(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Über das Wesen synergetischer Arzneiwirkungen.

I. Mitteilung.

Von

G. Mansfeld.

(Mit 2 Textfiguren.)

I. Fragestellung.

Die seit ältester Zeit geübte empyrische Anwendung von Arzneimischungen auf wissenschaftliche Grundlage gestellt zu haben und die Feststellung von quantitativen Beziehungen durch eine Reihe mühevoller Untersuchungen, ist das unvergängliche Verdienst Emil Bürgi's¹⁾. Abgesehen davon, dass er durch seine Arbeiten das wissenschaftliche Interesse auf die rationelle Anwendung von Arzneimischungen lenkte, bereicherten uns die quantitativen Untersuchungen seiner Schüler mit jener wichtigen Erkenntnis, dass eine ganze Reihe von Arzneien die Wirkung anderer in unerwarteter Weise verstärken. Das grosse Verdienst Bürgi's auf diesem Gebiet kann nicht dadurch verdunkelt werden, dass er im Anschluss an seine schönen Arbeiten ein Gesetz aufstellte, welches nur zu leicht umgestossen, aber so lange nicht bewiesen werden kann, bis wir nicht nähere Kenntnisse über den Angriffspunkt der Arzneimittel erwerben. Die vielen unfruchtbaren Diskussionen über dieses Gesetz gefährden bereits die Weiterentwicklung der Frage nach dem Wesen der potenzierten Wirkung von Arzneien, obwohl diese mit vollem Recht das grösste wissenschaftliche Interesse verdient.

Meines Wissens war H. Fühner der erste, der an diese Frage herantrat, und seine Versuche: „Über gegenseitige Löslichkeits-

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 7 S. 725 u. 743, Bd. 8 S. 374, 523, 555, 566 u. 576 und E. Bürgi, Die Wirkung der Arzneimische. Rektoratsrede. Bern 1914.

beeinflussung wässriger Lösungen von Äther, Chloroform und Phenol¹⁾ gaben Hoffnung, dass wir die Ursache des potenzierten Synergismus in einer Veränderung des physiologischen Teilungskoeffizienten eines Narkotikums durch ein anderes erblicken dürfen. Bald hatte aber Fühner²⁾ selbst durch weitere Untersuchungen feststellen können, dass eine Beeinflussung der Löslichkeit nur bei konzentrierten, physiologisch nicht in Betracht kommenden Lösungen stattfindet, und nur das Morphin änderte seine Wasserlöslichkeit auch in schwachen Konzentrationen in dem Sinne, dass eine verstärkte physiologische Wirkung dadurch erklärt werden konnte, allerdings auf Zusatz so konzentrierter Lösungen von indifferenten Narkotizis, wie sie wohl im Tierkörper niemals vorkommen können.

Wenn auch diese in Vitro ausgestellten Versuche keinen Aufschluss über die nähere Ursache des potenzierten Synergismus brachten, so muss doch auch weiter an die Möglichkeit gedacht werden, dass das Wesen der Potenzierung darin besteht, dass die gleichzeitig gereichten Gifte sich in ihrer Verteilung im Organismus irgendwie beeinflussen. Diese Annahme, welche die einfachste Erklärung des potenzierten Synergismus ermöglichen würde, ist aber, wie mir scheint, einer experimentellen Prüfung zugänglich, auf Grund folgenden Gedankenganges:

Wenn wir annehmen, dass die Wirkung eines Giftes A durch ein zweites Gift B dadurch verstärkt wird, dass A in erhöhtem Maasse in die Zelle einzudringen vermag (Änderung des Teilungskoeffizienten, Beschlagnahme weniger giftempfindlicher Elemente durch B usw.), so muss diese verstärkte Wirkung von A, einmal schon eingetreten, auch dann unverändert bestehen bleiben, wenn wir das Gift B aus dem Körper wieder entfernen oder unwirksam machen.

Ist aber die Ursache der verstärkten Wirkung von A nicht in einer Änderung der Giftverteilung, sondern etwa in einer Überempfindlichkeit der von zwei Seiten angegriffenen Zelle zu suchen, so muss die Wirkung der ja allein unterschwelligen Dosis von A sofort schwinden, wenn wir die Wirkung von B aufheben oder das Gift B rasch aus dem Körper eliminieren.

Nun hatte beim Physiologenkongress zu Groningen S. J. Meltzer³⁾ zuerst seine Versuche mitgeteilt, nach welchen das MgSO_4 in un-

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 32 H. 5.

2) Münchener med. Wochenschr. 1911 Nr. 4.

3) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27 S. 634.

wirksamen Mengen die Wirkung von Äther in hohem Maasse verstärkt, so dass $\frac{1}{10}$ der üblichen Ätherkonzentration zur Narkose ausreicht. Diese Versuchsergebnisse erweckten in mir den Gedanken, die eben aufgeworfene Frage experimentell zu prüfen. Wir wissen, dass die Wirkung von Mg durch Injektion von CaCl_2 augenblicklich aufgehoben werden kann, und so konnte gefragt werden, wie gestaltet sich die Wirkung des indifferenten Narkotikums, wenn wir durch Calcium die Wirkung des MgSO_4 ausschalten?

