

KÖZLEMÉNY A KOLOZSVÁRI M. KIR. F. J. TUDOMÁNYEGYETEM  
GYÓGYSZERTANI INTÉZETÉBŐL.

Igazgató: LÓTE JÓZSEF dr. egyet. r. tanár.

## A tropeinek és quaternaer ammoniumbasiswaik hatasáról.\*

Irta: ISSEKUTZ BÉLA dr. egyet. m. tanár.

CRUM BROWN és FRASER vizsgálataiból már 1868 óta tudjuk, hogy az alkaloidák quaternaer ammonium basisai a mozgató idegvégződéseket bénítják; már ők kimutatták, hogy az atropin methylbromidozása, a mi által az eddig tertiaer amin, quaternaer ammonium basissá válik, az atropinnak eredetileg gyenge bénító hatását a mozgató idegvégződésekre, erősen fokozza. Azt a kérdést azonban, hogy hogyan változik meg az atropin specificus bénító hatása a parasympathicus idegvégződésekre, behatóbb vizsgálat alá nem vették. Csakis a pupilla tágító hatásukat hasonlították össze, s megállapították, hogy a methyl sulfatozás, az atropin pupilla tágító hatását nem csökkenti. Később ERBE hasonlította össze a különböző atroponium vegyületek pupilla tágító hatását macska szemén. Szerinte az atropinsulfat 0.00000057 grammos adagban okoz még épen észrevehető pupilla differentiót:

az atropin jodmethyl	0.00000095	grammos adagban,
„ „ brommethyl	0.00000286	„ „
„ „ methylnitrat	0.00000036—71	„ „

\* Előadatott az E. M. E. orvosi szakosztályának f. év április 8-án tartott ülésén.

hasonló hatású. Lényeges különbséget tehát az atropin és quaternaer ammonium basisai között nem talált, kivéve a brom-methyl vegyületet, a mely jóval gyengébbnek bizonyult.

Az atropin-methylnitratot, eumydrin néven több év óta használják a szemészetben, a klinikai tapasztalatok szerint általában az atropinnál gyengébb és rövidebb ideig tart a hatása. (ERBE,<sup>1</sup> LINDENMEYER,<sup>2</sup> GOLDBERG.<sup>3</sup>)

Jóllehet az eumydrint kiterjedten használják az atropin egyéb hatásának pótlására is; mirigy secretiók csökkentésére, asthmaticus rohamok, pylorus-spasmus, izzadás megszüntetésére, mégis pontos quantitativ vizsgálatokkal ezen hatásaira vonatkozólag egyáltalán nem rendelkezünk. Mindössze ERBE említ egy kísérletet, a melyben az eumydrin a szív-vagus végződéseket bénította. E hatások beható vizsgálatát annál is inkább érdemesnek tartottam elvégezni, mert módomban volt nemcsak az atropin- és atropin methylnitratot összehasonlítani, hanem kiterjeszhettem a kísérleteimet a homatropinra és methylnitratjára is, a melyet a Chinoin-gyár boesátott rendelkezésemre.

### I. A mozgató idegvégződésekre és a központi idegrendszerre való hatás.

Az atropin békán 0.3 mg. p. grm. adagban előbb kis fokú bénulást, később pedig fokozott reflexeket, sőt typicus strychnin-szerű tetanus rohamokat okoz.

33 grmos n. béka 1916. II./5-én d. e. 8 ó. 56' 10 mg. atropinsulfatot kap a hasinyirok tömlőbe = 0.3 mg. p. g.

D. e. 10 óra. Hanyattfekvésben marad, csípésre gyengén rugde nem fordul vissza.

D. u. St. idem.

II./6. d. e. 9 óra. Ériutésre typicus tetanusroham, mely után hosszú ideig bénultan fekszik az állat.

Egész nap és még másnap délelőtt is gyakran lép fel tetanus.

II./7. d. u. normális.

<sup>1</sup> ERBE, Eumydrin ein neuer Atropinersatz. Inaug. Dissert. München 1903.

<sup>2</sup> LINDENMEYER, Berliner klin. Wochenschrift 1903. No 47.

<sup>3</sup> GOLDBERG, Die Heilkunde. 1903. Heft. 3.

Ennél kisebb adag 0·2 mg. p. g. már nem okoz tetanus rohamokat; hanem csak fokozott reflexeket. 0·5 mg. atropintól a mozgató idegvégződés csaknem teljesen bénulnak, úgy hogy ilyenkor az atropin központi izgató hatását csak úgy demonstrálhatjuk, ha az állat egyik végtagját a nedvkeringésből kizárjuk.

I./24. 36 grmos h. béka, az arteria iliaca dextrát alakötöm s a jobb ezombot lehetőleg magasan egy fonállal annyira megszorítom, hogy a nyirok és a viszeres vérkeringést meggátolja, de az idegvezetés ne szenvedjen tőle.

d. e. 9 ó. 55'. Atropin sulf. 18 mg. = 0·5 mg. p. g.

10 ó. 35'. Az állat teljesen bénult, kivéve a lekötött jobb lábát, a melyet egészen rendesen mozgat. Ha ezt 0·3%-os kénsavba mártom, azonnal kirántja. Ellenben a testének többi részével a savat nem érzi, tehát az érző idegvégződés is bénulva vannak.

11 óra. Érintésre a jobb lábán tetanus. Különben az egész test bénult és érzéketlen. A bal nerv. ischiadicus ingerlésére alig valami csekély mozgás a balláb izomzatában, a jobbon tetanus.

12 óra. A jobb lábon a legkisebb ingerre typicus tetanus.

d. u. 3 óra. A jobb láb is bénult, noha az ischiadiussa még jól ingerelhető. A szív működés gyenge. Az állat elpusztult.

A homatropin hatása teljesen megegyezik az atropinéval, csak valamivel gyengébb, mert csak 0·5 mg. p. g. okoz belőle tetanust.

Az atropin methylnitrat (eumydrin) hatása a mozgató idegvégződésekre sokkal erősebb, belőle már 0·05 mg. p. g. elegendő a béka teljes bénítására. A hatása azonban aránylag hamar elmúlik, a délelőtt 9-kor mérgezett állat 10 ó. 30'-kor teljesen bénult és már d. u. 3-kor egészen normális. A központi idegrendszerre való hatása azonban sokkal gyengébb az atropinénál. A legnagyobb adag, a mit belőle kipróbáltam 5 mg. p. g. volt, ettől még 2 óra múlva is a nedvkeringésből kizárt végtagját az állat egészen jól mozgatta, de fokozott reflex nem mutatkozott rajta. Az érző idegvégződéseket az eumydrin nem bénítja. Ez megfelel ERLICH tapasztalatának, hogy az N methylezés a Cocain helyiérzéstelenítő hatását megszünteti. A Cocain

ecgonin gyűrűt =  $\beta$ -carbonsavas tropin tartalmaz, tehát a tropeinekkel rokon vegyület. A homatropin methylnitrat bénító hatása az előbbinél lényegesen gyengébb, teljes bénulást 0·075 mg. okoz, a bénulás itt is hamar elmúlik. Ezen adag 13-szorosa sem halálos 1·0 mg. p. g. methyl-homatropinnal mérgezett békán a bénulás 94 óráig tart, aztán lassanként egészen helyrejön. A tropeinek quaternaer ammonium basisai sokkal gyorsabban választódnak ki a szervezetből mint a eurarin, ennek legkisebb bénító adaga 2—3 napig tartó bénulást és ezen adag 14-szeresre 14—20 napig tartó bénulást okoz (TILLIE). A nedvkeringésből kizárt végtagon csak 15 mg. p. g. okozott fokozott reflexeket, de tetanust ez sem váltott ki. Tehát a homatropin göresokozó hatását az N-methylezés legalább harminczszorosan meggyengítette, de hogy mégis teljesen nem szüntette meg, azt TILLIE módszerével sikerült bebizonyítanom.

