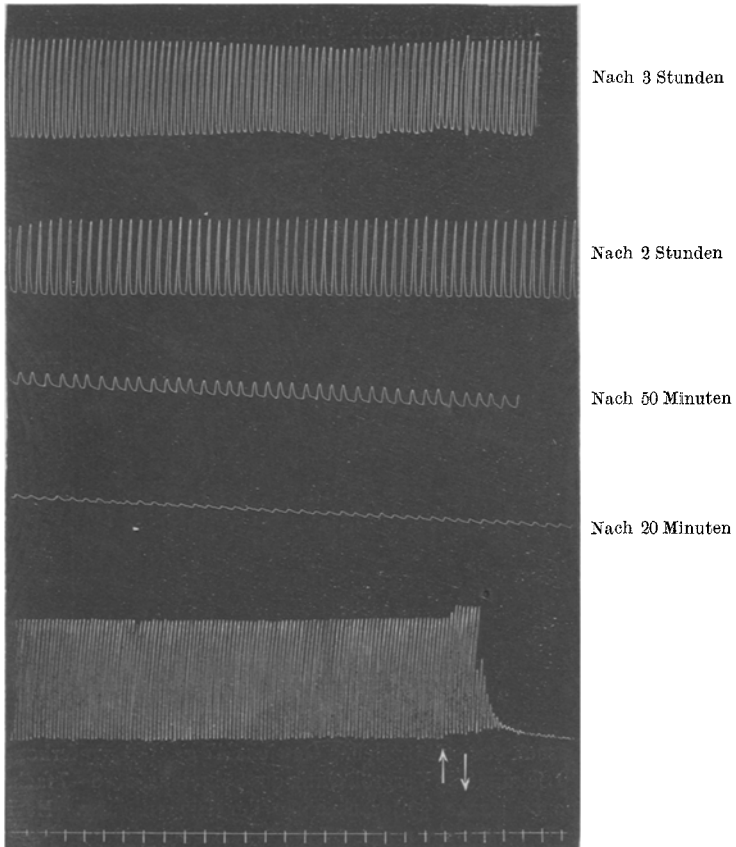
ebenfalls eine Zunahme der Pulshöhe zu beobachten. (Vgl. Kurve 8.) Die Versuche sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Was die Ursache des Kampferstillstands anbelangt, so ist es bemerkenswert, daß Atropin ihn in keiner Weise beeinflusst. Der



Stillstand ist durch Atropin nicht aufzuheben und auf das atropinierte Herz hat Kampfer dieselbe Wirkung wie auf ein normales Herz.

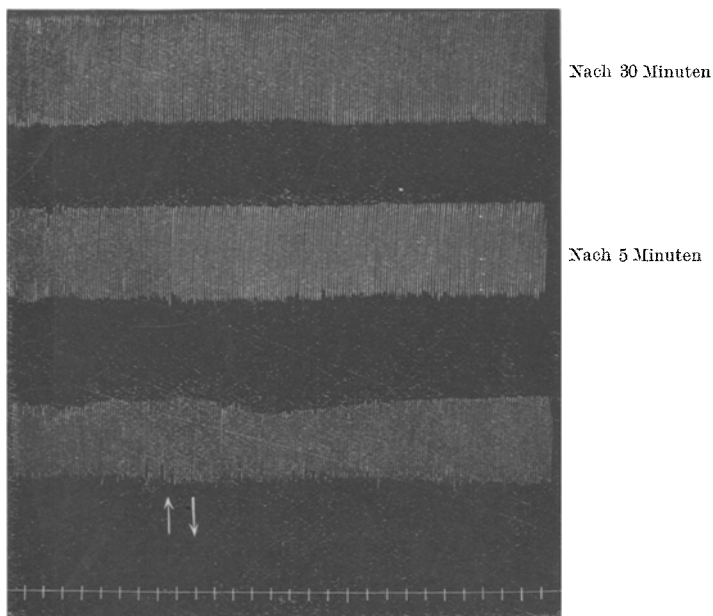
Da sich das Herz auch spontan aus dem Stillstand erholt, so muß man annehmen, daß der Kampfer irgendwie verändert wird.



Kurve 5. *Rana esculenta*. Männlich. Gewicht 45 g. l-Kampferkonzentration 1:1000. Zeit = 10 Sekunden. Vergrößerung des Schreibhebels 6—7 fach. Füllung der Kanüle 0,5 cm. Marke ↑ Herausnahme der Ringerlösung. Marke ↓ Einfüllen der Kampfer-Ringerlösung.

