

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. H. SELBACH)

Über die Wirkung von Morphin-Antagonisten auf Atmung und Elektrocorticogramm im Tierversuch

Von
SIGURD WENDE und **GISELA ZUMPFE**

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Mai 1958)

Die Bedeutung der Opiat-Antagonisten wurde in den letzten Jahren von allen medizinischen Fachrichtungen immer mehr hervorgehoben. Die ersten Untersuchungsergebnisse über N-Allylnormorphin (Nalorphin) stammen von HART (1941), UNNA (1943) und HART u. McCawley (1944). Im Jahre 1952 beschrieben FROMHERZ u. PELLMONT dann einen neuen Morphin-Antagonisten, bei dem es sich um eine Verbindung aus der Gruppe der Morphinane handelt: (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan-tartrat (Wz. Lorfán der Hoffmann-La Roche A.-G.).

Es liegt bereits ein ausführliches Schrifttum pharmakologischer, tierexperimenteller und klinischer Problematik vor. Hier soll nur über Lorfán berichtet werden, das (entsprechend den anderen Morphin-Antagonisten) zur Therapie bei Opiat-Vergiftungen verwandt wurde und auch bei schwersten Intoxikationserscheinungen einen überraschenden Erfolg zeigte. Die selektive Wirkung des Antagonisten (Verhinderung bzw. Aufhebung einer Morphin-bedingten Atemdepression) bewirkte, daß das Präparat auch in der Chirurgie und in der Gynäkologie Anwendung fand. Besonders bei älteren Patienten und bei Krankheitsbildern, bei denen eine Opiat-Medikation bisher als Kunstfehler anzusehen war, durften nun Opiate injiziert werden, da man die spezifische Wirkung des Morphins auf das Atemzentrum mit Hilfe des Antagonisten verhindern konnte. Auf die zusammenfassenden Veröffentlichungen des deutschen Schrifttums von RICHTERICH-VAN BAERLE u. BYRNES (1955), UNTERHARNSCHEIDT (1955) und SCHWAB u. Mitarb. (1957) sei verwiesen.

Unsere Klinik geht seit mehreren Jahren den Problemen der Sucht-Diagnostik und Sucht-Verhinderung durch Opiat-Antagonisten nach¹. Die Untersuchungen erfolgten sowohl an Süchtigen als auch an „chronisch Morphin-Kranken“ (nach P. O. WOLF). Die Methodik wurde bereits an anderer Stelle mitgeteilt (WENDE u. SCHRAPPE 1956); ausführliche Arbeiten über die erzielten klinischen Ergebnisse der Sucht-Diagnostik und Sucht-Verhinderung sind in Vorbereitung.

¹ Für die Unterstützung dieser Untersuchungen danken wir auch an dieser Stelle der Deutschen Hoffmann-La Roche A.-G., Grenzach (Baden).

Fragestellung

Die vorliegende Arbeit berichtet über tierexperimentelle Untersuchungen, bei denen der *Einfluß der Opiate und der Opiat-Antagonisten auf die Hirnpotential-Bildung und gleichzeitig auf die Atmung* beobachtet wurde. Ähnliche Untersuchungen, bei denen nur die Hirnpotential-Aktivität registriert wurde, liegen mit dem Antagonisten Nalorphin (N-allylnormorphin) von WIKLER (1954) und MERCIER u. Mitarb. (1955) vor, während sich SCHALLEK u. WALZ (1954), TADDEI u. MOSETTI (1954), GANGLOFF u. MONNIER (1955) und PEARCY u. Mitarb. (1957) mit dem Opiat-Antagonisten Lorfan [(-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinantrartrat] beschäftigten. Untersuchungen mit der gleichzeitigen Anwendung beider Methoden (Elektroenzephalogramm und Atmungs-Registrierung) erfolgten bisher nicht.

Durch unsere Beobachtungen sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Beeinflußt der Antagonist Lorfan eine Opiat-Wirkung, die sich auf Hirnpotential-Bildung und Atmung bemerkbar macht?
2. Weisen Opiat und Antagonist eine gleiche Wirkdauer auf oder klingt die Wirkung des Antagonisten schneller ab?
3. Werden Hirnpotential-Bildung und Atmung unterschiedlich beeinflußt oder gehen die Veränderungen beider biologischer Funktionen parallel?
4. Lassen sich auch unspezifische, toxische Wirkungen von sehr hohen Opiat-Dosen durch den Antagonisten aufheben oder können Opiat und Antagonist Additions-Effekte hervorrufen?

Versuchsanordnung

Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden in 51 Versuchen an 12 Kaninchen (Gewicht 2,0—4,0 kg) durchgeführt. Jedes Tier wurde mehrmals verwendet, es wurde aber darauf geachtet, daß die Tiere nur einmal wöchentlich zu den Versuchen herangezogen wurden. Die Versuchsdauer betrug jeweils 3—5 Std, sie wurde später aber auf längstens 3 Std reduziert. Eine längere Versuchsdauer ergab keine weiteren Gesichtspunkte für unsere Fragestellung, sie konnte aber das Versuchsergebnis ungünstig beeinflussen (Hypoglykämie, allmählicher O₂-Mangel). Es mußte auch daran gedacht werden, daß durch die langandauernde Zwangshaltung des Tieres eine Aktivitäts-Minderung der Hirnpotential-Bildung und der Atmung bedingt werden konnte. Um tageszeitliche Schwankungen der Hirnpotential-Bildung weitgehend auszuschalten, erfolgten die Versuche stets nachmittags (vgl. hierzu HIRRIUS, ROSENKÖTTER u. SELBACH 1957). Bei den Untersuchungen waren die Tiere auf ein Tierbett fixiert. Nach Anlage von Bohrlöchern wurden bilateral-symmetrisch Einschraub-Elektroden in die Schädelkalotte eingesetzt. Die Elektroden saßen über der Area praecentralis agranularis und der Area striata. Eine Verletzung der Dura wurde vermieden.

Die *Registrierung der Hirnpotential-Bildung* (Elektrocorticogramm, ECG) erfolgte in bipolarer Ableitung mit einem 12 Kanal-Gerät der Fa. Schwarzer, dabei wurde auf den Kanälen 1 und 10 die Atmung aufgezeichnet.

Die Bestimmung von Atemvolumen und Atemfrequenz führten wir mit einem von uns modifizierten Kroghschen Spirometer durch¹. Das Versuchstier trug eine Atemmaske aus Gummi. Die Einatmung erfolgte über einen mit Quecksilber abgedichteten Ventilmechanismus, die Ausatmungsluft wurde über einen sektorförmigen Eintauchkasten mit Hebel und Ausgleichsschraube zu einem Auslaßventil geleitet. Der Hebel trug an einem Faden einen Eisenkern. Durch die bei der Atmung des Tieres erfolgenden Auf- und Abbewegungen des Eintauchkastens wurde der Eisenkern in einem Spulenkörper bewegt, die Selbstinduktion der Spule verändert und den für die Atmungs-Registrierung bestimmten EEG-Kanälen mitgeteilt. Aus der Eintauchtiefe und der Bewegungsfolge des Eisenkerns in dem Spulenkörper ergaben sich Atemvolumen und Atemfrequenz.

