

Eine neue Theorie der Narkose.

Von

RUDOLF HÖBER.

Erst vor wenigen Jahren ist von Hans Meyer¹⁾ und Overton²⁾ eine Theorie der Narkose aufgestellt worden, welche allgemeine Anerkennung gefunden hat, und es mag deshalb zunächst befremdend erscheinen, dass eine neue Theorie zum Gegenstand der folgenden Mitteilung gemacht werden soll. Indessen braucht man sich nur den Inhalt der Meyer-Overtonschen Theorie zu vergegenwärtigen, um zu erkennen, dass diese Theorie noch weit davon entfernt ist, die Frage nach dem Verhältnis der narkotisierenden Substanzen zu der Erregbarkeit der lebenden Zellen abschliessend zu beantworten³⁾.

Die Theorie von Meyer und Overton besagt:

Ein Narkotikum ist ein Stoff, welcher zugleich im Wasser und in den Zell-Lipoiden löslich ist; seine narkotische Kraft ist umso grösser, je grösser der Teilungskoeffizient Lipoid : Wasser ist.

Danach tritt also Narkose dann ein, wenn sich irgend eine lipoid-lösliche Substanz, welche in der die Zelle umspülenden Lösung enthalten ist, bis zu einer bestimmten Konzentration in den Lipoiden angesammelt hat; ein „starkes“ Narkotikum braucht in der umspülenden Lösung nur in relativ geringer Konzentration vorhanden zu sein, um, dank seinem hohen Teilungskoeffizienten Lipoid : Wasser, diese bestimmte Konzentration im Lipoid zu erreichen, während ein „schwaches“ Narkotikum sich erst bei einer relativ grossen Konzentration im wässrigen Zellmedium bis zu der wirksamen Konzentration im Lipoid häuft.

Natürlich fragt man nun sofort weiter: was hat die Tränkung

¹⁾ Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie 42, 109 (1899).

²⁾ Studien über Narkose. Jan. 1901. Ferner: Vierteljahrsschrift der Naturforsch. Gesellsch. in Zürich 44, 88 (1899).

³⁾ Siehe dazu: Höber, Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe. 1. Aufl. S. 119. Leipzig, 1902.

der Zell-Lipoide mit dem narkotisierenden Stoff eigentlich mit der die Narkose kennzeichnenden Aufhebung der Zellerregbarkeit zu tun? und auf diese nächstliegende Frage gibt die Theorie von Meyer und Overton keine Antwort mehr. Da die typischen Narkotika sich durch grosse chemische Indifferenz auszeichnen, so kann man höchstens noch aus der Theorie folgern, dass durch die Aufnahme der Narkotika die Lipoide eine Änderung ihres physikalischen Verhaltens erfahren, welche auf die Erregbarkeit zurückwirken muss; über die Natur dieser physikalischen Änderung kann aber auch nichts ausgesagt werden.

Ich bin nun, von ganz andern Beobachtungen, als Meyer und Overton, nämlich von Studien über den Erregungsprozess ausgehend, zu einer Theorie der Narkose gelangt, welcher zunächst jeder Zusammenhang mit der herrschenden Theorie zu fehlen scheint. Ich habe früher auf Grund von Versuchen die Ansicht ausgesprochen, dass eine wesentliche Phase des komplexen Erregungsvorgangs ein Kolloidprozess in der Plasmahaut der erregten Zellen ist. Ein Narkotikum ist nun als ein Stoff anzusehen, welcher diesen Kolloidprozess hemmt.

Die Kolloidhypothese über die Erregung stützt sich auf folgende Gründe:

1. Ich habe gezeigt¹⁾, dass die Erregbarkeit der Muskeln von den Ionen der Alkalisalze, welche in isotonischer Lösung auf die Muskeln einwirken, derart abhängt, dass die Erregbarkeit durch die Kationen in der Reihenfolge Li, Na, Cs, NH₄, Rb, K, durch die Anionen in der Reihenfolge SCN, J, Br, Cl, CH₃COO, SO₄ beeinflusst wird. In ähnlicher Weise stuft sich die eiweissfällende und die gelatinequellende Wirkung der Ionen ab; hier lauten die Reihenfolgen nach Hofmeister, Posternak und Pauli: Li, Na, K, NH₄, und J, Br, Cl, CH₃COO, SO₄. Danach kann man die Annahme machen, dass die Erregbarkeit etwas mit dem Zustand der Protoplasma- resp. Plasmahaut-Kolloide zu tun hat.

