

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Zur Theorie der Alkoholnarkose.

Erste Mittheilung.

Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre
narkotische Wirkung?

Von

Hans Meyer.

Unter der Bezeichnung „Alkoholnarkose“ verstehe ich hier die typische Wirkung, die charakteristisch ist für eine unbegrenzte Zahl von meist aliphatischen indifferenten, in ihrer Constitution und Beschaffenheit sehr verschiedenen Stoffen, wie einfachen und substituirten Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Aethern, Aldehyden, Ketonen u. s. w.

Bei der Besprechung dieser „Chloroform- und Alkohol-Gruppe“ in seinem Grundriss der Pharmakologie erklärt Schmiedeberg, dass in den zahllosen narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe die Kohlenwasserstoffgruppen das Wirksame seien. Da diese Gruppen darin nicht elektrisch dissociirt sind, so kann ihre directe, im engeren Sinne chemische Wechselwirkung mit den Stoffen der Ganglienzellen nicht gemeint sein, sondern entweder eine nur indirecte, den Charakter der ganzen Verbindung bestimmende oder eine secundäre, erst nach radicaler Spaltung der Verbindung eintretende Wirkung. Diese letztere Annahme muss indes für eine Reihe sehr stabiler Substanzen, wie z. B. der gesättigten Kohlenwasserstoffe von vornherein ausgeschlossen werden. Da ferner, abgesehen von vielen anderen Körpern, auch das Stickoxydul und das Kohlendioxyd die typische „Alkoholwirkung“ aufweisen, so können auch nicht die Kohlenwasserstoffgruppen als solche für ausschlaggebend betrachtet werden. — Aus den gleichen Gründen sind die neuerdings vertretenen Hypothesen, dass specifisch der Aethyl-

gruppe¹⁾ oder dem Chlor, Brom, Jod²⁾ — letzteren durch Activirung von Sauerstoff — die narkotische Wirkung zukomme, für eine allgemeine Theorie der Anaesthetica nicht zu verwerthen; denn weder ist die Abspaltung und Ionisirung der erwähnten Gruppen im Organismus nachgewiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht, noch würde die narkotische Wirkung der vielen halogen- und äthylfreien Anaesthetica damit ihre Erklärung finden.

Im Jahre 1847 veröffentlichten v. Bibra und Harless eine Experimentaluntersuchung über die Wirkung des Schwefeläthers, auf Grund welcher sie eine bestimmte chemisch-physikalische Theorie dieser Wirkung aufstellen zu dürfen glaubten. Sie wogen bei einer grossen Zahl von gleich grossen Thieren, deren eine Hälfte sie vor der Tödtung durch Aether wiederholt stark narkotisirt hatten, das aus Hirn und Leber mittels Aether extrahirte Fett und fanden bei den vor der Tödtung betäubten Thieren die Hirnsubstanz ärmer, die Leber reicher an Aetherextract als bei den Controlthieren. Sie nahmen danach eine Entfettung des Hirns durch den im Blute kreisenden Aether während der Narkose an und brachten damit die verminderte Leistungsfähigkeit dieses Organes in ursächliche Beziehung.

Diese zwar keineswegs einwandsfreien, aber immerhin sehr merkwürdigen Versuche sind später von keiner Seite wiederholt und nachgeprüft, der aus ihnen abgeleitete Zusammenhang aber im Jahre 1866 durch Hermann³⁾ und zwar auf Grund ganz anderer Beobachtungen und Ueberlegungen von neuem bemerkt und angedeutet worden. L. Hermann entdeckte, dass alle aliphatischen Narcotica die rothen Blutkörperchen, deren Lecithingehalt er zuerst nachgewiesen hatte, zur Auflösung bringen und schloss daraus, dass die Lecithinkörper, Cholesterin und Fette, die die gemeinsamen Bestandtheile der nervösen Organe und der Blutkörperchenstromata bilden, möglicherweise auch den gemeinsamen Angriffspunkt für die anästhetisch wirkenden, fettlösenden Mittel abgeben. Eine Art von Bestätigung dieser Anschauung liess sich in den älteren Angaben von Lallemand, Perrin und Duroy (1859) finden, nach denen bei der Alkoholnarkose sich im Gehirn und in der Leber regelmässig erheblich mehr Alkohol finden sollte als im lecithin- und fettärmeren Blute und den anderen Geweben. Doch ist dies von Schulinus⁴⁾ auf Grund

1) Baumann und Kast, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XIV. — v. Mering und Schneegans, Therap. Monatshefte 1892.