Dem eigentlichen Untersuchungsgang ging jeweils ein Leerversuch von 30 min Dauer voraus. Hierbei sollten sich die Tiere an die Versuchsbedingungen gewöhnen; auch konnte damit die anfängliche Unruhe der Tiere beseitigt werden.

Kontrollversuche, bei denen keinerlei Medikation erfolgte, dienten der Aufzeichnung von Hirnpotential-Bildung und Atmung unter den geschilderten Versuchsbedingungen. In weiteren *Untersuchungen* wurden die *Morphin-Wirkungen* bei jeweils variiertter Dosis beobachtet. Die verabreichte Dosis betrug 20—120 mg Morphin/kg Körperfewicht. Ferner wurde der *Einfluß des Lorfan* ohne vorherige Opiat-Gabe festgestellt. Auch diese Dosis wurde von 0,5—10 mg Lorfan/kg Körperfewicht variiert. Der *Hauptuntersuchungsgang* zeigte den *Lorfan-Einfluß auf die Opiat-Wirkung*. Es wurde Morphin hydrochloricum (2%) in die Ohrvene des Tieres injiziert und dann in unterschiedlichen zeitlichen Abständen Lorfan nachinjiziert.

Auf Grund dieser Versuchsanordnung konnten also gleichzeitig Hirnpotential-Bildung, Atemvolumen und Atemfrequenz unter folgenden Bedingungen beobachtet werden:

1. *Leerversuch*, d. h. ohne Beeinflussung des Tieres durch Opiate oder Opiat-Antagonisten.

2. *Morphin-Versuch*. Dabei wurde Morphin in unterschiedlicher Dosis injiziert und die auftretenden Veränderungen während mehrerer Stunden registriert.

3. *Lorfan-Versuch*. Versuchs-Anordnung und -Bedingung wie bei dem Morphin-Versuch.

4. *Morphin-Lorfan-Versuch*. Hierbei wurde zuerst Morphin, einige Zeit später Lorfan in die Ohrvene des Tieres injiziert.

Da die optimale therapeutische *Dosis-Relation* von Morphin zu Lorfan bei Menschen 50:1 beträgt, wählten wir für unsere Tierversuche das gleiche Verhältnis. Es wurden lediglich die Morphin-Dosis und der zeitliche Abstand zwischen Morphin- und Lorfan-Injektion variiert.

Zur Bestimmung der Versuchsergebnisse wurden sowohl die Hirnpotentialkurven als auch die Atmungskurven nach Frequenz pro Sekunde und Amplitudenhöhe ausgezählt und die so gewonnenen Werte graphisch aufgezeichnet. Damit konnte das Verhalten von Amplitude und Frequenz bei ECG und Atmung während der gesamten Versuchsdauer übersichtlich (zugleich mit typischen ECG-Ausschnitten) erfaßt werden (vgl. Abb. 1—5).

Ergebnisse

Zuerst sollen die Untersuchungsergebnisse bei den *Leerversuchen* beschrieben werden. Auch hier ging eine Periode von 30 min Dauer voraus, in der sich die Tiere an die Versuchsbedingung gewöhnen und sich auf

¹ Für die Konstruktion des Gerätes und für beständige Hilfe bei unseren Versuchen sind wir dem Labortechniker unserer Klinik, Herrn WILHELM HAASE, sehr dankbar.

ausgeglichenen Ausgangswerte einstellen sollten. Es sei noch betont, daß Störreize, wie Lichteffekte und Geräusche, während des Versuches streng vermieden wurden. Die kurzdauernde Änderung der vegetativen Reaktionslage durch den Stich-Reiz der Kanüle bei der Injektion ließ sich

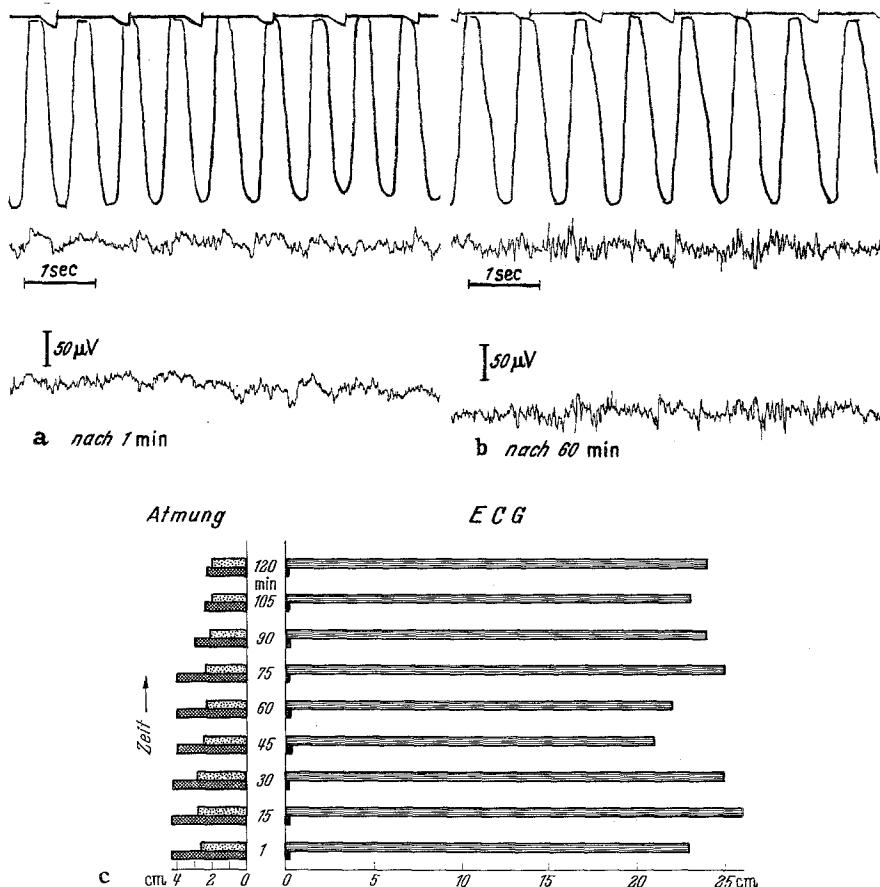


Abb. 1a—c. *Leer-Versuch*. Atmung und ECG. ECG-Ableitungen zentral (Area praecentralis agranularis) gegen occipital (Area striata) re. a nach 1 min; b nach 60 min; c graphische Darstellung des Leer-Versuches

■ Frequenz 1 cm 1 Hz; ■ Amplitude in cm; ■ Frequenz 1 cm 1 Hz; ■ Amplitude \rightarrow 50 μV

nicht umgehen. Es war aber in Kontrollversuchen erkennbar, daß die dadurch hervorgerufene Aktivitätssteigerung nur wenige Sekunden anhielt, und daß dann wieder die Ausgangslage eintrat.

In allen unseren *Leerversuchen* zeigte sich nach ungefähr 1 Std ein geringes Absinken der *Atmungsaktivität* unter den Ausgangswert. Es

machte sich dabei zuerst eine geringe Frequenzminderung und dann allmählich auch eine mäßige Amplitudenverkleinerung bemerkbar (vgl. Abb. 1). Dieses Absinken der beiden Atmungsgrößen erreichte jedoch niemals die Werte, die nach einer Morphin-Injektion zu finden waren. Die leichte Atem-Depression könnte unter Umständen auf einen O₂-Mangel zurückgeführt werden, da eine völlige Ausschaltung der Totraum-Atmung unter der geschilderten Versuchsbedingung nicht zu erreichen ist, und immer ein Teil der ausgeatmeten Luft wieder eingeaatmet wird. Die Auswertung der Hirnpotential-Kurven ließ ebenfalls eine vorübergehende geringe Frequenzminderung erkennen, die aber noch im Bereich der Norm lag.