2. Diese Annahme wird unterstützt durch neue Versuche über die Salzfallung von Eiweiss, die mir zur Ergänzung des vorliegenden Materials notwendig erschienen. In der physiologischen Reihe der Kationen fällt nämlich sofort die Stellung von Cs zu K und Rb auf; das Cs, das chemisch mit K und Rb in eine Gruppe rangiert, verhält sich physiologisch ähnlich wie Na. Nun trifft genau dasselbe für den Einfluss des Cs auf genuines Eiweiss zu. Ich habe u. a. Fällungen von Hühnereiweiss mit 3-, 4- und 5-fach-normal-Alkali-

¹⁾ Pflügers Archiv 106, 599 (1905).

sulfat und mit 3,5-, 4- und 5-fach-normal-Alkalichlorid vorgenommen und festgestellt, dass die Kationen-Reihenfolge lautet: Li, Cs, Na, Rb, K.

3. Die Erregbarkeit der peripheren Nerven ist in ähnlicher, wenn auch, wie es scheint, nicht identischer Weise von den Ionen der Alkalisalze abhängig, wie die der Muskeln¹⁾. Daher kann man annehmen, dass auch die Nervenirregbarkeit an einen bestimmten Kolloidzustand gebunden ist. Und in der Tat konnte ich zeigen,²⁾ dass das mikroskopische Bild der Nervenfasern, das als Ausdruck der Kolloidverteilung in ihnen angesehen werden kann, die durch verschiedene Alkalisalzlösungen erzeugten Erregbarkeitszustände im Aussehen der Axenzylinder und der Markscheiden widerspiegelt.

4. Das generelle Erkennungszeichen des Erregungsprozesses ist der Aktionsstrom, bestehend in der flüchtigen Negativitätswelle, die über die erregte Zelle hinläuft. Man kann diese Negativität lokal und für längere Zeit, aber doch reversibel, auch durch lokale Salzbehandlung erzeugen; dabei ordnen sich die Ionen nach der Grösse der elektromotorischen Kraft der entstehenden Ruheströme wieder in die Reihenfolge Li, Na, Cs, NH_4 , Rb, K und SCN, J, Br, Cl, CH_3COO , SO_4 ³⁾. Diese Tatsachen lassen sich dahin interpretieren, dass bei der Erregung eine wellenförmige reversible Zustandsänderung der Plasmahautkolloide über die erregbaren Gebilde hinläuft, welche begleitet ist von einer Änderung der Ionenpermeabilität der Plasmahaut der Art, dass die jeweiligen erregte Stelle sich negativ verhalten muss gegen die unerregte. —

Wenn nun diese Hypothese über den Erregungsprozess richtig ist, d. h. wenn ein Kolloidvorgang ein wesentliches Glied des Erregungsprozesses bildet, so muss Aufhebung des Kolloidvorgangs mit Aufhebung der Erregbarkeit gleichbedeutend sein. Und umgekehrt: wenn sich zeigen lässt, dass mit dem Erlöschen der Erregbarkeit zugleich der Kolloidprozess versagt, so kann man darin ein Zeichen dafür erblicken, dass der Kolloidvorgang wirklich zur Erregung dazu gehört. In der Tat hat es sich nun gezeigt, dass, wenn man die Erregbarkeit von Muskeln durch Narkotika vermindert oder aufhebt, auch der typische als Kolloidvorgang zu deutende Salzeinfluss alteriert wird.

Die Versuche, die dies beweisen, sind im allgemeinen so ange stellt⁴⁾, dass die beiden unverletzten Sartorien eines kurarisierten Frosches (Temporarien) in zwei Lösungen eingetaucht wurden, aus

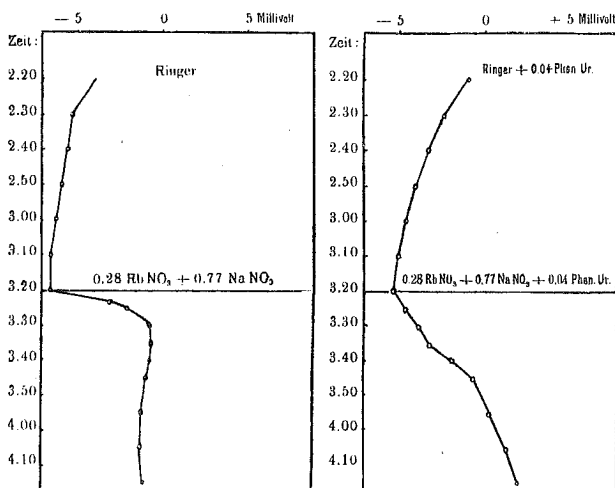
¹⁾ Siehe: Höber, Physikal. Chemie der Zelle u. der Gewebe, 2. Aufl. 1906, S. 277.

