IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Über die Verteilung des Neuronals, Bromurals und Adalins im Organismus.

Von

P. Gensler.

Bei einer Untersuchung über die Wirkung von Schlafmitteln bei normalen und bei Aufregungszuständen, sowie der quantitativen Verteilung des Hypnotikums bei beiden Zuständen¹⁾, hatte sich ergeben, daß nur ganz geringe Bruchteile der verabreichten und resorbierten Neuronalmenge, nämlich nur 1—2%, sich im Gehirn tief schlafender Hunde befinden. Da nun aber das Gehirn selber einen Anteil von durchschnittlich etwa 1% des Gesamtgewichtes des Tieres ausmacht, so erscheint a priori der geringe Prozentgehalt im Gehirn nicht für eine besondere Anziehungskraft desselben für das Hypnotikum zu sprechen.

Da die Feststellung des Verteilungsquotienten eines Narkotikums zwischen dem Gehirn einerseits und den übrigen Körpergeweben andererseits ein erhebliches Interesse hat für die Theorie der Narkose, so habe ich diese Frage weiter in Angriff genommen. Ich habe mich dabei auf den Standpunkt gestellt, daß man ein richtiges Bild der erwähnten Verteilung zwischen Gehirn und Körpermasse nur dann bekommen kann, wenn man vom übrigen Körper nur das wirklich funktionierende und so auch narkosefähige Protoplasma in Betracht ziehe. Ich habe demgemäß die Versuchsanordnung so eingerichtet, daß ich die Knochen, die Haut und den Inhalt von Darm und Blase von dem Gesamtgewicht des Tieres in Abrechnung brachte, um so das Gewicht des Gehirns zu dem des übrigen funktionierenden Protoplasmas in direkte Proportion setzen zu können.

1) Gensler, Archiv für exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 77.

Bei diesen Untersuchungen habe ich mich auch nicht mehr auf das Neuronal beschränkt. Bei der prinzipiellen Bedeutung des Themas erschien mir die Ausdehnung auf andere Hypnotika erwünscht. Ich habe unter diesen noch Bromural und Adalin¹⁾ ausgewählt, weil beide klinisch gut eingeführt sind und weil die analytische Bestimmung nach denselben Prinzipien wie beim Neuronal, d. h. auf Grund der Bromanalyse, quantitativ genau durchgeführt werden konnte. Da ich bei den beiden letztgenannten Körpern nicht genügend orientiert war, wie fest das Brom ans Molekül gebunden sei, so habe ich bei einigen Tieren nur das in Äther lösliche, d. h. also das noch im Gesamtmolekül des betreffenden Medikamentes vorhandene Brom bestimmt. Denn alle drei Hypnotika lösen sich leicht darin auf, während abgespaltenes, anorganisches Bromsalz dagegen darin unlöslich ist. Man erhält somit auf diese Weise sichere Kenntnis über den Gehalt des Gehirns an den unzersetzten Hypnotika. Ich kann hier schon gleich vorwegnehmen, daß erfreulicherweise die Resultate nach dieser Methode beim Neuronal genau übereinstimmen mit denen in meiner ersten Arbeit, wo der Bromgehalt des ganzen Gehirns bestimmt wurde. Es beweist dies, daß die Hypnotika im Gehirn keiner Spaltung unterliegen, sondern als Gesamtmoleküle wirken und offenbar also auch durch die Tatsache ihrer Einwirkung selber nicht chemisch verändert werden. Dieses, für die allgemeine Pharmakologie wichtige Ergebnis stimmt überein mit den analytischen Versuchen von Takeda²⁾ und Kwan³⁾.

Der Gang des Versuches gestaltete sich demnach folgendermaßen: Zuerst wurde jeweils an dem Tiere, es kamen nur Hunde in Betracht, die schlafmachende Dosis Bromural oder Adalin durch einen Vorversuch bestimmt. Bei Neuronal war dies nicht mehr nötig, da ich darüber schon genügend Erfahrung hatte. Nach dem Vorversuch wurde mindestens 4 Tage gewartet bis zum definitiven Versuch; damit das Tier Zeit hatte das Hypnotikum völlig zu eliminieren. Die Mittel wurden immer auf den nüchternen Magen in einer Schleimsuspension mit der Sonde verabreicht. Bei Neuronal hatte sich mit dieser Methode eine ganz gleichmäßige hypnotische Wirkung ergeben, und ebenso reagierten die Tiere ganz gleichmäßig auf Bromural und Adalin als einmal die pro Kilo Körpergewicht notwendige Dosis fest-

1) Bromural von Knoll & Cie., Ludwigshafen, Adalin von Beyer & Cie., Leverkusen freundlichst überlassen.

