



Beiträge

zur

Theorie der Alkoholwirkung.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen Medicinischen Facultät zu Marburg

vorgelegt von

Friedrich Adolf Buchholz,

approb. Arzt aus Erfurt.

(9. Februar 1895.)



Marburg.

Universitäts-Buchdruckerei von Joh. Aug. Koch.

1895.



Einleitung.

Eine Gruppe pharmakologisch wirksamer Substanzen hat von jeher ganz besonders das Interesse der Theoretiker erregt und dieselben immer wieder zu neuen Hypothesen über die Ursachen ihrer Wirkung veranlasst: es sind diejenigen Körper, welche einen beruhigenden Einfluss auf das Nervensystem ausüben, die Narkotika. Und doch haben gerade diese vielleicht noch mehr als andere Gruppen von Arzneimitteln den verschiedensten Erklärungsversuchen standhaft getrotzt. Ist doch der Begriff des Narkoticum selbst nicht immer derselbe gewesen und niemals scharf präcisirt worden. Eine präzise Definition ist auch kaum möglich. Consequenter Weise müsste man alle Körper unter „Narkotika“ befassen, die auf irgend einen Theil des Gesamtnervensystems — Centrum, Peripherie, Motilität, Sensibilität, vasomotorische, Secretion anregende Organe u. s. w. — eine function-herabsetzende, hemmende Wirkung ausüben. Dann müsste allerdings ein Gift wie Curare auch hierher gerechnet werden, und nicht weniger wäre es erforderlich, solche Stoffe mit hereinzubeziehen, welche wegen ihrer zu andern Zeiten des Wirkungsverlaufes excitirenden Eigenschaften nach praktischen Gesichtspunkten von den Narkoticis getrennt werden. So wird z. B. Eserin in manchen Lehrbüchern unter den Narkoticis abgehandelt, dagegen der Alkohol mit einigen ähnlich wirkenden Körpern zur Gruppe der Excitantien vereinigt.

Diese Beispiele zeigen zur Genüge, wie schwierig resp. unmöglich es ist, die Arzneimittel nach solchen allgemeinen Begriffen wie Narkotika, Excitantia etc., die eigentlich nur therapeutischen Gesichtspunkten entsprechen, allgemein zu gruppieren. Viel richtiger ist es daher, nach pharmakologischen Typen zu ordnen, wie es von Buchheim zuerst versucht worden ist.

In der vorliegenden Untersuchung, die ich auf Veranlassung und mit Unterstützung von Herrn Professor Hans Meyer unternommen habe, will ich mich mit einer Reihe von Stoffen aus der vorher erwähnten grossen Gruppe der Narkotika beschäftigen, deren pharmakologische Wirkungen sich im Wesentlichen an den Alkohol anschliessen, Substanzen, die wie Aether, Chloroform, Chloralhydrat und andere gewöhnlich mit der therapeutischen Bezeichnung Hypnotika, Anästhetika benannt zu werden pflegen. Ihre Zahl ist bekanntlich eine sehr grosse. Man findet die wichtigeren zusammengestellt in den Monographien von Tauber,¹⁾ Kappeler²⁾ und anderen.

Die Wirkungsweise dieser Körper hat man auf sehr verschiedene Art erklären wollen. Einige der in neuerer Zeit gemachten Erklärungsversuche seien hier mit einigen Worten besprochen.

Vorweg will ich die vor Kurzem von Löw³⁾ nach dem Vorgang von Naegeli⁴⁾ vertretene Auffassung erwähnen, wonach die durch Aether, Chloroform, Alkohol etc. hervorgerufene Narkose die Folge katalytischer Vorgänge sei, dass also die obengenannten Körper auf die Nervensubstanz nach Art der Fermente einwirken. Dies ist nun überhaupt kaum eine Erklärung zu nennen, da das Wesen der Fermentwirkung selbst einstweilen dunkel ist; zudem ist aber diese

1) Tauber, die Anästhetika. Berlin 1881.

2) Kappeler, die Anästhetika in Deutsche Chirurgie. 1880.

3) Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893. S. 23 ff.

4) Naegeli, Theorie der Gährung. 1879. S. 85.

Erklärung wahrscheinlich falsch, denn wenn man sie auch allenfalls für manche Alkaloide oder Glykoside etc., von denen sehr kleine Mengen wirksam sind, gelten lassen wollte, so bieten doch die Körper der Alkoholgruppe, von denen zur Erzeugung einer bestimmten Wirkung stets eine ganz bestimmte und zwar verhältnissmässig erhebliche Menge erforderlich ist, dieser Annahme nicht den geringsten Anhalt. Bei einem solchen fermentativen Vorgang, wo die wirkamen Substanzen nur den Anstoss zu Veränderungen, seien es Bewegungen oder Bewegungshemmungen in anderen Substanzen, geben, ohne selbst verändert zu werden, muss es für das Zustandekommen der Wirkung unwesentlich sein, ob eine grössere oder kleinere Menge einwirkt. Im Uebrigen entzieht sich diese Hypothese der experimentellen Prüfung und somit auch weiterer Discussion.

Man hat ferner die chemische Zusammengehörigkeit herangezogen zur Erklärung gleicher Wirkungen bei gleichen Stoffen. Einige Autoren sehen in gewissen Atomcomplexen, wie der Aethylgruppe, das wirkende Moment, andere bezogen die Wirkung auf darin enthaltene Elemente, wie Chlor, Brom, Jod oder locker gebundenen Sauerstoff.

Baumann und Kast¹⁾ verglichen die chemische Constitution und physiologische Wirkung der Sulfone und kamen zu dem Schluss, dass nur die spaltbaren Disulfone, welche Aethylgruppen enthielten, narkotisch wirkten, und diese Wirkung im geraden Verhältniss zur Zahl der darin enthaltenen Aethylgruppen stehe. Von Diehl²⁾ wurden die von Baumann und Kast benutzten und einige anderen Sulfone nachgeprüft und zwar nach einwandfreieren Methoden. Diese

1) Zeitschrift für physiologische Chemie. Band 14. 1890. Versuche über die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen.

2) Vergleichende Experimental-Untersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung einiger Sulfone etc. Inaugural-Dissertation. Marburg 1894.

Versuche haben die ausschliessliche und direkte Abhängigkeit der narkotischen Wirkung der Disulfone von den in ihnen enthaltenen Aethylgruppen nicht bestätigen können und haben ferner wahrscheinlich gemacht, dass die unzersetzten Sulfonmoleküle, nicht ihre Spaltungsproducte, die Narkose hervorrufen.

Schneegans und v. Mering¹⁾ fanden auf Grund ihrer Versuche über verschiedene Narkotika aus der Alkoholgruppe eine Reihe interessanter Beziehungen zwischen der Wirkung und der Zusammensetzung der untersuchten Körper, wie unter anderen, dass bei tertiären Alkoholen sowohl wie auch bei den mit tertiären Alkoholradikalen substituirten Harnstoffen, endlich auch bei den Pinakonen die Aethylgruppen von massgebendem Einfluss auf die hypnotische Wirkung seien — ähnlich also wie es Baumann und Kast von den Sulfonen angegeben hatten. So zeigte sich z. B. bei ihren Untersuchungen über die Pinakone, dass bei Propiopinakon, mit 4 Aethylgruppen, in einer Dosis von 1,5 g innerlich einem Kaninchen beigebracht, ein 15 Stunden anhaltender Schlaf eintrat, dass bei Methyläthylpinakon, mit 2 Aethyl- und 2 Methylgruppen bei 2 g 10—12 Stunden Schlaf, und bei Methylpinakon mit 4 Methylgruppen erst bei 10 g ein nur 6 Stunden währender Schlaf beobachtet wurde. Auch Schneegans und v. Mering scheinen anzunehmen, dass für die hypnotische Wirkung der genannten Stoffe ihre Spaltung resp. chemische Umsetzung und Wechselwirkung mit dem Organismus erforderlich seien, da sie die Unwirksamkeit einiger Substanzen wie Diamylharnstoff aus ihrer chemischen Beständigkeit zu erklären geneigt sind.

Warum und wie nun insbesondere die Aethylgruppe auf die Ganglienzellen des Gehirns betäubend einwirke, haben Baumann und Kast ebenso wie Schneegans

1) Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und hypnotischer Wirkung. Therapeut. Monatshefte. Juli 1892.

und v. Mering unerörtert gelassen, ebenso wie die Thatsache, dass eine grosse Zahl äthylfreier Stoffe wie Paraldehyd, Dimethyl- und Trimethylcarbinol, Chloroform und viele andere ebenfalls und ganz rein hypnotisch wirken. .

Der Umstand, dass unter ihnen die halogenhaltigen von besonders kräftiger Wirkung sind, führte Binz¹⁾ zu einer ganz anderen Hypothese über Grund und Wesen dieser Narkose. In der Vermuthung, dass vielleicht das aus jenen Verbindungen im Organismus sich abspaltende Chlor, Brom oder Jod die Ganglienzellen des Gehirns betäube, stellte Binz dahingehende Versuche mit freien Halogenen an, die er in geeigneter Weise auf Thiere einwirken liess. In der That gelang es ihm dadurch sowie durch Ozon, eine Narkose zu erzielen, die sich von der Chloroformnarkose nicht wesentlich unterschied. Als Grund der Wirkung betrachtet Binz dabei die Activirung von Sauerstoff durch die Halogene. Nach Beobachtung anatomischer Veränderungen an den Ganglienzellen in ausgeschnittenen Hirnrindestückchen bei Behandlung mit narkotischen Lösungen, sowie von Eiweissgerinnung durch Narkotika in und ausser dem Thierkörper dachte sich Binz die der Narkose entsprechende morphologische Veränderung als körnige Trübung, Gerinnung des Ganglienzellinhaltes, ähnlich wie es schon Claude Bernard²⁾ annahm. Binz' Hypothese setzt erstlich voraus, dass die Halogene aus ihren Kohlenstoff-Verbindungen, Chlor aus Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff u. s. w. frei werden, ferner aber lässt sie unerklärt die analoge Wirkung der halogenfreien Narkotika und kann daher nicht für eine allgemeine Theorie über die Wirkung der alkoholischen Narkotika verwerthet werden.

Bei der grossen Zahl und Verschiedenheit der hierher gehörigen Substanzen (Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Alde-

1) Archiv für experimentelle Pharmakologie. Bd. VI und XIII.

2) Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. 1875. p. 154 ff.

hyden, Ketonen etc. etc.) dürfte es in der That kaum möglich sein, ein allen gemeinsames, eigentlich chemisches Moment ausfindig zu machen, aus dem die gleichartige narkotische Wirkung sich erklären liesse. Das Gemeinsame muss daher wohl auf einem anderen Gebiete gesucht werden, und zwar zeigen alle genannten Stoffe in der That ein ähnliches oder gleiches Verhalten nach der physikalisch-chemischen Seite hin, nämlich in dem Lösungsvermögen für Fette und fettähnliche Substanzen.

