(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Über das Wesen synergetischer Arzneiwirkungen.

II. Mitteilung.

Von

cand. med. **Stephan Hamburger.**

In der vorstehenden Arbeit wurde gezeigt, dass eine durch MgSO_4 vertiefte Urethannarkose auch dann unverändert in ihrer Tiefe bestehen bleibt, wenn wir die MgSO_4 -Wirkung mit CaCl_2 aufheben. Dasselbe liess sich auch für das Chloralhydrat feststellen. Aus diesen Versuchen musste der Schluss gezogen werden, dass das MgSO_4 die Verteilung seines Synergisten im Organismus in einer Weise ändert, derzufolge dieser auch in völlig unwirksamer Menge eine tiefe Narkose herbeizuführen vermag. Es frug sich weiter, ob diese Eigenschaft nur dem MgSO_4 eigen ist, oder ob auch andere Narkotika, insbesondere diejenigen der Fettreihe, ihre potenzierende Wirkung in gleicher Weise vollbringen. Um dies zu erfahren, hatte ich die Aufgabe, die Kombination Äther-Morphin diesbezüglich zu untersuchen.

Die Frage, welche ich durch das Experiment zu lösen hatte, war folgende: Wenn ich einem mit Äther schwach narkotisierten Tier eine unwirksame Menge Morphin gebe und das so narkotisierte Tier nun aus der Ätheratmosphäre entferne, bleibt das Tier nach Abdampfung des Äthers in tiefer Narkose oder nicht?

Um diese Frage zu lösen, hatte ich zu jedem Versuch drei Tiere (A, B, C) verwendet.

C (Kontrolltier) bekam eine nicht narkotisierende Dosis Morphin.

A und B wurden mit Äther gleich stark narkotisiert, und, als dies erreicht war, wurde dem Tier A dieselbe Morphindosis injiziert als dem Kontrolltier C.

Nach einer gewissen Zeit wurden die Tiere A und B aus der Ätheratmosphäre entfernt. Die rasche Ausscheidung des Äthers war am baldigen Erwachen von Kaninchen B zu erkennen, und nun konnte aus dem Vergleich von A und C erkannt werden, ob die unwirksame Morphindosis durch den Äther dauernd verstärkt wurde.

Die Einzelheiten der Versuche und das Ergebnis ist aus den folgenden Protokollen ersichtlich.

Die Dosis ist pro Kilogramm angegeben. Verabreicht wurde das salzsaure Morphin stets intramuskulär.

Versuch I. 8. Januar 1914.

Kaninchen C, 1200 g. 11^h 15': 0,033 g Morphin.

Kaninchen A, 1150 g.

Kaninchen B, 1200 g.

11^h 15': 0,03 g Morphin.

11^h 18': beide Tiere unter die Glocke gebracht.

11^h 23': schwache Narkose.

11^h 23': schwache Narkose.

11^h 34': völlige Narkose.

11^h 34': völlige Narkose.

11^h 35': beide Tiere an die Luft gebracht.

11^h 42': tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen.

12^h 42': cornealer Reflex auslösbar.

11^h 45': tiefe Narkose, Atmung 8 pro Minute, cornealer Reflex sehr schwach.

11^h 45': setzt sich auf.

11^h 48': völlig munter.

12': liegt am Rücken in tiefer Narkose.

12^h 30': reagiert auf starke Reize schwach.

1^h: Narkose fast geschwunden.

Kaninchen C.

Von Narkose keine Spur zu bemerken, das Tier geht herum, ist ganz munter. Die einzige Wirkung ist eine Verlangsamung der Atmung: 16—24 pro Minute.

Versuch II. 2. Februar 1914.

Kaninchen C, 1000 g. 11^h 8': 0,04 g Morphin.

Kaninchen A, 1000 g.

Kaninchen B, 1000 g.

11^h: beide Tiere unter die Glocke gebracht.

11^h 8': mittelstarke Narkose.

11^h 8': mittelstarke Narkose.

11^h 8': **0,04 g Morphin.**

11^h 15': tiefste Narkose, Atmung 5 pro Minute.

11^h 15': Narkose, Atmung 60 pro Minute.

11^h 20': beide Tiere an die Luft gebracht.

11^h 30': tiefste Narkose, Atmung 5 pro Minute, cornealer Reflex erloschen.

11^h 25': Narkose schwindet, cornealer Reflex vorhanden, reagiert auf Reize.

11^h 50': cornealer Reflex wieder-gekehrt, liegt völlig bewusstlos, keine Reaktion auf Reize.

11^h 30': völlig erholt.

12^h 20': auf starke Reize hebt es den Kopf.

12^h 30': behält hockende Stellung, ist noch sehr benommen, Extremitäten paretisch.

1^h: erholt.

Kaninchen C.

Geht die ganze Zeit herum, für Reize etwas abgestumpft, zieht beim Gehen die Hinterbeine nach.