2) Binz, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. VI u. XIII.

3) Hermann, Archiv f. Anat. und Phys. 1866.

4) Schulinus, Dissert. Dorpat 1865.

seiner exacteren Nachprüfungen im wesentlichen bestritten worden. Dagegen hat in neuerer Zeit Pohl¹⁾ vom Chloroform feststellen können, dass es im circulirenden Blute vorwiegend an die rothen Blutkörperchen und in diesen, wie zu erwarten, an die fettähnlichen Stoffe Lecithin und Cholesterin gebunden ist, sowie ferner auch, dass das an Lecithin und Cholesterin reiche Gehirn unter Umständen einen reicheren Chloroformgehalt aufweist als das Blut. Pohl zeigt sich indes nicht geneigt, aus diesen Daten einen bestimmten Schluss auf die Anwendbarkeit der erwähnten Theorie zu ziehen. — Wenn man von der durch nichts begründeten und auch nichts erklärenden Hypothese von Nägeli-Löw²⁾ absieht, nach der die Wirkung der Anaesthetica durch Uebertragung von Schwingungszuständen, durch Katalyse zustandekommen soll, so ist inzwischen nur noch von Raphaël Dubois der Versuch einer allgemeinen Erklärung der Alkoholnarkose gemacht worden. Dubois³⁾ beobachtete, wie unter dem Einfluss von Chloroform-, Benzin-, Aether-, Schwefelkohlenstoff- oder Alkoholdämpfen an den Organen gefäss- und vacuolenarmer Pflanzen wie namentlich der *Echeveria glabra* Wasser in Form feiner Tröpfchen oberflächlich ausgeschieden ward, und deutet den Vorgang als eine Verdrängung von Wasser aus dem Gewebsprotoplasma, das an seiner Stelle den anästhesirenden Dampf aufgenommen hat.⁴⁾ Das so veränderte wasserärmere Gewebe ist nun nicht mehr normal funktionsfähig, und es erklärt sich daraus die Narkose der thierischen und pflanzlichen Organismen durch die Dämpfe von Chloroform u. s. w.

So abweichend von allen anderen diese Erklärungsweise auf den ersten Blick zu sein scheint, so steht sie doch der vorerwähnten keineswegs ganz fern: Nach Dubois's Beobachtung wäre die Narkose das Resultat eines Wettstreites, den Wasser und Chloroform u. s. w. entsprechend ihren wirksamen Massen um gewisse wesentlichen Zellbestandtheile eingehen, zu denen beide eine Affinität besitzen. Als solche Zellbestandtheile aber sind ihren bekannten Eigenschaften zufolge das Lecithin und seine Eiweissverbindungen, die Protagone, das Jecorin u. s. w. anzusehen. Ob das aus seiner „festen Lösung“ verdrängte Wasser sichtbar an die Oberfläche tritt, in vorhandenen Vacuolen und Spalträumen sich sammelt oder von

1) Pohl, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. 1891.

2) Löw, Ein natürl. System der Giftwirkungen, München 1893.

3) Dubois, Compt. rend. Soc. Biol. 1884. p. 533.