Die folgenden Versuche sind dieser Frage gewidmet.

II. Versuche.

Die Kombination MgSO_4 -Äther war natürlich für unsere Versuche unbrauchbar, nachdem die Ätherwirkung viel zu wenig beständig ist. — Es musste also zunächst gefragt werden, ob die potenzierende Wirkung von MgSO_4 sich auch auf andere, und zwar nicht flüchtige Narkotika der Fettreihe erstreckt. Obzwar dies von vornherein ziemlich wahrscheinlich war, musste die Frage doch experimentell geprüft und auch quantitativ der Grad der Potenzierung bestimmt werden. Als indifferentes Narkotikum wurde das Urethan gewählt. Die angegebene Dosis bezieht sich immer auf 1 kg Tier.

A. Versuche, welche die potenzierte Wirkung von Urethan durch MgSO_4 beweisen.

Nach Versuchen von Lindemann ruft 1,0 g Urethan subkutan noch schwache Narkose hervor, 0,75 g war hingegen völlig unwirksam.

Die oberste Grenze, welche wir in unseren Versuchen angewendet haben, war 0,5 g Urethan subkutan, welche noch keine Spur einer Narkose hervorrief. Die Beschreibung dieser Versuche (1—10), in welchen an den Tieren nicht die geringste Änderung zu beobachten war, unterlasse ich.

a) Ermittlung der sicher unwirksamen Dosis von MgSO_4 (intramuskulär).

Versuch 11.

18. September 1913. Kaninchen, 1500 g. MgSO_4 (25 %ige Lösung) 0,48 g. Nach 10 Min. schwache Narkose, reagiert wenig auf Reize. Nach 15 Min. unverändert, behält nicht die Rückenlage, cornealer Reflex erhalten, in 1 St. 50 Min. keine Vertiefung der Narkose eingetreten.

Versuch 12.

Kaninchen, 1430 g. MgSO_4 0,48 g. Nach 10 Min. ziemlich starke Narkose. Nach 15 Min. behält die Rückenlage, vermag nicht zu sitzen, nach 25 Min. Atmung wird etwas flach, cornealer Reflex erhalten, reagiert auf starke Reize. Erholung nach 1 St. 40 Min.

Versuch 13.

Kaninchen, 1350 g. MgSO_4 0,25 g. Keine Spur einer Wirkung eingetreten.

Versuch 14.

Kaninchen, 1100 g. MgSO_4 0,3 g. Von Narkose war nichts zu merken.

Versuch 15.

Kaninchen, 1300 g. MgSO_4 0,4 g. Das Tier bleibt völlig munter.

Versuch 16.

Kaninchen, 1700 g. MgSO_4 0,4 g. Keine Spur einer narkotischen Wirkung.

Versuch 17.

Kaninchen, 1600 g. MgSO_4 0,45 g. Schwache Narkose nach 10 Min., behält hockende Stellung während der ganzen Zeit. Reaktion auf Reize etwas geschwächt. Nach 1 St. völlig erholt.

Auf Grund dieser Versuche ist 0,4 g MgSO_4 pro Kilogramm Kaninchen die sicher unwirksame Dosis, während die minimal wirksame Dosis etwa 0,45 g beträgt.

b) Kombination von MgSO_4 (intramuskulär) und Urethan (subkutan).

Versuch 18.

Kaninchen, 1500 g. MgSO_4 0,48 + Urethan 0,5 g. Nach 5 Min. tiefe Narkose, nach 10 Min. Exitus.

Versuch 19.

Kaninchen, 1900 g. MgSO_4 0,45 + Urethan 0,3 g. Nach 5 Min. Narkose, nach 10 Min. cornealer Reflex erloschen, völlig tiefe Narkose. Erholung nach 3 St.

Versuch 20.

Kaninchen, 1750 g. MgSO_4 0,48 + Urethan 0,2 g. Nach 10 Min. tiefe Narkose, nach 15 Min. Exitus.

Versuch 21.

Kaninchen, 1500 g. MgSO_4 0,45 + Urethan 0,15 g. Narkose unvollkommen, cornealer Reflex erhalten, liegt am Bauch, behält nicht die Rückenlage.

Versuch 22.

Kaninchen, 1750 g. MgSO_4 0,48 + Urethan 0,10 g. Nach 15 Min. tiefe Narkose, bleibt am Rücken liegen, nach 20 Min. cornealer Reflex völlig erloschen. Dauer dieser tiefen Narkose 40 Min. Nach 1 St. Erholung.

Wenn wir also die nahezu minimal wirksame Dosis MgSO_4 (0,45—0,48 g) einem Tier eingeben, so bewirkt noch 0,1 g Urethan, also $\frac{1}{10}$ der minimal wirksamen Dosis, völlig tiefe Narkose, 0,2 g Urethan aber führt zum Tode.

Die nächsten Versuche zeigen, wie hoch wir mit der Urethandosis aufsteigen müssen, um eine vollständige Narkose zu erzielen, falls die völlig unwirksame Dosis MgSO_4 (0,4 g) vorher gegeben wurde.

Versuch 23.