2) Archiv internat. de Pharmacodynamie et de Therapie XXI, S. 203, 1911.

3) Ebenda XXII, S. 331, 1912.

gestellt war. Zwei Stunden nach Verabreichung der Präparate wurden die Tiere durch Entbluten getötet.

Über die Technik desselben verweise ich auf meine erste Mitteilung¹⁾. Gleich nach dem Entbluten, so lange der Körper noch warm war, wurde dann das Tier enthäutet und die Haut gewogen. Nach Entnahme des Gehirns wurden dann der Magendarmkanal und die Blase möglichst vollständig entleert und der Inhalt gewogen. Darauf wurden die Knochen, so gut es ging, mit dem Messer von der Muskulatur befreit und sodann in einem großen Kessel gut ausgekocht, bis sich die noch anhaftenden Fleischreste leicht lösten. Die von den Weichteilen ganz befreiten Knochen wurden dann leicht abgetrocknet und ebenfalls gewogen. So konnte aus dem gesamten Körpergewicht durch Abzug des Gewichtes der Haut, der Knochen und des Magendarm- und Blaseninhaltes das Gewicht der funktionierenden Gewebe bestimmt werden. Analytisch wurde auch bei diesen Versuchen jeweils auf das betreffende Hypnotikum untersucht: das Gehirn, eine Blutportion von 100 ccm und der Magendarminhalt; letzterer um die wirklich resorbierte Menge des Schlafmittels genau zu eruieren. Für die chemische Methodik verweise ich auf meine erste Arbeit. Mitzuteilen ist hier nur noch die durch die Ätherextraktion des Gehirns verursachte Veränderung der Analysentechnik:

Das Gehirn wurde zuerst auf dem Wasserbade etwas getrocknet, darauf gut zerschnitten und mit etwas mehr als der Hälfte seines Gewichtes (etwa 55%) wasserfreien Natriumphosphats tüchtig vermisch und im Exsikkator vollständig ausgetrocknet. Dann wurde die Masse pulverisiert und etwa 8 Stunden im Soxhlet mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde darauf in einer Nickelschale mit einigen Tropfen Kalilauge versetzt, eingedampft und verascht, die Asche in heißem Wasser aufgenommen und in dem so erhaltenen Filtrat mit Chlorwasser das Brom bestimmt. Mit dem Blute wurde auf gleiche Weise verfahren.

Im ferneren habe ich noch eine weitere Kontrollbestimmung ausgeführt. Die ganze Methodik geht ja darauf aus, den wirklichen Gehalt der Gehirnssubstanz an dem betreffenden Hypnotikum genau zu bestimmen. Da aber das Blut ebenfalls ziemliche Mengen desselben enthält, so muß das Gehirn möglichst blutleer gemacht werden. Dabei durfte aber auch wieder nicht eine Auswaschung der betreffenden Substanzen und eine Veränderung der Hirnssubstanz selber erfolgen. Um mich zu überzeugen, ob die in meiner ersten Mitteilung angegebene Methodik, der spontanen Durchspülung mit einer isotonisch-isoviskösen Flüssigkeit diesen Zweck erfüllt, habe ich eine

1) Archiv für exper. Path. und Pharmakol. Bd. 77, Hft. 3 und 4.

