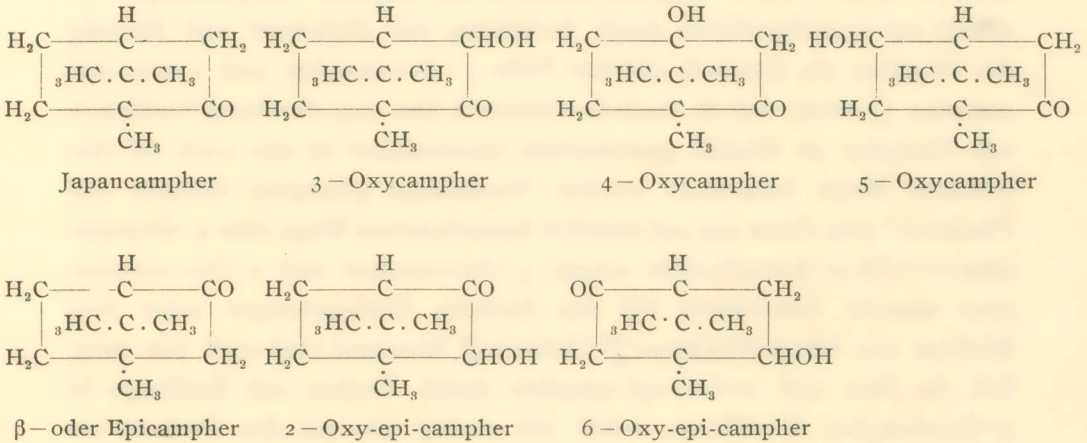


ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΜΗ ΜΕΛΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ. Zur Pharmakologie der Oxycampher*. von **F. Reinartz.** Ἀνεκοινώθη ὑπὸ κ. Γ. Ἰωακείμογλου.

1. Die Chemie der Oxycampher. — Vom Campher und seinem einzigen Isomeren mit Camphanskelett, dem β-oder Epicampher, leiten sich durch Substitution der Ringwasserstoffatome acht Oxycampher ab, von denen bisher fünf dargestellt worden sind:



Wegen der Asymmetrie des hydroxylbeschwerten C-Atoms müssen theoretisch alle Oxycampher in zwei stereoisomeren Formen existieren (ausgenommen 4-Oxycampher), über die jedoch nichts Näheres bekannt ist. Die formelmässig einfachste Darstellung der Oxycampher durch direkte Oxydation von Campher oder Epicampher hat sich nur auf *biologischem* Wege

μίαν σημασίαν ἔχει ὅτι ἦτο ἐπίσκοπος μικρᾶς τότε πόλεως, καθόσον, ὡς γνωρίζομεν, ἐπίσκοποι μικρῶν πόλεων ἔδρασαν ὡς πρωταγωνισταὶ εἰς μεγάλα ἐκκλησιαστικὰ ζητήματα. Εἶναι δὲ γνωστὸν ὅτι ἐν τοῖς μετὰ τὴν μετονομασίαν τοῦ Βυζαντίου χρόνοις λέγονται συνήθως ἐπίσκοποι Κωνσταντινουπόλεως καὶ οἱ πρὸ τῆς μετονομασίας τῆς πόλεως διατελέσαντες ἐπίσκοποι Βυζαντίου, ὡς ἄλλως καλεῖ αὐτοὺς καὶ ὁ μακαριώτατος ἀρχιεπίσκοπος Ἀθηνῶν, ὅστις περιλαμβάνει τὸν Ἀλέξανδρον ἐν τῷ χρονολογικῷ πίνακι «τῶν ἐπισκόπων καὶ πατριαρχῶν Κωνσταντινουπόλεως» (Θεολογία, 4, σ. 177 κ.ε.).

* F. REINARTZ. - Συμβολὴ εἰς τὴν Φαρμακολογίαν τῶν ὀξυκαφευρῶν.

Mitteilung aus dem pharmakologischen Laboratorium der Hygieneschule zu Athen (Vorstand: Prof. Joachimoglu) und dem organisch-chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule Aachen, (Vorstand: Prof. Lipp).

durchführen lassen: Schmiedeberg und Meyer¹ isolierten aus dem Harn camphervergifteter Hunde das Campherol, das nach Asahina und Ishidate² aus 5-Oxycampher und wenig 3-Oxycampher besteht. *Chemisch* ist die direkte Oxydation von Campher zu Oxycampher noch nicht gelungen; man ist hier auf Umwege angewiesen, und zwar kann man entweder von niedrigeren Oxydationsstufen des Camphers ausgehen und diese oxydieren, oder aber von höheren und diese dann reduzieren. So hat zuerst Schrötter³ durch Oxydation eines Gemisches von Bornylacetat und Isobornylacetat mit Chromsäure 6-Oxy-epi-campher hergestellt. Den entgegengesetzten Weg, die Reduktion höherer Oxydationsstufen, hat Manasse⁴ eingeschlagen. Er erhielt aus Campherchinon durch Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig das Oxaphor, ein Gemisch gleicher Teile 3-Oxycampher und 2-Oxy-epi-campher. (J. Brecht und M. Brecht-Savelsberg⁵). Der eine, der durch Verfüttern von Campher an Hunde gewonnenen Oxycampher ist also auch auf chemischem Wege hergestellt worden. Neuerdings gelangten Houben und Pfankuch⁶ vom Pinen aus auf ziemlich kompliziertem Wege zum 4-Oxycampher.—Als α -Ketoalkohole zeigen 3-Oxycampher und 2-Oxy-epi-campher manche Ähnlichkeit mit den Zuckern. Umlagerungen unter dem Einfluss von Alkali (Fruktose \rightleftharpoons Glukose \rightleftharpoons Mannose) sind auch hier möglich. So lässt sich 2-Oxy-epi-campher durch Kochen mit Kalilauge in 3-Oxycampher überführen, wobei wir analog wie bei den Zuckern ein Dienol als Zwischenstufe annehmen müssen⁷. Die Reduktion von Campherchinon mit Zink und Alkali ergibt demnach nur 3-Oxycampher. Alle diese, auf verschiedenen Wegen gewonnenen 3-Oxycampher sind chemisch vollkommen identisch, sie weisen nur optische Unterschiede auf.

2. *Die Pharmakologie der Oxycampher.*—Nicht bloss für den Chemiker, auch für den Pharmakologen sind die Oxycampher von besonderem Interesse. Nach Untersuchungen von Tamura, Kihara, Uchida und Ishidate⁸ ist die nach Applikation von Campher beobachtete Steigerung der Herztä-

¹ HOPPE-SEYLER, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **3**, 422 (1879).

