

XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Zur Theorie der Alkoholnarkose.

3. Mittheilung:

Der Einfluss wechselnder Temperatur auf Wirkungsstärke und Theilungscoefficient der Narcotica.

Von

Hans Meyer.

Die von mir entwickelte Theorie der „Alkoholnarkose“ lässt die Wirkungsstärke der indifferenten Narcotica unabhängig von ihren sonstigen chemischen Eigenschaften bedingt sein von dem Theilungscoefficienten, der ihre physikalische Vertheilung zwischen Wasser und gewissen fettartigen Substanzen — Gehirn- und Nervenfetten — bestimmt. Es handelt sich dabei also um die Aufstellung einer gesetzmässigen quantitativen Beziehung der Narkose zu der physikalisch chemischen Bindung beliebiger indifferenten, in den Gewebsflüssigkeiten gelöster Stoffe durch functionirende Bestandtheile lebender Zellen.¹⁾ Dieses Verhältniss habe ich an einer

1) Dass für vielleicht die meisten Gifte solch eine lockere physikalisch-chemische, unter Umständen leicht wieder lösbare Bindung mit den betroffenen Gewebeelementen anzunehmen sei, ist seit langem ausgesprochen worden, u. a. von Buchheim (1859), Schmiedeberg (1883). Mit vergleichender Beziehung auf die nach dem Vertheilungsgesetz sich vollziehende Speicherung von im Blut circulirenden Farbstoffen durch lebende Gewebe gab Ehrlich diesem Gedanken eine bestimmtere Fassung, und später ist wiederholt von Forschern wie Hofmeister, Pohl, Dreser, Spiro auf die Bedeutung des Vertheilungsgesetzes für die Verbreitung und selective Wirkung pharmakologischer Agentien hingewiesen worden. Der Fortschritt — wenn anders ein solcher in den von mir und neuerdings von Overton gebotenen Untersuchungen zu finden ist — liegt m. E. darin, dass hier der Versuch gemacht ist, den pharmakologisch-typischen Wirkungserfolg einer unbegrenzten Reihe von Stoffen als unmittelbare Function ihres definirbaren physikalisch-chemischen Verhaltens gesetzmässig darzustellen und dadurch dem naturwissenschaftlichen Verständniss zugänglich zu machen.

grossen Reihe chemisch von einander ganz verschiedener Stoffe thatsächlich zeigen können.

Neuerdings ist die Unabhängigkeit der Wirkungsintensität von der chemischen Constitution als solcher, insbesondere bei den vier Chlormethanen von ihrem Chlorgehalt, auch von Kionka¹⁾ nachgewiesen worden. Eine besonders werthvolle und erfreuliche Bestätigung aber hat soeben E. Overton²⁾ geliefert, der ohne Kenntniss meiner Untersuchungen, übrigens auch von andern Gesichtspunkten ausgehend, mit analogen Methoden zu Schlüssen gekommen ist, die mit den meinen identisch sind. Das umfangreiche Material seiner Versuche, das sich auf Vertreter fast aller Gruppen indifferenten organischer Stoffe sowie auf Kohlendioxyd und die schwachen organischen Basen erstreckt, liefert ein neues breites Fundament für die Theorie.

Als eine weitere Stütze kann ich nun einige Versuche anführen, die ich auf Grund folgender Ueberlegung in Gemeinschaft mit den Herren Dr. Dohrn und Nacke gemacht habe. Da sich die Vertheilung einer Substanz zwischen Wasser und Oel mit der Temperatur ändert, so müsste der Theorie entsprechend auch ihre Wirkungsintensität von der Temperatur abhängen, und zwar in gleichem Sinne.

Unsere Versuche haben die Erwartung bestätigt.

Es wurde mit 6 Stoffen, nämlich mit Salicylamid, Benzamid, Monacetin, Aethylalkohol, Chloralhydrat und Aceton an Kaulquappen in der früher beschriebenen Art experimentirt, und zwar bei 3^o C und bei 30—36^o C.

Behufs Erreichung der kalten Temperatur wurden die Lösungen mit den Thieren in Eiswasser gestellt. Brachte man die Thiere von der Zimmerwärme direct in die gekühlten Lösungen, so wurden ihre Bewegungen ungelenker und steifer; allmähliche Abkühlung ertrugen sie dagegen ohne Störung und zeigten selbst bei tagelangem Aufenthalt in dieser Kälte nichts Abnormes. Schlechter ertrugen sie plötzliche Erwärmung; hierbei starben die meisten Thiere nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde. Setzte man sie aber in einen Brütöfen, dessen Temperatur innerhalb 2 Tagen langsam auf 35^o und sogar auf 40^o gebracht wurde, so starben nur wenige, die anderen blieben bis zu 8 Tagen und länger bei dieser Temperatur lebenskräftig und munter.