Kaninchen, 1300 g. MgSO_4 0,4 + Urethan 0,2 g. Nach 15 Min. schwache Narkose, ruhig auf den Rücken gelegt, behält es die Lage. Parese der Extremitäten, cornealer Reflex erhalten.

Versuch 24.

Kaninchen, 1350 g. MgSO_4 0,4 + Urethan 0,3 g. Narkose unvollständig, Tier etwas benommen, liegt am Bauch, cornealer Reflex gut erhalten.

Versuch 25.

Kaninchen, 1470 g. MgSO_4 0,4 + Urethan 0,5 g. Nach 5 Min. Narkose in Seitenlage, nach 20 Min. cornealer Reflex fast völlig erloschen, nach 30 Min. tiefste Narkose ist durch stärkste Reize nicht zu erwecken.

Versuch 26.

Kaninchen, 1250 g. MgSO_4 0,4 + Urethan 0,5 g. Nach 5 Min. Seitenlage ist durch Reize noch zu erwecken, nach 15 Min. tiefe Narkose, nach 20 Min. cornealer Reflex erloschen, vollkommen tiefe Narkose.

Bei einer unwirksamen MgSO_4 -Dosis genügen also 0,5 g Urethan, das ist die Hälfte der minimal wirksamen Dosis, um tiefste Narkose herbeizuführen. Die Versuche zeigen also einen ziemlich stark potenzierten Synergismus von MgSO_4 und Urethan.

Nach diesen Vorversuchen konnte nun an die eigentlichen Versuche geschritten werden.

Als MgSO_4 -Dosis wurde eine schwach narkotische Dosis von 0,5 g angewendet aus Urethan, eine völlig unwirksame Menge von 0,5 g pro Kilogramm. Anfangs wurde während des Versuches stets ein Kontrolltier mit nur 0,5 g Urethan injiziert; nachdem wir aber gesehen haben, dass diese Menge Urethan allein niemals auch nur die geringste Wirkung hatte, haben wir davon Abstand genommen.

Diese Versuche wurden alle so angestellt, dass zuerst das MgSO_4 intramuskulär injiziert wurde, dann haben wir nach etwa 20 Minuten das Urethan subkutan verabreicht. Nach Eintritt einer tiefen Narkose wurde 3%ige CaCl_2 -Lösung in die Ohrvene eingespritzt, um die Mg-Wirkung aufzuheben.

Versuch 27.

Kaninchen, 1900 g. 10^h 52': 0,5 g MgSO_4 . 11^h 10': 0,5 g Urethan. Völlig tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen. 11^h 30': 9 ccm CaCl_2 i. v. (3%). Während der Injektion bessert sich die Atmung und das Herz. Das Tier bleibt in tiefer Narkose liegen. 11^h 45': tiefe Narkose. **Nochmals 9 ccm CaCl_2 :** Narkose besteht unverändert. 12^h 15': tiefe Narkose, bis 1^h 15' unverändert tiefe Narkose. Nachmittags 4^h: vollkommen munter.

Versuch 28.

Kaninchen, 2600 g. 9^h 48': 0,5 g Mg. 10^h 10': 0,5 g Urethan. Nach 5 Min. tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen. 10^h 20': 9,5 ccm CaCl_2 i. v. Nach der Injektion geringe Besserung, indem der corneale Reflex schwach auszulösen ist. Das Tier liegt in tiefer Narkose. 10^h 35': **Nochmals 9 ccm CaCl_2 -Lösung i. v.** Unverändert tiefe Narkose. 12^h 10': Narkose beginnt zu schwinden. 1^h 15': das Tier ist aus der Narkose erwacht.

Versuch 29.

Kaninchen, 1870 g. 10^h 50': 0,6 g MgSO_4 . 11^h 10': 0,5 g Urethan. 11^h 20': tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen, Atmung und Herztätigkeit sehr schlecht. 11^h 22': **10 ccm CaCl_2 -Lösung i. v.** Nach der Injektion Herz und Atmung verbessert, tiefe Narkose mit erloschenem cornealen Reflex. 12^h 30': cornealer Reflex ist wieder-gekehrt, auf starkes Kneifen hebt das Tier den Kopf. 1^h 30': erwacht, noch etwas träge.

Es wäre unnütz, die vielen Versuche, die ich in ähnlicher Weise immer mit demselben Ergebnis ausgeführt habe, hier einzeln anzuführen; der Versuch ist so wenig zeitraubend und einfach, dass jeder denselben leicht wird ausführen können, um sich von dieser interessanten Tatsache selbst zu überzeugen.

Das Ergebnis eines Versuches habe ich photographisch aufgenommen und teile es in Fig. 1 mit.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass, wenn die Wirkung von Urethan durch MgSO_4 verstärkt wird, diese verstärkte Wirkung auch dann besteht, wenn wir die Wirkung des Mg durch CaCl_2 aufheben, wenn also das Urethan nur mehr allein seine Wirkung ausübt, und zwar in einer Menge, welche,

allein verabreicht, niemals eine Narkose hervorrufen kann.

