

IX.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Tübingen.
(Vorstand: Prof. Jacobj.)

6. Aufhebung der narkotischen Wirkung der Stoffe der Alkoholgruppe bei gleichzeitiger Aufnahme von Fett auf Grund ihres Teilungskoeffizienten zwischen Fett und Wasser.

Im Anschluß an eine
Orientierende Untersuchung über ein neues Anti-
diabeticum „Barzarin“.

Von

Max Salzmann,
Medizinalpraktikant aus Esslingen.

Wie bereits aus obigem Titel ersichtlich, sind die im nachfolgenden wiedergegebenen Versuche über die Beeinflussung der Wirkungen innerlich aufgenommener Narkotica der Alkoholgruppe durch gleichzeitige Aufnahme von Fett im Verlauf einer Untersuchung über ein neues pflanzliches Antidiabeticumpräparat „Barzarin“ entstanden, das dem Vorstande des Pharmakologischen Instituts dahier, Herrn Prof. Jacobj, von der Firma Beck & Co. in Cannstatt behufs pharmakologischer Untersuchung zur Verfügung gestellt worden war.

Herr Prof. Jacobj hatte mich aufgefordert, die Untersuchung sowohl über das vorliegende Barzarinpräparat, als auch über die zu seiner Herstellung verwandte Droge in Angriff zu nehmen.

Es ist mir gelungen, die erste orientierende Untersuchung auf etwa vorhandene spezifisch wirksame Bestandteile des fraglichen Präparates durchzuführen. Indessen reichte die mir zur Verfügung stehende Zeit von wenigen Wochen nicht hin, einen genaueren pharmakologischen Einblick in die etwaigen wirksamen Bestandteile zu gewinnen. Es bedurfte hierzu noch weiterer Versuche, welche Herr Dr. Walbaum, Assistent des Instituts, der mir bei meiner Arbeit in liebenswürdigster Weise zur Seite stand, weiter durchgeführt hat. Unter diesen Umständen erschien es angezeigt, die Ergebnisse der chemischen Barzarinuntersuchung in einem gesonderten Teile

kurz zu behandeln, und wird über diesen Gegenstand im Anschluß an diese Mitteilung Herr Dr. Walbaum gemeinsam mit mir berichten¹⁾.

An dieser Stelle möchte ich von den ausgeführten Barzarinversuchen nur einen mitteilen, welcher, selbständig dastehend, den Zweck hatte, festzustellen, ob das uns übergebene, eine alkoholische Lösung darstellende Präparat als solches, etwa bei längerer Aufnahme nachweisbare Schädigungen zu bedingen vermag.

Gerade dieser Versuch veranlaßte der Frage näher zu treten, ob sich nicht die Wirkungen vor allem des Alkohols, aber auch die der Gerbsäuren, welche bei der summarischen Voruntersuchung solcher Rohpräparate auf ihre Wirkungen so häufig störend sich geltend machen, ausschalten lassen, und so wurde er der Ausgangspunkt für die hier als Hauptgegenstand zu behandelnde Untersuchung über die Beeinflussung der Wirkungen der Narkotica durch gleichzeitige Fettapplikation.

1. Über die Wirkung des Barzarins.

Die Droge, aus welcher das Barzarin hergestellt wird, ist, wie man uns mitteilte, eine Baumrinde, welche von den Eingeborenen Brasiliens, angeblich schon seit alters bei Krankheitserscheinungen wie sie beim Diabetes auftreten, mit Erfolg verwendet worden ist. Auch die ansässigen Europäer sollen die Droge beim Diabetes später als heilsam erfunden haben und zur therapeutischen Verwendung den aus der Rinde hergestellten alkoholischen Auszug benützen. Ein solches alkoholisches Extrakt ist es denn auch, was unter der Bezeichnung Barzarin von der erwähnten Firma nach Deutschland eingeführt worden ist und zunächst in Privatkreisen an einzelnen Kranken mit angeblich bestem Erfolg bereits verwendet wurde, ohne daß bis jetzt schädliche Nebenwirkungen beobachtet worden wären.

Schon nach kürzerem Gebrauch des Mittels sollen die unangenehmen Erscheinungen, die sich im Gefolge des Diabetes einstellen, wie Mattigkeit, Polyphagie, Polydypsie, Polyurie, Pruritus, Furunkulose usw. verschwinden, während allerdings das wichtigste Symptom, die Glykosurie erst nach längerer Anwendung des Medikamentes zurückgeht. Besonders hervorgehoben wird dabei, daß auf die strenge Einhaltung der Diät bei gleichzeitiger Barzarinmedication verzichtet werden könne, ohne den Erfolg der Kur zu gefährden.

1) Vgl. d. Arch. Bd. LXX S. 255.

Trotzdem somit das Mittel sich bereits praktisch bewährt und als unschädlich erwiesen zu haben schien, hat in sehr anerkennenswerter Weise die genannte Firma es doch für angezeigt gehalten, daß durch eine eingehendere pharmakologische Untersuchung die völlige Ungefährlichkeit der Anwendung sichergestellt werde, ehe sie das Mittel den Ärzten zur Benutzung an Kranken offiziell übergab und es in den Handel brachte. Sie wandte sich deshalb, wie schon erwähnt, mit der Bitte an das hiesige Pharmakologische Institut, eine Untersuchung des Barzarin in diesem Sinne zu übernehmen.

Neben der Durchführung einer genaueren chemisch-pharmakologischen Analyse des zur Verfügung stehenden fertigen alkoholischen Präparates und der Rohdroge, bei welcher indessen die Möglichkeit, wirksame Bestandteile zu übersehen, nicht auszuschließen war, z. B. infolge Veränderung derselben unter dem Einfluß der bei der Analyse verwendeten chemischen Agentien, mußte unbedingt auch der Versuch gemacht werden, das Präparat als ganzes und möglichst unverändert auf seine Wirkungen am Tiere zu prüfen.

Da nach den bereits vorliegenden Angaben mit dem Mittel ein voller Erfolg in der Diabetestherapie erst nach längerer Zeit erreicht wird, so war vor allem auch festzustellen, ob etwa spezifisch wirkende Substanzen vorhanden waren, die Schädigungen eventuell erst nach längerem Gebrauch entfalteten. Es kam deshalb zunächst vor allem darauf an, zu konstatieren, ob etwa krankhafte Symptome oder Veränderungen an inneren Organen bei längerem Gebrauch auftreten. Die von uns zu diesem Versuche herangezogenen Katzen sollten deshalb mehrere Wochen hindurch täglich eine so große Dose erhalten, daß, wenn das Barzarin solche, zu chronischer Schädigung führende Substanzen enthielt, ihre Schädlichkeit sicher hervortreten mußte. Die Forderung, das unveränderte Gesamtpräparat längere Zeit in entsprechenden täglichen Gaben den Tieren ohne störende Nebenwirkungen beizubringen, stieß nun aber begreiflicherweise schon dadurch auf eine erhebliche Schwierigkeit, daß es sich um eine alkoholische Lösung der Extractivstoffe handelte. Bei direkter Verwendung des Präparates an Tieren mußte also der Alkohol an sich schon starke akute narkotische Wirkungen und ebenso lokale Reizerscheinungen bedingen, welche spezifische Wirkungen des Präparates verdecken, ev. auch aufheben konnten. Es lag aber auch die Gefahr vor, daß durch die chronische tägliche Aufnahme solcher Alkoholgaben sich chronische Schädigungen von Organen einstellten, welche ganz unabhängig von spezifischen Barzarinwirkungen, solche, sei es vortäuschen, sei es verschleiern konnten.