Fettartige Körper wie Lecithin, Cholesterin sind ein wesentlicher Bestandtheil der Nervensubstanz. Ohne sie kann die Nervenzelle nicht leben, und werden ihr diese zum Theil entzogen, so wird entsprechend dieser Verminderung ihre Function herabgesetzt. Das gilt für alle Zellen und alle ihre wesentlichen Bestandtheile. Entzieht man einer Zelle Wasser, z. B. durch Salze, so wird sie in ihrer Functionsfähigkeit verändert, geschädigt: überschreitet die Wasserentziehung eine gewisse Grenze, so stirbt die Zelle. So verhält es sich wohl auch mit den Nervenzellen und den überall in ihnen gefundenen Nervenfetten. Wie die nächste Folge jeder Schädigung einer Zelle ihre veränderte Function ist, so wird auch irgend eine Schädigung einer Gehirnzelle deren Function alteriren: aus der gemeinsamen Arbeitseinstellung resultirt dann die Narkose. Die Bevorzugung der Nervenzellen durch die Körper aus der Alkoholgruppe würde sich dann leicht durch ihren hohen Gehalt an fettähnlichen Stoffen erklären. Dass solche Substanzen wie Alkohol etc. auch noch andere Wirkungen haben können, schliesst ihre narkotische Wirkung nicht aus. Auch hierfür haben wir eine Parallele in den wasserentziehenden Salzen. Die sogenannte Salzwirkung besitzen mehr oder weniger alle, wenn auch den einzelnen Salzen ausserdem noch sehr verschiedene Wirkungen zukommen, wie z. B. dem Bromnatrium im Vergleich zum Chlornatrium. So kann man sich auch die gemeinsame, betäubende, schlafmachende Wirkung der chemisch so sehr verschiedenen

Körper bei der Manigfaltigkeit ihrer sonstigen physiologischen Einwirkung denken als bedingt durch Beschlagnahme der lebenswichtigen Nervenfette der Ganglienzelle.

Mit Rücksicht hierauf haben auch schon im Jahre 1847 von Bibra und Harless¹⁾ die narkotische Wirkung des Schwefeläthers aus seiner Fähigkeit, Fett zu lösen, zu erklären versucht. Sie wogen bei einer grossen Zahl von gleichgrossen Thieren, von denen sie die Hälfte vor der Tödtung durch Aether wiederholt stark narkotisirt hatten, das aus Hirn und Leber mittelst Aether extrahirte Fett und fanden bei den vor der Tödtung betäubten Thieren die Hirnsubstanz ärmer, die Leber reicher an Aetherextract im Verhältniss zu den vorher gesunden Controlthieren. Sie nahmen danach eine Entfettung der Hirnsubstanz durch den im Blute kreisenden Aether während der Narkose an und erklärten damit die verminderte Leistungsfähigkeit dieses Organs.

Um dem Leser die von v. Bibra und Harless angestellten Versuche etwas näher zu bringen, möchte ich einige Beispiele aus ihren Resultaten herausgreifen. Sie untersuchten bei immer gleich schweren Thieren gleichen Alters und gleichen Geschlechts die trockne Lebersubstanz und erhielten im Durchschnitt in 100 Theilen:

bei nicht narkotisirten Thieren 18,45,

bei narkotisirten Thieren . . . 14,84

Aetherextract. In einzelnen Fällen zeigte sich die Differenz des Procentgehaltes noch viel höher:

bei einer weiblichen nicht narkotisirten Katze 23,21,

bei einer ebensolchen narkotisirten 36,77.

Das umgekehrte Verhältniss liess das Aetherextract aus der Gehirnsubstanz erkennen. Das Aetherextract aus 100 Theilen trockner Gehirnsubstanz betrug im Durchschnitt:

1) Die Wirkung des Schwefeläthers in chemischer und physiologischer Beziehung von E. v. Bibra und E. Harless. Erlangen 1847.

bei nicht narkotisirten Thieren 51,54,

bei narkotisirten Thieren . . . 43,32.

In einzelnen Fällen zeigten sich auch noch viel grössere Unterschiede, z. B.:

zwei nicht narkotisirte Ratten 71,26

und 71,8,

zwei ebensolche narkotisirte . 45,65

und 46,57,

ferner bei einem alten weiblichen, nicht narkotisirten

Kaninchen 60,59,

bei einem ebensolchen narkotisirten 46,24.

Etwas geringere Unterschiede zeigte das Rückenmark. Im Durchschnitt betrug das Aetherextract von 100 Theilen trockner Rückenmarksubstanz:

bei nicht narkotisirten Thieren 71,74,

bei narkotisirten Thieren . . 67,64.

Zu bemerken ist aber, dass nach den eignen Angaben von v. Bibra und Harless der Aetherextractgehalt sowohl des Gehirns wie der Leber bei normalen Thieren grosse Differenzen aufweist, zum Theil sogar grössere, als sie zwischen narkotisirten und nicht narkotisirten betragen.

Der Wassergehalt zeigte keine merklichen Unterschiede.

Waren auch die Versuche etwas grob und wohl nicht einwandfrei, so ist doch niemals ein ernstlicher Widerspruch auf Grund experimenteller Nachprüfungen dagegen erhoben worden.

Scheinbar ohne die Hypothese von v. Bibra und Harless zu kennen, kam L. Hermann¹⁾ 1866 zu einer ähnlichen Annahme, ausgehend von der Beobachtung, dass alle Narkotika der Fettreihe die rothen Blutkörperchen auflösen. Er bringt die Zerstörung der rothen Blutkörperchen durch Narkotika in Beziehung zu ihrem Gehalte an Protagon resp. Lecithin, den er im Blute zuerst nachwies.

1) Reichert u. Dubois' Archiv für Anat. u. Physiologie. 1866, S. 27.

In neuester Zeit fand die Hermann'sche (resp. von Bibra'sche) Annahme eine Bestätigung durch die Untersuchungen von Pohl¹⁾ über die Verbreitung des Chloroforms im Thierkörper. Seine Resultate fasst dieser Forscher zusammen in die Worte: „Das Chloroform wird im circulirenden Blut vorwiegend an die rothen Blutkörperchen gebunden. Die Bindung ist eine lockere, durch Luftdurchleiten völlig lösbare. Das Bindungsvermögen der rothen Blutkörperchen beruht auf ihrem Gehalt an Cholesterin und Lecithin.“ Im Verlauf der Untersuchung weist Pohl ferner nach, dass in gewissen Stadien der Narkose das Gehirn mehr Chloroform enthält, als das zuführende Blut, entsprechend seinem höheren Gehalt an Lecithin und Cholesterin.

Wenn es nun richtig sein soll, dass die physikalische Affinität von Chloroform, Alkohol etc. für Lecithin etc. Grund der Narkose ist, so müsste man annehmen, dass auch andere, an sich chemisch möglichst stabile resp. indifferente Substanzen, sofern sie Fette, Lecithin etc. lösen, in ähnlicher Weise narkotisch wirken, und dass ferner eine Relation zwischen der Stärke der Wirkung und ihrer physikalischen Verwandtschaft zu Fetten etc. bestehe.

Um dies zu prüfen, habe ich eine Reihe solcher Körper auf ihr narkotisches Verhalten untersucht. Die Fettlöslichkeit dieser und anderer Substanzen der Alkoholgruppe damit quantitativ zu vergleichen, wird die Aufgabe weiterer Forschung bilden.

1) Ueber Aufnahme und Vertheilung des Chloroforms im thierischen Organismus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XVII, S. 239—555.

Eigene Versuche.

Da es sich hier vor Allem um einen Vergleich der verschiedenen Substanzen in der narkotischen Wirkung ihrer Stärke nach handelt, so ist es zweckmässig, vor der Betrachtung der einzelnen Stoffe eine Schilderung zu entwerfen, wie eine reine, nicht durch Nebenwirkungen gestörte Narkose bei den beiden Thierarten verläuft, die ich für meine Untersuchungen bevorzugt habe: dem Frosch und der Taube. Daran wird sich leicht die Besprechung der Application sowie der Fehlerquellen schliessen, die bei jedem Thier zu berücksichtigen sind. Auch werde ich so im speciellen Theil Wiederholungen vermeiden und mich mit einem kurzen Hinweis begnügen können.

Beim Frosch gestaltet sich der Verlauf einer Narkose etwa so:

Im Beginn der Narkose merkt man dem Thier ohne Weiteres nichts an. Es sitzt aufrecht wie ein gesundes. Aber es bewegt sich nicht so häufig, benutzt auch die Gelegenheit zur Flucht nicht, wenn man die darübergesetzte Glasglocke entfernt. Erst auf Berührung entflieht es und zeigt bei seinen Bewegungen nichts Abnormes. Man kann den Frosch in diesem Stadium leicht hypnotisiren: hält man ihn einige Augenblicke in Rückenlage oder einer anderen ihm unbequemen Stellung fest, bis er sich beruhigt hat, so bleibt er längere Zeit regungslos so liegen, bis er, durch irgend einen Reiz geweckt, sich rasch umkehrt. Dieser Versuch gelingt gelegentlich auch bei gesunden Thieren, aber auffallend leicht bei schwach narkotisirten.

Bei etwas tieferer Narkose verliert der Frosch seine aufrechte Haltung, sitzt gedrückt; Athmung und Herzaction sind nicht wesentlich verändert. Seine Bewegungen erfolgen noch seltener spontan und sind ataktisch. Auf leichte Berührungen mit der Hand reagirt er nicht mehr. Lageveränderungen werden ebenfalls nicht recht empfunden; dreht

man den Teller, auf dem er sitzt, so hält er die Richtung zum Licht nicht mehr durch entgegengesetzte Rotation inne. Auf den Rücken gelegt macht er nur leichte Abwehrbewegungen, ohne sich wieder umzuwenden. Man kann ihm eines oder beide Beine ausstrecken, ohne dass er dieselben wieder an sich zieht.

Bei tiefer Narkose liegt der Frosch schlaff auf dem Bauche, athmet unregelmässig oder gar nicht. Das Herz schlägt langsamer, indem die Herzpause immer länger wird. Die Augen sind meist geschlossen. Erst auf starke Reize, wie Kneifen mit der Pincette, erfolgen leichte Abwehrbewegungen, oder ein Schrei oder Sprung, und diese Aeusserungen sind müde und träge. Auf Betupfen mit verdünnter Essigsäure reagirt er nur mit einer kurzen Wischbewegung oder auch nur durch abwehrende Stellung der Glieder. Der Hornhautreflex, d. h. der Schluss der Lider nach Berührung der Cornea, erfolgt träge oder erst auf wiederholten Reiz, später gar nicht mehr.

So geht dieses Stadium allmählich in den Zustand völliger Reactionslosigkeit über, in dem auch der Tod eintreten kann; aber es kann auch nach jedem dieser Grade der Narkose eine Erholung erfolgen.

Einige Umstände stehen der Beurtheilung von Froschversuchen leicht hinderlich im Weg. Die Wirkung desselben Mittels kann sehr verschieden sein, je nachdem man *Rana esculenta* oder *temporaria*, Männchen oder Weibchen, Sommer- oder Winterfrösche benutzt, ganz abgesehen von Grösse und Munterkeit der Thiere, Wärme der Umgebung u. s. w. Ich habe ausschliesslich mittelgrosse männliche, seltener weibliche Wasserfrösche (*Esculenta*) zu definitiven Versuchen benutzt und zwar, da meine Versuche in den Monaten Januar und Februar ausgeführt wurden, nur Winterfrösche. Die Resorption geht bei Winterfröschen langsamer von Statten, aber ebenso gleichmässig wie bei Sommerfröschen. Nur muss man die Thiere vorher anwärmen, d. h. sie mindestens 12—24 Stunden vor dem Versuch im warmen Zimmer halten. Manche Thiere sind durch den Winteraufenthalt geschädigt, deshalb beobachtete ich die Thiere stets erst einige Zeit vor dem Beginn des Versuches. Wenn



man aber Winterfrösche unter den angegebenen Cautelen benutzt, so erhält man gut vergleichbare Resultate. Ja man hat noch einen Vortheil: es ist kein Fehler, Winterweibchen für die Versuche heranzuziehen, denn erst das Ueberwiegen des Eierstockes beim trächtigen Thier in den ersten Sommermonaten ändert das relative Gewicht des Nervensystems und vereitelt quantitative Vergleiche.