²⁾ Zentralblatt f. Physiologie 19, 390 (1905).

³⁾ Höber: Pflügers Archiv 106, 599 (1905).

⁴⁾ Zum Teil in Gemeinschaft mit Privatdozent Dr. P. Schatilloff (Charkow).

denen, ebenso wie vom „Längsschnitt“ der Muskeln mit Ringer-Calomel-Elektroden zu einem Galvanometer abgeleitet wurde. Die beiden Lösungen unterschieden sich nur dadurch von einander, dass der einen ein Narkotikum zugesetzt war, der andern nicht. Als Narkotika wurden verwendet: Chloroform, Chloralhydrat, Acetal, Äthylurethan und Phenylurethan. Zu weitaus den meisten Versuchen diente Phenylurethan in einer Konzentration von 0,04—0,05 %; die Narkose kann bei dieser Konzentration lange ohne Schädigung aufrecht erhalten werden, was sich erstens daran erkennen lässt, dass Muskeln, welche einige Stunden in Ringerscher Lösung mit einem Zusatz von 0,04 % Phenylurethan gelegen haben, ihre ursprüngliche



Erregbarkeit bei Rückübertragung in reine Ringer-Lösung wiedererlangen, zweitens daran, dass Muskeln, deren eines Ende in Ringer-Lösung mit Phenylurethan eingetaucht wird, stundenlang stromlos bleiben können.

Lässt man nun auf das Ende eines Sartorius die Lösung eines stromentwickelnden Salzes, etwa NaNO_3 , auf den andern Sartorius in genau der gleichen Weise $\text{NaNO}_3 + 0,04\%$ Phenylurethan einwirken, so beginnt im ersten Fall sofort die Entwicklung des Ruhestroms, im zweiten bleibt sie aus, wenigstens zunächst. Ganz allmählich bildet sich dann aber auch hier der übliche Strom aus. Das typische Verhalten illustriert am besten das obenstehende Kurvenpaar eines Versuches, in dem eine Kombination von $0,28\%$ RbNO_3 mit $0,77\%$ NaNO_3 mit und ohne Phenylurethan zur Wirkung kam.

In dieser Weise wurden bisher untersucht: LiCl , LiBr , NaJ , NaNO_3 , Cs_2SO_4 , NH_4Cl , NH_4NO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, RbCl , RbNO_3 , KNO_3 , KCl .

Das Resultat war in allen Fällen das gleiche, nämlich: die Salzwirkung, also der Kolloidprozess, wird durch das Narkotikum gehemmt. Nicht aufgehoben; vielmehr wird offenbar das Kolloid nur träger, die sonst schnelle Kolloidreaktion verläuft mit starker Verzögerung. Danach hätte man sich also vorzustellen, dass bei narkotisierten Muskeln der Erregungsprozess dadurch gestört ist, dass der flüchtige elektrolyt-chemische Vorgang im erregbaren Gebilde, der als Einleitung des ganzen Erregungsvorganges zu denken ist, auf ein reaktionsträges Kolloid wirkt, das seine bei der Erregung notwendige Zustandsänderung infolge seiner Trägheit noch nicht zu beginnen vermochte, wenn der anregende flüchtige chemische Prozess bereits beendet ist.