Es könnte sich um eine chemische Umwandlung in eine unwirksame Verbindung handeln. Etwas Positives in dieser Richtung haben meine Versuche nicht ergeben. Es sei noch darauf hingewiesen, daß es nicht gelingt, mit derselben Kampferlösung zwei Herzen zum Stillstand zu bringen, wie folgender Versuch zeigt. (Vgl. Kurve 9.) Eine

d-Kampferlösung 1:1000 wurde in ein normales Herz gebracht (Kurve A), nach 10 Minuten wurde die Kampferlösung herausgenommen und in ein zweites Herz gebracht (Kurve B). Es trat kein Stillstand ein. Es könnte sich auch um eine Absorption des Kampfers durch die Muskelsubstanz des ersten Herzens handeln. Eine solche Annahme würde ebenfalls das Resultat dieses Versuches erklären. Jedenfalls zeigt dieser Versuch, daß der Kampfer unwirksam wird, sobald er eine Zeitlang mit dem Herzmuskel in Berührung bleibt.



Kurve 6. *Rana esculenta*. Männlich. Gewicht 47 g. 1-Kampferkonzentration 1:4000. Zeit = 10 Sekunden. Vergrößerung des Schreibhebels 6—7 fach. Füllung der Kanüle 0,5 ccm. Marke ↑ Herausnahme der Ringerlösung. Marke ↓ Einfüllen der Kampfer-Ringerlösung.

Es fragt sich, ob nicht auch andere Organe imstande sind, ebenfalls eine Kampferlösung zu entgiften. Um das zu entscheiden, habe ich Kampferlösung mit Leber, Darm, Gehirn eines Frosches zusammengebracht und danach untersucht, ob der Kampfer noch wirksam ist. Diese Versuche sind gescheitert, weil die normalen Organe Stoffe enthalten, die an sich auf das Froschherz giftig wirken.

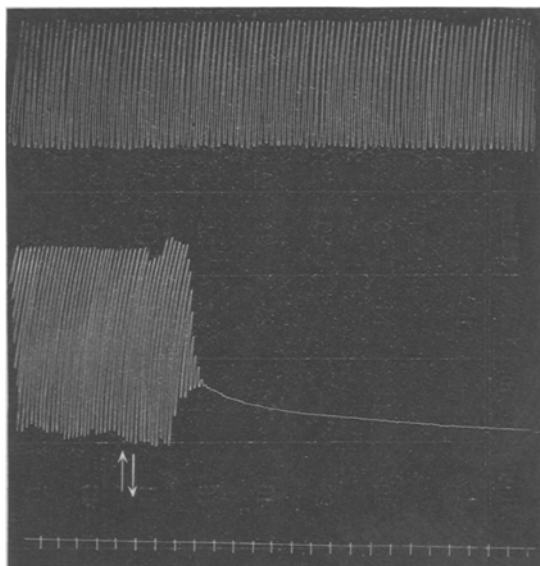
Wir haben gesehen, daß der Kampfer auf das normale Froschherz je nach der Konzentration verschieden wirkt. Die Pulsfrequenz wird immer herabgesetzt (negativ-chronotrope Wirkung). Die Puls-

Tabelle 3. Froschherzversuche mit i-Kampfer.

Nr. des Versuchs	Rana esculenta männlich Gewicht in g	Kampferkonzentration	Pulshöhe vor der Vergiftung		Pulshöhe 5 Min.   15 Min.   30 Min. nach der Vergiftung		Frequenz vor der Vergiftung in 1 Minute	Frequenz 5 Min.   15 Min.   30 Min. nach der Vergiftung in		Resultat
			mm	mm	mm	mm		1 Min.	1 Min.	
1	49	1:800	21	6	9	46	—	10	28	Sofort Ventrikelstillstand. Vorhof pulsiert. 15 Minuten nach der Vergiftung erholt sich das Herz.
2	52	1:1000	18	4	21	42	14	16	20	Sofort Ventrikelstillstand, der nur 2 Minuten dauert.
3 (Kurve 7)	48	1:1000	35	—	15	28	—	—	20	Sofort Ventrikelstillstand. Nach 20 Minuten erholt sich das Herz.
4	47	1:1250	18	8	11	46	30	24	24	Abnahme der Pulshöhe und der Frequenz.
5	45	1:1500	20	13	20	46	22	20	24	Abnahme der Pulshöhe und der Frequenz.
6	48	1:2000	22	6	6	44	28	28	30	Abnahme der Pulshöhe und der Frequenz.
7	47	1:2500	20	16	10	46	22	32	34	Abnahme der Pulshöhe und der Frequenz.
8 (Kurve 8)	50	1:4000	15	19	21	44	22	22	22	Zunahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
9	56	1:5000	16	25	25	38	20	20	18	Zunahme der Pulshöhe. Abnahme der Frequenz.
10	56	1:6000	25	24	23	34	32	34	34	Kaum eine Wirkung zu beobachten.
11	53	1:7000	23	22	23	30	38	30	30	Kaum eine Wirkung zu beobachten.