4) Ein ganz analoger Vorgang ist die Wasserverdrängung aus frischen Gehirnen durch Aetherdämpfe, wie sie aus Baumstark's Untersuchungen bekannt ist (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. IX. 1885).

benachbarten imbibitionsfähigeren Gewebstoffen aufgenommen wird, ist gleichgültig; die Hauptsache bleibt, dass gewisse für die gesunde Funktion des Protoplasmas wichtigen Stoffaggregate (Lecithine u. s. w.) aus ihrem normalen Mischungs- und Lösungsverhältniss zu den übrigen Zellbestandtheilen (Wasser, Salzen, Eiweiss u. s. w.) herausgelöst werden auf Grund ihrer Lösungstension gegenüber Chloroform, Alkohol u. s. w.¹⁾

Es erscheint mir auffällig, dass eine derartige verhältnissmässig einfache Auffassung der Alkohalnarkose seitens der modernen Pharmakologie kaum eine Würdigung, geschweige denn Anerkennung gefunden hat, obschon stichhaltige Einwände von keiner Seite erhoben worden sind. Ist nun aber die Vorstellung richtig, dass die narkotische Wirkung des Chloroforms u. s. w., um es ganz allgemein auszudrücken, eine Funktion seiner „Fettlöslichkeit“ (Affinität zu fettähnlichen Stoffen) ist, so ergibt sich daraus folgende Erweiterung, die ich als Thesen etwa so formuliren möchte:

1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie darin sich verbreiten können, narkotisch wirken.

2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunktion sind: in erster Linie also an den Nervenzellen.

3. Die verhältnissmässige Wirkungsstärke solcher Narcotica muss abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandtheilen, d. i. hauptsächlich Wasser andererseits; mithin von dem Theilungscoefficienten, der ihre Vertheilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

Zu 1. ist zu bemerken, dass alle flüchtigen Substanzen ohne Ausnahme und von nichtflüchtigen alle, die von Wasser und Salzlösungen wenn auch nur in sehr geringem Grade gelöst werden,

1) Dubois selbst scheint allerdings nicht an eine hier wirksame Affinität des Aethers, Chloroforms u. s. w. zu gewissen Zellbestandtheilen zu denken, sondern den Vorgang auf Diffusion zwischen Aetherdampf und Wasser zurückführen zu wollen, da er sich auf die von Graham (1864) beobachtete Verdrängung von Wasser durch Alkohol, Alkohol durch Aether u. s. w. in einer Kieselsäuregallerte beruft. Mir däucht diese Analogie aber nicht richtig.

fähig sind, vom Protoplasma resorbirt und gelöst zu werden; dagegen werden z. B. nichtflüchtige Paraffine und neutrale fette Oele auch nach subcutaner Injection von den Zellen nicht aufgenommen, sondern verbreiten sich in den Spalträumen des Bindegewebes und z. Th. in den Lymphgefäßen bis hinein in die drei grossen Körperhöhlen, ohne eine toxikologische Wirkung hervorzubringen.¹⁾ Ferner: dass die Wirkung bei kaum einem der in Frage stehenden Stoffe sich auf „Fettlösung“ und ihre Folgen beschränkt, bedarf eigentlich keiner Auseinandersetzung; die meisten haben, wie z. B. der Alkohol, zu sonstigen Zellbestandtheilen auch noch Affinität, die ihrerseits eine Reihe von begleitenden Nebenwirkungen zur Folge haben können; und auch die Fettsubstanzen (Lecithine, Cholesterine u. s. w.) besitzen ja ihrerseits ganz verschiedene Affinität und Löslichkeit mit den einzelnen Narcoticis, so dass eine auch nur qualitative Identität der Wirkung in Bezug auf Reihenfolge und relative Stärke der Theilerscheinungen von irgend welchen dieser Stoffe gar nicht erwartet werden kann, thatsächlich auch nicht vorkommt: gemeinsam bleibt nur der Hauptcharakter der genannten Wirkung. — Endlich ist noch hervorzuheben, dass solche Körper, die zwar von Hause aus chemisch indifferent, im Stoffwechsel aber bald umgewandelt werden; ebenso solche, die von vornherein labil und activ oder sonst mit specifischen Affinitäten behaftet sind (wie etwa die Nitrile, Aldehyde, Azokörper u. a. m.), dass alle diesen eben der Narkose eine Reihe ganz anderer, oft den Gesamtcharakter der Wirkung sogar wesentlich bestimmender Funktionsstörungen hervorrufen werden; ohne dass hierdurch dem entwickelten Princip Eintrag geschieht. Es handelt sich hier also um ganz ähnliche Verhältnisse wie bei der sogenannten Salzwirkung, die mit ihren jeweiligen Folgen — Gewebsreizung, Stoffwechselstörung, Diurese, Darmentleerung u. s. w. — im Princip allen beliebigen wasserlöslichen Krystalloiden, entsprechend ihren messbaren physikalisch-chemischen Qualitäten, zukommt, bei einer sehr grossen Zahl derselben aber durch andere im engeren Sinne chemischen (Ionen-) Wirkungen complicirt oder ganz in den Hintergrund gedrängt wird, wie z. B. bei den Cyaniden, Alkaloidsalzen u. s. w.