III./10. 50 grmos n. béka. Az aorta abdominalist és a jobboldali aortát a szív felett közvetlenül lekötöm, a bal aortába egy canült helyezek s ezen keresztül 0·8 ccm. 1 $\frac{1}{2}$ -os homatropin methylnitrat oldatot fecskendezek. A lekötések következtében a méreg csakis a gerincezvelőhöz juthatott. A befecskendezés után azonnal erős izgatottság látszott az állaton s néhány pillanat múlva typicus általános *tetanus* lépett fel. Ezután a legkisebb ingerrel, az asztal megütésével is tetanus volt kiváltható. 1 óra múlva az állat teljesen bénult.

Ennél hígabb oldat már nem okozott tetanust.

ERBE kutyán hasonlította össze az atropin és az atropin-methylnitrat központi hatását, s azt találta, hogy az utóbbi nem okoz olyan depressiót, mint az előbbi. Forgókerék kísérleteiben már 0·003 grm. atropin a kutyának munkaképességét, a kerék forgás-számát jelentékenyen esökkenti, az eumydrinből még ezen adag ötszöröse 0·015 is hatástalan.

Maeskáknál a tropeinek már aránylag kis adagban 0·03 g. p. kgrm. fokozzák erősen a reflex ingerlékenységet és már valamivel nagyobb adagban (0·05—0·07 g. p. kg.) typicus tetanust okoznak. Az N-methylezett tropeinek ilyen adagokban teljesen hatástalanok, csak nagyobb adagban (atropin-methylnitrátból 0·08 g. p. klg., a homatropin-methylnitrátból 0·1 g. p.

klg.) okozzák az állat halálát. Ilyenkor azonban göresök nincsenek, legfeljebb a fulladás beálltakor némi csekély rángatózás látszik, a halál oka a mozgató idegvégződés s nevezetesen a nerv. phrenicus bénulása, s ennek következtében fulladás. Ha mesterséges lélekzést alkalmazunk, még sokáig életben tarthatjuk az állatot.

III./12. 2300 grm. súlyú macska.

d. e. 8:50'. Atropin sulfat 0.161 grm. = 0.07 g. p. kg. subcutan.

9:20'. Hányik.

9:55'. Fokozott reflexek.

10:28'. Typicus tetanus-roham, épp olyan, mint a strychnin mérgezésénél. 30"-ig tart, ez alatt a lélekzés szünetel. A roham után szaporá lélekzés.

11:04', 11:20', 11:52', 11:59', 12:30', 12:31', 12:36', 12:40 perezkor typicus tetanus-rohamok, melyek  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  perczig tartanak.

12:50'. Igen hosszú tetanus-roham, az állat utánuk nem lélekzik, megfulladt. Szívműködés még jó, nerv. ischiadicus és phrenicus ingerlékenysége teljesen normalis.

III./4. 2300 grm. súlyú macska. Aether-narcosisban.

d. e. 8:50'. Tracheotomia és a nerv. ischiadicus kikészítése és átvágása. Azután a narcosist abbahagyom.

9:23'. Ischiadicus 33 cm. szánkatávolságról izgatva, erős összehúzódás az alszár izmaiban.

9:24'. Homatropin methylnitrat 0.1 g. p. kg. = 0.23 gm.

9:45'. A lélekzés nagyon gyér, néha hosszú szünetek vannak.

9:52'. A lélekzés teljesen megszűnt. Mesterséges lélekzés. A szívműködés jó.

Ischiadicus 10 cm. Sz. t. semmi reactio, 5 cm. Sz. t.-nál gyenge mozgás a lábujjakban.

A nerv. phrenicust a mellüregben kikészítem, ennek izgatása a legerősebb árammal sem okoz összehúzódást a rekeszizomba, a mely direkt izgatva egészen jól reagál.

## II. A parasympathicus idegvégzödésekre való hatás.

### a) Szívvasgus.

A tropeinek a parasympathicus idegvégzödésekre való hatásának quantitativ összehasonlítását a béka szívvasgusán

kezdtém meg. Az irodalomban alig találunk olyan kísérletet, a melyben meg volna határozva az atropinnak a legkisebb vagus végződéseket bénító adaga. HARNACK<sup>4</sup> kísérleteiben kis rana temporariakon a muscarin hatását  $\frac{1}{200}$ — $\frac{1}{400}$  mg. atropin sulfat megszüntette; az izolalt, WILLIAMS-féle készülékben dolgozó békaszív vagus végződéseit pedig HARNACK és HAFEMANN<sup>5</sup> szerint már  $\frac{1}{50}$  mg. atropin 50 cm. tápláló folyadékban bénította; ennél kisebb adagot nem próbáltak ki.

Én kísérleteimet kecske békákon (*r. esculenta*) végeztem: A curarinozott állatok nyultagyvelőjébe két tű elektrodot szurtam, s ezeken keresztül izgattam a vagusokat. A szívműködést a felmetszett mellkason át figyeltem meg. Természetesen a kísérletekhez csak olyan állatokat használtam, a melyek szíve a vagus izgatásra jól reagált. A pulzust  $\frac{1}{4}$  percenként számítottam és jegyeztem fel, a kísérleti táblázatban vastag betűvel nyomott számok a vagusok izgatása alatti pulzus számot jelentik. Az izgatás  $\frac{1}{4}$  perczig tartott.

1. 55 grmos n. béka.

II./1. d. e. 8 óra. Curarin 0·012 mg.

9 óra. A medulla oblongatába elektrodokat szúrok.

9·25'. 12, 12, **4**, 2, 6, 8, 10. V. i. 10 cm. Sz. t.-ről + = Vagusok izgatása 10 cm. szánkatávolságról pozitív.

9·38'. 10, 11, **2**, 4, 8, 10, 10. " " " " " " +.

9·42'. Homatropin methylnitrat 0·0027 mg. = 0·00005 mg. p. g.

9·49'. 12, 11, **8**, 8, 10, 11, 12. V. i. 10 cm. Sz. t.-ről gyengén +.

10·03'. 12, 12, **11**, 10, 11, 11. " " 5 " " " —.

2. 45 grmos h. béka.

II./4. d. e. 12 óra. Curarin 0·015 mg.

d. u. 3·30'. A medulla oblongatába elektrodokat szúrok.

3·38'. 14, 14, **2**, 6, 14. V. i. 10 cm. Sz. t.-ről +.

3·46'. Homatropin methylnitrat 0·0005 mg. = 0·000011 mg. p. g.

3·57'. 13, **2**, 5, 11, 12. V. i. 10 cm. Sz. t.-ről +.

4·05'. 12, **3**, 4, 11, 12. " " " " " " +.

4·10'. Homatropin methylnitrat 0·001 mg. = 0·000022 mg. p. g.

4·25'. 12, **2**, 5, 11, 12. V. i. 10 cm. Sz. t.-ről +.

4·27'. Homatropin methylnitrat 0·0025 mg. = 0·000055 mg. p. g.

4·35'. 12, **12**, 11, 12. V. i. 10 cm. Sz. t.-ről —

Összesen 0·004 mg. = 0·000088 mg. p. g.

<sup>4</sup> HARNACK. Arch. f. exp. Pathologie. II. K. 330 l.

