

## Ueber Narkose und verwandte Erscheinungen.<sup>1)</sup>

Von Prof. J. Traube in Charlottenburg.

M. H.! Nach der Theorie Max Verworns (1) haben wir die Narkose als einen Erstickungsvorgang aufzufassen; es wird angenommen, daß die Narkotika (Alkohol, Aether, Ester, Kohlenwasserstoffe, Halogenalkyle etc.) verlangsamen und hemmend auf die in den Zentralnervenzellen sich abspielenden Oxydationsvorgänge wirken. Die Narkotika sind hiernach nichts anderes als negative Katalysatoren.

Verworn hat u. a. gemeinsam mit seinen Schülern gezeigt, daß der Frosch selbst bei einem Ueberschuß von Sauerstoff in der Narkose nicht in der Lage ist, diesen genügend zu verarbeiten; zahlreiche weitere Arbeiten (Vernon (2), Battelli (3), Warburg (4) u. a.) haben alsdann ergeben, daß in der Tat die narkotische Wirkung der verschiedensten Narkotika nach den Versuchen Overtons mittels Kaulquappen so gut wie völlig parallel geht den zerstörenden Wirkungen jener Narkotika auf die allerverschiedensten Oxydationsfermente (Nieren- und Leberoxydase, Atmung roter Blutkörperchen etc.). Je größer die zum Eintritt völliger Narkose erforderliche Konzentration der Narkotika war, um so größere Mengen waren auch erforderlich, um beispielsweise die Sauerstoffatmung der roten Blutkörperchen völlig aufzuheben. Aber nicht nur bei Oxydationsvorgängen ergab sich jene Parallelität, sondern auch beispielsweise die Hefe- und Zymasegärung (Warburg und Wiesel) folgte jener Gesetzmäßigkeit. Dabei war es gleichgültig, ob die Hefe lipoidhaltig war oder durch Waschen mit Azeton und Aether ihres Lipidgehalts beraubt worden war.

Auch die physikalisch-chemische Literatur zeigt, daß sich für verschiedenste nicht fermentative Vorgänge, wie Oxydation von Natriumsulfit (5), von Zinnchlorür (6), von Phosphor (7), die Zersetzung von Ammoniumnitrit (8), vielleicht auch von Wasserstoffsuperoxyd durch Platin (9), in bezug auf die reaktionsverlangsamende Wirkung beim Zusatz negativer Katalysatoren [Brachyatoren (10)] die Reihenfolge der Narkotika ergab. Man kann ebensogut von einer Narkose des Natriumsulfits sprechen wie von der Narkose des Menschen.

Alle diese Versuche zeigen nun, daß Verworns Theorie in der Tat ein Fundament jeder Narkosentheorie ist, aber in der erweiterten Fassung, daß nicht nur Oxydationsvorgänge, sondern auch andere Vorgänge in Betracht kommen. Die Lipoidtheorie von Hans Meyer und Overton (11), wonach der Lipoidreichtum der Zentralnervenzellen die Ursache ist für den Eintritt und die Wirkung der — bekanntlich meist in Lipoiden gut löslichen — Narkotika, ist dagegen sehr wesentlich einzuschränken, die Zentralnervenzellen würden narkotisiert werden, auch wenn keine Spur von Lipoiden in ihnen enthalten wäre.

Es wurde nun von mir bereits in früheren Arbeiten (12) darauf hingewiesen, daß Osmose und Narkose in innigster Beziehung stehen zur Oberflächenspannung und dem Binnendrucke der in Betracht kommenden Lösungen. Wenn ein Gas sich zu einer Flüssigkeit verdichtet, so geschieht dies unter dem Einflusse jener Kraft, welche als Kohäsion bezeichnet wird. Diese Kraft wirkt wie ein innerer Druck, man spricht von einem Kohäsions- oder Binnendruck der Flüssigkeit, und dieser Druck ist sehr erheblich; er beträgt beispielsweise für Wasser weit mehr als 2000 Atmosphären. Ein Wasserteilchen im Innern der Flüssigkeit wird von allen Seiten gleich stark angezogen, es verhält sich so, als ob es überhaupt keiner Anziehung unterworfen wäre; rückt es aber in die Oberfläche, so erfährt es vom Innern der Flüssigkeit aus einen Druck; die Oberfläche verhält sich danach wie eine Haut, die sich zu verkleinern bestrebt ist. Man spricht von einer Oberflächenspannung; diese ist die Folge des Binnendrucks, und beide Eigenschaften gehen im allgemeinen parallel (13). Löst man nun ein Salz oder Rohrzucker etc. in Wasser,