Die Substanz liess ich stets aus einer graduirten Pipette durch eine kleine mit der Scheere beigebrachte Schnittöffnung in den Rückenlymphsack einlaufen. Geschieht dies langsam ohne Druck auf den mit an den Schenkeln und einem Vorderbein gehaltenen Frosch, so geht nichts durch Zurücklaufen verloren.

Die Stoffe wurden alle in 1–25% wässriger Lösung gegeben, nur wenn sie sich nicht genügend lösten in einer durch Schütteln bewirkten feinsten Vertheilung in Wasser. So wurde lokale Reizung, bestehend in Abwehrbewegungen und lebhaftem Springen, nach der Injection nur selten beobachtet.

Von Warmblütern habe ich nur Tauben zu etwas zahlreicheren Versuchen benutzt. Der Verlauf der reinen Narkose bot bei diesen Thieren soviel Charakteristisches, dass ich sie immer wieder zu Versuchen heranzog. Die rasche Resorption bei diesen Thieren bewirkte, dass schon relativ kleine Mengen der Gifte deutliche Erscheinungen machten.

Eine Narkose verläuft bei der Taube etwa wie folgt: Nachdem die kleine Aufregung nach der Verabreichung des Mittels sich gelegt hat, sitzt die Taube ruhig im Käfig, ohne sich von einer normalen merklich zu unterscheiden. Sie bewegt den Kopf ab und zu, schüttelt von Zeit zu Zeit die Federn, pickt auch nach einem Korn. Bald aber wird sie stiller, steht aufrecht im Käfig, unbekümmert um andere Thiere neben sich, unbekümmert um einen gurrend sie umwerbenden Täufer. Bald nimmt sie eine gedrückte Haltung an; der Kopf ist etwas eingezogen, bewegt sich seltener, die Augen sind klein, zwinkern häufig, der Leib nähert sich

der Erde, die Flügel scheinen etwas zu hängen, die Athmung ist ruhig.

Nähert sich der Beobachter dem Käfig, so schreitet sie langsam aber ängstlich in die entgegengesetzte Ecke und bleibt dort still hocken. Greift man nach ihr in den Käfig hinein, so sucht sie flatternd zu entweichen. Aber alle Bewegungen erscheinen müde; und sobald die Gefahr vorbei, hockt sie wieder still im Käfig. So gelingt auch das Fangen leichter als bei gesunden Tauben. Lässt man sie aus dem Käfig heraus, so fliegt sie eine kurze Strecke, kommt bald zu Boden und schreitet dann rasch einer Ecke zu, wo sie, ungestört, lange sitzen bleibt. Nähert man sich jetzt, so geht sie ängstlich in der Ecke hin und her, klatscht man in die Hände, so fährt sie momentan zusammen, aber bleibt sitzen; sucht man sie zu greifen, so entweicht sie gehend in eine andere Ecke des Zimmers, erst auf heftige, drohende Bewegungen erhebt sie sich zu schwachem Flug über dem Boden.

Nimmt nun die Betäubung zu, so wird die Haltung noch schlaffer, das Gefieder gesträubt, der Kropf aufgeblasen; der Kopf macht mit geschlossenen Augen langsam nickende Bewegungen und senkt sich immer tiefer auf die Brust; war er einmal zu tief gesunken, so hebt sie ihn wieder hoch auf, schüttelt die Federn, zwinkert mühsam mit den Augen, um gleich wieder einzunicken: das Thier kämpft mit dem Schlaf. Allmählich geräth es in Schwankungen und muss sich auf den Schwanz und die herabhängenden Flügel stützen. Auf Näherung von Menschen oder Thieren reagirt es kaum, erst auf Klatschen rüttelt es sich müde auf, mit der Hand angestossen geht es ein paar Schritte taumelnd vorwärts. Dabei stolpert und fällt es leicht zur Seite oder überschlägt sich nach vorn. Mühsam richtet es sich auf und schläft gleich wieder ein.

Jetzt lässt sich die Taube leicht fassen. Auf den Finger gesetzt, vermag sie sich nur mit Mühe zu halten, wagt jedoch

nicht herabzufliegen. In die Luft geworfen oder fallen gelassen, kommt sie mit ein paar unvollkommenen Flügelschlägen fast senkrecht zu Boden. Kommt sie dabei nicht auf die Beine zu stehen, so schläft sie im Liegen ein. Auf den Tisch gesetzt vermag sie sich nicht mehr auf den Beinen zu halten und sitzt auf dem Bauch. Jetzt kann man sie auch ohne Weiteres auf den Rücken legen. Fasst man sie an dem Schnabel, so kann man sie daran aufheben und ohne Widerstand hängen lassen. Anfangs beobachtet man dabei noch einige leichte Flügelschläge, dann bleibt sie ruhig. Auch an den Beinen kann man sie lange aufhängen und tragen. Auf Stiche mit der Nadel oder auf Drücken der Flügelenke, was gesunden Tauben sehr schmerzhaft ist, erfolgt höchstens eine leichte Abwehrbewegung mit einem Fuss, bald gar keine Reaction mehr. Die Athmung ist jetzt vertieft, aber nur wenig beschleunigt, das Herz schlägt normal weiter.

In umgekehrter Reihenfolge kehren nun alle geschwundenen Fähigkeiten wieder, falls nicht der Tod eintritt. Oft ist der Verlauf ein sehr rascher.

Auch bei Tauben kennt man die Hypnose und auch bei ihnen ist die leichte Hypnotisirbarkeit in geringen Graden der Narkose zu beobachten. Mit äusserster Vorsicht gelingt es auch bei normalen Tauben dann und wann, sie für einige Zeit auf dem Rücken liegen zu lassen oder am Schnabel zu tragen ohne lebhafte Wehr. Erst durch Uebung gewöhnen sie sich an den Zustand und sind dann leicht hinein zu versetzen. Aber bei oberflächlich narkotisirten Tauben gelingen diese Versuche auch ohne jede Vorübung mit nur einiger Vorsicht ziemlich leicht, schon lange, ehe sie in Schlaf verfallen. Zum Beispiel einige Secunden in Rückenlage festgehalten, bleiben sie bis eine Minute und länger liegen.

Ich verwandte für meine Versuche etwa gleich grosse mehrjährige Tauben, Männchen und Weibchen; alle waren vor dem Versuch munter, lebhaft und frassen gut.

Die Substanzen wurden in 10—25 procentiger Lösung resp. feinsten Suspension oder auch in Substanz mittelst Pravaz'scher Spritze in die Brustmuskulatur injicirt. Oertliche Reizung wurde nie beobachtet. Nur zum Vergleich wurden in einigen Fällen dieselben in den Kropf injicirt. Er ist ein schlechtes Resorptionsorgan und gab nur negative Resultate. Vielleicht zersetzten sich aber die Stoffe vor der Resorption in ihre unwirksamen Componenten.

Diese Schilderungen der Narkose bei Fröschen und Tauben sind aus vielen Beobachtungen zusammengesetzt mit Uebergehen vieler nebensächlichen Erscheinungen, besonders aber mit Ausschaltung von Nebenwirkungen, die sich bei einzelnen Stoffen zeigten. Bei jedem Versuch muss man sich auf Feststellung einzelner Erscheinungen beschränken, weil zu häufige Untersuchung die Thiere ermüdet.

Die wenigen Versuche an Kaninchen, sowie besonders die Blutdruckversuche werden bei Besprechung der einzelnen Körper dargelegt werden.

Wie schon oben erwähnt, war für die Wahl der zum Experiment zu verwendenden Substanzen massgebend die Löslichkeit in Wasser sowohl wie in Aether und Fetten neben sonst chemisch indifferentem Verhalten. Diesem Erforderniss entsprachen unter anderen eine Reihe von Glycerinderivaten sowie ferner die Amide der fetten Säuren. Ich habe daher die folgenden Substanzen untersucht:

Chlorhydrine,
Acetine,
Glycerinäther,
Amide der Fettsäuren
(Formamid bis Butyramid).

Chlorhydrine.

Die Chlorhydrine sind Substitutionsproducte des Glycerins oder eines anderen mehrwertigen Alkohols, in dem einzelne Hydroxylgruppen durch Chloratome ersetzt sind:

$C_3H_5(OH)_3$ Glycerin,

$C_3H_5(OH)_2Cl$ Glycerin-Monochlorhydrin,

$C_3H_5(OH)Cl_2$ Glycerin-Dichlorhydrin,

$C_3H_5Cl_3$ Glycerin-Trichlorhydrin.

Der letzte Körper Trichlorhydrin wurde bereits von Romensky¹⁾ untersucht. Er sah bei Fröschen, denen ein Tropfen der Substanz gegeben war, Schwächerwerden der Reflexe und spontanen Bewegungen, Verlangsamung des Herzschlages mit nachfolgender Erholung. Bei Kaninchen, denen er 3—10 Tropfen in Emulsion in den Magen gegeben hatte, beobachtete er Schlaf, Abnahme und Schwinden der Reflexe, Verlangsamung der Athmung, meist Beschleunigung des Herzschlages, Sinken der Temperatur. Der Blutdruck stieg sofort, schwankte dann, um später wieder bedeutend zu sinken. Bei Hund und Mensch stellte sich früher Erbrechen ein, ehe die Narkose auftrat.

Ueber Dichlorhydrin giebt er an, dass es analog wirke, aber vom Magen aus noch schwieriger zu geben sei und noch heftigere intestinale Erscheinungen bewirke.

Die beiden ersten Körper dieser Gruppe, Mono- und Dichlorhydrin, habe ich untersucht.

a. Monochlorhydrin

ist eine klare, farblose, ölige Flüssigkeit von leicht ätherischem Geruch und bitterlichem Geschmack, löslich in Wasser, Aether, Fetten und fettartigen Körpern.

Das Präparat war von Kahlbaum bezogen und hatte bei 17° C. eine Dichte von 1,318 und siedete bei 211° C. Es

1) Pflügers Archiv V. 565. 1875.

war somit als annähernd rein zu betrachten, da es sich von den in den Handbüchern angegebenen Zahlen, für Dichte 1,338 und für Siedepunkt 213° C., nur um ein Geringes entfernt.

Wirkung bei Fröschen. Während sehr kleine Gaben von 0,05 subcutan einem mittelgrossen Wasserfrosch gegeben unwirksam blieben, und etwas höhere 0,1 nur leichte Narkose hervorriefen, waren grosse Dosen von 0,8 schon tödtlich: aber innerhalb dieser Grenzen (0,2—0,4) konnten deutliche Erscheinungen einer mittelschweren Narkose beobachtet werden.

Bei Gaben von 0,1 sah ich nur leichte Sensibilitätsstörungen. Bei 0,25 und mehr waren die Thiere Anfangs benommen, sassen meistens still, bewegten sich ungeschickt, später konnte auch stärkere Beeinträchtigung der Sensibilität, sowie des Gleichgewichtssinnes beobachtet werden. Höhere Grade der Narkose kamen auch durch 0,4 nicht zu Stande. Die Thiere erholten sich nur sehr langsam. Nach circa einer halben Stunde traten die ersten deutlichen Erscheinungen auf und erreichten manchmal erst nach 24 Stunden ihren Höhepunkt, um erst nach 2—3 Tagen abzuklingen.

Am zweiten oder dritten Tage war in einzelnen Fällen erhöhte Reflexerregbarkeit zu constatiren. Locale Reizung oder Krämpfe traten nicht auf.