<sup>5</sup> HARNACK és HAFEMANN, *Ibid.* 17 K. 167 l.

3. 32 grmos h. béka.

II./8. d. e. 12 óra. Curarin 0·015 mg.

- d. u. 3·30'. 10, 10, **4**, 7, 10, 10. V. i. 10 cm. Sz. t.-ről +.  
 3·35'. Homatropin methylnitrat 0·0025 mg. = 0·000078 mg. p. g.  
 3·41'. 11, **7**, 8, 10, 10. V. i. 10 cm. Sz. t.-ről gyengén +.  
 4·02'. 10, **9**, 10, 10. " " " " " " —.

4. 50 grmos h. béka.

II./11. d. e. 7·45'. Curarin 0·015 mg.

- 9·55'. 12, 12, **4**, 9, 12. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 9·58'. Homatropin methylnitrat 0·002 mg. = 0·00004 mg. p. g.  
 10·18'. 11, **8**, 10, 11, 11. V. i. +.  
 10·19'. Homatropin methylnitrat 0·002 mg. = 0·00004 mg. p. g.  
 10·35'. 12, 12, **9**, 10, 11, 12. V. i. +.  
 10·36'. Homatropin methylnitrat 0·003 mg. = 0·00006 mg. p. g.  
 Összesen 0·007 mg. = 0·000014 mg. p. g.  
 10·46'. 11, 12, 11, 12, **11**, 11, 12. V. i. —.  
 d. u. 3·19'. 14, 14, **5**, 6, 13, 14. " " " " " " +.  
 3·23'. Homatropin methylnitrat 0·004 mg. = 0·00008 mg. p. g.  
 3·37'. 12, 11, 12, 11, **10**, 11, 12, 11. V. i. —.  
 4·30'. 12, **7**, 7, 11, 11. " " " " " " +.

5. 50 grmos h. béka.

II./6. d. e. 8·30'. Curarin 0·015 mg.

- 9·30'. 9, 10, **5**, 2, 6, 8, 10. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 9·33'. Homatropin 0·0025 mg. = 0·00005 mg. p. g.  
 9·44'. 9, **5**, 2, 5, 8, 9, 10. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 9·55'. 9, **6**, 3, 6, 9, 9. " " " " " " +.  
 9·56'. Homatropin 0·0025 mg. = 0·00005 mg. p. g.  
 10·16'. 9, 10, **5**, 2, 8, 10. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 10·19'. Homatropin 0·0025 mg. = 0·00005 mg. p. g.  
 10·40'. 9, **7**, 5, 8, 9. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 10·42'. Homatropin 0·0025 mg. = 0·00005 mg. p. g.  
 11·05'. 9, **7**, 2, 5, 8, 9. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 11·06'. Homatropin 0·005 mg. = 0·0001 mg. p. g.  
 11·30'. 9, **7**, 4, 9, 9. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 11·31'. Homatropin 0·01 mg. = 0·0002 mg. p. g.  
 11·59'. 9, **8**, 5, 8, 9. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 12 óra. Homatropin 0·015 mg. = 0·00035 mg. p. g.  
 12·15'. 10, **10**, 9, 10. V. i. 10 cm. Sz. t. —.  
 Összesen 0·040 mg. = 0·0008 mg. p. g.

## 6. 45 grmos h. béka.

II./7. d. e. 8 óra. Curarin 0.015 mg.

10:15'. 11, 11, **8**, 5, 8, 12. V. i. 2 cm. Sz. t. +.

10:19'. Homatropin 0.0025 mg. = 0.000055 mg. p. g.

10:37'. 11, **9**, 6, 9, 10, 11. V. i. +.

10:38'. Homatropin 0.0075 mg. = 0.00017 mg. p. g.

11:30'. 11, **9**, 5, 8, 10, 11. V. i. +.

11:31'. Homatropin 0.0125 mg. = 0.00028 mg. p. g.

11:52'. 10, 9, **9**, 7, 9, 9  $\frac{1}{2}$ . V. i. gyengén +.

11:53'. Homatropin 0.0075 mg. = 0.00017 mg. p. g.

12:15'. 10, 10, **9**, 8, 9, 10. V. i. gyengén +.

Összesen 0.03 mg. = 0.00066 mg. p. g.

d. u. 3:10'. 10, **10**, 7, 6, 10. V. i. +.

3:15'. Homatropin 0.0125 mg. = 0.00028 mg. p. g.

3:35'. 11, 11, **9**, 6, 9, 11. V. i. +.

3:39'. Homatropin 0.0125 mg. = 0.00028 mg. p. g.

3:55'. 11, **10**, 7, 10, 11. V. i. +.

3:56'. Homatropin 0.0125 mg. = 0.00028 mg. p. g.

4:15'. 11, **11**, 8, 9, 12. V. i. +.

Összesen 0.0375 mg. = 0.00083 mg. p. g.

4:16'. 3 csepp 0.05%-os Homatropin-oldatot a szívre csepegtetek.

4:25'. 12, **12**, 12, 12. V. i. —.4:30'. 13, **13**, 13, 13. „ „ —.

## 7. 63 grmos n. béka.

II./8. d. e. 8 óra. Curarin 0.015 mg.

9:30'. 11, 11, **2**, 1, 1, 9, 10. V. i. 10 cm. Sz. t. +.

9:40'. Homatropin 0.0025 mg. = 0.00004 mg. p. g.

9:57'. 10, 11, **2**, 1, 3, 8, 9, 10. V. i. +.

9:59'. Homatropin 0.0050 mg. = 0.00008 mg. p. g.

10:15'. 10, 11, **2**, 2, 3, 7, 9, 10. V. i. +.

10:16'. Homatropin 0.010 mg. = 0.00016 mg. p. g.

10:34'. 10, **6**, 3, 5, 9, 11. V. i. +.

10:35'. Homatropin 0.015 mg. = 0.00024 mg. p. g.

10:51'. 9, 9, **6** $\frac{1}{2}$ , 7, 9, 9. V. i. +.10:54'. 9, **9**, 8, 8, 9, 9. „ „ —.11:15'. 9, 9, **9**, 8, 9, 9, 9, 8. V. i. —.

Összesen 0.0325 mg. = 0.00052 mg. p. g.

## 8. 57 grmos h. béka.

II./16. d. e. 8 óra. Curarin 0.030 mg.

9:35'. 11, 11, **10**, 8, 8, 11, 11. V. i. 3 cm. Sz. t. +.

9:38'. Homatropin 0.05 mg. = 0.00087 mg. p. g.

9:50'. 12, **11**, 10, 11, 11, **12**, 11, 11. V. i. —.

9. 35 grmos h. béka.

- II./18. d. e. 8 óra. Curarin 0·015 mg.  
 9:32'. 7, **6**, 4, 7, 10, **4**, 5, 9. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 9:33'. Homatropin 0·025 mg. = 0·00071 mg. p. g.  
 9:53'. 7, 7, **5**, 3, 7, 9, **10**, 4, 5, 8. V. i. +.  
 10:15'. 7, **6**, 5, 8, 9, **9**, 4, 7, 10, 9. " " +.  
 10:23'. 8, 8, **7**, 8, 8, 10, **9**, 9, 8, 10. V. i. —.  
 12 óra. 8, **8**, 6, 6, 9. V. i. gyengén +.  
 d. u. 4 óra. 7, 7, **5**, 6, 2, 8, 8, **6**, 3, 5, 8. V. i. +.  
 4:03'. Homatropin methylnitrat 0·004 mg. = 0·11 mg. p. g.  
 4:15'. 8, **8**, 8, 8, **8**, 9, 8. V. i. —.

