

# **Theorie der Narkose durch Inhalationsanästhetika.**

Von

**Kurt H. Meyer und Hans Gottlieb-Billroth.**

Mit 4 Figuren.

---

Aus dem chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München.)  
Ausgeführt mit Unterstützung der „Fürst-Liechtenstein-Spende“.  
(Der Redaktion zugegangen am 29. November 1920.)

---

Nach der von Hans Horst Meyer<sup>1)</sup> und bald darauf unabhängig auch von Overton<sup>2)</sup> aufgestellten Theorie der Narkose, ist die Narkose eine Folge derjenigen Veränderung des normalen Zustandes der Zelle, die durch die Auflösung der indifferenten Narkotika in den Zell-Lipoiden hervorgebracht wird. Diese Theorie, die sog. „Lipoidtheorie der Narkose“, wurde von H. Meyer in folgenden Sätzen zusammengefaßt:

1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Stoffe löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie darin sich verbreiten können, narkotisch wirken.

2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunktionen sind: in erster Linie also an den Nervenzellen.

3. Die verhältnismäßige Wirkungsstärke solcher Narkotika muß abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandteilen, d. i. hauptsächlich Wasser, andererseits, mithin von dem

---

<sup>1)</sup> A. exp. Path. u. Ph. Bd. 42, S. 109 (1899).

<sup>2)</sup> Studien über die Narkose, Jena 1901.

Teilungskoeffizienten, der ihre Verteilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

Sowohl H. Meyer wie Overton prüften die in dem letzten Satz enthaltene quantitative Beziehung an Wassertieren (Kaulquappen). Sie bestimmten bei den verschiedenartigsten Stoffen einerseits die narkotisch wirksamen Konzentrationen, andererseits die Teilungskoeffizienten zwischen Olivenöl, das als Lipoid gewählt wurde, und Wasser. Narkotische Wirkungsstärken — ausgedrückt durch die reziproken Werte der Grenzkonzentrationen — und Teilungskoeffizienten  $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$  verliefen sýmbat.

Läßt man nun Narkotika nicht in wäßriger Lösung, sondern als gasförmige Inhalationsanästhetika einwirken, so ist zwar innerhalb des Organismus eine Verteilung nach Maßgabe des Teilungskoeffizienten zu erwarten; aber in die nach Meyer und Overton zu erwartende Beziehung zwischen Wirkungsstärke und Lipoidlöslichkeit geht der Teilungskoeffizient  $\frac{\text{Lipoid}}{\text{Wasser}}$  nicht ein, wie folgende Überlegung zeigt.

Nach Paul Bert <sup>1)</sup> ist zur Erzielung und Aufrechterhaltung der Narkose für jedes Anästhetikum ein bestimmter Bruchteil (Volumteil) der Einatemungsluft an Narkotikum (bei 760 mm) erforderlich. Die „Wirkungsstärke“ wird man daher folgerichtig als den reziproken Wert dieses Bruchteils definieren. Die bei der Narkose in den Lipoiden gelöste Menge Narkotikum, auf die es nach der Lipoidtheorie ankommen muß, hängt nun ab von dem Löslichkeitskoeffizienten des Gases im Lipoid <sup>2)</sup>. Es ist hierbei, wie besonders Overton betont hat, gleichgültig, auf welchem Wege die bei der narkotischen Grenzkonzentration schließlich eintretende Gleichgewichtsverteilung des Narkotikums zwischen Gasraum und Lipoid erreicht wird: ob direkt oder durch Vermittlung von Plasma. Wenn natür-

<sup>1)</sup> C. R. Bd. 93, S. 768 (1881).

<sup>2)</sup> L = Löslichkeitskoeffizient (Nernst) = Löslichkeit nach Ostwald = Anzahl Volume Gas, die ein Volumteil eines flüssigen Absorbens aufnimmt. Gleichbedeutend mit Teilungskoeffizient  $\frac{\text{Absorbens}}{\text{Gasraum}}$ .



lich auch das Plasma ein gewisses Minimum an Lösungsvermögen für das Anästhetikum besitzen muß, um keine Scheidewand zwischen Lipoid und Gasraum zu bilden, so ist doch die Größe dieses Lösungsvermögens für die Lage des Gleichgewichts

$\frac{\text{Lipoid}}{\text{Gasraum}}$  gleichgültig.

Hiernach ist also, falls die Lipoidtheorie richtig ist, ein enger Zusammenhang zwischen Wirkungsstärke und Löslichkeitskoeffizienten im Lipoid bei gasförmigen Narkotika zu erwarten; sie müssen bei verschiedenartigen Stoffen sylvat verlaufen.

Diese Folgerung der Lipoidtheorie haben wir im folgenden experimentell geprüft.

### Auswahl der Narkotika.

In manchen Arbeiten über Narkose werden vor allem homologe Stoffe der gleichen Reihe miteinander verglichen, deren Wirksamkeit, wie schon Richardson<sup>1)</sup> gefunden hat, mit der Zahl der Kohlenstoffatome gleichmäßig zunimmt. Nach unserer Meinung sind aber Versuche, die einen Parallelismus zwischen Wirkungsstärke und einer anderen Eigenschaft ergeben, gar nicht beweisend für einen ursächlichen Zusammenhang beider, falls es sich im wesentlichen nur um Stoffe homologer Reihen handelt. Das Richardsonsche sog. „Gesetz der homologen Reihen“ kann keine entscheidende Bedeutung für irgend eine Narkosetheorie haben. Denn alle physikalischen und chemischen Eigenschaften, wie Schmelzpunkt, Siedepunkt, Molekularvolumen, Verbrennungswärme, Löslichkeit, Teilungskoeffizienten, Oberflächenaktivität, Zähigkeit, Adsorbierbarkeit, katalytische oder antikatalytische Wirkung (auch auf Enzyme), Dissoziationskonstante bei Säuren, Verseifungsgeschwindigkeit bei Estern ändern sich innerhalb homologer Reihen mit der Zunahme an Kohlenstoffatomen in gesetzmäßigen Intervallen, so daß man Zusammenhänge zwischen narkotischer Wirkungsstärke und jeder dieser Eigenschaften herauskonstruieren kann. Folgerungen über einen

<sup>1)</sup> Medical Times and Gazette 1869, II, 703.

derartigen Zusammenhang sind u. E. nur dann berechtigt, wenn Gleichsinnigkeit oder besser noch Proportionalität bei Körpern aus vielen verschiedenen Klassen besteht.

Wir untersuchten daher indifferente gasförmige oder leicht verdampfbare Stoffe aus 9 verschiedenen Reihen: Stickoxydul, Dimethyl- und Diäthyläther, Amylen, Äthylenoxyd, mehrere Acetale, Chlormethyl und Chloräthyl, Brommethyl und Bromäthyl, Dichloräthylen, Chloroform.

### Methodik samt Fehlergrenzen und Ergebnisse.

Wir stellten den Volumgehalt der Luft an Narkotikum fest (bezogen auf Luft von 760 mm Druck), bei dem Mäuse nach  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  Stunden gerade in leichte Narkose verfallen. Sind sie dann nicht narkotisiert, so bleiben sie in der Regel auch weiterhin wach, sind sie gerade eben narkotisiert, so erwachen sie wieder bei einer kleinen Verminderung des Gehaltes der Luft an Anästhetikum. Dies zeigt, daß Gleichgewicht in der Verteilung zwischen Gasraum und den Organen, deren Funktionen beobachtet werden, eingetreten ist. Ob dann noch langsam ein Strom von Narkotikum in abgelegene Organe, z. B. Fettpolster, fließt, und ob infolgedessen der Gehalt des arteriellen Blutes an Narkotikum noch lange etwas größer ist als der des venösen, ist hierfür gleichgültig.

Die gerade noch wirksamen narkotischen Konzentrationen lassen sich bei möglichst gleichartigem Tiermaterial mit einer Genauigkeit von etwa  $\pm 20\%$  bestimmen.

Wir bestimmten ferner die Löslichkeitskoeffizienten der vergasten Narkotika in vegetabilischem Öl (Olivenöl oder Sesamöl).