Bei Tauben zeigte sich Monochlorhydrin als ein recht gefährliches Gift. Injicirte man denselben 0,2 in die Brustmuskulatur, so zeigten sich nur geringe narkotische Wirkungen, die Thiere sassen still, gedrückt, bewegten sich selten, während sie aufgeschreckt in ihren Bewegungen nichts Abnormes erkennen liessen. Aber hier zeigten sich sehr unangenehme Nebenwirkungen. Nach der Injection hörten die Thiere auf zu fressen, erbrachen häufig, d. h. schüttelten den Kropf aus, und starben alle nach 2—3 Tagen. — Bei einer grösseren Dosis 0,5 trat bei einer Taube eine mittlere Narkose ein. Man konnte das Thier bald fassen und in

beliebiger Lage aufhängen, während es sich nicht auf den Rücken legen liess. In Ruhe gelassen, schlief es bald ein. Auch in diesem Fall trat nach einigen Stunden heftiges Erbrechen auf, während die narkotische Wirkung schon nach $2\frac{1}{2}$ Stunden erheblich abgenommen hatte. 30 Stunden nach dem Beginn des Versuches fand man die Taube todt im Käfig. Die Section ergab, wie auch bei den vorher erwähnten Tauben, Herzstillstand in Hemisystole, starke feinkörnige Herzmuskelverfettung und starkes Lungenödem, sonst nichts Abnormes.

Die gleiche Dosis 0,5 wurde einer Taube in den Kropf injicirt. Das Thier war bald nach der Injection lebhafter und unruhiger wie bisher, sass dann nach einer Stunde dauernd still in einer Ecke, reagirte aber gut auf Annäherung des Beobachters, auf Klatschen mit den Händen und andere Reize. Erst nach mehreren Stunden trat leichtes Erbrechen auf und am anderen Tage hatte sich das Thier völlig erholt.

Versuch am Kaninchen. Einem zum Blutdruck hergerichteten männlichen, 1190 gr schweren Kaninchen wurden im Laufe einer dreiviertel Stunde (12 h. bis 12 h. 45 M.) 39 ccm einer 10 procentigen, wässrigen Lösung von Monochlorhydrin ganz allmählich aus einer Bürette in die Vena jugularis einlaufen gelassen. Der Blutdruck wurde nicht merklich beeinflusst, derselbe schwankte um 80 mm Hg. mit ganz geringen Abweichungen. Am Schluss des Versuches (1 h. 5 M.) betrug der Druck noch 74 mm Hg. Die Pulszahl war Anfangs 41 Schläge in 10 Secunden, später gegen Schluss 42.

Während der Injection waren die Reflexe und die Schmerzempfindlichkeit zeitweise ein wenig herabgesetzt, die Athmung wie vorher (44 in der Minute). Erst gegen das Ende der Injection trat schnell eine erhebliche Verlangsamung und Vertiefung der Athmung auf (14 in der Minute) und die Pupillenreaction wurde träge. Nach Schluss der Injection traten ausgesprochene Dyspnoe, stossweise sehr tiefe Athemzüge auf, die sich auf der Blutdruckcurve deutlich durch spitze Elevationen markierten, und völlige Reactionslosigkeit des Thieres.

Aber schon nach 8 Minuten erschienen die Reflexe wieder und die Athmung wurde rascher (28 in der Minute). Nach weiteren 2 Minuten machte das Thier schon einzelne spontanen Bewegungen. — Der Versuch wurde abgebrochen.

Es kann somit nicht zweifelhaft sein, dass Monochlorhydrin eine echt narkotische Wirkung hat, dass es aber auch auf die Centren der Medulla eine starke und gefährliche Wirkung ausübt.

b. Dichlorhydrin.

Davon stand mir ein reines Präparat aus dem chemischen Institut in Marburg zur Verfügung. Es ist eine klare, leicht bewegliche Flüssigkeit von schwach aromatischem Geruch und einem an Benzin erinnernden Geschmack.

Seine Wirkung ist der des Monochlorhydrin sehr ähnlich, aber viel stärker. Beim Frosch bewirkten schon Gaben von 0,025 vorübergehend eine gewisse Schwerfälligkeit und Ungeschicklichkeit bei den seltener erfolgenden spontanen Bewegungen. Bei etwas grösserer Dosis trat bald erhebliche Herabsetzung der Sensibilität und Motilität auf, die sich als durch centrale Störung bedingt nachweisen liess. Unregelmässige Athmung wurde manchmal beobachtet, bis zum Stillstand. Die Herzaction war in späteren Stadien sehr verlangsamt (in einem Falle von 40 Schlägen auf 15 in der Minute); dabei wurde die Herzpause immer länger, während die Contractionen der Arterien und des Ventrikels in normaler Weise verliefen. Schon 0,2 wirkte tödtlich. In diesen Fällen schlug das Herz noch sehr lange nachdem die Sensibilität schon völlig erloschen war, auch für stärkste Reize wie Essigsäure. Und noch viele Stunden, nachdem keine spontanen Contractionen sichtbar waren, konnte durch leise Berührung des blossgelegten Herzens eine Contraction desselben erzielt werden.

Zur Illustrirung des Gesagten will ich hier zwei Protocolle anreihen.

Protocoll vom 27. Januar 1894. Ziemlich grosse weibliche *Rana esculenta*. 10⁰/₁₀ wässrige Lösung von Dichlorhydrin.

- 4 h. 21 M. In den Rückenlymphsack 0,05 (= $\frac{1}{2}$ cbcm) ohne locale Reizung.
- 4 h. 30 M. Der Frosch sitzt aufrecht, entflieht nicht, sonst nichts Abnormes: Sensibilität nicht deutlich herabgesetzt, Rückenlage wird nicht ertragen.
- 4 h. 38 M. Sitzt still, gebückt. Sensibilität auf Berührungen etwas herabgesetzt. Auf den Rücken leicht hingeworfen, bleibt er ruhig liegen, auf Kneifen mit der Pincette nur Abwehrbewegungen, die präcis erfolgen, erst nach einiger Zeit auf verstärktes wiederholtes Kneifen erfolgt die Umkehr in die Bauchlage.
- 4 h. 55 M. Sensibilität stärker herabgesetzt, nur auf Kneifen reagirt er noch gut. Es gelingt ihm trotz Anstrengungen nicht, sich aus der Rückenlage umzudrehen. Hält das Maul offen. Spontane Bewegungen sehr selten.
28. Januar. Nicht beobachtet.
29. Januar. Benutzt die Gelegenheit zur Flucht, bewegt sich jedoch träge. Sensibilität nicht deutlich herabgesetzt: erträgt die Rückenlage nicht, sondern kehrt sich rasch um. Reflexe nicht gesteigert. Später ganz erholt.

Protocoll vom 27. Januar 1894. 25⁰/₁₀ wässrige Lösung. Ziemlich grosse weibliche *Esculenta*.

- 12 h. 46 M. Injection von 0,2 (= $\frac{1}{10}$ cbcm) in den Rückenlymphsack ohne locale Reizung.
- 12 h. 50 M. Der Frosch macht nach Oeffnen der Glocke einige schwache Sprünge und kriechende Bewegungen. Bleibt dann in ziemlich unbequemer Lage ruhig sitzen. Hält das Maul offen. Sensibilität auf Berührungen deutlich etwas herabgesetzt. Lageveränderungen werden empfunden: er lässt nicht zu, dass man eines seiner Beine ausstreckt. In die Rückenlage gebracht, dreht er sich sogleich um.
- 12 h. 53 M. Erträgt die Rückenlage ziemlich lange und dreht sich erst auf Kneifen mit der Pincette um, etwas mühsam. Lässt die Beine nicht strecken. Hornhautreflex gut.
- 1 h. — M. Sensibilität sehr herabgesetzt, nur auf starkes Kneifen Reaction: erträgt die Rückenlage ohne besondere Abwehr. Lässt die Beine strecken: Hornhautreflex träge und schwach. Leib aufgeblasen. Maul geschlossen.

1 h. 15 M. Hornhautreflex sehr gering. Sensibilität der Haut noch mehr herabgesetzt.

Pause.

3 h. 45 M. Hornhautreflex und Sensibilität erloschen, auch auf Essigsäure keine Reaction. Herz freigelegt: 10 Schläge in 40 Secunden, Herzpause sehr lang.

28. Januar.

Thier wie todt. Herz still, nach Berührung einige schwachen Contractionen, ebenso auf Betupfen mit einem Tropfen Atropinlösung (5 p. Mille).

29. Januar:

2 h. 45 M. Herz still, auf Berührung einige langsame, unregelmässige Schläge: die Contraction des Ventrikels erfolgt noch ziemlich rasch, die Diastole ist unvollkommen, die Pause sehr lang.

5 h. — M. Herz still, unerregbar.

Bei Tauben ist die Wirkung ebenfalls stärker als die des vorigen Mittels, aber völlig analog.

0,2 in die Brustmuskulatur genügten, um eine starke Narkose zu erzielen, bewirkten aber auch den Tod nach 6 bis 24 Stunden. Zur Erläuterung möchte ich eines meiner Protocolle hier anfügen:

Protocoll vom 29. Januar 1894. 10 " 0 wässrige Lösung. Weibliche Taube.

4 h. 11 M. 0,2 (= 2 cbcm) in die Brustmuskulatur injicirt ohne locale Reizung.

4 h. 13 M. Sitzt gedrückt, still, reagirt noch gut auf Klatschen mit den Händen.

4 h. 15 M. Lässt den Kopf hängen, stützt sich auf den Schwanz, lässt sich am Schnabel und den Beinen tragen bei nur geringer Reaction durch Flügelschlag. Fallen gelassen kommt sie direkt auf den Boden und fällt auf den Bauch.

4 h. 20 M. Lässt sich auf den Rücken legen und wehrt sich nur durch einige matte Flügelschläge, Sensibilität stark herabgesetzt. Auf Kneifen der Zehe und Stechen mit der Nadel öffnet sie die Augen, um sofort wieder einzuschlafen. Athmung tief (36—40 in der Minute).

4 h. 30 M. Beim Drücken der Flügelgelenke erwacht das Thier für einen Augenblick.

4 h. 47 M. Athmung langsamer (28—32).

30. Januar:

2 h. 30 M. Die Taube sitzt mit gesenktem Kopf. Reagirt nur wenig besser als gestern. Hat gebrochen. Athmung nach der Untersuchung tief und sehr rasch (120), nach 5 Minuten ruhiger (32 in der Minute).

31. Januar:

Während der Nacht gestorben. — Section: Herz in Hemisystole. Muskulatur des Herzens verfettet, sonst nichts Abnormes.

An Säugethieren wurde dieser Körper nicht geprüft.

Da meine Resultate mit denen der Untersuchungen von Romensky über Trichlorhydrin und Dichlorhydrin im Wesentlichen übereinstimmen, kann man wohl die Wirkung der Chlorhydrine dahin zusammenfassen, dass alle drei bei Warm- und Kaltblütern narkotisch wirken und zwar die chlorreichen mehr als die chlorärmeren, dass aber ferner alle auf die Centren der Medulla oblongata wirken und durch diese Einwirkung das Leben gefährden. Denn die Veränderung der Athmung ist wohl auf Störung des Athemcentrums (erst Reizung, dann Lähmung) zurückzuführen: ferner dass das Erbrechen meiner Tauben auf centraler Reizung beruhte und nicht auf Reflex vom Tractus intestinalis aus, ist deshalb anzunehmen, weil es vom Kropf aus später und schwächer als nach intramuskulärer Injection eintrat. Bei den Versuchen Romenskys am Mensch und Hund scheinen jedoch Reflexe vom Magen aus das Erbrechen hervorgerufen zu haben, da dasselbe ziemlich früh auftrat.