² *Ber. d. Deutsch. chem. Ges.* **61**, 533 (1928), *Chem. Zentralbl.* 1928 II, 654 u. 1929 II, 422.

³ *Wiener Monatsh.* **2**, 224 (1881) vergl. *Journal f. prakt. Chemie* (2) **101**, 273 (1921).

⁴ *Ber. d. Deutsch. chem. Ges.* **30**, 659 (1897) u. **35**, 3811 (1902).

⁵ *Ber. d. Deutsch. chem. Ges.* **62**, 2214 (1929), daselbst weitere Litteraturangaben.

⁶ *Liebigs Ann.* **489**, 193 (1931).

⁷ Brecht, *Journ. f. prakt. Chemie.* (2) **131**, 56 (1931).

⁸ *Proceed. of the Imperial Academy of Japan.* **3**, 567 (1927). **5**, 294 (1929). **6**, 175 (1930).

tigkeit nicht auf den Campher als solchen zurückzuführen, sondern auf eins seiner Umwandlungsprodukte im Körper, vielleicht 5-Oxycampher oder vielmehr dessen weitere Oxydationsstufe 5-Oyxcampher¹. Zur Erzielung einer prompten und stärkeren Campherwirkung würde die Verwendung dieser bedeutend leichter löslichen Oxy- bzw. Oxoderivate an Stelle des schlecht in Wasser löslichen und nur schwer resorbierbaren Camphers manche Vorteile bieten. So konnte schon 1883 Pellacani² nachweisen, dass Campherol deutliche, und zwar verstärkte Campherwirkungen auf die Zirkulationsorgane besitzt, auch das Atemzentrum wird nach den Untersuchungen von Wieland³ durch Campherol ähnlich wie durch Campher erregt. Nach Versuchen von Leo⁴ erwies sich der Schröttersche 6-Oxy-epi-campher ebenfalls als Erregungsmittel im Sinne des Camphers; besonders ausgesprochen war die erregende Wirkung auf das Atemzentrum, die Grosshirnrinde und das mit Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Um so auffallender ist die Mitteilung von Heinz⁵, dass der Manasse'sche Oxycampher (das «Oxaphor Höchst»⁶) nicht nur keine Campherwirkung ausüben, sondern geradezu als Antagonist vom Campher lähmend auf Grosshirnrinde und Atemzentrum wirken soll. Der Zweck vorliegender Arbeit war es nun, die Angaben von Heinz nachzuprüfen und gleichzeitig festzustellen, ob zwischen den beiden Komponenten des Oxaphors, dem 3-Oxy-campher und dem 2-Oxy-epi-campher, in qualitativer und quantitativer Hinsicht Unterschiede bestehen.

A. VERSUCHE MIT MIKROORGANISMEN.

In eine 75 ccm fassende, mit HCl vom Alkali befreite, sterile Stöpsel- flasche werden 0,1 g Oxycampher gegeben, 50 ccm sterile, möglichst schwach alkalische Nährbouillon mit steriler Pipette hinzugefügt und die verschlossene Flasche im Wasserbad erhitzt. Mit sterilen Pipetten stellt

¹ Siehe *Ber. d. Deutsch. chem. Ges.* **64**, 188 (1931). (Die dort angegebene Formel steht nicht im Einklang mit der Bredt'schen Regel!) Vergl. auch die englische Patentanmeldung vom 28. Mai 1931.

² *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **17**, 372 (1883).

³ *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **79**, 109 (1915).

⁴ *Deutsche med. Wochenschrift* **48**, 377 (1922).

⁵ *Deutsche med. Wochenschrift* **23** Therap. Beil. No 6 S. 41 (1897); *Berichte der Deutschen chem. Gesellsch.* **30**, 665 (1897); S. FRÄNKEL, die Arzneimittelsynthese 5. Aufl. S. 763.

⁶ *Patentblatt* **18**, 273 DRP 91718 vom 1. 3. 1897. FRIEDLÄNDER, Teerfarbenfabrikation IV, 1310. *Remedia «Höchst»*. S. 404.

man dann in sterilen Reagenzröhrchen die unten angegebenen Verdünnungen mit Bouillon her. Nach dem Impfen mit einem Tropfen einer 24-stündigen, bei 37° gehaltenen Bouillonkultur von Spirillum Metschnikoff werden die Röhrchen in den Brutschrank von 37° gesetzt und 8 Tage jeden Tag auf Wachstum untersucht. Resultate: + = Wachstum, — = keine Entwicklung.

3-Oxycampher, aus 2-Oxy-epi-campher mit Alkali hergestellt.

| Konzentr. | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag | 6. Tag | 7. Tag | 8. Tag |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1: 500 | — | — | — | + | + | + | + | + |
| 1: 600 | — | — | + | + | + | + | + | + |
| 1: 700 | — | + | + | + | + | + | + | + |
| 1: 800 | — | + | + | + | + | + | + | + |
| 1: 900 | — | + | + | + | + | + | + | + |
| 1:1000 | — | + | + | + | + | + | + | + |
| Kontrolle | — | + | + | + | + | + | + | + |

2-Oxy-epi-campher.

| | | | | | | | | |
|--------|---|----|---|----|---|---|---|---|
| 1: 500 | — | — | — | —? | + | + | + | + |
| 1: 600 | — | — | + | + | + | + | + | + |
| 1: 700 | — | — | + | + | + | + | + | + |
| 1: 800 | — | —? | + | + | + | + | + | + |
| 1: 900 | — | — | + | + | + | + | + | + |
| 1:1000 | — | + | + | + | + | + | + | + |

6-Oxy-epi-campher.

| | | | | | | | | |
|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1: 500 | — | + | + | + | + | + | + | + |
| 1: 600 | — | + | + | + | + | + | + | + |
| 1: 700 | — | + | + | + | + | + | + | + |
| 1: 800 | — | + | + | + | + | + | + | + |
| 1: 900 | — | + | + | + | + | + | + | + |
| 1:1000 | — | + | + | + | + | + | + | + |

Am 3. Tag war bei 3-Oxycampher und 2-Oxy-epi-campher 1: 600 nur eine schwache Entwicklung zu sehen. 1: 700 und 1: 900 zeigten bei 3-Oxycampher eine stärkere Trübung als bei 2-Oxy-epi-campher, bei 1: 1000 war das Verhältnis jedoch umgekehrt. Am 4. Tage war die Entwicklung bei 3-Oxy-campher 1: 500 und am 5. Tage bei 2-Oxy-epi-campher 1: 500 nur gering. — Aus diesen Versuchen geht hervor, dass zwischen den drei verschiedenen Oxycamphern schwache, aber immerhin deutliche Unterschiede in der entwicklungshemmenden Wirkung auf Bakterien vorhanden sind. Am stärksten wirkt noch 2-Oxy-epi-campher, während 6-Oxy-epi-campher

1: 500 gänzlich wirkungslos ist. Jedenfalls wird durch Einführung einer Hydroxylgruppe die an sich schon ziemlich schwache Wirkung des Camphers auf Mikroorganismen noch ganz bedeutend herabgesetzt, wie aus einem Vergleich mit den Versuchen von Joachimoglu¹ hervorgeht. Ähnliches hat Gomes da Costa² bei Spulwürmern beobachtet.