Es wäre zweifellos das richtige, die Löslichkeitskoeffizienten in den Hirnlipoiden selbst zu bestimmen. Es ist aber nicht möglich, die Hirnlipoide frei von Wasser, Eiweiß usw. in dem gleichen physikalischen Zustande zu untersuchen, wie sie in dem Organismus vorhanden sind, nämlich im emulsoiden, den Flüssigkeiten nahestehenden. Das durch Zerreiben von Hirn mit trockenem Natriumsulfat, Extrahieren mit Chloroform und Trocknen im absoluten Vakuum gewonnene Lipoidgemenge ist



eine bröckelige, hochschmelzende Masse, die in einer äther- oder chloroformhaltigen Atmosphäre wochenlang langsam an Gewicht zunimmt. Daher waren wir auf die Anwendung eines flüssigen Fettes angewiesen.

Nach unseren Beobachtungen am Öl gilt bei gasförmigen und leichtsiedenden Stoffen das Henrysche Gesetz für niedrige Partialdrucke, wie sie für die Narkose in Betracht kommen. Bei höher siedenden Stoffen treten Abweichungen auf, indem der Löslichkeitskoeffizient mit zunehmendem Druck ansteigt. In der Zusammenstellung ist dann der Löslichkeitskoeffizient angegeben, der zu dem narkotisch wirksamen Partialdruck gehört.

Die Resultate samt Fehlergrenzen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Substanz	C = narkotische Konzentration in Vol. %	W = Wirkungsstärke = $\frac{100}{C}$	L = Löslichkeitskoeffizient bei 37°	C <sub>Lip</sub> = Konz. des Nark. in Lipoid in Mol. pro Liter
Stickoxydul . . . .	100	1	1,40 ± 0,1	0,06 ± 0,01
Dimethyläther . . .	12 ± 2	8,3	11,6 ± 0,1	0,06 ± 0,01
Chlormethyl . . . .	6,5 ± 1,5	15,4	14,0 ± 1	0,04 ± 0,01
Äthylenoxyd . . . .	5,8 ± 1,8	17,3	31 ± 4	0,07 ± 0,03
Chloräthyl . . . . .	5,0 ± 0,8	20	40,5 ± 1	0,08 ± 0,02
Brommethyl . . . . .	> 2,3, ca. 3—4	25—30	32 ± 1,5	ca. 0,04
Amylen . . . . .	4,0 ± 0,5	25	65 ± 6	0,10 ± 0,03
Diäthyläther . . . .	3,4 ± 0,3	29	50 ± 4	0,07 ± 0,01
Methylal . . . . .	2,8 ± 0,4	35	75 ± 6	0,08 ± 0,02
Bromäthyl . . . . .	1,9 ± 0,3	53	95 ± 4	0,07 ± 0,01
Dimethylacetal . . .	1,9 ± 0,3	53	100 ± 10	0,06 ± 0,02
Diäthylformal . . . .	1,0 ± 0,2	100	120 ± 10	0,05 ± 0,01
1,2-Dichloräthylen .	0,95 ± 0,1	105	130 ± 10	0,05 ± 0,01
Chloroform . . . . .	0,44 ± 0,04	228	265 ± 7	0,05 ± 0,01
				Mittel: 0,06

Man erkennt, daß Wirkungsstärke und Löslichkeitskoeffizient nicht nur symbar, sondern annähernd proportional sind.

Aus den Löslichkeitskoeffizienten können wir nun die molekulare Konzentration der Narkotika in den fettähnlichen

Lipoiden des Hirns berechnen, die sich bei den narkotischen Grenzkonzentrationen einstellt und im Moment der Narkose herrscht. Ist C der Gehalt der Luft bei 760 mm an Narkotikum in Volumprozenten, L der Löslichkeitskoeffizient,  $R = 24 \text{ l}$  bei  $20^\circ$  die Gaskonstante,  $C_{\text{Lip}}$  die Konzentration der Narkotika in Molen im Liter fettähnliches Lipoid, so ergibt sich:

$$C_{\text{Lip}} = \frac{1}{R} \cdot \frac{C}{100} \cdot L$$

Die Werte sind in der letzten Kolumne zusammengestellt:  $C_{\text{Lip}}$  ist innerhalb der Fehlergrenzen konstant.

Unsere Versuche ergeben somit folgendes: Chemisch indifferente Inhalationsanästhetika wirken auf Mäuse dann narkotisch, wenn sie in solchen Konzentrationen eingeatmet werden, daß sich in den fettähnlichen Hirnlipoiden ein Gehalt von 0,06 Molen pro Liter einstellt.

Dieser für Lipoide mit ähnlichem Lösungsvermögen wie flüssiges Fett rein experimentell gewonnene Satz läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch auf die Hirnlipoide im ganzen ausdehnen. Tatsächlich hat nämlich das Gesamtgemenge der Hirnlipoide im lebenden Hirn annähernd das gleiche Lösungsvermögen gegenüber Narkotizis wie flüssiges Fett: im Moment der Narkose ist analytisch der gleiche Gehalt an Chloroform ermittelt worden, wie er sich auf Grund der Löslichkeitskoeffizienten in Öl berechnet.

Fräulein Frisøen und M. Nicloux<sup>1)</sup> haben nämlich gefunden, daß der Chloroformgehalt des Hirns narkotisierter Hunde ganz verschieden in der grauen und weißen Substanz ist, daß aber das Verhältnis des aufgenommenen Chloroforms zu der in diesen Substanzen enthaltenen Lipoidmenge konstant ist. Sie deuten dies dadurch, daß das Chloroform fast nur von den Lipoiden aufgenommen wird, eine Annahme, der man beipflichten muß, da der Teilungskoeffizient des Chloro-

<sup>1)</sup> C. R. d. la Soc. de Biologie Bd. 63, S. 220 (1907).



formes  $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}} = 70^1)$  ist, und der Teilungskoeffizient  $\frac{\text{Lipoid}}{\text{Wasser}}$  ähnlich groß sein dürfte, so daß sich beim Gleichgewicht fast alles Chloroform in den Lipoiden befinden muß. Der folgenden von Frison und Nicloux gegebenen Übersicht fügen wir in der letzten Kolonne die molaren Konzentrationen in den Lipoiden hinzu.

	Substanz	CHCl <sub>3</sub> in g auf 100 g frisches Gewebe	Lipoidmenge (CHCl <sub>3</sub> -Extrakt) auf 100 g frisches Gewebe	CHCl <sub>3</sub> in g auf 100 g Lipoid	CHCl <sub>3</sub> in Molen auf 1 l Lipoid
Hund 10 kg	graue	0,039	8,6	0,45	0,04
	weiße	0,0656	15,2	0,43	0,04
" 7 "	graue	0,0385	8,2	0,47	0,04
	weiße	0,071	16,9	0,42	0,04
" 17 "	graue	0,0375	8,7	0,43	0,04
	weiße	0,060	14,8	0,40	0,03
" 11 "	graue	0,038	8,4	0,45	0,04
	weiße	0,060	14,6	0,41	0,03

Der analytisch gefundene Wert von 0,04 Molen pro Liter Lipoid stimmt befriedigend zu dem von uns beim Chloroform gefundenen Werte von  $0,05 \pm 0,01$ .

### Verhalten der in Wasser sehr schwer löslichen Verbindungen.

Da der Transport zu den Hirnlipoiden auf dem Wege der Blutbahn erfolgt, so wird sich bei schwer in Wasser löslichen Verbindungen das Gleichgewicht Lipoid-Gasphase sehr langsam einstellen. Wenn derartige Verbindungen nun noch vom Organismus allmählich verbrannt werden, so kann es gar nicht zur Einstellung des wahren statischen Gleichgewichts kommen, sondern es stellt sich ein stationärer Zustand (dynamisches Gleichgewicht) ein derart, daß die Konzentration in der Gasphase größer ist, als man auf Grund der Löslichkeitskoeffizienten annehmen sollte. In diesen Fällen wird man der Atmungsluft eine höhere Konzentration an Narkotikum erteilen

<sup>1)</sup> Siehe S. 79.

müssen, um in den Lipoiden die Konzentration von 0,06 zu erreichen. Ein solcher Fall liegt sehr wahrscheinlich beim Amylen vor, das einen größeren Löslichkeitskoeffizienten als Äthyläther besitzt, aber etwas schwächer narkotisch wirkt.