Auffallend ist bei meinen Versuchen die tödtliche Nachwirkung, deren Ursache vielleicht in der eingetretenen Herzverfettung oder vielleicht auch in Lungenödem zu suchen ist. Dieselbe entspricht der bekannten späten Nachwirkung des

Chloroforms, wie sie auch Stommel¹⁾ an verschiedenen Thieren, Kaninchen, Hunden und namentlich an Ratten und Meerschweinchen, beobachtet hat.

Da man nun bei diesen Körpern das wirksame Moment nach Binz in den darin enthaltenen Chloratomen sehen könnte, so untersuchte ich weiter eine Gruppe von Körpern, in denen an Stelle des Chlors ein anderes Radikal eingeführt ist, dem selbst narkotische Wirkungen unter keinen Umständen zugeschrieben werden können, nämlich das Radikal der Essigsäure.

Acetine.

Mit den organischen Säuren bildet das Glycerin bekanntlich zusammengesetzte Aether, die Glyceride. Die mit der Essigsäure gebildeten nennt man Acetine. In ihnen sind die Wasserstoffatome der Hydroxylgruppen im Glycerin durch die Radikale der Essigsäure ersetzt, also:

$C_3H_5(OH)_3$ Glycerin.

$C_3H_5(OH)_2C_2H_3O_2$ Monoacetin.

$C_3H_5(OH)(C_2H_3O_2)_2$ Diacetin,

$C_3H_5(C_2H_3O_2)_3$ Triacetin.

Monoacetin

ist eine klare, fast wasserhelle, nur leicht gelbliche, ölige Flüssigkeit von aromatischem Geruch und etwas kratzendem Geschmack. Das Präparat war von Schuchardt in Görlitz bezogen. Da es nicht völlig rein war, wurde es von Herrn Professor Meyer gereinigt, und zwar mit Bariumcarbonat digerirt, in Aether aufgenommen, mit Thierkohle behandelt,

1) Zur Lehre von der fettigen Entartung nach Chloroforminhalationen. Dissertation, Bonn 1889.

die ätherische Lösung verdunstet. Das so gereinigte Präparat hatte eine Dichte von 1,16 bei 19° C. (verlangt 1,20). Es reagierte noch schwach sauer und lieferte bei der Verseifung 55,2 % Essigsäure statt 45 %, was auf eine geringe Beimengung von Di- oder Triacetin hinweist.

Versuche an Fröschen. Während Gaben unter 0,1 bei mittelgrossen Esculenten keine Wirkung hervorriefen, und bei 0,1 nur die Sensibilität ein wenig geschwächt wurde, zeigten Dosen von 0,2 eine deutliche, wenn auch schwache narkotische Wirkung. Die Thiere sitzen still, bewegen sich selten und ungeschickt. Die Schmerzempfindung ist verringert. Stärkere Dosen rein oder mit Wasser verdünnt von 0,25—0,5 setzen Sensibilität, Motilität, Gleichgewichtssinn und Reflexe erheblich herab, und bei 0,5 tritt ausnahmslos der Tod ein. In den letal verlaufenden Versuchen verlangsamte sich gegen Ende der Herzschlag, das Herz blieb schliesslich in Diastole stehen, blieb aber noch längere Zeit mechanisch erregbar.

Zur Erläuterung folgt hier ein Protocoll:

Protocoll vom 17. Januar 1894. Monoacetin in Substanz. Frosch, mittelgrosse weibliche Esculenta.

- 4 h. 55 M. 0,5 in den Rückenlymphsack ohne locale Reizung.
- 5 h. — M. Bewegt sich viel, benutzt die Gelegenheit zur Flucht. Spontane Sprünge werden seltener, langsamer und ungeschickt, das Thier fällt auf den Rücken und kommt nur mit Mühe wieder herum. Sensibilität ein wenig herabgesetzt.
- 5 h. 5 M. Sprünge seltener. Lässt die Beine strecken, zieht sie erst nach 5—10 Secunden wieder an. Auf den Rücken gefallen, kommt der Frosch trotz lebhafter Anstrengung nicht wieder herum. Sensibilität der Haut stärker herabgesetzt. Kein Hornhautreflex zu erzielen.
- 5 h. 9 M. Sensibilität fast erloschen. Auf Kneifen keine Bewegung, meist aber erfolgt eine leichte Abwehrbewegung, wenn man das Thier auf den Rücken wirft.
- 5 h. 15 M. Ebenso.

5 h. 25 M. Keine Reaction. Muskeln noch erregbar durch faradischen Strom. Herz still in Diastole, auf mechanischen Reiz (Berührung) erfolgt jedesmal eine langsame Zuckung.

18. Januar:

3 h. — M. Thier steif. Muskeln unerregbar, nur bei sehr starkem Strom noch eine geringe Contraction. Herz nicht erregbar.

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

Auch bei einem Kaninchen wurde die narkotische Wirkung beobachtet. Ich füge das Protocoll hier bei:

Protocoll vom 2. Februar 1894. Munteres weibliches 1350 gr schweres Kaninchen.

- 3 h. 18 M. 1.0 der Substanz unverdünnt subcutan injicirt, ohne locale Reizung.
- 3 h. 30 M. Thier apathisch, frisst nicht, sonst normal.
- 3 h. 48 M. Subcutan 0.5.
- 4 h. 13 M. " 1.0.
- 4 h. 33 M. " 0.7 ohne locale Reizung.
- 4 h. 40 M. Thier noch stiller, macht selten spontane Bewegungen, reagirt weniger auf Klatschen.
- 4 h. 45 M. Bewegt sich kriechend fort. Schmerzempfindung ein wenig herabgesetzt: liegt schlaff auf dem Bauch, duldet nicht, dass man es auf den Rücken lege. Nur einige Augenblicke Nackensteifigkeit beobachtet.
- 4 h. 50 M. Reflexe herabgesetzt, Respiration langsamer als bisher.
- 4 h. 53 M. Thier lässt sich auf den Rücken legen, Hornhautreflex träge, Respiration mühsamer, tiefer, noch langsamer, Thier fühlt sich kalt an (Aftertemperatur 37.4° C).
- 5 h. — M. Dyspnoe, Cyanose, Hornhautreflex erloschen, Pupillen weit ohne Reaction, 30 Respirationen in der Minute.

5 h. 9 M. Agonie, Stillstand der Respiration.

5 h. 10 M. Herzstillstand: sofort Section. Herz still, linker Ventrikel in Hemisystole, mechanisch noch erregbar. Venen und Vorhöfe mit Blut gefüllt, Darm contrahirt, Nieren blass mit rother Gefäßzone (Cyanose), Leber brüchlich.

Wir sahen bei diesem Versuch die allmähliche Entwicklung der Narkose bis zur völligen Reactionslosigkeit; erst gegen Ende Aufhören der Respiration wohl durch Lähmung ihres Centrums in der Medulla oblongata.

Diacetin

ist eine klare, farblose, wasserhelle, leicht ölige Flüssigkeit ohne besonderen Geruch, stark bitterem Geschmack, löslich in Wasser, Aether, Fetten und fettähnlichen Körpern.

Das Präparat war von Schuchardt in Görlitz bezogen worden, hatte eine Dichte von 1.169 bei 16.5° und siedete bei 264° C., während es nach den Angaben der Handbücher 1.184 specifisch schwer sein und bei 280° C. sieden soll. Die Angaben differiren ein wenig, indess stimmt das Resultat der Verseifung fast genau mit dem Verlangten überein. Die Verseifung lieferte 67.80 Procent Essigsäure (verlangt 68.18 Procent).

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

Gaben von 0.05 bei mittleren Esculenten liessen nur die ersten Zeichen einer Einwirkung erkennen, indem die Thiere sich spontan seltener bewegten und leicht hypnotisirt werden konnten.

Bei 0.1 sah ich erst nach 15 Minuten deutliche Herabsetzung aller nervösen Functionen. Erst auf starkes, langes Drücken sprang ein Frosch fort, auf dem Teller glitt er aus; alle Bewegungen waren ungeschickt, ataktisch.

Bei 0.2 schon nach 2 Minuten erhebliche Störung des Gleichgewichtsinnes, nach 12 Minuten Aufhebung desselben:

Der Frosch blieb auf den Rücken gelegt ohne Reaction liegen; der Hornhautreflex wurde bald träge, die Schmerzempfindung sank auf ein Minimum. Eine halbe Stunde nach der Injection war das Thier reactionslos und ging bald zu Grunde, indem die Herzcontractionen immer seltener wurden und das Herz in Diastole stehen blieb. Erregbar blieb es noch mehrere Stunden.

Ein Versuch an einer Taube zeigte auch die mit Monoacetin übereinstimmende Wirkung. Ich füge das Protocoll hier bei:

Schr lebhaft Taube (Athmung 10-4 in der Minute).

12 h. 57 M. 0.58 (= $\frac{1}{2}$ ebem Substanz) in die Brustmuskulatur injicirt, ohne locale Reizung.

12 h. 58 M. Geht rasch in eine Ecke, wo sie still sitzen bleibt. Spontan keine Bewegungen. Reagirt gut.

12 h. 59 M. Sitzt etwas gedrückt.

1 h. — M. Geht taumelnd einige Schritte, fliegt spontan ein Stück, um gleich wieder zur Erde zu kommen, gebärdet sich ängstlich, wird aber bald wieder still.

1 h. 10 M. Lässt sich fassen, reagirt auf Annäherung des Beobachters und Klatschen nicht mehr; durch Austossen aufgescheucht, versucht sie einige Schritte zu gehen, taumelt, fällt, überschlägt sich.

1 h. 25 M. Schläft fest, lässt sich am Schnabel tragen, ohne zu erwachen. Athmung 92 in der Minute.

Pause.

3 h. 50 M. Völlig erholt. Kein Erbrechen, auch später nicht beobachtet.

Blutdruckversuch am 23. Februar 1894. 12 h. 30 M.: Kaninchen von 1630 gr wird aufgebunden, Arteria carotis mit dem Hg. Manometer, die Vena jugularis externa sinistra mit einer Injectionskanüle montirt, die durch einen Gummischlauch mit einer Bürette in Verbindung steht.

12 h. 45 M. Beginn der Injection einer 10 procentigen Lösung von Diacetin in physiologischer Kochsalzlösung. Vor und nach dem Beginn Sensibilität und Reflexe normal,

- Athmung gleichmässig (24 in der Minute), Puls gleichmässig, mittelhoch (36—38 in 10 Secunden). Blutdruck schwankt ein wenig zwischen 86 und 88 mm Hg. im Mittel. — Injection gleichmässig fortgesetzt bis
- 12 h. 58 M. Injection sistirt; bisher im Ganzen 15,5 ccm der 10 proc. Lösung in 13 Minuten eingelaufen, das ist 1,55 g Diacetin gleich 1,05 g auf 1 Kilo Kaninchen. Gegen Ende der Injection Sensibilität und Reflexe schlechter. Athmung erscheint dyspnoisch. Auf der Blutdruckcurve zeigt sich dies so: Blutdruck allmählich bis 98 mm Hg. gestiegen. Athmungsschwankungen unregelmässig, im Allgemeinen niedriger, Pulsschwankungen höher, von annähernd gleicher Frequenz wie früher (34 in 10 Secunden).
- 12 h. 59 M. Reflexe sehr schwach. Athmung seltener (9 in der Minute), stossweise, dyspnoisch, Puls nur etwas langsamer (33 in 10 Secunden). Blutdruck steigt allmählich bis 120 mm Hg. im Mittel. Excursionen viel höher als früher.
- 1 h. — M. Dem Thier wird 0,003 Atropinum sulfuric. in Lösung subcutan beigebracht in der Absicht, möglicherweise die Respiration anzuregen (übrigens ohne Erfolg).
- 1 h. 30 Sec. Thier schläft. Pupillen weit, reactionslos. Athmungsexcursionen verschwunden. Pulse niedriger und gleichmässiger, aber rascher (37 in 10 Secunden).
- 1 h. 2¹/₂ M. Blutdruck beginnt zu sinken (104 mm Hg).
- 1 h. 4 M. Sensibilität erloschen. Pupillen reagiren wieder ein wenig. Blutdruck 90 mm. Unregelmässige Athmungsschwankungen.
- 1 h. 5 M. Blutdruck 72 mm.
- 1 h. 7 M. Athmung sehr dyspnoisch. Mundschleimhaut schreyanotisch.
- 1 h. 8 M. Blutdruck 35 mm.
- 1 h. 9 M. Blutdruck 28 mm. Athmexcursionen sehr klein, unregelmässig (9—21 in der Minute). Puls langsamer (21—26 in 10 Secunden).
- 1 h. 10 M. Künstliche Respiration durch rythmische Compression des Abdomens.
- 1 h. 11 M. Starke Dyspnoe. Dann Aufhören der Athmung. Tod.
- 1 h. 12 M. Thier eröffnet. Herz schlägt noch: unvollständige Contractionen.