Zudem hatte die erste Voruntersuchung des Präparates ergeben, daß in der Lösung Gerbsäuren reichlich enthalten waren. Ein mit dem in Wasser leicht löslichen Anteile des Trockenrückstandes angestellter Froschversuch hatte gezeigt, wie sehr störend dieser Gerbsäuregehalt sich durch seine Adstringierungswirkung im Tierversuche geltend zu machen vermag. Der im folgenden wiederzugebende Katzenversuch bestätigte denn auch sogleich, daß sowohl der Alkohol, selbst nach Verjagen der Hauptmenge bis zum Ausfallen gelöster Substanz, als auch die Gerbsäure des Präparates in ihren Wirkungen derart störend sich geltend machen, daß, wenn es nicht gelang, die Nebenwirkungen dieser beiden Bestandteile des Präparates zu eliminieren, brauchbare Ergebnisse durch solche Versuche nicht zu erzielen waren.

Um die nachteiligen Wirkungen des Alkohols der Barzarinlösung möglichst herabzusetzen, wurden unter Verjagen des Alkohol 45 g der Originallösung auf 6 g eingeengt. Zur Herstellung der dem Tiere beizubringenden wässrigen Lösung wurden diese 6 g mit Wasser auf 90 ccm verdünnt, wobei allerdings ein Teil der gelösten Bestandteile als feinpulvriger Niederschlag ausfiel, der sich aber beim Umschütteln gleichmäßig in die Flüssigkeit verteilen ließ. Diese 90 ccm wurden für den Versuch nach gutem Durchschütteln in drei Dosen zu je 30 ccm geteilt, sodaß jede Portion der für den Menschen als Tagesdosis bisher verwendeten Barzarinmenge von 3 mal 1 Kaffeelöffel = 3×5 ccm, d. h. 15 ccm entsprach. Eine verdünnte, einfach alkoholische Wasserlösung mit ungefähr gleichem Alkoholgehalt von $3\frac{1}{2}$ Proz. wurde für ein Kontrolltier hergestellt.

Die Applikation der Lösungen erfolgte mit der Schlundsonde.

Das Ergebnis dieses Versuches war folgendes:

Versuch I.

Versuchskatze A 2700 g	Kontrollkatze B 3600 g
(sieht verwahrlost aus, mager, Urin: kein Eiweiß, kein Zucker).	(fett, schlecht gepflegt, Urin: kein Eiweiß, kein Zucker).

1. Tag.

21. I. 1912, 6,15 Uhr nachm.: 30 ccm Barzarinlösung, Nachspülen mit 20 ccm Wasser.

Katze verhält sich ruhig, keine Besonderheiten, abends wird die Nahrung verweigert.

6,20 Uhr nachm.: 30 ccm $3\frac{1}{2}$ proz. Alkohollösung, Nachspülen mit 20 ccm Wasser. Heftiges Miauen, sonst keine Besonderheiten. Abends wird die Nahrung verweigert.

2. Tag.

22. I. 12. 8,40 Uhr morgens: 30 ccm Lösung, Nachspülen mit 20 ccm Wasser. 10 Minuten nach Applikation Erbrechen der ganzen Menge, heftiger Speichelfluß.

1,10 Uhr mittags: 30 ccm Lösung. Während des Einspritzens heftiges Erbrechen neben der Schlundsonde, deshalb wird nicht nachgespült. Nachher starker Speichelfluß; bald darauf Erbrechen des Restes der beigebrachten Substanz.

7,10 Uhr nachm.: 30 ccm Lösung. Nachher enormer Speichelfluß. Mattigkeit. Zuckungen in den Hinterbeinen. Schlaffes Hinliegen, mühsame frequente Atmung. Nahrung verweigert.

8,43 Uhr morgens: 30 ccm Lösung, Nachspülen mit 20 ccm Wasser. Keine Besonderheiten.

1,17 Uhr mittags: 30 ccm Lösung, Nachspülen mit 20 ccm Wasser. Sonde wird herausgearbeitet. Heftiges Würgen, nachher keine Besonderheiten, später etwas Speichelfluß.

7,14 Uhr nachm.: 30 ccm Lösung. Nachspülen mit 20 ccm Wasser, nachher Schläfrigkeit. Wenig Reaktion auf äußere Einflüsse. Nahrung verweigert.

3. Tag.

23. I. 12. Katze ist über Nacht eingegangen. Bei der Sektion findet sich die Schleimhaut des Magens und Darms bis in den Beginn des Ileums derb adstringiert und braun gefärbt. Im Magen kleine Blutungen, besonders an der kleinen Kurvatur, Darm ist kotgefüllt und ganz straff kontrahiert.

Es war klar, daß die dreimalige Beibringung der immerhin nicht geringen Flüssigkeitsmenge von 50 ccm die Nahrungsaufnahme an sich beeinträchtigt haben konnte, und daß es in Zukunft geratener war, nur einmal täglich das Präparat und in kleinerer Dosis zu geben. Andererseits bewies aber auch der Sektionsbefund an der Barzarinkatze, daß die Gerbsäuremengen des Präparates doch für den Darm der Katze viel zu groß waren, als daß sie längere Zeit hätten ertragen werden können. Und endlich ließen die Erscheinungen an der Alkoholkatze vermuten, daß selbst eine Menge von 1 g per Kilo Alkohol in 3prozent. Lösung nicht als indifferent für die Katze betrachtet werden durfte.

Die Gerbsäure in ihrer Wirkung empfahl Professor Jacob j dann dadurch abzuschwächen, daß man dieselbe schon vor der Aufnahme an Eiweiß band und sie so ihrer heftigen Adstringierungswirkung, ähnlich wie es bei dem bekannten neueren Präparat „Tannalbin“ der Fall ist, beraubte. Wie dort, so durfte auch hier erwartet werden, daß bei der Verdauung des Eiweißes die Gerbsäurekomponente zur Resorption gelang, ohne aber den Darm allzu

23. I. 12. Nahrung verweigert.

24. I. 12. Katze tot. Sektion ergibt als Ursache Schluckpneumonie.

heftig zu adstringieren. Dabei war die Möglichkeit der Entwicklung einer eventuellen besonderen Wirkung der im Barzarin vorkommenden Gerbsäuren und ihrer Komponenten nach der Resorption noch gegeben und nur jener störende, starke lokale Einfluß auf Magen und Darm, der beim Menschen kaum zu erwarten ist, beim Tierversuch ausgeschaltet. Gerade er war es ja aber, der die Versuchsergebnisse so schwer schädigte. Die Barzarinkatze des folgenden Versuches erhielt deshalb zur Barzarinlösung stets das geschlagene Eiweiß eines halben Eies zugesetzt.

Um auch die Wirkung des Alkohols abzumildern, wurden den 30 ccm der oben beschriebenen wässrigen Lösung noch 20 ccm Rahm zugesetzt.

Wie von Overton u. H. Meyer festgestellt wurde, kommt ja dem Teilungskoeffizienten der Narcotica d. h. ihrem Löslichkeitsverhältnis in Wasser und Fettsubstanz, eine Bedeutung für die Entfaltung ihrer Wirkung zu, wobei man wohl mit Prof. Bürker¹⁾ annehmen darf, daß nicht die Fettlöslichkeit das die Wirkung an sich bedingende ist, vielmehr nur das Wirksamwerden infolge der sich daraus ergebenden verschiedenen Passierbarkeit durch die Zellmembranen und die Ansammlung in den lipoidreichen Zellen beeinflussende Moment bildet. Die Wirkung selbst dürfte vielmehr einerseits durch die von Prof. Bürker wahrscheinlich gemachte Sauerstoff-Entziehung der Gewebe durch den Oxydationsvorgang der Narkotica bedingt sein, welche den aktiven Sauerstoff für sich in Anspruch nehmen, andererseits als eine Folge der dabei entstehenden sauren Stoffwechselprodukte aufzufassen sein, welche die Eiweißmoleküle entladen, sodaß sie sich kondensieren und damit den für eine energische Lebenstätigkeit nötigen Abbau und Aufbau des Protoplasmas, d. h. die Funktion der Nervenzellen herabsetzen, sie narkotisieren, wie dies Jacobj seinerzeit¹⁾ bereits dargelegt hat.