Bei den zur Darstellung kommenden *Morphin-Versuchen* wurden 50 mg/kg Morphin in die Ohrvene des Tieres rasch injiziert, nachdem wieder in einer Vorperiode von 30 min die Ausgangslage von Atmung und ECG bestimmt wurde.

Die *Atmung* wies sofort nach der Injektion (ja bereits während der Injektion) eine ausgeprägte Depression auf. Es kam zu einer deutlichen Frequenzverlangsamung und zu einer ausgeprägten Amplitudenverkleinerung. Vereinzelt trat auch ein vorübergehender „Atemstop“ nach der Morphin-Injektion ein. Bei diesem „Atemstop“ waren die Atembewegungen so minimal, daß sie mit unserer Methodik nicht mehr erfaßt werden konnten. Nach 15 min kam es dann zu einer mäßigen Erholung, Frequenz und Amplitude nahmen allmählich geringgradig zu. Die Ausgangswerte wurden aber während der Versuchsdauer von 2 Std nicht wieder erreicht (vgl. Abb. 2).

ECG: Während bei der Mehrzahl der Untersuchungen sofort nach der Morphin-Injektion ein „Morphin-ECG“ gefunden wurde, zeigte der hier abgebildete Versuch eine vorübergehende Frequenz-Zunahme von 28 auf 35 Hz., die wir auf den Injektions-Reiz zurückführten. Dann machte sich aber auch hier eine Morphin-Depression bemerkbar, die Frequenz nahm deutlich bis auf 17 Hz. ab, die Amplituden wurden größer. Während der ganzen Versuchsdauer blieb das typische Bild des Morphin-ECGs bestehen.

Die nun zu schildernden *Untersuchungen mit Lorfan* (ohne Opiat-Zusatz) erfolgten nach Injektion von 1,5 mg/kg Lorfan. Die Bestimmung der *Atmungs-Größen* zeigte in der Zeit von 2—30 min post injectionem einen geringen depressorischen Effekt des Lorfan auf Frequenz und Amplitude. Wir stimmen hierin mit anderen Untersuchern überein, die nach Lorfan-Injektionen bei hoher Dosis ebenfalls eine geringe Atemdepression feststellten. Nach 30 min klang dann die Lorfan-Wirkung wieder ab, und die Atmungs-Größen entsprachen der Ausgangslage. Auf Grund der Leerversuche wäre zu diesem Zeitpunkt ein weiteres Absinken von Atmungsfrequenz und -amplituden zu erwarten. Diese

weitere Depression trat jedoch nicht auf, es kam im Gegenteil zu einer Aktivitätssteigerung. Es ist daran zu denken, daß zu diesem Zeitpunkt (30 min nach der Injektion) die Hauptwirkung des Lorfan abgeklungen

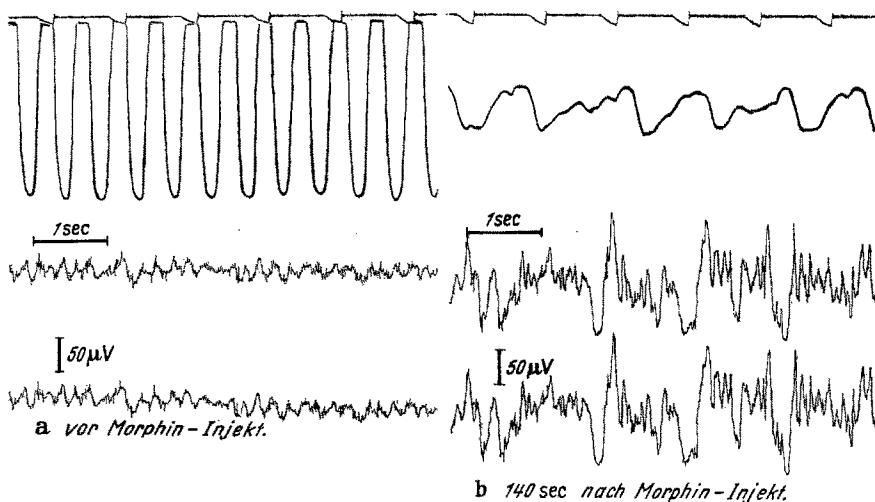


Abb. 2a—c. Morphin-Versuch. Atmung und ECG. ECG-Ableitungen zentral (Area praecentralis agranularis) gegen occipital (Area striata) re. a vor Morphin-Injektion; b 140 sec nach Morphin-Injektion; c graphische Darstellung des Morphin-Versuches

■ Frequenz 1 cm 1 Hz; ▨ Amplitude in cm; ■ Frequenz 1 cm 1 Hz; ■ Amplitude = 50 μV

ist, wie es sich ja aus den anderen Versuchen erkennen läßt und wie auch die Literaturangaben zeigen. Dazu könnte hypothetisch angenommen werden, daß die hohe Lorfan-Dosierung zuerst zu einer leichten Lähmung der Atmung und dann bei fortschreitendem Abbau des Stoffes zu einer Atmungsaktivierung führte. — Erst gegen Versuchsende machte sich eine stärkere Amplituden-Reduktion bemerkbar, die auch bei den Leerversuchen auftrat, und die durch die Länge der Versuchsdauer hervorgerufen wurde. Diese beschriebenen Veränderungen durch das Lorfan sind jedoch gering und bedeuten keine wesentliche Beeinflussung der Atmungsfunktion.

Das *Elektrocorticogramm* zeigte im gleichen Zeitraum, in dem sich bei der Atmung eine geringe Depression bemerkbar machte, einen trügeren Grundrhythmus mit langsameren Wellen und höheren Amplituden. Danach kam es jedoch wieder zu einer spontanen Aktivitätssteigerung, und das ECG glich dem Ausgangswert (vgl. Abb. 3).

Von besonderer Bedeutung für unsere Fragestellung waren die *Hauptversuche*, bei denen zuerst *Morphin* und später *Lorfan* injiziert wurden. Dabei hielten wir im allgemeinen folgende Versuchsbedingungen ein:

1. 50 mg/kg Morphin, 7 min später Lorfan 50:1
2. 75 mg/kg Morphin, 7 min später Lorfan 50:1
3. 80 mg/kg Morphin, 15 min später Lorfan 50:1
4. 80 mg/kg Morphin, 35 min später Lorfan 50:1
5. 100 mg/kg Morphin, 45 min später Lorfan 50:1.

Außerdem erfolgten Untersuchungen mit *kombinierten Injektionen von Morphin und Lorfan*, bei denen sowohl die Morphin-Dosis als auch die Lorfan-Dosis variiert wurden, so daß nicht nur eine höhere Opiat-Dosis vorlag, sondern auch eine unterschiedliche Relation Opiat—Opiatantagonist bestand.