höhe wird bei starken Konzentrationen verringert (negativ-inotrope Wirkung). Bei schwächeren Konzentrationen nimmt sie zu (positiv-inotrope Wirkung).

Einen wesentlichen Unterschied zwischen der Wirkung der drei Kampferisomeren auf das Froschherz habe ich nicht feststellen können.



Kurve 7. *Rana esculenta*. Männlich. Gewicht 48 g. *i*-Kampferkonzentration 1:1000. Zeit = 10 Sekunden. Vergrößerung des Schreibhebels 6—7 fach. Füllung der Kanüle 0,5 ccm. Marke ↑ Herausnahme der Ringerlösung. Marke ↓ Einfüllen der Kampfer-Ringerlösung.

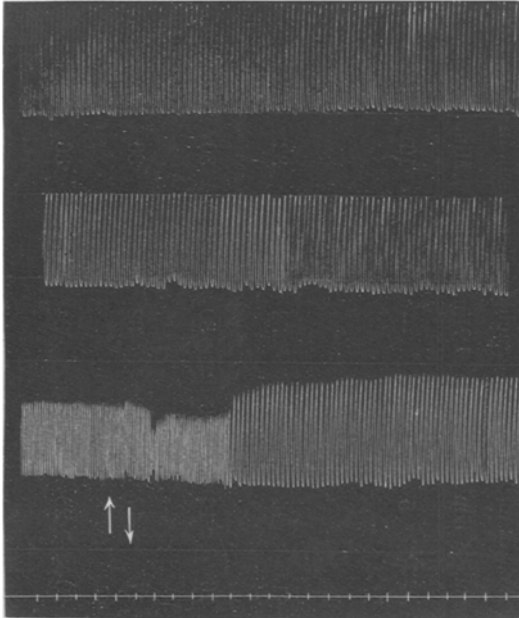
#### Die Herzwirkung des Menthols.

Es wäre nun von Interesse, Verbindungen, die chemisch dem Kampfer verwandt sind, am isolierten Froschherzen zu untersuchen, um entscheiden zu können, ob das charakteristische Vergiftungsbild, das wir vom Kampfer kennen gelernt haben, auch anderen Kampferarten zukommt. Einige Versuche, die ich mit Menthol gemacht habe, will ich kurz schildern.

Die Löslichkeit des Menthols in Wasser ist durch folgenden Versuch bestimmt:

0,2 g	Menthol	+	200 ccm	Wasser.	Keine	Lösung.
0,1 g	»	+	»	»	»	»
0,08 g	»	+	»	»	»	»
0,07 g	»	+	»	»	»	»
0,06 g	»	+	»	»	Vollständige	Lösung.

Ein Teil Menthol löst sich demnach in 3300 Teilen Wasser, ist also etwa 5mal weniger löslich als d-Kampfer. Die Froschherzversuche sind in analoger Weise wie bei den Kampferpräparaten ausgeführt. Bei einer Konzentration von 1—3300 beobachtet man ebenfalls einen Stillstand des Ventrikels, während der Vorhof noch schwache Kontraktionen ausführt. Nach 20 Minuten erholt sich der Ventrikel und führt schwache Kontraktionen aus. Pulshöhe und



Kurve 8. *Rana esculenta*. Männlich. Gewicht 50 g. l-Kampferkonzentration 1:4000. Zeit = 10 Sekunden. Vergrößerung des Schreibhebels 6—7 fach. Füllung der Kanüle 0,5 ccm. Marke ↑ Herausnahme der Ringerlösung. Marke ↓ Einfüllen der Kampfer-Ringerlösung.

Pulsfrequenz haben stark abgenommen. Eine Zunahme der Pulshöhe konnte durch verdünntere Lösungen nicht hervorgerufen werden, und in dieser Beziehung unterscheidet sich das Menthol wesentlich vom Kampfer. Während bei den Kampferpräparaten eine Verdünnung 1:10000 auf das Herz nicht mehr wirksam ist, sehen wir bei Menthol, daß bis zu einer Verdünnung 1:66000 eine Wirkung auf das Herz zu konstatieren ist. Das Menthol wäre demnach 10mal wirksamer als der Kampfer.