### Der Einfluß der Temperatur.

Die meisten Inhalationsanästhetika wirken bei niedriger Temperatur bekanntlich stärker als bei höherer. Insbesondere zeigte Overton<sup>1)</sup>, daß Kaulquappen bei 17° schon durch Luft von 0,07 g Äther im Liter, bei 30° erst von 0,15 g im Liter narkotisiert werden. Ferner zeigte Frey<sup>2)</sup>, daß Mäuse die doppelte Volumkonzentration an Chloräthyl zur Narkose brauchen als Kaulquappen bei 17°. Diese Erscheinung erklärt sich nach unserer Meinung durch das Ansteigen des Löslichkeitskoeffizienten bei fallender Temperatur. Wir haben die Löslichkeitskoeffizienten einiger Narkotika in Öl bei 17° bestimmt und stellen die Werte für L 17° und L 37° sowie die Quotienten  $\frac{L\ 17^\circ}{L\ 37^\circ}$  zusammen:

	L 17°	L 37°	$\frac{L\ 17^\circ}{L\ 37^\circ}$
Stickoxydul <sup>3)</sup>	1,5 <sup>3)</sup>	1,4	1,1
Dimethyläther	18	11,6	1,6
Chlormethyl	23	14,0	1,6
Chloräthyl	72	40,5	1,8
Diäthyläther	110	50,2	2,2
Chloroform	470	267	1,7

Hiernach ist auf Grund der Lipoidtheorie zu erwarten, daß bei 17° das Stickoxydul nur wenig stärker, die anderen 1½—2 mal so stark narkotisch wirken wie bei 37°.

### Die Bedeutung der Adsorption.

Während möglicherweise hochmolekulare Narkotika teilweise an den Grenzflächen innerhalb der Zellen angereichert,

<sup>1)</sup> Loc. cit. S. 89 und 90.

<sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 29 (1912); vgl. auch Wittgenstein A. exp. P. u. Ph. Bd. 83, S. 236 (1918).

<sup>3)</sup> De Saussure, zitiert nach Overton S. 159.



„adsorbiert“ werden, ist dies für die leicht flüchtigen Inhalationsanästhetika nicht wahrscheinlich. Wir wissen z. B. vom Stickoxydul<sup>1)</sup>, daß es von den stark adsorbierenden kolloiden Suspensionen und Lösungen von Eisenhydroxyd, Stärke, Dextrin, Gelatine, Glykogen und Eier- oder Serumalbumin gar nicht adsorbiert wird; ferner zeigte uns ein vorläufiger Versuch, daß gasförmiges Chloräthyl von einer Emulsion Öl = Eiweißlösung nach Maßgabe seiner Löslichkeitskoeffizienten in Öl und Eiweißlösung aufgenommen, also nicht merklich adsorbiert wird. Auch zeigen alle Arbeiten über die Aufnahme niedrig molekularer Narkotika durch tierische Zellen oder Gewebe bei denjenigen Konzentrationen oder Partialdrucken, die für die Narkose in Betracht kommen, daß bei ihnen das Henrysche Gesetz gilt, also keine merkliche Adsorption statthat<sup>2)</sup>. Und endlich ergibt der oben erwähnte Vergleich des analytisch von Frison und Nicloux ermittelten Chloroformgehaltes des Hirns mit dem auf Grund der Löslichkeitskoeffizienten berechneten Gehalte, daß der gefundene Gehalt gleich oder etwas geringer (0,04 Mol. pro Liter Lipoid) als der auf Grund der Löslichkeitskoeffizienten berechnete (0,05 ± 0,01) ist, nicht aber größer, was der Fall sein müßte, wenn das Chloroform außer durch Lösung auch noch beträchtlich durch Adsorption aufgenommen würde.

Die Adsorption hat somit keinen merklichen Einfluß auf die Menge des von den Geweben aufgenommenen Inhalationsanästhetikums.

### Die Konzentration der Narkotika in den Lipoiden narkotisierter Kaulquappen.

Die von uns gefundene auffallende Konstanz der narkotischen Konzentration in den Hirnlipoiden der Mäuse veranlaßte uns, die entsprechende Rechnung auch für die alten Werte der narkotischen Grenzkonzentrationen und der Tei-

<sup>1)</sup> Findley und Creighton, J. Ch. soc. 97, I, 557 (1910).

<sup>2)</sup> Moore und Roaf, Aufnahme von  $\text{CHCl}_3$ -Dampf durch Serum. Proc. R. Soc. Bd. 73, S. 382 (1904). — Warburg, Aufnahme von Aceton durch Blutkörperchen, Erg. der Phys. Bd. 14, S. 288 (1914).

lungskoeffizienten von H. Meyer, Baum und Overton durchzuführen. Die Narkotika, umfassend fast das gesamte vorliegende Versuchsmaterial, sind in der Tabelle 3 nach Wirkungsstärken geordnet;  $C_{Lip}$  ist in Spalte 3 angegeben. Die Fehlergrenzen sind hier sehr viel weiter zu ziehen als bei unseren Versuchen; die nach Overton aus den Löslichkeiten in Öl und Wasser berechneten Teilungskoeffizienten stimmen meist schlecht mit den von Baum direkt ermittelten überein, und auch die Werte für die narkotisch wirksamen Konzentrationen differieren sehr stark. Beim Trional berechnet sich z. B. nach den Werten von Baum  $C_{Lip} = 0,006$  Mol. pro Liter, nach denen von Overton  $C_{Lip} = 0,11$ . Die Werte für  $C_{Lip}$  können daher nur eine Schätzung der Größenordnung erlauben, mit Fehlern von 300% ist zu rechnen. Eine Nachprüfung und Erweiterung des vorliegenden Tatsachenmaterials wäre daher sehr angezeigt.

Wie man sieht, liegen fast alle Werte von  $C_{Lip}$  zwischen 0,01 und 0,13 Mol. pro Liter, obwohl das Endglied der Reihe hunderttausendmal so wirksam ist wie das Anfangsglied und sich die Reihe auf Körper der allerverschiedensten Klassen erstreckt. Auffallende Ausnahmen machen Chloralhydrat, Bromalhydrat und Butylchloralhydrat; die Möglichkeit einer geringen Spaltung in das stark wirkende Chloroform oder einer Dissoziation in lipoidlösliches Chloral und Wasser bietet hier wohl eine zureichende Erklärung. Ferner fallen einige Säureamide aus der Reihe heraus, deren narkotische Kraft vielleicht noch eine besondere Ursache hat.

Im großen und ganzen schwanken die Werte von  $C_{Lip}$  um den Wert 0,05, der dem an Mäusen gefundenen Wert 0,06 sehr nahe kommt.

### Schlußfolgerungen.

Wir glauben es durch unsere Versuche und durch diese Diskussion sehr wahrscheinlich gemacht zu haben, daß Narkose stets dann eintritt, wenn ein beliebiger, chemisch indifferenten Stoff in einer bestimmten molaren Konzentration in die Zell-Lipoide ein-