Wollen wir dieses Versuchsergebnis subjektiv verwerten, so dürfen wir wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die verstärkende Wirkung des Mg darin besteht, dass das Urethan in reichlicherer Menge in die Zellen des Hirns eindringen konnte. Ist es aber einmal in grösserer Menge in die giftempfindlichen Elemente eingedrungen, so hat das Mg seine potenzierende Wirkung vollbracht, und es kann an der verstärkten Urethanwirkung nichts mehr geändert werden, wenn wir die Mg-Wirkung ausschalten.

Fig. 1.

Kaninchen A (weiss): Erhielt 0,5 g Urethan. — Kaninchen B (Mitte): Erhielt 0,6 g MgSO_4 + 9 ccm CaCl_2 (3 %). — Kaninchen C (Rückenlage): Erhielt 0,6 g MgSO_4 + 0,5 g Urethan + 9 ccm CaCl_2 (3 %).

Diese Annahme lässt sich aber experimentell in einfachster Weise prüfen.

Ist nämlich die Ursache der potenzierenden Mg-Wirkung tatsächlich die, dass sie die Urethanverteilung ändert, so müssen die mit Mg und Urethan narkotisierten Tiere durch CaCl_2 sofort erweckt werden, falls wir zuerst das Urethan eingeben und erst nach seiner Verteilung im Organismus das MgSO_4 injizieren. Dass dies in der Tat so ist, beweisen folgende Versuche:

Versuch 41.

Kaninchen, 2300 g. 11^h 30': 0,5 g Urethan. 12^h: 0,6 g MgSO_4 . In 10 Min. tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen, Atmung schlecht. 12^h 30': 10 ccm CaCl_2 . Nach beendeter Injektion erwacht das Tier momentan, setzt sich auf, und in einigen Minuten lässt es sich von einem normalen Tier nicht unterscheiden.

Versuch 42.

Kaninchen, 2300 g. 10^h 55': 0,5 g Urethan. 11^h 25': 0,6 g MgSO₄. In 10 Min. tiefste Narkose. 11^h 50': 10 ccm CaCl₂. Nach der Injektion fast völlige Erholung, hockende Stellung und führt spontane Bewegungen aus.

Versuch 43.

Kaninchen, 1800 g. 10^h 30': 0,5 g Urethan. 10^h 55': 0,5 g MgSO₄. In 10 Min. vollkommene Narkose. 11^h 10': 9 ccm CaCl₂. Nach der Injektion springt das Tier auf und benimmt sich ganz normal.

In Fig. 2 sehen wir zwei Kaninchen. Das eine in tiefer Narkose in Rückenlage, das andere hockend mit etwas paretischen Vorder-

Fig. 2.

beinen. Beide erhielten pro Kilogramm völlig gleiche Mengen MgSO₄ und Urethan. Das weisse Tier erhielt zuerst das Urethan, das dunkle Kaninchen zuerst das Magnesium. Beide fielen in Narkose, und beiden wurde dann CaCl₂ injiziert. Der Unterschied in der Wirkung ist auf dem Bilde recht deutlich zu sehen.

* * *

Gegen die eben gegebene Deutung der Versuche lässt sich aber ein Einwand machen. Wir haben nämlich stillschweigend vorausgesetzt, dass nach Ausschaltung der Mg-Wirkung nunmehr das Urethan allein zur Wirkung gelangt und nun die unwirksame Menge von 0,5 g Urethan eine tiefe Narkose unterhält. Wir haben aber noch keinen Beweis, dass diese Narkose eine reine Urethan-narkose ist.

Es lässt sich ja denken, dass zwei Narkotika zusammenwirkend einen ganz anderen Angriffspunkt in der Zelle haben als jedes Nar-

kotikum für sich allein, und, falls die Zelle von diesem Punkt einmal angegriffen wurde, die Funktionsstörung bestehen bleibt, wenn wir das eine Narkotikum auch entfernen. Mit anderen Worten müssten wir, um uns Gewissheit zu verschaffen, dass es sich in der Tat um eine einfache Verschiebung der Urethanverteilung handelt, einen Beweis dafür haben, dass die nach CaCl_2 übriggebliebene Narkose in der Tat eine reine Urethanwirkung ist. Nun sind wir aber nicht in der Lage, die Wirkung des Urethans von jener anderer Narkotizis zu unterscheiden.

Wir kennen aber ein Narkotikum, das Chloralhydrat, dessen Wirkung von allen anderen mit Bestimmtheit sich unterscheiden lässt durch ein höchst charakteristisches Merkmal. Es dürfte allgemein bekannt sein, dass, wenn ein Tier durch Chloralhydrat in tiefste Narkose versetzt wird und mit bereits erloschenem cornealen Reflex bewusstlos daliegt und wir nun das Ohr des Tieres kneifen, so führt es, ohne aus der Narkose zu erwachen, reflektorisch die heftigsten Abwehrbewegungen aus. Diese Erscheinung, welche wir im folgenden kurzweg „Ohrreflex“ nennen wollen, ist so charakteristisch, dass wir dadurch von 100 narkotisierten Tieren dasjenige mit Bestimmtheit herausfinden können, welches durch Chloralhydrat narkotisiert wurde.