<sup>1)</sup> Vortrag im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde in Berlin am 7. Juli 1913.

so wird dessen Oberflächenspannung vergrößert, löst man in dessen einen organisch-chemischen Stoff, wie etwa einen Alkohol, Aether, Ester, Keton etc. — also einen Stoff mit narkotischen Eigenschaften, so wird die Oberflächenspannung und der Binnendruck des Wassers oft in hohem Maße verkleinert. Nach einem biologisch oft genannten thermodynamisch begründeten Prinzip von Gibbs-Thomson wandern nun derartige — kapillaraktive — Stoffe, welche die Oberflächenspannung des Wassers verringern, deren Haftdruck zum Wasser sehr gering ist, in die Oberfläche; die Konzentration der Stoffe in der Oberfläche ist weitaus größer als im Innern der Flüssigkeit, und wenn nun eine derartige wäßrige Lösung der Narkotika etc. mit einer zweiten Phase, etwa einem System von Zellen, in Berührung ist, so haben solche narkotische Stoffe von geringem Haftdruck in Wasser am ehesten die Chance und die Tendenz, in das Zellprotoplasma einzudringen und, soweit sie nicht adsorbiert werden, von Zelle zu Zelle weiter zu diosmieren. Ob die Zellen Lipoide enthalten oder nicht, ist hierbei eine sekundäre Frage, jedenfalls ist ihr Vorhandensein nicht die Ursache der Osmose. Die osmotische Kraft ist hiernach weder die Lipoidlöslichkeit (14), noch der osmotische Druck van't Hoff's (12), sondern der durch die Differenz von Oberflächenspannungen gemessene Haftdruck der wasserlöslichen Stoffe.

Stoffe, welche narkotisch wirken sollen, müssen nun aber vor allem schnell in die Zellen eindringen, und so liegt es nahe, daß ein Stoff im allgemeinen um so narkotischer wirkt, je mehr er die Oberflächenspannung des Wassers vermindert.

Um den Raum dieser Wochenschrift nicht zu sehr in Anspruch zu nehmen, muß hier von der Wiedergabe von Tabellen abgesehen und auf meinen ausführlichen Aufsatz in Pflügers Archiv Bd. 153, Heft V bis VII, S. 276, hingewiesen werden.

Nach den Untersuchungen von Czapek (15) und Kisch (16) werden Pflanzenzellen zerstört, wenn man sie in gewisse isokapillare Lösungen von Narkotika (Alkohole, Ester, Ketone etc.) einlegt, d. h. in Lösungen von gleicher Oberflächenspannung. Nach Czapek ist für die Zellen höherer Pflanzen dieser Schwellenwert der Oberflächenspannung = 0,68, die Oberflächenspannung des Wassers = 1 gesetzt. Von mir wurde vor längeren Jahren für Stoffe homologer Reihen ein sehr einfaches Kapillargesetz gefunden. Wenn man wäßrige Lösungen herstellte von 1 normalem Methyl-,  $\frac{1}{3}$  normalem Äthyl-,  $\frac{1}{9}$  normalem Propyl-,  $\frac{1}{27}$  normalem Butyl- und  $\frac{1}{81}$  normalem Amylacetat, so nahm die Oberflächenspannung des Wassers ab von 100 : 63 bis 65; mit anderen Worten: homologe Stoffe, wie Alkohole, Ester, Ketone etc., bringen dann die gleiche Erniedrigung der Oberflächenspannung hervor, wenn ihre Konzentrationen im Verhältnisse 1 : 3 : 3<sup>2</sup> : 3<sup>3</sup> ... stehen. Dieses einfache physikalische Gesetz (17) hat sich nun für die mannigfaltigsten osmotischen und narkotischen Vorgänge bestätigt, so für die Hämolyse von Blutkörperchen [Fühner und Neubauer (18)], die Narkose und Zerstörung von Pflanzenzellen [Czapek, Kisch, l. c., Helene Nothmann-Zuckerandl (19)], Narkose von Kaulquappen [Overton (11)], Entwicklungshemmung von Seeigeln [Fühner (19)], Zerstörung der Nierenoxydase [Vernon (2)], Lichtempfindlichkeit von Krustazeen [J. Loeb (20)].