Zum 3. Satze ist erläuternd hinzuzufügen, dass natürlich nur an ein im allgemeinen gleichsinniges Wachsen und Abnehmen, nicht aber etwa an Proportionalität von Wirkungsstärke und Theilungscoefficienten gedacht werden kann: erstlich weil überhaupt die Wirkungsintensität der pharmakologischen Agentien nicht proportional mit ihren

1) Vgl. Juckuff, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXII. 1893.

wirksamen Massen, sondern in viel rapiderer Progression zunimmt¹⁾, zweitens die „Fettsubstanz“ des Protoplasmas ja keine einheitliche, sondern ein zum Theil unbekanntes Gemenge ist, dessen Bestandtheile eine zwar gleichsinnige, aber doch nicht ganz gleiche Affinität zu den einzelnen Narcoticis besitzen. Jene „Fettlöslichkeit“ kann also immer nur ein sehr ungenauer, summarischer Werth sein, der in den einzelnen Fällen exact zu bestimmen unmöglich, aber auch für orientirende Versuche nicht erforderlich ist.

Der zweite von obigen 3 Sätzen entspricht bekannten Thatsachen; die beiden anderen sind experimenteller Prüfung zugänglich. Hier soll nun in Kürze das Resultat einiger Untersuchungen mitgetheilt werden, die zur Begründung des ersten Satzes dienen können. Ueber die Prüfung des dritten Satzes wird im folgenden Aufsatz Herr Dr. Baum berichten.

Von chemisch neutralen Körpern sind die folgenden auf narkotische Wirkung hin an Fröschen, Tauben, Kaninchen, Hunden u. s. w. untersucht worden:

1. Monochlorhydrin und Dichlorhydrin, von denen die Wirkung schon wegen der Analogie mit dem Trichlorhydrin²⁾ und mit zahllosen anderen aliphatischen halogenhaltigen Körpern erwartet werden durfte. In der That sind die Chlorhydrine Narcotica, die aber durch früh eintretende Betäubung des Athemcentrums, sowie nach überstandener Narkose durch tödtliche Nachwirkung — Herzlähmung — höchst gefährlich werden können.³⁾ Diese späte Nachwirkung — ebenso beim Chloroform — dürfte wohl auf eigentlich chemische Umsetzung unter Betheiligung des Chlors zurückzuführen sein.

2. Die Essigsäureester des Glycerins⁴⁾, das Mono-, Di- und Triacetin. Ich citire abgekürzt und unter Fortlassung der Versuchsprotokolle aus der Arbeit des Herrn Bucholz:

Monoacetin.

Während Gaben unter 0,1 bei mittelgrossen Esculenten keine Wirkung hervorriefen, und bei 0,1 nur die Sensibilität ein wenig geschwächt wurde, zeigten Dosen von 0,2 eine deutliche, wenn auch

1) Vgl. Juckuff, Versuche zur Auffindung eines Dosirungsgesetzes. 1895.

2) Romensky, Pflüger's Archiv Bd. V. 1875.