Mit geringen Differenzen, die im wesentlichen durch Änderungen der Ausgangswerte usw. bedingt waren, stimmten die Ergebnisse aller Versuche überein, so daß hier nur der Versuch 1 beschrieben werden soll. Ein deutliches Abweichen war aber in den Versuchsanordnungen 4 u. 5 erkennbar; diese Versuche werden daher gesondert geschildert.

Nach der *Morphin-Injektion* (50 mg/kg) zeigte die *Atmung* eine tiefe Depression mit ausgeprägter Amplituden- und Frequenz-Verminderung. Nach der *Lorfan-Injektion* (1 mg/kg), die 7 min später erfolgte, trat sofort eine hochgradige Aktivierung der Atmung ein. Amplitude und Frequenz wiesen *weitaus höhere Werte* auf, als sie bei der *Ausgangslage*, also vor der Morphin-Einwirkung, *vorhanden waren*. Dieses Phänomen konnten wir bei allen derartigen Versuchen beobachten. Die höhere Aktivitätslage war noch 3 min nach der Lorfan-Injektion vorhanden. Sie klang dann allmählich ab, und es kam zu einem Wiederauftreten der Morphin-Wirkung, d. h. nach ungefähr 30 min wiesen Frequenz und

Amplitude die gleichen Veränderungen auf, wie wir sie nach der Morphin-Zufuhr finden konnten. Zu diesem Zeitpunkt ist also die Lorfan-Wirkung

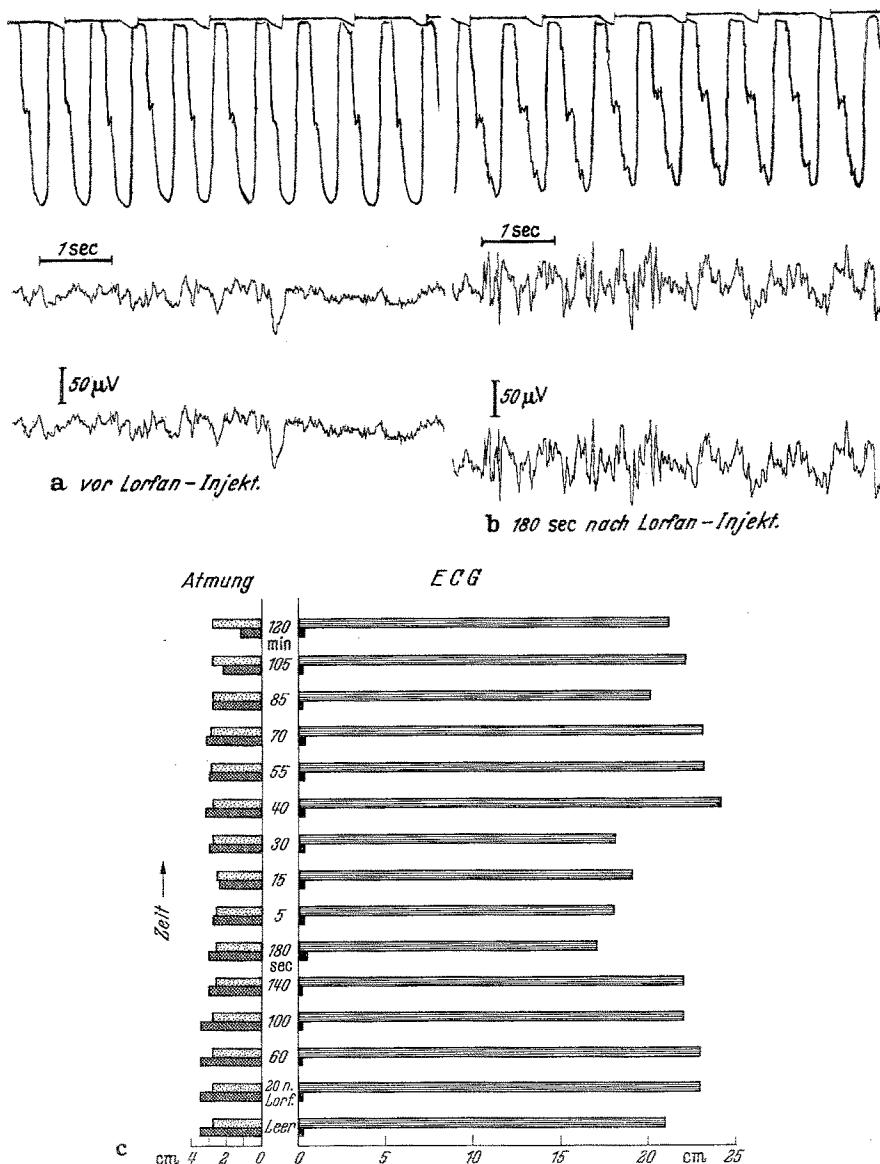


Abb. 3a—c. *Lorfan-Versuch*. Atmung und ECG. ECG-Ableitungen zentral (Area praecentralis agranularis) gegen occipital (Area striata) re. a vor Lorfan-Injektion; b 180 sec nach Lorfan-Injektion;
c graphische Darstellung des Lorfan-Versuches
■ Frequenz 1 cm 1 Hz; ■ Amplitude in cm; ■ Frequenz 1 cm 1 Hz; ■ Amplitude $\approx 50 \mu V$

weitgehend aufgehoben (vgl. Abb. 4). Die Verhinderung der nun auftretenden erneuten Atemdepression ließ sich aber jederzeit durch eine nochmalige Lorfan-Gabe reproduzieren. Es kam wiederum zu einer aus-

