

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Leipzig.  
Direktor: Professor Dr. Gildemeister.

---

**Der Einfluß einiger Narkotica auf den Blind-  
und Wirkwiderstand der Froschhaut  
und auf ihre Permeabilität für Elektrolyte.**

---

**Habilitationschrift**

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doctor habitatus medicinae  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

vorgelegt von

**Dr. med. Herbert Gerstner**  
Assistent des Physiologischen Instituts.

---

Leipzig 1942

ISBN 978-3-662-27684-6  
DOI 10.1007/978-3-662-29174-0

ISBN 978-3-662-29174-0 (eBook)

---

(Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere,  
Band 244, Heft 1, 1940.)

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Leipzig.)

**Der Einfluß einiger Narkotica  
auf den Blind- und Wirkwiderstand der Froschhaut  
und auf ihre Permeabilität für Elektrolyte<sup>1</sup>.**

Von

**H. Gerstner.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. August 1940.)

Nachdem von *Gildemeister*<sup>2</sup> die Frage, ob die Kapazität des lebenden Gewebes vorwiegend elektrostatisch bedingt sei, oder als Ausdruck eines Ionenvorganges an semipermeablen Zellgrenzflächen (Polarisationskapazität) aufzufassen sei, im letzteren Sinne entschieden wurde, bekam das ganze Problem eine große physiologische Bedeutung. Es war zu erwarten, daß man aus Wechselstrommeßgrößen Rückschlüsse auf den Zustand dieser Grenzflächen ziehen könnte, besonders auf ihre Durchlässigkeit für Elektrolyte. Zur Entscheidung der Frage wandte bereits *Gildemeister*<sup>3</sup> unter anderem auch Narkotica an. Er fand dabei, daß Chloroform in einem gewissen Konzentrationsbereich die Kapazität der Froschhaut reversibel senkt, in einem höheren irreversibel steigert. Da auch die Konzentrationen annähernd mit den als narkotisch bzw. als schädigend bekannten zusammen stimmten; schien es tatsächlich, als bestände zwischen Kapazität und Durchlässigkeit ein enger Zusammenhang, denn das gefundene Verhalten mußte ja nach der Permeabilitätstheorie der Narkose erwartet werden. Die *Gildemeistersche* Beobachtung wurde später mehrfach bestätigt. Zunächst erweiterte sie sein Schüler *Lasnitzki*<sup>4</sup> auf Äthylalkohol, Äthyläther und Äthylurethan. Die Befunde paßten ausgezeichnet zu der von *Winterstein*<sup>5</sup> scharf herausgearbeiteten Permeabilitätstheorie der Narkose. Auf Einzelheiten werden wir später noch eingehen. Schließlich kam *Hözowa*<sup>6</sup> mit der gleichen Methode zu einem entsprechenden Ergebnis, so daß der Satz als gesichert gelten könnte: Narkotica senken in einem mittleren Konzentrationsbereich die Kapazität reversibel und steigern sie in einem höheren irreversibel. Einige Jahre später fand *Schmerl*<sup>7</sup>, daß beim Äthylalkohol der reversiblen Kapazitätssenkung eine kurze Phase mit reversibler Steigerung

---

<sup>1</sup> Ein kurzer Bericht über den Inhalt dieser Arbeit wurde auf dem internationalen Physiologenkongreß Zürich 1938 erstattet. — <sup>2</sup> *Gildemeister, M.*: Pflügers Arch. **176**, 84 (1919). — <sup>3</sup> *Gildemeister, M.*: Ber. Physiol. **2**, 182 (1920). — <sup>4</sup> *Lasnitzki, A.*: Inaug.-Diss. Med. Fak. Berlin 1922. — <sup>5</sup> *Winterstein, H.*: Die Narkose. Berlin: Julius Springer 1926. — <sup>6</sup> *Hözowa, A.*: Jap. J. med. Sci., Trans., Biophysics **1**, 59 (1924). — <sup>7</sup> *Schmerl, H.*: Zit. nach *M. Gildemeister*, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 8/2, S. 688.

vorangeht. *Biskupski*<sup>1</sup> konnte die Beobachtung bestätigen. Er untersuchte die Froschhaut mit einem Wechselstrom von etwa 1000 per/sec. Der Effekt trat zwar nicht bei allen Präparaten auf, war aber in den positiven Fällen ganz sicher zu erkennen. So schien die Kapazität alle Phasen der Narkoticumwirkung widerzuspiegeln. Dem Exzitationsstadium konnte die reversible Kapazitätssteigerung, dem Toleranzstadium die reversible Kapazitätssenkung und dem Stadium der toxischen Wirkung die irreversible Kapazitätssteigerung entsprechen. Das Problem war wichtig genug, um nochmals einer Nachprüfung unterzogen zu werden.

### Methodik.

Die Versuche wurden im Sommer 1938 an Eskulenten durchgeführt. Die Bauchhaut der Tiere wurde sorgfältig abpräpariert und sofort auf ein Röhrchen von 18 mm innerem Durchmesser, mit der Außenseite nach außen, aufgebunden. Im Röhrchen befand sich *Ringer*-Lösung, in die ein rundes Silberblech parallel zur Haut eintauchte. Die dem Präparat zugekehrte Seite war sorgfältig platinert, die Rückseite und die Stromzuführung gut isoliert. Der Außenseite der Haut stand ein ebenso zubereitetes Silberblech gegenüber. Dieses System wurde in eine Lösung aus 4 Teilen Wasser und 1 Teil *Ringer* (dies wird ungefähr dem physiologischen Medium für die Außenfläche der Haut entsprechen) gesetzt. Danach wurde die ganze Anordnung 2 Stunden ruhig stehen gelassen, um den Eintritt stationärer Verhältnisse abzuwarten, da während dieser Zeit, wie wir in einer früheren Arbeit (*Gerstner*<sup>2</sup>) mitteilten, sich die Hauteigenschaften noch erheblich ändern. Dann wurde mit dem eigentlichen Versuch begonnen. Die elektrische Meßanordnung (Wechselstrombrücke) haben wir in der eben zitierten früheren Mitteilung eingehend beschrieben. Die Spannung am Präparat betrug 0,025 Volt, als Meßfrequenzen wurden Oktaven genommen und zwar 50, 100, 200, 400, 800, 1600 und 3200 per/sec. Die Temperaturen lagen zwischen 20 und 22° C.

Eine Meßreihe verlief in folgender Weise: Zunächst werden die Normalwerte (Widerstand und Serienkapazität) für alle Frequenzen bestimmt, mit verdünntem *Ringer* als Außenlösung. Danach wird dieser Lösung das zu untersuchende Narkoticum zugesetzt und 30 Min. gewartet. Nach dieser Zeit hat sich wieder ein stationärer Zustand eingestellt und die Messung mit allen Frequenzen kann durchgeführt werden. Jetzt wird der Außenlösung erneut Narkoticum zugesetzt und zwar soviel, daß seine Konzentration alle 30 Min. um einen bestimmten Betrag gesteigert wird, und jedesmal wird nach Erreichen des Gleichgewichtes (30 Min.) die Messung vorgenommen. So erhalten wir in 1/2stündigen Abständen den Frequenzgang der Meßgrößen unter dem Einfluß steigender Narkoticumkonzentrationen. Dabei war folgendes zu beachten: 1. Die Menge der Außenlösung mußte verhältnismäßig groß sein, damit die Verluste an Narkoticum, die sein Eindringen in die Haut und sein Übertreten in die Innenlösung bedingen, praktisch die Außenkonzentration nicht ändern. Wir nahmen deshalb 100 cem verdünnten *Ringer*, der ständig gerührt wurde. 2. Das Narkoticum durfte die Elektrodeneigenschaften nicht wesentlich ändern. *Lasnitzki* fand bereits, daß das nicht merklich der Fall ist, und wir kamen zu dem gleichen Ergebnis. Die Frage der Reversibilität konnten wir mit diesem Verfahren nicht untersuchen, da sonst die Versuchsdauer so groß geworden wäre,

<sup>1</sup> *Biskupski, F.*: Pflügers Arch. 240, 287 (1938). — <sup>2</sup> *Gerstner, H.*: Pflügers Arch. 242, 587 (1939).

daß nicht mehr mit einer genügenden Gleichmäßigkeit des Präparates zu rechnen war. In dieser Weise wurden die ersten Glieder der Alkoholreihe bis zum Amylalkohol geprüft.

### Ergebnis.

#### I. Der Einfluß steigender Alkoholkonzentrationen auf den Blind- und Wirkwiderstand und die Schlüsse, die daraus auf das Verhalten der Permeabilität zu ziehen sind.

