

(Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Über den Synergismus von Arzneimitteln.

I. Mitteilung.

Von

W. Storm van Leeuwen

(Konservator des Institutes).

Schon kurze Zeit nachdem der Äther und das Chloroform als Narkotikum in der Klinik eingeführt worden waren, hat man versucht, durch Kombination dieser beiden Stoffe die Gefahren der Narkose zu verringern. Der erste, der diesbezügliche Untersuchungen unternahm, war wahrscheinlich der Wiener Zahnarzt Weiger, der im Jahre 1850 eine Mischung von 9 Teilen Äther und 1 Teil Chloroform als eine günstige Kombination empfahl. Nach ihm haben eine Anzahl Autoren bestimmte Kombinationen von Äther und Chloroform oder von Äther, Chloroform und Alkohol als günstig empfohlen (A. C. E.-Mischung, Billroth's Gemisch usw.), während andere zu entgegengesetzten Resultaten kamen. Seitdem ist die Frage, ob eine Mischnarkose von Äther und Chloroform (eventuell mit Alkohol) günstiger — also ungefährlicher — ist als eine reine Äther- oder als eine reine Chloroformnarkose, immer wieder zur Sprache gekommen.

Es leuchtet ohne weiteres ein, dass eine exakte Lösung dieser Frage nur durch tierexperimentelle Untersuchungen gegeben werden kann, denn nur bei solchen kann man die Versuchsbedingungen mit genügender Genauigkeit regulieren.

Derartige Tierexperimente hat zuerst das Englische Chloroformkomitee angestellt, welches zu dem Resultat kam, dass bestimmte Äther-Chloroformmischungen ungefährlicher als reiner Äther oder reines Chloroform seien. Weiter haben Honigmann, Kionka, Madelung, Overton, Fühner und Kochmann und seine Mitarbeiter und schliesslich Bürgi sich mit dieser Frage befasst.

Genaue Angaben von früheren Untersuchungen und besonders über Versuche in vitro, wobei die physikalischen Verhältnisse bei der Verflüchtigung von Äther-Chloroformmischungen studiert wurden, findet man bei Honigmann¹⁾, Kochmann²⁾ und seine Mitarbeiter Ritschel und Stange²⁾, sowie Damköhler²⁾ haben eine ausführliche Literaturübersicht gegeben über die bis dahin vorliegenden Untersuchungen, wobei den Tieren mit Hilfe von Narkoseapparaten Äther-Luft-, Chloroform-Luft- oder Äther-Chloroform-Luftgemisch zugeführt wurden.

Für genaue Angaben und für Kritik an den zur Verwendung gekommenen Methoden kann also auf diese Arbeiten verwiesen werden. Hier seien nur folgende Resultate kurz daraus mitgeteilt:

Honigmann³⁾ kam auf Grund eigener Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass Äther und Chloroform sich in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken, so dass unter Umständen eine Kombination von $\frac{1}{10}$ der Chloroformdosis + $\frac{1}{17}$ der Ätherdosis genügte, um eine volle narkotische Wirkung zu erzielen, während bei anderer Berechnungsweise $\frac{1}{3}$ Chloroform + $\frac{1}{7,2}$ Äther zur Erzeugung einer tiefen Narkose erforderlich sei. Honigmann fand also — nach der modernen Nomenklatur — eine sehr starke Potenzierung bei Anwendung der Äther-Chloroformkombination.

Wie im nachfolgenden zu zeigen sein wird, sind Honigmann's Schlussfolgerungen durchaus unrichtig, was später auch Kionka und Kroenig (dessen Narkoseapparat Honigmann benutzt hatte) hervorhoben. Kionka und Kroenig⁴⁾ haben indessen mit dem Roth-Draeger'schen Apparat neue Untersuchungen angestellt, welche ebenfalls zu der Schlussfolgerung leiteten, dass eine Potenzierung — wenn auch geringer, als von Honigmann gefunden war — bei der Äther-Chloroformnarkose stattfindet.

Madelung⁵⁾ kam nach Versuchen an Kaninchen zu dem Er-

1) F. Honigmann, Über Mischnarkosen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 58 S. 730. 1899.

2) M. Kochmann, W. Ritschel und O. Stange, E. Damköhler, Über kombinierte Narkose. I.—III. Mitteilung. Arch. intern. de pharmacol. t. 22—23. 1913.

3) l. c.

4) Kionka und Kroenig, Mischnarkosen mit genauer Dosierung der Dampfkonzentration. Arch. f. klin. Chir. Bd. 75 S. 93. 1905.

5) W. Madelung, Über Mischnarkose und kombinierte Narkose. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 62 S. 409. 1910.

gebnis, dass bei der Äther-Chloroformnarkose keine Potenzierung, sondern eine einfache Addierung der Wirkung stattfindet. Zu demselben Resultat kam Overton¹⁾ in Versuchen an Kaltblütern, während auch Bürgi²⁾ der Auffassung ist, dass Äther und Chloroform sich in ihrer Wirkung auf Warmblütern nicht potenzieren.

Die genauesten Tierexperimente stammen von Kochmann's Schülern Ritschel und Stange, sowie Damköhler³⁾. Diese Autoren arbeiteten an Kaninchen, und bei ihren Untersuchungen wurden mit jedem Narkotikum zwei Versuchsreihen angestellt. In der ersten Serie wurden die Tiere mittels eines modifizierten Roth-Draeger'schen Apparates mit Narkotika-Luftgemischen wechselnder Zusammensetzung narkotisiert und die Minimalkonzentration bestimmt, welche zur Herbeiführung einer bestimmten Narkosetiefe nötig war. In der zweiten Reihe wurde den Tieren 1 Stunde lang ein in jedem einzelnen Versuch konstant bleibendes Gemisch zugeführt und dessen Effekt beobachtet. Wiewohl letztere Methode als die genaueste betrachtet werden muss, stimmen die Resultate der beiden Versuchsreihen untereinander stets gut überein. Ein grosser Vorteil ist bei diesen Versuchen, dass zur Beurteilung der Narkosetiefe ganz bestimmte Kriterien verwendet wurden. Es wurde ein Unterschied gemacht zwischen „Operationsfähigkeit“, das heisst Seitenlage mit aufgehobener Schmerzempfindung, und „tiefer Narkose“, das heisst Seitenlage und Aufgehobensein des Korneareflexes, des Kniephänomens und der Schmerzempfindung.

Aus den Kombinationsversuchen mit Äther und Chloroform ergab sich folgendes:

Werden Äther und Chloroform in flüssigem Zustande gemischt im Verhältnis 1 Teil Chloroform auf 2 Teile Äther oder 1 Teil Chloroform auf 8 Teile Äther, so tritt nur eine arithmische Addition der Wirkung auf. Bei zwischenliegenden Mischungsverhältnissen aber ist gelegentlich eine Potenzierung nachweisbar, die am deutlichsten bei einem Gemisch von 1 Teil Chloroform mit 6 Teilen Äther zutage tritt. Ein derartiges Gemisch gibt, wenn tiefe Narkose hervorgerufen wird, eine Potenzierung bis auf 20—30 %. Die tödlichen Dosen poten-

1) E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

2) E. Bürgi, Die Wirkung von Narkotika-Kombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910 S. 20.