Es wurden also bei dem folgenden Versuche je 30 ccm der in der angegebenen Weise hergestellten Barzarinlösung, entsprechend 15 g Originallösung, zusammen mit einem halben geschlagenen Ei und 50 ccm Rahm gut durchgeschüttelt, der Katze mittels Schlundsonde beigebracht. In analoger Weise mit Rahm und Ei versetzt bekam das Kontrolltier die entsprechende Alkoholmenge. Auf täglich 3malige Applikation wurde dabei verzichtet, da im Verhältnis zur Größe der Tiere die Einzeldosis von 15 g der für den Menschen üblichen Tagesdosis entsprach und für die Katze von 2—3 Kilo etwa das 20fache oder mehr der für den Menschen in Frage kommenden

1) Sitzung des med. Naturwiss.-Vereins zu Tübingen Mai 1910. Ref. Münch. med. Wochensch. 1910. Nr. 27 p. 1476.

Tagesgabe betrug, sodaß, wenn man beim Menschen eine entsprechend hohe Dosis annimmt, dieser etwa 300 g des Medikaments täglich nehmen müßte. Etwaige mögliche nachteilige Wirkungen bei längerer Aufnahme solcher Dosen mußten unter diesen Verhältnissen also unbedingt an der Katze in Erscheinung treten. Diese Art der Applikation hatte, was nochmals betont sei, den Vorzug, daß man auch auf eine Resorption der nun an Eiweiß gebundenen Gerbsäuren rechnen konnte, während sonst dieselben nur ihre Wirkungen in Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut zu äußern Gefahr liefen, ohne aber selbst zur Resorption zu gelangen. Ihre gesicherte Resorption erschien aber deshalb wichtig, weil die Gerbsäuren selbst, ja ev. nachteilig an der Wirkung des Präparates auf einzelne Organe, z. B. auf die Nieren bei chronischem Gebrauch beteiligt sein konnten. Die Applikation des Medikaments in dieser Form wurde von einem Kater von 3300 g glatt und dauernd vom 29. Januar bis 26. Februar 1912, also 4 Wochen ertragen. Erbrechen trat jetzt nie auf, Nahrungsverweigerung ebenfalls nicht. Das Gewicht sank in der Versuchszeit zunächst auf 3200 g ab, um dann aber wieder auf 3300 g zu steigen, sodaß also eine Beeinträchtigung der Ernährung nicht vorlag. Der Urin blieb dauernd eiweiß- und zuckerfrei. Der Kot war zwar meist, offenbar infolge der Wirkung der Gerbsäure-eiweißwirkung ziemlich fest, aber nie eigentlich angehalten. Das Benehmen des Tieres war ein dauernd normales, lebhaftes, ohne irgend welche pathologischen Zustände, sodaß diese Methode der Verabfolgung derartiger alkoholischer, gerbsäurehaltiger Präparate bei solchen Vorversuchen am Tiere als empfehlenswert erscheint.

Weniger günstig gestalten sich die Verhältnisse bei dem Kontrolltiere. Die anfangs dafür verwendete Katze ertrug die Fütterung 8 Tage lang ohne jede Störung. Dann aber fing sie an regelmäßig die ganze Menge des beigebrachten Gemisches zu erbrechen, bewahrte sich aber allerdings dabei doch guten Appetit und volles Wohlbefinden. Sie mußte aber am 11. Tage als unbrauchbar aus dem Versuch genommen werden. Ähnlich verhielt sich eine zweite für sie eingestellte Kontrollkatze. Auch sie erbrach fast täglich, allerdings selten die ganze Menge, aber doch oft bis zu einem Viertel der eingeführten Lösung. Daneben verweigerte sie öfter die Nahrung oder brach nur wenig, auch traten ab und zu leichte Durchfälle auf. Die Tatsache, daß auch sie wie ihre Vorgängerin, im Gegensatz zum Hauptversuchstier, so sehr zu Erbrechen neigte, legte die Frage nahe, ob nicht vielleicht bei der Barzarinkatze durch die adstringierende Wirkung der an Eiweiß bei unserer Art der

Verabfolgung gebundenen Gerbsäuren des Barzarin die Brechneigung verhinderten, indem durch sie eine ganz gelinde Adstringierung der Schleimhaut herbeigeführt wurde, welche die Reizwirkung des Alkohols abmilderte. Wir versuchten (deshalb, ob nicht durch einen Zusatz von kleinen Gerbsäuremengen zu der wässrigen Alkoholmilchlösung das Erbrechen sich vermindern lasse. In der Tat war dies bis zu einem gewissen Grade der Fall. Das Erbrechen erfolgte nun seltener, wenn es auch nicht gänzlich aufhörte. Dahingegen blieben die Durchfälle gänzlich aus. Man darf also wohl annehmen, daß die Gerbsäure doch bis zu einem gewissen Grade in dem erwarteten Sinne gewirkt hat.

Die mit Barzarin in der angegebenen Weise behandelte Katze wurde nach 29 Tagen durch Verbluten getötet. Es traten dabei nur schwache Krämpfe in der Agone auf. Die Sektion ergab makroskopisch einen starken Fettansatz und ausgezeichneten Ernährungszustand des Tieres, aber keine pathologischen Veränderungen an den inneren Organen außer mäßigen Blutungen in der rechten Lunge, die aber offenbar auf die aganolen Krämpfe zurückzuführen sind. Die mikroskopische Untersuchung ergab einen enormen Fettgehalt der Niere, doch handelte es sich um Fettinfiltration und nicht um fettige Degeneration, und war das Bild durchaus dem einer gut genährten, völlig normalen Katze gleich. Die Leber zeigte relativ geringen Fettgehalt.

Fassen wir das Resultat dieses unseres Versuches zusammen, so können wir wohl sagen, daß das als Barzarin bezeichnete Präparat sich an unserer Katze trotz der hohen Tagesdosen von 15 g und der täglichen Aufnahme während 4 Wochen als durchaus frei von nachteiligen Wirkungen erwiesen hat, da sich keinerlei Störungen im Befinden des Tieres, noch Schädigungen von Organen bei der Sektion ergaben. Es liegt also zunächst auf Grund dieses Versuches keine Veranlassung vor, die Verwendung des Barzarinpräparats zu klinischen Versuchen zu beanstanden.

2. Die Beeinflussung der Wirkung der per Os gegebenen Narkotica bei gleichzeitiger Aufnahme von Fett.

Die Schwierigkeiten, welche die Applikation unseres Präparates wegen seines Alkoholgehaltes verursacht hatte, und ihre, wie es schien, erfolgreiche Überwindung durch den Zusatz von Rahm zum Barzarinpräparat veranlaßten Herrn Prof. Jacobj, mich zu weiteren Versuchen in dieser Richtung aufzufordern.

Schon seit Jahren hatte er in seinen Vorlesungen darauf hingewiesen, daß, wenn die von Overton und Hans Meyer aufgestellte Theorie über die Verteilung der Narkotica im Tierkörper nach Maßgabe des „Teilungskoeffizienten“ zwischen Fett und Wasser zutreffe, auch schon bei der Applikation der Narkotica in den Magen zusammen mit Fetten, dieser Teilungskoeffizient sich durch eine Beeinflussung der Resorption und damit durch Verzögerung in dem Eintritt und Abweichung im Verlauf der narkotischen Wirkung geltend machen müsse.