10. 20 grmos n. béka.

- II./9. d. e. 8 óra. Curarin 0·01 mg.  
 10:51'. 11, 11, **10**, 4, 7, 11. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 10:53'. Atropin sulf. 0·002 mg. = 0·00001 mg. p. g.  
 11:05'. 10, 11, **9**, 6, 9, 10. V. i. +.  
 11:15'. 10, **8**, 6, 9, 10. V. i. +.  
 11:16'. Atropin 0·003 mg. = 0·000015 mg. p. g.  
 11:28'. 9, **8**, 6, 10, 9. V. i. +.  
 11:41'. 10, **9**, 7, 9, 9. " " gyengén +.  
 11:43'. Atropin 0·003 mg. = 0·000015 mg. p. g.  
 11:54'. 9, 9, 8, 10, 9, **9**, 8, 9. V. i. —.  
 12 óra. 8, 9, 8, 9, **9**, 8, 9. V. i. —.  
 Összesen 0·008 mg. = 0·00004 mg. p. g.

11. 55 grmos h. béka.

- II./10. d. e. 7:45'. Curarin 0·015 mg.  
 9:33'. 11, 11, **6**, 7, 10, 11. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 9:34'. Atropin sulf. 0·008 mg. = 0·000016 mg. p. g.  
 9:45'. 11, 10, 11, **10**, 10, 11. V. i. —.

12. 50 grmos h. béka.

- II./10 d. e. 7:45'. Curarin 0·015 mg.  
 10:05'. 12, 12, **6**, 8, 12, 12. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 10:07'. Atropin sulf. 0·004 mg. = 0·00008 mg. p. g.  
 10:15'. 11, **6**, 9, 11. V. i. +.  
 10:22'. 11, **10**, 11, 11, 11. V. i. —.  
 11:05'. 10, **8**, 9, 10. V. i. gyengén +.  
 12:30'. 11, **6**, 6, 7, 8, 11. V. i. +.  
 d. u. 3:45'. 10, 11, **5**, 3, 3, 10, 11. V. i. +.  
 3:46'. Atropin sulf. 0·002 mg. = 0·0004 mg. p. g.  
 4:02'. 11, 11, **7**, 6, 9, 10, 11. V. i. +.  
 4:03'. Atropin sulf. 0·003 mg. = 0·00006 mg. p. g.

- 4-17'. 10, 11, 11, 10, **9**, 10, 10, 11. V. i. minimálisan +.  
 4-21'. Atropin sulf. 0-002 mg. = 0-00004 mg. p. g.  
 Összesen 0-007 mg. = 0-00014 mg. p. g.  
 4-46'. 11, 11, 10, 11, 10, **11**, 10, 11. V. i. —.
- II./11. d. e. 9-30'. 11, **2**, 2, 3, 11. V. i. +.  
 9-36'. Atropin sulf. 0-002 mg. = 0-00004 mg. p. g.  
 9-53'. 10, **3**, 2, 10. V. i. +.  
 9-54'. Atropin sulf. 0-003 mg. = 0-00006 mg. p. g.  
 10-10'. 10, 11, **8**, 7, 10, 11. V. i. gyengén +.  
 10-13'. Atropin sulf. 0-003 mg. = 0-00006 mg. p. g.  
 Összesen 0-008 mg. = 0-00016 mg. p. g.  
 10-25'. 11, 12, 11, 11, **11**, 10, 12, 11. V. i. —.  
 11-30'. 11, **8**, 4, 7, 10, 11. V. i. +.
- d. u. 3-17'. 12, 12, **1**, 1, 7, 11. „ „ +.  
 3-21'. Atropin sulf. 0-004 mg. = 0-00008 mg. p. g.  
 3-35'. 12, **12**, 12, 12, 13. V. i. —.  
 4-20'. 12, **6**, 5, 7, 10, 12. „ „ +.
13. 28 grmos n. béka.
- II./14. d. e. 8 óra. Curarin 0-10 mg.  
 10-24'. 12, **3**, 4, 4, 10. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 10-44'. Atropin methylnitrat 0-001 mg. = 0-000035 mg. p. g.  
 11-05'. 11, 11, **10**, 11, 11. V. i. —.  
 12 óra. 10, 10, **10**, 11, 10. „ „ —.
14. 55 grmos h. béka.
- II./15. d. e. 8 óra. Curarin 0-018 mg.  
 9-41'. 8, **8**, 3, 4, 9. V. i. 10 cm. Sz. t. +.  
 9-42'. Atropin methylnitrat 0-001 mg. = 0-000019 mg. p. g.  
 10-02'. 9, **9**, 10, 9, 9. V. i. +.  
 11-05'. 10, **10**, 10, 9. V. i. —.  
 12-30'. 10, **10**, 9, 10. „ „ —.
- d. u. 4 óra. 10, **9**, 8, 9, 10. V. i. gyengén +.
- II./16. d. e. 8 „ 7, 7, **6**, 3, 3, 5, 7. V. i. +.  
 8-09'. Atropin sulf. 0-002 mg. = 0-000038 mg. p. g.  
 8-20'. 8, **7**, 4, 5, 8. V. i. +.  
 8-30'. 8, **7**, 6, 8, 9, 8, 7, 8. V. i. gyengén +.  
 9-50'. 9, **8**, 5, 5, 9. V. i. +.  
 11-45'. 9, **7**, 3, 5, 9. „ „ +.  
 11-55'. Atropin sulf. 0-001 mg. = 0-000019 mg. p. g.
- d. u. 12-10'. 10, **8**, 5, 6, 9, 9. V. i. +.  
 12-30'. 8, **8**, 3, 6, 9. V. i. +.  
 4 óra. 8, **6**, 5, 6, 8. „ „ +.  
 4-01'. Atropin methylnitrat 0-0005 mg. = 0-000009 mg. p. g.  
 4-20'. 9, **9**, 9, 10, 9. V. i. —.

15. 35 grmos n. béka.

II./15. d. e. 8 óra. Curarin 0·015 mg.

10·32'. 13, **10**, 6, 7, 12. V. i. 10 cm. Sz. t. +.

10·38'. Atropin szulfat 0·002 mg. = 0·00006 m. g. p.

10·55'. 13, **10**, 7, 10, 13. V. i. +.

11·10'. 11, **11**, 10, 11. V. i. —.

11·47'. 11, **11**, 10, 11, 11. V. i. —.

d. u. 4 óra. S, **6**, 4, 3, 7, 9. V. i. +.

4·10'. Homatropin methylnitrat 0·0025 mg. = 0·00007 mg. p. g.

4·20'. S, **8**, 8, 8, 9, 8. V. i. —.

5·50'. S, **8**, 5, 6, 9. V. i. +.

II./16. d. e. 10 óra. S, **6**, 3, 4, 6, 11. V. i. +.

10·05'. Atropin methylnitrat 0·00025 mg. = 0·000007 mg. p. g.

10·25'. 10, **10**, 11, 11. V. i. —.

10·40'. 10, **11**, 10, 10. " " —.

Homatropin	Homatropin methylnitrat	Atropin	Atropin methylnitrat
0·0008	0·00005	0·00004	0·000019
0·00066	0·000088	0·00016	0·000009
0·00083	0·000078	0·00008	0·000035
0·00052	0·00014	0·00014	0·000007
0·00087	0·00008	0·00014	—
0·00071	0·00011	0·00008	—
—	0·00007	0·000038	—
—	—	0·00006	—
0·00073 mg. p. g.	0·000088 mg. p. g.	0·000092 mg. p. g.	0·0000116 mg. p. g.