3) l. c.

zieren sich aber auch bei diesen Mischungsverhältnissen nicht, während bei den Dosen, welche zur Erzeugung von Operationsfähigkeit nötig sind, ebenfalls nur eine arithmische Addition auftritt, wobei jedoch die Narkosebreite etwas vergrössert ist.

Damköhler folgert aus seinen erwähnten Kombinationsversuchen unter anderem, dass eine Chloroform-Äthermischung (1:6 — 7) in der Praxis von neuem ausprobiert werden müsste. —

Wie aus dieser kurzen Literaturübersicht hervorgeht, weichen die Auffassungen der verschiedenen Autoren ziemlich weit voneinander ab. Weil nun die Frage der potenzierenden Wirkung von Kombinationen gleichartig wirkender Arzneimittel — besonders nach den Untersuchungen Bürgi's und seiner Schüler — im Mittelpunkt des pharmakologischen Interesses steht, und die Lösung dieser Frage auch direkt von praktischem Nutzen sein kann, erschien es wünschenswert, dieses Problem nochmals mit möglichst genauen Methoden zu untersuchen.

Bei der Wahl einer genauen Versuchsanordnung erschien es angezeigt, in zwei Punkten von den bis jetzt befolgten Methoden abzuweichen. Erstens wurden die zur Narkose erforderlichen Äther- und Chloroformmengen nicht durch Analysen der zu geführten Gasgemische bestimmt, sondern es wurde jedesmal in einem bestimmten Stadium der Narkose dem Versuchstiere Blut entnommen und dessen Gehalt an Narkotikum chemisch untersucht, während in den meisten Fällen auch das Rückenmark und Gehirn der Tiere analysiert wurde. Es wurde gehofft, auf diese Weise genauere Resultate zu erhalten. Besonders auf die chemische Bestimmung des Äther- und Chloroformgehaltes des Zentralnervensystems wurde anfangs der grösste Wert gelegt. Diese Auffassung hat sich aber — wie später erörtert werden soll — als irrig erwiesen, und die Blutbestimmungen müssen schliesslich als die wichtigsten betrachtet werden.

Eine zweite Abweichung von den bis jetzt als Regel befolgten Methoden bestand darin, dass in allen Versuchen zur Beurteilung der Narkosetiefe nur ein ganz bestimmtes Kriterium verwendet wurde, nämlich das fast völlige Erloschensein eines bestimmten, jedesmal mit gleicher Reizintensität hervorgerufenen Reflexes¹⁾ Frühere Autoren haben oft zur Beurteilung der Narkosetiefe ausser be-

1) In späteren Versuchen das Auftreten von Atemstillstand.

stimmten Merkmalen besonders auch den Allgemeinzustand des Tieres berücksichtigt und manchmal das Erloschensein des Korneareflexes, manchmal fehlende Reaktion auf Pfotenkneifen usw. und manchmal auch eine Kombination verschiedener Kriterien verwendet. Nur Kochmann und seine Schüler haben sich — wie schon oben bemerkt wurde — auf bestimmte Merkmale beschränkt; indessen gebrauchten auch sie gelegentlich Kombinationen mehrerer Kriterien. —

Durch Anwendung eines möglichst einfachen Kriteriums für die Narkosetiefe wurde in unseren Versuchen der Vorteil erreicht, dass die Wirkung von Kombinationen von Narkotika auf einen möglichst beschränkten Teil des Zentralnervensystems studiert werden konnte. Dieses erschien besonders deshalb notwendig, weil sich in meinen früheren Untersuchungen¹⁾ herausgestellt hatte, dass, wiewohl die Wirkung des Äthers auf das Zentralnervensystem im allgemeinen der des Chloroforms ähnlich ist, doch bestimmte Teile des Nervensystems von den beiden Narkoticis in verschiedener Weise beeinflusst werden können. Diese Tatsache ist übrigens auch schon durch Nicloux²⁾ u. a. hervorgehoben worden. Es ist deshalb möglich, dass beim Narkotisieren eines Tieres mit irgendeinem Äther-Chloroformgemisch ein bestimmter Teil des Zentralnervensystems besonders durch den Äther, ein anderer Teil in mehr ausgesprochener Weise durch das Chloroform beeinflusst wird. Ist dies der Fall, und wird nur der Allgemeinzustand des Tieres ins Auge gefasst oder mehrere Kriterien zur Beurteilung der Narkosetiefe angewendet, so kann die narkotische Wirkung als eine verstärkte erscheinen, ohne dass auf irgendeinen speziellen Teil des Nervensystems eine potenzierte Wirkung vorhanden wäre. Es wird deshalb durch das Festhalten an einem einzigen Kriterium für die Narkosetiefe die Fragestellung sehr vereinfacht, und ausserdem wurde hierdurch die praktische Seite der Frage gewissermaassen von der theoretischen getrennt.

Was nämlich nach Bürgi's Untersuchungen unseres Erachtens in theoretischer Hinsicht als das weitaus wichtigste Problem betrachtet werden muss, ist die Frage, ob bei Anwendung einer Kombination von zwei Giften, welche jedes für sich ein und dieselbe Wirkung auf ein bestimmtes Organ ausüben, eine wirk-

1) W. Storm van Leeuwen, Pflüger's Arch. Bd. 165 S. 594. 1916.

2) M. Nicloux, Les anesthésiques généraux. Paris 1908.

liche Potenzierung zutage tritt. Nur wenn dem so ist, haben Bürgi's Untersuchungen grundsätzlich Neues gebracht und ist — besonders im Zusammenhang mit den Ergebnissen der neuesten Untersuchungen über den Antagonismus von Giften — die Möglichkeit eröffnet, der Erklärung der Wirkungsweise verschiedener Arzneimittel näher zu kommen.

Es leuchtet ein, dass, wenn einer unter dieser Voraussetzung geprüften Kombination von Arzneimitteln eine potenzierende Wirkung abgesprochen werden muss, dadurch die praktische Brauchbarkeit der Kombination nicht unbedingt in Abrede gestellt wird. Umgekehrt, wenn in dieser Weise eine potenzierende Wirkung gefunden wird, ist dadurch die Brauchbarkeit der Kombination als Heilmittel keineswegs bewiesen. Eine Potenzierung der Wirkung von zwei auf ein bestimmtes Organ ganz gleichartig wirkenden Giften könnte praktisch nur dann von Nutzen sein, wenn nachgewiesen wäre, dass unerwünschte Nebenwirkungen nicht potenziert wurden. Vorläufig besteht also meines Erachtens der Vorteil der Anwendung von Kombinationen verschiedener Gifte in praxi gerade in dem Umstand, dass die Einzelglieder der Kombination nicht ganz gleiche Wirkungen haben.

Theoretisch am wichtigsten also — weil prinzipiell neu — bleibt die Frage, ob zwei gleichwirkende Gifte sich in ihrer Wirkung auf ein bestimmtes Organ gegenseitig verstärken können, oder ob die Wirkung eines Giftes durch ein anderes Gift, welches an sich auf dieses Organ keine Wirkung ausübt, verstärkt werden kann. —

Nach alledem, was man von der Wirkung verschiedener Gifte und besonders von dem Antagonismus bestimmter Gifte weiss, muss a priori das Vorhandensein derartiger Potenzierungen in dem oben erwähnten theoretischen Sinne erwartet werden. Ob eine vollkommen einwandfreie Beweisführung einer derartigen Potenzierung bereits erbracht worden ist, ist noch eine offene Frage.