Es mußte möglich sein, den Narkoticis der Fettreihe bei Applikation per Os ihre nachteilige lokale Reiz- wie die narkotische Allgemeinwirkung dadurch zu nehmen, daß man sie gleichzeitig mit entsprechenden Fettmengen zur Aufnahme brachte. Es mußte gelingen, entsprechend der Zurückhaltung des betr. Narkoticums durch seine Lösung in dem Fett zu erreichen, daß seine Wirksamkeit sich erst allmählich, entsprechend dem Übertritt des Narkoticums aus dem Fett in die wässrige Lösung des Darms, resp. entsprechend der Spaltung der Fette und ihrer Resorption so langsam entfaltete, daß die Verbrennung, resp. Ausscheidung des Narkoticums mit dessen Resorption ins Blut Schritt hielt, und es so zu einer Anhäufung wirksamer Mengen und dementsprechend auch zu Allgemeinwirkungen im Sinne einer narkotischen Beeinflussung des Zentralnervensystems nicht kam.¹⁾

Schon vor zwei Jahren hatte Prof. Jacoby Herrn Dr. Serebrenikof aus Moskau diese Frage zu bearbeiten angeregt. Die mit den damals nur zur Verfügung stehenden Kaninchen begonnenen Versuche hatten aber zu keinem klaren Ergebnis geführt.

Diese Fragen sollten deshalb jetzt durch eine Reihe von Versuchen an Katzen geklärt werden. Dabei wurden immer zwei Tiere zugleich zum Versuch herangezogen, von denen das eine Tier den Alkohol mit Rahm, das andere mit Wasser in gleicher Konzentration und in gleicher Menge pro kg Tier bekam.

Zunächst galt es die Grenzdosis festzustellen, die bei der Katze überhaupt narkotische Wirkungen erzeugt. Aus meinen Protokollen gebe ich hier die Daten der betreffenden Versuche wieder. Die erste deutliche Wirkung zeigte sich bei Anwendung von 4 prozentiger wässriger Alkohollösung, bei einer Gabe von 1,2 Gramm Alkohol pro kg Tier per Os mit der Schlundsonde. —

1) Hinsichtlich des Zustandekommens der narkotischen Wirkung vgl. S. 238 und Münch. med. Wochensch. 1910 p. 1476.

Versuch I.

Eine Katze (E) männlich, 1950 g erhält am 29. I. 12, 5,31 Uhr nachm., 30 cem 4prozent. Alkohol = 1,2 g oder 0,6 g Alkohol pro kg. Es treten keinerlei Erscheinungen auf.

Am 1. II. 12, 2,30 Uhr nachm., erhält das gleiche Tier 60 cem 4proz. Alkohol = 2,4 g oder 1,2 g pro Kilo. Es besteht zunächst sichtliches Wohlbefinden. Schnurren. Nach einer halben Stunde tritt leichte Unsicherheit der Hinterbeine ein. Diese Unsicherheit dauert bis 4,30 Uhr, hielt also etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden an. Um diese Zeit machte sich auch eine eigenartige schreckhafte Aufregung bemerkbar.

Am 2. II. 12 erhält das Tier nochmals 60 cem 4proz. Alkoholrahlösung. Während der Einführung erbricht das Tier neben der Schlundsunde etwas heraus. Sofort nach Entfernen der Sonde wird nochmals etwa $\frac{1}{4}$ der gegebenen Menge erbrochen, sodaß das Tier ca. 1,8 g Alkohol oder 0,9 g pro Kilo bei sich behielt. Narkotische Erscheinungen wurden indessen bei ihm nicht beobachtet.

Es geht daraus hervor, daß unsere mit dem Barzarin gegebenen Alkoholmengen überhaupt noch unter der Grenze des narkotisch Wirksamen lagen. Mithin das Fehlen der narkotischen Erscheinungen hier nicht auf einer Wirkung des gleichzeitig gegebenen Fettes beruhte.

Um nun festzustellen, ob die Wirkung einer höheren, energisch wirksamen Gabe Alkohol durch Rahm aufzuheben gelingt, gab ich darauf die doppelte Menge den Katzen E und G und zwar so, daß zunächst E den reinen Alkohol mit Wasser, G die gleiche Menge mit Rahm und nach zwei Tagen umgekehrt E die betreffende Menge mit Rahm, G mit Wasser dieselbe erhielt. Der Versuch ergab folgendes.

Versuch II.

8. II. 12. Alkoholdose 2,4 cem pro Kilo in 8proz. Lösung.

I): Katze E. 1950 g.

3,5. Uhr nachm. erhält E 6 cem Alkohol in 54 cem Wasser.

3,25 Uhr nachm. im Verlauf von 20 Minuten ist heftigste Betrunkenheit eingetreten.

3,30 Uhr, also nach 25 Minuten, beim Laufen schwankt das Tier hin und her. Auf die Seite gelegt, bleibt es zwei Minuten schlaff liegen. Beim Sprung vom Tisch fällt die Katze jedesmal hin. Allmählich geht dann die Wirkung zurück.

II): Katze G 2250 g.

3,13 Uhr nachm. erhält G 6,75 cem Alkohol mit 60 cem Rahm.

3,48 Uhr. Nach einer halben Stunde ist eine leichte Betrunkenheit zu konstatieren. Das Tier ist unsicher auf den Hinterbeinen beim Gehen und zeigt eine Schwäche der Beine. Es kann aber den Sprung vom Tisch ohne zu fallen gut ausführen. Die Wirkung geht dann zurück.

Versuch III.

10. II. 12. Gegenprobe mit der gleichen Dosis und Konzentration.

D):

3,45 Uhr nachm. erhält E 6 cem Alkohol mit 54 cem Rahm.

4,15 Uhr, also nach etwa einer halben Stunde, schwankt das Tier stark beim Gehen und selbst beim Sitzen ist ein Schwanken deutlich zu bemerken. Auf die Seite gelegt, bleibt es etwa 10 Minuten liegen.

4,50 Uhr, also nach einer Stunde, auf die Tischkante gelegt, plumpst sie ohne Hilfsbewegung herunter, trotzdem ging das Laufen auf der Erde noch mäßig gut. Wirkung läßt dann nach.

II):

3,52 Uhr nachm. erhält G 6,75 cem Alkohol mit 60 cem Wasser.

4,10 Uhr, also nach 18 Min., fällt das Tier beim Sprung vom Tisch hin, aber nicht so schlaff wie E 4,50 Uhr. Es schwankt zwar beim Gehen etwas, die Unsicherheit der Bewegungen ist nur eine mäßige. Beim Sitzen dagegen schwankt sie deutlich und fällt sogar gelegentlich um. Auf die Seite gelegt, bleibt sie etwa eine halbe Minute liegen.

4,50 Uhr, also nach einer Stunde, nimmt ihr Interesse an der Umgebung wieder zu. Sie springt ohne zu fallen, wenn auch ungeschickt vom Tisch.

7,30 Uhr sind die Wirkungen verschwunden.

Wie man sieht, ist offenbar die Katze E, die den Eindruck macht, daß sie noch nicht ganz ausgewachsen ist, wofür ihr Gewicht, ihre Neigung zu spielen, spricht, weniger widerstandsfähig als G gegen Alkohol, so daß, wenn man die Wirkungen bei E und G vergleicht, der Einfluß des Rahmzusatzes nicht so deutlich hervortritt, zumal im Gegenversuch. Ja, wenn man in beiden Versuchen E vergleicht, konnte es fast scheinen, als ob das Tier nach dem Zusatz von Rahm die Wirkung ein wenig stärker zeige; indessen tritt hier eine Verzögerung des Eintritts und der Entwicklung der Wirkung doch deutlich hervor. Vergleicht man aber den Effekt bei der Katze G mit und ohne Fett, so sieht man schon hier eine gewisse Abmilderung der narkotischen Wirkung.

Da dieser Versuch zeigte, daß eine deutliche Beeinflussung der narkotischen Wirkung solcher größerer Alkoholgaben bei Rahmzusatz nicht klar hervortritt, so wurde in einem weiteren Versuche die Fettkonzentration dadurch gesteigert, daß ca. 10 g Butter mit Hilfe eines Eigelbs emulsiert dem Rahm noch zugesetzt und dann der Alkohol beigemischt wurde. Der Versuch ergab folgendes:

Versuch IV.

