VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Über die Wirkung der Hypnotika (Neuronal) bei normalen und bei psychisch erregten Zuständen.

Von

P. Gensler.

Die Veranlassung zu dieser Arbeit gab die allen Ärzten und besonders den Psychiatern bekannte Tatsache, daß die Schlafmittel bei Aufregungszuständen von den Patienten in weit größeren Mengen als normalerweise vertragen werden.

Das angestrebte Ziel war, nach den Ursachen dieser Erscheinung zu forschen. Selbstverständlich konnte das Problem nicht auf einmal gelöst werden, aber ich versuchte wenigstens es an einem Punkte anzufassen, und zwar dort, wo es der objektiven Beurteilung am meisten zugänglich war. Ich bemühte mich daher, die quantitativen Verhältnisse zwischen Schlafmittel und Gehirns substanz sowohl im Normalen wie bei Aufregungszuständen festzustellen. Es sollte damit der Versuch gemacht werden, klarzulegen, ob die erwähnte Abschwächung der Wirkung der Hypnotika vielleicht in einer Veränderung der Zellmembran etwa im Sinne einer Herabsetzung der Durchlässigkeit derselben und eines daraus resultierenden Widerstandes gegen das Mittel zu suchen sei, oder im funktionellen Zustand des Zellprotoplasmas selber liege. Man könnte sich für den letzteren Fall ja vorstellen, daß die Zelle bei Aufregungen in einem Zustande erhöhter Funktion sich befinde und deshalb das Narkotikum in den üblichen Mengen seine spezifische Wirkung nicht entfalten könne, etwa wie bei dem antagonistischen Verhalten Kurare: Physostigmin.

Als Versuchssubstanz wurde das Neuronal ($\text{CBr}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CONH}_2$ = Bromdiäthylacetamid) gewählt, das mir von der Firma Kalle & Co.

in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt wurde. Ich bin auf diese Substanz verfallen, weil sie erstens als Schlafmittel sich gut eingeführt hat, zweitens wie die meisten Hypnotika die Eigenschaft besitzt, bei psychischen Erregungszuständen wenig zu wirken und drittens sich durch einen hohen Bromgehalt (41,48%) auszeichnet. Letzteres schien mir deshalb von Bedeutung, weil ich an Hand des Bromgehaltes der Organe, speziell des Gehirns, die dorthin gelangte Menge an Neuronal bestimmen wollte. Es ist dies die einzig zuverlässige Methode, um quantitativen Aufschluß über die Verteilung eines Schlafmittels zu erhalten, weil normalerweise das Gehirn gar kein Brom enthält, das Neuronal sein Brom sehr schwer abspaltet und das vom Brom abgelöste Molekül keine narkotische Wirkung mehr besitzt.

Außerdem konnte gleichzeitig damit ein Beitrag zu der noch relativ wenig bekannten Pharmakologie des Neuronal erbracht werden. Angaben über das Verhalten desselben finden sich bei D. Eeckhout¹⁾, Krieger und v. d. Velden²⁾. Experimentelles über Bromural, Neuronal und Adalin ist zu finden bei S. Takeda³⁾, J. Kwan⁴⁾.

Von besonderem Interesse für meine Fragestellung sind die beiden letzteren Arbeiten.

Takeda untersuchte speziell das Bromural, Kwan die Beziehungen von Bromural, Adalin und Neuronal zueinander. Sie konstatierten folgendes: Die Intensität der Wirkung geht proportional dem Gehalte des Gehirns an unverändertem Bromural (Adalin und Neuronal). Eine Konzentration von 0,0083% Bromural genügt zur Narkose, von 0,0223% zum Tode. Die Zerstörung findet im Gehirn nur in kleinem Maße statt, mehr dagegen in der Leber und in den Muskeln. Das gleiche gilt für das Neuronal und das Adalin. Das Neuronal ist das wirkungsvollste, es erreicht die Hirnsubstanz am schnellsten und verweilt dort am längsten. Der Eintritt des Schlafes ist an eine gewisse Menge gebunden. Die molekulare Giftigkeit des Bromurals und Adalins sind ziemlich gleich, die des Neuronal ist schwächer. Die Verteilung ist bei allen dreien die gleiche, das Gehirn enthält am meisten unzersetzte, die Leber am meisten zersetzte Substanz. Diese Versuche wurden an normalen Kaninchen ausgeführt. Dabei ist allerdings zu bemerken, daß die Autoren zur quantitativen Brombestimmung sich einer kolorimetrischen Methode bedienten, die

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 338, 1907.

2) Deutsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 6.

3) Archives internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie XXI, S. 203, 1911.

4) Ebenda XXII, S. 331, 1912.

mir nicht ganz einwandfrei vom chemischen Standpunkt aus erscheint. Trotzdem scheinen die erhaltenen Resultate ziemlich gleichmäßig.

Zu meinen Experimenten wurden nur Hunde verwendet. Kaninchen erschienen mir psychisch als viel zu indifferent für derartige Untersuchungen. Ferner sollten auch die Resorptionsbedingungen unter sich bei den einzelnen Tieren möglichst gleich und ähnlich denen beim Menschen sein. Ich verabreichte deshalb das Neuronal stets als Gummiemulsion in gleicher Konzentration und immer bei nüchternem Magen mit der Schlundsonde. Die Versuche werden zeigen, daß damit eine sehr gleichmäßige Resorptionsgeschwindigkeit erzielt wird.

Von den elf Hunden waren die mit A, E, G, J bezeichneten als Kontrollhunde bestimmt, um die quantitativen Verhältnisse im Gehirn und die Verteilung im Organismus im normalen Zustande klarzulegen. Bei den übrigen Tieren wurden pathologische Verhältnisse herbeigeführt, und zwar bei B, C, D, F, K und L durch Injektion eines Aufregungsmittels und bei H durch äußere Kunstgriffe und direkte psychische Beeinflussung.

Als Aufregungsmittel diente in fünf Fällen das Monomethyl des ac-Tetrahydro- β -Naphthylamin, in einem Falle die Base dieses Körpers. Über Chemie und Pharmakologie dieser Substanzen findet sich das Nähere bei Cloetta und Waser¹⁾. Diese Substanzen wurden in Mengen von 0,06—0,1 g subkutan injiziert.

Es wurde ferner streng darauf geachtet, daß bei jedem Tiere zwischen dem letzten Vorversuch und dem definitiven quantitativen Versuch ein Zeitraum von mindestens vier bis fünf Tagen lag. Hält man sich nicht an diese Regel, so kann es vorkommen, daß noch kleine Brommengen im Körper vorhanden sind, die sich unter Umständen auch ins Gehirn verirren können und die quantitative Neuronalanalyse daselbst illusorisch machen. Um genaue Vergleichswerte zu erhalten, wurden alle Tiere, deren Organe analysiert werden sollten, 2 Stunden nach der Eingabe des Neuronalen getötet.