	Nark.-Konz. für Quappen in Mol. pro Liter Wasser nach		Teilungskoeffi- zient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ nach		Konz. des Narkotikums in Mol. pro Liter Lipoid
	Overton	H. Meyer u. Baum	Overton	H. Meyer u. Baum	
Alkohol . . . . .	0,3	0,5	0,03	0,03	0,01 — 0,02
Methylurethan . . . . .		0,04		0,04	0,02
Aceton bei 3° . . . . .		0,03		0,14	0,04
tert. Butylalkohol . . . . .	0,13			0,18	0,02
Propylalkohol . . . . .	0,11			0,13	0,01 — 0,02
Amylenhydrat . . . . .	0,057			1,0	0,06
Valeramid . . . . .	0,05		0,07		0,004
Äthylurethan . . . . .	0,04	0,03	0,05	0,14	0,002 — 0,006
Äthyläther . . . . .	0,024			2,4 <sup>1)</sup>	0,05
Paraldehyd . . . . .	0,023		3		0,07
Acetessigester . . . . .	0,019		4		0,08
Acetal . . . . .	0,012		8		0,09
Acetanilid . . . . .	0,0094		2		0,02
Methacetin . . . . .	0,009		2		0,02
Sulfonal . . . . .	0,009	0,006	4,5	1,1	0,007 — 0,04
Tetronal . . . . .		0,0018		4	0,07
Trional . . . . .	0,007	0,0013	16	4,5	0,006 — 0,11
Chloralhydrat . . . . .	0,006	0,025		0,22	0,001 — 0,005
Bromalhydrat . . . . .		0,002		0,7	0,001
Butylchloralhydrat . . . . .		0,002		1,6	0,003
Phenol . . . . .	>0,0053		4		>0,02
Benzamid . . . . .	0,003	0,007 <sup>2)</sup>		0,44	0,003
Phtalid . . . . .	0,0043		3,3		0,01
Äthylchlorid . . . . .	0,004			4 <sup>1)</sup>	0,10
Vanillin . . . . .	0,0033		3		0,01
Phenacetin . . . . .	0,003		4		0,01
Guajacol . . . . .	0,003		30		0,09
Äthylbromid . . . . .	0,0023	0,0031		37 <sup>1)</sup>	0,08 — 0,11
Salicylamid bei 30° . . . . .		0,002		14	0,03
Piperonal . . . . .	0,002		100		0,2
Chloroform . . . . .	0,0012			70 <sup>1)</sup>	0,08
Hydrochinondimethyl- äther . . . . .	0,0009		300	160 <sup>2)</sup>	0,27 — 0,14
Chloreton . . . . .		0,0008		22,8	0,02
Phenylurethan . . . . .	0,0006		150		0,09
Cumarin . . . . .	0,0006		10 ?		0,006
Schwefelkohlenstoff . . . . .	0,0005			50 <sup>1)</sup>	0,03
Menthol . . . . .	0,0001		250		0,03
Thymol . . . . .	0,000055		600		0,03
Phenanthren . . . . .	0,0000037		40000		0,15

Mittel: 0,05

1) Best. siehe S. 79.

2) Knaffl-Lenz, A. exp. Path. u. Pharm. Bd. 84, S. 66 (1918).

3) Aus den Löslichkeiten in Öl und Wasser von uns neu bestimmt.

gedrungen ist. Diese „kritische Konzentration“ ist von der Tierart, der Zellart usw. abhängig, im großen und ganzen aber unabhängig von den Eigenschaften des Narkotikums.

Hierdurch wird man weiter zu dem Schluß geführt, daß die Narkose eine — vermutlich indirekte — Folge dieser Auflösung in den Lipoiden ist. Doch ist es nicht möglich zu entscheiden, welcher Art die nächste direkte Wirkung dieser Auflösung ist, die ihrerseits die Narkose direkt bedingt. Keinesfalls kann es sich bei der ganz verschiedenartigen Reaktionsfähigkeit und Konstitution der gleichartig wirkenden Narkotika um eine chemische Reaktion handeln. Vielmehr müssen wir annehmen, daß es eine physikalische Zustandsänderung in den Zell-Lipoiden und damit der Zelle ist, die gleichmäßig durch gleichmolekulare Auflösung bewirkt wird, ähnlich wie der Erstarrungspunkt von Flüssigkeiten durch gleichmolekulare Zusätze um denselben Betrag herabgedrückt wird. Ob es sich hierbei z. B. um eine gleichmäßige Herabsetzung der Löslichkeit für Sauerstoff, um eine Art Schmelzpunktserniedrigung, um eine gleichmäßige Änderung des Quellungsgrades, der Ionenpermeabilität usw. handelt — das zu entscheiden liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit.

### Spezieller Teil.

#### Bestimmung der wirksamen Konzentrationen der Inhalationsanästhetika.

Zwei weiße Mäuse werden unter die 22 l fassende Glasglocke (Fig. 1) gesetzt, die auf eine Glasplatte aufgeschliffen und mit gutgehendem Rührwerk versehen ist. Darauf wird ein kleiner Meßzylinder mit einer bekannten Menge flüssigen Anästhetikums — gegebenenfalls durch Kältemischung vorgekühlt — derart unter die Glocke gestellt, daß er von den Flügeln des Rührwerks umgeworfen werden kann. Beim Anlassen und Umwerfen verdampft die Flüssigkeit rasch und eine entsprechende Menge Luft entweicht bei *a*. In einigen Fällen haben wir die Flüssigkeit auch durch eine lange Pipette auf den Boden der Glocke auftropfen lassen. Beim Arbeiten



mit Gasen setzen wir die Mäuse zunächst unter die kleine Glasglocke *c*, leiten das Gas vorsichtig aus einem kalibrierten Gasometer durch *b* ein, so daß bei *a* nur Luft entweicht, und ziehen dann die Glocke *c* an einem Faden ganz hoch und setzen sofort das Rührwerk in Gang. Wir rühren anfangs 3—5 Minuten, später alle 5—10 Minuten kurze Zeit lang.

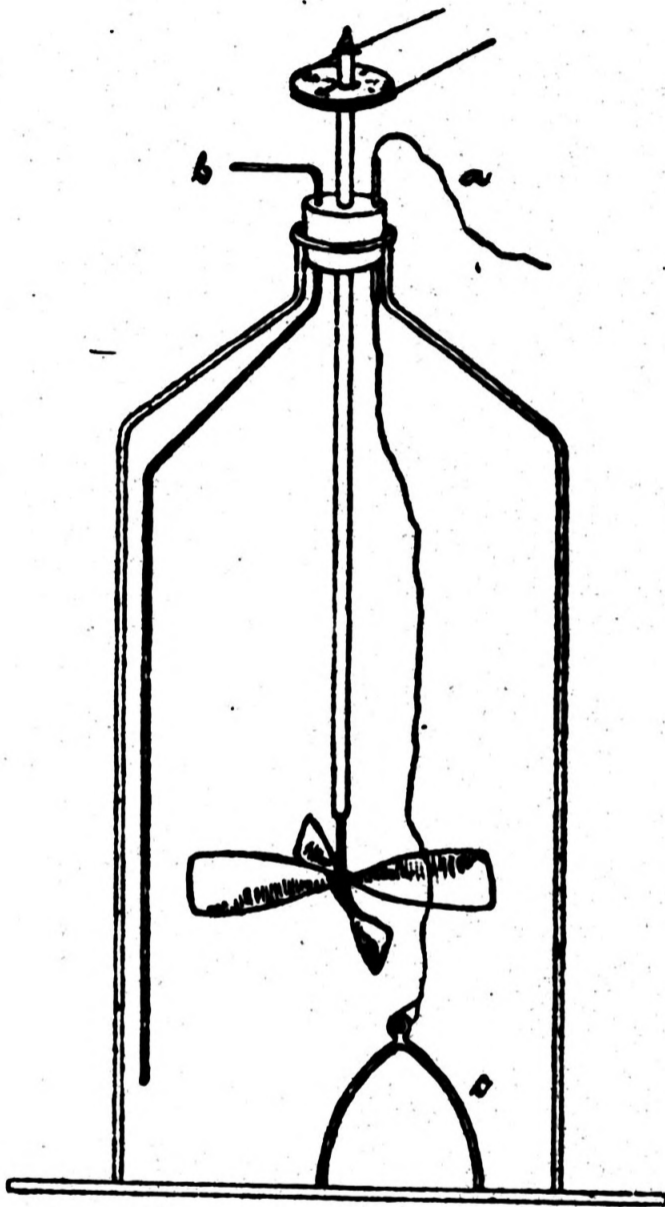


Fig. 1.

In der folgenden Zusammenstellung bedeuten:

- t = Temperatur.
- Z = Dauer des Versuches.
- N = Gehalt der Luft an Narkotikum in Vol.-Prozenten, bezogen auf 760 mm.
- l gl = leichte Gleichgewichtsstörungen (Torkeln).
- s gl = schwere Gleichgewichtsstörungen (Umfallen und Wiederaufrichten).
- l N = leichte Narkose (bleibt auf der Seite oder dem Rücken liegen, bewegt sich nicht auf Stoßen mit dem drehbaren Rohr *b*).

Dimethyläther.  $t = 21^\circ$ .