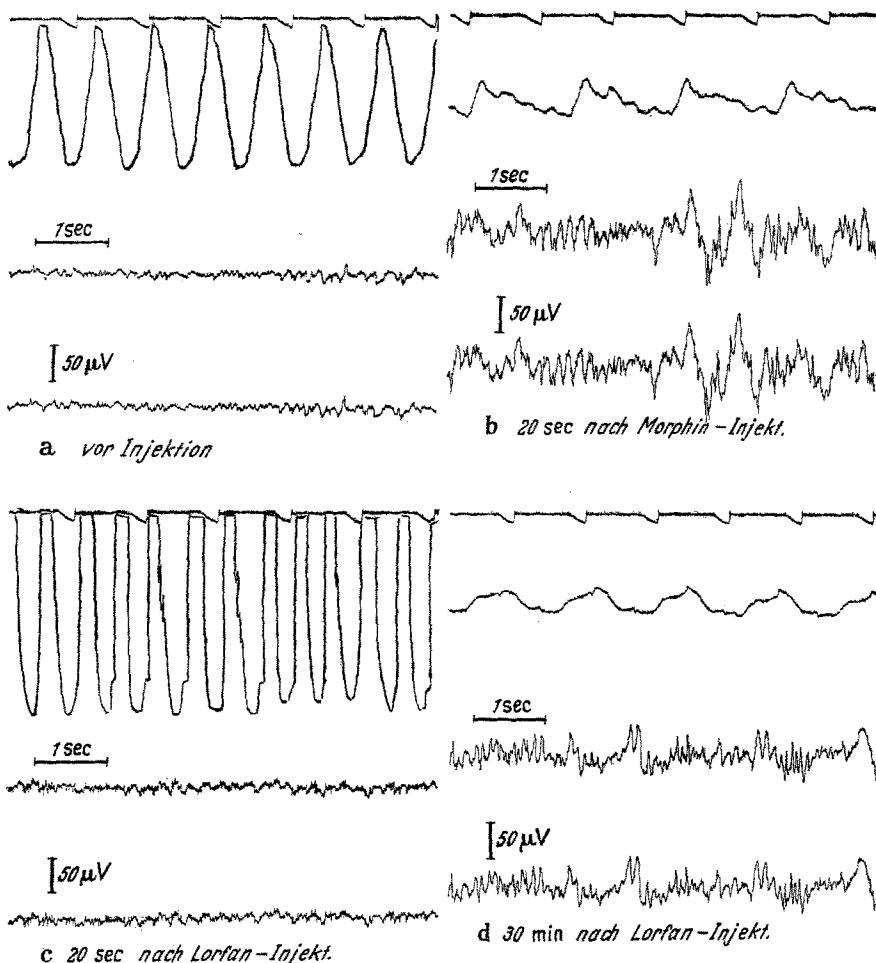
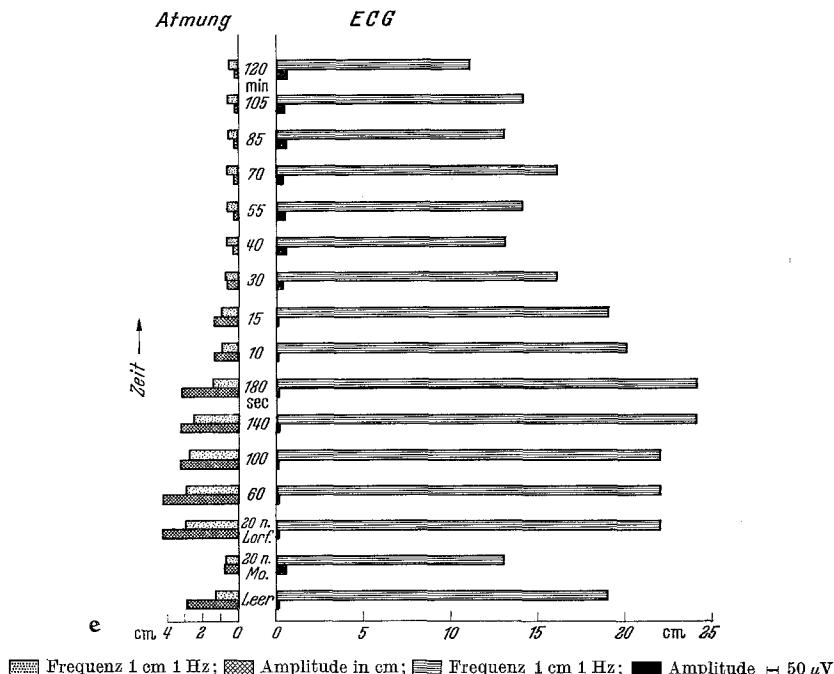


Abb. 4a—e. *Morphin-Lorfan-Versuch*. Atmung und ECG. ECG-Ableitungen zentral (Area praecentralis agranularis) gegen occipital (Area striata) re. a vor Injektion; b 20 sec nach Morphin-Injektion; c 20 sec nach Lorfan-Injektion; d 30 min nach Lorfan-Injektion; e graphische Darstellung des Morphin-Lorfan-Versuches

gedehnten Aktivitätssteigerung, die Atmungsgrößen lagen wieder weit über der Ausgangslage.

Das Elektrocorticogramm zeichnete sich nach der *Morphin-Injektion* sofort durch ein typisches Morphin-ECG aus. Es traten die für Kaninchen

typischen tragen Wellen (13 Hz) mit hoher Amplitude auf, ähnlich wie es bei diesen Tieren im Schlaf oder während der Barbiturat-Narkose beobachtet wird. Die *Lorfan-Injektion* bedingte auch bei dieser Ableitung eine abrupte Aktivitätssteigerung. Dabei kann betont werden, daß sich Atmung und Hirnpotential-Bildung zum gleichen Zeitpunkt veränderten. Durch den Antagonisten wurde das ECG also hoch-aktiv (schneller Beta-Rhythmus von 20—25 Hz bei kleiner Amplitude). Gleichzeitig mit der



allmählich zu beobachtenden Atmungshemmung machten sich dann wieder ECG-Veränderungen bemerkbar, die ebenfalls auf die erneut einsetzende Morphin-Wirkung zurückzuführen waren. Die Frequenz wurde langsamer (11—15 Hz), die Amplituden stiegen deutlich an. Diese Veränderungen gingen in diesem Versuch wie auch bei den übrigen Versuchen so weit parallel, daß allein durch die Auswertung einer Größe (Atmung oder ECG) auf den Aktivitätsgrad der anderen Größe geschlossen werden konnte.

Andere Ergebnisse fanden wir bei den Tieren, die 80 und 100 mg/kg Morphin erhielten, und bei denen 35 bzw. 45 min später Lorfan injiziert wurde (Abb. 5). Auch hier kam es nach der Morphin-Injektion sofort zu einem ausgeprägten depressiven Effekt auf Atmung und ECG. Zusätzlich machten sich bereits einige Minuten nach der Injektion schwere Veränderungen der Hirnpotential-Bildung bemerkbar. Nach vorübergehendem Auftreten von „Schauern“ (hohe spitze 35 bis

40 Hz-Potentiale für etwa 1 min), die sich jedoch nicht in motorischen Phänomenen, sondern nur im ECG äußerten, traten *Krampfstrom-Anfälle* (KSA) auf. Die nun injizierte *Lorfan-Dosis* hob zwar sofort die Aktivitätslage des ECG und besonders