Zweck dieser ersten Mitteilung ist, die quantitativen Verhältnisse bei der kombinierten Äther-Chloroformnarkose durch Beobachtung der Wirkung auf einen möglichst beschränkten Teil des Zentralnervensystems zu untersuchen. —

Versuchsanordnung.

Aus früheren Untersuchungen waren mir die Äther- und Chloroformkonzentrationen, welche ausreichen, um bei dekapitierten

Katzen bestimmte Narkosetiefen zu erhalten, genau bekannt. Wenn bei Kombinationsversuchen an derartigen Präparaten gearbeitet werden soll, so könnte man das Verschwundensein des homolateralen Beugereflexes als Maass für die Narkostiefe benutzen. Die dabei zur Verwendung kommenden Äther- und Chloroformkonzentrationen im Blute und Nervensystem sind aber ziemlich niedrig und es wäre also zu fürchten, dass, weil bei Kombinationsversuchen für jedes Narkotikum die Partialkonzentration noch niedriger sein würde, die Genauigkeit der Versuche beeinträchtigt wird. Überdies kam es mir darauf an, Äther- und Chloroformbestimmungen beider Hälften des Gehirns vornehmen zu können. Deshalb wurde an intakten Katzen und Hunden gearbeitet, wobei es am zweckmässigsten erschien, den Zeitpunkt zu bestimmen, in welchem mit faradischem Reiz von konstanter Stärke der homolaterale Beugereflex eben noch auslösbar war. Es sei hierbei bemerkt, dass die fast völlige Aufhebung irgendeines Reflexes als ein schärferes Kriterium betrachtet werden muss als seine vollständige Aufhebung.

Es wurde in dieser Serie beim Anfang des Versuches das Tier (Katzen und Hunde) mit Äther, mit Chloroform oder mit Äther und Chloroform (je nachdem der spätere Versuch mit einem dieser Narkotika oder mit einer Kombination vorgenommen werden sollte) narkotisiert. Danach wurde das Tier aufgebunden, eine Trachealkanüle eingeführt, die Nn. vagi durchschnitten und künstliche Atmung eingeleitet. Das zu benutzende Narkotikum wurde mit der künstlichen Atmungsluft in der früher beschriebenen Weise²⁾ dem Tiere zugeführt. Schliesslich wurde der N. peroneus des rechten Beines freigelegt, abgebunden, durchschnitten und das zentrale Ende in eine Sherrington'sche Elektrode³⁾ eingeführt. Die Glasröhre, in welcher der Nerv lag, war länger als bei den sonst gebräuchlichen Elektroden, so dass der Nerv auf einer möglichst langen Strecke durch Glas von den umliegenden Muskeln getrennt war. Der N. tibialis wurde durchschnitten, um die Elektrode höher hinaufschieben zu können, der Ast für die Beugemuskeln am Oberschenkel wurde intakt gelassen. In dieser Weise konnte — wie durch Kontrolle festgestellt wurde — das Auftreten von Stromschleifen bei der faradischen Reizung mit absoluter Sicherheit vermieden werden. Überdies wurde am Ende

1) l. c.

2) C. S. Sherrington, A mammalian spinal preparation. Journ. of physiol. vol. 38 p. 375. 1909.

von fast jedem Versuch noch die Abwesenheit von Stromschleifen besonders kontrolliert.

Durch faradische Reizung des zentralen N. peroneus wurde dann ungefähr jede halbe Minute ein homolateraler Beugereflex ausgelöst. Wenn dieser Reflex deutlich vorhanden war, wurde die Narkose allmählich vertieft, bis der Reflex gerade noch sichtbar war. Um möglichst konstante Resultate zu erhalten, wurde in sämtlichen Versuchen die gleiche Reizstärke genommen, nämlich 2500 K (Kronecker Induktorium), während im sekundären Kreis immer ein Kohlenwiderstand von 120 000 Ohm eingeschaltet war. Im primären Kreis befand sich ein Akkumulator, dessen Potentialdifferenz bei jedem Versuch kontrolliert wurde und stets 2 Volt betrug.

Überdies wurde immer dafür gesorgt, dass das Tier durch zu starke künstliche Atmung nicht apnöisch werden konnte, denn es wurde befürchtet, dass dadurch die Toleranz des Rückenmarkes sich ändern könnte. Wenn also die Tiere nicht spontan atmeten, wurde, ehe der Reflex zum Verschwinden gebracht wurde, die künstliche Atmung abgestellt, bis wieder Spontanatmung auftrat.

War dann schliesslich der homolaterale Beugereflex bis auf einen deutlichen Rest verschwunden, dann wurde sofort die Trachea abgeklemmt und Blut zur Analyse aus einer zuvor in die Karotis eingebundenen Glaskanüle entnommen. Wurde auf diese Weise bei Katzen nicht genug Blut erhalten, so wurde die andere Karotis durchschnitten, und wenn auch dieses nicht genügte, wurde schnell der Thorax des Tieres geöffnet, die Aorta eingeschnitten und ein Teil des ausfliessenden Blutes aufgefangen. Es kam also stets arterielles Blut zur Analyse. Nach der Blutentnahme wurden Rückenmark und Gehirn herausgenommen und ihr Gehalt an Narkotikum chemisch nach den in früheren Arbeiten erwähnten ¹⁾ Nicloux'schen Methoden bestimmt. In den Versuchen, wo nur mit Äther oder nur mit Chloroform narkotisiert wurde, wurden die beiden Hälften des Gehirns zu Doppelbestimmungen benutzt, wobei fast stets sehr gut übereinstimmende Werte gefunden wurden. Überdies wurde bei den Ätherversuchen gelegentlich zu einer der beiden Gehirnhälften eine kleine Menge Chloroform zugefügt. Da auch nach dieser Chloroformzusatz

1) W. Storm van Leeuwen, Quantitative pharmakologische Untersuchungen über die Reflexfunktionen des Rückenmarkes an Warmblütern. I. Mitteilung. Pflüger's Arch. Bd. 154 S. 307. 1913. III. Mitteilung. Pflüger's Arch. Bd. 165 S. 84. 1916.

dem Äthergehalt der beiden Hemisphären fast gleiche Werte gab (noch Chloroformzusatz in Mengen, welche den später zu erwartenden überstiegen, wurde im Mittel 3% mehr Äther gefunden), war hierdurch erwiesen, dass das Vorhandensein von Chloroform an sich auf die Ätherbestimmungen in den späteren Kombinationsversuchen nicht störend einwirken konnte. Ein störender Einfluss von kleinen Äthermengen auf die Chloroformbestimmungen war von vornherein auszuschliessen. Bei den Kombinationsversuchen wurde auf die Analyse des Rückenmarks verzichtet, weil die für jede Bestimmung zur Verfügung stehenden Mengen Rückenmarkssubstanz zu gering waren. Es konnte diese Analyse unterlassen werden, weil sich in den ersten Versuchen herausgestellt hatte, dass Äther- und Chloroformgehalt von Rückenmark und Gehirn im Mittel gleich gross waren, so dass die Gehirnzahlen bei den Kombinationsversuchen eine Schätzung des Äther- und Chloroformgehaltes des Rückenmarks ermöglichten.