- N = 10% Z = 30'. Nach 15' 1 gl, nach 30' 1 gl, sonst ganz munter.  
 N = 12% Z = 30'. Nach 5' 1 gl, nach 20' die eine, nach 25' die andere Maus in 1 N. Beim Herausnehmen sofortiges Erwachen.  
 N = 13% Z = 20'. Nach starkem Erregungsstadium von 3'—4' Dauer bei 5' 1 gl; nach 10' die eine, nach 15' die andere in 1 N.

Wirksame Grenzkonzentration:  $12,0\% \pm 2\%$ .

Diäthyläther.  $t = 20^\circ$ .

- N = 1,0% Z = 60'. Keine Wirkung.  
 N = 2,3% Z = 60'. Nach 30' 1 gl, sonst nichts.  
 N = 3,2% Z = 40'. Nach 35' die eine in 1 N, die andere s gl.  
 N = 3,4% Z = 60'. Nach 8' 1 gl, die eine nach 20' in 1 N, die andere auch nach 60' nur s gl.  
 N = 4 % Z = 60'. In den ersten 8' starken Excitationsstadium, nach 8' 1 gl, nach 20' die eine, nach 28' die andere Maus in 1 N.

Grenzkonzentration:  $3,4\% \pm 0,3\%$ .

Bert<sup>1)</sup> gibt 3,9% an.

Äthylenoxyd.  $t = 21\%$ .

- N = 4,0% Z = 30'. Während 30' keine Anzeichen außer Mattigkeit. Beide Mäuse starben nachts nach dem Versuch.  
 N = 5,8% Z = 60'. Nach 35' 1 N. Beim Herausnehmen erwachten die Mäuse, blieben aber sehr matt und anscheinend teilweise gelähmt und starben nachts.

Grenzkonzentration:  $5,8\% \pm 1,8\%$ .

Chlormethyl.  $t = 21^\circ$ .

- N = 5,0% Z = 30'. Nur 1 gl nach 30'. Mattigkeit. Die Mäuse blieben matt und starben nach einem Tag.  
 N = 6,5% Z = 35'. Bald 1 gl; nach 30' die eine Maus in 1 N, die andere s gl. Beide nach einem Tag tot.

Grenzkonzentration:  $6,5\% \pm 1,5\%$ .

Chloräthyl.  $t = 25^\circ$ .

- N = 3,0% Z = 30'. Nach 30' nur Mattigkeit.  
 N = 4,2% Z = 150'. Während 10' erregt, nach 20' 1 gl, nach 150' nur Torkeln und Mattigkeit.

<sup>1)</sup> C. R. d. l'Ac. des Sciences Bd. 93, S. 768 (1881).



$N = 5,0\%$   $Z = 30'$ . Erregung während 10', nach 30' die eine Maus in 1 N, die andere hat Krämpfe.

Grenzkonzentration:  $5,0\% \pm 0,8\%$ .

Frey<sup>1)</sup>, der bei 20° arbeitete, gibt als kritische Konzentration 3,6% — bezogen auf 760 mm — an.

Brommethyl.  $t = 19^\circ$ .

$N = 20\%$   $Z = 30'$ . Nach 30' heftig atmend am Boden liegend, eine Stunde darauf tot.

$N = 2,3\%$   $Z = 30'$ . Erst Erregung, nach 8' 1 gl, dann heftig atmend, sehr matt. Bald darauf tot. Die hohe Giftigkeit verhindert also eine genaue Bestimmung der Grenzkonzentration, doch zeigen die 1 gl, daß die Grenzkonzentration bei etwa 3—4% liegen dürfte.

Bromäthyl  $t = 19^\circ$ .

$N = 0,8\%$   $Z = 120'$ . Keine Wirkung.

$N = 1,2\%$   $Z = 120'$ . Nach 15' 1 gl, nach 120' nur s gl und heftiges Atmen.

$N = 1,6\%$   $Z = 120'$ . Anfangs starke Erregung, nach 15' 1 gl, nach 120' nur s gl.

$N = 1,9\%$   $Z = 40'$ . Nach 5' die eine Maus in 1 N, die andere langsam atmend, sehr matt. Bald darauf beide tot.

Grenzkonzentration:  $1,9\% \pm 0,3\%$ .

Bert gibt 1,65% an.

Chloroform.  $t = 20^\circ$ .

$N = 0,44\%$   $Z = 30'$ . Nach 12' s gl, nach 30' 1 N.

$N = 0,6\%$   $Z = 30'$ . Nach 8' 1 gl, nach 15' s gl, nach 23' die eine, nach 26' die andere Maus in 1 N.

Grenzkonzentration:  $0,44\% \pm 0,04\%$ .

Bert gibt 1,2%, Wittgenstein<sup>2)</sup> 0,44% bei 20° an.

Methylal.  $t = 22^\circ$ .

$N = 2,4\%$   $Z = 30'$ . Nur geringes Torkeln, nach dem Versuch starke Excitation, wildes Herumlaufen.

$N = 2,8\%$   $Z = 30'$ . Nach 30' 1 N. Nach dem Versuch heftiges Excitationsstadium.

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 29 (1912).

<sup>2)</sup> A. exp. Path. u. Pharm. Bd. 83, S. 235 (1918).

$N = 3,1\%$   $Z = 30'$ . Nach 10' s gl, nach 30' l N. Beim Herausnehmen sehr schnelles Erwachen und wildes Herumlaufen.

Grenzkonzentration:  $2,8\% \pm 0,4\%$ .

Dimethylacetal.  $t = 22^\circ$ .

$N = 1,5\%$   $Z = 45'$ . Nur nach 40' l gl.

$N = 1,9\%$   $Z = 30'$ . Nach 10' l gl, nach 27' l N. Rasches Erwachen, starke Excitation.

Grenzkonzentration:  $1,9\% \pm 0,3\%$ .

Diäthylformal.  $t = 22^\circ$ .

$N = 0,47\%$   $Z = 60'$ . Keine Wirkung.

$N = 1,0\%$   $Z = 60'$ . Nach 35' die eine, nach 45' die andere in l N.

Baldiges Erwachen.

Grenzkonzentration:  $1,0\% \pm 0,2\%$ .

Amylen (technisch, frisch destilliert).  $t = 21^\circ$ .

$N = 3,0\%$   $Z = 120'$ . Keine Wirkung.

$N = 4,0\%$   $Z = 30'$ . Keine Wirkung.

$N = 4,0\%$   $Z = 120'$ . Nach 55' beide Mäuse in l N.

$N = 4,5\%$   $Z = 120'$ . Nach 45' beide Mäuse in l N. Rasch erwacht und schnell erholt. Anscheinend stellt sich hier das Narkosegleichgewicht langsamer ein, als bei den anderen Verbindungen, was wohl auf die geringe Löslichkeit des Amylens in Wasser und den dadurch bedingten langsamen Transport zurückzuführen ist.

Grenzkonzentration:  $4,0\% \pm 1$ .

Bert gibt  $4,7\%$  an.

n. Pentan.  $t = 21^\circ$ .

$N = 3,3\%$   $Z = 60'$ . Keine Wirkung.

$N = 4,5\%$   $Z = 60'$ . Keine Wirkung.

$N = 10\%$   $Z = 60'$ . Nach 60' sehr matt, l gl, heftig atmend.

$N = 15\%$   $Z = 25'$ . Heftiges Atmen, nach 20' die eine, nach 25' die andere Maus tot. Auch hier stellt sich offenbar wegen der geringen Löslichkeit des Pentans in Wasser das Gleichgewicht sehr langsam ein. Die Giftigkeit verhinderte eine genaue Bestimmung. Sie scheint zwischen 10 und 15% zu liegen.

1,2 Dichloräthylen.  $t = 21^\circ$ .

$N = 0,74\%$   $Z = 30'$ . Nach 30' nur l gl.

$N = 0,88\%$   $Z = 30'$ . Nach 20' l gl, nach 25' s gl.



$N = 0,95\%$   $Z = 30'$ . Nach 15' 1 gl; nach 20' die eine Maus in 1 N, die andere hat s gl, atmet heftig und ist matt. Rasches Erwachen ohne Schädigung.

Grenzkonzentration:  $0,95\% \pm 0,1$ .

Wittgenstein<sup>1)</sup> gibt  $0,977\%$  an bei  $20^\circ$ .