Wenn wir also einem Tiere, nachdem wir ihm MgSO_4 gaben, eine völlig unwirksame Menge Chloralhydrat verabreichen und dem so narkotisierten Tiere CaCl_2 injizieren, so muss der für die Chloralnarkose charakteristische Ohrreflex wiederkehren. Nur in diesem Falle sind wir berechtigt, anzunehmen, dass die potenzierende Wirkung von Mg auf einer Änderung der Giftverteilung beruht.

Um dies zu untersuchen, musste zunächst die sicher unwirksame Dosis von Chloralhydrat ermittelt und dann gefragt werden, ob diese mit der schon bekannten unerschwelligen Dosis MgSO_4 (0,4 g) zu einer tiefen Narkose führt. Über diese Versuche berichte ich im folgenden:

Das Chloralhydrat wurde in 20 %iger Lösung intravenös verabreicht. Die angegebenen Mengen beziehen sich auch hier auf 1 kg Kaninchen.

Versuch 44.

Kaninchen, 1350 g. Chloralhydrat 0,5 g. Einige Minuten nach der Injektion ist der Tod eingetreten.

Versuch 45.

Kaninchen, 1100 g. Chloralhydrat 0,36 g. Tiefe Narkose, cornealer Reflex sehr träge. Dauer der Narkose 2½ St.

Versuch 46.

Kaninchen, 1320 g. Chloralhydrat 0,15 g. Schwache Narkose, cornealer Reflex gut erhalten. Nach 40 Min. wieder munter.

Versuch 47.

Kaninchen 1300 g. Chloralhydrat 0,10 g. Nach der Injektion läuft das Tier munter umher, von Narkose keine Spur, eher noch etwas Erregung.

Versuch 48.

Kaninchen, 1330 g. Chloralhydrat 0,10 g. Narkose tritt nicht ein, vollkommen normal, läuft herum.

Die vollkommen unwirksame Dosis Chloralhydrat beträgt also 0,10 g pro Kilogramm Kaninchen.

Im folgenden wurde die Zusammenwirkung von MgSO_4 und Chloralhydrat untersucht.

Versuch 49.

Kaninchen, 1300 g. MgSO_4 0,4 g. 5 Min. später 0,1 g Chloralhydrat. Das Tier liegt ausgestreckt, behält die Rückenlage, auf starke Reize erhebt das Tier den Kopf, cornealer Reflex schwach erhalten, Ohrreflex stark vorhanden.

Versuch 50.

Kaninchen, 1600 g. 11^h 18': 0,5 g MgSO_4 . Bis 11^h 35' keine Spur von Narkose. 11^h 35': 0,1 g Chloralhydrat. 11^h 40': tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex erhalten. 11^h 46': Atmung sehr schlecht, vollständige Narkose. 12^h: Exitus. Bis zum Tode Ohrreflex erhalten.

Versuch 51.

Kaninchen, 2000 g. 11^h 20': 0,4 g MgSO_4 . Bis 11^h 40' keine Narkose eingetreten. 11^h 40': 0,1 g Chloralhydrat. 11^h 43': tiefste Narkose, cornealer Reflex erhalten, Ohrreflex sehr stark. 12^h 15' erwacht das Tier.

Aus diesen Versuchen sehen wir zunächst, dass zwischen Mg und Chloralhydrat ein potenziertter Synergismus stattfindet, und dann die weit interessantere Tatsache, dass während der tiefsten Mg-Chloralnarkose der für Chloral charakteristische Ohrreflex erhalten bleibt. Schon aus diesem dürften wir schliessen, dass wir es mit einer durch Mg vertieften Chloralnarkose zu tun haben, nachdem doch die geringe Menge von 0,1 g Chloralhydrat, allein

verabreicht, weder Narkose noch das Erscheinen des Ohrreflexes bewirkt.

Sehen wir nun, wie sich die narkotisierten Tiere dem CaCl_2 gegenüber verhalten. Um dies zu entscheiden, wurde in Versuch 52 eine etwas grössere Mg-Dosis gewählt, um das Charakteristikum der Chloralnarkose zunächst zu verdecken, damit wir sehen, ob derselbe nach Ausschaltung der Mg-Wirkung wieder in Erscheinung tritt.

Versuch 52.

Kaninchen, 1430 g. 4^h 5': 0,6 g MgSO_4 . 4^h 20': schwache Narkose. 4^h 21': 0,1 g Chloralhydrat. 4^h 25': tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex nicht vorhanden. **4^h 30': CaCl_2 -Lösung 9 ccm.** Narkose besteht unverändert, Ohrreflex nicht vorhanden. 4^h 40': cornealer Reflex schwach auslösbar. **4^h 45': weitere 3 ccm CaCl_2 -Lösung.** Narkose besteht unverändert fort, Ohrreflex nicht eingetreten. 5^h 25': beginnt zu erwachen.

Wir sahen nun mit Überraschung, dass der Ohrreflex nach CaCl_2 -Injektion nicht wieder zum Vorschein kam. Wir wiederholten diesen Versuch öfters mit immer demselben Erfolg, bis dann Versuch 53 auf die richtige Spur leitete.