Analyse der letzten Waschflüssigkeit ausgeführt, die aus der Carotis bei spontan schlagendem Herzen genommen wurde. Diese war stets noch rötlich gefärbt. Bei einem Neuronalversuch fanden sich in 100 ccm davon noch 6 mg Brom. Da man den Blutgehalt eines Gehirns von 70 g, also auch den an der betreffenden Waschflüssigkeit, die vermittels der normalen Zirkulation durchgepumpt wird, zu etwa 5—6 ccm annehmen darf, so würde der kleine im Hirn verbleibende Blutrest der Spülflüssigkeit einen Fehler von $+ 0,3$ mg Brom für das ganze Gehirn bedingen. Dies spielt bei unseren Berechnungen keine Rolle, um so mehr als die letzten Kubikzentimeter der Spülflüssigkeit noch stärker verdünnt sind als die ersten. Auf jeden Fall ist bei diesem Vorgehen, bei welchem durch die im Gehirn zirkulierende Waschflüssigkeit ein Plus von einigen Zehntelmilligrammen zu dem Bromgehalt des Gehirns hinzukommt, der Fehler weit geringer als bei der Ausspülung des Körpers bis zur Farblosigkeit der Waschflüssigkeit, da dabei ein teilweises Ausschwemmen des Neuronal aus dem Gehirn kaum zu vermeiden wäre. Die Konstanz meiner analytischen Resultate mittels der angegebenen Methode bei gleicher Schlafiefe beweist übrigens, daß sie technisch durchaus richtig funktionierte.

Es folgen hier nun die Resultate der einzelnen Versuche.

I. Neurontiere.

1. Hund. Gewicht 8,95 kg. 21. VI. 1914.
- 8,45 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro kg Gewicht, total = 0,895 g Neuronal. Nach etwa 10 Minuten schläft das Tier ein und wird
- 10,45 Uhr a. m. durch Entbluten getötet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes	8,950 kg
Gewicht der Haut	1490 g
Gewicht der Knochen	950 g
Gewicht des Magendarm- und Blaseninhaltes	160 g
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionierendes Gewebe	2,600 kg
Verabreichte Neuronalmenge	895,0 mg
Unresorbiert im Magendarm gefunden	168,0 mg
Gesamte resorbierte Neuronalmenge	727,0 mg
Davon gefunden im Gehirn (65 g Gewicht)	14,7 mg
Auf 100 g Gehirns substanz berechnet	22,6 mg
Gefunden in 100 ccm Blut	99,0 mg
Auf 100 g des übrigen funktionierenden Gewebes von 6300 g (ohne Gehirn) Blut inbegriffen kommen somit	11,4 mg

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Körpergewebe 1,02%. Verhältnis des prozentualen Neuronalgehaltes von 100 g Gehirn zu prozentualem Neuronalgehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 3,11 : 1,6%.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa zweimal mehr Neuronal als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen).

Von der gesamten resorbierten Neuronalmenge finden sich im Gehirn 2,0%.

2. Hund. Gewicht 15,55 kg. 26. VI. 1914.

8,45 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro kg Gewicht, total 1,555 g.

10,45 Uhr a. m. durch Entbluten getötet.

Von den Organen dieses Tieres wurde der Ätherauszug hergestellt.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes	15,55 kg
Gewicht der Haut	2,500 kg
Gewicht der Knochen	1,950 kg
Gewicht des Magendarm- und Blaseninhaltes	0,390 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionierendes Gewebe	4,84 kg
	10,70 kg
Verabreichte Neuronalmenge	1555,0 mg
Unresorbiert im Magendarm gefunden	144,0 mg
Gesamte resorbierte Neuronalmenge.	1411,0 mg
Davon gefunden im Gehirn (85 g Gewicht)	19,5 mg
Auf 100 g Gehirns substanz berechnet	22,9 mg
Gefunden in 100 g Blut	50,0 mg
Auf 100 g des übrigen funktionellen Protoplasmas von 10700 g (ohne Gehirn), Blut inbegriffen	13,2 mg

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Körpergewebe 0,80%. Verhältnis des prozentualen Neuronalgehaltes von 100 g Gehirn zu prozentualem Neuronalgehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 1,63 : 0,94%.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa 1,7 mal mehr Neuronal als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von der gesamten resorbierten Neuronalmenge befinden sich im Gehirn 1,3%.

3. Hund. Gewicht 22,15 kg. 10. X. 1914.

8,40 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro kg Gewicht, total 2,22 Neuronal.