In Abb. 1 ist die Kapazität für die gemessenen Frequenzen in Abhängigkeit von der angewandten Propylalkoholkonzentrationen

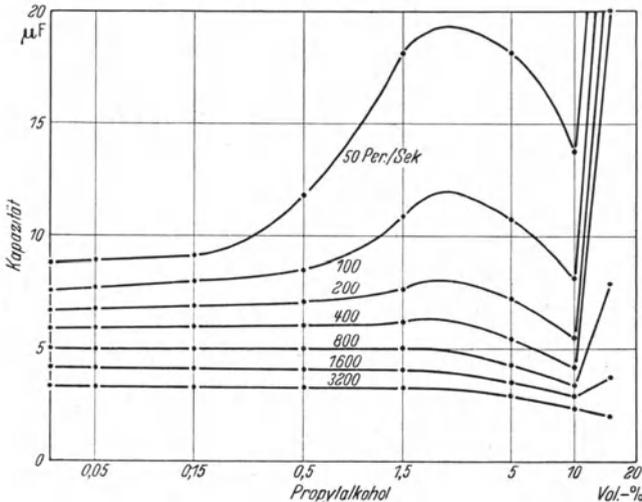


Abb. 1. Der Einfluß steigender Propylalkoholkonzentrationen auf die Kapazität der Froschhaut für 7 Meßfrequenzen.

dargestellt. Auf der Abszissenachse sind die Konzentrationen im logarithmischen Maßstabe in Volumenprozenten, auf der Ordinatenachse die Kapazitäten in Mikrofarad abgetragen. Betrachten wir zunächst die Verhältnisse bei 3200 per/sec (unterste Kurve). Hier finden wir bereits im Bereich kleiner Konzentrationen ein leichtes Absinken der Kapazität, das oberhalb 1,5 Vol.-% sehr deutlich wird und sich bis in den Bereich von 20 Vol.-% erstreckt. Die Kurven für die beiden nächst tieferen Frequenzen (1600 und 800 per/sec) laufen der beschriebenen bis zu der Konzentration von 10 Vol.-% praktisch parallel. Bei 20 Vol.-% zeigt sich hier dagegen eine ausgeprägte Kapazitätssteigerung. Das Verhalten in diesem Frequenzbereich entspricht also vollkommen dem von *Gildemeister*, *Lasnitzki* und *Hözowa* beschriebenen: Mittlere Konzentrationen senken, höhere vergrößern die Kapazität. Dies Ergebnis wird verständlich, wenn wir berücksichtigen, daß *Gildemeister* und *Lasnitzki* ihre Untersuchungen mit etwa 900 per/sec, *Hözowa* die seinen mit 1900 bis

2100 per/sec durchführten, d. h. mit Frequenzen, die in dem von uns bis jetzt betrachteten Bereich liegen. Wenden wir uns nun den Kurven für tiefere Frequenzen zu (obere Kurven), so zeigt sich eine zunächst überraschende Erscheinung. Hier kommt es nämlich im Bereich kleiner Alkoholkonzentrationen (0,15—1,5 Vol.-%) zu einer deutlichen Kapazitätssteigerung und zwar tritt der Effekt um so ausgeprägter auf, je tiefer die Meßfrequenz ist. Bei weiter steigender Konzentration zeigt sich dann der typische Abfall der Kapazität und schließlich eine erhebliche Vergrößerung. Der ganze Verlauf in diesem Frequenzbereich entspricht also dem von *Schmerl* und *Biskupski* beschriebenen. *Biskupski* untersuchte mit etwa 1000 per/sec. Er schreibt:

„Es ergab sich bei guten Fröschen (nicht im Spätwinter), daß geringe Alkoholkonzentrationen (Äthyl-) im Laufe der ersten Stunden häufig eine reversible Permeabilitätsvermehrung hervorriefen, während mittlere die Permeabilität reversibel verminderten und hohe sie irreversibel steigerten, wohl durch Zerstörung der Gewebsstruktur. Die reversible Durchlässigkeitssteigerung bei kleinen Alkoholdosen geht, wie am Muskelpräparat festgestellt wurde, parallel einer Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit, die übrigens weit hineinreicht bis in das Gebiet mittlerer Alkoholkonzentrationen.“

*Biskupski*'s Meßfrequenz liegt so hoch, daß wir nach der graphischen Darstellung in Abb. I noch keine deutliche Kapazitätssteigerung erwarten sollten, deshalb hat er wohl die Phase auch nicht regelmäßig finden können. Wahrscheinlich bestehen hier auch jahreszeitliche Differenzen, wie aus seiner Angabe, daß Winterfrösche den Effekt nicht zeigen, hervorgeht. Bei den von uns angewandten tiefen Frequenzen tritt die Erscheinung aber sehr klar hervor und läßt sich sehr leicht reproduzieren.

Ans dem bisherigen Ergebnis müssen wir nun eine Reihe wichtiger Folgerungen ziehen:

1. Der Satz: Narkotica senken in einem mittleren Konzentrationsbereich die Polarisationskapazität reversibel und steigern sie in einem höheren irreversibel, gilt nur für Frequenzen oberhalb etwa 800 per/sec streng. Wird mit tieferen Frequenzen gemessen, so findet sich im Bereich kleiner Konzentrationen stets noch eine Phase reversibler Kapazitätssteigerung.

2. Aus dem Verhalten der Kapazität darf nicht ohne weiteres auf die Permeabilität geschlossen werden, da sich unter gewissen Umständen die Kapazität für tiefe Frequenzen gegensinnig zu der für hohe verhält.

Es wirft sich nun die Frage auf, bei welcher Meßfrequenz die Kapazität tatsächlich einen Rückschluß auf die Permeabilität erlaubt, d. h. ob die Ionenvorgänge an den semipermeablen Zellgrenzflächen mehr für die Kapazität bei tiefer oder bei hoher Schwingungszahl entscheidend sind. *Biskupski* fand, wie oben zitiert, bei kleinen Alkoholkonzentrationen eine Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit des Muskelpräparates, d. h.

wir müssen wohl eine erhöhte Permeabilität seiner Grenzflächen annehmen. Eine solche läßt sich aber nur aus dem Verhalten der Kapazität für tiefe Frequenzen herauslesen. Wir werden später weiteres Material bringen, das ganz im gleichen Sinne spricht. Daraus wäre dann der Schluß zu ziehen, daß bei Permeabilitätsmessungen nach der Wechselstrommethode bis zu möglichst tiefen Frequenzen herab gegangen werden muß.

Die früheren Untersucher haben mit etwa 900—2000 per/sec gearbeitet. Betrachten wir Abb. 1, so sehen wir, daß die damit erhobenen Befunde durchaus ihren Wert behalten. Noch bis 1600 per/sec stimmt das Gebiet der deutlichen Kapazitätssenkung gut mit dem bei tiefen Schwingungszahlen überein, auch die Kapazitätssteigerung durch hohe Alkoholkonzentrationen tritt in Erscheinung, was aber von 3200 per/sec an nicht mehr der Fall ist (teilweise bis 10000 per/sec gemessen). Die Messungen bei tiefer Frequenz haben also die *Gildemeisterschen* Befunde nur noch erweitert, indem sie eine Phase der reversiblen Kapazitätssteigerung, die der reversiblen Kapazitätssenkung vorausgeht, deutlich erkennen lassen.

Um von der zahlenmäßigen Größe des beschriebenen Verhaltens ein Bild zu geben, sei in Tabelle 1 eine Meßreihe mitgeteilt. Es handelt sich um einen Versuch mit Butylalkohol. Die obere Hälfte der Tabelle enthält die gemessenen Kapazitäten in Mikrofarad, die untere die gemessenen

Tabelle 1. Der Einfluß steigender Butylalkoholkonzentrationen auf Kapazität und Wirkwiderstand für verschiedene Frequenzen.