Alkoholdosis 2,4 cem pro Kilo in 8prozentiger Lösung.

Katze E erhält am 12. II. 12, 4 Uhr nachm., 6 cem Alkohol mit Rahm und Butteremulsion zu 60 cem per Sonde.

4,40 Uhr, also nach 40 Minuten, traten die ersten Zeichen ein. Sie bestanden in geringem Schwanken beim Gehen.

5,10 Uhr, also erst nach 1 Stunde 10 Minuten konnte das Tier nicht mehr geordnet vom Tisch springen, sondern fiel herunter.

6 Uhr, also nach 2 Stunden, starkes Schwanken und Taumeln beim Laufen. Sich selbst überlassen, legt sich das Tier hin und schläft ein.

Während der weiteren Beobachtung bis 9 Uhr abends zeigte das Tier beim Laufen ein allmählich abnehmendes Schwanken.

Auf Grund dieses Versuches gewann man den Eindruck, daß allerdings durch größeren Fettzusatz der Eintritt der Alkoholkwirkung eine noch deutlichere Verzögerung erfährt als bei bloßem Rahmzusatz, dafür aber sich, wie es scheint, die narkotische Wirkung, allerdings in abgemilderter Form, länger hinzieht.

Dagegen wurde auch bei dieser höheren Fettkonzentration von etwa 40 Proz. eine wirkliche Aufhebung der Wirkung der allerdings hohen Alkoholdosis nicht erreicht. Es wurden deshalb nun geringere Alkoholmengen in den folgenden Versuchen zur Anwendung gebracht.

Versuch V.

Alkoholdosis 2 g pro Kilo in 6,7 prozentiger Lösung.

I): Katze E.

Am 14. II. 12, 3,37 Uhr nachm., erhält Katze E 5 cem Alkohol in Wasser ad 60 cem.

4,43 Uhr nachm, d. h. also nach 1 Stunde 6 Minuten, tritt leichte Unsicherheit beim Gehen und geringe Ungeschicklichkeit beim Springen auf.

5,03 Uhr nachm. zeigt sich das Tier bei einem Sprung aus 1,50 m Höhe sehr ungeschickt und überschlägt sich dabei. Es schwankt deutlich beim Gehen.

6,30 Uhr, also nach 3 Stunden, besteht Schläfrigkeit. Auf den Rücken gelegt, bleibt es hypnotisch eine halbe Minute liegen, um dann auf die Seite zu fallen.

8,30 Uhr besteht noch immer schwankender Gang.

II): Katze G.

14. II. 12, 3,46 Uhr nachm., erhält Katze G 5,5 cem Alkohol mit 61 cem Rahm.

4,40 Uhr besteht mäßige Unsicherheit beim Springen vom Tisch, die Hinterbeine erscheinen etwas unsicher.

6,30 Uhr Faulheit, will nicht vom Tisch springen, wenn sie über die Tischkante geschoben und so zum Sprunge gezwungen wird, überschlägt sie sich, kann aber gut laufen.

8,30 Uhr ist sie noch faul, aber wieder normal.

Hier zeigt sich also bei der Rahmkatze die Wirkung verzögert, abgeschwächt, verkürzt gegenüber der bei der Kontrollkatze.

Als nun in dem Gegenversuch mit den gleichen Katzen die Alkoholmenge und Konzentration auf 1,6 g pro Kilo bei 4,7 Proz. herabgesetzt wurde, gelang es durch den Rahm, die Alkoholwirkung ganz aufzuheben, wie das folgende Protokoll zeigt.

Versuch VI.

Alkoholdosis 1,6 g pro Kilo bei 4,7 Proz.

I): Katze E.

Am 16. II. 12 erhält Katze E 4,25 Uhr nachm. 3,5 ccm Alkohol mit Rahm ad 60 ccm. Irgend welche Wirkungen treten bis 9 Uhr abends nicht ein.

II): Katze G.

16. II. 12. 4,37 Uhr nachm. erhält Katze G 4,5 ccm Alkohol mit Wasser ad 74 ccm.

5,30 Uhr nachm. leichte Unsicherheit beim Sprung und Gang zu konstatieren, die bis 7 Uhr anhält. Sonst läßt sich keinerlei Wirkung konstatieren.

Vergleicht man diesen Versuch mit dem ersten, so fällt es auf, daß hier das Tier nach 1,6 g der 4,7prozentigen wässrigen Lösung keinerlei Störung im Gang zeigte, wie sie bei dem orientierenden Vorversuch bei 1,2 g pro Kilo 4prozentiger Lösung der Fall gewesen war. Man könnte hier vielleicht an die Folgen einer gewissen Gewöhnung der Tiere an den Alkohol denken. Es wurde deshalb noch ein weiterer Versuch angestellt, zu welchem 2 ganz neue Katzen benutzt wurden.

Versuch VII.

Alkoholdosis 2,0 g pro Kilo in 7,7 Proz.

I): Katze H.

Am 15. II. 12 erhält Katze H, 2500 g, 2,52 Uhr nachm. 6,25 ccm Alkohol mit 60 ccm Wasser.

3,15 Uhr, also 20 Minuten nach der Aufnahme, trat deutliches Schwanken an den Hinterbeinen auf. Das Tier fiel, wenn es sich beim Sitzen bewegte, auf den Rücken.

3,27 Uhr war die Unsicherheit der Hinterbeine noch gesteigert. Es bestand Schwanken, auch beim Stehen; vom Tisch plumpst das Tier über den Rand geschoben völlig apathisch herunter.

3,30 Uhr fiel das Tier, als es sitzend nach rückwärts sehen wollte, um.

3,50 Uhr fiel es auf den Rücken, als es sich aus liegender Stellung aufsetzen wollte.

4,10 Uhr fällt es bei ungeschickter Bewegung vom Tisch, auf dem es sitzt, von selbst herunter.

4,30 Uhr gelingt ein, wenn auch sehr unvollkommener Sprung vom Tisch.

5,30 Uhr ist der Sprung wieder recht ordentlich, doch besteht noch leichtes Schwanken beim Sitzen, das Laufen ist fast normal.

6,10 Uhr springt es gut und verhält sich von jetzt ab normal.

II): Katze J.

2,57 Uhr nachm. erhält Katze J, 2400 g, 6,25 ccm Alkohol mit 60 ccm Rahm.

3,25 Uhr normal.

3,55 Uhr normal.

4,10 Uhr immer noch völlig normal, auch Sprung völlig sicher.

5,20 Uhr erste Andeutung einer Unsicherheit beim Springen.

5,50 Uhr tritt 1 Minute anhaltendes Husten auf.

6,15 Uhr. Es treten jetzt Symptome der Unruhe und Aufregung hervor, welche besonders deutlich sich zeigen, so lange das Tier im Käfig gehalten wird, aus dem es offenbar mit den Zeichen höchster Erregung sich befreien möchte. Hierbei schreit es kläglich, springt an den Glaswänden in die Höhe, überschlägt sich dabei, dreht sich um sich selbst, wälzt sich auf dem Boden, bleibt, umgefallen, erschöpft zeitweilig liegen und sieht sich ängstlich um. Der Puls betrug 240. Sobald nun das Tier aus dem Käfig gelassen wurde, zeigte sich, daß Lauf und Sprung durchaus sicher waren. Es lief ruhelos, aber sicher und ohne Schwanken, auch ohne Zeichen von Angst, im Zimmer herum.

6,50 Uhr, allmählich trat Beruhigung ein, so daß das Tier wieder in den Käfig gesetzt wird. Jetzt ist es apathisch, mit halb offenen Augen legt es sich auf die Seite. (Puls 192) offenbar als Folge starker Ermüdung durch die vorangegangene Aufregung.