Zur Entnahme der Organe wurde in folgender Weise vorgegangen: Dem aufgebundenen Tiere werden links die Jugularis und die Carotis freigelegt, in die Vene wird eine Kanüle eingeführt, um die Spülflüssigkeit (isotonische und durch Gelatine isovisköse Ringerlösung) einlaufen zu lassen. Aus der Carotis wird zuerst das zur Analyse notwendige Blut (2×100 ccm) aufgefangen. Sobald dann

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. Bd. 73, S. 398.

die Hauptmenge des Blutes ausgelaufen ist, das Herz aber noch gut schlägt, läßt man langsam die Spülflüssigkeit einlaufen, bis das Herz nicht mehr arbeitet. Es findet so eine Ausspülung der Organe in streng physiologischer Weise ohne Quellungerscheinungen statt. Die Menge der verwendeten Flüssigkeit wurde immer der Größe des Tieres angemessen, erreichte aber auch beim größten Hunde nicht mehr als 2 Liter, so daß man kaum Gefahr lief, etwa Neuronal künstlich auszuschwemmen. Die Temperatur der Spülflüssigkeit betrug 37—38° C. Es gelang auf diese Art jedesmal, praktisch blutleere Gehirne zu erhalten. Darauf wurden dem Tiere das Gehirn, ein abgewogenes Stück Leber und der Magen- und Duodenalinhalt entnommen und mit der Blutportion quantitativ auf Neuronal analysiert.

Zur Feststellung des Gehaltes der Hirnsubstanz und der anderen Organe an Neuronal wurde, wie bereits erwähnt, das darin enthaltene Brom bestimmt.

Die Voruntersuchungen für die chemische Methodik dauerten ziemlich lange, weil einerseits das Material schwierig zu verarbeiten, andererseits an die Genauigkeit große Anforderungen zu stellen waren. Ich habe es zuerst mit der durch v. Wyss¹⁾ ausgearbeiteten Methodik versucht. Diese besteht darin, daß das anorganische Brom aus den Organen extrahiert und dann das farblose Filtrat mit konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumbichromat in einem Kolben leicht erwärmt wird, um das Brom zu vertreiben. Dieses leitet man in einem kräftigen Luftstrom durch eine Serie von Standgläsern, in welchen sich eine Jodkalilösung in verschiedenen Konzentrationen befindet. Das entweichende Jod wird mit Natriumthiosulfat titriert und daraus das Brom berechnet.

Diese Methode hat sich aber für die Bestimmung von organisch gebundenem Brom nicht bewährt. Die Werte fielen immer um 20 bis 25% zu niedrig aus. Sehr genaue Ergebnisse erhielt ich dagegen nach folgendem Verfahren: Das entblutete Gehirn wird gleich in der Nickelschale zerstückelt und gut mit etwas Ätzkali in Substanz vermischt, darauf getrocknet und vorsichtig verbrannt. Sodann zieht man die Kohle mit etwas heißem Wasser aus, dampft, ohne zu filtrieren, ein und verascht. Nun wird die Asche in heißem Wasser aufgenommen und filtriert. Das Filtrat muß ganz klar und farblos sein, anderenfalls soll es nochmals verdampft und eventuell unter Zusatz von Salpeter verascht werden. Die farblose Lösung, die nun das organisierte

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 55, S. 263.

eingeführte Brom als Bromkalium enthält, wird am besten unter Erwärmen mit Salz- oder Schwefelsäure neutralisiert oder leicht angesäuert, sodann mit Chlorwasser titriert. Das Chlorwasser verdrängt das Brom aus seiner anorganischen Verbindung, was eine Gelbfärbung der Lösung bedingt, und zwar so lange, als noch Brom enthalten ist. Näheres über diese Methode findet sich bei Treadwell¹⁾. Es empfiehlt sich, das Filtrat möglichst einzuengen. Dadurch wird der Farbumschlag deutlicher. Das Chlorwasser muß natürlich farblos und stark verdünnt sein.

Das Blut und die Leber wurden ganz gleich behandelt wie das Gehirn. Der Mageninhalt wurde mit etwas Kalilauge alkalisch gemacht und eingedampft, dann in der Nickelschale mit etwas Ätzkali und Substanz verascht. Die ganze Prozedur muß sehr vorsichtig ausgeführt werden, vor allem muß man jedes Glühen vermeiden. Die Schalen wurden nie der direkten Flamme ausgesetzt, sondern immer über dem Asbestring erhitzt; besonders beim Blut und bei großen Gehirnen mußte öfters drei- bis viermal eingedampft und verascht werden, bis das Filtrat farblos war. Bei Beobachtung aller Vorsichtsmaßregeln beeinträchtigt dies die Analyse in keiner Weise, erfordert aber viel Zeit.

Die nach diesen Verfahren ausgeführten Kontrollanalysen ergaben sehr befriedigende quantitative Resultate. Von dem den Organen zugesetzten Neuronal wurden 99,7, 100 und 100,5% wiedergefunden.

Versuche.

1. Versuch. Hund A. 9. I. 14. 7,1 kg Gewicht.

Da zuerst die schlafmachende Dosis ausprobiert werden mußte, erhielt der Hund in den nüchternen Magen 9,38 Uhr a. m. 3 g Neuronal = 0,42 g pro Kilogramm Gewicht.

Puls vor der Darreichung 120 Schläge, Atmung 20. Schon nach etwa 5 Minuten wird das Tier etwas unruhig, bald darauf stellen sich Koordinationstörungen ein und der Gang wird stark schwankend. Nach 10 Minuten legt sich das Tier nieder und verfällt bald in festen Schlaf.

9,55 Uhr a. m. ist es fest eingeschlafen.

Puls 180, Atmung 26; auf Kneifen und Stechen erfolgt keine Reaktion mehr. Der Kornealreflex ist erloschen und der Pupillarreflex träge.

10,05 Uhr Atmung 26; Puls 180

10,20 Uhr Atmung 40; Puls 180

10,30 Uhr Atmung 25; Puls 180

} fester Schlaf.

10,55 Uhr, also nach einer Stunde Schlaf, Atmung 30, Puls 170; zu den übrigen Erscheinungen gesellt sich ein heftiges Zittern und Zucken

¹⁾ Lehrbuch der Analyt. Chemie.

des ganzen Körpers, besonders der Extremitäten, wohl ein Intoxikations-symptom. Dieser Zustand dauerte 60 Stunden an. Mit der Zeit ging der Puls auf etwa 90 Schläge herunter, die Atmung bewegte sich immer um 30 herum, die Sensibilitätsstörung blieb unverändert, ebenso das Zittern. Nach 62 Stunden erwachte das Tier, es dauerte aber noch einen ganzen Tag, bis es sich einigermaßen erholt hatte.

2. Versuch. Hund A. 15. I. 14. 6,2 kg Gewicht.

Gestützt auf das Resultat des ersten Versuches, ging ich mit der Dosis auf 0,1 g pro Kilogramm Gewicht hinunter. 9,30 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht nüchtern mit der Sonde, total also 0,62 g Neuronal.

Nach 5 Minuten schwankender Gang, bald darauf legt sich das Tier nieder und ist

9,40 Uhr eingeschlafen. Puls 160; Atmung 24.

Stechen und Kneifen sind erfolglos, Kornealreflex erloschen. Das vorhin beschriebene Zittern stellt sich auch bald wieder ein, ist jedoch nicht so heftig.