Ein Teil der Versuche sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

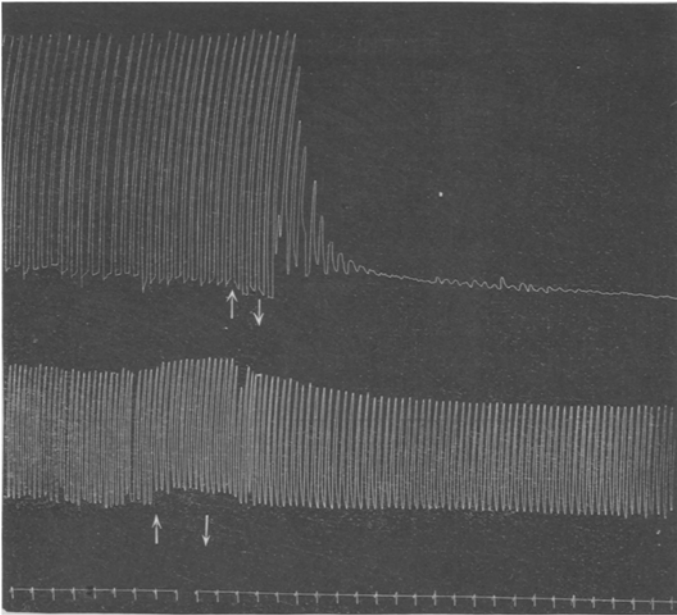
Tabelle 4. Froschherzversuche mit Menthol.

Nr. des Versuchs	Rana esculana männlich Gewicht in g	Mentholkonzentration	Pulshöhe vor der Vergiftung		Pulshöhe 5 Min.   15 Min.   30 Min. nach der Vergiftung		Frequenz vor der Vergiftung in 1 Minute	Frequenz 5 Min.   15 Min.   30 Min. nach der Vergiftung in		Resultat	
			mm	mm	mm	mm		1 Min.	1 Min.		1 Min.
1	48	1:3300	20	—	—	5	42	—	—	16	Sofort Ventrikelstillstand. Schwache Kontraktionen des Vorhofs. Nach 20 Minuten fängt der Ventrikel wieder zu schlagen an.
2	52	1:6600	22	5	11	14	48	32	30	32	Abnahme der Pulshöhe. Geringe Abnahme der Frequenz.
3	50	1:9900	25	12	16	16	36	30	28	30	Abnahme der Pulshöhe. Geringe Abnahme der Frequenz.
4	49	1:13200	24	14	17	17	38	32	32	30	Abnahme der Pulshöhe. Geringe Abnahme der Frequenz.
5	46	1:33000	23	16	20	20	38	34	35	36	Geringe Abnahme der Pulshöhe. Frequenz wird kaum verändert.
6	48	1:66000	25	23	22	23	40	38	30	30	Geringe Veränderung.
7	49	1:132000	24	24	23	23	38	36	34	36	Kaum eine Wirkung zu beobachten.
8	50	1:660000	26	26	25	26	36	34	32	34	Keine Wirkung.

### Zusammenfassung.

1. Alle drei Kampferisomeren rufen am isolierten Froschherzen in stärkeren Konzentrationen Ventrikelstillstand hervor. Das Herz erholt sich aus diesem Stillstand spontan (spontane Reversibilität).

2. Bei schwächeren Konzentrationen (1:4000—1:5000) nimmt die Pulshöhe zu, d. h. das Herz kontrahiert sich vollständiger.



Kurve 9. *Rana esculenta*. Männlich. Gewicht 48 g. d-Kampferlösung 1:1000 (A). Nach 10 Minuten wurde diese Lösung in ein normales Herz gebracht. *Rana esculenta*. Männlich. Gewicht 52 g (B). Zeit = 10 Sekunden. Füllung der Kanüle 0,5 ccm. Marke ↑ Herausnahme der Ringerlösung. Marke ↓ Einfüllen der Kampfer-Ringerlösung.

3. Ein wesentlicher Unterschied zwischen der Wirkung des d-, l- und i-Kampfers ist am isolierten Froschherzen nicht festzustellen.

4. Das Menthol ruft in stärkeren Konzentrationen ebenfalls Stillstand hervor. Eine Zunahme der Pulshöhe durch schwächere Konzentrationen konnte nicht festgestellt werden.