Von den neu untersuchten Verbindungen werden außer Dimethyläther nur die drei Acetale ohne Schädigung vertragen. Die Giftigkeit der Halogenalkyle nimmt in der gleichen Reihenfolge zu, wie ihre Verseifbarkeit in Alkohol und Halogenwasserstoff: Dichloräthylen (sehr schwer verseifbar), Chloroform, Chloräthyl, Chlormethyl, Bromäthyl, Brommethyl. Wir führen die Vergiftung daher auf Säureabspaltung in der Zelle zurück.

Vielleicht beruht die hohe Toxicität des Äthylenoxyds auf intrazellulärer Bildung von Glykol durch Wasseranlagerung und darauffolgender Oxydation zur Oxalsäure. Ob Glykol innerhalb der Zellen giftig ist, entzieht sich unserer Kenntnis, da wir es wegen seiner Lipoidunlöslichkeit überhaupt nicht in die Zelle hineinbringen können.

### Bestimmung des Löslichkeitskoeffizienten gasförmiger Narkotika in Öl.

#### 1. Gase und sehr leicht flüssige Stoffe.

Da wir unter vermindertem Druck arbeiten mußten, konnten wir nicht in der üblichen Weise gasvolumetrisch die Absorption in Öl bestimmen, sondern maßen die Druckabnahme, die ein gleichbleibendes Gasvolum beim Schütteln mit Öl erfährt.

Das etwa 300—400 ccm fassende Absorptionsgefäß (Fig. 2) ist durch den Dreiweghahn *I* und den einfachen Hahn *II* verschlossen, auf dessen Ansatzstück *s* eine Pipette *P* aufgeschliffen ist. Die Schliffe der Hähne müssen sehr lang und tadellos sein<sup>2)</sup>. Sie werden mit möglichst wenig „Ramsay-

<sup>1)</sup> A. exp. P. und Pharm. Bd. 83, S. 236 (1918).

<sup>2)</sup> Geliefert von Hanff und Buest, Berlin, Luisenstraße.

fett<sup>1)</sup> geschmiert. Das Gefäß kann in dem — elektrisch beheizten und regulierten — Thermostaten in eine Wiegevorrichtung gespannt und gut geschüttelt werden.

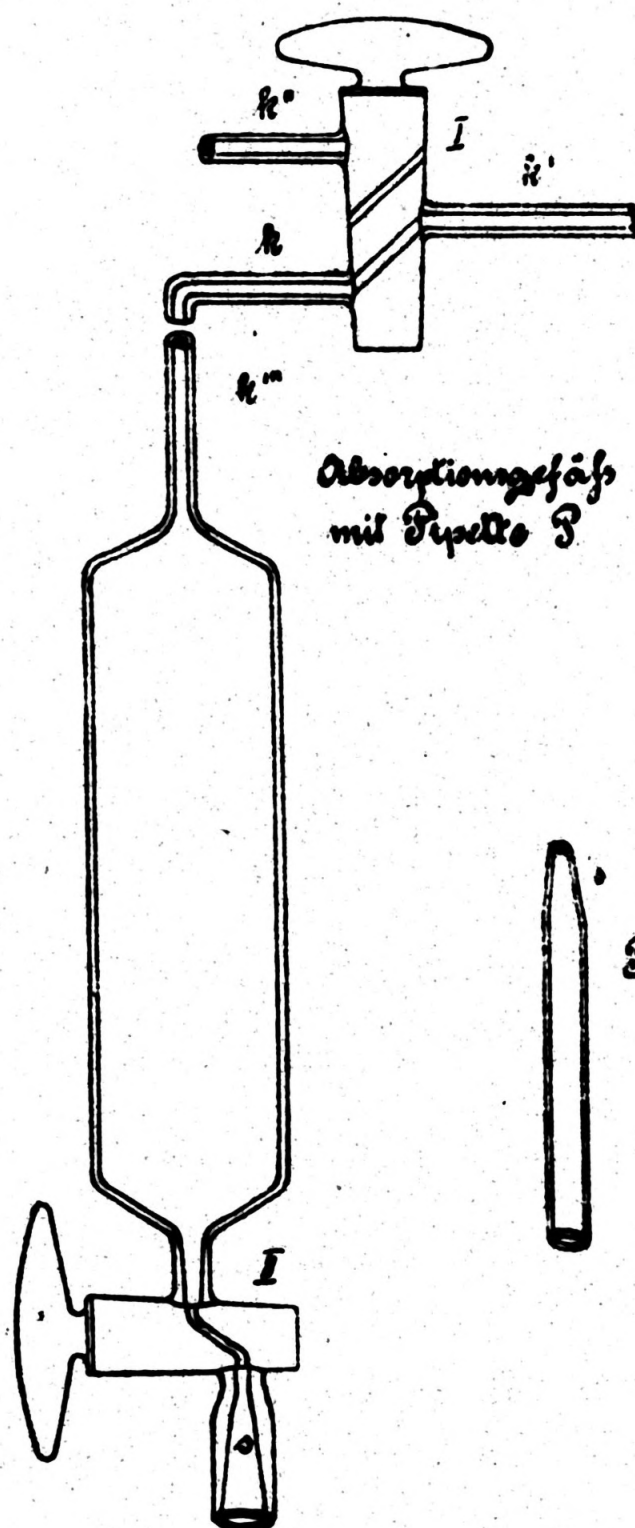


Fig. 2.

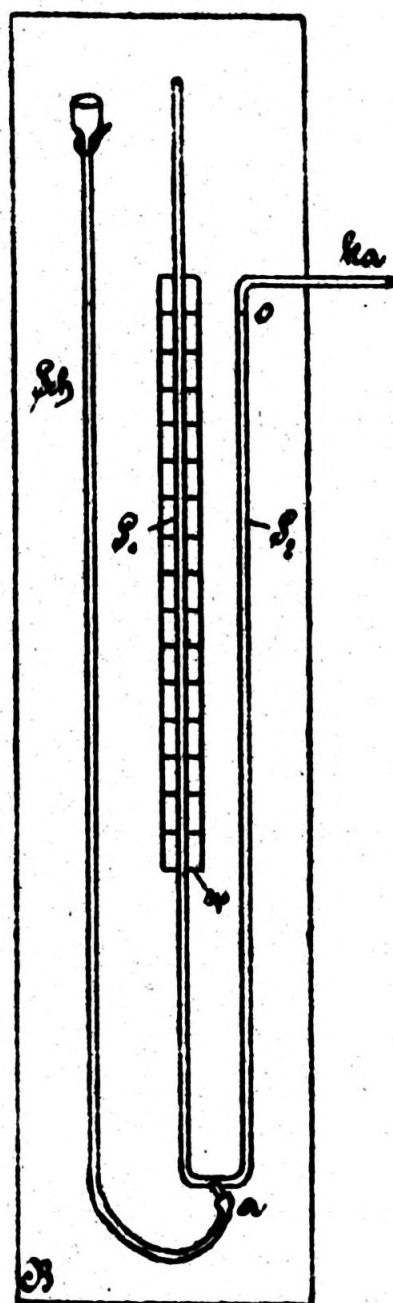


Fig. 3.

Zum Einfüllen des Gases wird *s* mit einem Gummistopfen verschlossen, *II* geöffnet, das Gefäß durch *k'* evakuiert, *II*, dessen Bohrung jetzt luftfrei ist, geschlossen, und nunmehr das ganze Gefäß bei  $40^{\circ}$  noch 20 Minuten auf etwa  $\frac{1}{2}$ —1 mm evakuiert, um die anhaftende Wasserschicht gänzlich zu ent-

<sup>1)</sup> Leyboldt, Köln.



fernen. Hahn *I* wird um  $180^\circ$  gedreht, so daß *k'* und *k''* verbunden sind. — In einem  $\frac{1}{2}$ -l-Glasballon mit 5 mm weitem Ansatzrohr werden 5 ccm des flüssigen Narkotikums 2 Minuten zu lebhaftem Sieden erhitzt, so daß der Dampf herausströmt. Dann wird das Ansatzrohr mit *k'* verbunden, so daß der Dampf durch *k'* und *k''* hindurchbläst, und nunmehr durch rasches Umdrehen von *I* die gewünschte Menge Dampf in das Gefäß gelassen. *I* wird geschlossen, das Gefäß in den Thermostaten gestellt, und der Druck nach  $\frac{1}{2}$  Stunde abgelesen. Hierzu wird *k'* mit dem Manometer (Fig. 3) verbunden, *k'* durch Heben des Niveaugefäßes mit Quecksilber gefüllt, Hahn *I* durch Drehen um  $90^\circ$  völlig geschlossen, das Quecksilber gesenkt und nun Hahn *I* vom Gefäß zum Manometer geöffnet. Man stellt das Quecksilber auf die *o*-Marke ein und liest die Druckdifferenz in beiden Schenkeln  $P_1$  und  $P_2$  an der Spiegelskala *sp* ab; diese — vom Barometerstand abgezogen — ergibt den Druck des Gases. Man treibt das Gas von der *o*-Marke bis Hahn *I* zurück, schließt Hahn *I*, nimmt das Absorptionsgefäß ab und füllt nun das Öl ein.