Versuch 53.

Kaninchen, 1250 g. 4^h 5': 0,5 MgSO_4 . Bis 4^h 45' ganz schwach benommen. 4^h 46': 0,1 g Chloralhydrat. Nach 3 Min. tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen. 5^h: **7 ccm CaCl_2 .** Tiefe Narkose besteht unverändert, Ohrreflex sehr stark. 5^h 15': **weitere 7 ccm CaCl_2 .** Narkose besteht weiter, Ohrreflex verschwunden.

In diesen Versuchen wurde, wie auch in allen Urethanversuchen, die CaCl_2 -Dosis übertrieben hoch genommen, damit wir sicher seien, dass die Mg-Wirkung völlig ausgeschaltet wurde. Nun musste aber aus Versuch 53 der Verdacht geschöpft werden, dass CaCl_2 , wenigstens in grosser Menge, die Überempfindlichkeit des Ohres aufhebt, und vielleicht ist dies die Ursache, dass in Versuch 52 überhaupt kein Ohrreflex auszulösen war, in Versuch 53 der Ohrreflex auf erneuerte Injektion von CaCl_2 wieder verschwand.

Dass CaCl_2 in der Tat dieses charakteristische Symptom der Chloralnarkose zum Schwinden bringt, zeigen die folgenden Versuche.

Versuch 54.

Kaninchen, 1350 g. 0,3 g Chloralhydrat. Tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex sehr stark. **5 ccm CaCl_2 .** Ohrreflex sofort verschwunden und kehrt im Verlaufe von 1 St. nicht wieder.

Versuch 55.

Kaninchen, 1650 g. 0,25 g Chloralhydrat. Vollkommene Narkose, Ohrreflex sehr deutlich. **7 ccm CaCl_2** . Narkose unverändert, Ohrreflex sofort erloschen.

Nun wurde in den nächsten Versuchen weniger CaCl_2 gegeben, aber immer noch genügend, um die kleine Mg-Dosis zu antagonisieren.

Versuch 56.

Kaninchen, 1600 g. 11^h 20': 0,5 g MgSO_4 . Bis 11^h 35' keine Narkose eingetreten. 11^h 35': 0,1 g Chloralhydrat. Sofort danach tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex erhalten. 11^h 50': **7 ccm CaCl_2 -Lösung**¹⁾. Narkose etwas geschwunden, indem der corneale Reflex schwach auslösbar ist, Ohrreflex sehr stark. 12': tiefe Narkose mit erhaltenem Ohrreflex. 12^h 10': unverändert tiefe Narkose und sehr kräftiger Ohrreflex. 12^h 50': Erwachen.

Versuch 57.

Kaninchen, 2000 g. 11^h 30': 0,6 g MgSO_4 . 11^h 40': schwache Narkose, cornealer Reflex erhalten. 11^h 41': 0,1 g Chloralhydrat. Tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex nicht auslösbar, schlechte Atmung und Herzstätigkeit. 11^h 46': **7 ccm CaCl_2** . Atmung, Herz gebessert, es besteht tiefste Narkose ohne cornealen Reflex. Ohrreflex sofort nach der CaCl_2 -Injektion auslösbar. Narkose besteht noch 2 St. lang, Ohrreflex sehr stark.

Obzwar die Versuche schon ohne CaCl_2 deutlich zeigten, dass die kombinierte Mg-Chloralnarkose dem Wesen nach eine vertiefte Chloralnarkose ist (Versuch 49, 50, 51), so können wir doch die Ergebnisse der Versuche mit CaCl_2 nicht als überzeugend ansehen, wegen jener störenden Wirkung grösserer CaCl_2 -Mengen, welche das Charakteristikum der Chloralwirkung verdeckt. Allerdings zeigen die Versuche 56 und 57, dass nach mässiger CaCl_2 -Dosis eine reine Chloralnarkose übrigbleibt, aber doch musste versucht werden, diese für unsere Frage so wichtige Beweisführung auf andere Art durchzuführen.

1) Bemerkenswert ist, dass in diesem und dem nächsten Versuch durch 7 ccm CaCl_2 -Lösung der Ohrreflex nicht gehemmt wurde, während in den Versuchen, wo nur Chloralhydrat gegeben wurde, derselbe nach 5 resp. 7 ccm CaCl_2 -Lösung geschwunden ist. Es scheint, dass das Magnesium einen Teil des Kalkes in Beschlag nahm, der freigebliebene Teil aber nicht ausreichte, um den Ohrreflex zu hemmen. Jedenfalls erfordert dieser Punkt noch Aufklärung, denn vielleicht gelangen wir dadurch zu einer genaueren Kenntnis über das Wesen des Mg-Ca-Antagonismus.