In diesem Versuch zeigt sich ausser den Erscheinungen der Narkose — Aufhören der Reflexe, Schlaf — noch Dyspnoe,

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

Triacetin

ist eine klare, etwas ölige Flüssigkeit von angenehm ätherischem Geruch und bitterlichem Geschmack, löslich in Wasser, Aether und Fetten. Das Präparat war von Schuchardt in Görlitz bezogen worden, hatte eine Dichte von 1,173 bei 18° C. und siedete bei 267—269° C. Verlangt: Dichte von 1,174 bei 18° C. und Siedepunkt bei 268°. Die Substanz konnte daher als rein betrachtet werden. Die Lösung in Wasser zeigte eine ganz schwachsaure Reaction. Eine Störung der Versuche erwuchs hieraus jedoch nicht.

Die soeben geschilderten Resultate bei Monoacetin und Diacetin wurden durch die Versuche mit Triacetin nur bestätigt; denn die Wirkung entspricht den beiden anderen Acetinen, erscheint aber in den vergleichenden Froschversuchen etwas stärker als die der genannten.

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

Kurz vor dem Tode zeigte sich eine Verlangsamung des Herzschlages. Erst nach Erlöschen der Sensibilität und der Reflexe Stillstand in Diastole, während auf Berührung noch länger einzelne Zuckungen erfolgten.

Ein Beispiel möge das Gesagte ergänzen:

Protocoll vom 16. Januar 1894. Mittlere männliche Esculentia. 10 procentige wässrige Lösung.

- 12 h. 14 M. 0,1 (= 1 ccm) in den Rückenlymphsack: nur leichte Abwehrbewegungen, sonst keine locale Reizung.
12 h. 26 M. Entflieht nicht, lässt sich leicht hypnotisiren (auf den Rücken legen für einige Secunden): Sensibilität etwas herabgesetzt, Hornhautreflex etwas träge.
12 h. 30 M. Sensibilität erheblich herabgesetzt, erst auf stärkeres Kneifen mit der Pincette ein Sprung, nach welchem der Frosch die Beine sehr langsam wieder anzieht. Hornhautreflex aufgehoben.
12 h. 36 M. Rückenlage ohne Reaction ertragen. Erst auf Kneifen mit der Pincette ein erfolgloser Umkehrversuch.
1 h. 30 M. Dieselben Verhältnisse.

17. Januar:

- 3 h. — M. Das Thier hat sich etwas erholt. An den hinteren Extremitäten noch starke Herabsetzung der Sensibilität. Bewegungen ungeschickt. Reflexe prompt, nicht erhöht.

18. Januar:

- 3 h. — M. Thier hat sich weiter erholt. Sensibilität auch der hinteren Extremitäten fast normal. Bewegungen rasch und sicher. Reflexe gut.

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

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

1,8 g einem 1050 g schweren Kaninchen auf sechs steigende Portionen innerhalb 30 Minuten gegeben, erzeugten eine leichte Narkose, nach 18 Minuten aber plötzlich Krämpfe, Trommelschlägerbewegungen, Laufbewegungen des liegenden Thieres, Dyspnoe, Stillstand der Respiration, Herzstillstand, Tod. —

Die Section ergab keinen Anhalt für eine Erklärung des abnormen Verlaufes.

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

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

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

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

Bei Versuch 2 und 3 wurde zugleich der Blutdruck aufgezeichnet. Im Versuch 2 wurde er nicht merklich beeinflusst, auch im Versuch 3 zeigte er nur geringfügige Schwankungen:

Beim Beginn des Versuches

12 h. — M. 75 mm Hg.; später

12 „ 16 „ 96 „ „

12 „ 19 „ 68 „ „

am Ende des Versuches um 12 h. 32 M. wieder 75 mm Hg. Die Pulsfrequenz blieb bei diesen Versuchen zwischen 36 und 41 Schlägen in je 10 Secunden, und zwar beim Beginn und Schluss etwa gleich (40).

Es entsteht nun die Frage, ob die narkotische Wirkung dieser völlig indifferenten Körper durch diese selbst oder durch etwaige Zersetzungsproducte von ihnen bedingt ist. Wenn schon deshalb eine Wirkung erst nach der Zerlegung unwahrscheinlich ist, weil bei Injection ins Blut geradezu momentane Wirkung erfolgt, so wird diese Annahme dadurch ganz unhaltbar, dass die nächsten Zerfallsproducte, Glycerin und Essigsäure, selbst ganz unwirksam sind. Dasselbe gilt von dem nunmehr zu besprechenden Körper.

Glycerinäther.

Vereinigen sich zwei Moleküle Glycerin mit einander unter Anfall dreier Moleküle Wasser, so entsteht der Glycerinäther



Es ist eine klare, fast wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit von angenehmem ätherischem Geruch und Geschmack. Das Präparat war von Schuchardt in Görlitz bezogen und von Herrn Professor Meyer durch Behandlung mit Wasser und Aether von geringen Beimengungen gereinigt worden. Das gereinigte Präparat hatte eine Dichte von

1,146 bei 17,5° (verlangt 1,16 bei 0°) und siedete bei 171° bis 174° bei 753 mm Hg. Barometerstand (verlangt 172°).

Bei Fröschen ist die Wirkung folgende: Schon Gaben von 0,025—0,05 subcutan einem mittleren Wasserfrosch gegeben, bewirken stets deutliche, wenn auch leichte Narkose. Injicirte ich 0,1, so erhielt ich stärkere Herabsetzung der Motilität und Sensibilität, später auch der Reflexe, ferner unregelmässige Athmung; nach 2 Stunden schon Abnahme der Betäubung. Am nächsten Tage noch leichte Ungeschicklichkeit, nach 2—3 Tagen Erholung der Thiere. 0,2 g bewirkten noch rascher eintretende und tiefere Narkose, aber auch vollständige Erholung. Nach einer Stunde liegt ein so vergiftetes Thier wie todt da. Es reagirt auf keinen Insult, höchstens auf Berührung mit Essigsäure durch eine leichte Abwehrbewegung. Die Athmung steht still, das Herz schlägt noch fort. Erst eine Stunde später nimmt die Tiefe der Narkose ein wenig ab. Am zweiten Tage sieht man nur leichte Ataxie, manchmal auch etwas erhöhte Reflexerregbarkeit. Am dritten Tage völlige Erholung.

Ein Frosch, dem 0,6 g applicirt war, verfiel in tiefen Schlaf, reagirte schon nach einigen Minuten nicht mehr; der Tod trat unter Herzstillstand in Diastole ein.

Ähnliches zeigte sich auch bei Tauben.

0,1 g in die Brustmuskulatur injicirt, bewirkte leichte aber deutliche Erscheinungen, stille gedrückte Haltung schon nach 5 Minuten, bald auch taumelnden Gang.

0,2 g machte die Erscheinungen mittelschwerer Narkose, daneben Erbrechen, aber vollständige Erholung schon nach 12 Stunden. Auch keine Nachwirkung.

Ich injicirte ferner einer Taube 0,2 g in den Kropf und erhielt nur sehr leichte Narkose: taumelnden Gang, leichte Hypnotisirbarkeit, während Erbrechen nicht auftrat.

Daraus geht hervor, dass die brechreizende Wirkung des Mittels eine centrale ist und nicht eine reflectorische, etwa vom Kropf ausgehende.

Ich lasse hier ein Protocoll folgen:

Protocoll vom 18. Januar 1894. 30 proc. wässrige Lösung.

- 3 h. 6 M. Einer Taube 0,3 (= 1 cbcm) in die Brustmuskulatur injicirt, ohne locale Reizung.
- 3 h. 9 M. Taube sitzt still auf den Schwanz gestützt.
- 3 h. 10 M. Erbricht, sitzt sehr gedrückt, zwinkert mit den Augen.
- 3 h. 12 M. Taumelt beim Gehen, fällt auf die Seite, richtet sich wieder auf, reagirt schwach auf Annäherung des Beobachters.
- 3 h. 15 M. Lässt sich am Bein und am Schnabel tragen ohne Reaction. Auf den Rücken gelegt nur Schüttelbewegungen, kein Versuch sich umzukehren, auf Klatschen keine Reaction.
- 4 h. — M. Vermag auf dem Leib zu sitzen. Kopf leicht gesenkt, aber völlig ruhig gehalten.
- 4 h. 20 M. Sitzt mit meist geschlossenen Augen, still, den Kropf wie aufgeblasen, das Gefieder aufgesträubt.
- 4 h. 30 M. Athmung langsam, tief, deutlich sichtbar (20 in einer Minute); die Taube erbricht wiederholt, ist stark aufgeblasen. Reagirt wenig.
- 19. Januar. Völlig erholt: von einer normalen Taube nicht zu unterscheiden.

Am Kaninchen habe ich nur einen Versuch mit Glycerinäther gemacht. Ich werde denselben hier anführen.

Vier Tage vor dem Versuch war demselben Thier 0,6 g Glycerinäther subcutan beigebracht worden, ohne dass die geringste Wirkung gesehen wäre.

Am 23. Januar 1894 wurde an demselben Thier ein Blutdruckversuch vorgenommen. Da sich herausstellte, dass Glycerinäther den Blutdruck nicht im Geringsten beeinflusst, kann ich von diesem absehen und werde nur die übrigen Daten hersetzen.

Kaninchen, 1120 g schwer, 10 procent. wässrige Lösung von Glycerinäther.

11 h. 50 M. Vor Injection des Giftes eine Curve des Blutdrucks aufgezeichnet, nichts Abnormes.

- 11 h. 51 M. Man liess nun dem Thier aus einer Bürette, die mittelst Schlauch und Ansatzrohr mit der Vena jugularis externa sinistra in Verbindung gebracht war, gleichmässig die Lösung einlaufen.
- 11 h. 52 M. Reflexe gut. Athmung 76.
- 11 h. 56 M. Athmung 44.
- 12 h. — M. Reflexe schwächer. Injection sistirt, 0,72 g (= 7,2 cbcm) in 9 Minuten eingelaufen.
- 12 h. 4 M. Pupillen reagiren schwach. Sensibilität erloschen; der Kopf wird befreit, keine spontane Bewegung. Athmung tiefer, etwas dyspnoisch (80).
- 12 h. 9 M. Reagirt nicht auf vorgehaltenes Ammoniak.
- 12 h. 15 M. Losgebunden regungslos.
- 12 h. 21 M. Erwacht plötzlich, läuft in eine Ecke, bleibt dort aufrecht sitzen, zwinkert mit den Augen.
- 12 h. 30 M. und später. Sitzt mit halbgeschlossenen Augen still gedrückt in einer Ecke, entflieht aber bei Annäherung des Beobachters geschwind wie ein gesundes Thier. Es blieb am Leben und zeigte später nichts Auffallendes mehr.