Gase, wie Dimethyläther etc., wurden aus einem gläsernen Gasometer, in dem 30%ige Chlorcalciumlösung als Absperrflüssigkeit diente, in ähnlicher Weise eingefüllt.

Das Öl war Olivenöl vom spez. Gewicht 0,91; mehrfach benutzten wir auch Sesamöl, spez. Gewicht 0,91, das das gleiche Absorptionsvermögen besaß, wie besondere Versuche zeigten. Das Öl wird durch mehrstündiges Evakuieren an der Quecksilberpumpe bei  $100^\circ$  von Luft befreit. Dann werden ein kleines Becherglas mit Öl, die Pipette *P* und ein Stück Filtrierpapier zusammen auf 0,01 g genau abgewogen. Man setzt *P* in *s* ein, füllt Öl in *P* ein und läßt durch vorsichtiges Drehen des Hahnes Öl in das Absorptionsgefäß fließen. Die Pipette wird in das Becherglas gestellt, das in *s* verbliebene Öl mit dem gewogenen Filtrierpapier sorgfältig aufgenommen und alles zusammen zurückgewogen. Unter Berücksichtigung der in der Hahnbohrung verbliebenen Ölmenge und des spez. Gewichts des Öls kennt man dann das in das Gefäß gebrachte Ölvolumen genau. Nun wird im

Thermostaten 2—3 Stunden geschüttelt, dann der Druck wie oben abgelesen und zur Kontrolle wieder 2 Stunden geschüttelt und abgelesen. Um das Gleichgewicht auch von der anderen Seite zu erreichen, haben wir öfter dann noch bei tieferer Temperatur geschüttelt, so daß mehr absorbiert wurde, dann wieder bei der Meßtemperatur geschüttelt und abgelesen.

**Korrekturen.** Ist das Gefäß vor dem Einfüllen des Gases nicht absolut evakuiert, sondern noch etwa  $1/2 - 1 1/2$  mm Druck darin, so wird dieser Druck von allen gemessenen Drucken abgezogen. Da man ferner nicht den Druck beim Volumen  $g$  des Gefäßes mißt, sondern beim Volumen  $g +$  dem Volum  $k$  der Kapillare  $ka$  bis zur  $o$ -Marke im Manometer, wurde der Druck durch Multiplikation mit  $\frac{g+k}{g}$  (in einem Falle z. B.  $\frac{308,4+1,3}{308,4} = 1,004$  auf das Volum  $g$  reduziert). War das Ölvolumen  $n$  beträchtlich, so wurde mit  $\frac{g-n+k}{g-n}$  multipliziert. In der Tabelle sind die so korrigierten Werte angegeben.

**Berechnung.** Ist  $p$  der abgelesene korrigierte Anfangsdruck in mm Hg beim Volum  $v$  des Gefäßes,  $p_1$  der Enddruck nach der Absorption,  $n$  das Ölvolum, so ist die Gesamtgasmenge  $= \frac{1}{R \cdot T} \cdot p \cdot v$ , die nach der Absorption noch im Gasvolum  $v - n$  bleibende Gasmenge  $= \frac{1}{R \cdot T} \cdot p_1 (v - n)$ , die im Öl verbliebene Menge gleich der Differenz beider

$$= \frac{1}{R \cdot T} (p \cdot v - p_1 [v - n]).$$

Der Löslichkeitskoeffizient ist gleich dem Produkt

$$\frac{\text{Gelöste Menge}}{\text{Gasmenge}} \cdot \frac{\text{Gasvolum}}{\text{Ölvolum}}$$

also:

$$L = \frac{p \cdot v - p_1 (v - n)}{p_1 (v - n)} \cdot \frac{v - n}{n} = \frac{p \cdot v - p_1 (v - n)}{n \cdot p_1}$$



Substanz	Nr.	Temperatur in Grad	Gesamt- volum in ccm	An- fangs- druck (korri- giert) in mm Hg	Öl- volum in ccm	End- druck (korr.) in mm Hg	Löslich- keits- koeffi- zient	Mittel
		t	v	p	n	p <sub>1</sub>	$\frac{p \cdot -p_1 (v-n)}{n \cdot p_1}$	
Stickoxydul (Olivenöl)	1	37	261,4	603,5	28,34	576,7	1,44	1,40 ± 0,06
	2	37	261,4	607,5	29,10	577,7	1,47	
	3	37	261,4	621,6	19,37	606,7	1,34	
	4	37	261,4	632,2	31,32	608,4	1,34	
Dimethyl- äther (Olivenöl)	1	37	308,4	562,5	11,71	401,8	11,5	11,5 ± 0,1
	2	37	308,4	559,5	9,39	423,8	11,5	
	3	37	308,4	667,0	10,39	484,6	11,6	
	1	17	308,4	661,0	17,39	340,0	17,7	
	2	17	308,4	686,0	17,17	349,0	18,7	17,9 ± 0,2
Diäthyläther (Olivenöl)	1	37	260,5	273,5	5,85	133,2	48,0	50,2 ± 4
	2	37	260,5	244,0	4,10	137,3	50,2	
	3	37	308,4	262,5	4,89	148,6	49,2	
	4	37	260,5	316,0	4,79	159,8	54,3	
	5	37	260,5	308,5	4,15	176,4	48,1	
	6	37	260,5	443,5	6,99	191,9	49,6	
	7	37	308,4	501,0	7,60	215,9	54,5	
n. Pentan (Sesamöl)	1	37	405,4	161,7	10,38	84,3	36,8	37,3 ± 0,5
	2	37	405,4	196,2	12,57	91,3	37,8	
Amylen (Sesamöl)	1	37	405,4	244,0	8,50	98,8	71,5	69,0 ± 2,0
	2	37	405,4	555,0	18,16	140,4	67,0	
Chlormethyl (Olivenöl)	1	37	308,4	189,0	14,5	122,0	13,0	14,0 ± 1,0
	2	37	308,4	212,0	8,89	153,1	14,3	
	3	37	308,4	328,0	10,44	229,5	13,6	
	4	37	308,4	610,5	6,28	480,5	14,3	
	5	37	308,4	750,5	0,22	589,5	14,5	
	1	17	308,4	215,5	11,88	119,0	22,0	
	2	17	308,4	270,5	8,27	171,2	22,3	
	3	17	308,4	356,0	12,50	190,8	22,3	
	4	17	308,4	305,5	6,41	207,9	23,6	

Substanz	Nr.	Temperatur in Grad	Gesamt- volum in ccm	An- fangs- druck (korri- giert) in mm Hg	Öl- volum in ccm	End- druck (korr.) in mm Hg	Löslich- keits- koeffi- zient	Mittel
		t	v	p	n	p <sub>1</sub>	$\frac{p \cdot v - p_1 \cdot (v - n)}{n \cdot p}$	
Chloräthyl (Olivenöl)	1	37	308,4	423,5	14,53	149,6	39,7	
	2	37	308,4	604,5	17,69	187,3	39,9	
	3	37	308,4	594,5	15,77	195,3	41,0	
	4	37	308,4	593,5	13,21	218,9	41,0	
(Sesamöl)	1	37	405,4	181,0	9,35	92,8	42,3	40,5 ± 1
(Olivenöl)	1	17	308,4	528,5	17,14	104,9	73,7	
	2	17	308,4	578,0	16,62	125,6	71,4	
	3	17	308,4	527,0	11,22	134,6	78,0	
	4	17	308,4	692,5	12,01	173,7	77,3	
Brommethyl (Sesamöl)	1	37	405,4	438,5	11,72	226,2	33,5	
	2	37	405,4	480,0	10,79	267,2	31,2	
	3	37	405,4	486,0	9,76	283,9	30,8	
Bromäthyl (Olivenöl)	1	37	317,8	176,0	4,34	78,3	92,1	
	2	37	317,8	202,0	4,51	86,4	95,2	
	3	37	317,8	212,0	3,72	99,4	97,7	
	4	37	317,8	217,0	3,75	101,4	97,5	

## 2. Flüssigkeiten.

Viel bequemer, aber etwas ungenauer läßt sich L bestimmen durch Messung des Dampfdruckes, den die Narkotika zeigen, wenn sie in bekanntem Verhältnis in Öl aufgelöst sind.