10,40 Uhr a. m. durch Entbluten getötet. Ätherauszug hergestellt.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		22,15 kg
Gewicht der Haut	3,800 kg	
Gewicht der Knochen	1,340 kg	
Gewicht des Magendarm- und Blaseninhaltes	0,210 kg	<u>5,35 kg</u>
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionierendes Gewebe		16,80 kg

Verabreichte Neuronalmenge	2215,0 mg	
Unresorbiert im Magen gefunden	144,0 mg	
Gesamte resorbierte Menge	2070,0 mg	Neuronal
Davon im Gehirn (98 g Gewicht) gefunden	24,5 mg	
Auf 100 g Gehirns substanz berechnet	25,0 mg	
Auf 100 g des übrigen funktionellen Gewebe, von 16 800 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen	12,4 mg	Neuronal

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Gewebe 0,58%. Verhältnis des prozentualen Neuronalgehaltes von 100 g Gehirn zum prozentualen Neuronalgehalt von 100 g funktionierenden Gewebes 1,2% zu 0,59%.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa zweimal mehr Neuronal als in 100 g des übrigen funktionierenden Gewebes. Von der gesamten resorbierten Neuronalmenge finden sich 1,1% im Gehirn.

II. Bromuraltiere.

1. Hund. Gewicht 5,7 kg. Vorversuch 27. VI. 1914.

11,50 Uhr a. m. 0,25 g Bromural pro kg Gewicht, total 1,425 g Bromural. Nach etwa 1 $\frac{1}{2}$ Stunden schläft das Tier ein, der Schlaf ist ruhig und fest und dauert etwa 5 Stunden. 2—3 Stunden nach dem Erwachen ist das Tier noch nicht ganz munter.

1. Hund. Gewicht 6,08 kg. Definitiver Versuch 3. VII. 1914.

8,15 Uhr a. m. 0,25 g Bromural pro kg Gewicht, total 1,52 g. Die Bewegungsstörungen stellen sich schon nach 10—15 Minuten ein; es dauert jedoch wieder 1 $\frac{1}{2}$ Stunden, bis das Tier einschläft, dann aber ist der Schlaf ruhig und tief.

10,15 Uhr a. m. entblutet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		6,08 kg
Gewicht der Haut	925 g	
Gewicht der Knochen	720 g	
Gewicht des Magendarm- und Blaseninhaltes	150 g	<u>1,795 kg</u>
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionelles Gewebe		4,285 kg

Verabreichte Bromuralmenge	1520,0 mg	
Unresorbiert im Magendarm gefunden	525,0 mg	
Gesamte resorbierte Bromuralmenge	995,0 mg	
Davon gefunden im Gehirn (65 g Gewicht)	26,1 mg	Bromural
Auf 100 g Gehirnssubstanz berechnet	40,5 mg	
In 100 ccm Blut gefunden	118,0 mg	
Auf 100 g des funktionellen Gewebes von 4285 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen entfallen	20,6 mg	

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Gewebe 1,51%. Verhältnis der prozentualen Bromuralmenge von 100 g Gehirn zum prozentualen Bromuralgehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 4,07 : 2,07%.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa zweimal mehr Bromural als in 100 g des übrigen funktionierenden Gewebes (Blut inbegriffen). Von dem gesamten resorbierten Bromural finden sich 2,6% im Gehirn.

2. Hund. Gewicht 12,7 kg. Vorversuch 3. VII. 1914.

9,45 Uhr a. m. 0,25 g Bromural pro kg Gewicht, total = 3,18 g.

9,45 Uhr a. m. schläft das Tier ein, doch noch nicht fest,

10,15 Uhr a. m. fester Schlaf, dieser dauert ununterbrochen etwa 7 Stunden an.

2. Hund. Gewicht 11,875 kg. Definitiver Versuch 8. VII. 1914.

8,30 Uhr a. m. 0,25 g Bromural pro kg Gewicht, total = 2,97 g.

9,15 Uhr a. m. eingeschlafen, ruhiger, fester Schlaf.