Säureamide.

An diese Untersuchungen über die fett- und ätherlöslichen Glycerinderivate schloss sich die Prüfung einer Reihe von Amiden der niederen Fettsäuren an, Körper, die ebenso wie die vorerwähnten Glyceride sich neutral und chemisch ziemlich indifferent verhalten und sich mehr oder weniger in Wasser, die meisten auch in Oelen u. s. w. lösen. Da die Säureamide aber sehr viel leichter, zum Theil schon durch Wasser allein, verseift werden, so war von vornherein neben der eventuellen narkotischen Amidwirkung auch auf die Wirkung der entstandenen Salze und insbesondere auch auf Ammoniakwirkung zu rechnen. In der That wurde, wie die folgenden Angaben zeigen, diese Erwartung bestätigt. Meine Untersuchungen erstreckten sich auf das Formamid, Acetamid, Propionamid, Butyramid.

Ueber diese Körper liegen schon einige Untersuchungen vor und zwar von Gibbs und Reichert¹⁾, betreffend die allgemeine Wirkung der drei ersten Amide, ferner von Witkowsky²⁾ über den Einfluss der vier von mir geprüften Stoffe auf den Blutdruck.

Die wichtigsten Daten aus der ersteren Arbeit sind folgende:

Bei Formamid am Frosch: Herabsetzung der Empfindung, tonische und klonische Krämpfe, Tod durch Respirationslähmung; bei Hunden innerlich Erbrechen, Abkühlung, Pulsverlangsamung; von der Vene aus: Anfangs Drucksenkung, dann Steigerung. 0,3 mg pro Gramm Frosch und 1,5—2 g pro Kilo Hund wirkten tödtlich.

Acetamid: am Frosch: Narkose, dann bei Gaben über 1 mg pro Gramm gesteigerte Reflexe, tetanische Krämpfe. Beim Hund innerlich auf 2 g pro Kilo nichts besonderes, intravenös 3—5,0: geringer Einfluss auf Puls und Athmung, nach einiger Zeit Schläfrigkeit und fester Schlaf.

Tödtliche Dosis beim Frosch: 2 mg pro Gramm, beim Hund über 5,0 pro Kilo.

Propionamid: beim Frosch wie Acetamid, beim Hund innerlich bei 0,5 keine Wirkung, 0,25 pro Kilo intravenös: starke Verlangsamung des Pulses und Verstärkung desselben. Steigerung des Blutdruckes.

Witkowsky fand bei kleinen Gaben Formamid keine Steigerung des Druckes, erst bei 3,0 stieg der Druck merklich; bei Acetamid 1,0—2,0 subcutan oder intravenös ganz schwache Steigerung des Blutdruckes, bei Propionamid keine Wirkung, bei Butyramid geringes Sinken des Druckes, Anregung der Respiration.

1) Dubois' Archiv f. Anat. u. Physiol. 1892, Supplement S. 259.

2) Dissertation, Berlin 1890.

Formamid.

Amid der Ameisensäure



Es ist eine klare, farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit ohne besonderen Geruch, von brennendem Geschmack, siedet bei 192°—195° C. — Beim Frosch schienen Gaben von 0,01 g keine deutliche Wirkung zu haben. Die Thiere sassen aufrecht, Sensibilität, Motilität waren intakt. Auf Kitzeln an der Nase trat aber schon starke Krümmung des Rückens sowie Spreizung der Extremitäten auf, mehr als dies bei normalen Thieren vorkommt. — Bei 0,05 g zeigte sich nach einigen Minuten erhöhte Reflexerregbarkeit, indem der Frosch auf Beklopfen seiner Unterlage zusammenfuhr. Auf Kitzeln an der Nase beugte er den Kopf nach unten, während er alle vier Extremitäten nach dem Rücken gewaltsam und zitternd in die Höhe zog. Aber keine Herabsetzung der Sensibilität. Liess die Krampfwirkung nach, so machte er gelegentlich spontane Bewegungen, eine Narkose war nicht eingetreten. Bei 0,1 und höheren Dosen blies sich der Frosch auf und liess den für Pikrotoxin- und auch Ammoniakvergiftung charakteristischen lauten Schrei in einem Falle sehr deutlich hören, während die Extremitäten lebhaft zitternde, sogenannte Schwimmbewegungen ausführten. Auf Berührung des Thieres erfolgte auch später noch ein Schrei, aber kürzer und schwächer als der erste. Trotzdem sah ich den Frosch ab und zu auch spontane Bewegungen ausführen, wenn auch mühsam und etwas steif. Wenn auch leicht ermüdet, so verfolgte er sein Ziel, in eine dunkle Ecke zu entfliehen, doch consequent. Berührte ich ihn zu Zeiten, da er keinen Krampf hatte und schlief auf dem Bauche lag, mit dem Finger, so erfolgte eine Abwehrbewegung. Seine Bewegungen waren schleppend und steif, aber nicht ataktisch. Während der sich von Zeit zu Zeit wiederholenden Krampfanfälle durfte eine verminderte Reaction auf neue Reize nicht als Narkose gedeutet werden, weil jeder Krampf die Erregbarkeit für Reize

während seines Verlaufes herabsetzt; hatte sich das Thier von einem Anfall erholt, ausgeruht, so war die Reflexerregbarkeit sogar gesteigert.

Die Krampfwirkung dauert bei einer Dose von 0,1 g einige Tage, dann ist aber noch in einem Falle Erholung erfolgt, während sonst der Tod eintrat.

Nur an einer Taube habe ich einen Versuch angestellt und erhielt bei Injection von 0,5 der Substanz gar keine Erscheinungen.

Acetamid

ist das Amid der Essigsäure



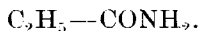
Es ist eine farblose krystallinische Substanz und besteht aus kleinen zerfliesslichen Blättchen, die bei 82° C. schmelzen und bei 222° C. sieden, von eigenthümlichem Geruch und etwas brennendem Geschmack. Kleine Gaben von 0,01 blieben bei mittelgrossen Wasser- und Landfröschen wirkungslos. 0,05 und 0,1 zeigten vor Allem heftige Krampfwirkung nach dem Typus des Pikrotoxinkrampfes, die sich langsam einstellte und mehrere Tage anhielt, aber mit Wiederherstellung des Thieres endete. Auch hier beobachtete ich aufgeblasenen Leib, langanhaltenden Schrei, steife, zitternde Bewegungen, auf Reiz erfolgten die für Ammoniak charakteristischen Schwimmkrämpfe, bei denen das Thier die Vorderbeine gestreckt, die Hinterbeine leicht spitzwinklig gebeugt unter beständigem Zittern hält. Manchmal kam es auch nur zu einem gespreizten Sitzen des Frosches. Daneben zeigten sich schon bei Gaben von 0,05 g, deutlicher bei 0,1 g, Erscheinungen, die nur als Narkose gedeutet werden können: Spontane Bewegungen wurden immer seltener auch in den krampffreien Intervallen, die Sensibilität erschien deutlich herabgesetzt für Berührungen und für Schmerz. Der Lid-schluss erfolgte auf Berührung der Hornhaut träge, bei höheren Graden gar nicht mehr. Legte man das Thier auf

den Rücken, so blieb es mit nur leichten Abwehrbewegungen lange auf dem Rücken ruhig liegen. Die Athmung pausirte öfter, das Herz schlug noch fort, aber etwas langsamer.

Auch bei einer Taube habe ich das Acetamid geprüft. Ich erhielt bei Injection von 1,5 g in 50 procent. Wasserlösung auf zwei Gaben vertheilt mit 30 Minuten Pause in die Brustmuskulatur: Stillerwerden des vorher sehr lebhaften Thieres, Zwinkern mit den Augen, schwächere Reaction auf Bewegungen des Beobachters; auch liess sich das Thier sehr leicht hypnotisiren. Am nächsten Tage war von dieser Benommenheit nichts mehr zu bemerken, aber die Taube liess die Flügel hängen. In der folgenden Nacht ist sie gestorben.

Propionamid

ist das Amid der Propionsäure



Es bildet weisse, zerfliessliche Krystallblättchen von schwach süsslichem Geruch, auf der Zunge brennend, bei 72° C. schmelzend; der Siedepunkt wurde bei 207° uncorr. gefunden.

Bei diesem Körper tritt die Krampfwirkung noch weiter zurück gegen die Narkose.

Bei 0,01 zeigten Frösche keine Erscheinungen: bei 0,05 leichte Narkose, aber kein Krampf. Ein mit 0,05—0,1 vergiftetes Thier sass still gedrückt, benutzte die Gelegenheit zur Flucht nicht, bewegte sich nur selten. Erst bei 0,1 beobachtete ich krampfhaften Schrei, Spreizen der Beine, daneben leichte Hypnotisirbarkeit: spontane Bewegungen unterblieben. Auch die Schmerzempfindung war etwas herabgesetzt.

Ich will hier ein Protocoll anfügen:

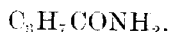
Protocoll vom 7. Januar 1894. Mittlere Esculenta. 10 proc. wässrige Lösung von Propionamid.

3 h. 10 M. 0,1 (= 1 cbcm) in den Rückenlymphsack. Bald darnach gebückte Stellung, steifes Dehnen der Glieder. Schrei. Leib aufgeblasen. Bewegungen werden seltener.

- 3 h. 30 M. Athmet ruhig.
3 h. 38 M. Sensibilität etwas herabgesetzt auf Berührung. Auf Kneifen mit der Pincette Schrei und rasche Streckbewegungen.
3 h. 50 M. Beim Versuch, das Thier auf den Rücken zu legen, sträubt es sich, bleibt aber dann 4 Minuten auf dem Rücken liegen und kehrt sich dann wieder um.
4 h. 55 M. Liegt flach auf dem Bauche, mit der Nase auf dem Boden; macht keine spontanen Bewegungen. Noch erregbar. In der Nacht gestorben.

Butyramid

ist das Amid der Buttersäure



Es ist eine krystallinische Substanz, bestehend aus kleinen zerreiblichen Blättchen, die bei 115° C. schmelzen.

Hier tritt die Krampfwirkung ganz zurück und ist nur noch angedeutet, dagegen schon bei geringen Gaben leichte Narkose. Bei 0,01 g sah ich beim Frosch für kurze Zeit (1 Stunde) Seltnerwerden der spontanen Bewegungen und Herabsetzung der Sensibilität. Erholung trat nach einigen Stunden völlig ein.

0,03—0,05 g bewirkten in mehreren Versuchen an mittleren Esculenten und etwa gleichgrossen Temporarien übereinstimmend folgende Erscheinungen:

Zuerst sassen die Thiere schlaff still, ohne zu entfliehen. Selten bewegte sich eines spontan und dann ungeschickt, niemals aber steif oder krampfhaft. Fiel eines dabei auf den Rücken, so kam es nur mit Mühe wieder in die Bauchlage. Auf leichte Berührung mit dem Finger erfolgte keine Reaction, erst auf Kneifen mit der Pincette ein Sprung, manchmal auch nur ein Schrei ohne Abwehrbewegung. Die Athmung war nicht beeinflusst. Alle erholten sich bis zum zweiten Tag. 0,1 g erst verursachte ausser stärkerer Herabsetzung der Sensibilität und Motilität aufgeblasenen Leib, Steifigkeit. Aber die Athmung blieb unverändert; keine aus-

gesprochenen Krämpfe; dafür aber war die Narkose schon deutlicher: die Thiere ertrugen die Rückenlage ohne jeden Versuch, sich umzukehren. Auch diese Thiere waren am zweiten Tage noch am Leben und hatten sich völlig erholt.

