



REVUE  
ÜBER DEN INHALT  
DES  
ÉRTESITŐ.

SITZUNGSBERICHTE DER MEDICINISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN  
SECTION DES SIEBENBÜRGISCHEN MUSEUMVEREINS.

I. ÄRZTLICHE ABTHEILUNG.

XIX. Band.

1897.

I. Heft.

Vergleichende Experimente über den Einfluss der Blausäure und des Lobelins auf den Gasaustausch.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Strassburger  
Universität.)

Von dem Assistenten *Dr. Sigmund Jakabházy.*

Der Einfluss, welchen verschiedene Mitteln auf die Athmung ausüben, wird zumeist an den mittelst des *Marey'schen* Kardiographen aufgenommenen Curven beobachtet; doch lassen diese einen äusserst wichtigen Umstand unaufgeklärt, oder geben doch nur ein sehr unzulängliches Bild von demselben, nämlich davon, wie der Gaswechsel in den Lungen während des Experimentes beschaffen war.

Prof. *Schmiedeberg* wies mir als Beschäftigung das Studium zweier auf die Athmung wirkender Gifte zu, und zwar das Studium des Einflusses der Blausäure und des Lobelins auf den Gasaustausch.

Zu meinen Versuchen benützte ich den von *Dreser* construirten, später von *Jakoby* modificirten Apparat. Zu den Versuchen bedarf es unbedingt eines Chronoskopes, da das Auge ununterbrochen auf die graduirte Glasröhre gerichtet sein muss und so die Secunden nicht beobachten kann. Ein grosser Vortheil des Apparates ist der, dass bei dem Versuchsthiere nicht immer die Tracheotomie gemacht werden muss, hauptsächlich aber der, dass er schnell und leicht handhablich ist, so dass während einer Minute, auf 10 Athmungen eine Messung vorgenommen werden kann. Der Rest der Minute genügt vollkommen zur Aufzeichnung der gefundenen Werthe, sowie dazu, die Röhre abermals mit Wasser zu füllen. Bei meinen Ver-

suchen habe ich in jeder Minute eine Messung, das heisst in 5 Minuten fünf Messungen vorgenommen, und konnte daher genügend genaue Mittelwerthe über den während der Zeit von 5 Minuten erfolgten Gasaustausch feststellen.

Meine Untersuchungen begann ich mit dem Studium des Einflusses der Blausäure auf die Athmung und suchte in erster Linie nach einer solchen Dosis, die bei dem noch im Freien befindlichen Versuchsthier keine auffälligen Veränderungen hervorruft und fand, dass 0.3–0.5 mgrm. Blausäure, einem 2000 grm. schweren Kaninchen subcutan injicirt, ganz ohne Einfluss zu sein scheinen; 0.2–0.8 mgrm. aber ausser einer geringen Unregelmässigkeit in der Athmung, zeitweises Zittern und Zuckungen des Versuchsthiere verursachen.

Ich verwendete 2000–3000 grm. schwere Kaninchen und injicirte dem fest-gebundenen Thiere die Blausäure theils subcutan, theils in die Jugular-Vene und nahm die Messungen auch stets nach vorhergegangener Tracheotomie vor. Die Narcose vermied ich aus nachliegenden Gründen, und wurde dieselbe unbedingt nothwendig, so verwendete ich ausschliesslich das Urethan in Dosen von 1.3–1.8 grm., da dieses den geringsten Einfluss auf die Athmung übt.