1) Zur Theorie der Narkose. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thé. VII. 1900.

2) Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgem. Physiologie. Jena, Fischer 1901.

Die ermittelten Schwellenwerthe, d. h. die Minimalconcentrationen, in Bruchtheilen der Normallösungen ausgedrückt, in denen noch vollständige Narkose der Kaulquappen erreicht wurde, waren die folgenden:

	bei 3 ^o	bei 30 ^o
Salicylamid	$\frac{1}{1300}$	$\frac{1}{600}$
Benzamid	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{200}$
Monacetin	$\frac{1}{90}$	$\frac{1}{70}$
Aethylalkohol	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{7}$
Chloralhydrat	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{250}$
Aceton	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{7}$

Der Temperatureinfluss auf die Wirkungsstärke zeigte sich danach bei allen 6 Substanzen deutlich, bei einzelnen, wie dem Chloralhydrat, auffallend stark, bei andern, wie namentlich dem Monacetin erheblich geringer. Bei den drei erstangeführten Stoffen wuchs mit Erhöhung der Temperatur die Wirkungsintensität — der Schwellenwerth nahm ab —, bei den drei zuletzt genannten umgekehrt. Sehr sinnfällig war die Erscheinung auch bei abwechselndem Erwärmen und Abkühlen der Thiere in der gleichen Lösung: waren sie z. B. durch $\frac{1}{250}$ normal Chloralhydrat bei 30^o völlig betäubt, so erwachten sie einige Zeit nach dem Abkühlen vollständig, um bei erneutem Erwärmen wiederum in tiefe Narkose zu verfallen. Auch diese Thatsache spricht, wie mir scheint, unwiderlegbar für ein von der jeweiligen Lösungstension bedingte physikalische — im engeren Sinne nicht chemische — Beziehung unserer Narcotica zu den wesentlichen Zellbestandtheilen der Ganglien.

Die Bestimmung der Theilungscoefficienten bei 3 und 30^o geschah in der Weise, dass je zwei Gemische der wässrigen Lösung des zu untersuchenden Stoffes mit dem gleichen Volum Olivenöl gleichzeitig in zwei cylindrischen Glasgefässen durch einen Rotationschüttelapparat 1 $\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden lang durchgeschüttelt wurden. Der Apparat war so eingerichtet, dass der eine Cylinder in einem beliebig heizbaren, hier auf 30—36^o temperirten Luftbade, der

andere Cylinder aussen in einer mitlaufenden, watteumhüllten Eispackung rotirte.

Auf diese Weise wurden als Mittel doppelter oder mehrfacher Bestimmungen die folgenden Theilungscoefficienten gefunden:

	bei 30°	bei 36°
Salicylamid	22,232	14,002
Benzamid	0,672	0,437
Monacetin	0,099	0,066
		bei 30°
Aethylalkohol	0,026	0,047
Chloralhydrat	0,053	0,236
Aceton	0,146	0,235

Setzt man daneben als proportionales Maass der zugehörigen Wirkungsstärken die reciproken Werthe der oben bestimmten Grenzconcentrationen, so erhält man folgende Tafel:

	bei 30°		bei 30—36°	
	Theilungs- coefficient	Wirkungs- stärke	Theilungs- coefficient	Wirkungs- stärke
Salicylamid	22,232	1300	14,00	600
Benzamid	0,672	500	0,437	200
Monacetin	0,099	90	0,066	70
Aethylalkohol	0,026	3	0,047	7
Chloralhydrat	0,053	50	0,236	250
Aceton	0,146	3	0,235	7

Die Zusammenstellung zeigt, dass die von der Theorie geforderte gleichsinnige Aenderung von Theilungscoefficient und Wirkungsstärke unter dem Einfluss wechselnder Temperatur bei den untersuchten Stoffen ohne Ausnahme beobachtet wurde, und zwar unabhängig von der ändernden Richtung, d. h. sowohl bei einem mit steigender Temperatur wachsenden wie abnehmenden Theilungscoefficienten.

Nach aufsteigenden Theilungscoefficienten geordnet ergibt sich aus den genannten Beobachtungen die nachstehende Reihe:

Theilungs- coefficient	Schwellenwerth in Normal-Lösung	Substanz
0,026	$\frac{1}{3}$	Alkohol bei 3°
0,047	$\frac{1}{7}$	Alkohol = 36°
0,053	$\frac{1}{50}$	Chloral = 3°
0,066	$\frac{1}{70}$	Monacetin = 36°
0,093	$\frac{1}{90}$	Monacetin = 3°
0,146	$\frac{1}{3}$	Aceton = 3°
0,235	$\frac{1}{7}$	Aceton bei 30°
0,236	$\frac{1}{250}$	Chloral = 30°
0,437	$\frac{1}{200}$	Benzamid = 36°
0,672	$\frac{1}{500}$	Benzamid = 3°
14,000	$\frac{1}{600}$	Salicylamid = 36°
22,230	$\frac{1}{1300}$	Salicylamid = 3°