B. DIE WIRKUNG AUF SACCHAROMYZETEN.

Die Versuche wurden angestellt nach den Angaben von Fühner³. Um eine Schädigung der Hefe zu vermeiden, werden die Oxycampherlösungen und die Presshefeaufschwemmung in destilliertem Wasser hergestellt, dem man 0,2% kristallisiertes Magnesiumsulfat und 0,3% primäres Kaliumphosphat zusetzt. In graduierte Gärröhrchen füllt man 5 ccm Oxycampherlösung 1: 250, 3 ccm einer 20%igen Presshefeaufschwemmung und 2 ccm einer 4%igen Traubenzuckerlösung, setzt die Röhrchen in den Brutschrank von 30° und liest das Volumen der entwickelten Kohlensäure ab.

| | 3—Oxycampher | 2—Oxyepicampher | 6—Oxyepicampher | Kontrolle |
|----------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Vers. 1. | nach 6Std. 2,4 ccm | nach 6Std. 3,7 ccm | nach 6Std. 2,43 ccm | nach 6Std. 2,4 ccm |
| | nach 18Std. 3,3 ccm | nach 18Std. 4,4 ccm | nach 18Std. 2,9 ccm | nach 18Std. 2,6 ccm |
| | nach 24Std. 3,61 ccm | nach 24Std. 4,68 ccm | nach 24Std. 2,92 ccm | nach 24Std. 2,65 ccm |
| Vers. 2. | nach 24Std. 3,7 ccm | nach 24Std. 4,25 ccm | nach 24Std. 3,85 ccm | nach 24Std. 2,2 u. 3,05 ccm |
| | — — | nach 24Std. 4,55 u. 4,7 ccm | nach 24Std. 4,65 u. 4,7 ccm | nach 24Std. 4,05 ccm |

Beim Kontrollversuch nimmt man statt der Oxycampherlösung reine Salzlösung. Die Traubenzuckergärung wird nach diesen Versuchen durch die Oxycampher in der Konzentration 1: 500 nicht gehemmt, im Gegenteil, es ist eine wenn auch geringe Aktivierung festzustellen, wobei 2-Oxyepicampher am wirksamsten zu sein scheint. Selbstverständlich, erhält man nach dieser Methode nur annäherungsweise vergleichbare Werte. Jedenfalls konnte ich die Angabe von Heinz⁴, dass Bakterienwachstum, Fäulnis und Gärung schon durch Oxaphor 1: 1000 deutlich verlangsamt werden, für die reinen Oxycampher nicht bestätigen.

¹ *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 80, 282 (1917).

² *Chem. Zentralblatt* 1927 II, 120.

³ Nachweis u. Bestimmung von Giften auf pharmakol. Wege, S. 438.

⁴ l. c.

C. WIRKUNG AUF DIE BLUTEGELMUSKULATUR.

Joachimoglu¹ hat die Einwirkung von Campher auf das zentrenfreie Blutegelpräparat näher studiert und gefunden, dass Campher in Konzentrationen von 1:1000 bis 1:5000 eine starke Tonussteigerung und rhythmische Kontraktionen hervorruft. Wie aus

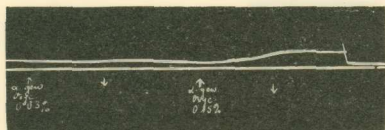


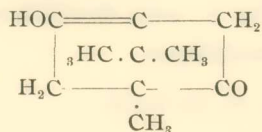
Abb. 1.—Blutegelpräparat. Einwirkung von α -Oxycampher gew. (3-Oxycampher) 1:3333 und 1:667.

Abbildung 1 hervorgeht, ist von dieser erregenden Wirkung auf die Blutegelmuskulatur beim Oxycampher nichts mehr zu merken: 3-Oxycampher 1:3333 (0,03%ige Lösung) ist ohne jede Wirkung, 3-Oxycampher 1:667 (0,15%ige Lösung) bewirkt nur

einen ganz geringen Anstieg der Kurve, ebenfalls 3-Oxycampher 1:333 (0,3%ige Lösung). Dasselbe gilt auch für 2-Oxy-epi-campher und den auf alkalischem Wege gewonnenen 3-Oxycampher. Deutliche Unterschiede sind zwischen den einzelnen Oxycamphern nicht festzustellen.

D. WIRKUNG AUF DAS ISOLIERTE FROSCHHERZ.

Wie Joachimoglu² gezeigt hat, besitzt Campher 1:4000 bei längerer Einwirkung auf das unvergiftete, an der Straubschen Kanüle schlagende Esculentenherz eine deutlich positive inotrope Wirkung, gleichzeitig nimmt die Pulsfrequenz meist etwas ab. Höhere Konzentrationen hemmen die Herztätigkeit, sodass nach einiger Zeit Ventrikelstillstand in Mittelstellung zwischen Systole und Diastole eintritt. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten in neuerer Zeit Tamura, Uchida, Kihara und Ishidate (Siehe oben). Nach ihren Untersuchungen stammt die oben erwähnte positiv inotrope Wirkung auf das Froschherz gar nicht vom Campher selbst, sondern von einem seiner Oxydationsprodukte im Organismus. Durch vorsichtige Oxydation von 5-Oxycampher in vitro konnten die japanischen Forscher eine Substanz herstellen, die noch in einer Konzentration von 1:40 000 direkt nach der Applikation eine cardiotonische Wirkung besitzt und der sie folgende Konstitution zuschreiben:



¹ Arch. f. exp. Path. und Pharm., **88**, 364 (1920).

² Arch. f. exp. Path. und Pharm., **80**, 259 (1917).