Welchen Einfluss auf die Athmung die Injection einer Dose von 0.4 mgrm. in die Vene hat zeigt folgende Tabelle<sup>1)</sup>, aus der es ersichtlich ist, dass ein solches Quantum die Athmung bereits beeinflusst, diese beschleunigt und tiefer macht, so dass der Gaswechsel eine Steigerung erfährt. Bei sehr geringen Dosen stellt sich jedoch später keine Verlangsamung der Athmung ein, *der Reizung des Athmungscentrums folgt also ein Stadium der Depression nicht.*

Steigern wir die Dose auf 0.8–1 mgrm. so bleibt die Depression des Athmungscentrums nicht mehr aus, wie dies die Untersuchungen (siehe Tabelle) bei einem 2100 grm. schweren Kaninchen bewiesen. (1 mgrm. Blausäure subcutan. Tracheotomie; Vagi intact.) Aus der Tabelle erweist es sich deutlich, dass gleich nach erfolgter Injection, die Zahl der Athmung geringer wird, dass auf eine Athmung entfallende Luftquantum aber, beinahe das doppelte des ursprünglichen ausmacht. 12–15 Minuten nach der Injection stellt sich starke Beschleunigung der Athmung ein, gleichzeitig wird sie oberflächlich, so

<sup>1)</sup> Bezüglich der Tabellen wird hier, wie in folgenden, auf den Originalartikel in ungarischer Sprache verwiesen.

dass die normalen Ventillations-verhältnisse wieder hergestellt sind. Diese Beschleunigung hält nur sehr kurze Zeit an und macht dann der während der ganzen Wirkungsdauer bestehenden Verlangsamung der Athmung Platz. Diese hält ca. 3 Stunden an; während der ganzen Zeit leidet der Gasaustausch nicht, er wird sogar ein etwas grösserer (50—100 kbcmt. per Minute.)

Zur Beurtheilung dessen inwieferne der Vagus diese durch die Blausäure hervorgerufenen Veränderungen der Athmung beeinflusst, machte ich den gleichen Versuch nach Durchtrennung der Vagi beiderseits. Das Ergebniss dieser Versuche blieb sich so ziemlich gleich, ob ich den Vagus oberhalb des Ursprunges des Nervus laryngeus superior, oder unterhalb desselben durchtrennte und bewies, dass während bei intacten Vagi die Zahl der Athmung eine, wenn auch nur geringe, aber constante Abnahme unter dem Einflusse der Blausäure erfährt, *sich die Zahl derselben nach durchtrennten Vagi fortwährend steigert.*

Diese Erscheinung lässt zwei Möglichkeiten zu, u. zw. fehlt entweder die Verlangsamung bei intacten Vagi aus dem Grunde, da der Vagus keine beschleunigenden Impulse zu dem Centrum führt, sondern dies sogar hemmend beeinflusst, oder aber es ist die Möglichkeit vorhanden, dass er ganz unabhängig von allen Reflexen die Athmung beschleunigt. Um mich von dem durch die Blausäure hervorgerufenen Zustande der Vagus-Enden in den Lungen zu überzeugen, reizte ich den peripheren Stumpf des durchtrennten Vagus mittelst elektrischen Strommes von 20 cm. Cylinder-Einstellung vor Injection der Blausäure und nach erfolgter Injection derselben, zu verschiedenen Zeiten und fand dass der Effect der gleiche blieb, vor wie nach derselben. Würde demnach die Blausäure auf die Vagusendigung lähmend wirken, so würde die Reizung des peripheren Stumpfes entweder eine verminderte, oder gar keine Reaction zufolge haben, wie wir dies beim Atropin sehen; würde aber die Blausäure auf die Vagusendigungen reizend einwirken, so müsste auch die Reaction eine grössere sein, als sie es vor der Injection war.

Über Auftrag Prof. *Schmiedeberg's* stellte ich ferners Untersuchungen dahin an, ob jene geringe Menge der Blausäure (0.3—0.7 mgrm) welche auf die Athmung schon einen bedeutenden Einfluss hat, irgend einen nennenswerthen Einfluss auf den Blutdruck

zeigt. Bei diesen Untersuchungen fand ich, dass Dosen von 0.3—0.6 mgrm. auf den Blutdruck, ebenso wie auf die Zahl des Pulses nahezu vollständig einflusslos sind. Dagegen rufen subcutane Injectionen von 1 Mgrm. Blausäure schon Veränderungen im Blutdruck hervor, indem in den ersten 5 Minuten nach erfolgter Injection ein mässiges Sinken desselben erfolgt, dann zeigt sich nach 2—3 Minuten ein Schwanken desselben, wonach derselbe zur früheren Höhe zurückkehrt, oder etwas darüber hinaus steigt. Die Zahl des Pulses bleibt bis zum Schwanken des Blutdruckes normal, fällt dann auf etwa ein Viertel der ursprünglichen Zahl herab und erreicht dieselbe selbst noch dann nicht, wo der Druck schon lange wieder an der Grenze des Normalen steht, wie dies die Versuchs-Tabelle deutlich beweist.