Wiederum zeigt sich auch hier wie in meinen und Baum's früher mitgetheilten Versuchen die auffällige, der Theorie gemässe Uebereinstimmung in der Gesamtreihenfolge beider Werthe, Theilungscoefficient und reciproker Schwellenwerth), jedoch mit einer bemerkenswerthen, die unvermeidlichen Beobachtungsfehler weit überschreitenden Abweichung, nämlich in dem Verhalten des Acetons. Seinem für Wasser und Oel bestimmten Theilungscoefficienten nach wäre — im Vergleich mit den andern untersuchten Substanzen — sein Schwellenwerth zu etwa $\frac{1}{100}$ bis $\frac{1}{150}$ N. L. zu erwarten gewesen; statt dessen hat es denselben Werth wie Alkohol ($\frac{1}{3}$ bei 3° und $\frac{1}{7}$ bei 30°) und fällt somit ganz aus der Reihe.

Dies anormale Verhalten des Acetons wird man aus besonders gearteten Wahlverwandtschaften desselben zu einzelnen Bestandtheilen des Körpers und der Nervensubstanzen ableiten dürfen; in der That weicht Aceton von Aether, Chloroform, Alkohol u. s. w. z. B. darin wesentlich ab, dass es das Lecithin nur sehr wenig löst

und es aus ätherischen u. s. w. Lösungen niederschlägt, während es wie jene Cholesterin und Fette reichlich aufnimmt. Danach dürfte der Theilungscoefficient des Acetons zwischen Wasser und Leithin bedeutend niedriger ausfallen, als der hier zwischen Wasser und Oel bestimmte, und würde vielleicht einen der Wirkungsstärke des Acetons entsprechenden normalen Werth aufweisen. Die Ausnahmestellung des Acetons kann also ebenso wenig als Argument gegen unsere Theorie der Alkoholnarkose gelten, wie die sicher vorhandenen, wenn auch weniger auffallenden Abweichungen zahlreicher anderer Körper der ganzen Gruppe; als worauf ich bereits in meiner ersten Mittheilung¹⁾ hingewiesen habe. Denn entscheidend für den Wirkungsgrad einer Substanz kann der Theorie nach selbstverständlich nur ihre Affinität (Lösungstension) zu denjenigen Stoffen der Zellen sein, die integrirende Bestandtheile ihres „Leistungskerns“ sind, um mit Ehrlich zu sprechen; ihre Affinität zu sonstigen etwa nur als Stütz-, Schutz-, oder Reservestoffe dienenden Zellsubstanzen wird die Zellfunction nicht unmittelbar beeinflussen können. Welches jene „Leistungsstoffe“ sind, wissen wir einstweilen nicht; aber vielleicht wird gerade die pharmakologische Untersuchung hier einen Einblick ermöglichen.

Im Uebrigen werden sich manche erst in der Gesammtreihe aller unserer Beobachtungen hervortretenden Unregelmässigkeiten und Widersprüche auf anfängliche ungenaue Bestimmungen zurückführen lassen; so ergab mir z. B. eine Nachprüfung, dass der Schwellenwerth von Monacetin bei 18° nicht, wie früher berechnet, $\frac{1}{20}$ N, sondern zwischen $\frac{1}{70}$ und $\frac{1}{90}$ N, der entsprechende Werth für Aethylurethan bei 18° nicht $\frac{1}{20}$ N, sondern $\frac{1}{40}$ bis $\frac{1}{50}$ N beträgt. Ebenso ist es nicht ausgeschlossen, dass die bisherigen Bestimmungen einzelner Theilungscoefficienten noch einer Berichtigung bedürfen.

Analytische Belege.

Die quantitative Analyse in der ursprünglichen und in der mit dem gleichen Volum Oel bei 3° oder 30—36° geschüttelten Lösung geschah für Salicylamid und Benzamid durch Bestimmung des Stickstoffs nach Kjeldahl; für Monacetin durch Titriren mit $\frac{1}{10}$ N.

1) Dieses Archiv. Bd. XLII. S. 109.

Lauge; für die drei anderen flüchtigen Substanzen durch Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung.