Ueber die zahlreichen weiteren Beziehungen zwischen Oberflächenspannung, Narkose, sowie Oxydationshemmungen siehe meine oben zitierte Abhandlung.

Wie die Geschwindigkeit von Reaktionen in erheblichem Maße von der Temperatur abhängig ist, so gilt ein Gleiches für den Druck. Stoffe, welche die Oberflächenspannung vermindern, vermindern auch den Binnendruck. Die Oxydationsvorgänge in dem Organismus kommen nun in erster Linie bekanntlich dadurch zustande, daß kolloide Fermente (aus Eiweiß, Lipoiden, Nukleoproteinen etc.) eine Uebertragung des Sauerstoffs auf die oxydablen Stoffe vermitteln. Nun zeigt sich nach den Untersuchungen von Moore und Roaf (21), Warburg und Wiesel (4), Batelli und Stern (3) und mir, daß, je größer die narkotische und oxydationshemmende Wirkung eines Stoffes ist und je mehr er die Oberflächenspannung des Wassers vermindert, um so größer seine Fähigkeiten sind, Eiweiß-

stoffe, Nukleoproteine und Lipoiden zu fällen. Diese Beziehung von fermentfällenden Eigenschaften und Oberflächenspannung ist daher für die Wirkung der Narkotika von ganz besonderer Bedeutung, und wenn die Lipoiden mit eine Rolle spielen, so kommt hierfür wesentlich die Lipoidfällbarkeit, weniger aber die Lipoidlöslichkeit in Betracht.

Nach Gibbs-Thomson's Prinzip sammeln sich die Narkotika ganz besonders in erhöhter Konzentration an den Grenzflächen zweier Phasen an, also an den Zellwänden etc. Hierdurch werden aber die elektrischen Kontaktpotentiale von Zellwand und Zellinhalt verringert, und zwar nach meinen Feststellungen auf Grund der Arbeiten von Gouy (22), Abl (22), Grumbach (22), J. Loeb und Beutner (25) um so mehr, je mehr der betreffende Stoff die Oberflächenspannung des Wassers vermindert. Von der Größe dieser Kontaktpotentiale hängt aber die Intensität und Geschwindigkeit der Nervenimpulse ab, und man versteht deren Schwächung.

Man begreift auch nunmehr besser die Bedeutung gewisser älterer Versuche von Liebreich (23) über den toten Raum.

Liebreich stellte fest, daß gewisse chemische Reaktionen, wie die Chloroformausscheidung bei der Reaktion zwischen Natriumbikarbonat und Chloralhydrat und der Jodausscheidung beim Vermischen von schwefliger Säure und Jodsäurelösung, nicht stattfanden in den Grenzflächen von Flüssigkeit und Glaswandung sowie nicht in der Nähe des Meniskus.

Er wies auf die biologische Bedeutung dieser Versuche hin, insbesondere darauf, daß in sehr kleinen Zellen derartige Reaktionen nicht statthaben würden. Diese Wirkung des toten Raumes steht in innigster Beziehung zur Oberflächenspannung, und man begreift, daß unter der Wirkung eines Narkotikums eine ganze Gehirnzelle leicht zu einem toten Raum werden kann.

Nach allem sind die verlangsamenden und hemmenden Wirkungen, welche die Stoffe von geringem Haftdrucke am Wasser einerseits auf die durch Vermittlung der Zellkolloide bewirkten Oxydations- und andere Vorgänge im Zellinnern und auf die elektrischen Vorgänge an den Grenzflächen ausüben, die Ursache desjenigen Zustandes, welcher als Narkose bezeichnet wird.

Die hier gefundenen Beziehungen zwischen den Katalysatorwirkungen der Narkotika und der Oberflächenspannung werfen ein Schlaglicht auf die verschiedensten Vorgänge im gesunden und kranken Organismus.

Unser Organismus ist eine katalytische Maschine. Es handelt sich um ein ständiges Spiel von Katalysatoren. Wenn wir von Lähmungen und Erregungen sprechen, so haben wir es zu tun mit den Wirkungen von negativen und positiven Katalysatoren — von Brachyatoren und Tachysatoren (24). Ein kleines zu viel oder zu wenig von solchen Katalysatoren kann einen pathologischen Vorgang auslösen, und wir gehen gewiß nicht fehl, wenn wir die Ursache einer Stoffwechselerkrankung, wie beispielsweise des Diabetes, die zu geringe Zuckeroxydation oder dessen zu große Bildung in einem solchen Plus oder Minus erblicken. Die Intensität der Oxydationsvorgänge an den verschiedensten Körperstellen hängt in erster Linie ab von Binnendruck und Oberflächenspannung daselbst.