Kísérleteim folyamán azt tapasztaltam, hogy a tropeinek vagus bénító hatása aránylag hamar elmúlik. Pl. a 12-dik kísérletében az 0·00008 mg. p. g. atropin okozta vagus bénulás, a melyet 10<sup>22'</sup>-kor constatáltam már 1/2 óra múlva csökken s egy óra múlva teljesen megszűnt. Ennek a mulékony hatásnak következménye az, hogy azokban a kísérletekben, a melyben előbb hatástalan adag tropeint adtam s aztán az adagot 20'—30'-ként fokozatosan növeltem, a vagusok teljes bénítására mindig jóval nagyobb adag kellett, mintha mindjárt először olyan adagot

sikerült eltalálnom, a mely már teljes bénulást okozott. Pl. Az 1-ső kísérletben 0·00005 mg. p. g. homatropin methylnitrat egyszerűen adva vagusokat teljesen bénította, de a 2-dik kísérletben, ezt csak 0·000088 mg. p. g. idézte elő, mert egy óra alatt 3 adagban elosztva alkalmaztam. Ezért azok a közép értékek, a melyet az I. táblázat végén számítottam ki, a valóságnál valamivel nagyobb értékeket mutatnak.

A tropeinek mulékony hatásának köszönhető azonban az is, hogy ugyanazon az állaton többször meg lehet ismételni a vagusok bénítását. A curarin hatása 2—3 napig is eltart, ez alatt, ha az állatot a kiszáradástól megóvjuk, bőven van időnk a mérgezések megisméltésére. Én a két mérgezés között legalább 5 óra szünetet tartottam, s ez úgy látszik teljesen elegendő a beadott tropein kiürítésére, mert egyszer sem tapasztaltam, hogy a vagusok érzékenysége a tropeinek iránt a kísérlet folyamán emelkedett volna. Pl. A 12-dik kísérletben 4-szer bénítottam atropinnal a vagusokat. Először egy adagban 0·00008 mg., másodszer 3 adagban 0·00014, 3-dszor 3 adagban 0·00016 mg., negyedszer 1 adagban 0·00008 mg. kellett.

Ily módon lehetséges, hogy ugyanazon állaton 2—3 tropein hatását is összehasonlítsuk. Így hasonlítottam össze a 14 kísérletben az atropin- és atropin-methylnitrat, a 9-dikben a homatropin- és homatropin-methylnitratot, a 15-dikben az atropint, homatropin methylnitratot és az atropin methylnitratot. Tekintve, hogy ezzel a módszerrel 0·00008 mg. p. grm., tehát egy 25 grmos békán  $\frac{2}{1000}$  mg. atropint biztosan ki lehet mutatni, s tekintve, hogy ugyanazon állaton egymásután több összehasonlító kísérletet lehet végezni, alkalmasnak látszik e módszer kis mennyiségű atropin biológiai kimutatására és kvantitatív meghatározására is. A kísérleteim eredményeit az I. táblázat foglalja össze, amint ebből látható a homatropin methylnitrat csaknem 8-szor erősebb, mint a homatropin, és egyenlő erős az atropinnal, a melynél megint kb. 8-szor erősebb az atropin methylnitrat.

Tehát az *N*-methylezés a tropeinek szívragus bénító hatását erősen fokozza.

Még pedig az *N*-methyl-tropeinek vagus bénító hatása

csaknem ugyanannyival erősödött, mint a mennyivel a mozgató idegvégződéseket bénító hatásuk növekedett:

Az atropin a mozgató idegvégződéseket 0·5 gr. p. gr. adagban bénítja az atropin methylnitrat 0·05 gr. p. gr. adagban, tehát ez 10-szer erősebb hatású, a szívvagusnál pedig kb. 8-szor erősebbnek bizonyult. A homatropin methylnitrat is mintegy 8-szor erősebben bénítja a mozgató idegvégződéseket és a vagus végződéseket, mint a homatropin.

#### b) BÉLMOZGÁSOK.

A másik szerv, a melyen a tropeinek hatásának quantitativ összehasonlítását végeztem, a túl élő bélkaes volt. A MAGNUS-féle kísérleti berendezést használtam. A nyakszirtra mért ütéssel megölt állat (macska és nyúl) vékonybelét gyorsan kivettem és 30° C-ú Tyrode-oldatba tettem, a melybe O<sub>2</sub>-t áramoltattam, a bél így 5–6 órán át is megtartja normális működését. Innét a kísérlet céljára kivettem egy-egy 2–3 cm. hosszú bélkaesot, s megfelelőleg felfüggesztettem 175 cm. Tyrode oldatot tartalmazó üveg pohárba, a mely 39° C-ú thermostatban állott. A bélkaes hosszanti izmainak rythmicus összehúzódásait, a vele összekötött író, lassan forgó kymogmographionra írta fel.

MAGNUSNAK<sup>1</sup> igen beható vizsgálatai szerint az izolált bélkaeson az atropin hat a bél mozgató ganglionjaira az AUERBACH-féle plexusra, még pedig kis adagban izgatja, nagy adagban bénítja. Ennek következtében különösen macskabelen, a rythmicus összehúzódások erősödnek és a tonus fokozódik, ezenkívül hat a bélmozgások serkentő idegére a vagusra is, annak idegvégződéseit már igen kis adagban bénítja. A tropeinek előbbi hatását macska bélkaesain hasonlítottam össze. Ha 0·1 gr. atropint tettem a 175 cm. Tyrode oldathoz, a melyben a bélkaes igen gyenge összehúzódásokat végzett s ez tehát 0·057% atropint tartalmazott, akkor a bélkaes összehúzódásai egyszerre sokkal erősebbek lettek, és a bélizomot tonusa is igen jelentékenyen fokozódott. 0·22 gr. atropin hozzáadása még nem okozott változást, a fokozott tonus csak akkor szűnt meg, mikor még 0·2 grmot, összesen tehát 0·52 gr. atropint (= 0·296%) tettem az oldatba; ettől a bélkaes teljesen megbénult. E kísérlet ered-

<sup>1</sup> PFLÜGER, Archiv 108. K.

ménye tökéletesen megegyezik MAGNUS kísérleti eredményeivel. A homatropin hatása az AUERBACH-féle plexusra teljesen olyan, mint az atropiné. 0.1 gr. homatropin is erősen növeli a béltonusát és rythmicus összehúzódásait, 0.55 gr. pedig mindkettőt teljesen megszünteti.

Ezzel ellentétben a homatropin-methylnitrat ezen hatása sokkal gyengébb. 0.1 gr. = 0.057% belőle a macska bélmozgásokra teljesen hatástalan, csak 0.7 gr. = 0.4% erősíti és némileg fokozza a tonust is. Azonban olyan fokú hatást, a milyent 0.1 gr. homatropin vagy atropin okozott, ugyanazon állattól származó bélkaeson csak tizszer nagyobb homatropin-methylnitrat 1.0 gr. = 0.57% idézett elő. A bénító adag még jóval magasabb, ezt azonban nem határoztam meg.

Az első pillanatban talán meglepőnek tetszik ez a szíven végzett kísérletekkel ellentétes eredmény: ott a homatropin methylnitrat erősebb hatású volt, itt meg gyengébb, mint a homatropin.