12^h 30': völlig normal.

Versuch III. 4. Februar 1914.

Kaninchen C, 1200 g. 11 ^h 35': 0,058 g Morphin.	
Kaninchen A, 1200 g.	Kaninchen B, 1100 g.
11 ^h 25': beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11 ^h 35': tiefe Narkose.	11 ^h 35': tiefe Narkose.
11 ^h 35': 0,058 g Morphin.	
11 ^h 45': tiefste Narkose, Atmung 28 pro Minute.	11 ^h 45': tiefe Narkose, Atmung 70 pro Minute.
11 ^h 50': beide Tiere an die Luft gebracht.	
12 ^h 5': tiefste Narkose, Atmung 6 pro Minute, cornealer Reflex erloschen.	12 ^h : cornealer Reflex wieder-gekehrt.
12 ^h 15': vollkommen tiefe Narkose.	12 ^h 5': völlig erholt.
12 ^h 45': unverändert tiefe Narkose, Atmung 8 pro Minute.	Kaninchen C.
1 ^h : tiefste Narkose.	11 ^h 50': etwas benommen, Hinterbeine paretisch.
4 ^h : Exitus.	12 ^h 15': Reflexe gesteigert, Atmung 18 pro Minute.
	1 ^h : fast völlig erholt, noch etwas benommen.

Versuch IV. 16. Februar 1914.

Kaninchen C, 1300 g. 11 ^h 27': 0,038 g Morphin.	
Kaninchen A, 1300 g.	Kaninchen B, 1200 g.
11 ^h 20': beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11 ^h 27': schwache Narkose.	11 ^h 27': schwache Narkose.
11 ^h 27': 0,038 g Morphin.	
11 ^h 37': tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen.	11 ^h 37': tiefe Narkose, cornealer Reflex schwach vorhanden.
11 ^h 40': beide Tiere an die Luft gebracht.	
11 ^h 55': tiefe Narkose.	11 ^h 50': noch ein wenig benommen, hammelnder Gang.
12 ^h 5': liegt vollkommen bewusstlos, Atmung 7 pro Minute.	11 ^h 35': völlig erholt.
12 ^h 20': Narkose, cornealer Reflex wiedergekehrt.	Kaninchen C.
12 ^h 50': Zustand etwas gebessert.	Das Tier ist die ganze Zeit munter, die Hinterbeine etwas paretisch, Atmung verlangsamt.
1 ^h 30': behält nicht mehr die Rückenlage.	

Versuch V. 23. Februar 1914.

Kaninchen C, 1200 g. 11 ^h 18': 0,033 g Morphin.	
Kaninchen A, 1200 g.	Kaninchen B, 1200 g.
10 ^h 52': beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11 ^h 18': ganz schwache Narkose.	11 ^h 18': schwache Narkose.
11 ^h 18': 0,033 g Morphin.	
11 ^h 38': tiefe Narkose.	11 ^h 38': schwache Narkose.
11 ^h 48': tiefe Narkose, Atmung sehr schlecht.	11 ^h 48': schwache Narkose.

11^h 50': beide Tiere an die Luft gebracht.

11^h 55': tiefe Narkose, Atmung | 11^h 55': vollkommen munter.

9 pro Minute.

12^h: vollkommen tiefe Narkose.

12^h 30': cornealer Reflex wieder-
gekehrt, noch völlig bewusstlos.

1^h 40': Narkose vorbei, Ex-
tremitäten etwas paretisch.

Kaninchen C.

Das Tier ist die ganze Zeit
munter, geht herum, mit etwas
paretischen Hinterbeinen.

Aus allen fünf Versuchen geht hervor, dass die Morphinwirkung durch Äther sehr verstärkt wurde, und dass die Tiere durch eine nichtnarkotische Dosis Morphin auch dann noch in tiefer Narkose verbleiben, wenn der Äther schon längst aus dem Körper ausgeschieden wird.

Nun ist aber gegen diese Versuche der Einwand möglich, dass infolge der durch die Morphinwirkung eingetretenen schlechten Atmung der Äther viel langsamer ausgeschieden wird als beim Kontrolltier B, welches ja Morphin nicht erhielt.

Um diesen Einwand zu prüfen, wurde im folgenden Versuch ein Tier mit Trachealkanüle der Äther-Morphinwirkung ausgesetzt und nach Herausnahme aus dem Äther sofort an den Meyer'schen Respirationsapparat angeschlossen, und durch starke künstliche Ventilation wurde dafür gesorgt, dass der Äther aus dem Organismus geschafft wurde.

Versuch VI. 12. März 1914.

Kaninchen C, 1200 g. 11^h 55': 0,033 g Morphin.

Kaninchen A, 1200 g.

Kaninchen B, 1200 g.

Mit Trachealkanüle versehen.

11^h 45': beide Tiere unter die Glocke gebracht.

11^h 50': schwache Narkose.

11^h 50': schwache Narkose.