Nach allden früher erwähnten Untersuchungen lässt sich der Einfluss der Blausäure auf die Athmung in folgenden Sätzen kurz zusammenfassen.

*Die Blausäure reizt bereits in äusserst geringen Dosen das Athmungscentrum infolge dessen die Athmung, nebst mässiger Veränderung in der normalen Zahl der Athemzüge, eine energischere, der Gasaustausch ein regerer wird. Bei so kleinen Dosen folgt dem Reizungszustande aber kein Stadium der Depression.*

*Bei etwas grösseren Dosen der Blausäure, die jedoch noch keine ernstlicheren Vergiftungserscheinungen hervorrufen, steigert sich die Intensität der Athemzüge im Vergleiche zu den früheren noch bedeutender, gleichzeitig aber wird die Zahl der Athemzüge eine geringere. Im Gasaustausch besteht Gleichgewicht.*

*Auf die Vagusendigungen in den Lungen scheint die Blausäure ohne Einfluss zu sein. Bei durchtrennten Vagi bewirkt sie in der Zahl der Athemzüge keine Steigerung. Jene geringen Dosen der Blausäure, die in der Athmung bereits eine Veränderung hervorrufen, üben auf den Blutdruck und auf den Puls keinen nennenswerthen Einfluss.*

## II. Lobelin.

Das Studium über den Einfluss des Lobelins — einem Alcaloide der *Lobelia inflata* — auf die Athmung, wurde mir dadurch bedeutend erleichtert, dass *Dreser* bereits ähnliche Untersuchungen angestellt. Ausser seiner Arbeit erschien eine, das gleiche Thema behan-

delnde Dissertation *Rönberg's*; dieser fand, dass das Lobelin die Athmung anfangs beschleunigt, dann aber eine Verlangsamung derselben verursacht. Nach Durchtrennung der Vagi, konnte er auch im Anfange keine Beschleunigung feststellen. Er erklärt die anfängliche Beschleunigung durch erfolgte Reizung der peripheren Endigungen des Vagus. *Dreser* constatirte die Beschleunigung auch nach Durchtrennung der Vagi und meint dass dem Lobelin ein zweifacher Einfluss auf die Athmung zukomme in dem es theils das Athmungscentrum reizt, theils die Vagusendigungen in der Lunge lähmt; ausserdem fand er dass es die Arbeitskraft der Athmungsmusculatur bedeutend erhöhe.

Mit Rücksicht auf diese Doppelwirkung findet *Schmiedeberg*, die Verabreichung desselben bei Asthma nervosum am Platze.

Den Einfluss des Lobelins auf die Athmung untersuchte ich ebenso, wie ich meine Versuche mit der Blausäure anstellte.

Ich injicirte das schwefelsaure Lobelin, in einer derartige Lösung, dass ein kbcm. 1 mgrm. des Mittels enthielt, subcutan und fand dass die Wirkung auf die Athmung sich schon nach 2—4 Minuten bemerkbar macht, bei Einbringung in die Jugular Vene, aber noch während der Injection und darin besteht, dass das Athmen tieler wird und die Athmungsmuskeln stark in Anspruch genommen werden. Gleich *Rönberg* fand ich bei Beginn der Wirkung häufig eine Verminderung in der Zahl der Athemzüge. Das Maximum in der Energie der Athmung stellt sich in den ersten fünf Minuten nach der Injection ein, mit grösseren — geringeren Schwankungen hält der Zustand 1.5—2 Stunden an, und kehrt dann langsam zur Norm zurück.

