

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Zur Theorie der Narkose.

Von

M. CLOETTA.

(Als Manuskript eingegangen am 28. Februar 1917.)

Abgesehen von der grossen, praktischen Bedeutung bietet die Narkose auch biologisch ein besonderes Interesse. Dieses Interesse ist bedingt durch das Kommen und Gehen einer der schwersten Funktionsstörungen des tierischen Körpers. Denn wenn wir beobachten, wie durch ein passendes Narkotikum innerhalb kurzer Zeit ein normales Individuum in einen Zustand versetzt werden kann, in welchem Intelligenz, Willen, motorische Leitung, Sensibilität, Reflexe aufgehoben sind, in welchem also Grosshirn und Rückenmark die Funktion komplett eingestellt haben, und wenn wir dann andererseits die relativ rasche Erholung des betr. Individuums von dieser schwersten Intoxikation verfolgen, so ist das gewiss ein Vorgang, der unseres vollsten Interesses wert ist. Nun ist allerdings zu bemerken, dass der eben geschilderte Vorgang sich nur einstellt, wenn wir bestimmte Arten von narkotisch wirkenden Substanzen anwenden. Es gibt selbstverständlich eine grosse Zahl von Körpern, welche tiefe Bewusstlosigkeit bei Mensch und Tier hervorrufen können, aber dieser Zustand geht dann nicht mehr restlos vorüber, sondern führt durch Übergreifen seiner Wirkung auf die lebenswichtigen Zentren im verlängerten Mark den Tod herbei, oder er bedingt anderweitige schwere organische Veränderungen im Organismus, so dass auch nach allfälliger Erholung des zentralen Nervensystems die Weiterexistenz des Individuums in Frage gestellt ist. Es ist natürlich ein langer Weg experimenteller und ärztlicher Erfahrung, der zurückgelegt werden musste, bis unter den für die Narkose überhaupt möglichen die praktisch für den Menschen brauchbaren Stoffe herausgefunden waren. Heute besitzen wir eine Reihe solcher Stoffe, und auf Grund der Erfahrung besteht sogar Aussicht, dass noch mehr solcher gefunden werden, die sich für die Herbeiführung gefahrloser Narkose und Hypnose eignen. Dabei kann entweder das schon vorhandene

chemische Material weiter noch pharmakologisch systematisch abgesehen werden, um einen noch nicht gehobenen Schatz zu fördern, oder es kann versucht werden, chemisch neue Körper herzustellen, welche gewisse Vorzüge gegenüber ihren Vorgängern aufweisen. Will man in der einen oder anderen Richtung experimentell arbeiten, ohne sich dem blinden Zufall zu überlassen, so kann das mit Aussicht auf Erfolg nur geschehen, wenn gewisse Richtlinien gezogen sind. Um zu diesen letzteren zu gelangen, ist es unerlässlich, etwas einzudringen in jenen Vorgang, welcher sich abspielt, wenn eine Narkose sich durch Resorption eines chemischen Stoffes einstellt. Wir müssen orientiert werden über die Vorgänge, welche sich zwischen dem Protoplasma, der lebenden Zelle und dem chemischen Stoff abspielen, und wir müssen dann andererseits versuchen, gewisse Grundbedingungen festzulegen, welche im gegebenen Falle für das offenbar Zwangsläufige des Narkoseeintrittes massgebend sind.

Bei derartigen Untersuchungen hat sich bald gezeigt, dass die praktisch brauchbaren Substanzen auch chemisch einer bestimmten Gruppe entstammen: der Fettreihe. Es lag nun nahe, auf dieser Basis weiterzuforschen und die speziellen Bedingungen aufzusuchen, welche die Brücke bilden zwischen der chemischen Konstitution eines Stoffes einerseits und seiner narkotischen Wirkung andererseits. Solche Bedingungen sind auch gefunden worden. So haben z. B. Baumann und Kast nachgewiesen, dass bei den Sulfonen die natürliche Wirkung zunimmt mit der Anzahl der Äthylgruppen, indem das Sulfonal schwächer wirkt als Trional und dieses als das Tetronal. Es hat sich ferner gezeigt, dass bei manchen Substanzen die Wirkung zunimmt mit der Länge der Kohlenstoffkette und dass ferner durch den Eintritt von Halogenen, namentlich Cl und Br die narkotische Wirkung bedeutend verstärkt wird. Aber alle diese Feststellungen beziehen sich immer nur auf eine bestimmte Klasse von Körpern; auf andere übertragen, erweisen sie sich als nicht mehr massgebend und deshalb ist es leider bis jetzt nicht gelungen, bestimmte Gesetzmässigkeiten festzustellen, welche die Beziehung zwischen chemischer Konstitution und narkotischer Wirkung in bezug auf die Körper der Fettreihe beherrschen. Die Folge davon war, dass, wenn wir irgendeine chemische Substanz vor uns hatten, uns die Konstitution derselben durchaus keine sicheren Anhaltspunkte bot zur Entscheidung der Frage: Wirkt dieser Körper narkotisch? An dieser kritischen Stelle, gedrängt vom Streben nach tieferer Erkenntnis, hat die Lipoidtheorie von Meyer-Overton eingesetzt; sie will auf physikalischem Wege uns bringen, was chemisch nicht zu erreichen war. Diese Theorie geht von der Tatsache aus, dass alle narkotisch wirkenden