10,00 Uhr Puls 145; Atmung 20.

10,20 Uhr Puls 145; Atmung 22.

10,40 Uhr Puls 150; Atmung 25.

11,10 Uhr Puls 150; Atmung 24.

11,40 Uhr Puls 150; Atmung 18.

Der Schlaf ist unverändert, auch das Zittern hält noch an.

2,00 Uhr p. m. erwacht das Tier, bleibt aber noch liegen, es zittert noch etwas. Puls 150; Atmung 25.

3,30 Uhr. Der Hund kann schon ganz gut gehen, schwankt nur sehr wenig und erscheint ganz munter.

3. Versuch. Hund A. 20. I. 14. 6,4 kg Gewicht.

8,52 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total also 0,64 g. Es stellt sich wieder nach etwa 5 Minuten das Schwanken mit den Koordinationsstörungen ein.

9,00 Uhr schläft das Tier ein.

9,20 Uhr Puls 120; Atmung 12.

9,40 Uhr Puls 80; Atmung 12.

10,30 Uhr Puls 90; Atmung 13.

Das Zittern hat sich auch wieder eingestellt.

11,20 Uhr Puls 84; Atmung 12.

11,40 Uhr Puls 84; Atmung 12.

Dieser ruhige Schlaf dauert bis

2,00 Uhr p. m., dann erwacht das Tier und läuft nach einiger Zeit ganz munter und ziemlich sicher umher.

Da die beiden letzten Versuche mit je 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht eine ziemlich übereinstimmende und regelmäßige Wirkung gezeigt haben, wurde zum letzten und definitiven Versuche mit diesem Tier geschritten.

4. Versuch. Hund A. 26. I. 14. 6,5 kg Gewicht.

8,40 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total = 0,65 g. Die Wirkung zeigt sich nach der gewöhnlichen Zeit und in der üblichen Form, doch ist das Tier etwas unruhig.

9,00 Uhr schläft es ein.

10,40 Uhr, also 2 Stunden nach Darreichung des Mittels, wird der Hund nach der schon beschriebenen Methode getötet. Ausnahmsweise wurde hier noch schnell eine Messung des Blutdruckes vorgenommen, die einen Druck von 150 mg Hg ergab, somit eine völlig normale Zahl.

Die quantitative Analyse der Organe ergab:

Gewicht des Gehirns 65 g, Bromgehalt 5,5 mg. Auf 100 g 8,4 mg.

In Prozent des eingeführten Neuronal 2%. Auf 100 g 3%.

In 100 cem Blut gefunden 32 mg Brom. Auf 500 cem Blut berechnet 160 mg¹⁾.

In Prozent des eingeführten Neuronal 60%.

Als unresorbiert in Magen und Darm gefunden 45 mg Brom.

In Prozent des eingeführten Neuronal 16,5%.

1. Versuch. Hund B. 9. I. 14. 15,2 kg Gewicht.

2,43 Uhr p. m. erhält das Tier 0,25 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total also 3,8 g. Puls war 104; Atmung 18.

Es stellt sich auch hier nach 5—6 Minuten das Schwanken als Folge der Koordinationsstörungen ein.

2,56 Uhr tritt leichter Schlaf ein, doch ist das Tier noch zu wecken.

3,11 Uhr fester Schlaf. Atmung 22; Puls 160. Kornealreflex noch nicht ganz erloschen, Sensibilität sehr stark herabgesetzt, Sehnenreflexe erhöht. Auf heftige Reize reagiert das Tier aber noch.

3,23 Uhr Atmung 20; Puls 160; Kornealreflex erloschen, sonstiger Zustand unverändert.

4,11 Uhr Atmung 16; Puls 144.

5,11 Uhr Atmung 15; Puls 140.

Das Zittern des Körpers hat sich auch hier eingestellt, doch nicht in so hohem Maße wie bei Tier A.

Dieser tiefe Schlaf dauerte 18 Stunden, 5—6 Stunden nach dem Erwachen hatte sich der Hund gut erholt und lief munter umher.

2. Versuch. Hund B. 11. I. 14. 14 kg Gewicht.

Auch 0,25 g pro Kilogramm Gewicht war zu stark wirkend gewesen, deshalb erhielt der Hund, wie Hund A,

9,00 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total also 1,4 g.

1) Die Blutmenge der Tiere wurde dadurch berechnet, daß man das Gewicht des Tieres durch 13 dividierte. Diese Art der Berechnung bringt es selbstverständlich mit sich, daß die Summe der Prozente bald höher bald niedriger als 100 ausfällt.

Das Tier legt sich gleich nieder und ist

9,10 Uhr fest eingeschlafen.

9,15 Uhr Atmung 26; Puls 120; Sensibilität stark herabgesetzt, Kornealreflex sehr träge.

9,25 Uhr a. m. Puls 108; Atmung 30.

9,40 Uhr a. m. Puls 84; Atmung 20.

9,55 Uhr a. m. Puls 84; Atmung 20.

10,10 Uhr a. m. Puls 82; Atmung 17.

10,40 Uhr a. m. Puls 70; Atmung 13.

11,10 Uhr a. m. Puls 70; Atmung 12.

Stets noch fester Schlaf. Tier erwacht bei starkem Kneifen, schläft aber gleich wieder ein.

11,40 Uhr Puls 100; Atmung 15.

1,30 Uhr p. m. erwacht das Tier und verbringt die nächste Zeit in leichtem Halbschlaf.

2,30 Uhr kann es etwas schwankend gehen.

3,30 Uhr läuft es ganz gut, erscheint aber noch ziemlich träge.

3. Versuch. Hund B. 19. I. 14. 14,85 kg Gewicht.

8,56 Uhr a. m. wieder 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total also 1,485 g Neuronal. Das Tier legt sich wieder gleich hin und schläft nach 8 Minuten ein.

9,10 Uhr Puls 92; Atmung 15; reagiert nicht mehr auf Anrufen, wohl aber noch auf heftiges Anfassen. Kornealreflex vorhanden.

9,30 Uhr Puls 88; Atmung 15

10,20 Uhr Puls 84; Atmung 14

11,10 Uhr Puls 80; Atmung 12

} stets tiefer Schlaf.

2,00 Uhr p. m. erwacht das Tier und ist bald wieder ganz munter.

Nachdem ich so ein klares Bild von der Normalwirkung der betreffenden Neuronal dosis gewonnen hatte, wurde nun ein Versuch mit derselben Dosis bei einem Aufregungszustande an demselben Hunde durchgeführt.

4. Versuch. Hund. B. 22. I. 14. Gewicht 14,4 kg.

9,05 Uhr a. m. erhielt das Tier eine subkutane Injektion von 0,1 g des Monomethylderivats des ac- β -T. 4 Minuten nach der Injektion setzt die Wirkung ein. Das Tier wird immer unruhiger, schnüffelt herum und winzelt, bellt auch zuweilen ganz unmotiviert, was alles deutlich auf Halluzinationen hinweist. Die Pupillen sind maximal erweitert, Atmung und Herzaktion außerordentlich beschleunigt.

9,15 Uhr. Bei voller Ausbildung des Aufregungszustandes erhält das Tier die übliche Neuronal dosis, 0,1 g pro Kilogramm Gewicht, total also 1,44 g.