Eine Steigerung in der Energie der Athmung konnte ich daher ebenso nachweisen wie *Dreser*; bezüglich des Einflusses des Lobelins auf die Zahl der Athemzüge kam ich aber gerade zu dem entgegen gesetzten Resultate als er. Abgesehen von den ersten zehn Minuten nach der Injection, fand ich in der Zahl der Athemzüge constant eine Verminderung. Allerdings ist es aus den Tabellen *Dreser's* durchaus nicht ersichtlich in welchem Zeitpunkte der Lobelin-Wirkung, sich die von ihm gefundene Beschleunigung der Athmung einstellte. Vorausgesetzt also dass *Dreser* seine Messungen in der ersten zehn Minuten der Wirkung des Lobelins aufgenommen, decken sich unsere Untersuchungen bis hieher; in den nächsten Minuten ändert sich jedoch das Bild der Wirkung u. z. dahin dass sich im Vergleiche zur

Norm eine geringe Verminderung in der Athmung einstellt, schon nach intervenösen Dosen von 1—2 mgrm.; und diese Verminderung ist constant während der ganzen Wirkungsdauer des Lobelins.

Das Ansteigen des Gasaustausches erreicht das Maximum 5—10 Minuten nach der Injection, später wird derselbe in folge mässiger, aber constanter Abnahme in der Zahl der Athemzüge ein geringerer, steht jedoch noch immer bedeutend über das Normale. In der 2—3-ten Stunde des Experimentes beginnt die Zahl der Athmung zur Norm zurück zu kehren, auch lässt die gesteigerte Energie der Athmung nach, wenn auch weder die Zahl, noch die Energie schon eine normale ist und kann noch lange Zeit hindurch eine Zunahme des während einer Athmung ausgeathmeten Luftquantums nachgewiesen werden. Zur Rechtfertigung des Erörterten dient die nachstehende Tabelle.

Wie bereits erwähnt fand ich bei einigen Gelegenheiten gleich *Rönnberg*, von allem Anfange an eine mässige Verminderung in der Zahl der Athmung; besonders bei Anwendung grösserer Dosen Lobelins; doch ist die Verminderung keineswegs eine so bedeutende wie nach grösseren Dosen von Blausäure; 10—15% beim Lobelin gegen 40—45% bei Blausäure. Der Gasaustausch ist jedoch auch in diesen Fällen ein ebenso erhöhter, wie in jenen, wo die Wirkung mit Beschleunigung der Athmung beginnt.

Nach Tracheotomie, bei intacten Vagus und 6 mgrm. Lobelin in die Vena jugularis injicirt ergab ein Thierexperiment, (v. Tabelle) dass die Wirkung des Mittels bereits während der Injection anfang und sowohl das während einer Athmung ausgeathmete Luftquantum, als auch den allgemeinen Gasaustausch bedeutend steigert. Die während einer Minute ausgeathmete Luft steigt auf 1660 kbcmtr. gegen 1280 kbcm. der Norm; und wenn auch nicht anhaltend im gleichen Maasse, mit einem Mehrbetrag von 300 kbcmtr. arbeitet die Lunge zwei Stunden hindurch.

Nach durchtrennten Vagi finden wir auch beim Lobelin eine Vermehrung der Zahl der Athmungen, und auf die Energie der Athmung übt es einen noch bedeutenderen Einfluss als bei intacten Vagi. Ob der Vagus hoch oder tief durchtrennt wird, erscheint vollkommen belanglos.

Nach *Dreser* lähmt das Lobelin die Vagusendigungen in den

Bronchien. Diesen Einfluss konnte ich bei jedem meiner Versuche zweifellos nachweisen; auf gleiche Weise wie bei den Experimenten mit der Blausäure ging ich auch hier vor und fand dass schon nach einer Dose von 1—2 mgrm., umsomehr aber nach grösseren Mengen die Reizung des peripheren Stumpfes des durchtrennten Vagus mit einem electricischen Strome von der gleichen Stärke, ein ganz anderes Resultat aufweist, vor oder nach Injection des Lobelins. Der Unterschied besteht darin, dass die auf die Reizung erfolgende Reaction nach Injection des Lobelins bedeutend geringer ist, als vor der Einspritzung, eventuell eine Reaction vollkommen ausbleibt.