10,30 Uhr a. m. entblutet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes	11,875 kg
Gewicht der Haut	2,10 kg
Gewicht der Knochen	1,20 kg
Gewicht des Magen- und Blaseninhaltes	0,40 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionelles Gewebe	8,175 kg

Verabreichte Bromuralmenge	2970,0 mg	
Unresorbiert im Magendarm gefunden	605,0 mg	
Gesamte resorbierte Bromuralmenge	2365,0 mg	
Davon gefunden im Gehirn (78 g Gewicht)	25,5 mg	(Ätherauszug)
Auf 100 g Gehirnssubstanz berechnet	32,6 mg	
Gefunden in 100 ccm Blut	30,0 mg	
Auf 100 g des übrigen funktionierenden Protoplasmas von 8175 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen entfallen	28,0 mg	

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Körpergewebe 0,95%. Verhältnis des prozentualen Bromuralgehaltes von 100 g Gehirn zum prozentualen Bromuralgehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 1,38 : 1,18%.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn 1,17mal mehr Bromural als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von dem gesamten resorbierten Bromural finden sich 1,1% im Gehirn.

3. Hund. Gewicht 11,0 kg. 9. X. 1914.

9,00 Uhr a. m. 0,25 g Bromural pro kg Gewicht, total = 2,750 g.
11,05 Uhr a. m. durch Entbluten getötet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes	11,00 kg
Gewicht der Haut	1,450 kg
Gewicht der Knochen	1,100 kg
Gewicht des Magen- und Blaseninhaltes	250 g
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionelles Gewebe	8,20 kg
Verabreichte Bromuralmenge	2750,0 mg
Unresorbiert im Magendarm gefunden	605,0 mg
Gesamte resorbierte Menge	2145,0 mg
Davon im Gehirn (82 g Gewicht) gefunden	31,5 mg
Auf 100 g Gehirns substanz berechnet	38,4 mg
In 100 ccm Blut gefunden	41,0 mg
Auf 100 g der übrigen funktionellen Gewebe von 8200 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen	25,7 mg

Aus obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Gewebe 1,0%. Verhältnis des prozentualen Bromuralgehaltes von 100 g Gehirns substanz zum prozentualen Gehalt von 100 g des übrigen funktionierenden Gewebe 1,77 : 1,19%.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa 1,5mal mehr Bromural als in 109 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von dem gesamten resorbierten Bromural fanden sich im Gehirn 1,4%.

III. Adalintiere.

1. Hund. Gewicht 12,7 kg. Vorversuch 9. VII. 1914.

9,25 Uhr a. m. 0,25 g Adalin pro kg Gewicht, total = 3,18 g.

10,00 Uhr a. m. leichter Schlaf, der sich zusehends vertieft, er dauert bis 7 Uhr abends.

1. Hund. Gewicht 12,21 kg. Definitiver Versuch 14. VII. 1914.

8,30 Uhr a. m. 0,25 g Adalin pro kg Gewicht, total = 3,05 kg.

Das Tier bleibt von Anfang an ruhig liegen und ist nach etwa 1 Stunde fest eingeschlafen.

10,30 Uhr a. m. entblutet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes	12,21 kg
Gewicht der Haut	1,950 kg
Gewicht der Knochen	1,420 kg
Gewicht des Magen- und Blaseninhaltes	0,350 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionelles Gewebe	8,48 kg
Verabreichte Adalinmenge	3050,0 mg
Unresorbiert im Magendarm gefunden	670,0 mg
Gesamte resorbierte Menge	2380,0 mg Adalin
Davon im Gehirn (74 g Gewicht) gefunden	35,5 mg
Auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet	48,0 mg
In 100 ccm Blut gefunden	120,0 mg
Auf 100 g der übrigen funktionierenden Gewebe von 8480 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen, entfallen somit	27,5 mg

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Körpergewebe 0,87%. Verhältnis des prozentualen Adalingehaltes von 100 g Gehirns- substanz zum prozentualen Adalingehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 2,61 : 1,45%.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa 1,8mal mehr Adalin als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von dem gesamten resorbierten Adalin fanden sich im Gehirn 1,4%.

2. Hund. Gewicht 15,3 kg. 16. X. 1914.

9,00 Uhr a. m. 0,25 g Adalin pro kg Gewicht, total = 3,825 g.