Das Auftreten einer cardiotonischen Wirkung bei Campher und den Oxycamphern hängt anscheinend ab von der Bildung dieses ungesättigten Oxycamphers im Organismus. Die von mir untersuchten Oxycampher (3-Oxycampher und 2-Oxy-epi-campher) zeigten in Konzentrationen von 1,5% bis 0,1875% nicht die Spur einer positiv inotropen Wirkung auf das nach Straub präparierte Esculentenherz. In folgender Tabelle sind die Versuchsergebnisse zusammengestellt:

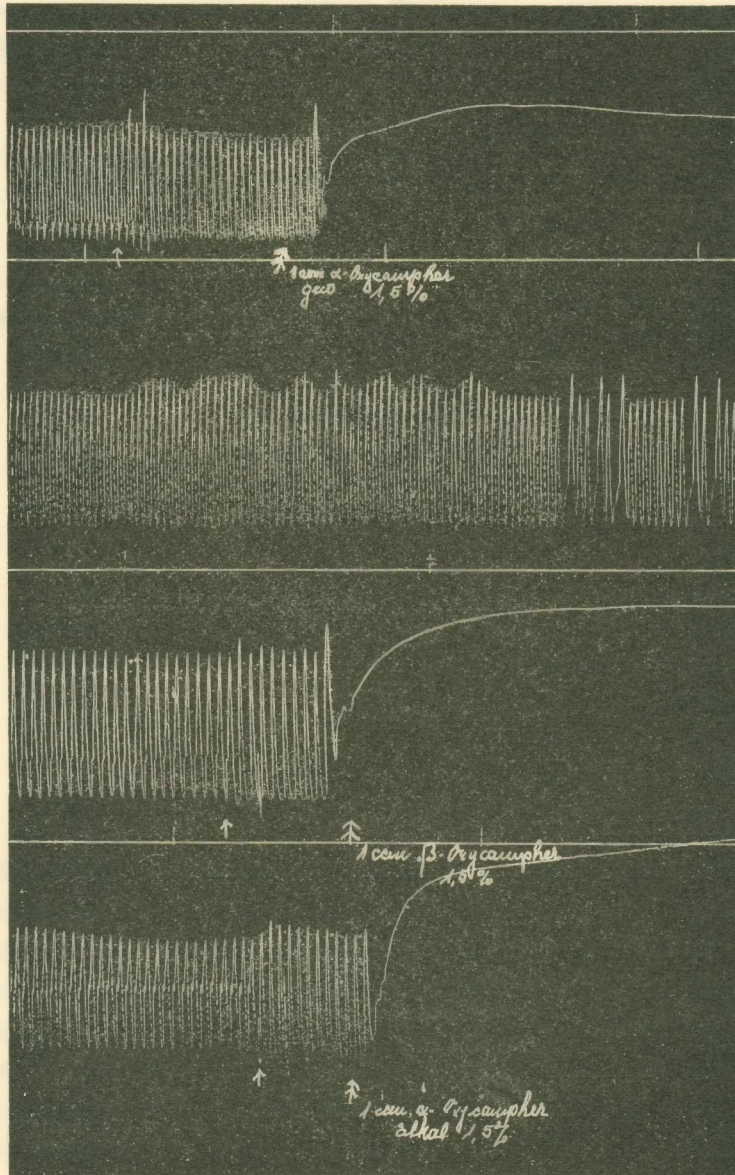
| Konzentr. | 3 - Oxycampher | 2 - Oxy-epi-campher | 3 - Oxycampher alkal. gewonnen |
|-----------|---|---|---|
| 1,5% | Momentaner Stillstand des Herzens in Systole. | ebenso | ebenso |
| 0,75% | Momentaner Stillstand in Mittelstellung zwischen Systole u. Diastole | ebenso | ebenso, jedoch langsamer Anstieg zur Systole. |
| 0,375% | Momentaner Stillstand in Mittelstellung, nur bisweilen unterbrochen von einzelnen kleinen Herzschlägen. | Bisweilen Stillstand in Mittelstellung, <i>meist</i> wird jedoch nur Zahl u. Höhe der Herzschläge vermindert. | wie gewöhnlicher 3 - Oxycampher |
| 0,25% | Meist nach kurzem Stillstand Erholung, verkleinerte und verminderte Herzschläge. | Meist nur verkleinerte und verminderte Herzschläge. | wie gewöhnlicher 3 - Oxycampher |
| 0,1875% | Kein Stillstand, nur Zahl und Höhe der Herzschläge vermindert. | ebenso | ebenso |

Es ist charakteristisch für das Vergiftungsbild, dass durch Oxycampher in geringen Konzentrationen die Zahl der Herzschläge und die Systole nur unwesentlich beeinflusst werden, dass dagegen die Ausdehnung des Herzens in der Diastole stark beschränkt wird (siehe Abb. 4). Auswaschen mit Ringerlösung bewirkt wieder normale Herztätigkeit. Eine Vermehrung oder Vergrößerung der Herzschläge wurde durch 3-Oxycampher und 2-Oxy-epi-campher niemals beobachtet, sondern immer nur eine Herabsetzung der Herztätigkeit. Diese hemmende Wirkung ist bei den 3-Oxycamphern deutlicher ausgeprägt als bei 2-Oxy-epi-campher (Siehe Abb. 3).

E. WIRKUNG AUF DEN BLUTDRUCK BEIM KANINCHEN.

Die Wirkung von Campher auf den Blutdruck ist sehr kompliziert.

Bei sehr hohen, schon krampferzeugenden Dosen (1,5-2 g pro Kilo Tier) beobachtet man im allgemeinen ein Ansteigen des Blutdrucks, was wohl auf eine durch zentrale Erregung der Vasokonstriktoren bedingte Gefäß-