Csakhogy az AUERBACH-féle plexus a funkcióját s élettani jelentőségét tekintve központi idegrendszernek, mintegy harmadrangú idegközpontnak tartható; LANGLEY is enteric systemnek nevezi. Tudjuk azonban, hogy az N-methylezés az alkaloidák hatását a központi idegrendszerre erősen gyengíti; láttuk, hogy a tropeinek quaternaer ammonium bázisai is sokkal gyengébben hatnak a központi idegrendszerre, mint az anyavegyületek. Ezért tehát egészen természetesnek látszik az is, ha a bélfalban levő ideg központon is gyengébb a hatásuk.

A tropeineknek vagus végződésekre való hatását az izolált bélkaesokon úgy vizsgáltam, hogy előbb a Tyrode oldathoz 5 mg. pilocarpint adtam, a mely a vagus végződéseket erősen izgatta, a bélizmok görcsös összehúzódását okozta. Most a vizsgált tropeinből tettem az oldathoz s kerestem azt a legkisebb adagot, mely a pilocarpin okozta tonicus görcsöt teljesen megszüntette. A kísérleteket nyúl bélkaesokon végeztem.

I. 1300 grm. súlyú nyúl.

III./2. d. e. 8.10'. Az állatot nyakszirtütéssel megöölöm, a beleit Tyrode-oldatba teszem és 30° C-on tartom.

a) 8.20'. 3 cm. hosszú bélkaes mozgásait regisztrálom.

8·25'. 10 mg. Pilocarpin.

Azonnal erős tonicus göres.

8·27'. 0·5 mg. atropin.

A göres azonnal megszűnik, eleinte a rythmicus mozgás kicsi, de fokozatosan javul és 3' mulva normális.

b) 8·40'. 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> cm. bélkaes működését írom.

8·50'. 5 mg. Pilocarpin. Tonicus göres.

8·52'. 0·2 Atropin, a göres azonnal teljesen megszűnik.

c) 9·20'. Új bélkaes dolgozik.

9·30'. 2·5 mg. Pilocarpin, a göres fokozatosan áll be.

9·32'. 0·1 mg. Atropin, a göres teljesen megszűnik.

d) 10·30'. Új bélkaes dolgozik.

10·50'. 5 mg. Pilocarpin. Erős göres.

10·52'. 0·03 mg. Atropin. A göres feloldódik, de az izomtonus mégis valamivel nagyobb az eredetinel.

11·08'. 0·03 mg. Atropin. A tonus teljesen rendessé lett

Ezen nyúl bélkaesán tehát 5 mg. Pilocarpin hatását 0·06 mg. Atropin volt képes teljesen megszüntetni.

II. 1400 grm. súlyú fekete nyúl.

III./8. d. e. 8 óra. A vékonybelét kiveszem és Tyrode-oldatba teszem.

a) 8·30'. Első bélkaes kezd írni.

8·40'. 5 mg. Pilocarpin. Erős tonicus göres.

8·43'. 0·05 mg. Homatropin methylnitrat.

A göres jelentékenyen feloldódik, a bélkaes újból normális rythmicus összehúzódásokat végez, de a tonusa az eredetinel nagyobb.

9 óra. 1·00 mg. Homatropin methylnitráttól a tonus azonnal a normálisra esökken.

b) 9·20'. Az új bélkaes dolgozik.

9·30'. 5·0 mg. Pilocarpin. Azonnal erős göresös összehúzódás.

9·32<sup>1</sup>/<sub>2</sub>'. 0·25 mg. Homatropin methylnitrat.

A göres teljesen megszűnik. A tonus az eredetire esökken.

c) 10·10'. A harmadik bélkaes dolgozik.

10·25'. 5 mg. Pilocarpin. Erős göres.

10·27'. 0·25 mg. Homatropin. Hatástalan.

10·29'. 0·50 mg. Homatropin. A tonus valamivel esökken, a bél kezd újból rythmicus összehúzódásokat végezni.

10·34'. 0·50 mg. Homatropin.

A bélkaes tonusa még mindig jóval nagyobb a normálisnál.

- d) 10·50'. Negyedik bélkaes kezd dolgozni.  
 11·05'. 5 mg. Pilocarpin. Erős göres.  
 11·07'. 2·5 mg. Homatropin. A göres teljesen megszűnik,  
 normális tonus.

Tehát e kísérletben 5 mg. Pilocarpin hatását 0·25 mg. homatropin-methylnitrat, vagy 2·5 mg. homatropin szüntette meg.

III. 1000 grm. súlyú nyúl.

III./9. d. e. 8·10'. Az állat vékonybelét kiveszem és 30° C-u Tyrode-oldatba teszem.

- a) 8·32'. Az első bélkaes dolgozik.  
 8·45'. 5 mg. Pilocarpin.  
 8·47'. 0·1 mg. Homatropin methylnitrat.  
 Az eddig göresösen összehúzódtott bél tonusa esőkén, a rythmicus bélmozgások újból elkezdődnek, de az eredetinel jóval erősebb tonus marad fenn.
- b) 9·02'. Második bélkaes dolgozik.  
 9·18'. 5 mg. Pilocarpin.  
 9·38'. A bél tonicus görese 20' alatt sem csökkent.
- c) 9·52'. Harmadik bélkaes dolgozik.  
 10·05'. 5 mg. Pilocarpin.  
 10·07'. 0·25 mg. Homatropin methylnitrat.  
 A tonicus bélgöres azonnal és teljesen megszűnik.
- d) 10·40'. Negyedik bélkaes dolgozik.  
 10·55'. 5 mg. Pilocarpin.  
 10·57'. 1·0 mg. Homatropin.  
 A tonicus bélgöres egy cseppet sem oldódik fel.  
 11 óra. 2 mg. Homatropin.  
 A bélgöres azonnal teljesen megszűnik.
- e) 11·22'. Ötödik bélkaes dolgozik.  
 11·35'. 5 mg. Pilocarpin.  
 11·37'. 2 mg. Homatropin.  
 A bélgöres megszűnik, a tonus normális.

Tehát itt is 0·25 mg. Homatropin-methylnitrat vagy 2 mg. Homatropin szüntette meg a Pilocarpin göreset.

IV. 950 grm. súlyú nyúl.

D. e. 8·20'. A vékonybelét kiveszem.

- a) 8·30'. Első bélkaes dolgozik.  
 8·43'. 5 mg. Pilocarpin.  
 8·45'. 0·015 mg. Atropin.  
 A bélgöres valamennyire feloldódik, de az eredetivel jóval erősebb tonus marad fenn.
- b) 9·10'. Második bélkaes dolgozik.  
 9·25'. 5 mg. Pilocarpin.  
 9·27'. 0·05 mg. Atropin.  
 A bélgöres lényegesen csökken, de a tonus az eredetivel magasabb marad.
- c) 10·15'. Harmadik bélkaes.  
 10·28'. 5 mg. Pilocarpin.  
 10·30'. 0·1 mg. Atropin.  
 A bélgöres teljesen oldódik, a tonus egészen az eredetire esökken.
- d) 10·50'. Negyedik bélkaes.  
 11·15'. 8 mg. Pilocarpin.  
 11·17'. 0·025 mg. Atropin methylnitrat.  
 A bélgöres oldódik, de teljesen nem szünik meg.  
 A hatás kb. olyan erős, mint 0·05 mg. Atropiné.
- e) 11·30'. Ötödik bélkaes.  
 11·45'. 5 mg. Pilocarpin.  
 11·47'. 0·05 mg. Atropin methylnitrat.  
 A bélgöres teljesen megszünik. A tonus az eredetire esökken.
- f) 12 óra. Hatodik bélkaes.  
 12·10'. 5 mg. Pilocarpin.  
 12·12'. 0·5 mg. Homatropin methylnitrat.  
 A bélgöres teljesen megszünik.
- g) 12·20'. Hetedik bélkaes.  
 12·30'. 5 mg. Pilocarpin.  
 12·32'. 1·5 mg. Homatropin.  
 A göres teljesen megszünik.