7,10 Uhr bleibt sie, hingesezt, normal sitzen.

8,20 Uhr wird sie schlafend gefunden.

Nachdem hier der Unterschied an den neuen Versuchstieren gut hervorgetreten war, wurde in einem Gegenversuch mit dem Rahmzusatz gewechselt.

Versuch VIII

bei 2,0 g pro Kilo und 7,7prozentiger Lösung.

I) Katze H.:

Am 19. II. 12, 3,25 Uhr nachm., erhielt Katze H 6,25 ccm Alkohol mit 60 g Rahm.

4,12 Uhr, also nach 47 Minuten, springt sie gut und zeigte erst 5,25 Uhr, nach einer Stunde, eine ganz leichte Sprungunsicherheit.

6,20 Uhr, also nach 2 Stunden, wurde ein gewisses Taumeln beim Gehen bemerkt. Das Tier springt aber zu dieser Zeit durchaus sicher vom Tisch. Das Schwanken verschwand bald darauf. Es traten weitere Erscheinungen nicht auf, so daß von etwa 6,30 Uhr ab das Tier als normal zu betrachten war.

II): Katze J.

19. II. 12, 3,29 Uhr nachm., erhält Katze J 6,25 ccm Alkohol mit 60 ccm Wasser.

3,47 Uhr, also nach 18 Minuten, tritt starkes Schwanken beim Gehen auf. Der Sprung vom Tisch ist höchst ungeschickt. Das Tier liegt mit Vorliebe auf der Seite und verhält sich im allgemeinen ruhig.

4,20 Uhr bekommt es kurze Hustenanfälle.

4,25 Uhr, also nach 1 Stunde, beim Gehen an der Tischkante schwankt die Katze und fällt dabei, ohne auf die Beine zu kommen, herunter.

4,33 Uhr fängt sie an kläglich zu Miauen, legt sich auf den Rücken und schläft dann ein, auf die Seite sinkend.

6,20 Uhr, also nach 3 Stunden, besteht noch heftige Unsicherheit beim Gehen und Springen.

9 Uhr, also fast nach $5\frac{1}{2}$ Stunden, springt sie wieder gut und macht einen normalen Eindruck.

Aus diesen letzten Versuchen ist zu ersehen, daß eine Aufhebung der Alkoholwirkung durch Zusatz von Fett in Form des Rahms allerdings möglich ist, wenn die Alkoholdosen nicht allzu große sind, sondern nur das etwa Doppelte der eben wirksamen Gabe betragen. Bei größeren Dosen wird der Eintritt der Erscheinungen allerdings merklich verzögert und die Stärke der narkotischen Wirkung etwas gemildert. Bei 1,6 bis 2 g pro kg verschwand bei der Katze nahezu die Alkoholwirkung bei gleichzeitiger Zufuhr von Rahm, während bei bloßer Verdünnung mit Wasser schon 1,2 g unverkennbare lähmende Erscheinungen hervorriefen. Die durch den Rahm bedingte Verzögerung des ersten Eintritts der Rauschwirkung im Vergleich zur Kontrollkatze betrug bis zu $\frac{3}{4}$ Stunden, ja im vorletzten Versuch bei Katze J sogar 2 Stunden. Das eigenartige Benehmen der Katze J am 15. II. 12 aber darf man wohl als alkoholischen Aufregungszustand, bedingt durch die erste Lähmungswirkung aufs Großhirn, deuten. Auch dieses erste leichte Symptom der Narkose trat aber erst sehr verspätet auf.

Daß beim Alkohol durch den Fettzusatz der Unterschied in der Wirkung nicht so besonders stark hervortreten werde, war im Hinblick auf den an sich niederen Teilungskoeffizienten des Alkohols (0,047) nicht anders zu erwarten. Ja, es muß sogar überraschen, daß der Zusatz von Rahm einen so deutlichen, ja relativ starken Effekt der Abschwächung der narkotischen Wirkung zu bewirken vermochte. Konnte doch das im Rahm enthaltene Fett (ca. 25 Proz.) nur einen sehr kleinen Teil des Alkohols (etwa 2 Proz.) durch Lösung in sich aufnehmen. Man wird deshalb hier durch den unerwarteten Erfolg zu der Annahme gedrängt, daß nicht bloß der Teilungskoeffizient, sondern noch andere Momente für die Abschwächung der Wirkung in Frage kommen. Man könnte an den Gerinnungsvorgang des Caseins, und den mechanischen Einschluß des Alkohols in die geronnenen Massen denken. Auch könnte der Art der Verteilung des Fettes noch eine besondere Bedeutung zukommen oder dem im Darm erfolgenden Verseifungs oder Resorptionsvorgange des Fettes. Hierüber müssen weitere Versuche Aufschluß geben.

Es war aber klar, daß, wenn schon beim Alkohol trotz des für solche Versuche an sich ungünstigen niederen Teilungskoeffizienten ein Einfluß bei gleichzeitiger Fettaufnahme so deutlich hervortrat, er sich bei Anwendung solcher Narkotika mit einem höheren Teilungskoeffizienten, wenn die Voraussetzung, von der wir ausgingen, richtig war, in noch weit eklatanterer Weise zeigen mußte. Deshalb wurden nun entsprechende Versuche zunächst mit dem Amylenhydrat, dessen Teilungskoeffizient nach Baum 1,0 beträgt, angestellt.

Der Versuch gestaltete sich folgendermaßen:

Versuch IX.

0,4 g Amylenhydrat pro Kilo in 1,6prozentiger Lösung.

I) Katze E.

Am 24. II. 12 erhielt Katze E, 2100 g, 3,16 Uhr nachm., 0,8 g Amylenhydrat mit ca. 1 cem Gummilösung und 50 cem Wasser. Sogleich nach der Einführung tritt heftiger Speichelfluß auf, und es werden kleine Mengen Speichel ausgespuckt.

3,30 Uhr nachm. leichte Unsicherheit beim Gang, guter Sprung vom Tisch.

3,35 Uhr Umfallen beim Sprung vom Tisch.

3,37 Uhr hebt man das Tier in die Höhe, läßt es auf den Boden von 1½ m Höhe vorsichtig fallen, so daß das Tier auf alle 4 Beine kommen sollte, so fällt es glatt auf den Bauch, schwankender, breitbeiniger, aber noch möglicher Gang.

3,44 Uhr, steigt nur noch mit großer Mühe über ein 0,5 m hohes Gitter, will aber dauernd darüber wegstreiten, dauerndes Herumwandern, aber kein Zeichen von eigentlicher Aufregung, bloße Unstetigkeit. Das Tier bleibt hingelegt einige Sekunden liegen, um dann wieder herumzulaufen. Es kann am Brett, an dem es sich mit den Krallen festhält, ordentlich aufrecht sitzen bleiben, schläft dann aber ein.

4,35 Uhr wacht auf, sitzt stark schwankend da.

4,45 Uhr schläft wieder.

5 Uhr wacht auf, sucht über das Gitter zu springen, was nur nach mehrfachen vergeblichen Versuchen gelingt, schläft dann.

II) Katze G.

3,19 Uhr nachm. 0,9 g Amylenhydrat mit 1 cem Gummilösung und 50 cem Rahm.

3,30 Uhr nachm., springt gut.

3,35 Uhr, springt einwandfrei.

3,48 Uhr, spontaner Sprung von 1,75 m Höhe tadellos.

4,25 Uhr, macht schläfrigen Eindruck, läuft aber gut.

5,10 Uhr, springt ordentlich von 1,75 m Höhe.

6 Uhr, springt ordentlich, keinerlei Wirkungen treten auf.

Bei einem Gegenversuch ergab sich das folgende:

Versuch X.