Substanzen bis zu einem gewissen Grade in Fetten löslich sind. Andererseits aber müssen diese Substanzen auch eine gewisse Wasserlöslichkeit haben, um in den Körperflüssigkeiten gelöst zu werden. Je höher der Grad der Fettlöslichkeit, um so grösser ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Substanzen aus ihrer Lösung in den Körperflüssigkeiten übergehen an Gewebe von Fettcharakter, weil sie sich in diesen besser zu lösen vermögen. Zu solchen fettartigen Geweben gehört auch das zentrale Nervensystem und deshalb wäre zu erwarten, dass ein Stoff um so eher in dieses „lipoid“ Nervengewebe übergeht, je grösser sein Teilungsquotient $\frac{\text{Fett}}{\text{Wasser}}$ ist. In einer Reihe von Untersuchungen haben H. Meyer u. a. einerseits diesen Quotienten für bestimmte Substanzen ermittelt, andererseits festgestellt, welche Konzentration dieser selben Substanz nötig war, um narkotisch zu wirken. Letzteres wurde in der Weise ermittelt, dass man kleine Fische oder Froschlarven im Wasser schwimmen liess, in dem eine bestimmte Menge der Substanz aufgelöst war. Durch die Beobachtung an diesen Tieren wurde die narkotisch wirkende Grenzkonzentration für den betreffenden Stoff festgestellt. Es ergab sich dabei eine gewisse Übereinstimmung in dem Sinne, dass je grösser der Quotient $\frac{\text{Fett}}{\text{Wasser}}$ war, eine um so geringere Konzentration der betr. Substanz zur Narkose nötig war, so dass also der am leichtesten aus Wasser in Fett übergehende Körper auch die stärkste narkotische Wirkung auslöste. Leider wurde es bei diesen Versuchen ganz unterlassen, analytisch zu bestimmen, wie viel von dem Narkotikum wirklich aus dem Wasser in den Tierkörper überging. Man nahm an, dass sich nach einiger Zeit ein Gleichgewichtszustand einstelle und dass dieser eben dem Quotienten $\frac{\text{Fett}}{\text{Wasser}}$ parallel gehe. Eine weitere Stütze dieser physikalischen Auffassung war gegeben in dem verschiedenen Verhalten, welches einzelne Substanzen bei Temperaturänderungen zeigten. Wurde bei höherer Temperatur der Quotient $\frac{\text{Fett}}{\text{Wasser}}$ für eine bestimmte Substanz grösser, so stieg auch die narkotische Wirkung bei Erwärmen der wässerigen Lösung, weil dann, nach Ansicht der Autoren, mehr von dieser Substanz in den Tierkörper überging. Damit erschien nun eine grössere Einheitlichkeit in das Chaos der Narkosefrage gebracht zu sein. Die physikalische Eigenschaft der Fettlöslichkeit wurde als massgebend anerkannt für die Verteilung einer narkotisch wirkenden Substanz im Organismus, und zwar sollte dabei das Nerven- und Fettgewebe die Hauptmenge dieser Substanz anziehen und dadurch in ersterem die Funktionsstörung, d. h. die Narkose ausgelöst