Es wurden in der beschriebenen Weise folgende Versuche vorgenommen:

10	Versuche an Katzen mit Chloroform
15	Äther
4	1 Teil Chloroform + 1 Teil Äther
4	1 " " + 2 Teilen Äther
5	1 " " + 3 " "
5	1 " " + 4 " "
6	1 " " + 6 " "
4	Hunden mit Äther
3	Chloroform
3	1 Teil Chloroform + 4 Teilen Äther.

In bezug auf das Verhältnis zwischen Äther- und Chloroformmengen bei der Kombinationsnarkose sei bemerkt, dass die Gemische durch Zusatz von 1 Volumen flüssigem Chloroform zu 1—6 Volumina flüssigem Äther hergestellt wurden. Die Narkotika wurden dem Tiere mit der Einatmungsluft zugeführt, wobei ein Teil dieser Luft durch eine mit dem Narkotikum beschickten Flasche strich. Hierdurch änderte sich naturgemäss im Laufe eines Versuches das Verhältnis zwischen Äther und Chloroform in dem Sinne, dass relativ weniger Äther und relativ mehr Chloroform in der Flasche zurückblieb. Weil aber die Hauptfrage war, ob überhaupt bei irgendeiner Äther-Chloroformkombination eine Potenzierung nachweisbar ist, wurde auf ein genaues Aufrechterhalten eines stets gleichen Verhältnisses zwischen den beiden Narkotika kein Wert gelegt.

Nachdem die Resultate der Reflexversuche vorlagen und sich herausstellte, dass dieselben wesentlich von denen anderer Autoren abwichen, erschien es wünschenswert, noch für ein anderes Stadium der Narkose die Äther-, Chloroform- und die Kombinationskonzentrationen festzustellen. Weil mir aus früheren Versuchen bekannt war, dass bei sehr jungen Hunden der Chloroformgehalt des venösen Blutes im Augenblicke der Atemstillstand bei verschiedenen Tieren sehr konstant ist, wurden noch Chloroform-, Äther- und Kombinationsversuche an jungen Hunden angestellt.

Bei diesen Versuchen wurden junge Hunde unter einer Glasglocke narkotisiert, aufgebunden und eine Glaskanüle in der Trachea eingebunden. Diese Kanüle wurde mit Müller-Ventilen verbunden, dessen eines Reservoir Chloroform oder Äther enthielt, und es wurde in dieser Weise dem Tiere abwechselnd äther- (oder chloroform-) beladene Luft oder (wenn die Verbindung mit den Müller-Ventilen zeitweise aufgehoben wurde) reine Luft zugeführt.

Es wurde dafür gesorgt, dass die Narkose sich sehr allmählich vertiefte. Wenn Atemstillstand aufgetreten war, wurde schnell die Trachea abgeklemmt, der Thorax geöffnet und die Cava superior eingeschnitten. Dem ausströmenden Blute wurde etwas 15%iges Kalium oxalat zugesetzt. Ein Teil dieses Blutes wurde zur Analyse verwendet. Danach wurde ein Teil des linken Ventrikels des Herzens, ein Teil einer (oder eine ganze) Niere, das Rückenmark und der Hirnstamm von Calamus scriptorius bis zu den vorderen Vierhügeln herausgenommen und ebenfalls zur chemischen Analyse verwendet.

Bei den vier ersten Kombinationsversuchen atmeten die Tiere abwechselnd freie Luft, chloroform- und ätherbeladene Luft. In den zwei letzten Kombinationsversuchen wurden die Tiere erst mit Chloroform tief narkotisiert und dann mit Äther weiter narkotisiert, bis Atemstillstand auftrat; erstere Methode gab höhere Werte. Die Zahl der roten Blutzellen der zwei letzten Tiere war aber sehr niedrig, wodurch der Chloroformwert des Blutes erniedrigt wird.

Es wurden in dieser Weise fünf Versuche mit Chloroform, fünf Versuche mit Äther, sechs Versuche mit Chloroform + Äther angestellt.

Versuche an Katzen.

Das Ergebnis der Versuche an Katzen mit reinem Chloroform und mit reinem Äther ist aus den Tabellen I und II ersichtlich.

Tabelle I.

Homolateraler Beugereflex der Katze. Chloroformgehalt in Gewichtsprozenten.

Versuch Nr.	Blut	Rückenmark	Gehirn I	Gehirn II
1	—	0,044	0,043	0,045
2	0,027	0,030	0,0243	0,0243
3	0,030	0,0416	0,0403	0,040
4	0,037	0,049	0,042	0,042
5	0,0324	0,0333	0,0395	0,037
6	0,0342	0,039	0,042	0,044
7	0,028	0,034	0,036	0,037
8	0,030	0,0368	0,0358	0,0358
9	0,0346	0,035	0,044	0,0395
10	0,035	0,0358	0,041	0,0419
Im Mittel	0,032	0,038	0,0388	0,0385

Tabelle II.

Homolateraler Beugereflex der Katze. Äthergehalt in Gewichtsprozenten.

Versuch Nr.	Blut	Rückenmark	Gehirn I	Gehirn II
12	—	0,138	0,1	0,083 ¹⁾
13	0,134	0,118	0,137	0,13
15	0,085	0,13	0,104	0,109
16	0,125	0,102	0,095	0,107 ¹⁾
17	0,104	0,097	0,101	0,103 ¹⁾
18	0,090	0,083	0,093	0,09 ¹⁾
19	0,084	0,092	0,124	0,117
20	0,125	0,13	—	0,095
21	0,099	—	—	—
22	0,122	—	—	—
Im Mittel	0,105	0,111	0,108	0,105
23	0,127	—	0,129	0,129
24	0,121	—	0,124	—
Im Mittel	0,124	—	0,127	—
49	0,133	—	0,117	—
50	0,100	—	0,115	—
51	0,12	—	0,117	—
Im Mittel	0,118	—	0,117	—
Im Mittel	0,116	—	0,117	—

1) Chloroformzusatz zur Kontrolle.

Aus Tabelle I geht also hervor, dass im Augenblick, wo der homolaterale Beugereflex nahezu zum Verschwinden gebracht worden ist, bei der Katze im Mittel gefunden werden: Im Blute **0,032** %, im Rückenmark **0,038** %, im Gehirn **0,039** % Chloroform.