Bei einer Taube, der ich 0,5 g in die Brustmuskulatur gab, beobachtete ich für einige Stunden deutliche Erscheinungen der Narkose. Controllversuche habe ich jedoch nicht angestellt.

Von den Amiden wirkte allein Formamid nicht narkotisch, während die Narkose vom Acetamid zum Butyramid gleichmässig an Stärke zunahm. Die Krampfwirkung fiel vom Formamid zum Butyramid gleichmässig ab, entsprechend dem Ueberwiegen der Betäubung des centralen Nervensystems. Man darf die Erzeugung der Krämpfe wohl auf die Ammoniakgruppe beziehen, da dieselben Krampfformen in sehr ähnlicher Weise durch Ammoniaksalze, wie Chlorammonium, herbeigeführt werden. Bekanntlich rufen die letzteren beim Frosch zunächst pikrotoxinartige, klonische Krämpfe hervor — Schwimmbewegungen, Spreizen der Schwimmhäute, Krümmen des Rückens, Aufblasen, Schrei —, dann aber raschen Uebergang in Tetanus, Streckkrampf und schliesslich in Lähmung.

Die beiden ersteren Körper dieser Gruppe, Formamid und Acetamid, zeigen alle die obengenannten Erscheinungen sehr deutlich, die beiden anderen weniger, ja Butyramid fast gar nicht mehr.

Für das Verhalten bezüglich der narkotischen Wirkung der gesammten von mir untersuchten Körper gilt keine Erklärung, die sich auf eine der in der Einleitung erwähnten chemischen Theorien stützen könnte.

Auch aus ihren Spaltungsproducten kann man die Narkose wohl kaum erklären, denn aller Wahrscheinlichkeit nach zerfallen die Acetine in Essigsäure und Glycerin, der Glycerinäther unter Wasseraufnahme in zwei Moleküle Glyce-

rin, und die Amide in Ammoniak und die betreffenden Fettsäuren. Bei allen diesen Körpern kommt eine narkotische Wirkung nicht in Betracht. Mit buttersaurem und propionsaurem Natron haben allerdings Janowsky¹⁾ und später H. Mayer²⁾ an Hunden beziehungsweise Katzen und Kaninchen bei intravenöser oder subcutaner Application Narkose hervorgerufen, indess erst mit verhältnissmässig grossen Mengen (1—2,5 g per Kilo). Auch bei Fröschen bedarf es von buttersaurem oder von propionsaurem Natron mindestens das Dreifache der den stark wirksamen Butyramid- resp. Propionamiddosen äquivalenten Menge, um eine Art von Narkose zu bewirken, wie einige hier angestellten Versuche lehrten. Dagegen fanden jene Forscher essigsaure Salze ganz unwirksam, ameisensaures Natron aber wirksam — gerade also umgekehrt, als wie sich die betreffenden Amide verhalten.

Ueber das Schicksal der Chlorhydrine lässt sich nichts Sicheres aussagen, aber eine Abspaltung von freiem Chlor ist unwahrscheinlich.

Dagegen zeigt sich die vermuthete Parallele der narkotischen Wirkung zu der physikalischen Eigenschaft: dem Vermögen, fettartige Körper zu lösen, bestätigt. Von den untersuchten Substanzen ist nur eine nicht narkotisch trotz analoger chemischer Constitution (Formamid), und diese eine ist auch nicht in Aether und fetten Oelen etc. löslich. Alle übrigen dagegen sind darin löslich und wirken narkotisch.

Ein quantitativer Vergleich der von mir untersuchten Körper hinsichtlich ihrer specifisch narkotischen Wirkung lässt sich aus meinen Versuchen kaum ziehen, weil eine Reihe von an sich unwesentlichen Momenten, die hierbei aber einen grossen Einfluss ausüben können, nicht ausgeschaltet waren: so im Besonderen die Verschiedenheit der betreffenden Körper in Bezug auf Resorption, auf Ausscheidung und

1) Janowsky, Diss. Petersb. Refer. in Hoffm. Schwalbe Jahresber. 1884.

2) H. Mayer, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakolog. Bd. XXI. 1886. S. 119 ff.

auf Zersetzung; immerhin ergaben meine Froschexperimente bei einzelnen Körpern so starke Differenzen in der Intensität der Wirkung, dass es sich doch verlohnt, eine tabellarische Zusammenstellung zu geben:

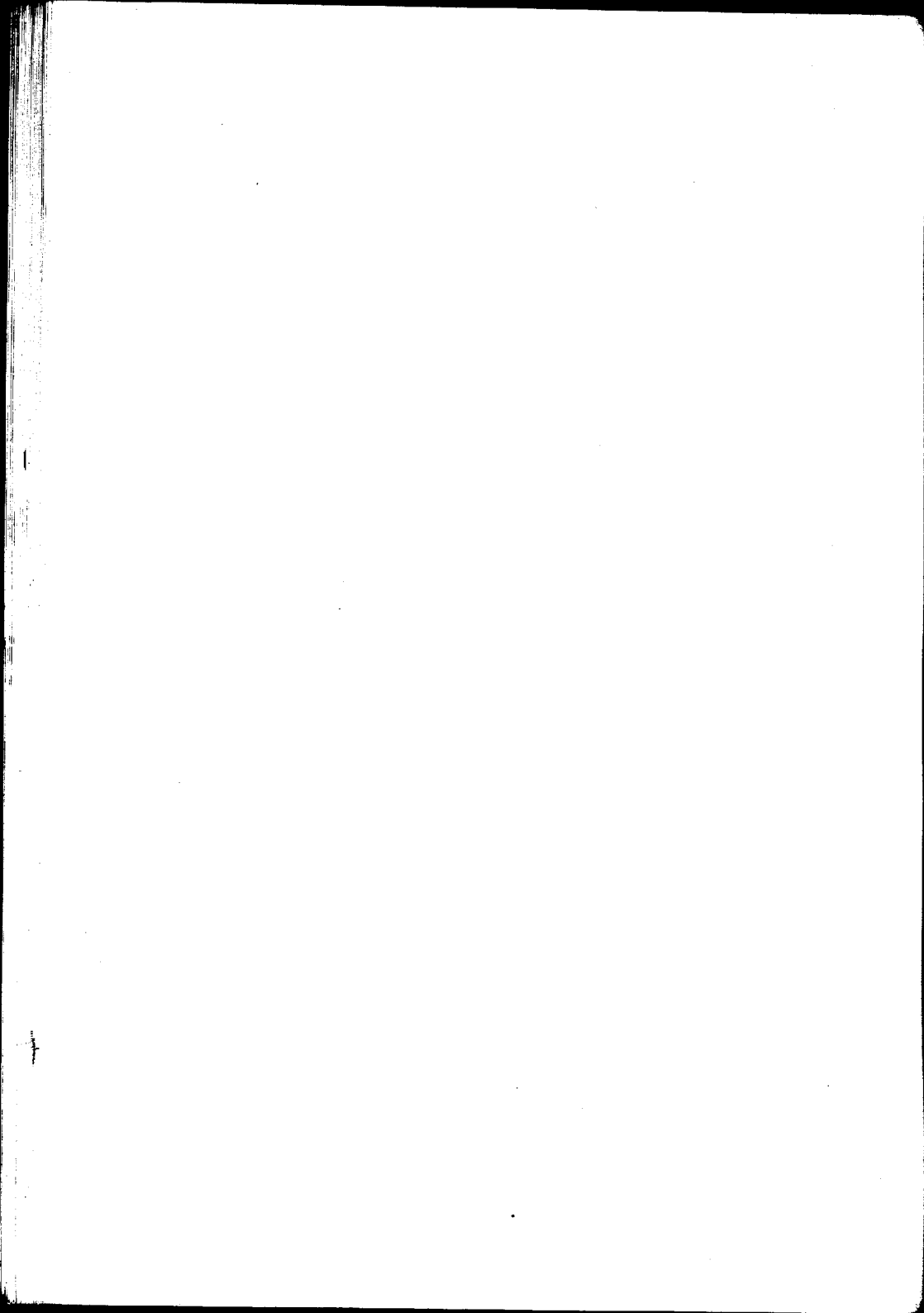
Wirkung an Fröschen.

	Molekul.- Gewicht	Geringste Wirkung	Starke	Tödliche Dosis
Monochlorhydrin	110,5	0,1	0,2—0,4	0,8
Dichlorhydrin	129	0,025	0,05—0,1	0,2
Monoacetin	134	0,1	0,2—0,5	0,5
Diacetin	175	0,05	0,1	0,2*
Triacetin	218	0,02—0,05	0,1	0,15
Glycerinäther	130	0,025	0,1—0,2	0,6
Formamid	45	—	—	0,1*
Acetamid	59	0,05	0,1	0,1*
Propionamid	73	0,05	0,1	0,1
Butyramid	87	0,01	0,1	?

Bei den mit einem * versehenen Zahlen war der Eintritt des Todes nicht mit Sicherheit auf die alleinige Giftwirkung zurückzuführen.

Als bemerkenswerth möchte ich hieraus hervorheben, dass sowohl bei den einzelnen Chlorhydrinen als auch bei den Acetinen die narkotische Wirkung wächst mit der Zahl der substituirten Hydroxyle, was noch um so sinnfälliger wird, wenn man die wirksamen Dosen auf das Molekulargewicht der Körper bezieht. So würde zum Beispiel das Verhältniss der Wirkungsstärke für Mono- und Triacetin, das auf gleiche Gewichtsmengen bezogen, im Mittel 1:3,5 ist, für äquivalente Mengen gleich 1:5,7 sein.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. H. Meyer für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für die vielfache Unterstützung bei derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.



Vita.

Ich, Friedrich Adolf Bucholz, evangel.-luther. Confession, wurde am 19. Mai 1866 zu Erfurt geboren als Sohn des Apothekers Johann Adolf Bucholz. Seit Ostern 1877 besuchte ich das Gymnasium zu Erfurt, später das zu Naumburg a. d. Saale, wo ich Ostern 1887 das Zeugniß der Reife erhielt. Dann studirte ich in Marburg Medizin bis zum Herbst 1889, genügte im Winter 1889/90 meiner halbjährigen Dienstpflicht unter der Waffe, studirte im Sommersemester 1890 in Zürich (Schweiz), Wintersemester 1890/91 in Leipzig und seitdem bis Herbst 1892 in Marburg.

Während meiner Studienzeit hörte ich die Vorlesungen in Marburg der Herren Professoren Ahlfeld, Braun, von Büngner, Cramer, Fränkel, Gasser, Göbel, Greeff, von Heusinger, Hüter, Külz, Küster, Lahs, Manunkopff, Marchand, H. Meyer, Müller, Rubner, Rumpf, E. Schmidt, Strahl, Tuzzeck, Uhthoff, Zincke; in Zürich der Herren Professoren Eichhorst, Klebs, Kröhnlein, Wyder; in Leipzig der Herren Professoren Birch-Hirschfeld, Böhm, Curschmann, Döberlein, Hagen, Krehl, Schwarz, Thiersch, Tillmanns, Zweifel.

In Marburg habe ich Ostern 1889 mein Tentamen physicum bestanden; am 31. Januar 1893 bestand ich daselbst die ärztliche Staatsprüfung und am 2. Februar 1893 das Examen rigorosum.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern spreche ich an dieser Stelle meinen ehrerbietigsten Dank aus.



16702

248