Frequenz per/sec	Butylalkoholkonzentrationen in Volumenprozenten								
	0,0	0,05	0,15	0,5	1,0	1,5	2,5	5,0	10
<i>Kapazitäten in Mikrofarad.</i>									
3200	2,91	2,91	2,85	2,87	2,74	2,64	2,40	2,30	2,29
1600	3,46	3,48	3,46	3,50	3,46	3,36	3,04	2,84	3,31
800	4,08	4,10	4,12	4,26	4,20	3,99	3,56	3,31	5,34
400	4,88	4,97	5,12	5,39	5,41	5,06	4,37	3,92	11,00
200	6,01	6,30	6,84	7,80	7,86	7,16	6,01	5,10	30,00
100	8,00	8,66	10,70	14,20	14,80	2,50	9,36	7,47	—
50	11,70	14,20	19,00	26,00	26,00	20,00	14,70	11,70	—
<i>Wirkwiderstände in Ohm.</i>									
3200	82	81	82	82	83	84	89	92	94
1600	86	86	86	87	88	90	94	98	102
800	94	94	96	97	99	101	105	108	119
400	112	114	117	121	124	125	131	133	143
200	150	154	160	167	171	174	182	187	148
100	227	230	235	230	235	248	270	280	—
50	370	370	315	300	285	320	370	400	—

Wirkwiderstände in Ohm. In der ersten Spalte stehen die Frequenzen in Perioden pro Sekunde, in der nächsten die gefundenen Kapazitäten bzw. Wirkwiderstände, nachdem die am Kopf jeder Spalte angegebenen

Butylalkoholkonzentrationen 30 Min. auf die Froschhaut gewirkt haben. Betrachten wir zuerst die Kapazitäten. Bis 3200 per/sec führt der steigende Zusatz des Alkohols zu einer stetigen Abnahme. Der Anfangswert von  $2,91 \mu\text{F}$  wird durch 10% Butylalkohol bis auf  $2,29 \mu\text{F}$ , d. h. also um etwa 25% gesenkt. Bei 800 per/sec finden wir bereits ein anderes Verhalten. 0,05, 0,15 und 0,5 Vol.-% Butylalkohol führen zu einer leichten, aber sicheren Zunahme von 4,08 auf  $4,26 \mu\text{F}$ . Nach Durchlaufen des Maximums sinkt dann die Kapazität rasch ab, erreicht bei einer Konzentration von 5 Vol.-% ein Minimum von  $3,31 \mu\text{F}$ , um dann wieder bis zu  $5,34 \mu\text{F}$  anzusteigen. Es zeigt sich also ganz das von *Schmerl* und *Biskupski* beschriebene Verhalten. Je tiefer wir nun die Frequenz wählen, um so eindrucksvoller wird das Bild. Bei 50 per/sec steigt die Kapazität zunächst von 11,7 auf  $26,0 \mu\text{F}$ , also um mehr als 100%, während bei 800 per/sec dieser Prozeß eben zu erkennen war. Dann kommt es zu einer starken Kapazitätsenkung bis zum Ausgangswert herab, und schließlich führen 10 Vol.-% Butylalkohol zu einer so gewaltigen Steigerung, daß eine Messung mit unserer Anordnung (maximal  $40 \mu\text{F}$ ) nicht mehr möglich ist. Eine graphische Darstellung der Kapazitäten in Abhängigkeit von den Alkoholkonzentrationen würde also ein Bild ergeben, das der Abb. 1 weitgehend ähnelt.

Nach den oben zitierten Literaturangaben dürfen wir wohl annehmen, daß sich in unserem speziellen Fall das Gebiet der reversiblen Kapazitätsänderung bis zu einer Konzentration von 5 Vol.-% Butylalkohol erstreckt. 10 Vol.-% führen zu einer schweren Schädigung. Wir haben diesen Punkt nicht nachgeprüft, machten aber folgende Beobachtung, die im gleichen Sinne spricht. Bei Konzentrationen bis zu 5 Vol.-% kam es während der 30 Min. Einwirkungsdauer stets zur Ausbildung eines stationären Zustandes. Die Brücke ließ sich dann leicht abgleichen, und das Minimum hielt während einiger Minuten seine Lage praktisch fest, d. h. Kapazität und Wirkwiderstand waren konstant. Bei 10 Vol.-% dagegen gelingt es nicht, mit tieferen Frequenzen eine saubere Messung auszuführen. Das Minimum „läuft davon“. Es zeigt sich, daß besonders die Kapazität mit der Zeit stetig ansteigt. Die Änderung vollzieht sich so rasch, daß ein Abgleich unmöglich ist. Wir müssen also annehmen, daß diese hohen Konzentrationen zu einer völligen Zerstörung der semi-permeablen Schichten führt, ein Prozeß, der innerhalb 30 Min. noch nicht zum Abschluß gekommen ist.

Betrachten wir nun die untere Hälfte der Tabelle 1, die Wirkwiderstände. Dazu ist zunächst zu sagen, daß sie Bruttowerte darstellen. Aus methodischen Gründen konnte nämlich der eigentliche Elektrodenwiderstand nicht bestimmt werden, so daß eine Reduktion der Meßwerte um diesen Betrag leider unterbleiben mußte. Da nun der zugesetzte Alkohol auch die Leitfähigkeit des die Haut bespülenden Ringers ändert, werden diese Einflüsse die Meßwerte trüben. Diese Überlegung spielt

aber praktisch nur für hohe Frequenzen eine Rolle, da hier der Hautwiderstand gegenüber dem Elektrodenwiderstand nicht mehr als groß betrachtet werden darf, was bei tiefen der Fall ist, denn durch die Anordnung der Elektrodenbleche möglichst nahe an den Hautflächen betrug der Elektrodenwiderstand nur etwa 20—30 Ohm. Ein grober Überblick zeigt nun, daß der Wirkwiderstand im allgemeinen für alle Frequenzen mit steigender Alkoholkonzentration steigt. Eine deutliche Ausnahme macht nur die tiefste Schwingungszahl (50 per/sec). Der Widerstand steigt bei 3200 per/sec von 82 Ohm auf maximal 94 Ohm (10 Vol.-%), bei 100 per/sec von 227 Ohm auf maximal 280 Ohm (5 Vol.-%), d. h. die Änderung ist bei der tieferen Frequenz erheblich stärker. Daraus geht hervor, daß der Effekt durch die Haut selbst bedingt wird, denn eine Leitfähigkeitssenkung des Elektrolyten müßte als frequenzunabhängige additive Konstante beide Meßwerte um den gleichen Betrag ändern.

Um die Kapazität und den Widerstand gleichzeitig in ihrer Abhängigkeit von der angewandten Alkoholkonzentration zu erfassen, wollen wir sie im Blind-Wirkwiderstands-Vektordiagramm darstellen. Dazu werden die Kapazitäten zunächst in Blindwiderstände umgerechnet. Es ist: Blindwiderstand in Ohm =  $1/\omega C$ ; wobei  $C$  = Kapazität in Farad;  $\omega$  = Kreisfrequenz =  $2\pi N$ ;  $N$  = Frequenz in Perioden pro Sekunde. Für jede Frequenz erhalten wir nun ein zugeordnetes Wertepaar von Blind- und Wirkwiderständen, durch das im Diagramm ein Punkt bestimmt wird. Durch die Verbindung der Punkte aller Frequenzen entsteht eine Kurve. Führen wir dies Verfahren für alle untersuchten Alkoholkonzentrationen durch, so ergibt sich die Kurvenschar der Abb. 2. Auf der Abszissenachse ist der Blindwiderstand, auf der Ordinatenachse der Wirkwiderstand in Ohm abgetragen. Am oberen Endpunkt jeder Kurve ist die zugehörige Alkoholkonzentration in Volumenprozent angegeben. An der rechten Grenze der Kurvenschar stehen die Frequenzen in Perioden pro Sekunde. Betrachten wir zunächst die Normalkurve des Präparates, die in der reinen Elektrolytlösung ohne Alkoholzusatz gemessen wurde (Kurve am weitesten rechts). Sie zeigt nicht den streng geradlinigen Verlauf, wie er von *Gildemeister* beschrieben wurde, sondern eine deutliche Krümmung nach der Wirkwiderstandsachse zu. Diese Abweichung wird verhältnismäßig häufig beobachtet. Da sie in unserem Zusammenhang belanglos ist, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden. Die Kurve für 0,05 Vol.-% unterscheidet sich von der beschriebenen dadurch, daß die Krümmung deutlich stärker ist. Mit steigender Alkoholkonzentration nimmt nun dieser Vorgang zunächst zu. Die Linien für 0,15, 0,5 und 1,0 Vol.-% gruppieren sich immer weiter nach links von der Normalkurve. Wir können also sagen: Unter dem Einfluß von kleinen Butylalkoholkonzentrationen (0,05—1,0 Vol.-%) dreht sich die Blind-Wirkwiderstandslinie mit steigender Konzentration immer mehr der Wirk-

widerstandsachse zu. Der Drehpunkt liegt im Bereich hoher Frequenzen (oberhalb 3200 per/sec). Erhöht man jetzt die Konzentration weiter, so wird dieser Prozeß rückläufig. Die Linie dreht sich mit steigender Konzentration nach der Blindwiderstandsachse. Wegen der besseren Übersichtlichkeit haben wir die Kurven für 1,5, 2,5 und 5 Vol.-% gestrichelt