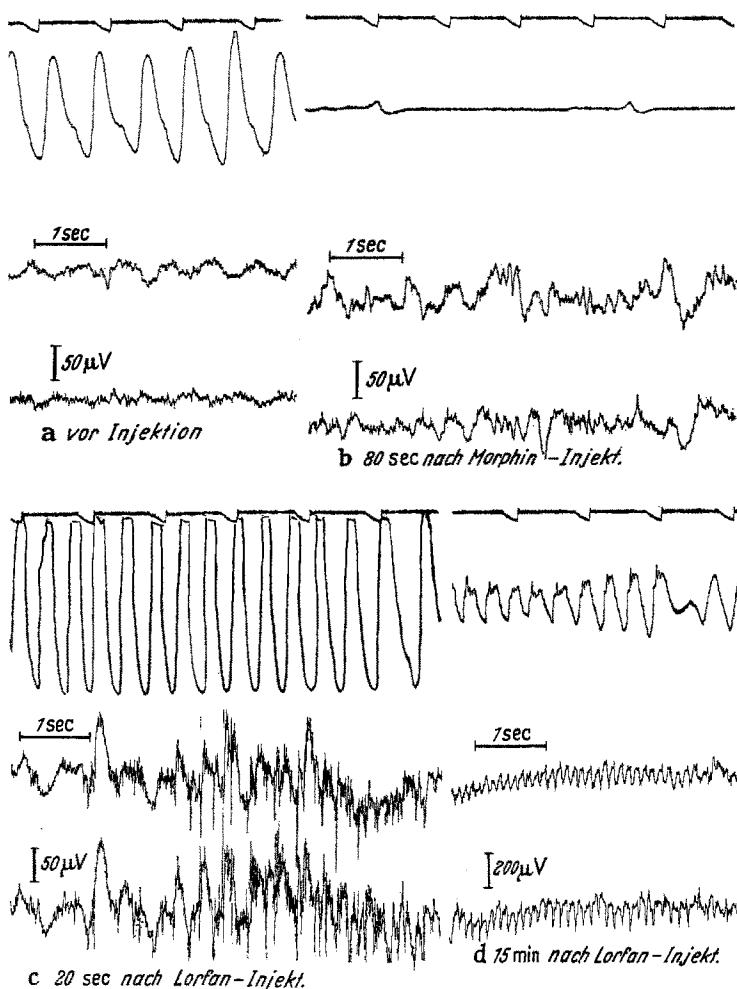


Abb. 5a—d. *Morphin-Lorfan-Versuch* (80 mg/kg Morphin, 35 min später 1,6 mg/kg Lorfan). Atmung und ECG. ECG-Ableitungen zentral (Area praecentralis agranularis) gegen occipital (Area striata) re. a vor Injektion; b 80 sec nach Morphin-Injektion; c 20 sec nach Lorfan-Injektion; d 15 min nach Lorfan-Injektion

der Atmung, sie bewirkte aber gleichzeitig eine *Verstärkung der KSA*, die schlagartig nach der Lorfan-Injektion in immer kürzeren Intervallen und in stärkerer Ausprägung abliefen. In einigen Versuchen machten sich die KSA sogar erst *nach* der Lorfan-Injektion bemerkbar. Nochmalige Gaben von Lorfan bewirkten keine Besserung, sondern erreichten im Gegenteil eine erneute Verstärkung der

geschilderten Symptomatik. Die Tiere starben schließlich in einem tonischen Streckkrampf. — Diese Untersuchungsergebnisse können mit einem *additiven toxischen Effekt von Morphin und Lorfán* erklärt werden, der in einem bestimmten Dosis-Bereich auftritt und auf den bereits GRUBER jr. (1955) hinwies. Gleichzeitig bestätigt das Versuchsergebnis, daß Lorfán nur die spezifischen Morphin-Wirkungen (wie z. B. die Atemdepression) aufzuheben vermag, während die unspezifischen toxischen Wirkungen (Krämpfe) nicht mehr beeinflußt werden können. Dabei hat außerdem der *Zeitpunkt* der Lorfán-Injektion eine entscheidende Bedeutung. Die Krampfstrom-Anfälle traten nicht auf, wenn die hohen Opiat-Dosen zusammen mit dem Antagonisten gegeben wurden, bzw. wenn die Lorfán-Zufuhr *kurze Zeit* nach der Opiat-Injektion erfolgte.

Über die hier deutliche Dynamik biologischer Abläufe, deren Regelfunktion HIRRIUS, ROSENKÖTTER u. SELBACH (1957) bei anderen Untersuchungen genauer definieren konnten, wird in einer späteren Mitteilung berichtet (vgl. auch SELBACH 1957).

Diskussion

Faßt man die Versuchsergebnisse zusammen, so ist folgendes festzustellen:

1. Im *Leerversuch* läßt sich nach etwa 1 Std eine geringe spontane *Atemdepression* erkennen, die wahrscheinlich auf die Versuchsanordnung zurückzuführen ist. Das *ECG* weist keine sicheren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert auf.
2. Bei den *Morphin-Versuchen* kommt es erwartungsgemäß nach der Injektion zu einer hochgradigen *Atemdepression*, die teilweise sogar zu einem kurzdauernden Atemstop führt. Nach etwa 15 min tritt eine geringe Erholung ein; die Ausgangslage wird während des Versuches jedoch nicht wieder erreicht. Beim *ECG* wird eine Frequenzabnahme mit Amplitudenvergrößerung beobachtet. Ein Wiederanstieg der Aktivität tritt während der weiteren Versuchsdauer nicht, oder höchstens spurweise ein (*Morphin-ECG*).
3. Die *Lorfán-Versuche* lassen eine *vorübergehende* geringe Beeinflussung der *Atmung* (depressiver Effekt) durch das Medikament erkennen; auch weist das *ECG* in diesem Zeitraum einen leicht trügeren Grundrhythmus auf.
4. In Versuchen, bei denen zuerst *Morphin*, später *Lorfán* injiziert wurden, findet sich eine sofortige *Atemdepression*; unter *Lorfán* kommt es zu einer ausgeprägten Aktivitätssteigerung über den Ausgangswert hinaus. Es tritt dann ein allmähliches Nachlassen der Lorfán-Wirkung ein und nach etwa 30 min finden sich die gleichen Veränderungen wie kurze Zeit nach der Opiat-Zufuhr. Im *ECG* fallen zuerst ein trügeres *Morphin-ECG*, dann abrupt höchste Aktivitätssteigerung und allmählich ein Wiedereinsetzen der *Morphin*-Wirkung auf.
5. Injektionen von *hohen Opiat-Dosen* rufen neben dem depressiven Effekt auf Atmung und ECG unspezifische *toxische Wirkungen* (Krampfanfälle) hervor, die durch *Lorfán* nicht gemildert, sondern verstärkt

werden. Es macht sich also in diesem Dosis-Bereich eine Addition der Toxizität von Opiat und Antagonist bemerkbar, die besonders dann auftritt, wenn zwischen Opiat- und Antagonist-Injektion ein längeres zeitliches Intervall (über 30 Minuten) besteht.

In der bisher vorliegenden Literatur über *Opiat-Antagonisten* wird die *Eigenwirkung* dieser Substanzen auf die Atmung nicht immer einheitlich beurteilt. HART und McCawley (1944) berichteten, daß Nalorphin beim Kaninchen zu einer kurzdauernden und intensiven Steigerung der Atmung und zu einer anschließenden 1—2 Stunden dauernden geringfügigen Depression führt. Dieser *phasenhafte* Wirkungsablauf könnte erklären, daß andere Autoren nur eine Depression sahen; ihre Untersuchungen müßten sich also auf die 2. Wirkungsphase erstreckt haben. Dazu ist jedoch festzustellen, daß die Wirkung des Antagonisten schon nach relativ kurzer Zeit (etwa 30 min) abklingt, so daß eine Atemdepression nach 2 Std kaum durch den Antagonisten bedingt sein kann. SCHWAB u. Mitarb. (1957) sahen ebenfalls eine leichte Steigerung der Atemfrequenz durch Lorfan, sie stellten aber gleichzeitig eine Abnahme des Atemvolumens fest und kamen auf Grund ausgedehnter Untersuchungen zu der Ansicht, daß Lorfan eine atmungssenkende Wirkung besitzt.

ECKENHOFF u. Mitarb. (1952) fanden bei Nalorphin eine unterschiedliche Wirkung auf die Atemfrequenz, aber eine konstante Depression des Minutenvolumens. LASAGNA (1954) berichtete über ähnliche Ergebnisse, ebenfalls gab ISBELL (1952) an, daß Nalorphin dieselben Atemveränderungen hervorrufen kann wie Morphin. Es ist dabei von untergeordneter Bedeutung, ob die Untersuchungen mit Nalorphin oder Lorfan erfolgten, da beide Opiat-Antagonisten nur quantitative und keine qualitativen Unterschiede aufweisen (ECKENHOFF u. FUNDERBERG 1954). Auch die Veröffentlichung von ZINDLER u. GANZ (1955) zeigte die atemdepressive Komponente des Lorfan.