Tehát e kísérletben 5 mg. Pilocarpinnak hatása.

0·1 mg. Atropin.  
 0·05 „ Atropin methylnitrat.  
 0·50 mg. Homatropin methylnitrat,  
 1·5 „ Homatropin

volt képes teljesen megszüntetni. Ez állat bélkaesai tehát kevésbé voltak érzékenyek a tropeinek hatása iránt, mint az I—III. kísérlet állataié.

A kísérletekben használt anyagok molecula súlyai a következők:

Sósavas pilocarpin  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl = 244.6$ .

Kénsavas atropin  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 = \frac{676.5}{2} = 338.2$ .

Atropin methylnitrat  $C_{17}H_{26}O_5N_2 = 338.2$ .

Homatropin hydrobromid  $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr = 356$ .

Homatropin methylnitrat  $C_{17}H_{24}O_5N_2 = 336.2$ .

Ez adatokból könnyen kiszámíthatjuk, hogy pld. a IV. kísérletben 1 mol. atropin 68 mol. pilocarpin hatását 1 mol. atropin-methylnitrat pedig 136 mol. pilocarpinét szüntette meg.

A III. kísérletben 1 mol. homatropin ellenben csak 3.8 mol. pilocarpin, 1 mol. homatropin methylnitrat pedig 27 mol. pilocarpin hatását tudta teljesen közömbösíteni.

E kísérletekből is tehát az derült ki, hogy a *trocin-methylnitratok hatása a vagus bélizomatbeli végződéseire is jóval erősebb, mint az eredeti tropeineké.*

### c) Occulomotorius.

A tropeineknek a nerv. oculomotorius parasympathicus legvégződéseire való hatását, macskák szemein hasonlítottam össze. Kísérleteket úgy végeztem, hogy az állatok egyik szemébe, fokozatosan mind hígabb oldatból csepegtettem 2—2 seppet s így megkerestem azt a leghígabb concentratiót, a mely még észrevehető pupilla differentiát okoz.

Nem tartom szükségesnek ezirányú összes kísérletem észlelés felsorolását, mert ezek eredményei is lényegileg meggyeztek az előbb ismertetet sokkal pontosabb és objektivebb módszerekkel végzett kísérletek eredményeivel. Egyedül az atropin- és atropin methylnitrat hatása között nem tudtam nyeges különbséget kimutatni, jóllehet ERBE teljesen hasonló kísérleteiben az atropin methylnitrat valamivel erősebb pupilla ígítő hatást mutatott, mint az atropin.

A leghígabb oldatok, melyek még biztosan észrevehető pupilla ígítő hatásuk:

az atropin sulfatból . . . . .	0·0033%
az atropin methylnitratból . . . . .	0·0033%
a homatropinból . . . . .	0·02 %
a homatropin methylnitratból . . . . .	0·0075%

Tehát különösen a homatropin hatását fokozta erősen az N-methylezés.

d) Mirigyelválasztás.

A megelőző kísérletekben a parasympathicus idegrendszernek motoricus rostjaira való hatásokat vizsgáltam. Szükségesnek tartottam azonban kísérleteimet abban az irányban is kiterjeszteni, hogy a trópeineknek secretorius functiókra való hatását hogyan befolyásolja az N-methylezés. E kísérleteket nyúlakon végeztem: Az állatokat urethannal altattam el s rendszeren 50 ccm. vizet adtam sondán keresztül a gyomrukba, hogy a mintegy óra múlva bőr alá adott 0·02 gr. pilocarpin minél bővebb nyáleválasztást idézzen elő. Ha a nyúlat oldalt fektetem s szájába keresztben egy kis pálczikát tettem, akkor azon a nyál lefolyt az alá tett kis esészébe. Mély narcosisban az állat nem nyelt le semmi nyálat s így ezt elég pontosan fel lehetett fogni.

1. 1350 grm. súlyú nyúl.

Idő	Nyál grm.	M e g j e g y z é s
9 óra	—	2 grm. Urethan + 50 ccm. víz per os.
9 35'	—	0·02 grm. Pilocarpin subcutan.
9 35—45'	1·5	
9 45—50'	1·7	
9 50—60'	4 0	Szűk pupilla. Hasmenés. Könnyezés.
10 óra	—	1·35 mg. Homatropin = 1·0 mg. p. kg.
10 00—10'	2·85	
10 10—20'	2 6	
10 20'	—	5·0 mg. Homatropin = 3·7 mg. p. kg.
10 20—30'	1·2	
10 30—40'	0·8	
10 40—50'	1·0	
10 50'	—	5 mg. Homatropin = 3·7 mg. p. kg.
10 50—60'	0·60	
11 00—10'	0·25	
11 10—20'	0·10	Összesen 8·4 mg. p. kg. Homatropin.

2. 1000 grm. súlyú nyúl.

Idő	Nyál grm.	Megjegyzés
8 óra	—	1·5 grm. Urethan + 50 ccm. Aq. per os.
9·10'	—	0·02 grm. Pilocarpin subcutan.
9·10—20'	4·6	
9·20—30'	8·7	
9·30'	—	5 mg. Homatropin = 0·5 mg. p. kg.
9·30—40'	6·2	
9·40—50'	3·6	
9·50—60'	3·8	
10 óra	—	3 mg. Homatropin = 3 mg. p. kg.
10·00—10'	2·0	
10·10—20'	0·3	
10·20—30'	0·10	Összesen 8 mg. p. kg. Homatropin.

3. 1700 grm. súlyú nyúl.

Idő	Nyál grm.	Megjegyzés
8·50'	—	2 grm. Urethan subcutan + 50 ccm. Aq. per os.
10·20'	—	0·035 grm. Pilocarpin subcutan.
10·20—30'	1·0	
10·30—40'	2·2	
10·40—50'	2·6	
10·50'	—	Homatropin methylnitrat 3·4 mg. = 2·0 mg. p. g.
10·50—60'	1·2	
11·00—10'	0·3	
11·10—20'	0·1	
11·20—30'	0·0	
11·30'—12 6.	0·05	

## 4. 1200 grm. súlyú nyúl.

Idő	Nyál grm.	Megjegyzés
8 óra	—	Urethan 1·5 grm. + 50 ccm. Aq. per os.
9:30'	—	0·02 grm. Pilocarpin subcutan.
9:30—40'	6·4	
9:40—50'	5·7	
9:50'	—	Homatropin methylnitrat 2·4 mg. = 2·0 mg. p. kg.
9:50—60'	2·1	
10:00—10'	0·15	
10:10—25'	0·1	
10:25—50'	0·4	
10:50'— 11:10'	0·3	
11:10—30'	0·2	

## 5. 850 grm. súlyú nyúl.

Idő	Nyál grm.	Megjegyzés
9 óra	—	1 grm. Urethan + 30 grm. Aq. per os.
10:10'	—	0·01 grm. Pilocarpin.
10:10—20'	2·1	
10:20—30'	2·6	
10:30'	—	0·85 mg. Homatropin methylnitrat = 1 mg. p. k.
10:30—40'	0·6	
10:40—50'	0·1	
10:50—60'	0·05	
11:05'	—	0·01 grm. Pilocarpin.
11:05—15'	0·5	
11:15—25'	0·9	
11:25'	—	0·85 mg. Homatropin methylnitrat = 1 mg. p. kg.
11:25—40'	0·6	
11:40—50'	0·2	
11:50—60'	0·1	

## 6. 1500 grm. súlyú nyúl.

Idő	Nyál grm.	M e g j e g y z é s
12 óra	—	2 grm. Urethan + 50 ccm. Aq. per os.
2:30'	—	0.015 grm. Pilocarpin subcutan.
2:30—40'	6.0	
2:40—50'	6.6	
2:50'	—	1.5 mg. Atropin = 1.0 mg. p. kg.
2:50—60'	2.6	
3:00—10'	1.5	
3:10'	—	1.5 mg. Atropin = 1.0 mg. p. kg.
3:10—20'	0.8	
3:30—30'	0.2	
3:30—40'	0.1	Összesen 2 mg. p. kg. Atropin.