Man wäre geneigt, das natürliche Schlafbedürfnis auf die Bildung von Stoffen mit geringem Haftdruck (Pepton oder Kohlensäure etc.) zurückzuführen. Die Tätigkeit der Muskeln, die nach Bernsteins Theorie schon ohnedies auf die Herausbildung von Oberflächenspannungsdifferenzen zurückgeführt wird, findet in noch anschaulicherer Weise eine Erklärung, wenn man daran denkt, daß die abwechselnde Bildung von Stoffen, welche die Oberflächenspannung vermindern (Säuren etc.) und erhöhen (Salze etc.), zu katalysatorischen Reaktionsbeschleunigungen und -verzögerungen Veranlassung gibt. Ähnliches gilt voraussichtlich für die Vorgänge in den Nerven: auch die elektrischen Muskel- und Nervenvorgänge gehören vielleicht in dieses Kapitel.

Ich bin überzeugt, daß die Lehre von den Entzündungs-

vorgängen, insbesondere deren Verlauf, mancherlei Anregung empfangen wird, wenn man sich von den hier erörterten Vorstellungen leiten läßt; ganz insbesondere gilt das von den Wirkungen der Toxine und den Fiebererscheinungen bei Infektionskrankheiten. Die Toxine sind im allgemeinen außerordentlich kapillaraktiv, d. h. sie erniedrigen in hohem Maße die Oberflächenspannung des Wassers. Sie sind daher im allgemeinen auch oxydationshemmend. Soweit die Fiebererscheinungen die Folgewirkungen von Oxydationsvorgängen sind, sind die Toxine wohl nicht die Ursache.<sup>1)</sup> Dahingegen wirken, wie wir sahen, derartige kapillaraktive Stoffe wie die Toxine in hohem Maße aggregierend und flockend auf die verschiedensten Kolloide. Auch sonst zeigt sich (siehe meine Mitteilung über Katalyse, Pflügers Archiv), daß Stoffe, welche gewisse Vorgänge am meisten verzögern, andere Vorgänge am meisten beschleunigen. Bradyatoren wandelten sich um in Tachysatoren und umgekehrt. So können die Toxine als Tachysatoren mancherlei Zerfallsvorgänge auslösen.

Schließlich sei hingewiesen auf die Wirkung zahlreicher Heilmittel, die aufs engste mit den hier gegebenen Beziehungen zusammenhängt.

Es ist erstaunlich, in welcher Weise die Verminderung der Oberflächenspannung des Wassers durch mancherlei Arzneimittel und Gifte deren pharmakologische und toxische Wirkung (25) bestimmt. Stalagmometer (26) und Viskostagometer (25) ersetzen nicht nur in mancher Hinsicht den Tierversuch, sondern sind diesem vielfach sogar überlegen. In einer binnen kurzem erscheinenden, gemeinsam mit Herrn Onodera verfaßten Mitteilung wird gezeigt werden, daß fast das gesamte antagonistische oder synergetische Verhalten von zahlreichen Arzneimitteln lediglich durch Messung der Oberflächenspannung zu bestimmen ist. Es würde zu weit führen, auf alle diese Tatsachen einzugehen.

Nur noch einige Worte über das Verhalten des Chinins.

Das Chinin erniedrigt in hohem Maße die Oberflächenspannung des Wassers und des Blutes (nach eigenen Versuchen). Dementsprechend wirkt es stark flockend und andererseits stark hemmend auf die meisten Oxydationsvorgänge und auf mancherlei andere Vorgänge, wie beispielsweise die Hefegärung etc. Nach Young (6) hemmt beispielsweise noch 1 Teil Chinin in 26 000 000 Teilen der Lösung nachweisbar die Oxydation von Natriumsulfit. Die fieberherabsetzende Wirkung des Chinins dürfte demgemäß in erster Linie auf dessen narkotische Eigenschaften, d. h. die flockende und oxydationshemmende Wirkung, zurückzuführen sein. Diese kleinen Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, daß sich hier dereinst nach mancherlei Richtungen eine reiche Aussicht bieten wird.

Auf die Bedeutung der Katalysatoren für unseren Organismus — darin stimme ich mit Wilh. Ostwald überein — kann garnicht genügend hingewiesen werden.