Bezüglich der Ätherwerte sei bemerkt, dass als Mittel in den ersten zehn Versuchen gefunden wurde: Im Blute 0,105 %, im Rückenmark 0,111 %, im Gehirn 0,1065 %. Als in den ersten Kombinationsversuchen relativ sehr hohe Ätherwerte gefunden wurden, erhob sich die Frage, ob nicht vielleicht in den ersten zehn Ätherversuchen die Reflexe bei der Entblutung noch etwas mehr vorhanden gewesen seien als bei den Chloroform- und den späteren Kombinationsversuchen. Um dieses zu entscheiden, wurden Ätherversuche angestellt (Nr. 23 und 24), wo sicher zu tief narkotisiert wurde. Es fand sich hierbei im Mittel im Blute 0,124 %, im Gehirn 0,127 % Äther. Als Mittel zwischen diesen beiden Serien wurde also gefunden im Blute 0,1145 %, im Gehirn 0,117 %. Zur Kontrolle wurden nun schliesslich noch einige Ätherversuche vorgenommen, in denen die Narkosetiefe möglichst genau kontrolliert wurde und sicher nicht zu leicht war. Die hierbei erhaltenen Zahlen (Versuche 49, 50, 51) waren im Blute 0,118 %, im Gehirn 0,117 % Äther. Als Ausgangspunkt für die späteren Berechnungen wurden nun als Mittel der letztgefundenen Zahlen angenommen im Blute **116** %, im Gehirn **0,117** % Äther. Es sei nochmals betont, dass angenommen werden kann, dass diese Zahlen wahrscheinlich etwas zu hoch, aber sicher nicht zu niedrig sind. Für das Chloroform war eine derartige Kontrolle entbehrlich, da in den Chloroformversuchen die Narkose eher etwas zu tief als zu schwach gewesen war.

Die Resultate der Kombinationsversuche sind in den Tabellen III—VII veranschaulicht.

Aus den in diesen Tabellen gefundenen Mittelwerten geht sofort hervor, dass in diesen Versuchen von einer potenzierenden Wirkung nicht die Rede sein kann. Um dieses deutlicher zum Ausdruck zu bringen, ist das Resultat sämtlicher Kombinationsversuche in Tabelle VIII zusammengestellt.

In dieser Tabelle ist auch, ebenso wie in den Tabellen III—VII, für jeden Äther- und Chloroformwert angegeben, den wievielten Bruchteil der narkotischen Konzentration bei der reinen Äther- oder

Tabelle III.

Homolateraler Beugereflex der Katze. 1 Vol. Chloroform + 1 Vol. Äther.

Versuch Nr.	Chloroformgehalt in Gewichtsprozenten		Äthergehalt in Gewichtsprozenten	
	Blut	Gehirn	Blut	Gehirn
45	0,028	0,0278	0,042	0,06
46	0,023	0,033	0,048	0,08
47	0,0219	0,023	0,049	0,09
48	0,018	0,032	0,0386	0,065
Im Mittel	0,023	0,029	0,044	0,074

Chloroform im Blut 0,023 % = 0,72 N

Äther im Blut . . 0,044 % = 0,38 N

1,10 N

Chloroform im Gehirn 0,029 % = 0,74 N

Äther im Gehirn . . 0,074 % = 0,63 N

1,37 N

Tabelle IV.

Homolateraler Beugereflex der Katze. 1 Vol. Chloroform + 2 Vol. Äther.

Versuch Nr.	Chloroformgehalt in Gewichtsprozenten		Äthergehalt in Gewichtsprozenten	
	Blut	Gehirn	Blut	Gehirn
25	0,0236	0,030	0,064	0,073
26	0,026	0,0357	0,074	0,096
27	0,0248	0,0273	0,060	0,11
28	0,0192	0,029	0,0692	0,09
Im Mittel	0,023	0,03	0,067	0,092

Chloroform im Blut 0,023 % = 0,72 N

Äther im Blut . . 0,067 % = 0,58 N

1,30 N

Chloroform im Gehirn 0,03 % = 0,77 N

Äther im Gehirn . . 0,092 % = 0,78 N

1,55 N

Tabelle V.

Homolateraler Beugereflex der Katze. 1 Vol. Chloroform + 3 Vol. Äther.

Versuch Nr.	Chloroformgehalt in Gewichtsprozenten		Äthergehalt in Gewichtsprozenten	
	Blut	Gehirn	Blut	Gehirn
29	0,0229	0,0294	0,089	0,114
30	0,0143	0,0196	0,057	0,0725
31	0,0166	0,0243	0,069	0,076
32	0,01 2	0,0242	0,0655	—
33	0,0192	0,0242	0,072	0,087
Im Mittel	0,018	0,024	0,07	0,087

Chloroform im Blut 0,018 % = 0,56 N

Äther im Blut . . 0,07 % = 0,60 N

1,16 N

Chloroform im Gehirn 0,024 % = 0,61 N

Äther im Gehirn . . 0,087 % = 0,74 N

1,35 N

Tabelle VI.

Homolateraler Beugereflex der Katze. 1 Vol. Chloroform + 4 Vol. Äther.

Versuch Nr.	Chloroformgehalt in Gewichtsprozenten		Äthergehalt in Gewichtsprozenten	
	Blut	Gehirn	Blut	Gehirn
34	0,0145	0,0237	0,119	—
35	0,0176	0,0220	0,100	0,102
36	0,0126	0,0192	0,100	0,107
37	0,0142	0,0188	0,105	0,146
38	0,0200	0,0247	0,090	0,103
Im Mittel	0,0158	0,0217	0,103	0,114

Chloroform im Blut 0,0158% = 0,5 N

Äther im Blut . . 0,103 % = 0,88 N

1,38 N

Chloroform im Gehirn 0,0217% = 0,56 N

Äther im Gehirn . . 0,114 % = 0,97 N

1,53 N

Tabelle VII.

Homolateraler Beugereflex der Katze. 1 Vol. Chloroform + 6 Vol. Äther.

Versuch Nr.	Chloroformgehalt in Gewichtsprozenten		Äthergehalt in Gewichtsprozenten	
	Blut	Gehirn	Blut	Gehirn
39	0,0106	0,0144	0,100	0,110
40	0,0109	0,0187	0,129	0,106
41	—	0,0153	0,073	0,149
42	0,0131	0,0167	0,116	—
43	0,0120	0,0188	0,102	0,133
44	0,0100	—	0,070	0,090
Im Mittel	0,011	0,0168	0,098	0,118

Chloroform im Blut 0,011% = 0,35 N

Äther im Blut . . 0,098 % = 0,84 N

1,19 N

Chloroform im Gehirn 0,0168% = 0,4 N

Äther im Gehirn . . 0,118 % = 1,0 N

1,4 N

Tabelle VIII.

Homolateraler Beugereflex der Katze. Kombinationsversuche.

Verhältnis Chloroform: Äther in Narkose- flüssigkeit	Chloro- form im Blut	Äther im Blut	Chloro- form + Äther im Blut	Chloro- form im Gehirn	Äther im Gehirn	Chloro- form + Äther im Gehirn
a	b	c	d	e	f	g
1:1	0,72 N	0,38 N	1,10 N	0,74 N	0,63 N	1,37 N
1:2	0,72 N	0,58 N	1,30 N	0,77 N	0,78 N	1,55 N
1:3	0,56 N	0,60 N	1,16 N	0,61 N	0,74 N	1,35 N
1:4	0,50 N	0,88 N	1,38 N	0,56 N	0,97 N	1,53 N
1:6	0,35 N	0,84 N	1,19 N	0,40 N	1,00 N	1,40 N

der reinen Chloroformnarkose dieselbe darstellt, wobei für reine Äther- und reine Chloroformnarkose die Konzentration = N angenommen ist. Besteht also eine Potenzierung, so muss die Summe der Bruchteile (Spalte e, d und g in Tabelle VIII) weniger als N betragen. Besteht hingegen eine einfache Addierung, so muss gerade N gefunden werden. —

Bei genauer Betrachtung der Tabellen III—VIII ergibt sich nun, dass die Summe der Partialäther- und Chloroformzahlen nicht nur kein einziges Mal unter N bleibt, sondern dass tatsächlich in jedem Falle N überschritten wird.