Während ich selbst mit diesen Versuchen beschäftigt war, hatte ich einen meiner Mitarbeiter, Herrn Stephan Hamburger, veranlasst, die für Mg und Urethan bereits festgestellten Tatsachen für die Kombination Äther-Morphin zu prüfen. Über das Ergebnis dieser Versuche wird in der folgenden Mitteilung berichtet werden. Es sei aber hier vorweggenommen, dass im Laufe dieser Arbeit sich herausgestellt hat, dass der Äther zur Untersuchung der uns beschäftigenden Frage mindestens so gut taugt als das MgSO_4 . Wenn wir nämlich ein Tier in eine schwache Ätherkonzentration bringen und selbst nach 1 Stunde daraus entfernen, so schwindet die eingetretene Narkose im Verlaufe von 3—4 Minuten ebenso vollständig, als wenn wir ein Mg-Tier mit CaCl_2 erwecken.

Diese Tatsache ermöglichte, die in den eben mitgeteilten Versuchen nur unvollkommen gelöste Frage zur definitiven Entscheidung zu bringen.

Die jetzt zu beschreibenden Versuche sind in ihrer Durchführung so einfach, gelingen mit so einer Bestimmtheit und sind so demonstrativ, dass ich sie als Vorlesungsexperiment wärmstens empfehle.

Die Versuche werden am besten folgendermaassen angestellt: Zwei Tiere von nicht ganz gleichem Gewicht (Differenz 200—300 g) werden gleichzeitig unter eine Glocke gebracht und durch die Glocke wird mittels Luftstrom durch einen verstellbaren Dreiweghahn¹⁾ Ätherdampf geleitet, bis das Tier von geringerem Gewicht bereits narkotisiert ist. Das Tier von grösserem Gewicht ebenfalls, aber etwas schwächer narkotisiert (dies beweist den Synergismus a fortiori), wird nun herausgenommen und in die Ohrvene 0,1 g Chloralhydrat rasch injiziert und wieder unter die Glocke gelegt. Nun kann man 5—10 Minuten die Tiere weiter noch in den Ätherdämpfen lassen, worauf beide Tiere an die Luft gebracht werden. Das Tier von geringerem Gewicht erholt sich in 5—6 Minuten so vollständig, dass es ganz munter herumläuft, das andere Tier liegt in tiefster Narkose. Nach Herausnahme dieses Tieres finden wir meistens (wenn nämlich die Ätherkonzentration hoch genug war), dass kein Ohrreflex vorhanden ist. Nach einigen Minuten aber, zu einer Zeit, da der Äther aus dem Körper verschwunden ist (was uns das zweite Tier anzeigt),

1) Wir benutzten hierzu den Hans Meyer'schen Narkosehahn, geliefert durch den Universitäts-Mechaniker L. Castagna, Wien, Physiol. Institut.

stellt sich der Reflex prompt ein, und das Tier liegt nun 30—40 Minuten lang in tiefer, reiner Chloralnarkose. Ein drittes Tier wird zu Beginn des Versuches mit 0,1 g Chloral pro Kilogramm injiziert, um zu zeigen, dass diese Menge Chloral ohne vorherige Ätherisierung keine Spur einer Narkose verursacht.

Im folgenden teile ich einige Versuche in extenso mit:

Versuch 58.

Kaninchen A, 1600 g.	Kaninchen B, 1200 g.
10 h 55': beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11 h 25': unvollkommene Narkose.	11 h 15': tiefe Narkose.
11 h 25': erhält 0,1 g Chloralhydrat.	11 h 25': " "
11 h 28': tiefe Narkose.	11 h 28': " "
11 h 40': beide Tiere an die Luft gebracht.	
11 h 46': tiefe Narkose, Ohrreflex sehr stark.	11 h 46': fast vollkommen erwacht, etwas taumelnder Gang.
11 h 50': tiefe Narkose, Rückenlage, Ohrreflex sehr stark.	11 h 50': vollkommen normal.
12 h 20': behält nicht mehr die Rückenlage.	
12 h 30': erwacht.	

Versuch 59.

Kaninchen A, 1650 g.	Kaninchen B, 1400 g.
4 h 30': beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
4 h 35': schwache Narkose.	4 h 35': schwache Narkose.
4 h 40': tiefe Narkose.	4 h 40': tiefe Narkose.
4 h 43': cornealer Reflex erloschen.	4 h 43': cornealer Reflex erloschen.
4 h 45': 0,1 g Chloralhydrat.	
4 h 47': zurück in den Äther.	
4 h 52': tiefste Narkose, flache Atmung.	4 h 52': tiefe Narkose.
4 h 52': beide Tiere an die Luft gebracht.	
4 h 54': tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex sehr lebhaft.	4 h 54': das Tier setzt sich auf, behält nicht die Rückenlage.
5 h 2': cornealer Reflex schwach auslösbar, Ohrreflex sehr stark.	5 h 2': vollkommen normal.
5 h 30': immer noch in Narkose, Ohrreflex ausgesprochen.	
6 h: Erwachen.	

Versuch 60.

Kaninchen A, 1940 g.	Kaninchen B, 1550 g.
4 h 5': beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
4 h 18': mittelstarke Narkose, cornealer Reflex gut erhalten.	4 h 18': vollkommene Narkose, cornealer Reflex erloschen.
4 h 18': 0,1 g Chloralhydrat.	
4 h 19': zurück in den Äther.	
4 h 21': tiefste Narkose.	4 h 21': tiefste Narkose.
4 h 30': beide Tiere an die Luft gebracht.	
4 h 32': tiefe Narkose, cornealer Reflex sehr schwach, Ohrreflex stark.	4 h 32': setzt sich auf.
4 h 45': Zustand unverändert.	4 h 35': vollkommen munter.
5 h: beginnt zu erwachen, behält nicht mehr die Rückenlage.	