9,25 Uhr. Die Aufregung dauert in unverminderter Stärke an, trotzdem das Tier sonst nach dieser Zeit schon schlief.

9,35 Uhr. Zustand ist unverändert. Es ist wegen der steten motorischen Unruhe nicht möglich, Puls und Atmung zu zählen.

9,45 Uhr. Zustand unverändert.

10,00 Uhr. Die Aufregung dauert, von einigen ruhigeren Intervallen unterbrochen, immer noch an. Jetzt kann man aber deutlich die Koordinationsstörungen konstatieren, besonders an den hinteren Extremitäten. Diese Bewegungshemmung steigert sichtlich die psychische Aufregung des Tieres.

10,45 Uhr. Bewegungsstörung wird deutlicher.

11,00 Uhr. Das Tier wälzt sich winselnd auf dem Boden herum es ist nicht fähig, sich aufzurichten.

11,30 Uhr das nämliche Bild.

3 Uhr p. m. Das Tier ist etwas ruhiger geworden, doch sind die Pupillen noch stark erweitert, die Ataxie dauert an.

4 Uhr. Zustand unverändert.

5 Uhr hat endlich die Unruhe bedeutend nachgelassen, ebenso die Bewegungsstörungen. Die Pupillen sind jedoch noch erweitert.

6 Uhr. Das Tier ist ziemlich ruhig und kann, noch etwas schwan-kend, gehen.

Jedenfalls hatte dieser Versuch im Vergleich zu denen am normalen Tiere mit aller Deutlichkeit ergeben, daß der künstlich verursachte Aufregungszustand die hypnotische Wirkung der sonst genügenden Neuronalosis fast völlig aufhob, wie dies auch beim Menschen der Fall zu sein pflegt. Es fragt sich nun, wie in quantitativer Hinsicht die Mengen des Narkotikums im Gehirn bei beiden Zuständen sich verhalten. Daß wegen des Aufregungszustandes gar kein Neuronal ins Gehirn eindringe, ist wenig wahrscheinlich. Die deutliche Bewegungsstörung, welche ich bei dem Tier beobachtete, weist unbedingt auf eine narkotische Einwirkung auf die Bewegungszentren hin, was natürlich nur durch ein Eindringen des Narkotikums in die Gehirnssubstanz bewirkt werden kann. Auf Grund aller der vorausgehenden Beobachtungen an diesem Tiere wurde nun der analytische Versuch ausgeführt.

5. Versuch. Hund B. 31. I. 14. Gewicht 13,6 kg.

8,40 Uhr a. m. subkutane Injektion von 0,1 g des Monomethyl-derivats des β -T. Die Aufregung setzt wieder bald ein und bietet das nämliche Bild wie beim vorhergehenden Versuch.

8,56 Uhr. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total also 1,36 g.

9,16 Uhr. Die Aufregung dauert unverändert an, es stellen sich auch diesmal wieder die Koordinationsstörungen ein. Eine schlafmachende Wirkung des Neuronalen bleibt wieder vollständig aus.

11,00 Uhr wird das Tier getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund B ergab: Gewicht des Gehirns 89 g; Analyse verunglückt.

In 100 cem Blut gefunden 43 mg Brom; auf 1050 cem berechnet 455 mg. In Prozenten des eingeführten Neuronalen 75 %.

In der Leber 83 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuro-nals 15 $\frac{0}{10}$.

In Magen und Darm 58 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronals 10 $\frac{0}{10}$.

1. Versuch. Hund C. 13. I. 14. Gewicht 20,4 kg.

Puls 84; Atmung 25.

8,56 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total 2,04 g.

5—6 Minuten nachher leichte Unruhe, schwankender Gang; nach 8 Minuten legt sich das Tier hin und ist nicht mehr imstande, sich aufzurichten, es kämpft aber ganz intensiv und zuerst mit Erfolg gegen den Schlaf. Puls 84—92; Atmung 24.

11,00 Uhr schläft es aber schließlich doch ein, reagiert aber doch noch auf Anrufen und Stechen. Dieser leichte Schlaf dauert noch um 3,00 Uhr p. m. an; Puls 100; Atmung 15.

7,00 Uhr ist das Tier ganz munter.

Dieses abweichende Ergebnis rührt daher, daß es sich um ein sehr mißtrauisches, frisch angekommenes Tier handelte. Wie der folgende Versuch beweist, reagiert auch dieses Tier in normaler Weise, nachdem es sich etwas an die Umgebung gewöhnt hat.

2. Versuch. Hund C. 21. I. 14. Gewicht 21,1 kg.

9,05 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total also 2,11 g.

9,20 Uhr ist das Tier eingeschlafen, reagiert aber noch auf Anrufen.

9,30 Uhr. Puls 76; Atmung 16; leichter Schlaf.

10,00 Uhr. » 70; » 16; » »

10,30 Uhr leichter Schlaf.

12,00 Uhr » »

2,00 Uhr p. m. ist das Tier wieder wach.

2,30 Uhr kann es ziemlich gut gehen, ist aber anscheinend noch schläfrig, legt sich hin und schläft bald wieder fest ein.

3,30 Uhr. Puls 60; Atmung 12;

5,30 Uhr ist das Tier wieder munter.

3. Versuch. 23. I. 14. Gewicht 20,8 kg.

8,52 Uhr a. m. subkutane Injektion von 0,1 g der Base des ac-Tetrahydro- β -Naphthylamin. Nach etwa $\frac{1}{4}$ Stunde stellen sich die Zeichen einer leichten Erregung ein. Die Pupille erweitert sich und die Atmung wird beschleunigt, da jedoch die Dosis nicht zu genügen scheint, erhält des Tier

9,22 Uhr eine weitere Injektion, diesmal 0,025 g der Base.

9,45 Uhr. Die Aufregung ist bedeutend heftiger, die Pupille stark erweitert.

10,00 Uhr. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total 2,1 g. Der Erregungszustand steigert sich zusehends und bietet im wesentlichen das gleiche Bild wie beim entsprechenden Versuch mit Hund B.

10,20 Uhr. } Heftige Aufregung, es ist nicht möglich, Atmung und
Pulse zu zählen. Die Pupille ist maximal erweitert.
11,00 Uhr. } Die Erregung steigert sich zusehends, dazu kommt die
Bewegungsstörung, durch welche das Tier noch mehr
gereizt wird.

12,00 Uhr. Heulend wälzt sich das Tier im Käfig herum, so daß man genötigt ist, es durch Chloralhydrat zu beruhigen. Die durch das letztere Mittel schließlich erzeugte tiefe Narkose dauert den ganzen Nachmittag an, doch tritt leider abends 9 Uhr Exitus ein.

Die quantitative Analyse an Hund C ergab:

Gewicht des Gehirns 80 g; Bromgehalt 9 mg; auf 100 g ber. 11 mg.
In Prozenten des eingeführten Neuronal 0,96 %; auf 100 g ber. 1,2 %.

Das Blut und die übrigen Organe konnten begreiflicherweise nicht analysiert werden.