11,00 Uhr a. m. entblutet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes	15,30 kg
Gewicht der Haut	2850,0 g
Gewicht der Knochen	1100,0 g
Gewicht des Magen- und Blaseninhaltes	200,0 g
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionierendes Gewebe	11,150 kg

Verabreichte Adalinmenge	3825,0 mg
Unresorbiert im Magendarm gefunden	1542,0 mg
Gesamte resorbierte Adalinmenge	2283,0 mg
Davon gefunden im Gehirn (50 g Gewicht).	24,9 mg
Auf 100 g Gehirns substanz berechnet	49,8 mg
In 100 ccm Blut gefunden	125,0 mg
Auf 100 g der übrigen funktionellen Gewebe von 11150 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen, entfallen somit . . .	20,4 mg

Aus obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Gewebe 0,45%. Verhältnis des prozentualen Adalingehaltes von 100 g Gehirn zum prozentualen Adalingehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 2,08 zu 0,81%.

Es fanden sich somit in 100 g Gehirn etwa 2,5 mal mehr Adalin als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von dem gesamten resorbierten Adalin fanden sich 1,1% im Gehirn.

3. Hund. Gewicht 21,7 kg. 12. X. 1914.
2,15 Uhr p. m. 0,25 g Adalin pro kg Gewicht, total 5,425 g.
4,15 Uhr p. m. entblutet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes	21,70 kg
Gewicht der Haut	2700 g
Gewicht der Knochen	1310 g
Gewicht des Magen- und Blaseninhaltes	190 g
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kom- mendes funktionelles Gewebe	4,20 kg 17,50 kg
Verabreichte Adalinmenge.	5420,0 mg
Unresorbiert im Magendarm gefunden	711,0 mg
Gesamte resorbierte Menge	4709,0 mg
Davon gefunden im Gehirn (96 g Gewicht)	38,5 mg Adalin
Auf 100 g Hirns substanz berechnet	40,1 mg
In 100 ccm Blut gefunden	115,0 mg
Auf 100 g der übrigen funktionellen Gewebe von 17500 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen, ent- fallen somit	26,8 mg Adalin.

Aus obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Gewebe 0,55%. Verhältnis des prozentualen Adalingehaltes von 100 g Gehirn zum prozentualen Adalingehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 0,89 zu 0,56%.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa 1,6mal mehr Adalin als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von der gesamten resorbierten Adalinmenge fanden sich im Gehirn 0,8%.

Die erhaltenen Analysenzahlen berechtigen zu interessanten Erörterungen. Berücksichtigt man die gesamte resorbierte (nicht etwa die verabreichte) Menge der einzelnen Hypnotika in ihrer Beziehung zum Gehalt des Gehirns an denselben, so ergibt sich eine ziemliche Konstanz der Verhältnisse.

Bei Neuronal beträgt der prozentuale Gehalt des Gehirns:

2,0	1,3	1,1	Mittel	1,4%
-----	-----	-----	--------	------

Bei Bromural beträgt der prozentuale Gehalt des Gehirns:

2,6	1,1	1,4	Mittel	1,7%
-----	-----	-----	--------	------

Bei Adalin beträgt der prozentuale Gehalt des Gehirns:

1,4	1,1	0,8	Mittel	1,1%
				1,4%

Die Schwankungen in dem jeweiligen Gehalt erklären sich einfach aus den verschiedenen absoluten Hirngewichten. Bei den verschiedenen Hunderassen wechselt ja das Verhältnis vom Gehirn zum übrigen Körpergewicht recht beträchtlich. Ich stelle deshalb im folgenden den Anteil, welchen das Gehirn von dem funktionierenden Protoplasma ausmacht, zusammen, und zwar in genau der korrespondierenden Reihenfolge wie bei den obigen Zahlen.

Neuronaltiere:	1,02	0,8	0,58	Mittel	0,8%
Bromuraltiere:	1,51	0,95	1,0	Mittel	1,1%
Adalintiere:	0,87	0,45	0,55	Mittel	0,6%

Ein vergleichender Blick auf die beiden Zusammenstellungen zeigt sofort, daß tatsächlich dem größeren Prozentsatz an Gehirnmasse auch die größere prozentuale Menge an dem jeweiligen Hypnotikum entspricht; der relative Gehalt im Gehirn ist somit überall fast genau der gleiche.