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen ergaben eine vorübergehende leichte Depression der Atmung, die sowohl durch eine Frequenzabnahme als auch durch eine Amplitudenverkleinerung bedingt wurde. Diese Atemdepression war aber geringfügig, obwohl eine relativ hohe Lorfan-Dosis injiziert wurde.

Bei den Versuchen, in denen zuerst eine *Morphin-bedingte* deutliche *Atemdepression* bestand, ließ sich diese Depression durch *Lorfan schlagartig aufheben*. Es trat nicht nur eine erhebliche Zunahme von Atemfrequenz und -volumen auf, sondern beide Werte lagen weit über der *Ausgangslage*. Eine sichere Erklärung dafür ist uns nicht möglich; es ist dabei wohl an eine kompensatorische Hyperpnoe zu denken. Obwohl das Atemvolumen über dem Ausgangswert liegt, sind SCHWAB u. Mitarb. auf Grund ihrer Untersuchungen der Ansicht, daß die Wirkung des Antagonisten zu günstig beurteilt wird. Die Autoren glauben, daß durch

die Zunahme der Atemfrequenz nur eine Zunahme der Totraum-Ventilation erreicht ist, daß aber eine bessere Alveolen-Belüftung nicht vorliege. Zu diesen Problemen kann hier nicht Stellung genommen werden. Es geht aber auch aus unseren Untersuchungen, wie aus denen früherer Autoren eindeutig hervor, daß die *Morphin-bedingte Atemdepression durch den Opiat-Antagonisten sofort aufgehoben wird. Gleichzeitig ergab sich, daß der antagonistische Effekt nur vorübergehend bestand, und daß er nach ungefähr 30 min wieder abklang.* Zu diesem Zeitpunkt trat dann die Morphinwirkung wieder in den Vordergrund. Gleiche Ergebnisse erzielten SCHWAB u. Mitarb., während MALORNY (1955) bei seinen Untersuchungen mit Katzen feststellte, daß sich erst nach 1—2 Std die Morphin-Wirkung allmählich wieder durchsetzte. Bei den von ihm durchgeföhrten Motilitätsprüfungen an der Maus schien die Wirkung von Morphin und Lorfan gleich lange anzuhalten. Noch günstigere Ergebnisse zeigten Untersuchungen an Patienten. So injizierten HOCHULI u. KÄSER (1954) in der Geburtshilfe ein Kombinations-Präparat von Morphin-Lorfan; eine Atemdepression konnte nach 4 Std noch nicht festgestellt werden.

Diese Untersuchungen und die Literaturübersicht zeigen, daß die *antagonistische Wirkung des Lorfan durch die Höhe der Opiat-Dosis bedingt* wird, und daß auch die *Dosis-Relation* von Morphin zu Lorfan nicht ohne Bedeutung ist. Dabei vermag eine relativ geringere Menge des Antagonisten die Wirkung höherer Opiat-Dosen aufzuheben, wie bereits MILLER, GILFOIL u. SHIDEMAN (1955) feststellen konnten (vgl. auch MÜLLER 1957).

Von besonderer Bedeutung für unsere Untersuchungen war die gleichzeitige registrierte Aktivität der *Hirnpotential-Bildung*. Wie bereits eingangs erwähnt, liegen ähnliche Untersuchungen unter Nalorphin und Lorfan vor; eine gleichzeitige Beobachtung der Atmung wurde bisher jedoch nicht durchgeführt. WIKLER (1954) führte Untersuchungen an Kranken aus, die längere Zeit unter dem Einfluß von Opiaten standen und bei denen dann Nalorphin injiziert wurde. Er beschrieb Synchronisations- und Desynchronisations-Tendenzen der Hirnpotential-Bildung und versuchte diese Phänomene mit psychischen Befunden zu korrelieren. MERCIER u. Mitarb. (1955) beobachteten den Einfluß des Nalorphin auf die Hirnpotential-Bildung von gesunden Versuchspersonen und gaben eine Frequenzminderung bei gleichzeitiger Amplitudenreduktion an. TADDEI u. MOSETTI (1954) führten Versuche mit Lorfan an Hunden durch. Dabei registrierten sie die Eigenwirkung des Lorfan und die Wirkung des Antagonisten auf Opiat-bedingte Veränderungen der Hirnpotentiale. Die Autoren berichteten, daß Lorfan weder Amplituden noch Frequenzen eines gesunden Tieres beeinflußt, daß sich aber ein typisches „Morphin-EEG“ durch den Antagonisten sofort normalisieren lasse. Zu gleichen Ergebnissen kamen SCHALLEK u. WALZ (1954), die ebenfalls

mit Hunden arbeiteten. GANGLOFF u. MONNIER (1954) führten ihre Versuche an Kaninchen durch; auch sie stellten fest, daß ein langsames, träges Morphin-EEG durch Lorfan sofort zu einem aktiven „Wach-EEG“ verändert wurde. PEARCY u. Mitarb. (1957) kamen durch ihre Untersuchungen an Kranken aber zu einem anderen Ergebnis; sie registrierten die EEG-Veränderungen unter Stickoxydul und Dolantin (Narkose!) und gaben dann Lorfan. Unter der Injektion des Antagonisten kam es hierbei zu einer deutlichen Frequenz-Verlangsamung.

Sämtliche EEG-Untersuchungen erstreckten sich nur über kurze Zeit, ein erneutes Auftreten der Morphin-Wirkung konnte daher nicht beobachtet werden. Auch war nicht festzustellen, ob sich Atmung und Hirnpotential-Bildung gleichmäßig und gleichzeitig veränderten. Unsere Untersuchungen mit Lorfan, mit Morphin oder mit Morphin in Kombination mit Lorfan zeigten eindeutig, daß die *Veränderungen der Atmung zu den ECG-Veränderungen parallel gehen, so daß allein von dem Aktivitätsgrad der einen Funktion auf den Aktivitätsgrad der anderen Funktion geschlossen werden konnte*. Dies galt jedoch nur für die Untersuchungen, bei denen keine hohen toxischen Morphin-Dosen verabfolgt wurden. Unter derartigen extremen Versuchsbedingungen waren dann andere Ergebnisse (Krampfanfälle und deren Verstärkung) zu verzeichnen.

Schlußfolgerungen

Bei kritischer Betrachtung der durchgeführten Versuche und der Literaturangaben zeigt es sich, daß *Lorfan* einen *ausgeprägten antagonistischen Einfluß auf Opiate* besitzt. Im Tierversuch *klingt jedoch die Wirkung des Antagonisten erheblich früher als die des Morphins ab*; sie hält nur ungefähr 30 min an. Erneute Lorfan-Injektionen bedingen aber stets einen nochmaligen antagonistischen Effekt; eine ausgeprägte Atemdepression läßt sich daher vollständig vermeiden. Die elektrische Hirnpotential-Bildung wird in gleicher Intensität und für die gleiche Zeitdauer antagonistisch beeinflußt. Es liegt eine völlige Übereinstimmung der Atmungs-Größen (Frequenz und Amplitude) mit der Hirnpotential-Aktivität vor, wie sich in den Versuchen über längere Zeit und bei gleichzeitiger Registrierung beider Funktionen zeigte.