1. Versuch. Hund D. 29. I. 14. Gewicht 9,3 kg.

8,40 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total 0,93 g.
Wie gewöhnlich stellt sich nach einigen Minuten das Schwanken ein, begleitet von deutlichem Schlafbedürfnis.

9,15 Uhr schläft das Tier fest; Atmung 18; Puls 100.

9,30 Uhr Atmung 16; Puls 100; leichter Schlaf.

10,00 Uhr leichter Schlaf.

10,30 Uhr ist das Tier wieder wach und ganz munter. Von der Bewegungsstörung ist kaum mehr etwas zu bemerken.

Da die gewöhnliche Dosis von 0,1 g pro Kilogramm bei diesem anscheinend recht intelligenten und wachsamem Tiere nicht genügt, erhielt es beim

2. Versuch, 4. II, 14

8,55 Uhr a. m. 0,15 g Neuronal pro Kilogramm, total bei einem Gewicht von 9,7 kg 1,45 g. Das Tier wehrt sich wieder eine Zeitlang, legt sich dann aber nieder und ist

9,25 Uhr fest eingeschlafen. Es reagiert bald nicht mehr auf Anrufen und Anfassen. Nach einiger Zeit jedoch stellt sich wieder das Zittern der Extremitäten ein, wie bei den hohen Dosen der anderen Tiere.

12,00 Uhr noch fester Schlaf.

3,00 Uhr p. m erwacht es und ist nach 1 Stunde ganz munter.

3. Versuch. 13. II. 14. Gewicht 9 kg.

Der Verlauf des vorhergehenden Versuches genügt zur Feststellung der Schlafdauer und Intensität, und so folgte der definitive Versuch mit dem Aufregungsmittel.

3,15 Uhr p. m. 4 cem (0,08 g) des Monomethyls des β -T. subkutan. Die Aufregung setzt bald ein und bietet genau dasselbe Bild wie bei den anderen Tieren, ist jedoch nicht so heftig.

3,30 Uhr 0,15 g Neuronal pro Kilogramm, total also 1,35 g. Abgesehen von der Bewegungshemmung kommt keine andere Wirkung des

Neuronals zur Geltung, und so kann das Tier, wie gewohnt nach 2 Stunden durch Entbluten getötet werden.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund D ergab:

Gewicht des Gehirns 68 g; Bromgehalt 8,12 mg; auf 100 g berechnet 11,9 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 1,4⁰/₀; auf 100 g berechnet 2,05⁰/₀.

In 100 cem Blut gefunden 66 mg Brom; auf 700 cem Blut berechnet 470 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 77⁰/₀.

In der Leber 57 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronals 10⁰/₀.

In Magen und Darm 90 mg; in Prozenten des eingeführten Neuronals 15⁰/₀.

Diese erste beim erregten Tier einwandfrei durchgeführte quantitative Analyse zeigt uns, daß die Nichtwirkung des Neuronals keinesfalls herrühren kann von einem Fehlen des Narkotikums im Gehirn. Die gefundene Menge ist sogar etwas größer als die beim normalen Zustand angetroffene.

1. Versuch. Hund E. 30. I. 14. Gewicht 7,8 kg.

8,40 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total 0,78 g. Die Koordinationsstörungen setzen schon nach 4 Minuten ein. Nach kurzem Kampfe legt sich das Tier hin und ist um

9,00 Uhr fest eingeschlafen.

9,20 Uhr tiefer Schlaf; Puls 80; Atmung 12. Dieser feste und regelmäßige Schlaf dauert bis 4,00 Uhr p. m.

Dieser Hund reagierte so prompt auf das Mittel, daß man nach Ablauf der bestimmten Frist zum definitiven Versuche schritt. Das Tier war als Kontrolltier bestimmt.

2. Versuch. 4. II. 14. Gewicht 8 kg.

4,00 Uhr p. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total 0,8 g.

4,15 Uhr schläft das Tier ein und liegt die nächsten 2 Stunden in tiefem Schläfe.

6,00 Uhr durch Entbluten getötet.

Die Analyse der Organe von Hund E ergab:

Gewicht des Gehirns 71 g; Bromgehalt 6,3 mg; auf 100 g berechnet 9 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 1,87⁰/₀; auf 100 g berechnet 2,6⁰/₀.

In 100 cem Blut 40 mg Brom; auf 600 cem Blut berechnet 240 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 76⁰/₀.

In der Leber 35 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronal 12 $\frac{1}{2}$ %.
In Magen und Darm nur Spuren.

Die analytischen Ergebnisse stimmen somit ziemlich gut mit denen der anderen Normalversuche bei einer Dosis von 0,1 g pro Kilogramm überein. Es wurde daher von einer weiteren Untersuchung bei dieser Dosis abgesehen.

1. Versuch. Hund F. 30. I. 14. Gewicht 9,9 kg.

8,48 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm;

9,00 Uhr schläft das Tier schon fest. Dieser ruhige und tiefe Schlaf dauert bis nachmittags gegen

5,00 Uhr. Dann wird das Tier aber bald munter und läuft ganz gut herum.

2. Versuch. 3. II. 14. Gewicht des Hundes 10,1 kg.

9,00 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm.

9,10 Uhr schläft das Tier wieder fest. Der Schlaf dauert an bis 5,00 Uhr p. m., dann erholt sich das Tier sehr rasch.

Diese beiden Versuche decken sich so gut, daß am 10. II. 14 der definitive Versuch vorgenommen werden konnte.

3. Versuch. Gewicht des Tieres 9,7 kg.

8,08 Uhr p. m. subkutane Injektion von 3 ccm (0,06 g) des Monomethyls des ac- β -T. Das Mittel wirkt, wie schon beschrieben, nach kurzer Zeit. Sobald die Aufregung einigermaßen ausgebildet ist, erhält der Hund

3,24 Uhr 0,1 g Neuronal pro Kilogramm. Der Verlauf ist der nämliche wie schon ausgeführt, Halluzinationen, Heulen und Umherwälzen, maximale Pupillenerweiterung, stark beschleunigte Atmung und Herzaktion. Die Aufregung wird auch hier wieder besonders durch die infolge der Neuronalwirkung sich einstellenden Bewegungsstörungen genährt.

5,24 Uhr, also 2 Stunden später, wird das Tier durch Entbluten getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund F ergab:

Gewicht des Gehirns 70 g. Bromgehalt 7 mg; auf 100 g berechnet 10 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 1,75 $\frac{1}{2}$ %; auf 100 g berechnet 2,5 $\frac{1}{2}$ %.

In 100 g ccm Blut 41 mg Brom; auf 750 ccm berechnet 300 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 78 $\frac{1}{2}$ %.

In der Leber 36 mg Bromgehalt; in Prozenten des eingeführten Neuronal 10 $\frac{1}{2}$ %.

In Magen und Darm 30 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronal 8 $\frac{1}{2}$ %.

1. Versuch. Hund G. 7. II. 14. Gewicht 6,4 kg.

8,50 Uhr a. m. erhält das Tier 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht. Es wurde von nun an auf die genaue Beobachtung von Atmung und Puls verzichtet, da sich dabei nichts Bemerkenswerthes ergeben hatte. Das Augenmerk wurde nur auf Eintritt, Dauer und Intensität des Schlafes gerichtet.