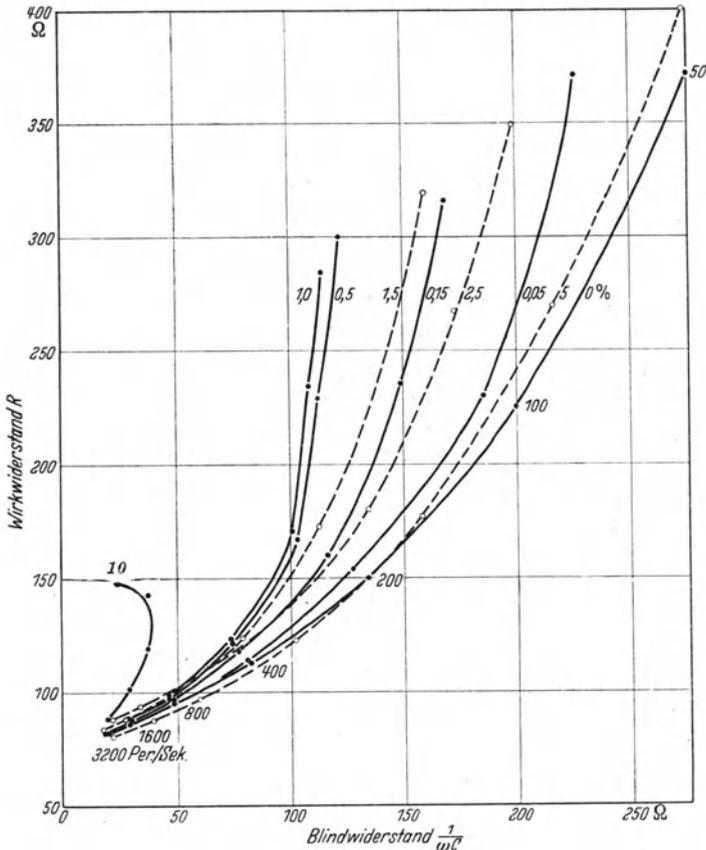


Abb. 2. Der Einfluß steigender Butylalkoholkonzentrationen auf das Blind-Wirkwiderstands-Vektordiagramm der Froschhaut, bei 9 Konzentrationen aufgenommen.

gezeichnet. Man sieht, daß beinahe die Ausgangslage wieder erreicht wird. Nach Überschreiten von 5 Vol.-% tritt ein kritischer Punkt auf. Das Präparat wird instabil, „das Minimum läuft davon“. Die Kurve für 10 Vol.-% hat beinahe einen halbkreisförmigen Verlauf mit kleinem Durchmesser und liegt nahe an der Wirkwiderstandsachse. So treten also bei dieser Art der Darstellung die drei Phasen der Narkoticumwirkung recht eindrucksvoll in Erscheinung. Der reversiblen Kapazitätssteigerung bei tiefer Frequenz entspricht die Drehung der Blind-Wirk-

widerstandslinie im Ohmschen Sinne, der reversiblen Kapazitätssenkung die Drehung im kapazitiven Sinne und der irreversiblen Kapazitätssteigerung das Zusammenrollen der Linie an der Ohmschen Achse.

Wie müssen wir nun das beschriebene Verhalten zunächst rein physikalisch deuten? Dazu denken wir uns den obersten Meßpunkt (50 per/sec) der Kurve am weitesten rechts (Normalkurve) mit dem Nullpunkt des Koordinatensystems durch eine Gerade verbunden. Die Länge dieser Geraden stellt den Scheinwiderstand (Impedanz) unseres Präparates für 50 per/sec in Ohm dar, da sie die Resultierende der entsprechenden Blind- und Wirkwiderstandsvektoren ist. Ihr Winkel mit der Abszissenachse ( $\delta$ ) ist der Verlustwinkel des komplexen Systems, der Winkel mit der Ordinatenachse ( $90^\circ - \delta = \varphi$ ) ist der Phasenwinkel, der angibt, um wieviel Grad der Strom gegen die Spannung verschoben ist. Lassen wir jetzt die gedachte Gerade eine Drehung um den Nullpunkt des Koordinatensystems nach der Ordinatenachse zu ausführen, so wird der Phasenwinkel immer kleiner, der Verlustwinkel größer, d. h. das komplexe System nähert sich in seinem Verhalten immer mehr einem rein Ohmschen Widerstand. Erfolgt die Drehung im anderen Sinne, so wächst der Phasenwinkel und der Verlustwinkel wird kleiner. Erreicht die Gerade im Extremfall die Abszissenachse, so wird  $\varphi = 90^\circ$ ,  $\delta = 0^\circ$ ,  $R = 0$ , d. h. wir haben einen idealen Kondensator vor uns. Betrachten wir wieder unsere Normalkurve, so können wir jetzt sagen, daß die Froshhaut etwa in der Mitte zwischen den beiden Extremfällen, rein Ohmscher Widerstand — idealer Kondensator liegt. Ihr Verlustwinkel hat die gleiche Größenordnung wie ihr Phasenwinkel. Wenn nun kleine Alkoholkonzentrationen die Blind-Wirkwiderstandslinie nach links drehen, so heißt das, daß sie die Haut in ihren elektrischen Eigenschaften besonders gegenüber niederfrequenten Wechselströmen einem Ohmschen Widerstand annähern. Wenn mittlere Konzentrationen sie nach rechts drehen, so bedeutet das eine Zunahme der Kondensatoreigenschaft. Hohe Konzentrationen vernichten schließlich die Kondensatoreigenschaft gegenüber niederfrequenten Wechselströmen fast völlig, so daß eine saubere Messung überhaupt nicht mehr möglich ist. Welche Schlüsse müssen wir nun daraus auf die Permeabilität ziehen. *Gildemeister* hat bewiesen, daß die Kondensatoreigenschaft der Haut durch Stauungsvorgänge der Ionen an den semipermeablen Zellgrenzflächen bedingt wird. Je mehr die Semipermeabilität für Anionen und Kationen ausgeprägt ist, um so mehr müssen die kapazitiven Erscheinungen hervortreten, je mehr die Semipermeabilität verloren geht, um so mehr muß sich die Haut in ihrem elektrischen Verhalten einem Ohmschen Widerstand annähern. Wir können dann sagen: Kleine Alkoholkonzentrationen schwächen die Semipermeabilität der Zellgrenzflächen und führen dadurch zu einer Durchlässigkeitssteigerung, mittlere verstärken sie wieder und bedingen dadurch eine Abdichtung. Große heben die Semipermeabilität praktisch

ganz auf und führen dadurch zu einer starken Durchlässigkeitssteigerung. So führt diese Darstellung also zu dem gleichen Schluß, den wir aus dem Verhalten der Kapazitäten gezogen hatten, nur ist er in diesem Fall viel zwingender, da ja dabei die Wirkwiderstände mit berücksichtigt wurden, die aus physikalischen Gründen nicht ohne weiteres vernachlässigt werden dürfen. Wir wollen an dieser Stelle nicht näher auf diesen Punkt eingehen.

Wir haben bisher an zwei typischen Meßreihen gezeigt, wie steigende Alkoholkonzentrationen die elektrischen Meßgrößen beeinflussen und welche Schlüsse daraus auf das Verhalten der Zellgrenzflächen, insbesondere auf ihre Ionenpermeabilität, mit großer Wahrscheinlichkeit gezogen werden dürfen. Wir wollen jetzt eine kurze Zusammenfassung aller Versuche geben. Dabei zeigt sich, daß das beschriebene typische Verhalten nur bei den drei höheren untersuchten Gliedern der Alkoholreihe zu finden war (Propyl-, Butyl-, Amylalkohol). Hier waren die drei Phasen der Narkoticumwirkung — Linksdrehung, Rechtsdrehung und kritischer Zusammenbruch der Blind-Wirkwiderstandslinie — stets sehr deutlich erkennbar. Nur der Grad der Rechtsdrehung war unterschiedlich. Häufig erfolgte die Drehung bis zur Ausgangslage zurück (vgl. Abb. 2), oder sogar darüber hinaus, manchmal aber nur ein kurzes Stück im kapazitiven Sinne. Dies Verhalten wird verständlich, wenn wir folgendes bedenken: Die Rechtsdrehung (Membranabdichtung) erfolgt nur in einem verhältnismäßig schmalen Gebiet des untersuchten Konzentrationsbereiches. Da wir aus methodischen Gründen nur in relativ großen Sprüngen untersuchen können, erfassen wir die Rechtsdrehung meist nur mit zwei Konzentrationen, d. h. es wäre ein reiner Zufall, wenn wir gerade die Verhältnisse bei maximaler Rechtsdrehung erhalten würden. Deshalb dürfen aus dem Grad der Drehung keinerlei quantitative Schlüsse gezogen werden. Bei Methyl- und Äthylalkohol fanden wir nur eine Linksdrehung, die Phase der Rechtsdrehung fehlte. Unser Versuchsmaterial ist aber für diese beide Substanzen so gering, daß wir kein endgültiges Urteil fällen können.