Sämtliche Versuche führten also zu dem eindeutigen Ergebnis, dass jene geheimnisvolle Verstärkung der Wirkung eines Giftes durch ein zweites darauf beruht, dass das verstärkende Gift die Fähigkeit besitzt, die Verteilung des anderen im Organismus derart zu verändern, dass jetzt mehr davon in die Zellen eindringen kann, als sonst seiner Menge entsprechend eingedrungen wäre. Hat die verstärkende Substanz diese Änderung einmal vollbracht, so kann sie selbst austreten, ohne dass die einmal verstärkte Wirkung ihres Synergisten abnehmen würde.

Dieser Mechanismus des potenzierten Synergismus liess sich bisher für die Kombinationen Mg-Urethan, Mg-Chloralhydrat, Äther-Chloralhydrat und Äther-Morphin (s. nächste Mitteilung) feststellen, und so scheint es die Regel zu sein.

Wenn wir uns nun darüber Gedanken machen, was die nähere Ursache der veränderten Giftverteilung ist, so stehen wir mehreren Möglichkeiten gegenüber. Es könnte zunächst daran gedacht werden, dass der Teilungskoeffizient eines Narkotikums durch ein anderes im Organismus geändert wird, wie sich die Sache zuerst Fühner vorgestellt hat. Es könnte auch angenommen werden, dass die Permeabilität der Zellen — diese unbekannte, aber sicher variable Grösse — eine Veränderung erfährt. Eine dritte Möglichkeit wäre, dass jenes Gift, welches die Potenzierung zustande bringt, einen Teil nicht giftempfindlicher Elemente teilweise besetzt und dadurch dem anderen Gifte ermöglicht, in grösserer Menge in die giftempfindlichen Zellen einzudringen, wissen wir doch, dass selbst das Depotfett mit

den Hirnzellen in Konkurrenz tritt und einen Teil des Narkotikums vom Hirn abzulenken vermag¹⁾.

Mag es aber sein wie immer, das eine glauben wir aus unseren Versuchen mit grösster Wahrscheinlichkeit schliessen zu dürfen, dass das Wesen des potenzierten Synergismus in einer geänderten Giftverteilung liegt.

Zusammenfassung.

1. Um über das Wesen potenziert synergetischer Arzneiwirkungen Aufschluss zu gewinnen, wurde geprüft, ob eine durch zwei in unterschiedlicher Dosis verabreichten Narkotika erzielte Narkose auch dann fortbesteht, wenn wir das eine Narkotikum ausschalten.

Nachdem ein potenziert Synergismus zwischen MgSO_4 und Urethan nachgewiesen wurde, konnte gezeigt werden, dass eine Mg-Urethannarkose auch dann unverändert fortbesteht, wenn wir die Mg-Wirkung durch CaCl_2 ausschalten, also nur mehr eine so geringe Urethandosis zur Wirkung gelangt, welche, allein verabreicht, niemals eine Narkose herbeiführen kann.

Aus diesem Ergebnis wurde der Schluss gezogen, dass die potenzierende Wirkung des Mg darauf beruht, dass sie die Verteilung des Urethans im Organismus derart ändert, dass mehr Urethan in die giftempfindlichen Elemente gelangt als in der Norm.

2. Diese Schlussfolgerung fand ihre Bestätigung in der Tatsache, dass die mit Mg + Urethan narkotisierten Tiere durch CaCl_2 sofort erweckt werden, falls das Mg zu einer Zeit verabreicht wird, in der das Urethan seinen Platz im Organismus bereits eingenommen hat.

3. Um zu sehen, ob nach Ausschaltung der Mg-Wirkung in der Tat sein Synergist nur mehr allein zur Wirkung gelangt, wurde statt Urethan Chloralhydrat in unwirksamer Menge verabreicht, da die Chloralnarkose durch den sogenannten „Ohrreflex“ sich von allen anderen Narkosen unterscheidet.

Nachdem ein potenziert Synergismus auch zwischen Mg und Chloralhydrat nachgewiesen werden konnte, stellte sich heraus, dass die Kombination Mg-Chloralhydrat zur Prüfung dieser Frage nicht

1) G. Mansfeld, Inanition und Narkose. Arch. internat. de Pharmac. et Therapie t. 15. (Festschrift für C. Binz.)

besonders geeignet ist, nachdem grössere Mengen CaCl_2 das Charakteristikum der Chloralnarkose merkwürdigerweise hemmen.

Die Frage konnte jedoch mit der Kombination Äther-Chloralhydrat in dem Sinne definitiv gelöst werden, dass die nach Abdunstung des Äthers bestehende Narkose in der Tat als reine Chloralnarkose angesprochen werden muss, gekennzeichnet durch jenes Charakteristikum, welches die Wirkung des Chlorals von allen anderen Narkosen deutlich unterscheiden lässt.