Dagegen stimme ich nicht mit Wilh. Ostwald überein (27), wenn er der Meinung ist, daß ein Katalysator nur die Geschwindigkeit eines von selbst verlaufenden Vorgangs ändert, beschleunigt oder verzögert. Die meisten Fermente und Toxine sind keineswegs nur Bradyatoren oder Tachysatoren, sondern es sind auch Eklysatoren, d. h. auslösende Katalysatoren. Sie wirken als Resonator, wie die Stimmgabel zur Stimmgabel, und erzeugen die Reaktion, ohne selbstverständlich die Energie des Umsatzes zu liefern.

Wenn nicht der Beweis erbracht wird, daß alle Menschen, auch wenn sie nicht mit Tetanustoxin geimpft werden, an Tetanus sterben, oder Kaninchenblut die bekannte forensische Reaktion auf Menschenblut ergibt, auch wenn das Tier nicht vorher mit diesem Blute vorgeimpft wurde, so sollte man end-

lich einmal die durch nichts bewiesene Katalysatorentheorie Wilh. Ostwalds aus der Biologie und Physikalischen Chemie verbannen.

Literatur: 1. Ueber Narkose. Jena 1912, und diese Wochenschrift 1909, Nr. 37. — 2. Biochemische Zeitschrift 1912, Bd. 47, S. 374. — 3. Biochemische Zeitschrift 1913, Bd. 52, S. 226. — 4. Pflügers Archiv 1912, Bd. 144, S. 465. — 5. Bigelow, Zeitschrift für physikalische Chemie 1898, Bd. 26, S. 423. — 6. Young, Journ. Americ. Soc. 1901, Bd. 23, S. 119 und 1902, Bd. 24, S. 297. — 7. Centnerszwer, Zeitschrift für physikalische Chemie 1898, Bd. 26, S. 1. — 8. Veley, Journ. of Chem. Soc. 1903, Bd. 83, S. 737. — 9. Walton und Judd, Zeitschrift für physikalische Chemie 1913, Bd. 83, S. 315. — 10. Siehe meine in Pflügers Archiv gleichzeitig erscheinende Abhandlung über Katalyse. — 11. Studien über Narkose. Jena 1901. — 12. Pflügers Archiv 1904, Bd. 105, S. 541 u. 559; 1908, Bd. 123, S. 419; 1910, Bd. 132, S. 511 und 1912, Bd. 140, S. 109. — 13. Vgl. meine gleichzeitigen Ausführungen in Pflügers Archiv über Narkose. — 14. Vgl. meine Mitteilung über Haftdrucktheorie und Lipoidtheorie in der Biochemischen Zeitschrift, Bd. 54, S. 305. — 15. Bericht der Deutschen Botanischen Gesellschaft 1910, Bd. 28, S. 480. — 16. Biochemische Zeitschrift 1912, Bd. 40, S. 151. — 17. Vgl. meine gleichzeitig erscheinende Mitteilung in Pflügers Archiv. — 18. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1907, Bd. 56, S. 333. — 19. Biochemische Zeitschrift 1912, Bd. 45, S. 412. — 20. Biochemische Zeitschrift. — 21. Proc. Roy. Soc., Bd. 74, S. 382 und Bd. 77, S. 86. — 22. Vgl. die letzten Seiten meiner gleichzeitig in Pflügers Archiv erscheinenden Mitteilung über Narkose. — 23. Zeitschrift für physikalische Chemie 1890, Bd. 5, S. 519. — 24. Vgl. meine gleichzeitig erscheinende Mitteilung in Pflügers Archiv über Katalyse. — 25. Traube, Biochemische Zeitschrift 1912, Bd. 42, S. 471 u. 500. — 26. Biochemische Zeitschrift 1910, Bd. 24, S. 341. — 27. Vortrag über Katalyse. Nobelpreis, Leipzig; ferner Zeitschrift für Elektrochemie 1901, Bd. 7, S. 995.

<sup>1)</sup> Nach gegenwärtig in meinem Laboratorium von Herrn Berzeller ausgeführten Untersuchungen gibt es allerdings auch Oxydationsvorgänge, wie die Oxydation der Oxalsäure durch Kaliumpermanganat, bei denen sich die Reihenfolge der Katalysatoren umkehrt. Nichtleiter beschleunigen, und zwar um so mehr, je mehr der betreffende Stoff die Oberflächenspannung des Wassers vermindert.