9,00 Uhr a. m. schläft das Tier ein.

10,00 Uhr }
12,00 Uhr } tiefer Schlaf.
2,00 Uhr }

4,00 Uhr p. m. erwacht das Tier und hat sich nach einer Stunde ganz gut erholt.

2. Versuch. 11. II. 14. Gewicht 6,2 kg.

8,30 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm.

8,45 Uhr ist das Tier fest eingeschlafen

10,00 Uhr }
12,00 Uhr } fester und ruhiger Schlaf.
2,00 Uhr }

4,00 Uhr p. m. erwacht das Tier und ist bald wieder munter.

3. Versuch. 17. II. 14.

Dieser Hund war zum Kontrollhund bestimmt, und da uns die Wirkung bei einer Dosis von 0,1 g pro Kilogramm geklärt schien und auch die analytischen Daten hierfür bekannt waren, erhielt dieses Tier 0,15 g pro Kilogramm Gewicht. Es wurde dabei der Zweck verfolgt, zu untersuchen, ob unter diesen Umständen auch eine größere Menge des Narkotikums ins Gehirn gelange.

3,30 Uhr p. m. 0,15 g pro Kilogramm Gewicht, total also bei einem Gewichte von 6,25 kg 0,94 g Neuronal.

3,45 Uhr ist das Tier fest eingeschlafen. Der Schlaf dauert an.

5,30 Uhr durch Entblutung getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund G. ergab:

Gewicht des Gehirns 61 g; Bromgehalt 5,8 mg; auf 100 g berechnet 9,5 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 1,48%; auf 100 g berechnet 2,4%.

In 100 ccm Blut gefunden 52 mg Brom; auf 500 ccm berechnet 260 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 70%.

In der Leber 90 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronal 20%.

In Magen und Darm 40 mg Brom; in Prozent des eingeführten Neuronal 9%.

1. Versuch. Hund H. 7. II. 14. Gewicht 6,3 kg.

8,55 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm. Auch dieses Tier wehrt sich zuerst heftig gegen den Schlaf.

9,25 Uhr ist es eingeschlafen.

10 Uhr fester Schlaf, der bis nachmittags

3 Uhr andauert, dann erwacht das Tier.

2. Versuch. 11. II. 14. Gewicht 5,9 kg.

8,28 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm.

8,50 Uhr ist das Tier eingeschlafen. Der tiefe und ruhige Schlaf dauert bis 1 Uhr p. m.

3 Uhr ist das Tier munter.

3. Versuch. 20. II. 14. Gewicht 5,65 kg.

Dieses sonst schon sehr lebhafte und unruhige Tier schien mir geeignet für einen Kontrollversuch bei Aufregung. Bis jetzt waren diese Zustände durch chemische Mittel indirekt herbeigeführt worden. Es wurde deshalb hier versucht, durch direkte psychische Aufregung das Tier vom Neuronalschlaf abzuhalten.

3,30 Uhr p. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total = 0,56 g. Nun wurde das Tier 2 Stunden lang unterhalten und am Schlafen verhindert. Es wurde ihm z. B. zeitweilig eine Katze in einem Käfig vorgeführt und dadurch das Tier ganz bedeutend erregt oder man setzte noch andere Tiere in den Käfig hinein. Durch das Zeigen einer schönen Wurst wurde seine Begierde genährt. Außerdem führte man das Tier in den Laboratorien herum. Tatsächlich gelang es auf diese Weise, daß Tier psychisch so zu erregen, daß der gewohnte Schlaf nicht eintrat, nur die motorischen Störungen stellten sich auch hier ein.

5,30 Uhr wurde es durch Entbluten getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund H ergab:

Gewicht des Gehirns 58 g; Bromgehalt 5,91 mg; auf 100 g berechnet 10,2 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 2,4%; auf 100 g berechnet 4%.

In 100 ccm Blut gefunden 42 mg Brom; auf 450 ccm berechnet 185 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 78%.

In der Leber 40 mg Brom; in Prozenten 15% des eingeführten Neuronal.

Im Magen nur Spuren.

1. Versuch. Hund J. 20. II. 14. 5,2 kg Gewicht.

8,35 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm. Die gewöhnlichen Erscheinungen, wie Schwanken und große Schläfrigkeit, stellen sich bald ein, doch ist das noch ganz junge Tier aufgeregt und die Umgebung ungewohnt.

9,45 Uhr schläft das Tier jedoch ein.

10,45 Uhr erwacht es wieder und bleibt wach.

2. Versuch. 21. II. 14. Gewicht 4,95 kg.

8,35 Uhr a. m. erhält das Tier total 0,50 g Neuronal = 0,1 pro Kilogramm.

9,30 Uhr ist es fest eingeschlafen. Der ruhige Schlaf dauert bis 12 Uhr mittags, dann ist das Tier bald wieder munter.

Da dieser Hund zum Kontrolltier mit der größeren Dosis bestimmt war, wurden diese zwei Vorversuche für genügend erachtet. Es folgte der

3. Versuch. 26. II. 14. Gewicht 4,95 kg.

2,25 Uhr p. m. 0,15 g Neuronal pro Kilogramm, total also 0,75 g.

2,35 Uhr schäft das Tier ein.

4,25 Uhr durch Entbluten getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund J ergab:

Gewicht des Gehirns 70,5 g; Bromgehalt 6,8 mg; auf 100 g berechnet 9,8 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 2,22 %; auf 100 g berechnet 3,1 %.

In 100 ccm Blut gefunden 71 mg Brom; auf 380 ccm berechnet 270 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 80 %.

In der Leber 20 mg Brom; bzw. 15 % des eingeführten Neuronal.

In Magen und Darm nur Spuren.

1. Versuch. Hund K. 25. II. 14. Gewicht 8,95 kg.

8,50 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm. Das Tier legt sich bald darauf nieder und schläft ein.

9,10 Uhr fester Schlaf. Dieser dauert mit kurzen Unterbrechungen bis gegen Mittag, doch ist das Tier dann noch nicht ganz munter.

2 Uhr p. m. ist das Tier vollständig wach und kann gut gehen.

2. Versuch. 2. III. 14. Gewicht 8,2 kg.

11,50 Uhr a. m. subkutane Injektion von 4 ccm (0,04 g) des Monomethyls von β . T. Die Aufregung bildet sich langsam aus.

12,20 Uhr erhält das Tier 0,15 g Neuronal pro Kilogramm, total also 1,23 g, also die größere Dosis als Parallelversuch zu Versuch mit Hund D.

12,30 Uhr noch eine Injektion von 0,04 g Monomethyl. Die Erregung war nicht ganz so heftig wie in den ersten Fällen, bot aber das gleiche Bild, mit Halluzination, maximaler Pupillenerweiterung und besonders rapider Atmung und Herzaktion. Die Bewegungsstörung wurde sehr deutlich, von Schlaf war keine Spur.

2,20 Uhr p. m. durch Entbluten getötet.

Die quantitative Analyse der Organe bei Hund K ergab:

Gewicht des Gehirns 65 g; Bromgehalt 6,95 mg; auf 100 g berechnet 10,7 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 1,36%; auf 100 g berechnet 2,1 %.