3) Bucholz, Beitr. zur Theorie der Alkoholwirkung. Dissert. Marburg 1895. — Vgl. auch Marshall u. Heath, The pharmacol. of the Chlorhydrins u. s. w. Journ. of Phys. Bd. XXII. 1897.

4) Bucholz l. c., wo sich auch nähere Angaben über die Prüfung und Reinigung der käuflichen, sowie die Eigenschaften der reinen Präparate finden.

schwache narkotische Wirkung. Die Thiere sitzen still, bewegen sich selten und ungeschickt. Die Schmerzempfindung ist verringert. Stärkere Dosen rein oder mit Wasser verdünnt von 0,25—0,5 setzen Sensibilität, Motilität, Gleichgewichtssinn und Reflexe erheblich herab, und bei 0,5 tritt ausnahmslos der Tod ein. In den letal verlaufenden Versuchen verlangsamte sich gegen Ende der Herzschlag, das Herz blieb schliesslich in Diastole stehen, blieb aber noch längere Zeit mechanisch erregbar.

Bei einer Taube bewirkte 0,6 g eine erhebliche Herabsetzung der Gehirnfunktionen. Eine halbe Stunde nach der Injection in die Brustmuskulatur schlief das Thier fest, reagirte nicht mehr auf Klatschen mit den Händen und liess sich am Schnabel sowie an den Beinen tragen, ohne zu erwachen. Dann nahm die Betäubung allmählich ab, und am nächsten Tage konnte man nichts Abnormes mehr wahrnehmen. Erbrechen war nicht eingetreten. Das Thier blieb am Leben.

Auch bei einem Kaninchen wurde die narkotische Wirkung beobachtet.

Diacetin.

Einige Versuche an Fröschen und Tauben zeigten keine anderen Unterschiede von Monoacetin als geringe quantitative.

Gaben von 0,05 bei mittelgrossen Esculenten liessen nur die ersten Zeichen einer Einwirkung erkennen, indem die Thiere sich spontan seltener bewegten und leicht hypnotisirt werden konnten.

Bei 0,1 sah man erst nach 15 Minuten deutliche Herabsetzung aller nervösen Funktionen. Erst auf starkes, langes Drücken sprang ein Frosch fort, auf dem Teller glitt er aus; alle Bewegungen waren ungeschickt, ataktisch.

Bei 0,2 schon nach 2 Minuten erhebliche Störung des Gleichgewichtsinnes, nach 12 Minuten Aufhebung desselben: Der Frosch blieb, auf den Rücken gelegt, ohne Reaction liegen; der Hornhautreflex wurde bald träge, die Schmerzempfindung sank auf ein Minimum. Eine halbe Stunde nach der Injection war das Thier reactionslos und ging bald zu Grunde, indem die Herzcontractionen immer seltener wurden, und das Herz in Diastole stehen blieb. Erregbar blieb es noch mehrere Stunden.

Ein Versuch an einer Taube zeigte auch die mit Monoacetin übereinstimmende Wirkung.

In einem am Kaninchen ausgeführten Blutdruckversuche zeigte sich nach langsamer Injection von 1,0 p. Kilo in 10 proc. Lösung ausser dem Aufhören der Reflexe und tiefem Schlaf merkliche Dys-

pnoe und Steigerung des Blutdruckes mit nachfolgendem raschem Sinken; ferner wenig veränderte Herzaction, erst in den letzten Minuten vor dem Ende Verlangsamung. Der Tod erfolgte unter den Erscheinungen des Athemstillstandes und stärkster Cyanose, während das Herz noch schlug.

Triacetin.

An Fröschen traten die ersten Zeichen einer leichten Narkose mehrmals bei Gaben von 0,02—0,05 ein. Die Thiere bewegten sich selten spontan, benutzten die Gelegenheit zum Entfliehen nicht und bewegten sich ungeschickt. Mit 0,1 erzielte ich meist eine tiefe Narkose. Diese Dosis wurde mehreren Thieren applicirt, nur eines derselben starb. Bei 0,15 endeten jedoch alle Versuche letal, und bei einer grösseren Gabe von 0,5 schon nach wenigen Minuten.