0,4 g Amylenhydrat pro Kilo in 1,6 prozentiger Lösung.

I): Katze E.

Am 27. II. 12, 2,31 Uhr nachm., erhielt Katze E 0,8 g Amylenhydrat mit 50 ccm Rahm und 1 ccm Gummilösung.

3,25 Uhr, springt einwandfrei.

3,29 Uhr, also nach 1 Stunde, erste Andeutung von Unsicherheit der Hinterbeine.

3,55 Uhr geringe Unsicherheit beim Sprung.

4,30 Uhr, also nach 1 Stunde, ziemlich unsicherer Sprung, kommt aber auf die Beine, klettert nur noch ziemlich mühsam, wenn auch ganz bedeutend besser wie am 24. II. 12 über das 0,5 m hohe Gitter und schwankt zwar etwas beim Gehen, aber nicht beim Sitzen.

6,30 Uhr, überschlägt sich beim Tischsprung und fällt im Schlaf vom Tisch, auf dem sie sitzt, herunter, läuft aber, wenn auch schwankend, umher.

8 Uhr, ist wieder ziemlich normal. Sprung und Gang zeigen nur geringe Unsicherheit.

II): Katze G.

Am 27. II. 12, 2,38 Uhr nachm., erhält Katze G 0,9 g Amylenhydrat mit 50 ccm Wasser und 1 ccm Gummilösung.

2,52 Uhr, springt noch gut.

3,05 Uhr, also nach 30 Minuten, springt sie sehr ungeschickt vom Tisch und überschlägt sich dabei, schwankt sogar beim Sitzen.

3,10 Uhr besteht starkes Schwanken beim Gehen.

3,20 Uhr, fällt beim Schieben über die Tischkante wie ein Sack vom Tisch herunter, heftiges Schwanken auch beim Sitzen.

3,25 Uhr, also nach etwa 1 Stunde, liegt sie völlig apathisch auf der Seite und verhardt während 2 Stunden in diesem hochgradig narkotischen Zustande.

5,30 Uhr macht sie wieder, wenn auch geringen Versuch, auf die Beine zu kommen, überschlägt sich aber.

6,30 Uhr ist der Sprung schlecht, das Tier überschlägt sich noch immer sehr. Auch bei raschem Lauf auf ebenem Boden überschlägt es sich fast.

8 Uhr, überschlägt sich noch immer beim Sprung. Hier mußte die Beobachtung abgebrochen werden.

Wie bei dem Alkoholversuche, so tritt auch hier und zwar wohl aus demselben Grunde wie dort bei Katze E der Unterschied der Applikation mit und ohne Fett bei weitem nicht so klar hervor, wie es bei der Katze G der Fall ist. Vergleicht man aber die Wirkungsstärke zwischen E und G und gar den Effekt der 0,4 g Amylenhydrat pro Kilo bei G mit und ohne Fett, so tritt hier der Einfluß, welchen das mit dem Narkotikum in den Magen gebrachte Fett auf die Resorption und Entfaltung der narkotischen Wirkung ausübt, schon in sehr eklatanter und überzeugender Weise hervor.

Wir durften deshalb nun hoffen, bei Anwendung des Paraldehyds, dessen Teilungskoeffizienten Overton zu 3,0 angibt, einen noch weitergehenden Erfolg zu erzielen.

Bei einem Vorversuch mit Paraldehyd zu 1 g pro Kilo in 3,5-prozentiger Lösung ergab sich indessen, daß diese Gabe doch offenbar zu groß war, um eine prägnante, typische Beeinflussung ihrer Wirkung durch den Fettzusatz hervortreten zu lassen. Beide Tiere zeigten im wesentlichen den gleichen Verlauf der Narkose.

Es wurde deshalb, wie die folgenden beiden Protokolle zeigen, zu der geringeren Gabe von 0,5 g pro Kilo heruntergegangen. Hier trat nun der erwartete Einfluß des Fettes allerdings in klarster Weise hervor.

Versuch XI.

22. II. 12. Paraldehyd 0,5 g pro kg in 2,4-prozentiger Lösung.

I): Katze H.

Am 22. II. 12, 4,01 Uhr nachm., erhält die Katze H 1,2 g Paraldehyd mit 50 ccm Wasser und 1 ccm Gummilösung unter Nachspülen mit etwas Wasser. Es tritt sogleich etwas Speichelfluß auf.

4,07 Uhr, also nach 6 Minuten, schwankt das Tier sehr stark beim Gehen und fällt fast bei jedem Schritt. Von Sprung ist keine Rede mehr.

4,10 Uhr, absolute Unmöglichkeit zu gehen, fällt bei jedem Schritt.

4,12 Uhr ist selbst das Sitzen unmöglich. Das Tier liegt da.

4,15 liegt es auf dem Rücken und wälzt sich.

4,18 Uhr tritt heftiges Niesen auf. Es liegt und wälzt sich von Zeit zu Zeit.

4,47 Uhr, also nach $\frac{3}{4}$ Stunden, ist es wieder in der Lage, etwas zu sitzen.

5,20 Uhr sitzt es richtig, wenn auch schwankend, kann wieder kriechen, wenn auch noch nicht gehen und springen. Es wird nun schlafen gelassen bis 6,10 Uhr.

6,10 Uhr, also nach 2 Stunden, schwankt es nur noch wenig beim Gehen und springt gut.

II): Katze J.

22. II. 12, 4,5 Uhr nachm., erhält Katze J 1,2 g Paraldehyd mit 50 ccm Rahm und 1 ccm Gummilösung. Nachspülen mit etwas Milch. Speichelfluß.

4,9 Uhr, springt tadellos und sicher.

4,21 Uhr, putzt sich, springt vorzüglich, hat Interesse an allem.

4,53 Uhr, ein Maul voll Speichel (8 ccm), wovon ca. $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{5}$ aus geronnener Milch besteht, wird ausgespuckt, nicht gebrochen. Diese schleimige Masse, sowie die Atemluft, riechen stark nach Paraldehyd. Es besteht vermehrte Speichelsekretion. Der Sprung ist einwandfrei.

6,10 Uhr, springt und läuft vorzüglich.

8,30 Uhr, bis jetzt nicht die geringste Wirkung zu verspüren.

Wie man sieht, bleibt hier die Rahmkatze völlig unbeeinflusst von der gleichen Paraldehydgabe, welche bei der anderen Katze, die das Narkotikum bloß mit Wasser erhält, die schwersten narkotischen Erscheinungen bedingt. Daß dabei aber keine individuelle Verschiedenheit beider Tiere in Frage kommt, ersieht man aus dem folgenden Gegenversuch, in dem die Katze J nun das Paraldehyd in Wasser, die Katze H dasselbe aber in Rahm erhält.

Versuch XII.

26. II. 12. Paraldehyd 0,5 g pro Kilo in 2,4prozentiger Lösung.

I): Katze H.

Am 26. II. 12, 3,02 Uhr nachm., erhält Katze H 1,2 g Paraldehyd mit 50 cem Rahm und 1 cem Gummilösung.

3,20 Uhr ist sie etwas vorsichtiger, aber völlig sicher im Gang, sonst durchaus normal.

3,30 Uhr springt sie ganz normal.

3,40 Uhr, selbst Sprung von 1,75 m Höhe wird normal ausgeführt.

7,30 Uhr, Sprung dauernd sicher.

9 Uhr, ebenso keinerlei abnorme Erscheinung.

II): Katze J.

Am 26. II. 12, 3,05 Uhr nachm., erhält Katze J 1,2 g Paraldehyd mit 50 cem Wasser und 1 cem Gummilösung.

3,15 Uhr, Sprung von 1,5 m Höhe unsicher, von 1 m Höhe gut.

3,18 Uhr, Gang etwas unsicher.

3,20 Uhr, stärker unsicher.