Als Beispiel für das Gesagte bringen wir in Abb. 3 das Blind-Wirkwiderstands-Vektordiagramm eines Methylalkoholversuches. Die Anordnung entspricht vollkommen Abb. 2. Die Kurve am weitesten rechts (Normalkurve ohne Alkohol) zeigt diesmal den typischen geradlinigen Verlauf, wie er von *Gildemeister* beschrieben wurde. Im Bereich hoher Frequenzen ergibt sich eine kleine systematische Abweichung. Mit steigender Alkoholkonzentration dreht sich nun die Kurve stetig der Ohmschen Achse zu. Man erkennt zwar, daß die Drehung mit steigender Konzentration immer langsamer wird, niemals ändert sie aber ihren Sinn. Wir müssen daraus schließen, daß die untersuchten Konzentrationen eine zunehmende Durchlässigkeitssteigerung der Haut bedingen. Es ist allerdings denkbar, daß wir bei den großen Intervallen das Gebiet

der Permeabilitätssenkung übersprungen haben. In Tabelle 2 sind die zugehörigen Meßgrößen angegeben. Ihr Aufbau entspricht vollkommen dem der Tabelle 1. Besonderes Interesse verdienen wieder die Kapazitäten. Ihr Verhalten läßt sich einfach beschreiben. Bei den hohen Frequenzen (3200—800 per/sec) nehmen sie mit steigender Konzentration stetig ab, bei den tiefen (200—50 per/sec) stetig zu. Nur bei

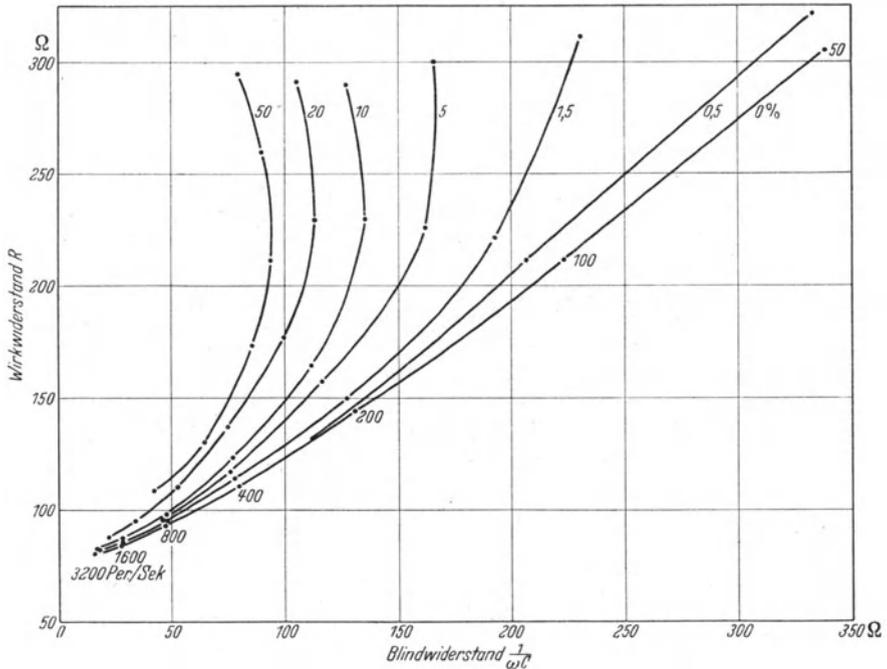


Abb. 3. Der Einfluß steigender Methylalkoholkonzentrationen auf das Blind-Wirkwiderstands-Vektordiagramm der Froschhaut, bei 7 Konzentrationen aufgenommen.

400 per/sec kommt es nach einer anfänglichen Steigerung bei der höchsten Konzentration zu einer Senkung. Würden wir also die Kapazität bei den höheren Frequenzen als Maß für die Permeabilität nehmen, so müßten wir auf eine Durchlässigkeitsverminderung schließen, d. h. wir kämen in Widerspruch zu der Deutung, die wir dem Vektordiagramm unterlegt hatten. Die Entscheidung läßt sich aber leicht zu gunsten des Diagramms fällen, denn die durchlässigkeitssteigernde Wirkung dieser hohen Alkoholdosen ist ohne weiteres direkt nachzuweisen (vgl. den nächsten Abschnitt).

Das gegensinnige Verhalten der Kapazität bei tiefen und hohen Frequenzen, wie es gerade in dieser Methylalkoholmeßreihe klar hervortritt, läßt vermuten, daß hier zwei verschiedene Vorgänge zugrunde

Tabelle 2. Der Einfluß steigender Methylalkoholkonzentrationen auf Kapazität und Wirkwiderstand für verschiedene Frequenzen.

Frequenz per/sec	Methylalkoholkonzentrationen in Volumenprozenten						
	0,0	0,5	1,5	5,0	10	20	50
<i>Kapazitäten in Mikrofarad.</i>							
3200	3,24	3,19	3,16	3,03	2,77	2,18	1,17
1600	3,67	3,62	3,59	3,55	3,44	2,90	1,53
800	4,26	4,22	4,22	4,23	4,17	3,75	2,30
400	5,01	5,04	5,12	5,27	5,29	5,31	4,22
200	6,11	6,14	6,27	6,85	7,16	8,00	8,80
100	7,14	7,70	8,21	9,75	11,70	14,00	20,00
50	9,36	9,50	13,70	19,00	25,00	25,00	40,00
<i>Wirkwiderstände in Ohm.</i>							
3200	80	79	80	80	81	86	109
1600	84	83	84	85	87	95	130
800	92	92	94	94	97	109	165
400	109	109	113	116	120	136	212
200	142	142	158	156	163	177	260
100	200	210	220	225	230	230	295
50	320	320	310	300	290	270	320

liegen. Nun ist *Gildemeister*<sup>1</sup> durch ganz andere Verfahren zu dem Ergebnis gekommen, daß die kapazitiven Eigenschaften der Haut mindestens durch zwei verschiedene Prozesse bedingt werden:

1. Durch Stauungsvorgänge der Ionen an den semipermeablen Flächen mit Rückdiffusion (Diffusionskapazität). Diese Erscheinung muß sich nach der Theorie für metallische Elektroden (*Krüger*<sup>2</sup>) besonders stark bei tiefer Frequenz bemerkbar machen.

2. Durch Umladen von elektrischen Doppelschichten, was besonders bei hohen Frequenzen bestimmend sein muß (Doppelschichtenkapazität).

Unsere Meßergebnisse lassen sich auf dieser Basis verstehen, wenn wir annehmen, daß beide Arten der Kapazität durch den Alkoholzusatz verschieden beeinflußt werden. Auf diese theoretischen Betrachtungen soll aber erst in einer späteren Arbeit näher eingegangen werden.

Auf eine interessante Beobachtung wollen wir noch kurz eingehen. Bei unserer Methodik konnten wir den Grad der Linksdrehung (Permeabilitätssteigerung) meist sehr genau erfassen, da gewöhnlich 4 Konzentrationen hineinfielen. Vergleichen wir nun den Effekt bei den einzelnen Alkoholen, so ergibt sich folgendes (vgl. Abb. 2 und 3): Als maximale Drehung fanden wir beim Methylalkohol 34°, beim Äthylalkohol 30°, beim Propylalkohol 24°, beim Butylalkohol 16° und beim Amylalkohol 11°. Wenn unsere Deutung richtig ist, daß diese Drehung eine Permeabilitäts- und damit wohl auch eine Erregbarkeitssteigerung bedeutet, so müssen wir folgern, daß die erregbarkeitssteigernde Wirkung der Alkohole beim

<sup>1</sup> *Gildemeister, M.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. 8/2, S. 690f. — <sup>2</sup> *Krüger, F.*: Z. physik. Chem. 45, 1 (1903).