Versuche an Hunden.

Es wurden nur wenige Versuche an Hunden angestellt, weil sich schon in den ersten Versuchen herausstellte, dass die Verhältnisse dabei ähnlich wie bei Katzen liegen. Das Resultat sämtlicher Versuche an Hunden ist aus Tabelle IX ersichtlich.

Tabelle IX.

Homolateraler Beugereflex des Hundes.

Äther		Chloroform		Äther (4 Teile) + Chloroform (1 Teil)		
Versuch Nr.	Äthergehalt des Blutes in Gewichts- prozenten	Versuch Nr.	Chloroform- gehalt des Blutes in Gewichts- prozenten	Versuch Nr.	Äthergehalt des Blutes in Gewichts- prozenten	Chloroform- gehalt des Blutes in Gewichts- prozenten
52	0,128	54	0,0586	56	0,106	0,023
	0,109		0,046		0,1	0,024
53	0,09	59	0,063	60	0,067	0,036
	0,119					
Mittel	0,111	—	0,056	—	0,091	0,028

Chloroform im Blut 0,028 % = 0,50 N

Äther im Blut 0,091 % = 0,82 N

1,32 N

Aus dieser Tabelle ergibt sich, dass der Mittelwert für reine Äthernarkose ungefähr gleich gross wie bei der Katze ist (Tabelle II), dass aber die Chloroformwerte beim Hunde höher sind. Nichtsdestoweniger sind die Partialkonzentrationen in der Mischnarkose (1 Teil Chloroform + 4 Teile Äther) fast genau dieselben, wie bei der Katze gefunden wurden. Es fand sich nämlich beim Hunde Chloroform

0,5 N + Äther 0,82 N = 1,32 N, während bei der Katze (vgl. Tabelle VI) im Blute gefunden war Chloroform **0,5 N + Äther 0,88 N = 1,38 N**, also fast identische Zahlen. —

Aus diesen Versuchen an Katzen und Hunden müsste also geschlossen werden, dass bei der kombinierten Äther-Chloroformnarkose nicht nur keine Potenzierung, sondern eine Abschwächung der narkotischen Wirkung auf die Rückenmarkszentren des homolateralen Beugereflexes auftritt.

Bei der Verwertung dieser Tatsache muss aber in Betracht gezogen werden, dass die Flüssigkeit, welche die nervösen Zentren des Rückenmarks umspült, und deren Äther- oder Chloroformgehalt also in letzter Instanz entscheidend für die Konzentration des Narkotikums in diesen Zentren ist, nicht Blut ist, sondern Gewebssaft. Um genaue Auskunft über den Äther- und Chloroformgehalt der nervösen Zentren zu erhalten, würde man also entweder den Gewebssaft oder die Zentren im Rückenmark selbst untersuchen müssen. Beides ist unmöglich. Man muss sich deshalb damit begnügen, entweder das Blutplasma zu analysieren, welches in seiner Zusammenstellung dem Gewebssaft nahe steht — oder man muss das ganze Rückenmark untersuchen. A priori erschien uns letzteres Verfahren am besten, und dies war der Grund, weshalb in allen Versuchen Analysen des Rückenmarks und des Gehirns, eventuell des Gehirns allein, vorgenommen wurden. Bei genauerer Überlegung leuchtet aber ein, dass man aus einer Bestimmung des Äther- und Chloroformgehalts des Rückenmarks nicht mit Sicherheit auf einen bestimmten Gehalt an Narkotikum in den speziell hier in Betracht kommenden Zentren schliessen kann. Es besteht doch die Möglichkeit, dass durch die Anwesenheit zweier Narkotika sich der Verteilungsmodus eines jeden Narkotikums zwischen nervösen Zentren und anderen Teilen des Zentralnervensystems (zum Teil lipoidreicher, zum Teil lipoidarmer) geändert haben kann. Hierdurch kommt es, dass schliesslich die Bestimmungen im Blutplasma die genauesten Aufschlüsse geben würden. Um Plasma zu erhalten, muss aber zentrifugiert werden, wobei ein Teil des Äthers und Chloroforms verdunsten kann. Bestimmungen im ganzen Blute sind wieder weniger genau, weil dabei ebenfalls die Möglichkeit besteht, dass Äther und Chloroform gegenseitig ihren Verteilungsmodus zwischen Plasma und Zellen ändern.

Dass überhaupt die Verteilung des Äthers und Chloroforms im Organismus während der Mischnarkose sich anders gestaltet als bei

reiner Äther- oder reiner Chloroformnarkose, dafür spricht folgende Beobachtung:

Wie aus Tabelle I und II ersichtlich, ist in der einfachen Chloroformnarkose das Verhältnis zwischen Chloroformgehalt des Blutes und des Gehirns = 32:38, während bei der einfachen Äthernarkose im Blute und Gehirn praktisch gleiche Ätherwerte gefunden werden. In den Tabellen III—VII zeigt sich nun, dass nicht nur im Mittel, sondern auch in jedem einzelnen Falle sich das Verhältnis zwischen Äther- und Chloroformgehalt des Blutes und des Gehirns geändert hat in dem Sinne, dass bei der Mischnarkose das Gehirn immer relativ mehr Äther und mehr Chloroform enthält, als bei den einfachen Narkosen. Dieser Tatsache entspricht auch, dass in Tabelle VIII die Summe der Partialkonzentration für Äther und Chloroform für das Gehirn (Spalte g) immer höher ist, als für das Blut (Spalte d). Es sei überdies noch darauf hingewiesen, dass die Unterschiede in dieser Beziehung bei Äther grösser sind als bei Chloroform.

Die beiden bis jetzt gefundenen Tatsachen, eine scheinbare (?) Abschwächung der Äther- und Chloroformwirkung bei der Mischnarkose und der Umstand, dass die Verteilungsverhältnisse zwischen Blut und Gehirn sich sowohl für Äther wie für Chloroform bei der Mischnarkose ändern, liesse sich vielleicht durch eine Annahme erklären. Es könnte nämlich möglich sein, dass Äther und Chloroform gegenseitig ihre Löslichkeitsverhältnisse im Wasser oder Lipoid, oder in beiden, ändern. Es könnten dann die eben genannten beiden Erscheinungen in physikalisch-chemischen Tatsachen ihre Erklärung finden. Auf Grund der obenerwähnten Beobachtungen müsste dann erwartet werden, dass eine Verdrängung von Äther durch Chloroform leichter als eine Verdrängung von Chloroform durch Äther nachweisbar sein würde.