Allerdings giebt *Dreser* nicht an zu welchem Zeitpunkte der Wirkung des Mittels die Lähmung eintritt und wie lange sie andauert. Ich fand nun, dass die lähmende Wirkung auf den Vagus nicht bis zum Schlusse des Experimentes andauert, sondern dass bereits 40—50 Minuten nach der Injection auf Reizung des peripheren Vagus Stumpfes Reaction erfolgt, indem die Athmung oberflächlicher und beschleunigter wird. Nach 1·5—2 Stunden ist die normale Empfindlichkeit wieder nahezu vollkommen hergestellt, wie dies aus dem, in der beigegebenen Tabelle ersichtlich gemachten Thierexperiment hervorgeht.

Was schliesslich den Einfluss des Lobelins auf die Circulationsorgane anbelangt, so fand ich, dass bereits ganz geringe Mengen (1—3 mgrm.) des Mittels nicht indifferent sind, und wenn auch die durch ähnliche kleine Gaben hervorgerufene Veränderung eine geringe ist, darf sie dennoch nicht ausser Betracht gelassen werden, da sie keine vorübergehende, sondern eine während der gesammten Wirkungsdauer des Lobelins anhaltende ist.

Nach subcutaner Injection von 3—5 mgrm. Lobelin bleibt der Blutdruck 5—8 Minuten hindurch entweder unverändert, oder zeigt ein mässiges Abfallen (von 116 mm. Hg. auf 110—112 mm. Hg.); hierauf steigt er allmähig aber ständig an, erreicht 15—20 Minuten nach der Injection das Maximum und bleibt mit grösseren, oder geringeren Schwankungen, während der ganzen Dauer der Lobelinwirkung über der Norm. Die Erhöhung des Blutdruckes ist keine bedeutende; 4 mgrm. des Mittels steigerten denselben von 116 mm. Hg. auf 136 mm.

Die Anzahl des Pulses bleibt durchschnittlich bis 5 Minuten nach erfolgter Injection unverändert, und dann stellt sich eine ganz geringe

Verminderung desselben ein (von 288 in der Minute auf 256); nach 35—40 Minuten ist die Zahl desselben wieder eine normale.

Die Ergebnisse, meiner mit dem Lobelin angestellten Untersuchungen lassen sich kurz in folgenden Schlussätzen zusammenfassen:

*Schon sehr kleine Mengen des Lobelins (1—2 mgrm.) steigern infolge reizenden Einflusses auf das Athmungscentrum die Energie der Athmung in bedeutender Weise; sie erhöhen den Gasaustausch der Lunge, Mittelwerthe angenommen um 30—40%, ohne dass sie die Zahl der Athmung in hervorragenderer Weise beeinflussen würden.*

*Grössere Gaben des Lobelins (6—10 mgrm.) steigern diese Energie noch bedeutender, ohne dass sie eine Lähmung des Athmungscentrums zufolge hätten. Unter dem Einflusse dieser grösseren Dosen wird das Athmen anfangs (10—15 Minuten hindurch) ein rascheres, später stellt sich dann eine geringfügige Verlangsamung desselben ein; die Verminderung steht jedoch weit hinter jener zurück, wie sie durch die Blausäurewirkung bedingt wird*

*Das Lobelin lähmt 8—15 Minuten nach seiner Anwendung die Bronchialenden des Vagus, diese Lähmung lässt 40—50 Minuten später nach und noch später kehrt die normale Empfindlichkeit der Endigungen wieder zurück.*

*Bei durchschnittenen Vagi hat das Lobelin constante Vermehrung der Athmung zufolge.*

*Schon ganze geringe Mengen des Lobelins sind auf den Blutdruck nicht belanglos, sie setzen vielmehr 10—15 Minuten lang den Blutdruck etwas herunter, und verursachen später dessen constante Erhöhung.*