Aufsteigen in der homologen Reihe abnimmt. Entsprechende Beobachtungen liegen nun in der Literatur tatsächlich vor. Nach *Winterstein*<sup>1</sup> fanden *Efron* und *von Breyer* am motorischen Froschnerven, daß das anfängliche Erregungsstadium mit der Länge der C-Kette ab- und die lähmende Wirkung zunimmt. Auch am Muskelsystem wurde das gleiche Verhalten gefunden. Die erregende Wirkung kleiner Konzentrationen nimmt mit dem Aufsteigen in der homologen Reihe ab (zitiert nach *Winterstein* S. 268f.: *Blumenthal* für den Froschmuskel, *Dold* für das Froschherz, *Kuno* für den Darm).

Als Grenzen für die beschriebenen Konzentrationsbereiche fanden wir folgende Werte: Eine reversible Permeabilitätssteigerung wurde gefunden zwischen 0,15—1,5 Vol.-% Propylalkohol, zwischen 0,05 bis 1,0 Vol.-% Butylalkohol, zwischen 0,01—0,15 Vol.-% Amylalkohol; eine (reversible) Permeabilitätssenkung zwischen 1,5—10 Vol.-% Propylalkohol, zwischen 1,0—5 Vol.-% Butylalkohol und zwischen 0,15 und 1,5 Vol.-% Amylalkohol. Der kritische Zusammenbruch der Membran mit irreversibler Kapazitätssteigerung trat auf: Bei Propylalkohol zwischen 10 und 20 Vol.-%, bei Butylalkohol zwischen 5 und 10 Vol.-% und bei Amylalkohol zwischen 1,5 und 2,5 Vol.-%. Berücksichtigt man, daß die Grenzen wegen der großen Konzentrationssprünge nur sehr ungenau bestimmt werden konnten, so ergibt sich eine gute Gültigkeit der *Traubeschens* Regel.

## II. Der direkte Nachweis der Permeabilitätsänderung durch steigende Propylalkoholkonzentrationen.

Im vorigen Abschnitt haben wir gezeigt, daß steigende Alkoholkonzentrationen zu einer Drehung der Blind-Wirkwiderstandslinie im Vektordiagramm führen. Aus dem Drehungssinn haben wir auf Grund physikalischer Überlegungen Rückschlüsse auf die Ionendurchlässigkeit der Haut gezogen. Leider gibt es noch keine befriedigende Theorie der kapazitiven Erscheinungen des lebenden Gewebes, die eine mathematische Behandlung des Problems ermöglicht. Deshalb haftet unseren Schlüssen eine gewisse Unsicherheit an. Wir versuchten nun durch direkte Messung der Elektrolytpermeabilität, den Einfluß steigender Propylalkoholkonzentrationen auf die Froschhaut zu erfassen. In dieser Richtung liegen bereits Untersuchungen von *Wertheimer*<sup>2</sup> vor. Er prüfte die Durchlässigkeit für Cl-Ionen unter der Einwirkung von Äthylalkohol. Dabei fand er eine deutliche Änderung der Permeabilität für Wasser, aber nicht für Elektrolyte. Nun versprechen chemisch-analytische Methoden für unseren Zweck von vornherein wenig Erfolg, da die Durchlässigkeit der zu untersuchenden Membran zu gering ist. Deshalb wandten wir folgendes Verfahren an:

<sup>1</sup> *Winterstein, H.*: Die Narkose. Berlin: Julius Springer 1926.

<sup>2</sup> *Wertheimer, E.*: Pflügers Arch. 200, 82 (1923).

Ein Plexiglasrohr von 12 mm innerem Durchmesser und 50 mm Länge enthielt zwei großmaschige Platinnetze, die sich als Elektroden in 1 cm Entfernung gegenüberstanden. Auf das eine Rohrende wurde die Haut mit der Außenseite nach außen aufgebunden und das Rohr mit 2,2 ccm eines Gemisches aus 9 Teilen isotonischer Rohrzuckerlösung und 1 Teil Ringer gefüllt. Die *Ringer*-Lösung wurde zugesetzt, um den Anfangswiderstand der Innenlösung nicht zu hoch werden zu lassen, da sonst die Stabilität der Brücke und damit die Meßgenauigkeit erheblich absinkt; außerdem dürfte eine völlig elektrolytfreie Lösung für die Innenseite der Froschhaut nicht ganz indifferent sein. Die Außenfläche der Haut wurde aus einem großen Vorratsgefäß ständig mit  $\frac{1}{5}$  Ringer (4 Teile Wasser + 1 Teil Ringer s. oben) von konstanter Temperatur gespült. Zwischen dem Gefäß und dem Präparat war ein Dreiwegehahn eingeschaltet. Durch sein Umlegen wurde an Stelle der Ringerflasche ein Behälter mit  $\frac{1}{5}$  Ringer-Lösung, der eine bestimmte Konzentration Propylalkohol zugesetzt worden war, von gleicher Temperatur verbunden. So konnte also die Außenfläche leicht mit reinem  $\frac{1}{5}$  Ringer, oder mit  $\frac{1}{5}$  Ringer + Propylalkohol gespült werden. Die Rohrzucker-Innenlösung blieb dabei unverändert und wurde durch einen Motor kräftig gerührt. Auf diese Weise waren die Elektrolytkonzentrationen zu beiden Seiten der Membran gut definiert. Auf genügende Temperaturkonstanz wurde geachtet. Schließlich schalteten wir die Anordnung in eine Meßbrücke ein und bestimmten den Widerstand der Innenlösung in Abständen von 2 Min. Die Meßfrequenz betrug 1000 per/sec, die Brückenspannung 0,3 Volt.

Die aus der Froschhaut in die Innenlösung übertretenden Ionen erhöhen deren Leitfähigkeit. Da in unserem Bereich der Zusammenhang zwischen Elektrolytkonzentration und Leitfähigkeit praktisch ein linearer ist, gibt uns die Zunahme der reziproken Widerstände zweier Messungen direkt ein Maß für die Menge der übergetretenen Ionen. Weitere Einzelheiten über das Verfahren haben wir in unserer vorn zitierten Arbeit angegeben.

Eine Meßreihe verlief nun folgendermaßen: Die Haut wird auf das Röhrchen gebunden, die Rohrzuckerlösung eingefüllt und die Rührvorrichtung in Betrieb gesetzt. Die Außenfläche wird zunächst mit reinem  $\frac{1}{5}$  Ringer gespült und das Präparat in die Brücke eingeschaltet. So bleibt die Anordnung 1—2 Stunden stehen, um den Eintritt stationärer Verhältnisse abzuwarten. Dann beginnt die eigentliche Messung. Alle 2 Min. wird der Widerstand der Innenlösung bestimmt. Zeigte sich innerhalb von 30 Min. (16 Meßwerte) eine befriedigende Konstanz der Leitfähigkeitszunahme, so wurde der Dreiwegehahn auf den Behälter mit  $\frac{1}{5}$  Ringer-Lösung + Propylalkohol umgeschaltet und wieder über  $\frac{1}{2}$  Stunde (16 Werte) gemessen. Danach wurde die Haut nochmals mit reinem  $\frac{1}{5}$  Ringer gespült und ebenfalls während 30 Min. der Widerstand bestimmt. So erhielten wir also 3mal 16 Meßwerte für  $\frac{1}{5}$  Ringer,  $\frac{1}{5}$  Ringer + Alkohol,  $\frac{1}{5}$  Ringer. Aus einem Vergleich der drei Gruppen konnte gesehen werden, welchen Einfluß der Zusatz des Narkoticums ausübt, und inwieweit diese Änderungen in reiner  $\frac{1}{5}$  Ringer-Lösung reversibel sind.

In dieser Weise untersuchten wir folgende Propylalkoholkonzentrationen: 1,25, 2,5, 5,0, 10 und 20 Vol.-%. Jede Konzentration wurde an fünf verschiedenen Präparaten geprüft. Das Ergebnis war so übereinstimmend, daß diese Versuchszahlen als ausreichend betrachtet werden konnten. Die Tabelle 3 zeigt nun die Meßwerte, die an zwei Präparaten bestimmt wurden. In Spalte 1 stehen die gefundenen Widerstände in Ohm, in Spalte 2 die daraus berechneten Leitfähigkeiten (reziproke Widerstände) in reziproken Ohm, wegen der besseren Übersichtlichkeit mit  $10^3$  multipliziert. In Spalte 3 stehen schließlich die pro

Tabelle 3. Der Einfluß steigender Propylalkoholkonzentrationen auf die Elektrolytdurchlässigkeit. *Rana esculenta*. Bauchhaut. Temperatur 20° C. Membranfläche 1,13 qcm.