werden. Damit war dann auch der weitere Schritt bereits unter-
nommen: Aus dem Verteilungsmodus wurde auch die Wirkung selber
abgeleitet. Nun ist es ja selbstverständlich, dass eine Substanz nur
dann wirken kann, wenn sie an die betr. Zellen herangebracht wird,
aber umgekehrt ist die spezifische Wirkung nicht notwendig die
Folge der Fettlöslichkeit. Zwischen dem, was die topographische
Verteilung einer Substanz im Körper und dem, was ihre spez. Wirkung
bedingt, braucht nicht absolute Analogie zu bestehen. Allerdings
spricht ja die oben erwähnte Gesetzmässigkeit dafür, dass tatsächlich
diese Analogie bei den Narkotika bestehe. Aber alle diese Versuche
sind, wie erwähnt, an niederen Tieren und Embryonen durchgeführt,
und es erhebt sich daher die Frage, sind wir berechtigt, hieraus eine
für alle Tierklassen gültige biologische Regel abzuleiten?

Auf diese Frage können nur entsprechende Versuche an höheren
Tieren Auskunft erteilen. Diese Versuche hat vor zwei Jahren Herr
Dr. Gensler am hiesigen Institut ausgeführt, seine Ergebnisse sind
in den letzten Monaten noch vervollständigt worden. Als Unter-
suchungsobjekt dienten nur Hunde, weil bei diesen intelligenteren
Tieren Eintritt und Tiefe des Schlafes mit Sicherheit zu bestimmen
sind. Nachdem für jedes einzelne Tier in einem oder mehreren Vor-
versuchen festgestellt war, wie viel des betr. Narkotikums es brauchte,
um einen bestimmten Grad der Narkose zu erzielen, wurde der Haupt-
versuch ausgeführt. Hierbei erhielt das Tier mit der Schlundsonde
nüchtern eine genaue Menge des Hypnotikums, worauf es meist eine
halbe Stunde später in tiefen Schlaf verfiel. In der Mitte dieser
Narkose wurde der Hund getötet und dann analytisch bestimmt,
wie viel von dem Mittel sich noch im Magen und Darm befand, so
dass man genau wusste, wie viel von der jeweiligen Dosis auch
wirklich resorbiert worden war. Daneben wurde dann der Gehalt
des Gehirns und des Blutes an der betr. Substanz bestimmt. Diese
Analysen konnten quantitativ nur dank dem Umstand durchgeführt
werden, dass die drei Hypnotika, welche zur Verwendung kamen,
Neuronal, Bromural und Adalin, in ihrem Molekül Brom enthielten,
da ja Brom sonst im Tierkörper nicht vorkommt; am Gehirn wurde
die Bestimmung stets in blutleerem Zustand durchgeführt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen, die ja unter dem Ein-
druck der Lipoidtheorie unternommen wurden, bereiteten uns insoferne
zunächst eine gewisse Enttäuschung, als die Menge der Narkotika,
welche zurzeit der grössten Schlafentiefe im Hirn gefunden wurde,
relativ klein war. Von der wirklich resorbierten und also auch zur
Wirkung gelangten Menge fanden sich im Mittel in Prozenten im
Gehirn:

Neuronal	1,4 ‰,
Bromural	1,7 ‰,
Adalin	1,1 ‰,

so dass also im Durchschnitt von allen drei Stoffen nur ca. 1,4 ‰ der aufgenommenen Menge im Gehirn gebunden war. Die übrigen 98,6 ‰ waren auf das Blut und die verschiedenen anderen Gewebe verteilt. Hierbei ist nun noch besonders zu bemerken, dass von den drei Stoffen sehr verschieden grosse Mengen verabreicht resp. resorbiert wurden. Um nämlich die gleiche Schlaftiefe zu erzielen, mussten von Neuronal 0,1 gr pro kg Körpergewicht verabreicht werden, von Bromural und Adalin 0,25 gr. Diese Zahlen stimmen mit den Beobachtungen am Menschen überein; das Neuronal erwies sich auch bei ihm als zwei- bis dreimal stärker narkotisch als die beiden anderen. Die geringere Wirkung der beiden letzteren beruht aber nicht etwa darauf, dass dieselben vielleicht infolge geringerer Lipoidlöslichkeit, wenn sie in gleicher Menge verabreicht und resorbiert worden wären, wie das Neuronal in absolut geringerer Menge sich im Gehirn festlegen, sondern wir finden im Gegenteil, dass bei allen drei Substanzen der Gehalt an denselben im Gehirn proportional geht der wirklich resorbierten Menge. Demensprechend wurden auch von Bromural und Adalin an absoluten Mengen mehr im Gehirn gefunden als an Neuronal, und zwar auf 100 gr Hirnsubstanz:

Neuronal 23 mgr, Bromural 38 mgr, Adalin 45 mgr.