3,25 Uhr, also nach 20 Minuten, fällt das Tier um beim Gehen, stößt überall an, bleibt zeitweilig auf dem Rücken liegen. Der Sprung ist jetzt ganz schlecht. Die Katze überschlägt sich und fällt.

3,30 Uhr besteht Schwanken im Sitzen und Umfallen dabei.

4,15 Uhr, springt vom Tisch wieder ordentlich. Der Gang des Tieres ist noch etwas unsicher. Die Erscheinungen gehen dann aber allmählich wieder zurück.

8,05 Uhr, der Sprung vom Tisch ist noch immer etwas unsicher.

9 Uhr, die Katze springt gut, ist aber faul und müde.

Überblicken wir nun unsere Versuchsergebnisse, so zeigt sich, daß beim Amylenhydrat und Paraldehyd, wenn diese mit Fett gleichzeitig in den Magen gebracht werden, der Einfluß des Teilungskoeffizienten auf den Resorptionsvorgang dieser Narkotika und damit auf die Entfaltung ihrer narkotischen Wirkung in so bedeutender Weise sich geltend macht, daß es sogar gelingt, an sich stark narkotische Gaben völlig wirkungslos zu machen. Bei diesen beiden Substanzen hat dieser Effekt an sich nichts Überraschendes. Anders liegen die Verhältnisse beim Alkohol. Hier war, wie wir schon darlegten, auf

Grund des Teilungskoeffizienten ein so weit gehender Ausschlag nicht zu erwarten, wie er tatsächlich sich ergeben hat. Indessen gerade beim Alkohol hat diese Beeinflussung der narkotischen Wirkung durch gleichzeitige Fettaufnahme ein praktisches Interesse in verschiedener Hinsicht.

Mag der Grund der Abschwächung der Alkoholwirkung bei gleichzeitiger Aufnahme von Rahm nur zum Teil auf den Teilungskoeffizienten, der ja kein günstiger ist, beruhen, und andere, noch nicht zu übersehende Faktoren mit in Frage kommen, die Tatsache der Abschwächung der narkotischen Wirkung liegt vor und dürfte seitens des Arztes wohl Beachtung verdienen.

Wissen wir doch, daß der Organismus den Alkohol weit leichter und schneller als Fett und Kohlehydrate im Organismus zu Kohlensäure und Wasser zu verbrennen vermag, und daß der Alkohol dabei seine Verbrennungskalorien dem Körper disponibel macht. Er würde also an sich für den Wärmehaushalt als ein sehr wertvolles Nährmaterial aufzufassen sein, wenn er nicht durch seine narkotischen Wirkungen bei etwas größerer Zufuhr mehr Schaden als Nutzen stiftete, ganz abgesehen von der Beeinflussung der Bewußtseinssphäre, schon dadurch, daß er vom Zentrum aus die peripheren Hautgefäße zur Erschlaffung bringt und damit event. einen größeren Wärmeverlust des Körpers herbeiführt, als er mit seinen Kalorien deckt. Ist nun aber die Möglichkeit gegeben, durch gleichzeitige Aufnahme von Fett mit entsprechenden Alkoholmengen die spezifische lähmende Wirkung des Alkohols durch eine Verzögerung und einen allmählichen Verlauf seiner Resorption völlig zu verhindern, indem die Resorption ins Blut und die Verbrennung im Körper miteinander Schritt zu halten vermögen, so ist klar, daß der Alkohol dann, da er zu seiner Verbrennung keiner Vorbereitung durch spaltende oder invertierende Fermente und keiner Absonderung der diese Fermente enthaltenden Sekrete wie bei der Resorption von Fett und Kohlehydrate bedarf, für den Körper das beste Mittel zur Zufuhr von Kalorien wäre und gerade bei schwächlichen Individuen in der Ernährung mit bestem Erfolg herangezogen werden könnte.

Nun wird aber bereits seit langem gerade für solche Kranke, denen man unter möglichster Schonung der Leistungen ihres Körpers möglichst Kaloriewerte beizubringen Veranlassung hat, Kefir und Kumys bekanntlich empfohlen. Beide Präparate enthalten Alkohol und zwar bis 3 Proz., so daß z. B. in einem Liter soleher gegorener Milch 30 g Alkohol, entsprechend etwa 60 ccm Kognak enthalten sind. Alkoholwirkungen sind aber trotzdem bei solchen Kuren nie

beobachtet, wohl aber eine Hebung der Ernährung, wie sie die einfache Milch nicht zu erzielen vermag. Es entspricht dies durchaus dem Ergebnis unserer Versuche. Wir haben gezeigt, daß mit Rahm zusammen in 6 prozentiger Lösung etwa 2,0 g pro kg Körpergewicht Alkohol mehr ertragen wird als bei Aufnahme in wässriger Lösung. Man könnte also in dieser Form, unter gleichzeitiger Zufuhr des entsprechenden Fettes, als Milch oder Rahm, 35 g Alkohol = 2450 Kalorien und vielleicht noch mehr zuführen, ohne irgend welche Alkoholwirkungen erwarten zu müssen. Man kann sich somit fragen, ob es sich nicht empfehlen würde, den Kefir und Kumys, die wechselnd 0,4 resp. 1,3 bis 1,9 Proz. Alkohol enthalten¹⁾, durch künstlichen Zusatz von Alkohol auf 6 Proz. Alkoholgehalt zu bringen, um ihren Kalorienwert damit noch bedeutend zu erhöhen. Da der Alkohol bedeutend rascher als Fett verbrannt wird, könnte man sich bei dieser Anwendung vielleicht gute Resultate versprechen. Werden doch schon jetzt bei der Mastkur, wie sie in den Tuberkulosesanatorien gebräuchlich ist, auf einfach empirischer Grundlage solche, unserer Theorie entsprechende Kuren zur Anwendung gebracht, indem man der Milch kleine Mengen Kognak zusetzen läßt, ohne daß dabei die Kranken die geringste Alkoholverwirkung an sich bemerken.

Zum Schlusse möchte ich auch noch darauf hinweisen, daß von der sonst vielfach angegebenen, aufregenden Wirkung des Amylenhydrats²⁾, wie man aus dem vorliegenden Protokolle ersieht, wir nichts zu sehen bekommen haben. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß diese Erregungen mehr oder weniger nur als indirekte Folge der lokalen Reizwirkung der betreffenden Substanzen auf die Magenschleimhaut zu erklären und durch geeignete Applikation vollkommen zu umgehen ist, wenn anders die noch ziemlich massive Dosis von 0,8 g pro Kilo — beiläufig das 30fache der Maximaldosis für den Menschen — nicht zu niedrig gegriffen sein sollte. Wenigstens trat bei unseren Versuchen ein heftiger Aufregungszustand nur einmal auf und zwar bei 1 g Paraldehyd pro Kilo Tier, als derselbe ohne das Korrigens der Gummilösung mit Wasser gegeben worden war.

Ich kann nicht schließen, ohne meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor Dr. Jacoby, sowie seinem Assistenten, Herrn Dr.

1) König, Chemische Zusammensetzung der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin 1903.

2) Harnack und Meyer, Zeitschr. f. klinische Medizin 24, 3. und 4. Heft 1894.

Walbaum, meinen wärmsten Dank zu sagen für das große Interesse, das sie meiner Arbeit und ihrem Verlauf in allen Einzelheiten entgegenbrachten und für die weitgehende Hilfe, deren ich mich dabei zu erfreuen hatte.

L i t e r a t u r.

Overton, Studien über die Narkose. Fischer, Jena 1901.

H. Meyer, Zur Theorie der Alkoholnarkose. Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 42. 1899. Bd. 46. 1901.

Fritz Baum, Zur Theorie der Alkoholnarkose. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 42. 1899.

Harnack und Meyer, Zeitschrift für klinische Medizin 24, 3. u. 4. Heft. 1894.