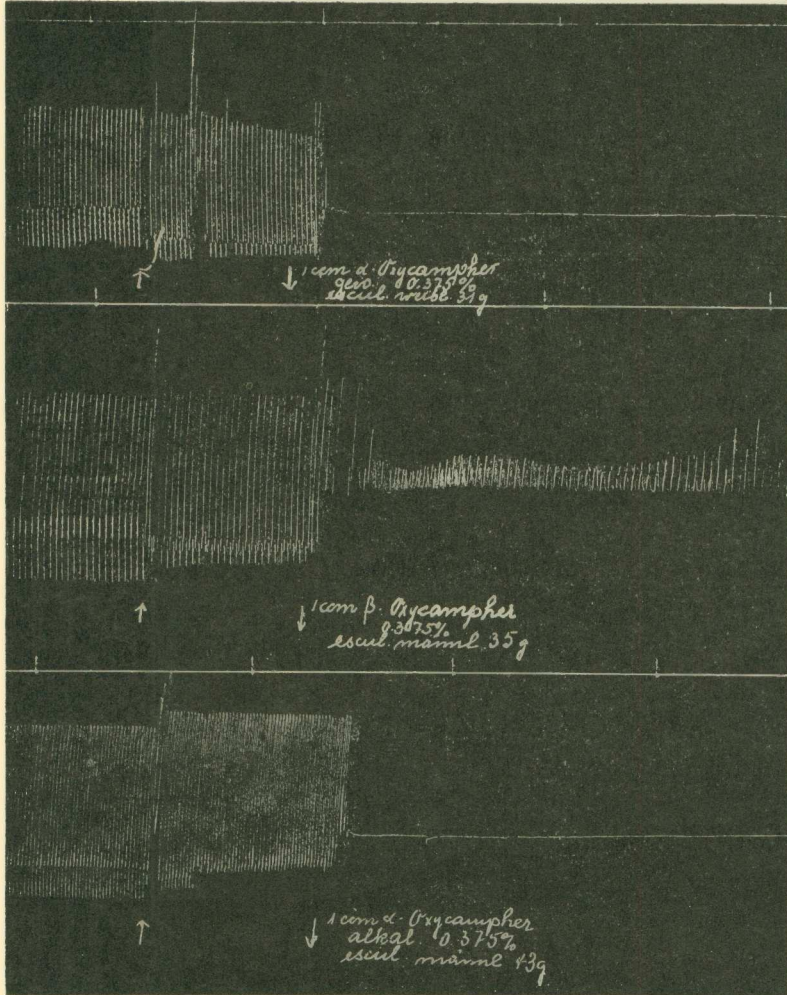


Froschherz nach Straub, Einwirkung von 1,5⁰iger Oxycampher-Ringerlösung. $t = 60$ sec
 ↑ Herausnahme der Ringerlösung.
 Doppelpfeil = Zugabe der Oxycampherlösung.
 α - Oxycampher = 3 - Oxycampher. — β - Oxycampher = 2 - Oxy-epi-campher.

Abbildung 2.

verengung zurückzuführen ist. Andererseits ruft aber Campher auch Gefäß-
 erweiterung, und zwar durch direkte Einwirkung auf die Gefäßwände

hervor. So sinkt nach mittleren Dosen (0,08-0,1 g) der Blutdruck stark ab, hebt sich erst allmählich wieder und übersteigt mit dem Eindringen des Camphers in das Zentralnervensystem den Ausgangsdruck um ein Beträchtliches, während kleine Gaben (0,01-0,02 g) überwiegend nur Blutdrucksenk-

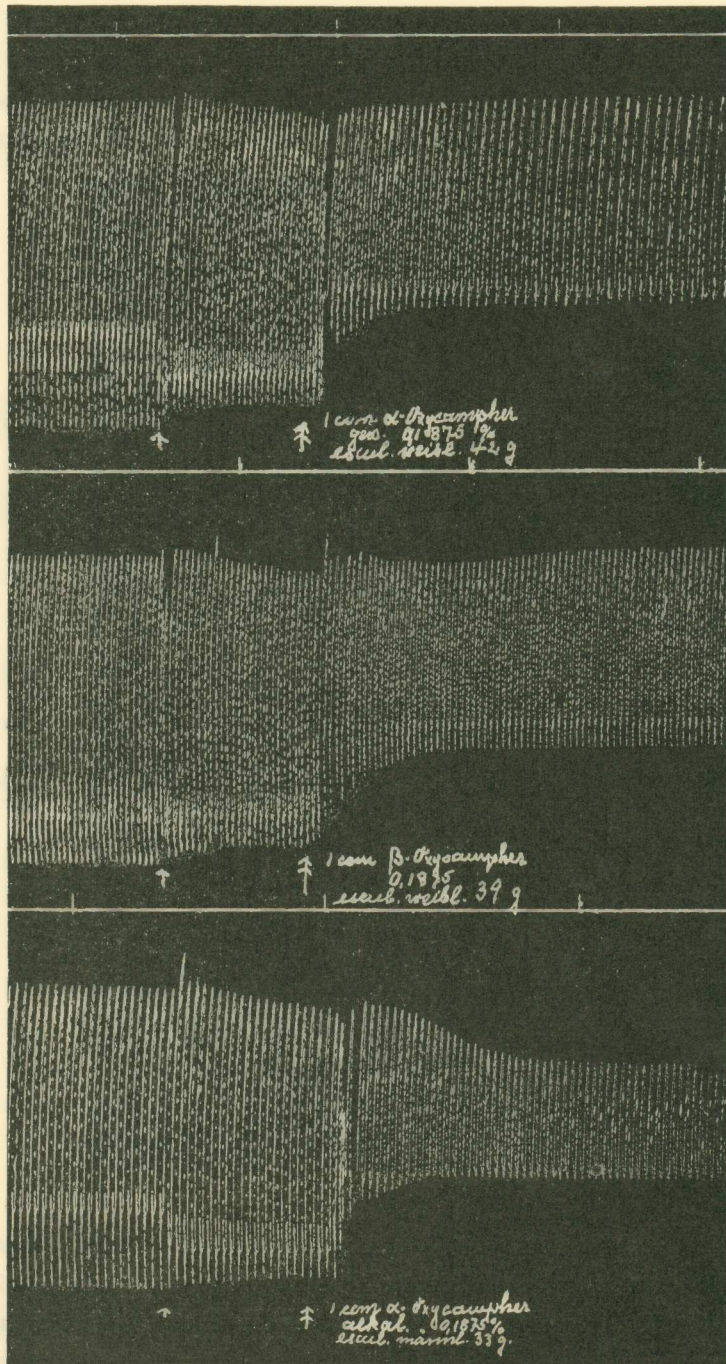


← a - Oxycampher = 3 - Oxycampher. — β - Oxycampher = 2 - Oxycampher.
 — Zugabe der Oxycampherlösung.
 — Herausnahme der Ringelösung.
 Froshertz nach Straub. Einwirkung von 0,375% iger Oxycampher-Ringerlösung. $t = 60$ sec.