Widerstand R Ohm	Leitfähigkeit $1/R \cdot 10^3$ 1/Ohm	Übergetretene Elektrolyt- menge in NaCl $\Delta 1/R \cdot 3 \cdot 10^6$ $\gamma$	Widerstand R Ohm	Leitfähigkeit $1/R \cdot 10^3$ 1/Ohm	Übergetretene Elektrolyt- menge in NaCl $\Delta 1/R \cdot 3 \cdot 10^6$ $\gamma$
I. $\frac{1}{5}$ Ringer.			5. $\frac{1}{5}$ Ringer.		
1283,0	0,77942	—	1224,7	0,81652	—
1282,0	0,78003	1,8	1224,1	0,81692	1,2
1281,0	0,78064	1,8	1223,2	0,81752	1,8
1280,0	0,78125	1,8	1222,6	0,81792	1,2
1279,0	0,78186	1,8	1221,8	0,81846	1,6
1278,0	0,78248	1,9	1221,0	0,81900	1,6
1276,5	0,78340	2,8	1220,4	0,81940	1,2
1275,0	0,78432	2,8	1219,7	0,81988	1,4
1274,0	0,78493	1,8	1219,0	0,82035	1,4
1273,0	0,78554	1,8	1218,4	0,82075	1,2
1272,0	0,78616	1,9	1217,7	0,82122	1,4
Summe (20 Min.)		20,2	Summe (20 Min.)		14,0
2. $\frac{1}{5}$ Ringer + 1,25 Vol.-% Alkohol			a) $\frac{1}{5}$ Ringer.		
1269,3	0,78784	—	1358,9	0,73588	—
1268,3	0,78846	1,9	1357,0	0,73692	2,8
1267,3	0,78908	1,9	1355,3	0,73783	2,7
1266,0	0,78990	2,5	1353,6	0,73877	2,8
1264,7	0,79070	2,4	1352,0	0,73963	2,6
1263,2	0,79164	2,8	1350,2	0,74065	3,1
1262,0	0,79240	2,9	1348,5	0,74157	2,8
1260,7	0,79320	2,4	1346,7	0,74256	3,0
1259,5	0,79396	2,3	1345,0	0,74350	2,8
1258,2	0,79478	2,5	1343,4	0,74437	2,6
1257,0	0,79554	2,3	1341,8	0,74527	2,7
Summe (20 Min.)		23,9	Summe (20 Min.)		27,9
3. $\frac{1}{5}$ -Ringer.			b) $\frac{1}{5}$ Ringer + 20 Vol.-% Alkohol.		
1252,5	0,79840	—	1336,2	0,74840	—
1251,0	0,79936	2,9	1331,4	0,75108	8,0
1250,0	0,80000	1,9	1325,8	0,75426	9,5
1249,0	0,80064	1,9	1319,5	0,75787	10,8
1247,5	0,80158	2,8	1314,1	0,76098	9,3
1246,0	0,80256	2,9	1308,2	0,76440	10,3
1245,0	0,80322	2,0	1302,7	0,76765	9,8
1244,0	0,80386	1,9	1296,5	0,77130	11,0
1243,0	0,80450	1,9	1290,5	0,77488	10,7
1242,0	0,80516	2,0	1283,6	0,77906	12,5
1241,0	0,80580	1,9	1276,7	0,78327	12,6
Summe (20 Min.)		22,1	Summe (20 Min.)		104,5
4. $\frac{1}{5}$ -Ringer + 2,5 Vol.-% Alkohol			c) $\frac{1}{5}$ Ringer.		
1227,9	0,81440	—	1135,2	0,88088	—
1227,8	0,81446	0,2	1127,8	0,88668	17,4
1227,7	0,81454	0,2	1120,3	0,89260	17,8
1227,6	0,81460	0,2	1113,5	0,89805	16,4
1227,3	0,81480	0,6	1108,5	0,90212	14,1
1227,1	0,81493	0,4	1103,2	0,90644	13,0
1226,9	0,81506	0,4	1097,7	0,91100	13,7
1226,6	0,81527	0,6	1091,9	0,91584	14,5
1226,3	0,81546	0,6	1086,5	0,92038	13,6
1225,8	0,81580	1,0	1080,6	0,92540	15,1
1225,2	0,81618	1,1	1074,8	0,93040	15,0
Summe (20 Min.)		5,3	Summe (20 Min.)		150,6

2 Min. in die Innenlösung übergetretenen Elektrolytmengen in Gamma NaCl, wobei  $1 \gamma = 10^{-6} \text{ g}$ . Die Natrium- und Chlorionen werden wohl im wesentlichen die Leitfähigkeitszunahme bestimmen. Die Werte in Spalte 3 wurden aus denen der Spalte 2 in folgender Weise berechnet: Es wird die Differenz zwischen je zwei aufeinanderfolgenden Zahlen, d. h. also die Leitfähigkeitszunahme in 2 Min. gesucht und die gefundene Größe mit  $3 \cdot 10^3$  multipliziert. Der erhaltene Wert stellt die in 2 Min. übergetretene NaCl-Menge in Gamma dar, die in Spalte 3 aufgenommen wurde. Die Berechnung des Faktors  $3 \cdot 10^3$  haben wir in unserer oben erwähnten Arbeit (S. 596) angegeben, sie soll hier nicht wiederholt werden. Die ersten 3—5 Meßwerte nach dem Umschalten der Bespülungseinrichtung von reiner  $\frac{1}{5}$ -Ringer-Lösung auf  $\frac{1}{5}$ -Ringer + Alkohol oder umgekehrt, fielen gewöhnlich etwas aus dem Rahmen der späteren. Diese Abweichung ließ keine Gesetzmäßigkeit erkennen, sie beruht wohl auf kleinen Temperaturdifferenzen der Flüssigkeiten, die sich erst ausgleichen müssen. Aus diesem Grund, und um außerdem die Tabelle nicht unnötig groß werden zu lassen, haben wir stets nur die letzten 11 Meßwerte darin aufgenommen.

Die Tabelle enthält 8 Gruppen (je 11 Bestimmungen), von denen die erste bis fünfte an demselben Präparat, die Gruppen a, b und c an einem zweiten gemessen wurden. Gehen wir nun zur Besprechung des Ergebnisses über. Die Gruppe 1 enthält zunächst die Normalwerte des ersten Präparates bei Bespülung mit  $\frac{1}{5}$ -Ringer-Lösung. In 2 Min. treten ungefähr  $2 \gamma$  Kochsalz in die Innenlösung über. Die einzelnen Werte zeigen eine gute Konstanz, wie sie für den stationären Zustand bei sorgfältigen Versuchsbedingungen (Temperatur!) charakteristisch ist. In der gesamten dargestellten Meßzeit von 20 Min. sind  $20,2 \gamma$  übergetreten. Jetzt wurde auf  $\frac{1}{5}$ -Ringer + 1,25 Vol.-% Propylalkohol umgeschaltet und nach 10 Min. die Werte der Gruppe 2 gefunden. Man erkennt, daß die einzelnen NaCl-Mengen etwas größer geworden sind, in den dargestellten 20 Min. traten diesmal  $23,9 \gamma$  über, d. h. es ergibt sich eine Steigerung von etwa 15%. Der Zusatz des Alkohols hat bei dieser Konzentration zu einer leichten Durchlässigkeitssteigerung geführt, und ein Vergleich mit Abb. 1 zeigt, daß wir uns tatsächlich im Gebiet der Kapazitätserhöhung für tiefe Frequenzen (und im Gebiet der Linksdrehung im Vektordiagramm, das in dieser Arbeit für Propylalkohol nicht mit abgebildet wurde) befinden. Daß diese Permeabilitätserhöhung reell ist, zeigt das übereinstimmende Ergebnis der vier weiteren Messungen bei dieser Konzentration und das Verhalten der Gruppe 3. Hier wurde wieder mit reinem  $\frac{1}{5}$ -Ringer gespült. Die übergetretenen Elektrolytmengen sind wieder kleiner geworden, aber die Summe über 20 Min. liegt doch noch höher als der Normalwert, der Vorgang ist anscheinend in  $\frac{1}{2}$  Stunde noch nicht völlig reversibel. Jetzt wurde auf  $\frac{1}{5}$ -Ringer + 2,5 Vol.-% Propylalkohol umgeschaltet und die Werte der Gruppe 4