In 100 ccm Blut gefunden 57 mg Brom; auf 640 ccm berechnet 370 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 75 %.

In der Leber 80 mg Brom; bzw. 15% des eingeführten Neuronal.

In Magen und Darm 25 mg; bzw. 5% des eingeführten Neuronal.

1. Versuch. Hund L. 28. II. 14. Gewicht 18,2 kg.

8,45 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total 1,82 g.

9 Uhr schläft das Tier fest ein.

12 Uhr fester Schlaf.

3 Uhr p. m. erwacht das Tier und erholt sich sehr rasch.

Dieser Versuch wurde als Kontrolle genügend erachtet.

2. Versuch. 5. III. 14. Gewicht des Tieres 18,5 kg.

2,25 Uhr p. m. 5 ccm (0,1 g) des Monomethyls von β . T. subkutan injiziert. Da die Aufregung nicht stark genug erschien, folgte 2,45 Uhr eine weitere Injektion von 0,06 g des Monomethyls. Jetzt steigerte sich die Erregung sehr schnell, infolgedessen erhielt das Tier

2,55 Uhr 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total bei der Größe des Tieres die beträchtliche Menge von 1,85 g. Der Aufregungszustand bietet das nämliche Bild wie bei den anderen Tieren, zunächst besonders starke Bewegungsstörung mit sehr heftiger Atmung und Herzaktion, und mit maximaler Pupillenerweiterung. Kein Schlaf.

4,55 Uhr durch Entbluten getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund L ergab:

Gewicht des Gehirns 82 g; Bromgehalt 9 mg; auf 100 g berechnet 11 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 1,17%; auf 100 g berechnet 1,42 %.

In 100 ccm Blut 45 mg Brom; auf 1400 ccm berechnet 630 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronal 80 %.

In der Leber 90 mg Brom; bzw. 19% des eingeführten Neuronal.

In Magen und Darm 30 mg; bzw. 3% des eingeführten Neuronal.

Gehen wir die aus vorstehenden Versuchen sich ergebenden Resultate durch, so können wir folgendes feststellen:

Eine Dosis von 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Körpergewicht, auf den nüchternen Magen verabreicht, genügt, um Hunde für 4 bis

7 Stunden in sehr deutliche Hypnose zu versetzen, Atmung und Puls sind dabei nicht wesentlich verändert, ebensowenig der Blutdruck. Die Sensibilität und ein Teil der Reflexe dagegen sind ziemlich herabgesetzt.

Durch größere Dosen, z. B. 0,25 g Neuronal und mehr pro Kilogramm Körpergewicht, werden die hypnotischen Erscheinungen entsprechend vertieft, und das Bild nähert sich der Narkose. Namentlich auffallend ist dabei ein starkes Zittern, das zeitweilig den ganzen Körper befällt. Seine Ursache ist zunächst noch unklar, doch werden ähnliche Erscheinungen beim Menschen beobachtet, und zwar nicht nur bei Neuronal. Bei solchen Tieren dauerte der Schlaf mitunter 60 Stunden an.

Die analytischen Untersuchungen haben ergeben, daß bei der gleichen Dosis von 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht auch eine auffallende Konstanz des Bromgehaltes im Gehirn vorhanden ist. Ich stelle hier die erhaltenen Zahlen nach zweistündiger Einwirkung des Neuronal zusammen.

1. Normale Hunde.

a) Absolute Menge Neuronal im Gehirn berechnet aus Bromgehalt:

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
13,2 mg	15,1 mg	13,9 mg	16,3 mg	14,62 mg

b) Relative Menge Neuronal auf 100 g Gehirnssubstanz berechnet:

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
20,3 mg	21,26 mg	22,8 mg	28,1 mg	23,11 mg

c) Verabreichte Menge Neuronal pro Kilogramm Tiergewicht:

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
100 mg	100 mg	150 mg	150 mg	125 mg

Aus Tabelle a), b), c) ergibt sich, daß bei gleicher Versuchsanordnung die Menge des im Gehirn vorhandenen Neuronal eine recht konstante ist. Fast noch mehr auffallend als diese Konstanz ist der geringe Prozentsatz und die Kleinheit der absoluten Menge. Ich hatte ganz andere Zahlen erwartet, spricht man doch so viel von der Lipotropie der Schlafmittel, so daß man auch erwarten sollte, dafür einen deutlichen quantitativen Ausweis zu erhalten. Statt dessen geht aus Tabelle d) und e) hervor, daß von einer ganz besonderen Anziehungskraft des Gehirns im Vergleich zu den übrigen Geweben nicht wohl gesprochen werden kann.

d) Prozentuales Verhältnis des Gehirngewichtes zum Tiergewicht:

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
1%	0,88%	0,97%	1,46%	1,077%

e) Prozentuales Verhältnis des im Gehirn gefundenen zum gesamten resorbierten Neuronal:

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
2,44%	1,88%	1,65%	2,20%	2,04%

f) Verhältnis von d) zu e):

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
1 : 2,44%	1 : 2,13%	1 : 1,70%	1 : 1,50%	1 : 1,93%

Vergleicht man nun die Tabellen e) und d) miteinander und berücksichtigt dabei noch die für die Adsorption von Neuronal nicht in Betracht kommenden Gewebsteile, wie Knochen und Haut, ferner Magen-, Darm- und Blaseninhalt, so fallen die Werte für die Anziehungskraft des Gehirns (in der Tabelle f durch das Verhältnis d zu e ausgedrückt) noch niedriger aus. Da ich auf die Ausarbeitung der analytischen Technik ganz besondere Sorgfalt verwendet hatte, so kann es sich nicht um eine Täuschung handeln. Wir werden uns auf Grund dieser quantitativen Ergebnisse in Zukunft daran gewöhnen müssen, das Wesen der Narkose mehr in einer besonderen qualitativen Empfindlichkeit des Gehirns für die betreffenden Substanzen als in einem quantitativen Überwiegen der letzteren im Zentralnervensystem zu suchen. Dementsprechend haben auch meine Versuche ergeben, daß keine einfache Proportionalität besteht in dem Sinne, daß bei doppelter Intensität der Wirkung auch eine doppelte Menge des Hypnotikums im Gehirn gefunden wird. Es scheint mir vielmehr die Intensität der Wirkung proportional zu sein der Wurzel aus den betreffenden Substanzmengen. Es müßten jedoch in dieser Richtung noch weit mehr Versuche, und zwar mit verschiedenen Hypnoticis ausgeführt werden, um zur Aufstellung eines bestimmten Gesetzes gelangen zu können.

So weit, was die Verhältnisse bei normalen Tieren anbetrifft.

Bei den künstlich herbeigeführten Aufregungszuständen haben die sonst gut wirksamen Neuronaldosen in bezug auf den Eintritt des Schlafes vollkommen versagt. Immer deutlich vorhanden war jedoch eine durch das Neuronal verursachte motorische Störung. Durch diese Erscheinung wird von vornherein die Annahme hinfällig, es sei die verminderte Wirksamkeit der Hypnotika beim Erregungszustand auf eine Behinderung ihres Eindringens in die Ge-

hirnsubstanz zurückzuführen. Des genaueren aber wird diese Annahme durch die bei den erregten Tieren erhaltenen Analysenresultate widerlegt.