Ein additiver toxischer Effekt tritt nur bei extrem hohen Dosen Morphin ein; es handelt sich dabei um Versuchsbedingungen, die für klinische Belange ohne Bedeutung sind. Auch zeigt sich dieser Effekt nur dann, wenn die extreme Morphin-Dosis bereits deutliche Wirkungen auf das ZNS erkennen läßt. Werden Opiat und Opiat-Antagonist zusammen oder in einem kurzen zeitlichen Intervall verabfolgt, so kann auch hier die depressiv wirkende Morphin-Komponente durch den Antagonisten aufgehoben werden.

Zusammenfassung

In 51 Tierversuchen (Kaninchen) wurde der Einfluß des morphin-antagonistischen Präparates Lorfan, von Morphin, ferner von Morphin mit nachfolgender Lorfan-Injektion auf Atmung und Hirnpotential-Aktivität (im ECG) gleichzeitig und über längere Zeit beobachtet. Es ergab sich:

1. Lorfan-Injektionen bedingten eine geringe Aktivitätsminderung von Atmung und Hirnstromtätigkeit. Eine Morphin-bedingte Depression beider Systeme konnte immer durch den Antagonisten Lorfan innerhalb von 20 sec aufgehoben werden.
2. Diese Wirkung des Antagonisten hielt ungefähr 30 min an; sie ließ sich durch wiederholte Injektionen des Antagonisten reproduzieren.
3. Die Veränderungen der Atmung und des Hirnpotential-Bildes gingen parallel.
4. *Toxische Morphin-Wirkungen (Krämpfe)* ließen sich durch den Antagonisten nicht mildern, eher verstärken (Additions-Effekt).

Literatur

- ECKENHOFF, J. E., J. E. ELDER and B. D. KING: N-Allyl-normorphine in the treatment of morphine or Demerol narcosis. Amer. J. med. Sci. **223**, 191 (1952). — ECKENHOFF, J. E., and L. W. FUNDERBERG: Observations on the use of the opiate antagonists Nalorphine and Levallorphan. Amer. J. med. Sci. **228**, 546 (1954). — FROMHERZ, K., u. B. PELLMONT: Morphinantagonisten. Experientia (Basel) **8**, 394 (1952). — GANGLOFF, H., et M. MONNIER: Démonstration de l'impact des analgésiques morphiniques et d'une substance antimorphinique sur le cortex et le subcortex du lapin (thalamus rhinencéphale et substance réticulée). Helv. physiol. pharmacol. Acta **13**, C 47 (1955). — GRUBER, C. M. jr.: Effect of levallorphan tartrate upon toxicity of morphine. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **88**, 189 (1955). — HART, E. R.: N-Allyl-Norcodeine and N-Allyl-Normorphine, two Antagonists to Morphine. J. Pharmacol. exp. Ther. **72**, 19 (1941). — HART, E. R., and E. L. McCawley: The Pharmacology of N-Allyl-Normorphine as compared with Morphine. J. Pharmacol. exp. Ther. **82**, 339 (1944). — HIRPIUS, H., L. ROSENKÖTTER u. H. SELBACH: Untersuchungen zur Verlaufsdynamik corticaler Krampfpotentiale. Arch. Psychiat. Nervenkr. **196**, 379 (1957). — HOCHULI, E., u. O. KÄSER: (-)-3-Oxy-N-allylmorphinantartrat (Ro 1-7700) als Morphinantagonist in Geburtshilfe und Gynäkologie. Ther. Umsch. **11**, 1 (1954). — ISABELL, H.: zit. nach R. RICHTERICH-VAN BAERLE. — LASAGNA, L.: Nalorphine (N-Allylnormorphine). Practical and Theoretical Considerations. A.M.A. Arch. intern. Med. **94**, 532 (1954). — MALORNY, G.: Zur Wirkungsweise spezifischer Morphinantagonisten. Arzneimittel-Forsch. **5**, 252 (1955). — MERCIER, J., P. JAQUENOUD, et M. R. SESTIER: Etude de quelques propriétés pharmacodynamiques de la N-Allyl-Normorphine (Nalorphine-Nalline). Anesth. et Analg. **12**, 257 (1955). — MILLER, J. W., TH. M. GILFOIL and F. E. SHIDEMAN: The Effects of Levallorphan Tartrate (Levo-3-Hydroxy-N-Allylmorphinan Tartrate) on the Respiration of Rabbits given Morphine. J. Pharmacol. exp. Ther. **115**, 350 (1955). — MÜLLER, S.: Der Einfluß von Morphin und einigen Oxymorphinanen auf den Acetylcholingehalt des Gehirnes und seine Bedeutung für deren spezifischen Wirkungsmechanismus. Inaug. Diss. Freie Universität Berlin 1957. — PEARCY, W. C., J. R. KNOTT and R. O. BJURSTROM: Studies on nitrous oxyde, Meperidine and

84 WENDE und ZUMPF: Atmung und Elektrocorticogramm im Tierversuch

Levallorphan with unipolar Electroencephalography. Anesthesiology **18**, 310 (1957). — PELLMONT, B., u. H. BESENDORF: Zur Wirkungsweise von Morphin-Antagonisten. Anaesthetist **6**, 74 (1957). — RICHTERICH-VAN BAERLE, R., u. W. W. BYRNES: Die pharmakologische und klinische Bedeutung der Morphin-Antagonisten. Z. inn. Med. **10**, 1017 (1955). — SCHALLEK, W., and D. WALZ: Cardiovascular and Central Nervous System Effects of Morphinan Series. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **87**, 233 (1954). — SCHWAB, M., H.-M. BECKER, E. KÖPPEN, M. PODWORNY u. P.-H. WAGNER: Der Einfluß des Morphin-Antagonisten (-)-N-Allyl-3-hydroxymorphinan auf die normale und die durch (-)-N-Methyl-3-hydroxymorphinan und Morphin gehemmte Atmung des gesunden Menschen. Arzneimittel-Forsch. **7**, 283 (1957). — SELBACH, C., u. H. SELBACH: Das Regelkreis-Prinzip in der Neuropsychiatrie. Wien. klin. Wschr. **1957**, 727. — TADDEI, C., e P. MOSTETTI: Ricerche Sperimentali Sull' Antagonismo Morfinico Del Derivato Allilico Del Morfinano. Chir. Pat. sper. **2**, 185 (1954). — UNNA, K.: Antagonistic Effect of N-Allylnormorphine upon morphine. J. Pharmacol. exp. Ther. **79**, 27 (1943). — UNTERHARNSCHEIDT, F.: Morphin-Antagonisten. Arzneimittel-Forsch. **5**, 630 (1955). — WENDE, S., u. O. SCHRAPPE: Pharmakologische Alkaloidsucht-Diagnostik mit Hilfe eines Opiat-Antagonisten. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **228**, 168 (1956). — WIKLER, A.: Clinical and electroencephalographic studies of the effect of Mescalin, N-Allylnormorphine and Morphine in man. J. nerv. ment. Dis. **120**, 157 (1954). — ZINDLER, M., u. P. GANZ: Ein Antidot der Opiate. Dtsch. med. Wschr. **1955**, 410.

Dr. S. WENDE, Psychiatr. u. Neurolog. Klinik der Freien Universität,
Berlin-Charlottenburg 9, Nußbaumallee 30—38