Interessant ist auch das Stärkeverhältnis in der Wirkung unter den drei Hypnotika. Um annähernd dieselbe Schlafiefe und -dauer zu erzielen, mußte ich vom Neuronal je 0,1 g pro kg Körpergewicht verabreichen, vom Bromural und Adalin dagegen je 0,25 g. Bei dieser Dosierung schienen aber die Bromuraltiere etwas weniger tief zu schlafen als die beiden anderen Gruppen, vielleicht war die Menge von 0,25 g pro kg doch etwas zu gering. Dieses klinische Verhältnis kommt auch wieder annähernd zum Ausdruck in Mengen, in denen die betreffenden Hypnotika im Gehirn gefunden wurden.

Es wurden von Neuronal gefunden: 23¹⁾ mg auf 100 g Hirnsubstanz.
 Es wurden von Bromural gefunden: 38 mg auf 100 g Hirnsubstanz.
 Es wurden von Adalin gefunden: 45 mg auf 100 g Hirnsubstanz.

Kehren wir nun zu unserer eingangs gestellten Frage zurück, ob eine spezifische Anziehungskraft des Gehirns für die Hypnotika der Fettreihe bestehe, so können wir diese Frage nicht glatt bejahen. Man hat sich doch wohl auf Grund der Lipoidtheorie stets vorgestellt, daß von dem resorbierten Anteil eines Hypnotikums ein beträchtlicher Prozentsatz im Gehirn festgehalten und zur Wirkung gebracht werde. Unsere genauen analytischen Untersuchungen zeigen, daß dem nicht so ist. Von den gesamten resorbierten Mengen der drei Medikamente finden sich im Moment der größten Schlafentiefe nur 1,4% im Gehirn wieder, die übrigen 98,6% sind in den allgemeinen Körpergeweben und im Blut verteilt. Berücksichtigt man ferner, daß das Gewicht des Gehirns bei Hunden im Durchschnitt 0,9% des Körpergewichtes ausmacht, so kann man doch nicht wohl von einer besonderen Akkumulation des Medikaments im Gehirn reden. Dagegen ist zuzugeben, daß das Gehirn von allen Geweben des Körpers die relativ weitaus größten Mengen des Medikamentes an sich zieht. Es entfallen auf 100 g Gehirn im Mittel fast zweimal soviel (genau 1,8mal) der betreffenden Hypnotika als auf 100 g des gesamten übrigen Protoplasmas, Blut inbegriffen.

In dieser relativen Hinsicht bleibt somit die bisherige Auffassung konform der Lipoidtheorie bestehen; korrigiert muß also nur werden die Anschauung über die absolute Quantität des Hypnotikums, die vom Gehirn absorbiert wird und die hinreicht, um den Schlaf herbeizuführen. Wäre die absolute Anziehungskraft des Gehirns größer, so brauchten wir nicht diesen Luxus zu treiben und beinahe hundertfach mehr zu geben, als für die Hypnose laut der Gehirnanalyse an sich nötig wäre. Neben dem Gehirn kommt eigentlich nur noch die Leber als Adsorptionsorgan in Betracht, wie aus meinen früheren Mitteilungen hervorgeht. Die absolut größte Menge der Schlafmittel findet sich im Blut, ähnlich wie bei den Mg-Narkosen. Der prinzipielle Unterschied besteht aber darin, daß die Mg-Ionen nicht in die Gehirnzellen eintreten, während die Körper der Fettreihe dies tun.

Zusammenfassung.

Das Gehirn besitzt von allen Körpergeweben die relativ größte Adsorptionsfähigkeit für die Hypnotika der Fettreihe; dagegen sind

1) Hierbei sind auch die früheren Neuronalversuche miteingerechnet.

die absoluten Mengen, welche vom Gehirn aufgenommen werden und welche die Narkose bedingen, sehr gering. Sie betragen im Mittel nur 1,4% der resorbierten Menge des betreffenden Schlafmittels. Bei der Einwirkung auf das Gehirn findet keine Zerstörung der Substanzen statt. Die Menge der in verschiedenen Gehirnen gefundenen Hypnotika geht parallel deren Hirngewicht; auf 100 g Hirn berechnet, sind die Zahlen ziemlich konstant. Von dem schwächer wirkenden Hypnotikum, das in größerer Menge gegeben werden muß, um die gleiche Schlaftiefe zu erzielen, findet sich ein entsprechend größerer Anteil im Gehirn.