11^h 53': tiefe Narkose.

11^h 53': tiefe Narkose.

11^h 55': **0,033 g Morphin.**

12^h 5': tiefste Narkose.

12^h 5': tiefe Narkose.

12^h 10': beide Tiere an die Luft gebracht.

Von 12^h 10' bis 12^h 17': kräf-
tige künstliche Ventilation
(50 pro Minute).

12^h 15': Tier völlig munter.

12^h 17': tiefe Narkose.

12^h 25': tiefe Narkose, cornealer
Reflex erloschen.

12^h 50': Narkose besteht noch,
cornealer Reflex wiedergekehrt.

1^h 30': behält schon hockende
Stellung, noch schwach nar-
kotisch.

Kaninchen C.

Keine Spur von Narkose ein-
getreten, Atmung verlangsamt,
Hinterbeine etwas paretisch.

Wir sehen also, dass trotz künstlicher Ventilation das Tier aus der Narkose nicht erwacht ist, und so müssen wir daran festhalten, dass in der Tat das Morphin allein die Narkose unterhält.

Nachdem das Ergebnis dieser Versuche völlig identisch ist mit jenem, welches in der vorstehenden Arbeit mitgeteilt wurde, so muss auch der nämliche Schluss gezogen werden: Die verstärkende Ätherwirkung beruht darauf, dass die Morphinverteilung im Organismus durch den Äther derart beeinflusst wird, dass eine unterschwellige Dosis genügt, um allein volle Narkose herbeizuführen.

Wenn diese Schlussfolgerung richtig ist, so darf die Morphinwirkung nicht verstärkt werden, wenn wir den Äther dann erst wirken lassen, wenn das Morphin schon längere Zeit im Organismus verweilt hat, sich also bereits im Organismus verteilt hat.

Dass dies in der Tat so ist, zeigen die folgenden Versuche:

Versuch VII. 24. Februar 1914.

Kaninchen C, 1150 g. 10^h 40': 0,033 g Morphin.

Kaninchen A, 1200 g.

Kaninchen B, 1200 g.

10^h 40': 0,033 g Morphin.

10^h 55': gar keine sichtbare Wirkung.

11^h 5': vollkommen munter.

11^h 10': beide Tiere unter die Glocke gebracht.

11^h 20': Narkose.

11^h 20': keine Narkose.

11^h 30': tiefe Narkose, Atmung 4—5 pro Minute.

11^h 30': unvollständige Narkose.

11^h 35': cornealer Reflex sehr schwach.

11^h 40': beide Tiere an die Luft gebracht.

11^h 45': cornealer Reflex prompt auslösbar, behält die Rückenlage.

11^h 45': völlig normal.

12^h: setzt sich auf, macht auf Reizung Fluchtbewegungen, Hinterbeine etwas paretisch.

Kaninchen C.

Geht die ganze Zeit herum, Hinterbeine etwas paretisch, sonst keine Symptome.

Versuch VIII. 25. Februar 1914.

Kaninchen C, 1100 g. 11^h 35': 0,033 g Morphin.

Kaninchen A, 1200 g.

Kaninchen B, 1100 g.

11^h 35': 0,033 g Morphin.

12^h 5': Hinterbeine etwas paretisch, sonst normal.

12^h 5': beide Tiere unter die Glocke gebracht.

12^h 15': schwache Narkose.

12^h 15': munter.

12^h 25': Narkose, Atmung
langsam.

12^h 25': schwache Narkose.

12^h 35': beide Tiere an die Luft gebracht.

12^h 40': Narkose.

12^h 40': völlig munter.

12^h 45': setzt sich spontan auf.

12^h 50': völlig normal, wie vor
der Ätherisierung.

Kaninchen C.

Hinterbeine etwas paretisch, sonst
völlig normal.

Wenn wir also nach der Morphininjektion 30 Minuten warten und dann erst den Äther einführen, so sehen wir, dass eine unterschwellige Ätherdosis das Tier in Narkose versetzt. Diese Narkose beruht aber keineswegs darauf, dass die Morphinwirkung eine Verstärkung erfuhr¹⁾; denn sobald wir den Äther verdampfen lassen, so wacht das Tier bald auf und gleicht jenem Tier, welches dieselbe geringe Morphindosis allein erhielt.

Wir sehen also auch durch diese Versuche die Annahme gerechtfertigt, dass der potenzierte Synergismus von Arzneien in einer Änderung der Giftverteilung ihre Ursache findet.

1) Es ist möglich, dass die Narkose nur infolge einer Addition zustande kommt; es ist aber auch nicht ausgeschlossen, dass hier das Morphin die Wirkung des Äthers verstärkt. Dies lässt sich durch diese Versuche nicht entscheiden, weil doch die Ätherwirkung, wenn sie auch eventuell verstärkt war, wegen der Flüchtigkeit des Äthers bald schwindet, wenn wir die Tiere an die frische Luft bringen.