Diese Erklärungsmöglichkeit erhält eine Stütze in einer Beobachtung Fühner's¹⁾, der in der Tat eine gegenseitige Verdrängung von Äther und Chloroform aus konzentrierten wässrigen Lösungen hat nachweisen können. Beim Zusammengiessen von konzentrierten wässrigen Äther- und Chloroformlösungen sah Fühner

1) H. Fühner, Über gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung wässriger Lösungen von Äther, Chloroform, Phenol u. a. Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. Bd. 42 S. 887. 1909. — H. Fühner, Zur Theorie der Mischnarkose. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 2. S. 103. 1910. Fühner, Münch. med. Wochenschr. Nr. 4 S. 179. 1911.

eine Trübung auftreten. Er schloss aus diesen Versuchen, dass Äther und Chloroform sich gegenseitig aus Wasser verdrängen, und erwartete eine Anreicherung dieser Narkotika in Lipoid. Er hoffte durch diese Annahme die — damals noch als richtig anerkannten — Potenzierungsversuche Honigmann's erklären zu können. In späteren Versuchen, wobei der Teilungskoeffizient zwischen Wasser und Lipoid für Äther, für Chloroform und für Äther-Chloroformgemische bestimmt wurde und wobei Konzentrationen, wie sie während der Narkose im Blute vorhanden sind, verwendet wurden, fand Fühner aber nur eine so geringfügige Verschiebung, „dass durch sie eine derartig starke Vermehrung der Wirkung, wie sie Honigmann angibt, nicht erklärt werden kann“¹⁾.

Madelung²⁾ hat versucht, eine Änderung der Löslichkeitsverhältnisse des Chloroforms zwischen Blutzellen und Blutplasma durch Ätherzusatz zu ändern, erhielt aber in zwei Versuchen ein negatives Resultat. —

Wiewohl also nach Fühner's Untersuchungen mit der Möglichkeit von Verdrängungserscheinungen während der Mischnarkose gerechnet werden muss, sind für die in der Narkose zur Verwendung kommenden Konzentrationen gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussungen von Äther und Chloroform experimentell noch nicht nachgewiesen. Nichtsdestoweniger möchten wir unsere Erklärungsmöglichkeit für die oben erwähnten während der Mischnarkose auftretenden beiden Erscheinungen nicht ganz fallen lassen, weil sich in eigenen Untersuchungen hat feststellen lassen, dass höchstwahrscheinlich die Verteilung des Äthers zwischen Blutzellen und Blutplasma sich durch Chloroformzusatz ändern lässt: Es sei nochmals hervorgehoben, dass eine Verdrängung des Äthers durch Chloroform sich auf Grund der obenbeschriebenen Versuche eher erwarten lässt, als eine Verdrängung des Chloroforms durch Äther. —

Über diese Verdrängungsversuche wird später näheres berichtet werden.

1) In einer späteren Arbeit [H. Fühner, Untersuchungen über den Synergismus von Giften. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 75 S. 53. 1913] bringt Fühner mehrere Beispiele von gegenseitiger Beeinflussung des Verteilungsmodus zwischen Lipoid und Wasser verschiedener Narcoticis. —

2) W. Madelung, Über Mischnarkose und kombinierte Narkose. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 62 S. 409. 1909.

Nachdem also in den Narkoseversuchen, wobei als Kriterium für die Narkosetiefe das fast völlige Verschwindensein des homolateralen Beugereflexes diente, bei der Katze und beim Hunde nicht nur keine Potenzierung, sondern eine Abschwächung gefunden war, hielt ich es wünschenswert, eine neue Versuchsreihe mit einem anderen Kriterium für die Narkosetiefe anzustellen. Es wurden als Versuchstiere junge Hunde und für die Narkosetiefe das Auftreten des Atemstillstandes als Kriterium gewählt. Das Resultat der Chloroformversuche ist aus Tabelle X, der Ätherversuche aus Tabelle XI und der Kombinationsversuche aus Tabelle XII ersichtlich.

Tabelle X.
Junge Hunde. Atemstillstand. Chloroform.

Versuch Nr.	Chloroformgehalt in Gewichtsprozenten					
	arterielles Blut	venöses Blut	Hirn- stamm	Rücken- mark	Herz	Niere
61	—	0,037	0,070	0,0570	0,043	0,048
62	—	0,036	0,0678	0,0488	0,043	0,037
63	—	0,038	—	0,0495	0,047	0,041
66	0,044	0,0375	0,060	0,0500	0,044	0,041
68	0,053	0,034	0,073	0,0500	0,056	0,054
Mittel	0,048	0,037	0,068	0,051	0,047	0,044

Tabelle XI.
Junge Hunde. Atemstillstand. Äther.

Versuch Nr.	Äthergehalt in Gewichtsprozenten					
	arterielles Blut	venöses Blut	Hirn- stamm	Rücken- mark	Herz	Niere
70	0,139	0,125	0,125	0,115	0,085	0,085
72	0,138	0,137	0,140	0,123	—	0,121
73	0,139	0,148	0,158	—	0,110	—
74	0,131	0,138	0,180	0,165	0,118	0,106
75	0,162	0,147	0,175	0,120	0,117	0,106
Mittel	0,142	0,139	0,156	0,131	0,108	0,105

Bezüglich dieser Tabellen sei folgendes bemerkt:

Die gefundenen Blutwerte für reine Äther- und reine Chloroformnarkose sind sehr niedrig. Es muss aber beachtet werden, dass venöses Blut untersucht worden ist (in den Ätherversuchen auch arterielles), welches bei unserer Versuchsanordnung immer niedrigere Werte gibt als arterielles Blut. Überdies ist bei jungen Hunden (es wurden stets Tiere von 2—3 Monaten und einem Gewicht von

2—2,5 kg verwendet) der Erythrocytengehalt des Blutes sehr niedrig. Während erwachsene Hunde meistens 7—8 000 000 rote Blutzellen pro Kubikmillimeter haben, fanden wir bei den jungen Tieren meistens ca. 5 000 000 und in den beiden letzten Kombinationsversuchen sogar nur ca. 4 100 000 Erythrocyten. Weil nun in der Chloroformnarkose die Zellen prozentual etwa fünfmal mehr Chloroform enthalten als das Plasma, so muss eine Erniedrigung des Zellengehaltes bei gleicher Chloroformkonzentration im Nervensystem eine Erniedrigung der Chloroformkonzentration des Gesamtblutes mit sich bringen.

Tabelle XII.

Junge Hunde. Atemstillstand. Kombinationsversuche Äther + Chloroform.

Versuch Nr.	Äthergehalt in Gewichtsprozenten				
	venöses Blut	Hirnstamm	Rücken- mark	Herz	Niere
79	0,094	0,121	—	0,103	0,092
80	0,068	0,170	—	0,106	0,097
81	0,066	—	0,097	0,075	0,078
83	0,09	—	0,100	0,135	0,080
84	0,067	—	—	0,073	0,087
86	0,067	0,180	—	0,092	0,091
Mittel	0,076	0,157	0,0985	0,097	0,088
	0,55 N	1,00 N	0,75 N	0,9 N	0,84 N

Versuch Nr.	Chloroformgehalt in Gewichtsprozenten				
	venöses Blut	Hirnstamm	Rücken- mark	Herz	Niere
79	0,019	—	0,024	0,020	0,018
80	0,017	—	0,033	0,0238	0,021
81	0,0218	0,053	—	0,030	0,028
83	0,015	0,038	—	0,025	0,015
84	0,0137	—	—	0,016	0,016
86	0,0144	—	0,06	0,018	0,015
Mittel	0,0168	0,0455	0,039	0,022	0,019
	0,45 N	0,67 N	0,76 N	0,47 N	0,44 N