Abbildung 3.

kung hervorrufen. Die je nach den Versuchsbedingungen stark schwankenden Ergebnisse (auch die Injektionsrichtung spielt eine Rolle) werden erklärt durch die Konkurrenz eben dieser beiden Campherwirkungen¹. Die von mir untersuchten Oxycampher (gewöhnl. 3-Oxycampher, alkalisch

¹ Siehe HEFFTER, Handbuch der experiment. Pharmakologie Band I S. 1191-1198 (1923)



Froscherz nach Straub. Einwirkung von 0,1875%iger Oxycampher-Ringerlösung, $t = 60$ sec.
 ↑ Herausnahme der Ringerlösung. — Doppelpfeil Zugabe der Oxycampherlösung.
 α-Oxycampher = 3-Oxycampher. — β-Oxycampher = 2-Oxy-epi-campher.

Abbildung 4.

gewonnener 3-Oxycampher, 2-Oxy-epi-campher) zeigen bei Dosen von 0,03-0,08 g⁴im Moment der Injektion einen steilen Abfall des Blutdrucks, jedoch hält die Wirkung nicht lange an. Allmählich steigt die Kurve wieder und erreicht nach einiger Zeit die ursprüngliche Höhe, ohne aber je den Normalstand zu überschreiten. Eine Blutdrucksteigerung wurde weder bei schnellem noch bei langsamem Injizieren beobachtet.

Die untersuchten Oxycampher verhalten sich qualitativ und quanti-

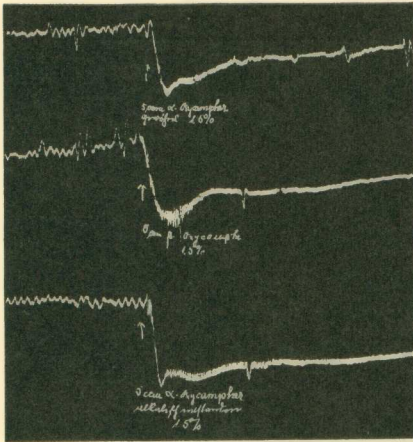


Abbildung 5.

Einwirkung von 75 mg 3-Oxycampher gew. (α -Oxycampher), 2-Oxyepicampher (β -Oxycampher) und alkalisch entstandenem 3-Oxycampher (α -Oxycampher) auf den Blutdruck des Kaninchens.

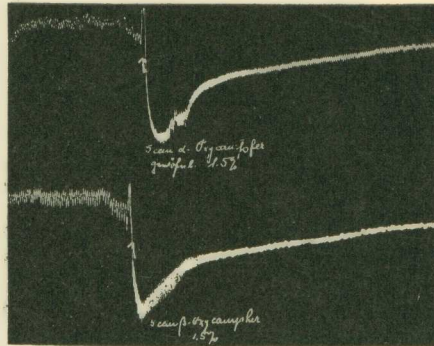


Abbildung 6.

Einwirkung von 75 mg 3-Oxycampher gew. (α -Oxycampher) und 2-Oxyepicampher (β -Oxycampher) auf den Blutdruck des Kaninchens. Die pulsatorischen Druckschwankungen sind bei 2-Oxyepicampher stärker gestört als bei 3-Oxycampher.

tativ vollkommen gleich, wenn auch die pulsatorischen und die den Atembewegungen synchron verlaufenden Druckschwankungen nach 2-Oxy-epi-campher meist deutlicher vom Normalen abweichen als nach 3-Oxycampher. Auffallenderweise hat Heinz bei Oxaphor keine direkte Wirkung auf den Blutdruck feststellen können. Bemerkenswert ist die Angabe von Pellacani, dass Campherol, welches im wesentlichen aus 5-Oxycampher besteht, schon in geringen Dosen (0,01-0,03 g subkutan oder intravenös) den Blutdruck erhöht. Mit der Verschiebung der Hydroxylgruppe aus der ortho- in die para-Stellung zur Carbonylgruppe scheint sich also die Blutdruckwirkung umzukehren.

Die von mir benutzte Technik der Blutdruckmessung war die übliche: Injektion der Oxycampher-Tyrodellösung in die Jugularis und Messung des Carotidrucks mit Hilfe eines Quecksilbermanometers.

F. WIRKUNG AUF DIE ATMUNG.

Die schon bei kleinen Mengen von Campher beobachtete Erregung des Atemzentrums ist nur eine Teilerscheinung der allgemeinen Erregung des Zentralnervensystems. Die gleiche physiologische Wirkung besitzen Campherol (Wieland), 6-Oxyepicampher (Leo), ferner eine ganze Reihe von Derivaten der Oxycampher, wie p-Diketocamphan (Leo) und in abgeschwächtem Masse p-Dioxycamphan (Leo¹). Den merkwürdigen Befund von Heinz, dass Oxaphor antagonistisch zum Campher die Atem-

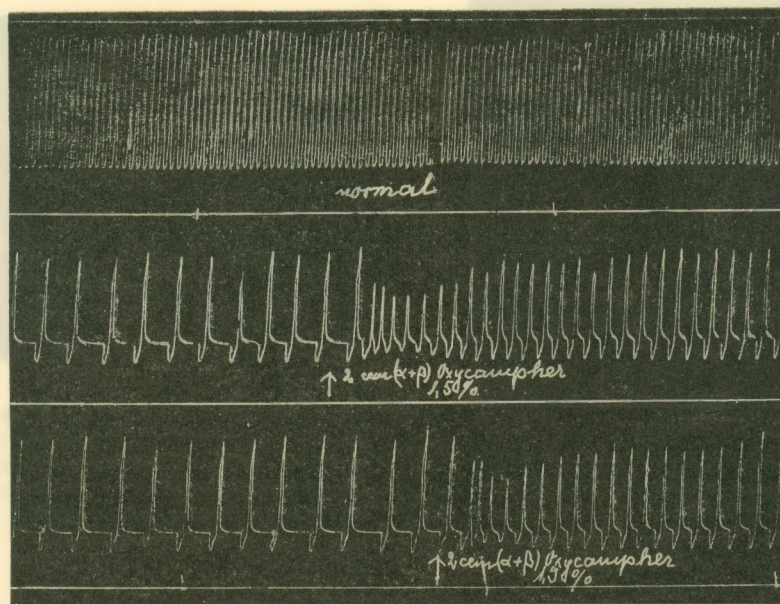


Abbildung 7.

Einwirkung von 30 mg Oxaphor (2 ccm einer 1,5 %igen Lösung von $\alpha+\beta$ -Oxycampher) auf die morphingeschädigte Atmung beim Kaninchen.