Mehrere Versuche wurden an Tauben angestellt: 0,3 bis 0,5 g in die Musculatur der Brust injicirt, bewirkten mittelschwere Narkose ohne jede Nebenwirkung, die Thiere erholten sich bald. Eine grössere Dosis, 1,0 g, auf 2 Portionen innerhalb 25 Minuten vertheilt, bewirkte eine starke Narkose und Tod unter Dyspnoe, Athmungs- und Herzstillstand schon 20 Minuten nach Verabreichung der zweiten Gabe. Der Versuch, das Triacetin vom Kropf aus wirken zu lassen, zeigte bei Injection von 0,5 g in den Kropf hinein nicht die geringste Wirkung.

Am Kaninchen wurden verschiedene Versuche gemacht. 1,20 g einem 1490 g schweren Kaninchen auf 4 Portionen zu 0,3 subcutan gegeben, erzeugte keine Narkose, sondern nur im Anfang etwas beschleunigte Athmung.

4,0 g durch Sonde in den Magen eines 1250 g schweren Kaninchens gebracht, machte erst nach 2 Stunden leichte Depression, keine eigentliche Betäubung: das Thier sass still und benommen, liess sich aber leicht aufscheuchen, frass auch gelegentlich.

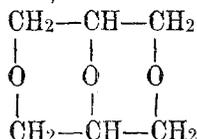
Da diese beiden Applicationsweisen beim Kaninchen keinen rechten Erfolg hatten, versuchte ich den Körper direct ins Blut zu bringen: 3 Kaninchen liess ich Triacetin in 10 procent. wässriger Lösung in äusserst langsamem Tempo in die Vena jugularis einlaufen:

1. einem 1620 g schweren Kaninchen 2,4 g (= 24 ccm Lösung) auf 3 Portionen,
2. einem anderen 1920 g schweren Kaninchen 4,5 g (= 45 ccm) auf 2 Portionen vertheilt,
3. einem dritten Kaninchen, 1365 g schwer, 2,0 g (= 20 ccm Lösung) in 12 Minuten.

In allen Fällen verfielen die Thiere schon nach einigen Minuten in tiefen Schlaf, Reflexe und Schmerzempfindlichkeit waren erheblich herabgesetzt. Nach Sistirung der Injection kehrte die Reaction bald wieder. Liess man nun weitere Flüssigkeit einlaufen, so trat bald wieder Narkose ein. So konnte man mehrere Male wechseln. Bei länger dauernder Wirkung wurde die Respiration gestört, die Athmung wurde langsam, mühsam, dyspnoisch. Der Tod erfolgte unter den Erscheinungen des Respirationstillstandes. Die Section ergab einmal einzelne kleine Infarcte in der Lunge, einmal Lungenödem, sonst nichts Auffallendes.

3. Glycerinäther¹⁾

Bei der Destillation von Glycerin mit Chlorcalcium bildet sich ein Anhydrid des Diglycerins, wahrscheinlich von der Formel:



eine klare, fast wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit von neutraler Reaction und angenehmem Geschmack und Geruch. Mit Wasser auf 100° erwärmt, geht der Aether wieder in Glycerin über.

Das durch wechselndes Lösen in Wasser und in Aether gereinigte Handelspräparat zeigte eine Dichte von 1,146 bei 17,5° (verlangt 1,16 bei 0,0°) und siedete bei 171°—174° C. unter 753 mm Druck (verl. 172°).

Die Substanz rief an Fröschen in Gaben von 0,025—0,05 und an Tauben nach intramusculärer Injection von 0,1—0,2g ausgesprochene Narkose hervor, die nach 1—2 Stunden bereits sich verlor, ohne üble Nachwirkungen zu hinterlassen. An einem Kaninchen konnte durch subcutane Application von 0,6g keine, nach intranervöser Einspritzung von 0,7g in 10 procentiger wässriger Lösung dagegen vollständige Reflexlosigkeit und tiefer, aber nur kurz dauernder Schlaf erzielt werden; das Thier erwachte plötzlich schon nach etwa 1/2 Stunde und verhielt sich dann weiter normal.