Man könnte nun noch einwenden, dass die beobachteten Hemmungen des Salzkolloidprozesses auf Zusatz der Narkotika gar nichts mit deren narkotisierender Fähigkeit zu tun haben, da organische Verbindungen, auch wenn sie nicht narkotisch wirken können, wenigstens gewisse Kolloidvorgänge, nämlich einige Vorgänge an Gallerten zu hemmen vermögen. So ist z. B. bekannt,¹⁾ dass Traubenzucker die Durchlässigkeit sowie die Quellbarkeit von Gelatine-Gallerte vermindert, während Harnstoff beide umgekehrt erhöht. Man kann sich aber davon überzeugen, dass weder Traubenzucker noch Harnstoff auf die ruhestromentwickelnden Fähigkeiten der Salze einen nennenswerten Einfluss ausüben. Also ist die Hemmung des Salzkolloidprozesses wirklich Sache der Narkotika. —

In welchem Verhältnis steht nun diese neu gewonnene Anschauung über die Narkose zu der Theorie von Meyer und Overton? Meyer und Overton geben an, dass Narkose eintritt, wenn ein narkotisierender Stoff bis zu einer gewissen kritischen Konzentration in den Zell-Lipoiden angesammelt ist, woraus gefolgert werden kann, dass die Lipoide wahrscheinlich durch die Narkotika eine physikalische (siehe oben) Veränderung erfahren, welche den Erregungsprozess unmöglich macht. Auf der andern Seite komme ich zu der Annahme, dass Narkose eintritt, wenn ein narkotisierender Stoff eine zum Erregungsprozess gehörige Kolloidzustandsänderung zu hemmen vermag. Da nun von den Lipoiden zumindest das Lecithin in Gegenwart von Wasser kolloidal ist, so lassen sich beide Theorien an einander anschliessen, wenn man annimmt, dass der hypothetische physikalische Vorgang, der sich, der Meyer-Overtonschen Theorie zufolge, bei der Narkotisierung in den Lipoiden abspielen muss, in der Änderung der kolloidalen Eigenschaften der Lipoide besteht.

¹⁾ Bechhold & Ziegler, Zeitschr. f. physik. Chem. 56, 105 (1906).

Indessen kann es doch aus mehreren Gründen als noch verfrüht bezeichnet werden, die beiden Theorien in dieser Art mit einander zu verknüpfen. Denn erstens kennt man bisher nur die Abstufung der Salzwirkungen gegenüber Eiweiss und Gelatine, nicht gegenüber dem Lecithin, wenn auch wahrscheinlich ist, dass Lecithin sich gegen die Salze nicht anders verhält, wie jene, da die Salzwirkungen auf die Kolloide in die grosse Kategorie der Löslichkeitsbeeinflussungen gehören, in der die genannten Abstufungen häufig wiederkehren. Zweitens ist zu bedenken, dass die Plasmahaut, in die der Erregungsvorgang gemäss der hier gegebenen Darstellung mindestens zum Teil verlegt wird, gewiss nicht bloss eine Lipoidhaut ist, da die ganze komplizierte regulative Stoffaufnahme von ihren veränderlichen Eigenschaften abhängt; vielmehr ist es wahrscheinlich, dass auch Eiweiss zu ihren Bestandteilen gehört,¹⁾ und man kommt vielleicht augenblicklich am weitesten mit der Vorstellung, dass die Plasmahaut teils aus rein lipoiden Elementen zusammengesetzt ist, welche für Wasser undurchlässig und allein für lipoidlösliche Stoffe, wie die Narkotika, durchlässig ist, und teils aus Elementen, welche, u. a. aus Eiweiss und Lecithin gebildet, im allgemeinen eine semipermeable, d. h. bloss wasserdurchlässige Membran bilden, im speziellen aber durch bestimmte Stoffwechseleinflüsse vom Innern der Zelle her in ihrer Permeabilität verschiedene Änderungen erfahren können; in diesen letzteren Elementen würde sich dann der die Erregung begleitende und in der Narkose gehemmte physikochemische Vorgang, die kolloidale Zustandsänderung, abspielen. Wie weit diese Vorstellung genügt, darüber wird man nicht eher etwas sagen können, als bis die Beziehungen der Salze zum Lecithin studiert sind, und bis festgestellt ist, auf welche Plasmahaut-Bestandteile die Salze wirken. Im übrigen sei nur noch erwähnt, dass bereits vor längerer Zeit festgestellt wurde,²⁾ dass durch Narkotika das Fällungsvermögen der Salze gegenüber Lecithin und Eiweiss gehemmt werden kann.

Zürich, den 18. Februar 1907.

¹⁾ Höber, Physikal. Chemie der Zelle u. der Gewebe, 2. Aufl. S. 176 ff (1906)

²⁾ Höber und Gordon, Hofmeisters Beiträge 5, 432 (1904).