Oben: normale Atmung (nach Urethan). — Mitte u. unten: morphingeschädigte Atmung. $t=60$ sec.

tätigkeit herabsetzen und sogar (von 25 mg an) völlig zum Stillstand bringen soll, konnte ich nicht bestätigen. Bei einem Kaninchen, das mit Urethan narkotisiert und dessen Atemfrequenz durch Morphinchlorhydrat auf 25% herabgesetzt war, stieg die Zahl der Atemzüge pro Minute nach intravenöser Injektion von 30 mg Oxaphor um 70-75%, u. zwar momentan nach der Injektion. Jedoch ist bei diesen Dosen die Besserung der Atemfrequenz nur eine vorübergehende. Erst Dosen von 75 mg bewirken eine bleibende Steigerung um ca. 90%. (Siehe Abb. 7).

¹ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 103, 135 (1924).

Es galt nun noch die Frage zu beantworten, ob die beiden Komponenten des Oxaphors, also 3-Oxycampher und 2-Oxy-epi-campher, qualitativ und quantitativ Unterschiede in der Wirkung auf die Atemfrequenz beim morphingeschädigten Kaninchen aufweisen. Da die Empfindlichkeit der Kaninchen gegen Oxycampher starken Schwankungen unterworfen ist,

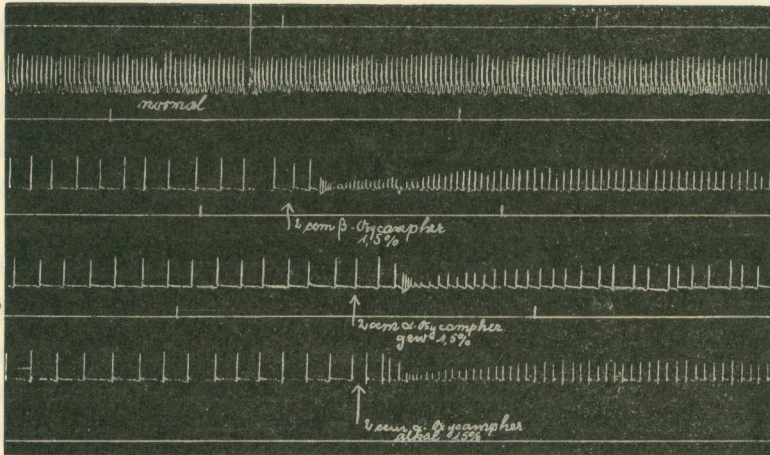


Abb. 8.—Einwirkung von 30 mg 2-Oxy-epi-campher (β -Oxycampher), gew. 3-Oxycampher (α -Oxycampher) und alkalisch entstandenem 3-Oxycampher auf die morphingeschädigte Atmung beim Kaninchen.—1. Reihe oben: Normale Atmung (nach Urethan).—2-4. Reihe: Morphingeschädigte Atmung. $t=60$ sec.

so wurden die vergleichenden Versuche immer an ein und demselben Tier vorgenommen, die Reihenfolge der Injektionen der einzelnen Oxycampher

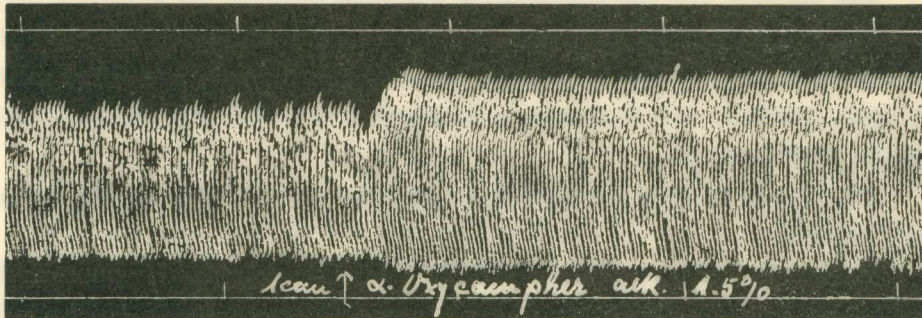


Abb. 9 — Einfluss von alkalisch entstandenem 3-Oxycampher (α -Oxycampher) auf die ungeschädigte Atmung beim Kaninchen. $t=60$ sec.

jedoch möglichst gewechselt, um Fehlschlüsse, die sich aus einer Potenzierung der Wirkungen ergeben könnten, möglichst auszuschliessen. Hierbei ergab sich, dass der 2-Oxy-epi-campher, sowohl vor als auch nach 3-Oxycampher injiziert, eine beträchtlich stärkere Wirkung auf das Atemzentrum

ausübt als letzterer, während der durch alkalische Reduktion von Campherchinon hergestellte 3-Oxycampher meist eine Mittelstellung einnahm. Im folgenden seien einige Versuchsergebnisse angeführt:

Versuch 1. Gewicht des Kaninchens 1,15 kg. Narkose mit 1,44 g Urethan. Normalatemfrequenz (nach Urethan): 62-63 pro Minute. Nach 2 ccm Morphinchlorh. 1% : 15 pro Min. Nach 2 ccm 2-Oxy-epi-campher 1,5% Anstieg in der ersten Minute auf 47=213%, in der zweiten Minute auf 38=153%. Nach Abklingen der Wirkung (Frequenz 12,5 pro Min.) steigerten 2 ccm gew. 3-Oxycampher 1,5% die Frequenz auf 20 pro Min.=60%, in der 2. Min. auf 18=44%. Nach Abklingen der Wirkung (Frequenz 14,5 pro Min.) erhöhten 2 ccm alkal. gew. 3-Oxycampher die Frequenz in der 1. Minute auf 38=162%, in der 2. Minute auf 32,5=124%. (Siehe Abb. 8).

Versuch 2. Gewicht des Kaninchens 1,23 kg. Narkose mit 1,44 g Urethan. Normalatemfrequenz (nach Urethan): 63 pro Minute. Nach 1 ccm Morphinchlorh. 1% : 26-27 pro Min. Nach 2 ccm gew. 3-Oxycampher 1,5% Anstieg in der 1. Minute auf 53=100%. Durch 0,7 ccm Morphinchlorh. 1% fällt sie wieder auf 27 pro Min. 2 ccm 2-Oxy-epi-campher 1,5% steigern die Frequenz auf 67-68=150% in der ersten Minute, in der 2. Minute auf 58=115%. Durch 0,5 ccm Morphinchlorh. fällt sie wieder auf 27,5 pro Min. 2 ccm alkalisch gew. 3-Oxycampher steigern die Frequenz wieder auf 62=125% in der ersten Minute, in der 2. Minute auf 55,5=102%.