## 7. 1800 grm. súlyú nyúl.

Idő	Nyál grm.	M e g j e g y z é s
8 óra	—	2 grm. Urethan + 50 ccm. Aq.
9:30'	—	0.02 grm. Pilocarpin.
9:30—40'	23.0	
9:40'	—	0.9 mg. Atropin = 0.5 mg. p. kg.
9:40—50'	8.5	
9:50—60'	3.8	
10 óra	—	0.9 mg. Atropin = 0.5 mg. p. kg.
10:00—10'	2.3	
10:10—20'	1.3	
10:20—30'	0.8	
10:30'	—	0.9 mg. Atropin = 0.5 mg. p. kg.
10:30—40'	0.50	
10:40—50'	0.30	
10:50—60'	0.10	

8. 1800 grm. súlyú nyúl.

Idő	Nyál grm.	M e g j e g y z é s
9 óra	—	2 grm. Urethan + 50 ccm. Aq. per os.
9:50'	—	0.02 grm. Pilocarpin.
9:50—60'	2.7	
10:00—10'	5.2	
10:10—20'	5.4	
10:20'	—	0.9 mg. Atropin methylnitrat = 0.5 mg. p. k
10:20—30'	1.2	
10:30—40'	0.03	
10:40—60'	0.05	
11:00—30'	0.04	

9. 1100 grm. súlyú nyúl.

Idő	Nyál grm.	M e g j e g y z é s
8:20'	—	Urethan 15 grm. + 50 gr. Aq. per os.
9:30'	—	0.02 grm. Pilocarpin.
9:30—40'	6.6	
9:40—50'	8.2	
9:50'	—	0.55 grm. Atropin methylnitrat 0.5 g. p. k.
9:50—60'	3.6	
10:00—10'	0.6	
10:10—20'	0.2	
10:20—30'	0.05	
10:30—60'	0.15	

E kísérletek szerint a 0.01—0.02 gr. Pilocarpin okozta nyálélválasztást

a homatropinból . . . . .	8.0—8.4 mg. p. kg.,
a homatropin methylnitratból . . . . .	1.0—2.0 " " "
az atropinból . . . . .	1.5—2.0 " " "
az atropin methylnitratból . . . . .	0.5 " " "

szünteti meg teljesen. Vagyis a mirigysecrelióokra is a quaternaer ammonium basisok erősebben hatnak, mint az anyaggyűlteik.

### III. Összefoglalás.

1. A tropeinek quaternaer ammonium basisai kb. 8—10-szer erősebben bénítják a mozgató idegvégződéseket, mint az anyavegyületek. Ellenben a központi idegrendszerre való izgató hatásuk kb. 30-szor gyengébb (békánál).

2. A béka szív vagusát bénító hatása a tropeineknek az N-methylezés által kb. 8-szorosan erősödik.

3. A bélmozgásoknál a tropeineknek izgató hatása az AUERBACH-féle plexusra gyengül, a vagus végződésekre való bénító hatásuk pedig erősödik az N-methylezés következtében.

4. Hasonlóképen erősebb a homatropin methylnitrat pupilla tágító hatása, mint a homatropiné. Ellenben az atropin és a quaternaer ammonium bázisa között ebben a tekintetben különbséget nem találtam.

5. Az N-methylezés fokozza a tropeineknek a secretiókat (nyálelválasztást) bénító hatását is úgy a homatropinnál, mint az atropinnál.

A tropeineket a therápiába, ha eltekintünk a morphin mérgezésről, úgyszólván kizárólag a parasymphicus idegvégződéseket bénító hatásukért használjuk. A használatukat azonban éppen az erős mérgeességük gyakran megnehezíti, veszélyessé teszi. Ezért nagyon kívánatos a sokkal kevésbé mérges, de azért therapeuticus tekintetben hatékonyabb quaternaer ammonium bázisoknak (novatropin, eumydrin), minél kiterjedtebb használata az atropin és homatropin helyett.<sup>1</sup>

### Függelék.

#### A novatropin-papaverin synergismusról.

A tropeinek egyrészt a mirigysecretiókat, másrészt a simaizom elemes szervek göresét szüntetik meg, ezt a két hatást egymástól nem lehet elválasztani. Ha akkora adag atropint vagy belladonna-t adunk a betegnek, a mely a bronchusok, pylorus, vagy más szerv göresét megoldja, akkor a beteg ren-

<sup>1</sup> A homatropin methylnitrat (novatropin) therapeuticus jelentőségét az Orvosi Hetilapban megjelenő közleményemben tárgyalom.

desen panaszkodik torokszárazságról, a nyál elválasztásának teljes megszűnéséről, sőt gyakran még mydriasiszt és accomodatio paresist is észlelünk.

Ezért nagyon kívánatos volt olyan gyógyszercombinációnak felkeresése, a melyben a trópeineknek a sima izmokra való hatása fokozódva legyen, anélkül, hogy a mirigysecretiókra és a szemre való hatásuk is nőne.

PALL újabb vizsgálataiból tudjuk, hogy a papaverin a sima izmokat bénítja, de a mirigysecretiókra és a pupillára nem hat.

Ezért láttam ezélszerűnek a novatropin és papaverin együttes hatását tanulmányozni:

A kísérleteket nyúl isolalt bélkaesain végeztem a Magnus-féle berendezés segítségével. A jól dolgozó bélkaes Tyrode oldathoz 5 mg. pilocarpint tettem, a mitől a bélkaes erős tonicus göresöt kapott. Most sósavas papaverint tettem az oldathoz, s azt tapasztaltam, hogy 1 mg. papaverin a pilocarpin göresre semmi befolyással sem volt, legalább 2 mg. ot kellett adnom, hogy a bél hosszanti izmaiban a göres megszűnjön a tonusuk a normalisra esökkenjen. A körkörös izomzat görese azonban még ettől az adagtól sem szűnt meg. Ennek a nyúlnak a bélkaesa a novatropin iránt a rendesnél kisebb érzékenységet mutatott úgy, hogy 0.30 mg. novatropin a pilocarpin okozta göresöt nem szüntette meg teljesen, de ha még 0.50 mg. papaverint is adtam az oldathoz, akkor a tonus teljesen normálissá vált. A következő bélkaeson a pilocarpin göresöt 0.20 mg. novatropin és 10 mg. papaverin teljesen megszüntette. Sőt akkor is feloldódott a pilocarpin göres, ha csak 0.15 mg. novatropint és 1.0 mg. papaverint adtam. Tehát ebben az esetben a novatropin ható anyagának felénél kisebb mennyiség a papaverin fél ható adagával teljes hatást ért el.

E kísérletek azt bizonyítják, hogy a *papaverin és a novatropin hatása a simaizomra összegeződik.*

Igy tehát ezzel a gyógyszer combinációval a sima izom elemes szervek göresét anélkül megszüntethetjük, hogy a mirigy elválasztást és az oculomotoriust bénítanók.