	Chloroform	Äther	Summe
Blut.	0,45 N	0,55 N	1,00 N
Hirnstamm.	0,67 N	1,00 N	1,67 N
Rückenmark	0,76 N	0,75 N	1,51 N
Herz	0,47 N	0,90 N	1,37 N
Niere	0,44 N	0,84 N	1,28 N

In Tabelle XII ist für jede Mittelzahl wieder angegeben, einen wievielten Bruchteil der normalen Konzentration N dieselbe darstellt, und schliesslich ist für jedes Organ die Summe der Partialkonzentrationen dargestellt. — Hierbei ergibt sich, dass die Summe der Partialkonzentrationen für Blut im Mittel gerade N beträgt, so dass weder auf eine Potenzierung noch auf eine Abschwächung der Wirkung geschlossen werden kann. Tatsächlich sind die Zahlen in Versuch 86 und 87 so niedrig, dass die Blutwerte auf eine Potenzierung hinweisen könnten. Wie aber schon oben bemerkt wurde, waren die Erythrocytenzahlen bei diesen Tieren sehr niedrig, so dass auch die Chloroformwerte wohl als relativ zu niedrig betrachtet werden können.

Jedenfalls bleibt es merkwürdig, dass in den Kombinationsversuchen die Summe der Partialzahlen für Blut genau N ist, wiewohl in den Versuchen, wo der homolaterale Beugereflex als Indikator benutzt wurde, diese Summe immer grösser als N war (Minimum 1,10 N). Die Werte für Hirnstamm und Rückenmark sind aber durchaus mit denen für Gehirn in Tabelle VIII vergleichbar, während die Werte für Herz und Niere auch auf eine Abschwächung der Wirkung bei der Äther-Chloroformkombination hinweisen.

Eine Erklärung für die Tatsache, dass für die Summe der Blutzahlen nur N gefunden wurde, steht aus.

Auf eine Erklärungsmöglichkeit ist schon hingewiesen (niedrige Erythrocytenzahl in mindestens zwei der Kombinationsversuche). Vielleicht könnte folgende Beobachtung von Lamson für das Verständnis unserer Versuche wichtig sein. Lamson¹⁾ konnte nachweisen, dass beim Hunde die Erythrocytenzahl des Blutes unter gewissen Bedingungen, unter anderem bei Asphyxie, innerhalb kurzer Zeit sehr grossen Schwankungen unterliegen kann. So stieg die Erythrocytenzahl bei einem Hunde, der durch intravenöse Injektion von Lycopodium (Lungenembolien!) asphyktisch gemacht worden war, innerhalb 4 Minuten von 8 552 000 auf 11 464 000.

Diese Arbeit kam mir leider erst zu Gesicht, als meine Versuche fast abgeschlossen waren. Nur in dem letzten Kombinationsversuch konnte nachgewiesen werden, dass die Erythrocytenzahl während der Narkose nicht stieg. Es ist aber immerhin möglich, dass beim Narkotisieren mit reinem Chloroform eine Steigerung der Erythrocytenzahl auftritt, weil bei der reinen Chloroformnarkose in Augenblicken des Atemstillstandes oft auch das Herz stillstand, so dass die Tiere mehr asphyktisch gewesen sein müssen als in den Kombinationsversuchen.

1) Paul D. Lamson, The role of the liver in acute polycythaemia. Journ. op.armac. and exp. therap. vol. 7 S. 169. 1915.

Und nach Lamson könnte Asphyxie heissen: Erhöhte Erythrocytenzahl und relativ zu hohe Chloroformwerte¹⁾.

Wie dem auch sei, meines Erachtens ist dem niedrigen Wert im Blute für die Summe der Partialkonzentrationen bei der Kombinationsnarkose nicht zu hohe Bedeutung beizumessen. Wenn diese Zahl als ganz exakt betrachtet werden müsste, so würde das heissen, dass die Narkosebreite in der Kombinationsnarkose sich verkleinert, so dass diese Narkose gefährlicher sein würde als die reine Äther- oder reine Chloroformnarkose.

Aber auch ohne diese Voraussetzung lässt sich aus sämtlichen beschriebenen Versuchen schliessen, dass bei der Äther-Chloroformnarkose — wenn bis zu einer bestimmten Tiefe narkotisiert wird — dem Körper mehr Narkotikum einverleibt wird als bei der einfachen Äther- oder Chloroformnarkose.

Wie schon oben betont wurde, erschien es wünschenswert, die Potenzierungsfrage zuerst vom rein theoretischen Standpunkt aus zu studieren.

Äther und Chloroform sind nicht ganz gleichartig wirkende Narkotika. Bestimmte Teile des Zentralnervensystems werden leichter durch Äther, andere Teile leichter durch Chloroform narkotisiert. Hieraus ergibt sich vielleicht für die Praxis die Möglichkeit, gegebenenfalls eine Äther-Chloroformkombination mit Vorteil zu benutzen. Vom rein theoretisch-pharmakologischen Standpunkt aus ist aber die in dieser Arbeit festgestellte Tatsache von Wichtigkeit, dass zur Erreichung einer bestimmten Narkosetiefe (und das wird auch in praxi das wichtigste Ziel bleiben) bei der Kombinationsnarkose mehr Äther und Chloroform im Körper vorhanden sein muss als sich bei der Annahme einer einfachen Addition der Wirkungen rechnerisch ergibt.

Für ihre Hilfe bei den Äther- und Chloroformversuchen und bei einem Teil der Tierexperimente bin ich Frl. M. v. d. Made zu grossem Dank verpflichtet.

1) Nach Abschluss dieser Arbeit fanden wir in einem Fall, dass die Erythrocytenzahl eines jungen Hundes, welcher mit Chloroform totnarkotisiert wurde, von etwas mehr als 4 000 000 (vor der Narkose) auf etwa 7 000 000 (nach dem Tode) anstieg.

Schlussätze.

1. Beim Narkotisieren von Katzen und Hunden mit Äther-Chloroformgemischen bis zu einer bestimmten Narkosetiefe tritt keine Potenzierung der Wirkung beider Narkotika auf.

2. Wird als Kriterium für die Narkosetiefe das fast völlige Erlischensein des homolateralen Beugereflexes genommen, so lässt sich sowohl aus den Analysen des Blutes als aus denjenigen des Gehirns auf eine Abschwächung der Wirkung schliessen.

3. Wird bei jungen Hunden narkotisiert, bis Atemstillstand auftritt, so lässt sich aus den Blutanalysen auf eine einfache Addition der Wirkung, aus den Analysen der anderen Organe aber (Zentralnervensystem, Herz, Niere) auf eine Abschwächung schliessen.

4. Es muss mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass Äther und Chloroform gegenseitig ihre Löslichkeitsbedingungen in den Blutbestandteilen und in anderen Organteilen beeinflussen, so dass eine Abschwächung der Wirkung vorgetäuscht wird, während tatsächlich nur eine einfache Addition der Wirkung besteht.

5. Jedenfalls wird dem Körper bei der Kombinationsnarkose mehr Narkotikum einverleibt als bei einer gleich tiefen reinen Äther- oder reinen Chloroformnarkose.