Die übrigen von mir angestellten Versuche ergaben ein ähnliches Bild.

Das nicht geschädigte Atemzentrum wird natürlich durch Oxycampher viel schwieriger beeinflusst. Jedoch werden auch hier die Atemzüge meist deutlich kräftiger, wie Versuche an Kaninchen und Hunden gezeigt haben (Siehe Abbildung 9).

Die Versuche über die Pharmakologie der Oxycampher sollen fortgesetzt werden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, der Direktion der Hygieneschule zu Athen und der Gesellschaft der Freunde der Aachener Hochschule für ihre Unterstützung meinen besten Dank auszusprechen.

ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Ἐξητάσθησαν ἡ 3 - ὀξυκαφορὰ καὶ 2 - ὀξυεπικαφορὰ.

Τὰ φαρμακολογικὰ πειράματα ἀναφέρονται εἰς τὴν ἀντισηπτικὴν ἐνέργειαν τῶν ἐνώσεων τούτων ἐπὶ τῶν λείων μυϊκῶν ἰνῶν τῆς βδέλλας, εἰς τὴν ἐνέργειαν ἐπὶ τῆς

ἀπομονωθείσης καρδιάς τοῦ βατράχου, εἰς τὴν ἐνέργειαν ἐπὶ τῆς πίεσεως τοῦ αἵματος εἰς κόνικλους καὶ τέλος εἰς τὴν ἐνέργειαν ἐπὶ τῆς ἀναπνοῆς.

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.—Περὶ μιᾶς εἰδικῆς ἀντιδράσεως τῶν ἐσκληρυμμένων ἰχθυελαίων*, ὑπὸ Γ. Πανοπούλου. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ κ. Γ. Ἰωακείμογλου.

Ἡ χρησιμοποίησις διὰ τὴν παρασκευὴν μαγειρικῶν λιπῶν ἐσκληρυμμένων ἰχθυελαίων ἐσχάτως εἶναι λίαν διαδεδομένη λόγῳ τῆς μικρᾶς τιμῆς, εἰς ἣν προσφέρονται ταῦτα ἐν τῇ διεθνεῖ ἀγορᾷ. Ἀπὸ τινος καὶ ἐν Ἑλλάδι γίνεται χρῆσις τοιούτων λιπῶν εἰσαγομένων κυρίως ἐκ Νορβηγίας καὶ Ὀλλανδίας, εἴτε ὑπὸ μορφήν ἰχθυελαίων (ἄτινα ὑφίστανται τὴν κατεργασίαν ἐν Ἑλλάδι) εἴτε ὑπὸ μορφήν ἐσκληρυμμένου λίπους. Ἐν τῇ ἀναζητηθείσῃ βιβλιογραφίᾳ ἐκτὸς τῆς ἀντιδράσεως Tortelli καὶ Jaffé¹, ἣτις χρησιμοποιεῖται διὰ τὴν ἀνίχνευσιν τῶν ἰχθυελαίων καὶ ἣτις ὅμως δὲν δύναται μετ' ἀσφαλείας νὰ χρησιμοποιηθῇ εἰς μίγματα λιπῶν, ὅταν μάλιστα ἐν αὐτοῖς τὰ ἰχθυέλαια περιέχωνται ὑπὸ μορφήν ἐσκληρυμμένην, ἑτέρα δὲν ἀναφέρεται. Εἶναι γνωστὸν ὅτι ἡ ἀντίδρασις Price καὶ Carr² εἶναι θετικὴ καὶ ἔντονος διὰ τὸ μουρουέλαιον. Ἐζητήσαμεν κατὰ πόσον τὸ ἐν χλωροφορμίῳ διάλυμα τοῦ τριχλωριούχου ἀντιμονίου παρέχει χρωστικὴν ἀντίδρασιν καὶ κατὰ πόσον αὕτη εἶναι χαρακτηριστικὴ διὰ τὰ ἐσκληρυμμένα ἰχθυέλαια. Διελύσαμεν εἰς χλωροφόρμιον ποσότητά τινα ἐσκληρυμμένου ἰχθυελαίου καὶ προσεθέσαμεν σταγόνας τινὰς ἐκ τοῦ ἀντιδραστηρίου Price καὶ Carr³.

Ἄμα τῇ προσθήκῃ τούτου οὐδεμίαν χρῶσιν παρήχθη καὶ ἐπομένως ἐφρονούμεν ὅτι ἡ σκέψις ἡμῶν ἦτο ἀτυχής. Τὸ πείραμα ἐλάμβανε χώραν τὴν 11 π.μ. ὥραν, ὅτε ἐγκατελείψαμεν τοὺς πωματισμένους δοκιμαστικούς σωλῆνας.

Ὅπως περιέργως ἐπιστρέψαντες εἰς τὸ ἐργαστήριον τὴν 5 μ.μ. ὥραν τῆς αὐτῆς ἡμέρας, παρατηρήσαμεν ὅτι τὸ ὑγρὸν τὸ περιεχόμενον εἰς τοὺς σωλῆνας ἦτο ἰσχυρῶς κεχρωσμένον ἐρυθροῦδες.

Κατ' ἀρχὰς ἐλάβομεν τέσσαρα δείγματα στερεοποιημένων ἰχθυελαίων αὐθεντικῶν, τριῶν εἰσαγομένων ἐκ Νορβηγίας καὶ ἐνὸς ἐξ Ὀλλανδίας, διαφόρου βαθμοῦ τήξεως.

| | | | | | | | |
|-------|--------|---|-------------|-----------|-------|--------|-------|
| Ἄριθ. | δείγμ. | 1 | προελεύσεως | Νορβηγίας | βαθμ. | τήξεως | 39ο,0 |
| » | » | 2 | » | » | » | » | 42ο,1 |
| » | » | 3 | » | » | » | » | 51ο,0 |
| » | » | 4 | προελεύσεως | Ὀλλανδίας | βαθμ. | τήξεως | 33ο,5 |

Ἐντὸς δοκιμαστικῶν σωλῆνων προσετέθησαν εἰς ἕκαστον ἐξ αὐτῶν δέκα σταγόνες ἐκ τῶν

* G. PANCOULES. Über eine spezifische Reaktion der gehärteten Fischöle.

¹ TORTELLI καὶ JAFFÉ, *Chem. Zeitung* 39, 1925, 14.

² *Biochem. Journal*, 20, 1926, 497.

³ 30 γρ. τριχλωριούχου ἀντιμονίου εἰς 100 γρ. χλωροφορμίου.