Auf diese Weise wurden die folgenden Werthe erhalten:

1. Salicylamid. In 10 g der wässrigen Lösung

gefunden $\left. \begin{array}{l} 0,0187 \\ 0,0178 \end{array} \right\}$ im Mittel 0,0182
 nach dem Schütteln mit Oel bei 3°
 $\left. \begin{array}{l} 0,0056 \\ 0,0055 \end{array} \right\}$

daraus ber. der Theilungscoefficient bei 3°
 $\left. \begin{array}{l} 22,143 \\ 22,321 \end{array} \right\}$ im Mittel 22,232

nach dem Schütteln mit Oel bei 36°
 $\left. \begin{array}{l} 0,0074 \\ 0,0076 \end{array} \right\}$

daraus ber. der Theilungscoefficient bei 36°
 $\left. \begin{array}{l} 14,324 \\ 13,684 \end{array} \right\}$ im Mittel 14,002

2. Benzamid. In 10 g der wässrigen Lösung

gefunden $\left. \begin{array}{l} 0,1761 \\ 0,1774 \end{array} \right\}$ im Mittel 0,1768
 nach dem Schütteln mit Oel bei 3°
 $\left. \begin{array}{l} 0,1045 \\ 0,1080 \end{array} \right\}$

daraus ber. der Theilungscoefficient bei 3°
 $\left. \begin{array}{l} 0,692 \\ 0,638 \end{array} \right\}$ im Mittel 0,665

nach dem Schütteln mit Oel bei 36°
 $\left. \begin{array}{l} 0,1235 \\ 0,1235 \end{array} \right\}$

daraus ber. der Theilungscoefficient bei 36°
 $\left. \begin{array}{l} 0,4300 \\ 0,4300 \end{array} \right\}$ im Mittel 0,4300

3. Monacetin. In 10,0 der bei 3° gesättigten wässrigen Lösung

gefunden $\left. \begin{array}{l} 0,2695 \\ 0,2462 \end{array} \right\}$ im Mittel 0,2578
 nach dem Schütteln mit Oel bei 3°
 $\left. \begin{array}{l} 0,2362 \\ 0,2335 \end{array} \right\}$

daraus ber. der Theilungscoefficient bei 3°
 $\left. \begin{array}{l} 0,091 \\ 0,106 \end{array} \right\}$ im Mittel 0,099

nach dem Schütteln mit Oel bei 36°
 $\left. \begin{array}{l} 0,2411 \\ 0,2426 \end{array} \right\}$

daraus ber. der Theilungscoefficient bei 36°
 $\left. \begin{array}{l} 0,069 \\ 0,063 \end{array} \right\}$ im Mittel 0,066

4. Alkohol.

- a) Die wässrige Lösung enthält in 10,0
 0,278
 nach dem Schütteln mit Oel bei 30°
 0,267
 0,266
 0,260
- b) Die wässrige Lösung enthält
 0,398
 nach dem Schütteln mit Oel bei 30°
 0,383
 0,382
 daraus ber. der Theilungscoefficient bei 30°
 0,045
 0,045
 0,070
 0,040
 0,039 } im Mittel 0,047
- c) Die wässrige Lösung enthält in 10,0
 0,278
 nach dem Schütteln mit Oel bei 30°
 0,268
 0,270
- d) Die wässrige Lösung enthält in 10,0
 0,397
 nach dem Schütteln mit Oel bei 30°
 0,389
 0,391
 daraus ber. der Theilungscoefficient bei 30°
 0,038
 0,029
 0,020
 0,017 } im Mittel 0,026

5. Aceton.

- a) In 10,0 wässriger Lösung enthalten
 0,346
 nach dem Schütteln mit Oel bei 30°
 0,271
 0,276
- b) in 10,0 wässriger Lösung enthalten
 0,467
 nach dem Schütteln mit Oel bei 30°
 0,386
 0,387
- c) in 10,0 wässriger Lösung enthalten
 0,458

nach dem Schütteln mit Oel bei 30°

0,371

0,371

daraus ber. der Theilungscoefficient bei 30°

0,277

0,253

0,207

0,207

0,234

0,234

} im Mittel 0,235

d) in 10,0 wässriger Lösung enthalten

0,357

nach dem Schütteln mit Oel bei 30°

0,309

0,306

e) in 10,0 wässriger Lösung enthalten

0,466

nach dem Schütteln mit Oel bei 30°

0,414

0,415

f) in 10,0 wässriger Lösung enthalten

0,453

nach dem Schütteln mit Oel bei 30°

0,392

0,393

daraus ber. der Theilungscoefficient bei 30°

0,156

0,169

0,128

0,125

0,155

0,154

} im Mittel 0,146

6. Chloralhydrat. In 10,0 wässriger Lösung enthalten

0,142

nach dem Schütteln mit Oel bei 30°

0,116

0,114

daraus ber. der Theilungscoefficient bei 30°

0,229

0,245

} im Mittel 0,237

nach dem Schütteln mit Oel bei 30°

0,136

0,132

daraus ber. der Theilungscoefficient bei 30°

0,047

0,059

} im Mittel 0,053