In dem Trichter *c* des Manometers Fig. 4, das mit Quecksilber unter den üblichen Vorsichtsmaßregeln gefüllt und bei *H* geschlossen ist, werden etwa 2 ccm luftfreies Öl gegeben, *H* geöffnet und durch Senken des Niveaugefäßes etwas Öl eingesaugt, *H* wieder geschlossen, das Niveaugefäß tief gesenkt und die Tension der noch im Öl enthaltenen Verunreinigungen (Spuren von Wasser oder Luft) gemessen. Sie soll nicht mehr als 1 mm betragen. Darauf wird das Öl hinausgetrieben und durch eine frisch durch Abwägen hergestellte



Substanz	Siede- punkt in Grad	Nr.	Tempe- ratur in Grad	g Sub- stanz in 100 cem Öl	Mol. p. 1 Öl	Dampf- druck in mm Hg	L	Den Berech- nungen zugrunde gelegter Wert von L
Chloroform	61	1	37	5,37	0,449	32,5	268	
		2	37	7,27	0,608	44,0	266	
		3	37	9,25	0,777	56,5	262	265 ± 3
		1	17	5,44	0,445	17,0	513	
		2	17	7,36	0,615	27,0	437	
		3	17	9,58	0,801	33,0	465	470 ± 40
Dichlor- äthylen	55	1	37	2,45	0,253	38,0	129	130 ± 10
		2	37	3,47	0,358	50,0	139	
Äthyläther	35	1	17	1,07	0,144	28,0	99	
		2	17	1,95	0,263	42,0	120	
		3	17	2,68	0,362	62,0	112	
		4	17	7,21	0,974	117,0	160	110 ± 10
Äthylenoxyd	13,5	1	37	0,54	0,123	8,7	28	
		2	37	0,95	0,216	11,6	36	30 ± 5
		3	37	1,73	0,393	21,0	36	
Methylal	41 bis 44	1	37	2,15	0,283	74,0	74	
		2	37	3,47	0,457	101,0	87	75 ± 5
Dimethyl- acetal	64	1	37	1,97	0,219	48	88	
		2	37	3,58	0,375	60	121	
		3	37	4,20	0,466	65	138	100 ± 10
Diäthyl- formal	85 bis 87	1	37	1,27	0,122	20	118	
		2	37	1,44	0,138	21	127	
		3	37	3,13	0,300	37	157	120 ± 10
Amylen	37	1	37	1,82	0,260	73	63	63 ± 6

Lösung von Narkotikum in Öl ersetzt, mit der man mehrfach durch Heben und Senken des Niveaugefäßes ausspült. Man bestimmt die Tension der Lösung, während das ganze Manometer in einem Thermostaten sich befindet. Konstanz tritt in etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde ein. Durch mehrfaches Ausspülen mit reinem Öl läßt sich das ganze Narkotikum wieder entfernen, ohne daß das Manometer gereinigt zu werden braucht. Wir benutzten nur Sesamöl.

Bei den etwas höher siedenden Substanzen ist ein Ansteigen des Löslichkeitskoeffizienten mit der Konzentration bei größeren Konzentrationen wahrzunehmen, z. B. bei Diäthylformal. Dies hängt mit der Abweichung von den Gasgesetzen zusammen.

#### Annähernde Berechnung des Teilungskoeffizienten einiger Substanzen für $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$

In der gesättigten Lösung eines schwer löslichen Stoffes in Wasser ist die Tension dieses Stoffes gleich der Tension des freien Stoffes selbst. (Richtiger gleich der Tension des mit Wasser gesättigten freien Stoffes.) Kennt man letztere und die Löslichkeit,

so kann man daraus das Gleichgewicht zwischen wäßriger Lösung und Gasphase, also den Löslichkeitskoeffizienten berechnen. Durch Division des — weiter oben bestimmten — Löslichkeitskoeffizienten in Öl durch den in Wasser erhält man den Teilungskoeffizienten  $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ . Alle Werte gelten für  $20^\circ$ .

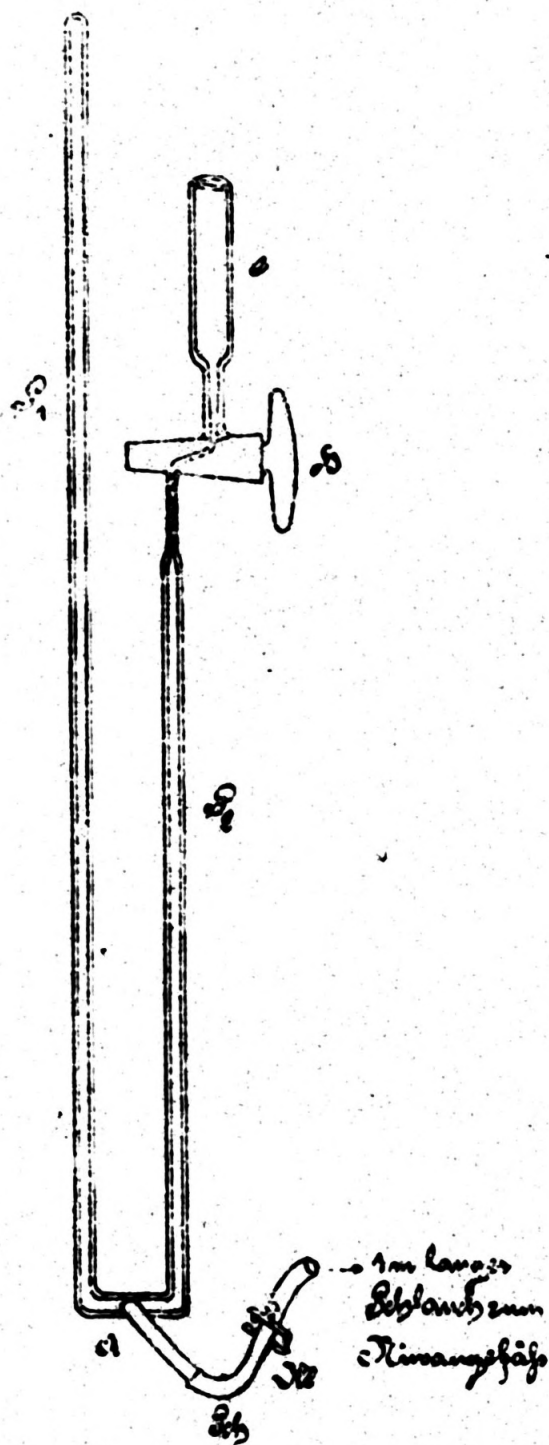


Fig. 4.



Substanz	Prozent- gehalt der Lösung in Wasser	Dampf- druck	L H <sub>2</sub> O	L Öl	T $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$
Schwefelkohlenstoff	0,22 <sup>1)</sup>	300	1,7	ca. 80	50
Chloroform . . . .	0,62 <sup>1)</sup>	160	5,9	400	70
Chloräthyl . . . .	—	—	2,1 <sup>3)</sup>	65	30
Bromäthyl . . . .	1 <sup>2)</sup>	387	4	ca. 150	35
Äther . . . . .	6,7	360	45	110	2,4

<sup>1)</sup> Nach Herz, Berichte Bd. 31, S. 2669 (1899).

<sup>2)</sup> Nach Overton, C. c.

<sup>3)</sup> Nach Frey, B. Z. Bd. 40, S. 29 (1912).