Daraus ergibt sich also, dass die absolute Menge einer im Gehirn befindlichen, narkotisch wirkenden Substanz an sich noch kein quantitativer Grund ist für die jeweilige Tiefe der Narkose, da ja bei allen drei Substanzen stets zirka die gleiche Schlaftiefe erzeugt wurde. Es fragt sich nun, wie sich diese Ergebnisse zu der Lipoidtheorie verhalten. Wenn wir zunächst allgemein in Betracht ziehen, dass einerseits im Mittel von der resorbierten Menge sich nur 1,4 ‰ im Gehirn fanden und andererseits das Gehirn im Mittel 0,9 ‰ des funktionierenden Protoplasmas ausmacht,¹⁾ so ist die Differenz nicht sehr gross gegenüber dem Betrag, welcher dem Gehirn nach einer generellen Verteilung zukäme. Immerhin kann man ja von einer gewissen Anreicherung im Gehirn sprechen. Noch wichtiger aber erscheint für die Lipoidtheorie eine vergleichende Betrachtung über das Verhalten der drei Substanzen.

Die Lipoidtheorie lehrt, dass von verschiedenen Körpern der am stärksten narkotisch wirke, welcher den höchsten Teilungsquotienten

¹⁾ Nach Abzug von Haut und Knochen.

$\frac{\text{Fett}}{\text{Wasser}}$ aufweist. Von unseren drei Narkotika wirkt nun erwiesenermassen das Neuronal am stärksten bei Mensch und Tier. Es war also zu erwarten, dass das Neuronal erstens den besten Teilungsquotienten aufweisen werde und dass zweitens von seiner zur Anwendung gekommenen Menge sich auch der grösste prozentuale Anteil im Gehirn wieder finde. Was den letzteren Punkt anbetrifft, so ist dieses durch die vorausgehenden Angaben bereits entschieden; der prozentuale Gehalt des Gehirns vom resorbierten Neuronal liegt in der Mitte zwischen den Werten für Bromural und Adalin.

Wie verhalten sich nun die Teilungsquotienten der drei Substanzen. Diese Bestimmungen wurden von uns noch in letzter Zeit ausgeführt, und zwar in der Weise, dass bestimmte Lösungen der drei Substanzen in physiologischem Salzwasser (Ringerlösung) hergestellt und diese dann zwei Stunden lang bei 38° mit gereinigtem Olivenöl kräftig durchgeschüttelt wurden. Aus der abgetrennten Wasserschicht wurde die Substanz teils durch Ausschütteln mit Äther und Wägung, teils durch direkte N-bestimmung quantitativ, und zwar je in drei Kontrollversuchen bestimmt und daraus der bei Blutwärme in das Öl übergegangene Anteil ermittelt. Hiebei wurden im Mittel folgende Werte erhalten:

Quotient $\frac{\text{Fett}}{\text{Wasser}}$	für Neuronal	= 2,7
„ „ „	Bromural	= 1,4
„ „ „	Adalin	= 4,6.

Weitaus den grössten Wert zeigt also das Adalin, welches ungefähr gleich stark wirkt wie Bromural, welches letzteres einen zirka 3,3mal kleineren Quotienten aufweist, während das stark wirkende Neuronal in der Mitte steht. Von dem stark fettlöslichen Adalin finden wir aber nur zirka den hundertsten Teil (1,1%) der resorbierten Menge im Gehirn. Hier kommen wir also in Konflikt mit der Lipoidtheorie sowohl mit Rücksicht auf das quantitative Verteilungsprinzip als auch mit Rücksicht auf die Intensität der Wirkung; die Teilungsquotienten der drei Substanzen verhalten sich zu diesen beiden ganz inkongruent.

Da die drei Substanzen keinerlei Nebenwirkungen aufweisen, welche etwa den narkotischen Effekt beeinflussen könnten, so ergeben sich aus den vorstehenden Darlegungen folgende Konsequenzen für die Theorie der Narkose:

Es scheint nicht möglich, den Teilungsquotienten $\frac{\text{Fett}}{\text{Wasser}}$ allein als Gradmesser für die narkotische Wirkung und die entsprechende Ver-