4. Säureamide.²⁾

Die Amide der niederen Fettsäuren sind neutrale Körper, von denen das Formamid flüssig, in Wasser und Alkohol leicht, in Aether und Fetten aber nicht löslich ist, während Acetamid, Pro-

1) cf. Bucholz, l. c.

2) cf. Bucholz l. c.; mit den seinen übereinstimmende Angaben betreffend Formamid, Acetamid und Propionamid liegen vor von Gibbs und Reichert. Du Bois' Archiv. 1892. Suppl.

pionamid, Butyramid krystallinische, in Wasser sowie in Aether und Fetten lösliche Körper bilden. Da die Säureamide sehr leicht verseifbar sind, so war von vornherein auf begleitende oder vorherrschende Ammoniakwirkungen wohl zu rechnen. In der That riefen Formamid und Acetamid pikrotoxinartige Krampferscheinungen hervor, und auch beim Propionamid und ganz wenig auch noch beim Butyramid war eine Andeutung von Krampfwirkung nicht zu verkennen.¹⁾ Umgekehrt zeigten Butyramid, Propionamid, Acetamid in absteigender Stärke, das Formamid dagegen gar keine narcotische Wirkung. Ebenso wie Propionamid wirken auch das Milchsäureamid und Oxybuttersäureamid.²⁾

Ueber die Wirkung der aromatischen Säureamide hat Herr Nebelthau²⁾ schon früher berichtet; hier seien des Zusammenhanges wegen seine beiden ersten Schlussätze wiederholt:

a) Die primäre pharmakologische Wirkung aromatischer Säureamide³⁾ ist alkoholartige Narkose; die besondere Constitution des Säurecomponenten kommt dabei principiell nicht in Betracht.

b) Bei den im Ammoniakrest durch Alkoholradicale substituirten aromatischen Amiden kommen als Secundärwirkung an Warmblüthern Aufregungszustände und Krämpfe zur Beobachtung, ähnlich wie nach NH₃-Vergiftung; die narkotische Wirkung kann dadurch völlig verdeckt oder aufgehoben erscheinen.

Soweit alle diese Untersuchungen reichen, haben sie die in dem obigen ersten Satze ausgesprochene Erwartung ohne Ausnahme bestätigt. Da weder bei den Acetinen und dem Glycerinäther noch bei den Säureamiden ihren Spaltungs- und Verseifungsproducten die beobachtete narkotische Wirkung zugeschrieben werden kann, mit der Spaltung vielmehr die Narkose schwindet, so müssen diese indifferenten und intacten Stoffe selbst als die Träger der narkotischen Wirkung angesehen werden, und mithin ist die Wahrscheinlichkeit sehr gross, dass jener von mir aufgestellte erste Satz allgemeine Gültigkeit besitzt.

1) Es bleibt natürlich zweifelhaft, ob es sich dabei in der That lediglich um NH₃- oder auch um eine eigenartige Amidwirkung handelt; für letzteres spricht der Umstand, dass nach Schultzen und Nencki das Acetamid zum Theil unverändert ausgeschieden wird.

2) Vgl. Nebelthau, Ueber die Wirkungsweise einiger aromatischen Amide u. s. w. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVI. 1895. S. 455.

3) Zur Untersuchung gelangten Benzamid, Salicylamid, Acetylsalicylamid, Dibenzamid, Hippursäureamid, p. Toluylsäureamid, Tetramethylbenzoesäureamid, Anissäureamid, Salicylmethyl- und Aethyläthersäureamid, Methoxynaphtoesäureamid, α -Toluylsäureamid, Zimmtsäureamid. Sämmtlich mehr oder weniger in Wasser und in Aether und fetten Oelen löslich.