2. Aufgeregte Hunde.

a) Absolute Menge Neuronal im Gehirn, berechnet aus Bromgehalt:

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
21,6 mg	19,5 mg	17,0 mg	14,2 mg	16,7 mg	21,6 mg	18,43 mg

b) Relative Menge Neuronal auf 100 g Gehirnssubstanz berechnet:

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
27,25 mg	28,3 mg	24,3 mg	24,5 mg	25,7 mg	26,3 mg	26,06 mg

c) Verabreichte Menge Neuronal pro Kilogramm Tiergewicht:

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
100 mg	150 mg	100 mg	100 mg	150 mg	100 mg	116,6 mg

Es ergibt sich aus dieser Tabelle im Vergleich mit der ersten, daß im Aufregungszustand sogar eine größere Menge des Hypnotikums den Weg in die Gehirnssubstanz findet als beim normalen. Auch hier sind die Werte ziemlich konstant, trotz der ganz verschiedenen Hirngewichte, der verschiedenen Größe der Tiere und dementsprechend auch der Verschiedenheit der angewandten absoluten Dosis. Der beim Aufregungszustand gefundene Mehrbetrag im Gehirn findet wohl seine beste Erklärung durch die Annahme, daß das Gehirn der erregten Tiere funktionell mehr leistete als das der normalen, und daß es infolgedessen auch mehr Blut an sich zog und mit dem Blute selbstverständlich auch eine größere Menge des Narkotikums. Das scheint mir die einfachste Erklärung. Sie fußt auf der Tatsache, daß das Gehirn sich nicht als ein Ort mit besonderer quantitativer Anziehungskraft für das Narkotikum erwiesen hat, sondern daß die prozentuale Verteilung des Schlafmittels auf dasselbe sicher parallel geht dem prozentualen Anteil des Gehirns am Körpergewicht nach Abzug der nicht funktionierenden Gewebsteile. Dies sei auch hier durch die Tabellen d), e) und f) illustriert.

d) Prozentuales Verhältnis des Gehirngewichtes zum Tiergewicht:

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
0,38 %	0,75 %	0,72 %	0,92 %	0,79 %	0,44 %	0,66 %

e) Prozentuales Verhältnis des im Gehirn gefundenen Neuronal zum resorbierten:

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
1,08 %	1,77 %	1,81 %	2,53 %	1,42 %	1,22 %	1,64 %

f) Verhältnis von d) zu e):

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
1:2,84%	1:2,36%	1:2,51%	1:2,75%	1:1,79%	1:2,77%	1:2,50%

Betrachten wir das Verhältnis der Werte für die Anziehungskraft des Gehirns im normalen und im erregten Zustande zueinander, so finden wir dies durch die Zahlen 1,93 : 2,5 ausgedrückt.

Wenn daher bei Erregungszuständen eine größere Menge Neuronal im Gehirn gefunden wird, so kann dies meines Erachtens nur einen Beweis dafür abgeben, daß der Erregungszustand verbunden ist mit einer besseren Durchblutung, mit einer aktiven Hyperämie im Gehirn. Es bedingt somit der Übergang vom normalen zum Erregungszustand der Gehirnzellen durchaus keine Verschiebung des Teilungskoeffizienten für die Narkotika. Wenn aber die chemischen Verhältnisse bezüglich Adsorption, Durchlässigkeit usw. bei den normalen und erregten Gehirnzellen die gleichen bleiben, die Wirksamkeit der Narkotika aber beim Erregungszustand völlig versagt, so ergibt sich als Konsequenz die Auffassung, daß der Aufregungszustand biologisch einfach der Antagonist der Hypnose ist, und zwar im Sinne einer physiologischen Mehrleistung des funktionierenden Protoplasmas. Man darf demnach auch eine gewisse Proportionalität erwarten zwischen Intensität der Aufregung und Höhe der zu ihrer Beseitigung nötigen Dosierung. Dies ist in der Praxis bereits nachgewiesen worden. Für jeden Erregungszustand gibt es eine bestimmte Dosis eines Narkotikums, welche im Blute die für den Zustand der Mehrleistung des Zentralnervensystems notwendige toxische Grenzkonzentration schafft. Die dadurch erzielten Wirkungen gleichen schließlich denen bei normalen Individuen, jedoch ist die Dosis zur Erreichung dieser Wirkungen auf ein höheres Niveau eingestellt. Folgerichtig kann es dabei vorkommen, daß bei ungleichmäßiger Verteilung der Erregungszustände einzelne Gegenden des Gehirns durch das Narkotikum stärker beeinflußt werden als andere; darauf beruhen die verschiedenen Wirkungen auf motorische und psychische Funktionen, wie sie sich bei unseren Versuchen ergeben haben. Dies bedeutet unter Umständen eine gewisse Gefahr für Zustände mit Dissoziation der Aufregung, z. B. zwischen Großhirnrinde und Medulla oblongata, da eine der erhöhten Funktion angepaßte relative Überdosierung des Narkotikums einer absoluten Überdosierung für einen anderen Ort mit verminderter Erregung gleichkommt.

Zusammenfassung.

Eine Dosis von 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Körpergewicht genügt, um bei Hunden einen ruhigen Schlaf von 4—7 Stunden zu erzeugen.

Durch größere Dosen, z. B. 0,25 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, wird die Hypnose entsprechend vertieft, das Bild nähert sich der Narkose.

Die Analyse des entbluteten Gehirns, stets 2 Stunden nach der Eingabe des Mittels entnommen, ergab eine auffallende Konstanz des Neuronalgehaltes. Dieser schwankte bei normalen Hunden zwischen 13,2 und 16,3 mg pro Gehirn bzw. 20,3 und 28,1 mg auf 100 g pro Gehirnssubstanz. Mit Rücksicht auf die Größe der verabreichten Dosis erscheint dieser Wert als ein sehr geringer.

Bei den künstlich erzeugten Aufregungszuständen versagte die hypnotische Wirkung der gewohnten Neuronaldosen vollständig. Deutlich festzustellen war dagegen immer eine motorische Störung als Folge der Neuronalüberreichung.

Die quantitativen Analysen ergaben bei den Aufregungszuständen sogar höhere Werte für Neuronal im Gehirn als bei den normalen Tieren, sie schwankten hier zwischen 14,2 und 21,6 mg pro Gehirn bzw. 24,3 und 28,3 mg auf 100 g Hirnssubstanz. Das Verhältnis der Anziehungskraft des Gehirns im normalen und im erregten Zustande für Neuronal wird durch die Zahlen 1,93 : 2,5 ausgedrückt.

Der Aufregungszustand verringert somit die Permeabilität der nervösen Membranen für die Schlafmittel nicht; die Wirkungslosigkeit derselben bei Erregung ist nicht durch ein geringeres Eindringen der Hypnotica zu erklären. Demnach ist der Aufregungszustand als der funktionelle Antagonist der Hypnose aufzufassen; zur Beseitigung der funktionellen Mehrleistung braucht es eine entsprechend höhere Konzentration des Hypnotikums im Blute.