bestimmt. Hier zeigt sich nun eine deutliche Durchlässigkeitsverminderung. In den 20 dargestellten Minuten sind nur  $5,3 \gamma$  übergetreten, also nur etwa  $\frac{1}{4}$  des Normalwertes. Die 2 Min.-Werte lassen einen gewissen Gang erkennen. Man gewinnt den Eindruck, als nehme die permeabilitätssenkende Wirkung des Alkohols mit fortschreitender Zeit wieder etwas ab. Ein ähnliches Ergebnis lieferten die anderen Versuche mit dieser Konzentration. Auch 5 Vol.-% führten noch zu einer deutlichen Senkung der Elektrolytdurchlässigkeit. Ein Vergleich mit Abb. 1 zeigt, daß wir uns jetzt im Gebiet der Kapazitätssenkung (und der Rechtsdrehung im Vektordiagramm) befinden. Die Gruppe 5 läßt schließlich erkennen, daß der Prozeß gut, wenn in 30 Min. auch nicht völlig, reversibel ist. So gelingt es also tatsächlich, die Permeabilitätsänderungen durch kleine und mittlere Alkoholkonzentrationen, auf die wir aus dem Verhalten der Kapazität und des Blind-Wirkwiderstandsdiagramms geschlossen haben, direkt nachzuweisen und die gute Reversibilität der Änderungen in diesem Bereich zu zeigen. Am zweiten Präparat (Gruppe a, b und c) soll der Einfluß hoher Konzentrationen demonstriert werden. Gruppe a zeigt wieder die Normalwerte. Sie liegen hier etwas höher als im ersten Versuch, was nicht überrascht, denn die individuellen Schwankungen der Hautdurchlässigkeit sind ziemlich groß. Nun wurde mit  $\frac{1}{5}$  Ringer + 20 Vol.-% Propylalkohol gespült. Das Ergebnis ist (Gruppe b) eine ausgeprägte Durchlässigkeitssteigerung. Traten unter normalen Bedingungen in 20 Min.  $27,9 \gamma$  NaCl über, so sind es jetzt  $104,5 \gamma$ , also fast das Vierfache. Vergleichen wir wieder mit Abb. 1, so sehen wir, daß wir uns im Bereich der irreversiblen Kapazitätssteigerung befinden, im Vektordiagramm macht sich diese Phase im Zusammenrollen der Blind-Wirkwiderstandslinie an der Ohmschen Achse bemerkbar. Es liegt also diesen eindrucksvollen Erscheinungen tatsächlich eine erhebliche Permeabilitätssteigerung zugrunde. Daß sie irreversibel ist, zeigt Gruppe c. Obgleich wieder mit reinem  $\frac{1}{5}$  Ringer gespült wurde, hat die Durchlässigkeit sogar noch zugenommen. Auch in diesem Konzentrationsbereich lieferten die übrigen Versuche ein übereinstimmendes Ergebnis.

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen: Permeabilitätsmessungen nach dem *Gildemeisterschen* Wechselstromverfahren ließen drei Konzentrationsbereiche der Alkoholwirkung erkennen. Direkte Bestimmungen der übergetretenen Elektrolytmengen mit der Leitfähigkeitsmethode lieferten ein gleiches Resultat.

Am Schluß dieses Abschnittes sei noch eine kritische Besprechung des angewandten Verfahrens gegeben. Die zu messende Leitfähigkeit wird geändert (genügende Temperaturkonstanz vorausgesetzt): 1. durch Einwandern von Ionen in die Innenlösung, 2. durch Einwandern des Alkohols, 3. durch Ein- oder Abwandern des Wassers. Der Punkt 1 soll quantitativ erfaßt werden, 2 und 3 werden dabei als Fehlerquellen das Ergebnis

trüben. Das Einwandern von Alkohol wird bei sonst gleichen Verhältnissen die Leitfähigkeit senken, d. h. also eine Durchlässigkeitsverminderung für Elektrolyte vortäuschen. Die bei kleinen und hohen Konzentrationen gefundene Permeabilitätssteigerung wird deshalb in Wirklichkeit nur noch höher sein können, als es die Messung zeigt. Schwieriger liegen die Verhältnisse bei mittleren Konzentrationen. Hier sind Befund und Fehlerwirkung gleichsinnig gerichtet. Trotzdem müssen wir annehmen, daß die beobachtete Durchlässigkeitssenkung reell ist, denn erstens ist die Hautpermeabilität für Alkohol sehr hoch, so daß sich die anfangs bestehende Konzentrationsdifferenz bald ausgeglichen haben wird. Im stationären Zustand wird aber unsere Messung praktisch nicht mehr beeinflußt. Auch aus diesem Grunde haben wir die Werte der ersten 10 Min. nicht in die Tabelle aufgenommen. Zweitens zeigte der beobachtete Effekt deutliche individuelle Schwankungen, indem er manchmal stärker, manchmal schwächer in Erscheinung trat, was von einem rein physikalischen Vorgang nicht zu erwarten wäre. Drittens konnten wir die permeabilitätssenkende Wirkung dieser Konzentrationen auch mit dem Natriumrhodanidverfahren (*Gerstner*<sup>1</sup>) nachweisen, für das diese Fehlerquellen nicht gelten. Dabei wurde die Haut auf ein Glasröhrchen gebunden, das mit Ringer gefüllt wurde. Außen befand sich eine Natriumrhodanidlösung. Der Übertritt dieser Ionen in die Innenlösung wurde nach Zusatz von Ferrichlorid colorimetrisch bestimmt. Mit dieser sehr anschaulichen Methode ließ sich die durchlässigkeits-senkende Wirkung mittlerer und die -steigernde Wirkung hoher Propylalkoholkonzentrationen einwandfrei nachweisen. Um den Einfluß kleiner Konzentrationen zu erfassen, war dies Verfahren zu ungenau. Die gefundenen Bereiche stimmten völlig mit denen überein, die die beiden hier angewandten Methoden ergaben. Die zweite Fehlermöglichkeit, das Wandern des Wassers ist in ihrer Bedeutung schwer zu überblicken. Eine so verstärkte Einwanderung von Wasser in die Innenlösung unter dem Einfluß mittlerer Alkoholkonzentrationen, daß es zu der beobachteten relativen Leitfähigkeitsverminderung kommt, ist wohl kaum anzunehmen. Außerdem spricht das übereinstimmende Ergebnis der drei angewandten Verfahren dagegen.

Vom rein methodischen Standpunkt aus betrachtet, können wir im Inhalt dieser Arbeit einen weiteren Beweis für die Leistungsfähigkeit der *Gildemeisterschen* Wechselstrommethode erblicken. Offenbar führt sie nämlich sehr viel weiter, als die beiden anderen Verfahren. Bei ihnen erfassen wir nur die in einem bestimmten Zeitraum (Zeitverfahren) aus der Haut austretenden Ionen, und den steigenden oder verminderten Einfluß des Alkohols auf diesen Vorgang. Über die Natur der eigentlichen Narkoticumwirkung auf die semipermeablen Zellgrenzflächen

<sup>1</sup> *Gerstner, H.*: Arch. f. exper. Path. **193**, 211 (1939).

erhalten wir keine nähere Auskunft. Die *Gildemeistersche* Methode hält dagegen die Verhältnisse in einem bestimmten Augenblick fest (Momentverfahren). Für den Zeitpunkt, wo die Meßbrücke abgeglichen ist, enthalten die eingestellten Kapazitäts- und Wirkwiderstandswerte wichtige Aufschlüsse über die Ionenvorgänge an den Grenzflächen. Der Grad der Semipermeabilität, das Verhalten der elektrischen Doppelschichten, die Größe der Diffusionsvorgänge usw. gehen in die Meßwerte ein. Da sich wahrscheinlich die entscheidende Phase der Narkoticumwirkung gerade an diesen Grenzflächen abspielt, muß das Wechselstromverfahren wichtige Unterlagen zur Theorie der Narkose liefern können. Um aber aus den Meßgrößen diese Feinheiten lesen zu können, müssen wir erst eine so klare Vorstellung über die Verhältnisse an den semipermeablen Schichten haben, daß eine mathematische Formulierung möglich wird.

#### Zusammenfassung.

Der Einfluß steigender Alkoholkonzentrationen (Methyl- bis Amylalkohol) auf die Elektrolytpermeabilität der Froschhaut wurde untersucht:

1. mit dem *Gildemeisterschen* Wechselstromverfahren,
2. durch Leitfähigkeitsmessungen,
3. durch Bestimmung der Durchlässigkeit für das Rhodanion.

Die drei Methoden liefern ein völlig übereinstimmendes Ergebnis: Kleine Konzentrationen führen zu einer reversiblen Steigerung, mittlere zu einer reversiblen Verminderung und hohe zu einer irreversiblen Erhöhung der Durchlässigkeit.

---